

微小 RNA 对肝癌糖代谢调节机制的研究进展

常钰玲, 陈彻, 刘芳, 牛亚倩, 赵川
甘肃中医药大学临床医学院, 甘肃 兰州 730000

【摘要】 肝癌是最常见的恶性肿瘤之一, 并且发病率逐年增加, 尤其是在中国。尽管关于肝癌生物代谢过程的研究越来越多, 许多肿瘤抑制剂或癌基因的转录调控机制尚不清楚。微小 RNA (MicroRNAs, miRNAs) 是长约 19~25 个核苷酸的单链非编码 RNA, 可在转录后影响基因的表达和很多生物学过程, 包括肝癌糖代谢。糖代谢受多种基因, 分子形式的调节, 本文从两个方面系统阐释微小 RNA 对肝癌细胞糖代谢的影响, 并展望其在临床的应用。

【关键词】 微小 RNA; 肝癌; 糖代谢; 关键酶; 信号通路

Research progressions on the mechanism of microRNA regulation of glucose metabolism in Hepatocellular carcinoma

CHANG Yu-ling, CHEN che, LIU Fang, NIU Ya-qian, ZHAO Chuan

Gansu University of Chinese Medicine, School of Clinical Medicine, Lanzhou 730000, China

【Abstract】 Liver cancer is one of the most common malignant tumors in the world, and the incidence rate has increased year by year, especially in China. Although there are more and more studies on the biological metabolism of liver cancer, the transcription and regulation mechanism of many tumor inhibitors or oncogenes is still unclear. MicroRNA is a single-stranded non-coding RNA of about 19 to 25 nucleotides that can affect gene expression and many biological processes after transcription, including glucose metabolism of liver cancer. Glucose metabolism is regulated by various genes and molecular. This paper will explain the effects of miRNA on glucose metabolism in Hepatocellular carcinoma systematically from two aspects and looks forward to its clinical application.

【Key words】 MicroRNAs; Hepatocellular carcinoma; Glucose metabolism; Key enzymes; Signal pathway

前言

肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 居世界常见的恶性肿瘤第五位, 致死率第二位^[1]。不同的危险因素与肝细胞癌的发生相联系, 主要包括环境与遗传因素。环境因素包括 HBV、HCV、酒精、黄曲霉素 B1、吸烟等; 遗传因素相当复杂, 有长链非编码 RNA、核苷酸多态性 (SNPs)^[2]、微小 RNA^[3] 等。肝癌发生发展过程中, 在肝损伤早期主要由氧化磷酸化过程为肝癌细胞提供氧气, 但是到了肝癌中晚期, 只能由糖酵解过程获得充足的能量, 即 ATP^[4]。

糖代谢主要是指葡萄糖在体内的一系列复杂的化学反应, 其分解代谢方式在很大程度上受氧供应状况的影响。在缺氧时, 葡萄糖进行糖酵解生成乳酸; 在供氧充足

时, 葡萄糖进行有氧化生成 CO₂ 和 H₂O; 此外, 葡萄糖也可进入磷酸戊糖途径等进行代谢, 以发挥不同的生理作用^[5]。从氧化磷酸化到糖酵解的再调节是癌细胞发育的重要特征之一^[6], 肝癌细胞表现为不寻常的代谢表型, 肿瘤对糖酵解的依赖程度较大, 即使在氧气充足的情况下, 也会随着氧化磷酸化作用的减少而进行, 这种现象在 80 年前被定义为有氧糖酵解或瓦伯格效应 (Warburg 效应)^[7], 其优势在于可以减少线粒体活性氧的产生。

微小 RNA (MicroRNAs, miRNAs) 为内源性单链 (长 19~25 核苷酸) 非编码 RNA, 广泛存在于真核细胞中, 在转录及转录后的翻译中起作用, 是细胞增殖、细胞间信号通路传导、细胞坏死、细胞分化、自噬和细胞代谢等生物学过程的调节因子^[8]。微小 RNA 作为负性调节靶基因的调控子, 与靶基因的 3' 非翻译区 (3' untranslated regions, 3'-UTR) 完全或不完全互补结合, 从而导致靶基因的直接降解或翻译受阻^[9], 据估计微小 RNA 调节大约 30% 基本基因的表达。微小 RNA 是肝细胞癌的重要调节因子, 与癌基因、肿瘤抑制剂相互作用, 并在癌细胞中诱导肝糖代谢重

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81460456)

作者简介: 常钰玲, 在读研究生, E-mail: 1936017408@qq.com;

通讯作者: 陈彻, 教授, 硕士生导师, E-mail: chen72123@163.com

组,miR-183、miR-34、miR-210、miR-96、miR-199a-1-5p和miR-224等在肝癌中表达异常。同时微小RNA调节糖代谢的很多不可逆过程,miR-421、miR-494、miR-152、miR-148a、miR-148b、miR-19a、miR-299-5p等参与三羧酸循环;miR-143、miR-122和miR-15a/16-1是糖酵解过程的重要调节因子。总的来说,大量证据表明微小RNA通过各种分子信号通路和关键酶调节肝癌糖代谢进而调节肝癌细胞的发育,本文讨论微小RNA对肝癌糖代谢可能调节机制。

1 关键酶

1.1 微小RNA与葡萄糖六磷酸脱氢酶 葡萄糖六磷酸脱氢酶(G6PD)是磷酸戊糖途径(PPP)的限速酶,在肝癌中其表达显著上调^[10]。Hu等人^[11]研究表明,经miR-1转染的癌细胞G6PD活性降低,因此PPP过程产生的还原型辅酶II(NADPH)含量减少,NADPH的减少和随之增加的活性氧(ROS)对细胞造成很大损伤,这是肝癌发生的关键步骤^[12]。miR-122是一种高度保守的肝脏特异性微小RNA,也是一种新型的肝癌抑制剂。在肝癌中,miR-122与G6PD水平存在明显的负相关关系,表明miR-122可能通过抑制G6PD而起对PPP过程的调节作用^[13]。

1.2 微小RNA与乳酸脱氢酶 乳酸脱氢酶A(LDHA)催化糖酵解的最后一个关键步骤,催化乳酸脱氢生成丙酮酸,与包括肝癌在内的多种癌症的进展、预后相联系,其表达下调能显著抑制肝癌细胞的入侵、增殖、迁移和有氧糖酵解^[14]。文献表明,LDHA为miR-34a的直接目标在肿瘤代谢中发挥着重要的作用,miR-34a是抑制肿瘤的关键调节因子,也是糖代谢的负性调节因子,可以负性调节LDHA的表达,从而抑制LDHA依赖的肝癌细胞的葡萄糖摄取、细胞增殖和浸润^[15]。Fang等人^[16]通过荧光素酶报告分析表明,LDHA是miR-383的靶目标,且miR-383作为肿瘤抑制剂通过LDHA来抑制肝癌糖酵解进而抑制肝癌细胞增殖。

1.3 微小RNA与丙酮酸激酶 丙酮酸激酶(PKM)是糖酵解的最后一个限速酶,将磷酸从磷酸烯醇式丙酮酸转移至腺苷二磷酸(ADP),从而产生丙酮酸和ATP^[17]。PKM对糖酵解和细胞增殖有直接影响,控制糖酵解的最后一步,其调节作用是将细胞内的信号输入与细胞的代谢状态结合起来^[18]。Xu等人^[19]研究表明miR-122是一种肿瘤抑制剂也是肝癌中的一个预后生物标志物,且miR-122在肝癌中的表达明显低于正常肿瘤邻近组织中的水平,通过下调PKM2的表达诱导细胞凋亡和生长停止。miR-4417在包括肝癌在内的许多癌症中表达都上调,可以调节PKM磷酸化过程促进肝癌细胞的生长^[20]。

1.4 微小RNA与乙糖激酶 乙糖激酶(HK)是糖酵解过程的第一个限速酶,以ATP依赖的方式催化葡萄糖使之磷酸化成为葡萄糖6-磷酸,受多个miRNA的调节^[21]。己糖激酶2(HK2)在人类肝癌^[22]和胶质母细胞瘤细胞^[23]中合成

明显增加,通过使葡萄糖磷酸化有助于线粒体中ATP的形成,从而使癌细胞具有高度糖酵解的表型和丰富的生物合成前体,这与患者整体生存率低有关。MicroRNA-199a-5p与肝癌恶性表型密切相关,是人类肝癌中葡萄糖代谢的重要调节因子,可直接作用于30个未翻译的HK2区域,从而抑制葡萄糖的消耗、乳酸产生、葡萄糖-6-磷酸和ATP水平以及肝癌发生发展^[7]。

2 信号通路

2.1 Stat3信号通路 Stat3信号通路能够调节细胞增殖、凋亡和血管生成,在肝癌组织中通常过表达,与肝癌的临床分期和分级呈正相关^[24],作为肿瘤中常见的信号转导途径经常被过度激活,其过度激活与各种肿瘤的复发和转移有关。stat3信号通路调节各种基因对细胞刺激的反应,在细胞生长和凋亡等许多细胞过程中起着关键作用,高血糖条件下,Stat3在人肝癌细胞中连续表达。microRNA-543作为肿瘤抑制剂,通过stat3信号通路抑制肝癌生长并诱导其凋亡^[25]。Wang等人^[26]研究表明,miR-23a是糖异生过程关键酶葡萄糖六磷酸酶(G6PC)的靶目标,STAT3信号通路可以激活或抑制其表达,因此stat3信号通路可以通过miR-23a使G6PC下调抑制肝糖异生。

2.2 p53信号通路 p53既是糖酵解的负性调节因子,也是线粒体呼吸的诱导因子,P53信号通路对糖酵解的影响可以通过降低果糖-2,6,2-磷酸的含量,并将葡萄糖导向磷酸戊糖途径从而抑制糖酵解的速率,也可以通过对葡萄糖和乳酸转运剂的负调节来实现^[27]。另外,P53信号通路可以通过抑制人源葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)和人源葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)的表达而限制葡萄糖的摄取^[28]。Huang等人^[29]研究发现,一些微小RNA可以影响p53信号通路的功能状态,例如miR-23a的表达与肝癌细胞系中p53的功能状态有关,而肝癌细胞系中miR-23a的表达依赖于p53,这些微小RNA对p53的作用为肝癌细胞的代谢影响提供了线索。

2.3 c-Myc信号通路 c-Myc信号通路可以调节核苷酸代谢、DNA复制、核糖体和线粒体生成等过程的基因表达,在40%至60%的早期肝癌样本中均发现了c-myc原癌基因的扩增^[30]。过去的研究表明,在c-MYC过表达的肝癌中与正常组织相比糖酵解代谢速率增加,而微小RNA是新的c-Myc信号通路的活性调节因子^[31]。文献表明,microRNA-543可以通过c-myc信号通路影响肝癌的发生发展^[22],miR-101也可以通过c-Myc信号通路很有效地抑制肝癌的发展^[28]。Li等人^[32]研究表明,miR-17-92和miR-106b-25簇都是以c-myc信号通路依赖的方式降低了这些miRNA在肝癌中的表达。

2.4 AKT信号通路 PI3K/AKT/mTOR通路是细胞内信号通路,在各种类型的癌细胞中往往被激活,对细胞自噬有重要作用,同时,它也在细胞增殖、生长、存活、蛋白质合成、糖代谢过程中起重要调节作用^[33]。miR-375参与胰岛

素分泌在胰腺中发现,可调节肝癌的生长,并且在很大程度上抑制 AKT 信号通路依赖的肝癌形成^[34]。Fang 等人^[35]研究表明,miR-7 既可作为癌基因又可作为肿瘤抑制剂,其作用如一把双刃剑,在肝癌组织中受到较低的调控。miR-7 可以通过激活 AKT 信号通路,可以提高有氧糖酵解的水平,抑制肝癌细胞的增殖和转移。

小结

肝癌是常见的恶性肿瘤之一,其进展及转移迅速,病死率高,预后极差。手术切除仍然是目前治疗肝癌最有效的方法,但是手术只能切除可见的肿块,对于一些不可见的还有微小的转移则束手无策。使用化疗方法治疗肝癌的挑战之一是因为肝癌是一个异质性的疾病,其发生涉及多种基因的改变。生物治疗可能成为治疗肝癌的突破点,微小 RNA 表达的下调是肝癌细胞的一个典型特征。肝癌中一些微小 RNA 的表达可以调节葡萄糖代谢,尽管这些 MiRNA 可能只是作为一个微调机制,但是多个微小 RNA 的协同作用可能导致肝癌糖代谢特定的重大代谢改变。因此,微小 RNA 作为肝癌治疗靶目标的主要优点之一是,针对一个微小 RNA 可以同时影响多个基因和信号级联。

微小 RNA 通过调节基因的表达来参与控制肝癌的糖代谢,这些基因表达形成的蛋白质或直接调节代谢过程,或间接调节代谢酶的表达从而起到调节作用。然而,目前微小 RNA 对肝癌糖代谢调节机制的研究还不是很透彻,微小 RNA 与相关的关键酶、基因、信号通路共同作用对肝癌糖代谢的影响,所涉及的很多分子信号通路需要进一步研究。尽管如此,微小 RNA 分子作为靶物质的策略对肝癌的治疗仍然是可行的。因此我们需要进一步了解清楚微小 RNA 对肝癌糖代谢的调节机制,为临床推广有效的肝癌治疗方案提供有力的理论依据,也为针对信号靶分子的药物、提高药物治疗肝癌的效率、降低治疗的毒副作用、维持糖代谢平衡等方面提供有价值的参考依据。

参考文献

- [1] Rebecca L, Siegel, Kimberly, et al. Cancer Statistics, 2019[J]. American Cancer Society, 2019, 69(1):7-34.
- [2] Wang BG, Lv Z, Ding HX, et al. The association of lncRNA-HULC polymorphisms with hepatocellular cancer risk and prognosis[J]. Gene, 2018, 670:148-154.
- [3] Chan B, Manley J, Lee J, et al. The emerging roles of microRNAs in cancer metabolism[J]. Cancer Letters, 2015, 356(2):301-308.
- [4] Taichiro N, Nadège B, Aaron D, et al. A switch in the source of ATP production and a loss in capacity to perform glycolysis are hallmarks of hepatocyte failure in advanced liver disease[J]. Journal of Hepatology, 2014, 60(6):1203-1211.
- [5] Yan Li, Lin SH, Li L, Tang Z, et al. PDSS2 deficiency induces hepatocarcinogenesis by decreasing mitochondrial respiration and reprogramming glucose metabolism [J]. Cancer Research, 2018, 78(16):4471-4481.
- [6] Ke S, Zhang F, Wang W, et al. Multiple Target-Specific Molecular Imaging Agents Detect Liver Cancer in a Preclinical Model[J]. Current Molecular Medicine, 2012, 12(8):944-951.
- [7] Guo WJ, Qiu ZP, Wang ZC, et al. MiR-199a-5p Is Negatively Associated With Malignancies and Regulates Glycolysis and Lactate Production by Targeting Hexokinase 2 in Liver Cancer [J]. Hepatology, 2015, 62(4):1132-1143.
- [8] Chen B, Li HB, Zeng X, et al. Roles of microRNA on cancer cell metabolism[J]. Journal of Translational Medicine, 2012, 10(1):228-238.
- [9] Hung J H, Li CH, Ye CH, et al. MicroRNA -224 down-regulates Glycine N-methyltransferase gene expression in Hepatocellular Carcinoma [J]. Scientific Reports, 2018, (8)1:12284-12296.
- [10] Hong X, Song R, Song H, et al. PTEN antagonises Tc11/hnRNPK-mediated G6PD pre-mRNA splicing which contributes to hepatocarcinogenesis [J]. Gut, 2014, 63(10):1635-1647.
- [11] Hu T, Chang YF, Zhan XG, et al. miR-1 inhibits progression of high-risk papillomavirus associated human cervical cancer by targeting G6PD[J]. Oncotarget, 2016, 7(52):86103-86116.
- [12] Ryan KR, Tasneem M, Samson TJ. Regulation of Glucose Metabolism in Hepatocarcinogenesis by MicroRNAs [J]. Gene Expression, 2014, 6(2):85-92.
- [13] Juan MB, Ryan R, Maria J G, et al. The role of miR-122 in the dysregulation of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) expression in hepatocellular cancer [J]. Scientific Reports, 2018, 8(1):9105-9115.
- [14] Zhang HF, Wang YC, Han YD, et al. MicroRNA-34a inhibits liver cancer cell growth by reprogramming glucose metabolism [J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(3):4483-4489.
- [15] Zhang R, Su J, Xue SL, et al. HPV E6/p53 mediated down-regulation of miR-34a inhibits Warburg effect through targeting LDHA in cervical cancer [J]. American Journal Of Cancer Research, 2016, 6(2):312-320.
- [16] Fang ZX, He LQ, Jia H, et al. The miR-383-LDHA axis regulates cell proliferation, invasion and glycolysis in hepatocellular cancer [J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2017, 20(2):187-192.
- [17] Andres ML, Li XL, Hu JJ, et al. Glucose Catabolism in Liver Tumors Induced by c-MYC Can Be Sustained by Various PKM1/PKM2 Ratios and Pyruvate Kinase Activities [J]. Tumor and Stem Cell Biology, 2017, 77(16):4355-4363.
- [18] Israelsen WJ, Vander Heiden MG. Pyruvate kinase: Function, regulation and role in cancer [J]. Seminars In Cell & Developmental Biology, 2015, 43: S1084952115001482.
- [19] Xu QR, Zhang MQ, Tu JF, et al. MicroRNA-122 affects cell aggressiveness and apoptosis by targeting PKM2 in human hepatocellular carcinoma [J]. Oncology Reports, 2015, 34(4):2054-2064.

- [20] Song LJ, Zhang WJ, Chang ZW, et al. miR -4417 Targets Tripartite Motif -Containing 35 (TRIM35) and Regulates Pyruvate Kinase Muscle 2 (PKM2) Phosphorylation to Promote Proliferation and Suppress Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Cells [J]. *Medical Science Monitor*, 2017, 23: 1741-1750.
- [21] Fang R, Xiao T, Fang Z, et al. miR -143 regulates cancer glycolysis via targeting hexokinase 2 [J]. *Biology Chemical*, 2012, 287(27):23227 - 23235.
- [22] Kwee SA, Hernandez B, Chan O. Choline kinase alpha and hexokinase -2 protein expression in hepatocellular carcinoma: association with survival [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (10):2012-2020.
- [23] Wolf A, Agnihotri S, Micallef J, et al. Hexokinase 2 is a key mediator of aerobic glycolysis and promotes tumor growth in human glioblastoma multiforme [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2011, 208 (2):313-326.
- [24] Wu XQ, Dai Y, Yang Y C, et al. Emerging role of miRNAs in regulating macrophage activation and polarization in immune response and inflammation [J]. *Immunology*, 2016, 148 (3): 237-248.
- [25] Xiu DH, Wang DW, Wang J, et al. MicroRNA-543 suppresses liver cancer growth and induces apoptosis via the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Oncology Letters*, 2019, 17 (2): 2451-2456.
- [26] Wang B, Shu H, Wendy F, et al. Stat3-Mediated Activation of MicroRNA-23 a Suppresses Gluconeogenesis in Hepatocellular Carcinoma by DownRegulating Glucose -6 -Phosphatase and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma, Coactivator 1 Alpha[J]. *Hepatology*, 2012, 56(1):186-197.
- [27] Luca DL, Rolando V, Fabio C, et al. Forcing ATGL expression in hepatocarcinoma cells imposes glycolytic rewiring through PPAR - α /p300 -mediated acetylation of p53 [J]. *Oncogene*, 2018, 26:1-16.
- [28] Schwartzenberg -Bar -Yoseph F, Armoni M, Karnieli E. The tumor suppressor p53 down -regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression (J). *Cancer Research* , 2004, 64 (7):2627-2633.
- [29] Huang FY, Wong KH, Seto WK, et al. Estradiol induces apoptosis via activation of miRNA -23 a and p53: implication for gender difference in liver cancer development [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(33):34941-34952.
- [30] Tao JY, Ji JF, Li XL, et al. Distinct anti -oncogenic effect of various microRNAs in different mouse models of liver cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(9) :1977-1988.
- [31] Kaposi-Novak P, Libbrecht L, Woo HG, et al. Central role of c -Myc during malignant conversion in human hepatocarcinogenesis [J]. *Cancer Research*, 2009, 69(7):2775 - 2782.
- [32] Li SG, Shi QW, Yuan LY, et al. C-Myc-dependent repression of two oncogenic miRNA clusters contributes to triptolide - induced cell death in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2018, 37(1):51-64.
- [33] Yap TA, Garrett MD, Walton MI, et al. Targeting the PI3K - AKT -mTOR pathway: progress, pitfalls, and promises [J]. *Current Opinion Pharmacology*, 2008, 8(4):393 - 412.
- [34] Yan JW, Lin JS, He XX. The emerging role of miR -375 in cancer[J]. *International Journal of Cancer*, 2014, 135(5):1011 - 1018.
- [35] Fang YX, Xue JL, Shen Q, et al. MicroRNA-7 Inhibits Tumor Growth and Metastasis by Targeting the Phosphoinositide 3 - Kinase/Akt Pathway in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Hepatology*, 2012, 55 (6):1852-1862.