

文章编号 1006-8147(2014)01-0074-03

综述

MicroRNAs 与前列腺癌的表观遗传学研究进展

刘利维, 刘春雨 综述

(天津医科大学第二医院泌尿外科, 天津 300211)

关键词 前列腺癌; 表观遗传; 微小 RNA

中图分类号 R737.25

文献标志码 A

前列腺癌在欧美国家是男性最常见的恶性肿瘤, 是男性癌症死亡的主要原因之一, 死亡率仅次于肺癌。其发病率有明显的地理和种族差异^[1]。发展中国家的前列腺癌发病率低于欧美等西方国家。但是, 近几年, 随着社会人口老龄化及生活习惯、生活条件的改善, 发展中国家发病率呈明显上升趋势。前列腺癌的发病与年龄呈正相关, 50 岁以下的男性前列腺癌患者较少见, 50 岁以上前列腺癌发病率和死亡率呈指数增长。前列腺癌的病因尚不完全清楚, 一般认为, 前列腺癌的形成是多因素包括年龄、饮食、性激素、遗传等累积的综合过程^[2]。前列腺癌早期常无典型临床表现, 仅能在体检时通过直肠指诊发现前列腺结节, 有部分患者常因骨、肺转移症状就医, 发现前列腺癌已属晚期。临床上, 相当数量的前列腺癌是前列腺增生手术标本病理检查偶然发现的, 前列腺特异性抗原(PSA)应用于临床可较早发现前列腺癌, 但血清 PSA 水平也会受其它因素比如感染、前列腺按摩挤压等影响, 所以, 临床中前列腺直肠指检、PSA 检查可疑前列腺癌患者, 均须通过前列腺穿刺活检获得组织病理学结果最终确诊, 超声引导下经直肠前列腺穿刺活检是目前诊断前列腺癌的标准方法^[3]。目前, 前列腺癌治疗方法包括放化疗, 内分泌治疗, 手术治疗等手段^[4]。前列腺癌的分子生物学研究日益受到国内外学者的重视, 希望从分子水平上揭示前列腺癌的发生、发展、转移及转归, 从而提高前列腺癌的诊治水平。

1 表观遗传与 MicroRNA

表观遗传是不归因 DNA 序列任何变化的基因表达的遗传学改变。表观遗传改变的累积是导致前列腺癌发生发展的重要因素之一^[5-6]。DNA 的超甲基化、染色质结构变化和组蛋白修饰模式的改变与前列腺癌密切相关。基因表达的转录调控被一系列复

杂的机制控制, 其中包括 DNA 甲基转移酶类(DNMTs)、组蛋白乙酰转移酶类(HATs)、组蛋白脱乙酰基酶类(HDACs)、组蛋白甲基转移酶类(HMTs)、组蛋白脱甲基酶类(HDMTs)以及染色体重构酶。研究发现前列腺癌常表现有部分基因启动子 CpG 岛胞嘧啶甲基化, 导致甲基化的基因沉默, 而在正常前列腺组织中很少出现^[7-8]。

近年来研究发现, MicroRNAs 参与了肿瘤的生物调控过程^[9]。表观遗传对 MicroRNA 的表达以及诱发肿瘤生成起着重要的调控作用。在肿瘤细胞中, 由于 DNA 过度甲基化而关闭该 MicroRNA 启动子区域的染色质结构, 影响 MicroRNA 的表达。同时, MicroRNA 也可以通过调节 DNA 甲基化转移酶、维持细胞中 DNA 甲基化水平或改变组蛋白修饰等调控表观遗传^[10]。MicroRNA 是一种小的内源性、非编码、具有调控功能的单链 RNA 分子, 大约由 19~25 个核苷酸组成, 他们广泛存在于从植物、线虫到人类的细胞中。MicroRNA 对靶 mRNA 进行降解或抑制其蛋白翻译, 从而发挥其生物学作用。MicroRNA 本身不含有开放阅读框, 为单链结构, 5'端有一个磷酸基团, 3'端为羟基, 这可以与大多数寡核苷酸和功能 RNA 的降解片段相区别。MicroRNA 具有保守性、时序表达特异性和组织表达特异性^[11]。

MicroRNA 与其靶 mRNA 3'非翻译区结合时, 如果两者碱基序列完全互补, 则可使靶 mRNA 降解, 如果不完全互补, 则抑制靶 mRNA 的翻译, 影响蛋白表达水平, 但不影响靶 mRNA 的稳定性。由于不同蛋白质具有不同的功能, 所以当不同 MicroRNA 水平发生变化时就会看到不同的效应。有研究显示 MicroRNA 还可以通过与 mRNA 5'非翻译区结合增强靶基因的翻译水平^[12]。

2 MicroRNA 的表观遗传调控和前列腺癌的关系

与其它肿瘤如肺癌等类似, 在前列腺癌中 MicroRNA 是表观遗传机制的关键影响因素, MicroRNA 自身充当原癌基因或者抑癌基因的角色, 同时

基金项目 天津市自然科学基金资助项目(11JCYBJC13900)

作者简介 刘利维(1975-), 男, 副主任医师, 博士, 研究方向: 泌尿系统肿瘤; E-mail: liulw@tjmu.edu.cn。

也影响其它原癌基因或者抑癌基因的表达。比如 miR-101 调控 EZH2 基因的表达,miR-449a 调控 HDAC1 基因的表达等^[12]。EZH2 被认为是原癌基因,体外和体内试验显示当 EZH2 过度表达时,导致肿瘤细胞增殖,细胞克隆形成和增加肿瘤的侵袭力。在转移性激素抵抗性前列腺癌中 EZH2 高表达。MiR-101 在前列腺癌中表达减低,miR-101 可以抑制 EZH2 的表达。如果前列腺癌细胞恢复 miR-101 的表达可以减弱肿瘤的侵袭力。更有趣的是雄激素受体和 HIF-1- α 和 HIF-1- β 可以诱导 miR-101 的表达,提示 miR-101 水平与特殊的生理环境有关,周围微环境的改变可以影响它的表达^[13]。

研究显示 HDAC1 基因在前列腺癌中高表达,在前列腺癌中 miR-449a 表达和 HDAC1 表达呈负相关。在前列腺癌细胞系 PC3 中,miR-449a 直接调控 HDAC1,恢复 miR-449a 导致癌细胞分裂周期停止,生长缓慢。miR-449a 使 HDCA1 沉默后,P27 表达增加,同样抑制前列腺肿瘤细胞的增殖^[14]。

MicroRNA 同时也受表观遗传调控影响而表达有所改变。最近的一项研究显示,在前列腺癌中表观遗传的改变可以影响 MicroRNA 的表达。Hulf 等^[15] 利用基因组 DNA 甲基化分析和 H3K9Ac 标记 miRNAs 等方法发现在前列腺癌中表观遗传改变导致至少 3 种 MicroRNA (miR-205,miR-21 和 miR-196b)下调和 1 种(miR-615)上调。更有意义的是 miR-205 同另一类 MicroRNA(miR-200 家族)参与了间质转变过程,而 miR-200 家族包括 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141 和 miR-429 等,miR-200 家族与 miR-205 直接调控 E-cadherin 转录调控因子 ZEB1 和 ZEB2 的表达,后者与肿瘤细胞的转移和侵袭有关。Kong 等^[16]报道在前列腺癌中启动子的甲基化可以降低 miR-200c 和 miR-141 的生成,这些又与前列腺癌细胞的转移能力有关。

在前列腺癌中 miR-126 也下调表达,但用 HDAC 抑制因子 5-AZA 或 PBA 处理癌细胞后 miR-126 明显升高。miR-126 同时也直接调控 DN-MT1,导致 miR-126 启动子的甲基化,进而增加 miR-126 的水平,呈现 miR-126 的正反馈调节机制^[17]。

另一种被发现的在前列腺癌中下调的 MicroRNA 是 miR-145。5-AZA 和 HDAC 抑制因子 TCA 可以增加 miR-145 的表达,提示 miR-145 也受表观遗传调控。外源的 miR-145 可以诱导 PC3 细胞凋亡基因 TNFSF10 的表达导致细胞凋亡^[18]。

目前发现的在前列腺癌中表达有明显变化的 MicroRNA 还有 miR-193、miR-34a 和 miR-21 等。

有学者报道 miR-21 和 miR-34a 还可以作为前列腺癌的标记物,但是当 miR-34a 在前列腺癌中因为启动子甲基化沉默后,患者的血液中浓度也会下降。在原发前列腺癌早期 miR-21 低表达,但是在非激素依赖性前列腺癌中 miR-21 是高表达^[19]。所以,我们还需要进一步研究 miR-21 在前列腺癌发生发展中的作用,以及表观遗传在前列腺癌向非激素依赖性转变过程中的作用。

3 MicroRNA 与前列腺癌雄激素受体的表观遗传

雄激素受体(androgen receptor, AR)在前列腺癌的发生发展中起着重要的作用,干扰雄激素受体的活性是前列腺癌治疗中的一个主要目的和有效的方法^[20]。但是目前关于这类蛋白的表达调控机制还不很清楚。在一些前列腺癌病例中 AR 由于基因突变功能缺失,也有 40%的前列腺癌患者中由于启动子甲基化 AR 表达降低。也有另外的一些表观遗传调控机制影响 AR 的功能或表达,这包括基因扩增,受体的变异,AR 抑制因子的下调,肿瘤内雄激素的持续存在等。

在前列腺癌中,AR 有着双重作用。一方面,AR 信号对前列腺组织和前列腺癌细胞的生存起着关键作用,另一方面,在特定的环境条件下,AR 的活性限制细胞的增殖和诱导细胞的凋亡。比如,在遗传毒性的压力下,P53 发挥作用的基础是 AR 的活性,共同作用诱导细胞凋亡。由于 MicroRNA 可以调控大约 30%的人类基因表达,所以人们猜想 MicroRNA 是否可以调控 AR 的表达。目前已经有一些研究报道 MicroRNA 可以调控 AR 的表达,但是还只是一些很基础方面的研究^[21-22]。

Ostling 等^[23]报道在前列腺癌细胞系中至少有 71 种 MicroRNA 影响 AR 的表达,并且证实了有 13 种可以直接与 AR 的 3'端结合。其中 miR-34a 和 miR34c 在前列腺癌的表观遗传调控中的作用也逐渐被发现。Rokhlin 等^[24]也报道了 miR-34a 和 miR34c 在前列腺癌细胞中 P53 激活后参与了细胞凋亡过程,并且在前列腺癌中 P53 和 miR34s 参与的细胞凋亡过程依赖于 AR 的活性。

另外被发现的与 AR 相互作用,相互调控的 MicroRNA 还有 miR-21,miR-141,miR-494,miR29s 等。但是目前研究尚处于起步阶段,还需要大量的实验深入研究其在前列腺癌中与 AR 共同对肿瘤的发生发展的作用^[25]。

4 小结

随着对 MicroRNA 在前列腺癌中研究的不断深入,发现越来越多的 MicroRNA 与前列腺癌密切相

关, MicroRNA 与表观遗传相互作用调控, 它通过表达上调或下调, 与某些原癌基因、抑癌基因、凋亡相关基因相互作用, 参与肿瘤的生成、发展和转移。目前关于 MicroRNA 与前列腺癌的研究尚处于起步阶段, 相信随着今后对有关 MicroRNA 研究的深入和技术的不断进步, 可为进一步阐明前列腺癌发生、发展, 包括以 MicroRNA 为靶点的肿瘤药物治疗提供一个更有效的手段。

参考文献:

- [1] Carter H B. American Urological Association (AUA) Guideline on prostate cancer detection: process and rationale[J]. BJU Int, 2013, 112(5): 543
- [2] Punnen S, Cooperberg M R. The epidemiology of high-risk prostate cancer[J]. Curr Opin Urol, 2013, 23(4): 331
- [3] Sfoungaristos S, Perimenis P. PSA density is superior than PSA and Gleason score for adverse pathologic features prediction in patients with clinically localized prostate cancer[J]. Can Urol Assoc J, 2012, 6(1): 46
- [4] Madan R A, Arlen P M. Recent advances revolutionize treatment of metastatic prostate cancer[J]. Future Oncol, 2013, 9(8): 1133
- [5] Shaikhibrahim Z, Lindstrot A, Ochsenfahrt J, et al. Epigenetics-related genes in prostate cancer: expression profile in prostate cancer tissues, androgen-sensitive and -insensitive cell lines[J]. Int J Mol Med, 2013, 31(1): 21
- [6] Lin J, Wang C, Kelly W K. Targeting epigenetics for the treatment of prostate cancer: recent progress and future directions[J]. Semin Oncol, 2013, 40(3): 393
- [7] Shu L, Khor T O, Lee J H, et al. Epigenetic CpG demethylation of the promoter and reactivation of the expression of Neurog1 by curcumin in prostate LNCaP cells[J]. AAPS J, 2011, 13(4): 606
- [8] Luo J H, Ding Y, Chen R, et al. Genome-wide methylation analysis of prostate tissues reveals global methylation patterns of prostate cancer[J]. Am J Pathol, 2013, 182(6): 2028
- [9] Sandhu S, Garzon R. Potential applications of microRNAs in cancer diagnosis, prognosis, and treatment[J]. Semin Oncol, 2011, 38(6): 781
- [10] Raisch J, Darfeuille-Michaud A, Nguyen H T. Role of microRNAs in the immune system, inflammation and cancer[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(20): 2985
- [11] Choo K B. Epigenetics in disease and cancer[J]. Malays J Pathol, 2011, 33(2): 61
- [12] Cao P, Deng Z, Wan M, et al. MicroRNA-101 negatively regulates Ezh2 and its expression is modulated by androgen receptor and HIF-1alpha/HIF-1beta[J]. Mol Cancer, 2010, 17: 108
- [13] Varambally S, Cao Q, Mani R S, et al. Genomic loss of microRNA-101 leads to overexpression of histone methyltransferase EZH2 in cancer[J]. Science, 2008, 322(5908): 1695
- [14] Noonan E J, Place R F, Pookot D, et al. miR-449a targets HDAC-1 and induces growth arrest in prostate cancer[J]. Oncogene, 2009, 28(14): 1714
- [15] Hulf T, Sibbritt T, Wiklund E D, et al. Discovery pipeline for epigenetically deregulated miRNAs in cancer: integration of primary miRNA transcription[J]. BMC Genomics, 2011, 12: 54
- [16] Kong D, Banerjee S, Ahmad A, et al. Epithelial to mesenchymal transition is mechanistically linked with stem cell signatures in prostate cancer cells[J]. PLoS One, 2010, 5(8): e12445
- [17] Musiyenko A, Bitko V, Barik S. Ectopic expression of miR-126*, an intronic product of the vascular endothelial EGF-like 7 gene, regulates protein translation and invasiveness of prostate cancer LNCaP cells[J]. J Mol Med (Berl), 2008, 86(3): 313
- [18] Avgeris M, Stravodimos K, Fragoulis E G, et al. The loss of the tumour-suppressor miR-145 results in the shorter disease-free survival of prostate cancer patients[J]. Br J Cancer, 2013, 108(12): 2573
- [19] Amankwah E K, Anegebe E, Park H, et al. miR-21, miR-221 and miR-222 expression and prostate cancer recurrence among obese and non-obese cases[J]. Asian J Androl, 2013, 15(2): 226
- [20] Mitsiades N. A road map to comprehensive androgen receptor axis targeting for castration-resistant prostate cancer[J]. Cancer Res, 2013, 73(15): 4599
- [21] Waltering K K, Porkka K P, Jalava S E, et al. Androgen regulation of micro-RNAs in prostate cancer[J]. Prostate, 2011, 71(6): 604
- [22] Kashat M, Azzouz L, Sarkar S H. Inactivation of AR and Notch-1 signaling by miR-34a attenuates prostate cancer aggressiveness[J]. Am J Transl Res, 2012, 4(4): 432
- [23] Östling P, Leivonen S K, Aakula A, et al. Systematic analysis of microRNAs targeting the androgen receptor in prostate cancer cells[J]. Cancer Res, 2011, 71(5): 1956
- [24] Rokhlin O W, Scheinker V S, Taghiyev A F, et al. MicroRNA-34 mediates AR-dependent p53-induced apoptosis in prostate cancer [J]. Cancer Biol Ther, 2008, 7(8): 1288
- [25] Zhu K C, Lu J J, Xu X L, et al. MicroRNAs in androgen-dependent PCa[J]. Front Biosci, 2013, 18: 748

(2013-08-26 收稿)