

综述

MiRNA调控IGFBPs参与肿瘤发生的研究进展

李雨婷, 周晓霞*

(厦门大学附属心血管病医院, 厦门大学医学院心血管病研究所, 厦门市心血管疾病重点实验室, 厦门 361015)

摘要: 作为一类广泛存在于真核细胞中的RNA分子, 微小RNA(microRNA, miRNA)在生物体内的基因表达调控、生长发育等基本生命过程中发挥着不可替代的重要作用, 与人类疾病密切相关。胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins, IGFBPs)是一类结合和调节胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)生物活性的蛋白质, 在肿瘤中通过IGF依赖或非依赖的机制扮演着至关重要的角色。在肿瘤中, IGFBPs和miRNA的异常表达与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等生物学行为密切相关。IGFBPs能够作为miRNA的直接靶因或者下游信号分子, 参与多种疾病的发生与发展。该文总结了miRNA在脑、胃肠道、肝胆、妇科等多种肿瘤性疾病中对IGFBPs的调控作用, 以期对相关疾病的临床诊断、预后生物标志物或治疗靶点等的探索提供全面、专业的参考。

关键词: 微小RNA; 胰岛素生长因子结合蛋白; 肿瘤

Research progress on miRNA regulation of IGFBPs involved in tumorigenesis

LI Yuting, ZHOU Xiaoxia*

(Xiamen Cardiovascular Hospital, Xiamen University; Institute of Cardiovascular Disease, Xiamen University School of Medical; Xiamen Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Xiamen 361015, China)

Abstract: As a class of RNA molecules widely existing in eukaryotic cells, microRNA plays an irreplaceable and important role in the regulation of gene expression, growth and development and other basic life processes in organisms, which is closely related to human diseases. Insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) is a class of proteins that binds to insulin-like growth factor (IGF) and is involved in the regulation of IGF. It plays an important role in tumors through IGF-dependent or non-IGF-dependent mechanisms. The abnormal expression of IGFBPs and miRNA in tumors is closely related to the proliferation, invasion and metastasis of tumor cells. IGFBPs act as direct target genes or downstream signaling molecules of miRNAs and are involved in the development and progression of various diseases. This review summarizes the regulatory effects of miRNA on IGFBPs in various of neoplastic diseases such as brain, gastrointestinal tract, hepatobiliary, and gynecological diseases, with a view to providing a comprehensive and professional reference for the exploration of clinical diagnosis, prognostic biomarkers, or therapeutic targets for related diseases.

Key Words: microRNA; insulin growth factor binding protein; tumor

收稿日期: 2023-02-10

基金项目: 福建省青年科技人才创新项目(2018D0025)

第一作者: E-mail: 892679620@qq.com

*通信作者: E-mail: zxx1290@163.com

微小RNA(microRNA, miRNA)大多数以单拷贝、多拷贝或基因簇的形式存在,在不同组织及不同发育阶段的表达水平都有明显的差异,可以通过靶向mRNA介导其降解或抑制其翻译,对真核基因表达具有广泛的调控作用,miRNA的功能异常与多种疾病(包括肿瘤)的发生和发展密切相关^[1,2]。胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding proteins, IGFBPs)是一组具有同源结构的功能蛋白家族,是胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)的重要调控因子。在肿瘤中,IGFBPs的表达水平发生了改变,进而影响了IGF的生物学活性和肿瘤的发生与发展^[3,4]。目前已有研究表明,miRNA与IGFBPs具有密切的联系,一些miRNA通过靶向IGFBP并调控其表达水平,影响了IGF的生物学活性和肿瘤的进程^[5]。因此,研究miRNA对IGFBPs的调控机制在肿瘤中的作用,可以深入了解肿瘤的分子机制,为肿瘤的早期诊断和治疗提供新的思路和方法。综述当前该领域的研究进展,对于进一步深入研究miRNA对肿瘤的调控机制具有重要的理论意义和应用前景。

1 MiRNA概述

MiRNA是由内源性基因编码的长度约为21~25 nt的单链小分子RNA,高度保守,其中50%定位于易发生结构改变的染色体区域,参与基因转录后的表达调控,被称为转录后调节器。MiRNA最初起源于初级miRNA(pri-miRNAs)的转录,随后在细胞核内经过RNA聚合酶III(Drosha酶)-双链RNA可吸附蛋白(Digeorge critical-8 DGCR8)复合物加工成具有茎环结构的前体miRNA(pre-miRNA)^[6,7],之后pre-miRNA在Exportin-5复合物的作用下被转运出胞核进入胞质中,进一步在Dicer酶和辅助因子反式激活应答RNA结合蛋白(TAR RNA binding proteins, TRBP)的协同作用下被加工成双链miRNA。在解螺旋酶的作用下双链被分离,一条被降解,另一条被装配到RNA诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)中,成为功能性的miRNA(图1),成熟miRNA的种子区根据碱基配对原则与靶mRNA的3'非翻译区(untranslated region, UTR)结合,诱导靶mRNA降解或抑制其翻译^[8]。

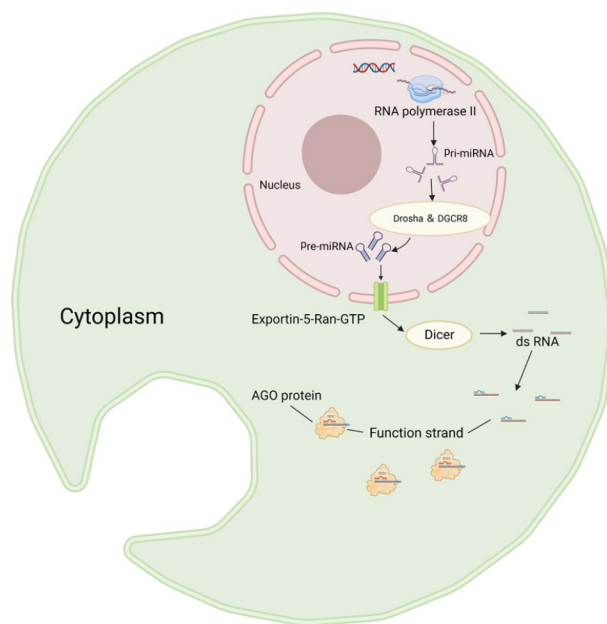


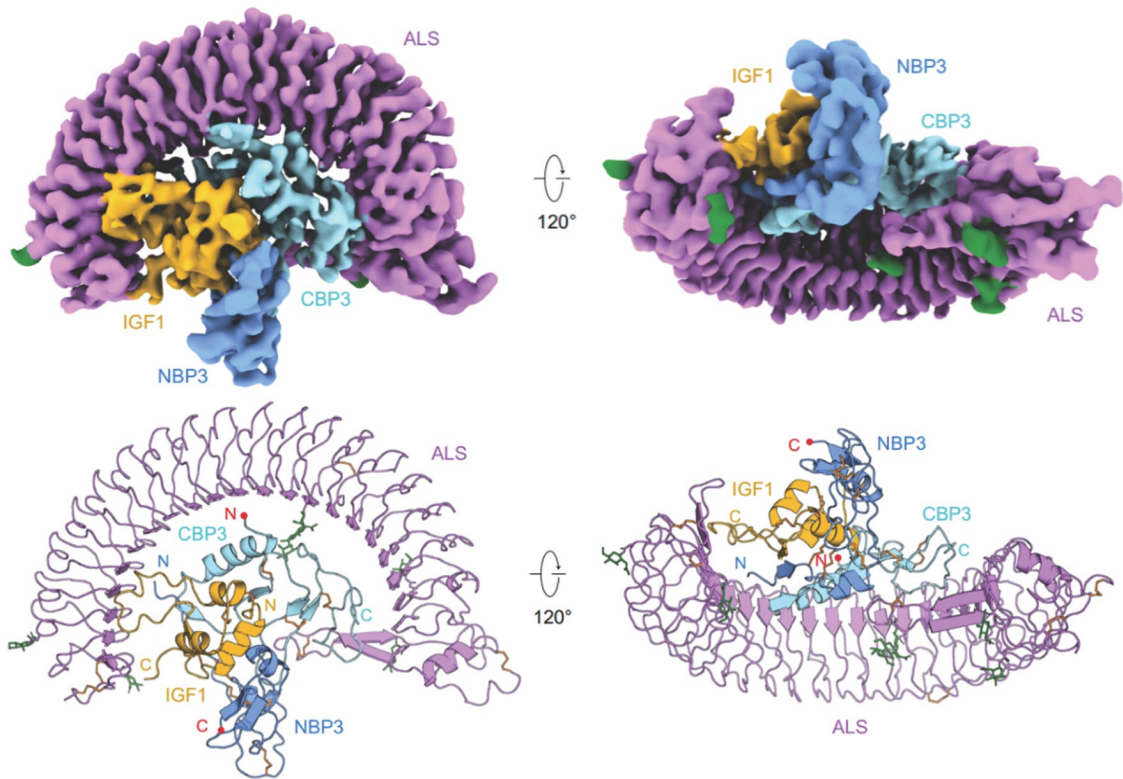
图1 成熟miRNA和RISC的形成过程

2 IGFBPs家族简介

IGFBPs是一组具有同源结构的功能蛋白家族,能够与IGF结合,参与调控IGF的生物学活性(表1)。目前共发现15个成员,包括传统意义上的IGFBP-1至IGFBP-6及胰岛素生长因子结合蛋白相关蛋白(insulin-like growth factor binding protein related protein, IGFBP-rP),即IGFBP-7至IGFBP-15。IGFBP-rP在结构上与IGFBPs家族成员具有相似的N端结构域,但与IGF的亲合力明显降低,因此,也被称为IGFBPs超家族^[9]。其中,IGFBP-7(IGFBP-rP1)具有一定的特殊性,它对胰岛素的亲合力非常高,具有与其他人源IGFBPs家族成员高度相似的氨基酸序列,能特异性地结合IGF I和IGF II。在循环中,IGF与IGFBPs结合形成二元复合物或者与IGFBP-3、IGFBP-5及酸不稳定亚单位(acid-labile subunit, ALS)形成大分子的三元复合物,大多数IGF以三元复合物的形式存在(图2)。二元复合物可以跨越脉管系统,将IGF运送至组织中,抑制IGF的功能,而与ALS结合的大分子复合物因无法跨越脉管系统最终成为IGFs在循环中的主要储存库。虽然大部分的IGFBPs都与IGF相结合进而发挥一定的功能,但目前也发现IGFBPs具有独立于IGF的功能,即可以通过IGF依赖和IGF非依赖的机制发挥作用^[10]。

表1 IGFBPs家族的特征

IGFBP	来源	分布	特点	功能	参与疾病	参考文献
IGFBP-1	肝脏、肾脏、子宫	主要分布在肝脏中	存在磷酸化、部分磷酸化、非磷酸化三种不同形式	抑制或增强IGF的作用	糖尿病、骨骼肌分化、胃癌、肿瘤、子痫前期、胎儿生长受限等	[11,12]
IGFBP-2	多种神经组织合成	多种生物体液和脊椎动物的组织中	胚胎期丰度最高, 出生后显著下降, 循环中第二丰富的IGFBP	抑制IGF作用	脑相关疾病、成骨分化等	[13,14]
IGFBP-3	肝脏非实质细胞合成	主要存在于血液中	血清中含量最高的IGFBP	抑制或增强IGF的作用	肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、大肠癌、肾母细胞瘤等	[15]
IGFBP-4	多种组织均可合成	多组织广泛表达	以糖基化或非糖基化的形式存在, 是细胞内最小的IGFBP	主要抑制IGF作用	糖尿病、脑疾病、胎儿生长和黑色素瘤等	[16,17]
IGFBP-5	多种组织均可合成	多组织中广泛表达	IGFBPs家族中最保守的	抑制或增强IGF的作用	癌变、硬化、心脏、衰老、大脑相关疾病等	[18-20]
IGFBP-6	肝脏	多组织中广泛表达	与IGF II的亲合力远高于IGF I	相对特异的IGF II抑制剂	血管生成、结直肠癌、卵巢癌等	[21]
IGFBP-7	多种组织均可合成	广泛表达	又称为胰岛素生长因子结合蛋白相关蛋白, 但氨基酸序列与其它人源IGFBPs家族成员高度相似, 归属存在争议	IGFBPs家族中与胰岛素结合能力最强	食管癌、肝癌、肺癌等多种恶性肿瘤	[22,23]



ALS、IGFBP-3(NBP3)的N端结构域、IGFBP-3的C端结构域(CBP3)和IGF I 分别为紫色、蓝色、青色和黄色标注, NBP3的C端和CBP3的N端用红点标记, 二硫桥(橙色) N-连接的聚糖(绿色)显示为棒状

图2 人IGF I /IGFBP-3/ALS三元复合物示意图^[15]

3 MiRNA调控IGFBPs在肿瘤发生中的作用

目前, 手术切除仍然是大部分肿瘤最常见的治

疗策略。然而, 对于恶性程度较高的肿瘤, 如浸润性的胶质母细胞瘤, 通常会生长到正常的脑组织中, 经过手术能够完全切除的概率较低, 而且

即使低级别的胶质瘤,术后也依然存在不同的复发特征^[24]。侵入性的治疗无法做到完全根除肿瘤,同时给病人带来了巨大的痛苦,并且开放性的伤口也增加了感染风险,存在术后恢复慢、需要精心护理等多重困难。鉴于此,非侵入性的治疗模式是一个值得探索的新方向。MiRNA在肿瘤的诊断和治疗中起着重要的作用,且可通过采集血液、尿液、唾液等非侵入性的方式获得,探究其下游作用机制对于肿瘤性疾病的诊治具有长远意义,本部分将重点综述不同肿瘤中的miRNA对其下游信号分子IGFBPs的调控机制。

3.1 脑部肿瘤

脑肿瘤是一种神经系统疾病。由于发生部位特殊,严重危害人类生命健康,发病率以及复发率都在逐年升高。随着非编码RNA研究热潮的到来,越来越多的miRNA在脑肿瘤中的作用机制也在不断被揭示,在未来或有望成为治疗脑部肿瘤的新药物靶点^[25]。

多形胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是神经系统恶性程度最高、最常见的星型细胞瘤,属于脑部恶性肿瘤的一种^[26],多种miRNA参与了其进程^[27]。Li等^[28]的研究表明,miR-491-3p与IGFBP-2的3'-UTR存在结合位点,二者表达水平在人胶质瘤细胞(U251)中呈显著的负相关,miR-491-3p能部分通过下调IGFBP-2抑制U251细胞侵袭。胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)是恶性胶质瘤进展和复发的驱动力,可能来源于神经干细胞,而IGFBP-2在神经干细胞中高表达,并且参与了神经干细胞的增殖分化过程^[29],过表达IGFBP-2后,miR-491-3p也失去了对GSCs细胞增殖的抑制作用。由此可知,miR-491-3p可部分靶向IGFBP-2以协调控制癌症的关键特征:增殖、侵袭和干细胞增殖。Lee等^[30]在GBM生存预期较差的患者中发现*IGFBP-2*基因明显下调,而IGFBP-2已确定可以作为GBM患者生存期的独立预测因子^[31]。通过分析发现,miR-302b的靶基因核因子IA(nuclear factor IA, *NFIA*)可以与IGFBP-2启动子结合,并在转录水平上提高IGFBP-2的表达。过表达miR-302b降低了IGFBP-2的启动子活性,也减弱了NFIA与IGFBP-2的结合。而miR-302b在胶质瘤细胞中的表达水平显著低于原代星形胶质细胞中的

水平,并剂量依赖性地诱导人脑星形胶质母细胞瘤细胞(U87-MG)凋亡。因此,在胶质瘤细胞中,miR-302b通过抑制靶基因*NFIA*的调控网络,导致IGFBP-2降低,进而诱导了胶质瘤细胞的凋亡。

在肿瘤治疗领域中,miRNAs对IGFBP的调控发挥着重要的作用,为癌症的药物治疗提供了新的思路和方法。Chen等^[32]发现,从啤酒花中提取的一种异戊烯类黄酮化合物黄腐酚,能够诱导U87-MG细胞中miR-204-3p上调。过表达miR-204-3p可以通过调控其靶基因*IGFBP-2*,以caspase依赖性的凋亡途径诱导胶质瘤细胞死亡。进一步研究发现,IGFBP-2能够通过介导Akt/Bcl-2通路促进胶质瘤细胞增殖,表明miR-204-3p靶向IGFBP-2信号通路在黄腐酚诱导GBM细胞凋亡过程中具有关键作用。

脑膜瘤是发生于环绕大脑和脊髓的脑蛛网膜层的肿瘤,大多数是良性的,但III级脑膜瘤的复发和死亡风险非常高。有研究表明,一种天然黄酮醇类物质槲皮素可通过与II型雌激素结合抑制脑膜瘤细胞增殖、调节细胞生长^[33]。Hu等^[34]发现,用槲皮素处理脑膜瘤细胞(HBL-52)后,miR-197、Bax蛋白表达增加,Bcl-2表达下降,导致细胞活力下降、凋亡增加。双荧光素酶实验表明,*IGFBP-5*作为miR-197的靶基因参与了这一调控过程,但槲皮素对Bcl-2和Bax的影响是否通过激活miR-197/*IGFBP-5*信号通路介导,还需要进一步的研究来证实。

MiRNA的作用机制多元化,可以抑制或者促进肿瘤进程。研究表明,miR-21属于致癌基因,在人GBM细胞系和肿瘤组织中高表达,与患者生存期呈负相关^[35]。*IGFBP-3*作为miR-21新的靶基因,与miR-21表达呈负相关,IGFBP-3表达升高与患者较好的生存期相关,过表达IGFBP-3能够抑制肿瘤细胞增殖、抑制异种胶质瘤的成瘤。因此,miR-21通过抑制IGFBP-3的表达,促进了GBM的形成^[36]。

脑部肿瘤中最为棘手的当属GBM,由于位置特殊且对常规治疗有显著耐药性,GBM患者的预后很差,治愈率很低,寻找新的治疗靶点和有效的治疗工具是当前医学面临的挑战。在GBM患者中,IGFBP-1、IGFBP-2、IGFBP-3、IGFBP-4和

IGFBP-5 mRNA表达均显著上调, 但IGFBP-2、IGFBP-3、IGFBP-5与脑部肿瘤的发生关系最为密切^[37]。大脑中IGFBP-2含量丰富, 它的RGD结构域与GBM的进展和迁移有关^[38], 在预测GBM预后方面的潜力也逐渐凸显^[39], 术前血浆IGFBP-2水平是影响GBM患者预后的重要因素^[40]。而IGFBP-3的表达量与肿瘤分级呈正相关, IGFBP-3高表达预示着更短的总生存期, 可以有效预测GBM患者的不良预后, 是一个潜在的治疗靶点^[41]。IGFBP-5是脑内主要表达的IGFBPs之一, 其水平升高与GBM复发有关^[38]。

而越来越多的证据表明, miRNAs对GBM患者的长期生存也具有预后价值^[42]。在GBM中, miRNA的表达谱发生了明显的改变, 其中一些miRNA的表达升高, 另一些则显著下降, 这些miRNA能够通过靶向多个基因, 调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移等过程, 从而发挥肿瘤抑制剂的作用^[43]。这类具有肿瘤抑制作用的miRNAs也成为GBM和其他癌症极具吸引力的预后生物标志物和治疗靶点或药物。由此可知, 研究GBM中miRNA对IGFBPs的调控机制, 可以更加精准化地进行GBM治疗靶点的探索、患者不良预后的预测。如先前报道的将CRISPR-Cas9技术引入体外培养的GBM细胞, 可以实现对miR-10b的编辑, 降低其表达水平, 从而抑制肿瘤细胞的生长和转移, 对GBM具有良好的治疗前景。但是由于靶向载体的递送和分布不完善, 可能会阻碍miR-10b的治疗性基因编辑, 而随着研究的深入, 发现由分泌的miR-10b部分靶向IGFBP-2可以阻断未编辑的GBM细胞的细胞周期进程并诱导其死亡, 却不影响正常的神经胶质细胞^[44]。因此, 应用该方法无需靶向肿瘤的每个细胞就可以达到治疗的目的, 提高了治疗的有效性。所以, 揭示miRNA和IGFBPs在GBM中的关系对该病的准确诊断和正确临床治疗具有重要意义。

3.2 胃肠道肿瘤

全球范围内, 胃癌属于最常见的癌症之一, 2020年有100多万新发病例, 约有76.9万人死亡, 发病率和死亡率分列第五位和第四位^[45]。因此, 研究胃癌的发病机制并制定相应的治疗策略, 对于深入了解该疾病的本质以及寻找更有效的治疗

手段具有至关重要的意义。

多项研究表明, miR-519a在多种肿瘤中均发挥着重要的生物学功能。在胶质瘤中, miR-519a通过靶向信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路发挥抑瘤作用^[46]; 相反, 在肝癌中起着致癌作用^[47]。Cai等^[48]发现, miR-519a在胃癌组织和细胞中表达明显下调。过表达miR-519a可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 而下调miR-519a可增强肿瘤细胞的生物学行为。IGFBP-1是miR-519a的直接靶点, 结合Luo等^[49]的前期研究结果, 幽门螺杆菌在胃癌细胞中上调了IGFBP-1, 并通过调控基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)表达以抑制肿瘤细胞迁移。因此, 研究人员猜测miR-519a可能通过靶向IGFBP-1参与了胃癌的进程, 但这一结论还需要更进一步的验证。

大肠癌主要包括结肠癌和直肠癌, 属于消化系统恶性肿瘤。发病率在我国位居第二, 是最常见的癌症之一。MiRNA参与了大肠癌的多个生物学过程。MiR-197被认为是一种新型癌症标志物^[50]。Zhou等^[51]在大肠癌患者癌组织中观察到, miR-197水平与IGFBP-3表达呈负相关, miR-197可以通过靶向IGFBP-3调控大肠癌细胞的迁移和侵袭。肝转移发生率高也是结直肠癌患者死亡的主要危险因素之一, 具体的机制尚不清楚。Zhang等^[52]从Omnibus数据库中筛选鉴定出了10个枢纽基因和3个差异表达miRNA(DE miRNA), 分别是miR-10b、miR-122和miR-885, 通过构建DEmiRNA-DEGs调控网络, 发现miR-885至少部分通过降低血管性血友病因子和IGFBP-5的表达促进了大肠癌细胞迁移。该研究确定了大肠癌肝转移的关键候选基因, 构建了新的miRNA-mRNA调控轴, 有助于进一步了解大肠癌肝转移的分子机制。

MiR-143/145水平在结肠癌和其他上皮性肿瘤中下调已被多次报道, 过表达miR-143/145可以抑制肿瘤发生, 表明它们可作为细胞自主的上皮肿瘤抑制因子。但Chivukula等^[53]的研究发现, miR-143/145缺失的小鼠中, 上皮细胞再生明显受损, 而上皮再生缺陷是由平滑肌和肌成纤维细胞功能障碍导致的, 这可能与miR-143靶点IGFBP-5的抑制有关。因为IGF信号被认为是肠道生长和修复

的有效刺激物, IGFBP-5能够竞争性抑制IGF信号功能, 在肠损伤区, 平滑肌和肌成纤维细胞中IGFBP-5的去抑制导致具有促再生功能的IGF信号降低, 最终引发IGF信号通路在上皮损伤后受损。这些结果为上皮创面愈合的调控提供了重要的启示。许多癌症由于没有特异性的症状, 几乎没有确定的危险因素, 如胃肠道肿瘤, 患者的诊断常出现在晚期, 因此, 发掘具有临床诊断价值或者有效的预后生物标志物, 对于癌症的早发现、预后改善是非常有前景的。IGF信号通路在一些生存率差和化疗耐药的胃癌亚型中高度激活, 基于此研发的IGF- I R单克隆抗体和IGF- I R抑制剂也已经进入了临床试验阶段, 但试验结果目前未取得预期的疗效^[54]。因此, 还需要更进一步完善IGF信号转导通路的研究。IGF- I 和IGFBP-3是IGF系统中研究最多的组成部分。血清中只有1%的IGF- I 是游离的和具有生物活性的, 80%的IGFBP-3与IGF- I 结合^[55], 由于IGFBP能够限制IGF的释放量, 因此IGFBP被认为是非常具有潜力的肿瘤预后生物标志物之一。虽然多种miRNA和IGFBPs都具有作为胃肠道肿瘤标志物的潜能, 但有关miRNA对IGFBPs调控机制的报道并不多, 而这也预示了一个新的探索方向, 针对目标miRNA的靶基因IGFBP的药物研发或许是一条蹊径。如miR-21已被证实可以作为早期胃癌检测和幽门螺杆菌根除后胃癌高风险的诊断性生物标志物, 患者胃液中的miR-21检测对于良性胃病和胃癌的区分也具有一定价值^[56]。而具有抗肿瘤特性的IGFBP-3也是miR-21的靶基因之一, 同时IGFBP-3也是胃癌预后的独立危险因素之一。因此, miR-21和IGFBP-3的联合应用是否可以提高胃癌诊断的准确性和预后改善效果, 对于胃癌靶向药物的研发是否也具有重要的指导作用, 这一研究方向值得期待。

3.3 肝胆系统肿瘤

肝胆肿瘤是临床常见的腹部肿瘤, 其中肝癌恶性程度高、病情进展快、死亡率高, 属于非常棘手的癌症杀手。

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌的主要组织学亚型, 占原发性肝癌的90%, 是起源于肝细胞的恶性肿瘤, 其特点是调控关键信号通路的基因异常表达。研究表明, 由IGF及其受

体、结合蛋白、结合蛋白酶构成的IGF轴在HCC进程中不容忽视, 该通路与致癌关系密切, 与正常肝组织相比, 癌组织中IGF- I、IGF- II和IGF- I R在转录和蛋白质水平上表达均上调, 而IGFBP-3明显下调^[57-59]。Assal等^[60]通过生信分析预测miR-96-5p和miR-182-5p可能靶向HCC中IGF I R、IGFBP-3和IGF II 转录本的5'-UTR或3'-UTR, 并且二者共享一个相同的种子区。在人肝癌细胞(HuH-7)中过表达miR-96-5p和miR-182-5p后, 二者都能引起IGFBP-3和IGF II mRNA表达水平上调。但是, 对IGF I R mRNA表达水平的调控作用并不相同: miR-96-5p上调IGF I R的表达, miR-182-5p则引起IGF I R mRNA表达抑制。在机制方面, miRNA调控IGFBP-3和IGF II 的上调可能是由于与5'-UTR的结合能够稳定mRNA, 从而激活了靶基因的表达。而转染miR-96-5p模拟物后, IGF I R和IGF II 以及IGFBP-3表达量同时增加, 这可能是一种代偿机制, IGF I R和IGF II 的上调通过IGFBP-3的上调被中和, 而上调的IGFBP-3可以与过表达的IGF II 结合, IGF II 也抑制了IGF I R的结合和激活以及下游的信号转导, 最终抵消并介导了有丝分裂原的致癌作用。相比之下, miR-182具有双重作用, 上调有丝分裂原IGF II, 并启动代偿机制, 上调IGFBP-3和下调IGF I R, 从而调节IGFBP-3抗有丝分裂作用。该研究首次证明了肝癌中miR-96-5p和miR-182-5p对IGF信号通路的各种成分具有多效性的调节作用, 为探索肝癌的治疗提供了理论依据。

一个miRNA可以有多个靶基因, 而一个基因也可以同时受多种miRNA的调控。通过生信分析发现, miR-155与IGF II、IGF I R和IGFBP-3的5'-UTR区域也存在结合位点^[61]。在人肝癌细胞系HuH-7和HepG2中, 异位诱导miR-155表达后, IGF II 和IGF I R mRNA表达上调, 但IGFBP-3 mRNA明显下调, 同时, 细胞增殖、迁移和克隆原性增加。MiR-155与致癌基因IGF II、IGF I R的5'-UTR结合稳定了其mRNA水平, 但与肿瘤抑制因子IGFBP-3的5'-UTR结合后抑制了其表达。IGF轴家族成员表达的这种变异性, 通过激活下游信号级联增强了miR-155的致癌作用, 最终导致了肿瘤的形成、进展和转移^[61]。

IGFBP-3的3'-UTR也存在miRNA的结合位点,

miR-17-5p可以与IGFBP-3的3'-UTR特定靶区结合而抑制其转录。MiR-17-5p在HCC患者的非转移性肝组织中显著下调, IGFBP-3上调, 在HuH-7细胞中负向调控IGFBP-3的表达。IGFBP-3是一种IGF结合蛋白, 它与IGF II结合形成复合物后, 可以降低IGF II的生物利用度, 从而发挥负调控作用, 而IGF II又可以调节细胞的生长、分化、增殖和凋亡等。当转染miR-17-5p模拟物之后, HuH-7细胞血清中游离的IGF II蛋白的水平显著增加, 表明miR-17-5p通过直接靶向并抑制IGFBP-3的表达进而增加了IGF II的生物利用度, 从而参与了肝癌的进程^[62]。

胆囊癌属于肝胆系统中常见的恶性肿瘤, 易复发和转移。Tong等^[63]发现, IGFBP-3也参与了胆囊癌的进程。MiR-197在胆囊癌组织和细胞中高表达, 并且与胆囊癌预后不良密切相关。下调miR-197能够促进胆囊癌细胞增殖, 抑制其凋亡, 而沉默其靶基因*IGFBP-3*后可以部分抑制上述作用, 表明miR-197/IGFBP-3轴调控了胆囊癌细胞的增殖和凋亡。

综上所述, 在肝胆系统肿瘤中, IGFBP-3同时接受多个miRNA的调节, 可以影响多种决定细胞死亡或生存的分子机制或信号通路, 从而对复杂的信号通路产生多重影响。因此, 对miRNA的挖掘和作用机制研究, 有助于我们更好地理解IGFBP-3在肝胆系统肿瘤中的作用, 为开发针对IGFBP-3的靶向治疗提供理论基础^[64]。这种靶向治疗具有独特的优势, 可以更精准地干预肿瘤生长和发展, 减少对健康组织的损伤, 为肝胆系统肿瘤的治疗带来新的希望。

3.4 妇科肿瘤

妇科恶性肿瘤是起源于女性生殖系统的肿瘤, 包括外阴、阴道、子宫、卵巢等部位的肿瘤, 有恶性和良性之分。

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 遗传、环境和生活方式等都是其诱因^[65]。近几十年来, 随着生活条件以及医疗技术的进步, 卵巢癌的死亡率虽然下降了30%左右, 但由于高级别浆液性癌占多数, 确诊后的5年生存率仍不超过50%, 所以卵巢癌依然是威胁全球女性健康的头号杀手^[66]。卵巢癌是一种侵袭性疾病, 早期症状不明显, 常常

被忽略或误诊, 大多数患者在确诊时已经处于晚期, 这给治疗带来了巨大的挑战。因此, 液体活检标志物有很大的潜力来改善目前的诊断和预后方法。MiRNA在体液中的稳定性和快速可及性使它成为非侵入性生物标志物的优质候选者, 如尿液中的miRNA易于获取, 且具有良好的稳定性^[67]。而IGFBPs家族与卵巢癌的转化和恶性进展关系密切。IGFBP-2水平升高与卵巢癌分期和组织学相对应, IGFBP-2高表达的患者复发风险也更高, 预后更差^[68]。卵巢恶性肿瘤患者存在IGF/IGFBP失衡, 且IGFBP-2具有90%的灵敏性和90%的特异性, 是一种潜在的血清学诊断标志物^[69]。MiRNA和IGFBPs都可以从体液中获取, 简单快速, 对于卵巢癌的早期临床诊断都具有指导意义。因此, 卵巢癌中miRNA对IGFBP的调控机制可以为疾病的综合治疗提供新的思路。

环状RNA(circular RNA, circRNA)与miRNA同属非编码RNA, 只是circRNA转录本长度一般超过200 nt, 属于长链非编码RNA。CircRNA可以通过海绵作用抑制miRNA, 参与多种基因的调控过程。研究发现, circPIP5K1A在卵巢癌中表达上调, 并且与卵巢癌的不良预后有关^[70]。抑制circPIP5K1A后可以促进其靶基因*miR-661*的表达。同时发现, miR-661的靶基因*IGFBP-5*也参与了卵巢癌细胞的调控过程, 下调circPIP5K1A或过表达IGFBP-5都可以促进卵巢癌细胞的侵袭、迁移和增殖, circPIP5K1A也可以下调IGFBP-5的表达。由此可知, miR-661/IGFBP-5轴作为circPIP5K1A的下游靶点参与了卵巢癌的进展^[70]。

有研究表明, 核转录因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)可以作为上游信号调控miRNA的异常表达^[71]。Bai等^[72]发现, 在卵巢癌细胞中, NF- κ B可以作用于miR-19a-3p上游直接抑制miR-19a-3p的启动子活性。并且在卵巢癌细胞以及体内移植瘤中, NF- κ B都能正向调节miR-19a-3p靶基因*IGFBP-3*的表达, 从而在体外促进卵巢癌细胞生长和迁移, 体内促进肿瘤的生长。以上结果提示, 在卵巢癌的发生过程中存在NF- κ B/miR-19a-3p/IGFBP-3通路。子宫平滑肌瘤(uterine leiomyoma, ULM)是女性生殖器官最常见的良性肿瘤, 可引起月经过多、习惯性流产和不孕等一系列临床症

状, 严重威胁女性的身体健康和心理健康。Ling等^[73]发现, miR-197在人ULM组织中低表达, 在人ULM细胞中过表达miR-197后, 可引起G₀/G₁期细胞周期阻滞, 导致细胞增殖受到抑制, 作为miR-197靶基因的*IGFBP-5*, 在ULM中的表达明显高于在肌层中的表达, 抑制*IGFBP-5*表达后可以逆转miR-197抑制剂诱导的细胞增殖, 说明在ULM中miR-197通过靶向IGFBP-5调控了ULM的进展。

3.5 其他肿瘤组织

MiRNA对IGFBPs的调控是一种多器官性现象, 除了前文提到的常见的多系统肿瘤外, 还包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、Wilms肿瘤、肺癌、急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、婴儿血管瘤(infantile hemangioma, IH)等多种肿瘤性疾病的进程。这表明miRNA在肿瘤的发生、发展和转移等过程中发挥着普遍而重要的作用。

3.5.1 甲状腺乳头癌

PTC是最常见的甲状腺癌, 占有甲状腺癌的80%以上, miRNA在PTC的发生和发展中发挥着重要的调控作用。其中, miR-204-5p是PTC中最常见的miRNA之一, 它在PTC中下调, 过表达miR-204-5p后可以抑制PTC细胞增殖, 诱导细胞周期阻滞和凋亡, 而过表达靶基因*IGFBP-5*后可以部分逆转miR-204-5p的生长抑制作用^[74]。表明miR-204-5p通过调节IGFBP-5的表达在PTC中发挥了肿瘤抑制因子的作用。随着研究的深入, Liu等^[75]对miR-204与IGFBP-5的关系又做了进一步的探索, 结果发现, lncRNA UCA1在PTC组织和细胞系中表达上调, 当其表达下调时, 能够显著抑制人甲状腺癌细胞(TPC-1)的增殖、迁移和侵袭。UCA1可以与miR-204在3'-UTR上互补结合, 抑制miR-204的表达后可以逆转UCA1敲低对细胞的影响, 同时UCA1也能够调控IGFBP-5的表达。表明UCA1能够通过调控miR-204/IGFBP-5轴影响PTC癌基因的活性。这些研究表明, miRNA在PTC中对IGFBPs的调控是一种重要的作用机制, 可能成为PTC治疗的新靶点。

3.5.2 肺癌

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 其发病过程涉及多种基因调控机制。MiRNA可以通过调控

IGFBPs的表达, 影响肺癌细胞的增殖、侵袭和转移, 从而参与肺癌的病理生理过程。MiR-125b位于11q23-24号染色体, 在肺部肿瘤中具有双重作用, 促进或者抑制肿瘤的进展。MiR-125b能够直接与控制细胞凋亡和增殖的中枢调控因子p53的3'-UTR结合抑制其表达, 进而抑制p53依赖的细胞凋亡。有学者发现, p53信号网络中的基因如*IGFBP-3*也受miR-125b的调控, 且p53可以直接调控IGFBP^[76]。而IGFBP-3作为公认的肿瘤抑制因子, 又可以通过阻断IGF I与其受体的结合来抑制PI3K/Akt信号通路, 进而参与多种生物学过程。据此, Wang等^[77]发现, 在非小细胞肺癌中, miR-125b通过靶向IGFBP-3激活了PI3K/Akt信号通路, 导致Akt的磷酸化水平升高。p-Akt表达的增加促进了细胞的入侵能力, 导致p53突变细胞的侵袭能力增强, 进而导致p53突变的非小细胞肺癌患者预后较差。Zheng等^[78]发现, 一种萜烯类化合物—— β -榄香烯在肺癌中可以下调miR-155-5p的表达, 其靶基因*FOXO3a*含有IGFBP-1的结合位点。沉默*FOXO3a*或者转染miR-155-5p模拟物可以中和 β -榄香烯对IGFBP-1蛋白表达和启动子活性的影响, 而过表达IGFBP-1对 β -榄香烯处理的miR-155-5p和*FOXO3a*的表达水平却没有显著影响, 但沉默*IGFBP-1*阻断了 β -榄香烯对细胞增殖的抑制作用。由此可知, β -榄香烯调节肺癌细胞生长过程中, miR155-5p和*FOXO3a*作为上游信号, 调控了非小细胞肺癌细胞中IGFBP-1的表达, 最终参与了人肺癌细胞的增殖调控过程。

3.5.3 儿童肿瘤

儿童肿瘤是指在18岁以下儿童及青少年中发生的恶性肿瘤, 是儿童非意外性死亡的主要原因之一。虽然随着医疗技术的进步和治疗手段的不断更新, 许多儿童肿瘤已经可以得到有效控制和治疗, 与儿童肿瘤相关的死亡率已经有所下降, 但仍需加强儿童肿瘤的研究和治疗, 以提高治疗的效果和质量, 减少儿童肿瘤对儿童健康的影响。

Wilms肿瘤是儿童常见的肿瘤之一, 它源于肾脏的胚胎期残留组织。研究发现, miR-197在Wilms肿瘤患者中高表达, 而IGFBP-3表达下调, 下调miR-197或过表达IGFBP-3都能够抑制人肾母细胞瘤细胞的增殖, 促进其凋亡^[79]。因此, miR-

197可以通过负向调节IGFBP-3的表达调控肿瘤细胞的增殖和凋亡, 进而促进肾母细胞瘤的发生。ALL是一种儿童常见的恶性肿瘤, miRNA在ALL的进展中起着关键作用。Zhou等^[80]发现, 白藜芦醇能够显著降低人急性T淋巴细胞白血病细胞系(TALL-104)和人Ph+急淋白血病细胞系(SUP-B15)中miR-196b和miR-1290的表达, 同时上调IGFBP-3, 从而抑制细胞迁移、周期, 并促进细胞凋亡。进一步实验发现, miR-196b和miR-1290都能直接结合IGFBP-3的3'-UTR, 负调控TALL-104和SUP-B15细胞中IGFBP-3的表达。而敲除*IGFBP-3*后, 逆转了白藜芦醇抗增殖、促凋亡以及引起细胞周期阻滞的能力, 削弱了白藜芦醇改善ALL的作用。由此可知, 白藜芦醇可通过调节miR-196b和miR-1290在T-ALL和B-ALL中发挥抗肿瘤活性, 而*IGFBP-3*作为miRNA的直接靶基因参与了这一过程。IH是一种常见的恶性肿瘤, 在婴儿中死亡率

较高。Zhou等^[81]发现, 在IH组织中高表达的lncRNA TUG1, 可通过充当其靶点miR-137的海绵进而影响人血管瘤内皮细胞的增殖、迁移和侵袭, 而过表达miR-137的靶基因*IGFBP-5*后逆转了TUG1和miR-137对HemECs的调控。因此, lncRNA TUG1通过竞争性地与miR-137结合调节了IGFBP-5的表达, 加速了IH的进展。

4 MiRNA对IGFBPs的调控在肿瘤诊治及预后中的意义

多种IGFBPs作为miRNA的直接靶点或者下游信号分子参与了肿瘤的调控过程(表2)。但是, 同一种miRNA与靶基因在不同肿瘤中的作用机制也不尽相同(图3), 揭示miRNA对IGFBPs的具体调控机制, 在肿瘤性疾病的诊治中具有重要意义。首先, miRNA可以影响肿瘤的发生和发展, 如miR-491-3p、miR-519a、miR-197、miR-204-5p可以通

表2 肿瘤中miRNA对IGFBPs的调控机制

MiR	疾病类型	MiR表达情况	靶基因(IGFBPs)	机制	细胞类型	实验动物	参考文献
MiR-491-3p	GBM	下调	<i>IGFBP-2</i>	MiR-491-3p可部分靶向IGFBP-2, 协调控制胶质瘤的关键特征: 增殖、侵袭和干细胞增殖	U251、T98G、GSC	雄性无胸腺小鼠	[28]
MiR-302b	GBM	下调	—	MiR-302b通过抑制靶基因 <i>NF1A</i> , 导致IGFBP-2降低, 诱导胶质瘤细胞的死亡	Hs-683、M059K、U87-MG、原代人星形胶质细胞	—	[30]
MiR-204-3p	胶质瘤	被黄腐酚激活并上调	<i>IGFBP-2</i>	MiR-204-3p靶向IGFBP-2调控下游Akt/Bcl-2信号通路, 介导胶质瘤细胞的死亡	U87-MG	—	[32]
MiR-197	脑膜瘤	槲皮素诱导上调	<i>IGFBP-5</i>	槲皮素通过miR-197/IGFBP-5级联诱导脑膜瘤细胞凋亡	HBL-52、HEK293T	—	[34]
MiR-21	胶质母细胞瘤	上调	<i>IGFBP-3</i>	MiR-21通过抑制肿瘤抑制因子IGFBP-3的表达促进GBM中的肿瘤发生	U87、MT330、SJ-G2	NOD.Cg-Prkdc ^{scid} Il2rg ^{tm1Wjl} /SzJ(NSG)小鼠	[36]
MiR-519a	胃癌	下调	<i>IGFBP-1</i>	过表达miR-519a抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭, <i>IGFBP-1</i> 作为靶基因参与该进程	MGC-803、SGC-7901、HGC-27、BGC-823、GES-1	—	[48]
MiR-197	大肠癌	上调	<i>IGFBP-3</i>	MiR-197通过靶向IGFBP-3调控大肠癌细胞迁移和侵袭	HCT8、HCT116、SW480	—	[51]
MiR-143	结肠癌	下调	<i>IGFBP-5</i>	MiR-143/145缺陷小鼠的上皮再生缺陷是由平滑肌和肌成纤维细胞功能障碍导致的, 并与新的miR-143靶点IGFBP-5的去抑制有关	ISEMFs	miR-143/145 ^{-/-} 小鼠	[53]
MiR-96-5p和miR-182-5p	HCC	转移性组织中上调	MiR-96-5p和miR-182-5p可能靶向 <i>IGFBP-3</i>	MiR-96-5p和miR-182-5p靶向IGF-1R、IGFBP-3和IGF-II转录本的5'-UTR和3'-UTR参与HCC进程	HuH-7	—	[60]

(续表2)

表2 肿瘤中miRNA对IGFBPs的调控机制

MiR	疾病类型	MiR表达情况	靶基因 (IGFBPs)	机制	细胞类型	实验动物	参考文献
MiR-155	HCC	上调	预测miR-155与IGFBP-3 5'-UTR结合	MiR-155与IGF-II、IGF-1R的5'-UTR结合稳定其mRNA水平, 与IGFBP-3的5'-UTR结合抑制其表达, 激活下游信号级联增强miR-155的致癌作用, 导致肿瘤的形成、进展和转移	HuH-7、HepG2	—	[61]
MiR-17-5p	肝癌	非转移性组织中下调	IGFBP-3	MiR-17-5p靶向并抑制IGFBP-3的表达, 增加IGF-II的生物利用度, 参与肝癌进程	HuH-7	—	[62]
MiR-197	胆囊癌	上调	IGFBP-3	MiR-197靶向IGFBP-3轴调控胆囊癌细胞的增殖和凋亡	HGBEC、GBC-SD、EH-GB1、NOZ、SGC-996、MZ-CHA-1	—	[63]
MiR-661	卵巢癌	被CircPIP5K1A上调抑制	IGFBP-5	MiR-661/IGFBP-5轴作为CircPIP5K1A的下游靶点参与卵巢癌的进展	OVCA R5、SKOV3、A2780、OV2008、HCerEpiC	BALB/c裸小鼠	[70]
MiR-19a-3p	卵巢癌	上调	IGFBP-3	MiR-19a-3p通过抑制IGFBP-3的表达促进卵巢癌	ES-2、SKOV3、HEK293T	雌性BALB/c裸小鼠	[71]
MiR-197	ULM	下调	IGFBP-5	MiR-197通过直接靶向IGFBP-5影响人ULM细胞的增殖	原代ULM	—	[73]
MiR-204-5p	PTC	下调	IGFBP-5	PTC中, miR-204-5p靶向IGFBP-5抑制细胞增殖	TCP-1、BCPAP、HEK293T	雄性BALB/c裸小鼠	[74]
MiR-204	PTC	被LncRNAUCA1上调抑制	IGFBP-5	LncRNAUCA1通过调控miR-204/IGFBP-5轴影响PTC癌基因的活性	BCPAP、TPC-1	—	[75]
MiR-155-5p	肺癌	β-榄香烯下调miR-125b	—	MiR155-5p调控IGFBP-1的表达, 参与人肺癌细胞的增殖调控	A549、H1975	雌性裸小鼠	[78]
MiR-197	Wilms瘤	上调	IGFBP-3	MiR-197下调IGFBP-3, 介导肾母细胞瘤的过度生长、抗凋亡	SK-NEP-1	—	[79]
MiR-196b和miR-1290	ALL	被白藜芦醇下调	IGFBP-3	MiR-196b/miR-1290调控IGFBP-3在ALL中的表达参与白藜芦醇的抗肿瘤作用	293T、TALL-104、B-ALLSUP-B15	—	[80]
MiR-137	IH	上调	IGFBP-5	LncRNA TUG1竞争性地与miR-137结合调节IGFBP-5的表达, 促进IH的进展	HemECs、HEK-293T	BALB/c裸小鼠	[81]

Akt: 蛋白激酶B(protein kinase B); Bcl-2: B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2); Wilms肿瘤: 儿童肾母细胞瘤

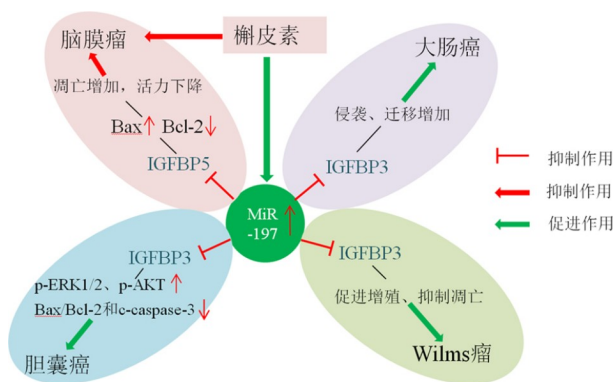


图3 MiR-197在不同疾病中对靶基因的调控机制

过调节IGFBPs的表达来影响肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[28,48,73,74]。其次,也可以影响肿瘤的诊断和预后评估,如miR-197作为癌症标志物,它的表达水平与某些特定肿瘤类型、分级和预后相关,通过检测miRNAs和下游靶点IGFBPs的表达水平,可以为肿瘤的分类、预后评估提供重要的参考依据^[63]。再次,miRNAs对IGFBPs的调控也可以作为肿瘤靶向治疗的策略之一。如在肝癌中,通过调节miR-17-5p的表达,可以干扰IGFBP-3的功能,从而减少IGF的结合,或许可以抑制肝癌的发

展。因此, 结合肿瘤的具体类型, 全面分析miRNA对IGFBPs的调控机制对于深入理解其在疾病发生发展中的关键作用具有不可低估的重要性, 揭示发病机制的同时也可以为肿瘤的治疗提供强有力的理论依据。

5 小结

MiRNA广泛分布于人体的多种细胞和体液中, 如血浆、唾液、尿液等, 能够抵抗RNA酶的降解, 不易受环境因素影响, 无需侵入性即可获得, 这些特点都使得miRNAs在临床诊断中具有广阔的应用前景。但同时也因为具有很强的组织和阶段特异性表达的特点, 导致同一种miRNA在不同的组织或者疾病中可能具有完全相反的作用, 如miR-197被广泛认为是一种促癌基因, 在大肠癌、胆囊癌、Wilms肿瘤中都高表达, 可以加速癌症进程, 但是在ULM中的表达低于在肌层中的表达, 上调后明显抑制了ULM细胞的增殖, 可作为一种抗癌基因调控其进展。MiRNA主要是与mRNA互补结合来发挥相应的调控作用, 同一种miRNA与靶基因在不同疾病中的作用也不尽相同。如miR-143与靶基因*IGFBP-5*在结肠癌中, 作为肿瘤抑制因子发挥作用; 在成骨分化过程中, 抑制DPSCs的分化能力^[82]; 而在衰老过程中, miR-143对*IGFBP-5*的调控机制与细胞衰老程度密切相关; 在老年小鼠的卫星细胞中miR-143表达下调, 但是*IGFBP-5*反而上调, 二者的相互作用被破坏^[83]。因此, 结合疾病来具体分析miRNA对靶基因的调控机制是非常有必要的。

MiRNA可以作为致癌基因或肿瘤抑制基因, 在肿瘤发生过程中上调或下调靶基因表达, 研究miRNA的表达模式和调控机制, 可以为癌症的早期诊断、治疗和预后评估提供新的思路和方法。发光传感器、电化学生物传感器和比色传感器等生物传感方法的出现, 提高了miRNA在分子和细胞水平的诊断水平, 随着纳米技术的快速发展, 衍生的各种新型纳米材料生物传感器, 不仅表现出对生物分子的高敏感性和亲和力, 还能够保护生物受体免受环境危害, 使准确定量检测miRNA表达从理论、实验逐渐走向了临床^[84]。而智能纳

米治疗平台的出现, 又使miRNA与肿瘤抑制因子的协同基因治疗进入了人们的视野, 通过DNA纳米技术和DNA纳米材料将诊断和治疗结合在一起, 从早期诊断到量身定制的治疗, 这将在临床治疗中产生巨大的价值^[85]。而miRNA主要通过调控靶基因的转录和翻译, 进而影响细胞的生长、分化、凋亡等生物学过程, miRNA和参与肿瘤进程的靶标IGFBPs家族的结合, 对于未来的临床实践和科学研究也具有重要的参考价值。随着研究的深入, miRNA和IGFBPs家族在疾病中的作用机制逐渐被揭示, 但有趣的是, 通过本文可以发现, *IGFBP-3*和*IGFBP-5*是与miRNA联系最为紧密的IGFBP家族成员, miRNAs与*IGFBP-4*、*IGFBP-6*调控关系的报道非常少, 这可能与二者对IGF的抑制作用有关, 具体机制仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] Barartabar Z, Moini N, Abbaslipourkibir R, et al. Investigation of miR-133a, miR-637 and miR-944 genes expression and their relationship with PI3K/AKT signaling in women with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(9): 6115-6129
- [2] Morimoto M, Maishi N, Tsumita T, et al. MiR-1246 in tumor extracellular vesicles promotes metastasis via increased tumor cell adhesion and endothelial cell barrier destruction. *Front Oncol*, 2023, 13: 973871
- [3] Wang X, Li J, Zhang W, et al. *IGFBP-3* promotes cachexia-associated lipid loss by suppressing insulin-like growth factor/insulin signaling. *Chin Med J*, 2023, 136(8): 974-985
- [4] Vaezi MA, Eghtedari AR, Safizadeh B, et al. Evaluating the local expression pattern of IGF-1R in tumor tissues and the circulating levels of IGF-1, *IGFBP-1*, and *IGFBP-3* in the blood of patients with different primary bone tumors. *Front Oncol*, 2023, 12: 1096438
- [5] Kaban K, Salva E, Akbuga J. Modulation of the dual-faced effects of miR-141 with chitosan/miR-141 nanoparticles in breast cancer cells. *J Gene Med*, 2019, 21(9): 1-9
- [6] Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature*, 2003, 425(6956): 415-419
- [7] Denli AM, Tops BBJ, Plasterk RHA, et al. Processing of primary microRNAs by the microprocessor complex. *Nature*, 2004, 432(7014): 231-235
- [8] Zhou M, Diao Z, Yue X, et al. Construction and analysis of dysregulated lncRNA-associated ceRNA network

- identified novel lncRNA biomarkers for early diagnosis of human pancreatic cancer. *Oncotarget*, 2022, 7(35): 56383-56394
- [9] Rosenfeld RG, Hwa V, Wilson E, et al. The insulin-like growth factor-binding protein superfamily. *Growth Horm IGF Res*, 2000, 10(SA): 16-17
- [10] Twigg SM, Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 5 forms an alternative ternary complex with IGFs and the acid-labile subunit. *J Biol Chem*, 1998, 273(11): 6074-6079
- [11] Ahn S, Jeong E, Min JW, et al. Identification of genes dysregulated by elevation of microRNA-210 levels in human trophoblasts cell line, Swan 71. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(5): 1-9
- [12] Tochigi H, Kajihara T, Mizuno Y, et al. Loss of miR-542-3p enhances IGFBP-1 expression in decidualizing human endometrial stromal cells. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 46591
- [13] Schütt BS, Langkamp M, Rauschnabel U, et al. Integrin-mediated action of insulin-like factor binding protein-2 in tumor cells. *J Mol Endocrinol*, 2004, 32(3): 859-868
- [14] Han N, Fang HY, Jiang JX, et al. Downregulation of microRNA-873 attenuates insulin resistance and myocardial injury in rats with gestational diabetes mellitus by upregulating IGFBP2. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(5): E723-E735
- [15] Kim H, Fu Y, Hong HJ, et al. Structural basis for assembly and disassembly of the IGF/IGFBP/ALS ternary complex. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4434
- [16] Zhu W, Shiojima I, Ito Y, et al. IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis. *Nature*, 2008, 454(7202): 345-349
- [17] Maridas DE, DeMambro VE, Le PT, et al. IGFBP-4 regulates adult skeletal growth in a sex-specific manner. *J Endocrinol*, 2017, 233(1): 131-144
- [18] Sureshababu A, Okajima H, Yamanaka D, et al. IGFBP-5 induces cell adhesion, increases cell survival and inhibits cell migration in MCF-7 human breast cancer cells. *J Cell Sci*, 2012, 125(7): 1693-1705
- [19] Ding M, Bruick RK, Yu Y. Secreted IGFBP5 mediates mTORC1-dependent feedback inhibition of IGF-1 signaling. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(3): 319-327
- [20] Saito K, Ohshima H. The putative role of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein 5 independent of IGF in the maintenance of pulpal homeostasis in mice. *Regen Ther*, 2019, 11: 217-224
- [21] Zong Z, Xin L, Tang X, et al. The clinical characteristics and prognostic value of IGFBP6 in glioma. *Neurol Res*, 2022, 44(2): 113-120
- [22] Yi X, Zheng X, Xu H, et al. IGFBP7 and the tumor immune landscape: a novel target for immunotherapy in bladder cancer. *Front Immunol*, 2022, 13: 898493
- [23] Zhao Q, Zhao R, Song C, et al. Increased IGFBP7 expression correlates with poor prognosis and immune infiltration in gastric cancer. *J Cancer*, 2021, 12(5): 1343-1355
- [24] Fukuya Y, Ikuta S, Maruyama T, et al. Tumor recurrence patterns after surgical resection of intracranial low-grade gliomas. *J Neurooncol*, 2019, 144(3): 519-528
- [25] Wu X, Yang L, Wang J, et al. The involvement of long non-coding RNAs in glioma: from early detection to immunotherapy. *Front Immunol*, 2022, 13: 1-11
- [26] Aggarwal N, Choudhury S, Chibh S, et al. Aptamer-nanoconjugates as emerging theranostic systems in neurodegenerative disorders. *Colloid Interface Sci Commun*, 2022, 46: 100554
- [27] Zhu XL, Jiang L, Yang H, et al. Analyzing the lncRNA, miRNA, and mRNA-associated ceRNA networks to reveal potential prognostic biomarkers for glioblastoma multiforme. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 1-12
- [28] Li X, Liu Y, Granberg KJ, et al. Two mature products of miR-491 coordinate to suppress key cancer hallmarks in glioblastoma. *Oncogene*, 2014, 34(13): 1-10
- [29] Shahin WS, Ebed SO, Tyler SR, et al. Redox-dependent Igfbp2 signaling controls Brca1 DNA damage response to govern neural stem cell fate. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 444
- [30] Lee CC, Chen PH, Ho KH, et al. The microRNA-302b-inhibited insulin-like growth factor-binding protein 2 signaling pathway induces glioma cell apoptosis by targeting nuclear factor IA. *PLoS One*, 2017, 12(3): 1-20
- [31] Yang J, Wang L, Xu Z, et al. Integrated analysis to evaluate the prognostic value of signature mRNAs in glioblastoma multiforme. *Front Genet*, 2020, 11: 253
- [32] Chen PH, Chang CK, Shih CM, et al. The miR-204-3p-targeted IGFBP2 pathway is involved in xanthohumol-induced glioma cell apoptotic death. *Neuropharmacology*, 2016, 110: 362-375
- [33] Piantelli M, Rinelli A, Maori E, et al. Type II estrogen binding sites and antiproliferative activity of quercetin in human meningiomas. *Cancer*, 1993, 71(1): 193-198
- [34] Hu S, Cheng J, Zhao W, et al. Quercetin induces apoptosis in meningioma cells through the miR-197/IGFBP5 cascade. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 80: 103439
- [35] Masoudi MS, Mehrabian E, Mirzaei H. MiR-21: a key player in glioblastoma pathogenesis. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 1285-1290
- [36] Yang CH, Yue J, Pfeffer SR, et al. MicroRNA-21 Promotes Glioblastoma Tumorigenesis by Down-regulating Insulin-like Growth Factor-binding Protein-3 (IGFBP3). *J Biol Chem*, 2014, 289(36): 25079-25087

- [37] Yang C, Song D, Zhao F, et al. Comprehensive analysis of the prognostic value and immune infiltration of FGFR family members in gastric cancer. *Front Oncol*, 2022, 12: 936952
- [38] Chesik D, Glazenburg K, Wilczak N, et al. Insulin-like growth factor binding protein-1-6 expression in activated microglia. *Neuroreport*, 2004, 15(6): 1033-1037
- [39] Yin W, Tang G, Zhou Q, et al. Expression profile analysis identifies a novel five-gene signature to improve prognosis prediction of glioblastoma. *Front Genet*, 2019, 10: 419
- [40] Qi D, Geng Y, Cardenas J, et al. Transcriptomic analyses of patient peripheral blood with hemoglobin depletion reveal glioblastoma biomarkers. *NPJ Genom Med*, 2023, 8(1): 2
- [41] Chen CH, Chen PY, Lin YY, et al. Suppression of tumor growth via IGFBP3 depletion as a potential treatment in glioma. *J Neurosurg*, 2020, 132(1): 168-179
- [42] Jovčevska I. Genetic secrets of long-term glioblastoma survivors. *Bosn J basic Med Sci*. 2019, 19(2): 116-124
- [43] Lei Q, Yang Y, Zhou W, et al. MicroRNA-based therapy for glioblastoma: opportunities and challenges. *Eur J Pharmacol*, 2023, 938: 175388
- [44] Zhang Y, Rabinovsky R, Wei Z, et al. Secreted PGK1 and IGFBP2 contribute to the bystander effect of miR-10b gene editing in glioma. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 31: 265-275
- [45] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249
- [46] Hong L, Ya-wei L, Hai W, et al. MiR-519a functions as a tumor suppressor in glioma by targeting the oncogenic STAT3 pathway. *J Neurooncol*, 2016, 128(1): 35-45
- [47] Tu K, Liu Z, Yao B, et al. MicroRNA-519a promotes tumor growth by targeting PTEN/PI3K/AKT signaling in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 2016, 48(3): 965-974
- [48] Cai H, Lin H, Cao W, et al. Downregulation of miR-519a predicts poor prognosis and contributes to tumor progression in gastric cancer. *Oncol Res Treat*, 2020, 43(1-2): 19-26
- [49] Luo C, Sun F, Zhu H, et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) upregulated by *Helicobacter pylori* and is associated with gastric cancer cells migration. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(9): 1029-1036
- [50] Hu Z, Wang P, Lin J, et al. MicroRNA-197 promotes metastasis of hepatocellular carcinoma by activating Wnt/ β -catenin signaling. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(1): 470-486
- [51] Zhou N, Sun Z, Li N, et al. MiR-197 promotes the invasion and migration of colorectal cancer by targeting insulin-like growth factor-binding protein 3. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2710-2721
- [52] Zhang T, Guo J, Gu J, et al. Identifying the key genes and microRNAs in colorectal cancer liver metastasis by bioinformatics analysis and in vitro experiments. *Oncol Rep*, 2019, 41(1): 279-291
- [53] Chivukula RR, Shi G, Acharya A, et al. An essential mesenchymal function for miR-143/145 in intestinal epithelial regeneration. *Cell*, 2014, 157(5): 1104-1116
- [54] Wang K, Yu Y, Wang W, et al. Targeting the E3 ligase NEDD4 as a novel therapeutic strategy for IGF1 signal pathway-driven gastric cancer. *Oncogene*, 2023, 42(14): 1072-1087
- [55] Ciulei G, Orasan OH, Coste SC, et al. Vitamin D and the insulin-like growth factor system: implications for colorectal neoplasia. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(9): 1-8
- [56] Wu J, Li G, Wang Z, et al. Circulating microRNA-21 is a potential diagnostic biomarker in gastric cancer. *Dis Markers*, 2015, 2015: 435656
- [57] van der Velden LM, Maas P, van Amersfoort M, et al. Small molecules to regulate the GH/IGF1 axis by inhibiting the growth hormone receptor synthesis. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 926210
- [58] Alfaro-Arnedo E, López IP, Piñeiro-Hermida S, et al. IGFIR acts as a cancer-promoting factor in the tumor microenvironment facilitating lung metastasis implantation and progression. *Oncogene*, 2022, 41(28): 3625-3639
- [59] Werooha SJ, Haluska P. IGF-1 receptor inhibitors in clinical trials—early lessons. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2008, 13(4): 471-483
- [60] Assal RA, Tayebi HME, Hosny KA, et al. A pleiotropic effect of the single clustered hepatic metastamiRs miR-96-5p and miR-182-5p on insulin-like growth factor II, insulin-like growth factor-1 receptor and insulin-like growth factor-binding protein-3 in hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 645-650
- [61] El Tayebi HM, Waly AA, Assal RA, et al. Transcriptional activation of the IGF-II/IGF-1R axis and inhibition of IGFBP-3 by miR-155 in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*, 2015, 10(5): 3206-3212
- [62] Habashy DA, El Tayebi HM, Fawzy IO, et al. Interplay between microRNA-17-5p, insulin-like growth factor-II through binding protein-3 in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*, 2016, 8(23): 976-984
- [63] Cheng J, Tong L, Zuo H, et al. MicroRNA-197 promotes proliferation and inhibits apoptosis of gallbladder cancer cells by targeting insulin-like growth factor-binding protein 3. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(7): 661-672

- [64] Coleman KL, Chiamonti M, Haddad B, et al. Phosphorylation of IGFBP-3 by casein kinase 2 blocks its interaction with hyaluronan, enabling HA-CD44 signaling leading to increased NSCLC cell survival and cisplatin resistance. *Cells*, 2023. doi: 10.3390/cells12030405
- [65] Davis OK. Ovarian cancer and fertility medications: a critical appraisal: epidemiology and risk factors. *Semin Reprod Med*, 2023, 21(1): 65-71
- [66] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 284-296
- [67] Prabu P, Rome S, Sathishkumar C, et al. MicroRNAs from urinary extracellular vesicles are non-invasive early biomarkers of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients with the 'Asian Indian phenotype'. *Diabetes Metab*, 2019, 45(3): 276-285
- [68] Baron-Hay S, Boyle F, Ferrier A, et al. Elevated serum insulin-like growth factor binding protein-2 as a prognostic marker in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(5): 1796-1806
- [69] Gershtein ES, Isaeva ER, Kushlinsky DN, et al. Insulin-like growth factors (IGF) and IGF-binding proteins (IGFBP) in the serum of patients with ovarian tumors. *Bull Exp Biol Med*, 2016, 160(6): 814-816
- [70] Sun Y, Li X, Chen A, et al. CircPIP5K1A serves as a competitive endogenous RNA contributing to ovarian cancer progression via regulation of miR-661/IGFBP5 signaling. *J Cell Biochem*, 2019, 120(12): 19406-19414
- [71] Shim H, Nam J, Kim SW. NF- κ B p65 represses microRNA-124 transcription in diffuse large B-cell lymphoma. *Genes Genomics*, 2020, 42(5): 543-551
- [72] Bai R, Cui Z, Ma Y, et al. The NF- κ B-modulated miR-19a-3p enhances malignancy of human ovarian cancer cells through inhibition of IGFBP-3 expression. *Mol Carcinog*, 2019, 58(12): 2254-2265
- [73] Ling J, Jiang L, Zhang C, et al. Upregulation of miR-197 inhibits cell proliferation by directly targeting IGFBP5 in human uterine leiomyoma cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2015, 51(8): 835-842
- [74] Liu L, Wang J, Li X, et al. miR-204-5p suppresses cell proliferation by inhibiting IGFBP5 in papillary thyroid carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(4): 621-626
- [75] Lui H, Li R, Guan L, et al. Knockdown of lncRNA UCA1 inhibits proliferation and invasion of papillary thyroid carcinoma through regulating miR-204/IGFBP5 axis. *Oncol Targets Ther*, 2018, Volume 11: 7197-7204
- [76] Buckbinder L, Talbott R, Velasco-Miguel S, et al. Induction of the growth inhibitor IGF-binding protein 3 by p53. *Nature*, 1995, 377(6550): 646-649
- [77] Wang HH, Wang YC, Wu DW, et al. Targeting insulin-like growth factor-binding protein-3 by microRNA-125b promotes tumor invasion and poor outcomes in non-small-cell lung cancer. *Tumor Biol*, 2017, 39(4): 1010428317694316
- [78] Zheng F, Tang Q, Zheng XH, et al. Inactivation of stat3 and crosstalk of miRNA155-5p and FOXO3A contribute to the induction of IGFBP1 expression by beta-elemene in human lung cancer. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9): 1-14
- [79] Hu J, Liu G, Zhao Z, et al. MicroRNA-197 mediates the overgrowth and anti-apoptotic effects by downregulating insulin-like growth factor-binding protein-3 during nephroblastoma tumorigenesis. *Fetal Pediatr Pathol*, 2016, 35(5): 287-298
- [80] Zhou W, Wang S, Ying Y, et al. MiR-196b/miR-1290 participate in the antitumor effect of resveratrol via regulation of IGFBP3 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 1075-1083
- [81] Zhou L, Jia X, Yang X. LncRNA-TUG1 promotes the progression of infantile hemangioma by regulating miR-137/IGFBP5 axis. *Hum Genomics*, 2021, 15(1): 1-13
- [82] Yang C, Xu X, Lin P, et al. Overexpression of long noncoding RNA MCM3AP-AS1 promotes osteogenic differentiation of dental pulp stem cells via miR-143-3p/IGFBP5 axis. *Hum Cell*, 2022, 35(1): 150-162
- [83] Soriano-Arroquia A, McCormick R, Molloy AP, et al. Age-related changes in miR-143-3p: Igfbp5 interactions affect muscle regeneration. *Aging Cell*, 2016, 15(2): 361-369
- [84] Liu S, Jiang X, Wan F, et al. A novel detection of MicroRNA based on homogeneous electrochemical sensor with enzyme-assisted signal amplification. *Talanta*, 2023, 256: 124263
- [85] Yang S, Luo J, Zhang L, et al. A smart nano-theranostic platform based on dual-microRNAs guided self-feedback tetrahedral entropy-driven DNA circuit. *Adv Sci*, 2023, 10(19): 2301814