

# microRNAs 与肿瘤研究的新进展

叶剑飞 综述

(天津大港油田总医院胸外科, 天津 300280)

关键词 microRNAs; 肿瘤; 发病机制

中图分类号 R73

文献标志码 A

microRNAs(miRNAs)是近年来发现的一类普遍存在于动植物体内的非编码小分子RNA。大量研究表明 miRNAs 参与生命过程中一系列的重要进程,包括发育调控、器官形成、细胞增殖和凋亡。最近多项研究表明,若干 miRNAs 在各种肿瘤组织中的表达水平有不同程度上调或下调,已成为当前肿瘤研究的热点之一。本文就 miRNAs 与肿瘤的相关研究进展作一综述。

## 1 miRNAs 与肿瘤

miRNAs 是一类长约 21~25 核苷酸的内源性非编码 RNA,它们广泛存在于植物和动物中并通过影响 mRNA 的翻译或稳定性来发挥重要的调节作用。1993 年 Lee 及其同事首先在秀丽杆线虫机体内确认第一个 miRNA (Lin-4),此后随着高通量测序、生物信息学等技术的发展,大量 miRNAs 被陆续发现<sup>[1]</sup>。miRNAs 在各种生物中普遍存在,到 2009 年初在各个物种中总共已经发现了约 8 000 多种 miRNAs,包括人类中的近 700 种 miRNAs,它们调节着大部分编码蛋白的基因和一部分非编码基因。miRNAs 通过与靶标基因的 mRNA 配对来调节靶标基因的翻译或者 mRNA 稳定性,通过基因组学和蛋白组学研究发现,单个 miRNA 可以直接调节上百个基因的翻译并间接影响上千个基因表达<sup>[2]</sup>。

2002 年,来自俄亥俄州大学的著名学者 Calin<sup>[3]</sup>的研究发现位于 13q14 区域的 miR-15a 和 miR-16-1 的缺失是引起 B 细胞慢性淋巴细胞白血病发生的关键原因,揭开了肿瘤研究新的篇章。在随后几年时间里一系列的研究表明,miRNAs 在多种肿瘤中异常表达,包括大肠癌、肺癌、乳腺癌、肝癌、脑癌、前列腺癌等,BCL2、RAS 等癌基因可受到 miRNAs 的抑制,而某些 miRNAs 可充当癌基因的角色<sup>[4]</sup>。因此,miRNAs 的研究为我们进一步探讨肿瘤发病机制并最终攻克肿瘤开辟了一条新道路。

作者简介 叶剑飞(1965-),男,副主任医师,研究方向:肺癌基础与临床;E-mail: yejianfei321@163.com。

## 2 miRNAs 与肿瘤的发生

研究表明 miRNAs 与多种肿瘤的发生存在着密切关系。许多的实验和临床研究认为 miRNAs 可能是一种新的肿瘤发生发展调控因子。miRNAs 既可发挥抑癌基因作用,下调原癌基因的表达;也可发挥癌基因的作用,下调抑癌基因的表达。如 miRNAs 在某些实体肿瘤细胞内可发现其拷贝数显著增高,这类 miRNA 就可能为癌基因所编码,它通过抑制细胞的分化和凋亡,促进细胞增殖等方式来促进肿瘤的发生与发展<sup>[5-7]</sup>。如 miR-17-92 发挥了致癌基因的作用,它是位于染色体的 13q31 的一个 miRNA 多顺反子,在许多肺癌和淋巴瘤患者的体内可以检测到其表达增强<sup>[8-9]</sup>。c-Myc 是一个最具代表性的致癌基因,它是一个螺旋-环-螺旋的亮氨酸拉链结构的转录因子,通过 10%~15%的基因调节细胞增殖、生长和凋亡等,c-Myc 的异常表达常常导致人类恶性疾病的发生。O'Donnell 等<sup>[10]</sup>指出 c-Myc 可同时激活 E2F1 和 miR-17-92 的转录,然而 miR-17-92 簇中的 miR-17-5p 和 miR-20a 抑制 E2F1 的翻译,故 c-Myc 调节 miR-17-92 和 E2F1 的表达,从而影响通过 ARE-p53 通路介导的细胞凋亡。在某些肿瘤细胞中,很多 miRNAs 的拷贝数是下降的,编码此类 miRNA 的基因被称为抑癌基因。最新研究发现,miRNA 的直接靶基因是 RAS 基因,它通过 3'UTR 负性调节 RAS 的翻译表达,推测 miRNA let-7 是通过调节 RAS 的机制在肺癌发生过程中起到抑癌基因的功能。Takamizawa 等<sup>[11]</sup>观察到 miRNA let-7 的表达水平在体内和体外的肺癌实验研究中都降低,miRNA let-7 的低表达还与术后生存率的减低和肿瘤分期有着明显的关系。他们发现 miRNA let-7 仅在肺癌中是低表达,而在乳腺癌和结肠癌等疾病中却不出现低表达的现象。与 miRNA let-7 相反,miR-17-92 的表达在肺癌中明显增强,特别是在恶性程度高的小细胞肺癌中表达更高。Lewis 等<sup>[12]</sup>通过大量实验作出了 miR-17-92 的靶基因包

括 PTEN 和 RB2 两个抑癌基因的预测。但到目前为止,还未有实验证明这两个基因是真正属于 miR-17-92 簇。miR-17-92 是否直接或通过靶向肺癌的抑癌基因参与肺癌的发生和发展仍然不是十分清楚。

### 3 miRNAs 与肿瘤的侵袭和转移

转移通常指肿瘤细胞离开原发病灶,通过淋巴、血液、种植等途径,肿瘤细胞到达远处组织器官并形成新发病灶的过程。该过程发生发展是一个多基因参与的多步骤的复杂过程,且受到多重因素的影响和调节。新近的研究表明,miRNAs 在癌症的远处转移中起非常关键的作用。这样的研究结论为研究恶性肿瘤发生、发展、侵袭、转移机制及其转移诊断和预后判断等方面提供了新的研究价值和思路。目前的研究认为,miRNA 与恶性肿瘤侵袭转移相关性的机制主要表现为:(1)microRNAs 与上皮细胞间质转型(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)。EMT 是指具有极性的上皮细胞转换成为具有活动能力的间质细胞并获得侵袭和迁移能力的过程,它通过改变细胞形态、减少细胞间黏附、重建细胞外基质、调节细胞内信号、抑制凋亡等多种方式,大大提高恶性肿瘤细胞的侵袭力和转移性。TGF-13 途径是经典的 EMT 调节途径,研究发现 miR-155、miRNA-200 家族(miR-200a, miR-200b, miR-200c)<sup>[13]</sup>参与 TGF-13 途径对 EMT 的调节。(2)miRNA 与细胞信号转导。在对 miRNA 与肿瘤转移关系的研究中还发现它通过其他信号途径影响肿瘤转移。Bhaumik 等<sup>[14]</sup>发现在 MDA-MB-231 中 miR-146a/b 通过 IL-1 和 Toll 一样受体信号途径负向调节 NF-kappaB 活性,从而降低肿瘤细胞转移率。(3)miRNA 调节靶基因 miRNA-10b 通过抑制 HOXD10,直接激活转移前基因 RHOC,增加肿瘤转移可能<sup>[15]</sup>。

### 4 miRNAs 与肿瘤诊断

随着 miRNA 在肿瘤中的角色不断被发现,其在肿瘤的诊断、治疗、分类、预后及风险评估方面逐步引起人们的关注。最近研究发现 miRNA 具有独特性和稳定性的特点,在实体瘤和血液肿瘤中异常表达。Yu 等<sup>[16]</sup>发现 miRNA 在入血清中表达,通过检测甲状腺乳头腺癌、甲状腺良性结节患者和正常人的血清发现,let-7e、miR-151-5p 和 miR-222 在甲状腺乳头腺癌患者血清中的表达相对另外两组异常升高,而 miR-151-5p 和 miR-222 在甲状腺乳头腺癌组织被切除的病入的血清中降低。越来越多的证据表明,可将 miRNA 表达谱特征性的变化用于改进肿瘤的分类方法。此外,在不同的肿瘤中,miRNA 表达谱的变化常常与疾病的进展或预后相关。例

如,13 种 miRNA 的特有表型与慢性淋巴细胞白血病进展相关;miR-155 的高表达伴随 let-7 的低表达常与非小细胞肺癌预后不良相关,作为一种非侵入性的标志物,循环 miRNA 有望成为一种强有力的肿瘤诊断及判断预后工具<sup>[17-19]</sup>。

### 5 miRNAs 与肿瘤治疗

miRNA 的生物学意义决定其靶向治疗的可能。miRNA 相关肿瘤的发生、发展基于以下两种情况:(1)某些肿瘤特定的 miRNA 低表达或者不表达;(2)某些肿瘤特定的 miRNA 的高表达。对于前者可以采用外源基因导入的方法。例如 Kotal<sup>[20]</sup>在肝癌老鼠模型中发现注射单个 miRNA 能抑制肿瘤的生长,在体外实验中发现 miRNA26-a 通过作用其靶基因 cyclins D2 和 E2,而诱导人肝癌细胞停滞于细胞周期 G1 期,通过注入 miRNA26-a 的老鼠肝癌模型,发现其能抑制肿瘤细胞的增殖,诱导细胞的凋亡。Gumireddy<sup>[21]</sup>在体外实验发现偶氮苯作为一种小分子能抑制 miRNA-21 的生物学功能。随着研究的深入,miRNA 在临床上的应用将会逐步得到推广。

### 6 展望

尽管 miRNA 在癌症中的重要性越来越受到广大科研工作者和临床医生的关注,并且发现一些特别的 miRNA 能作为肿瘤发生、发展的监测指标,但由于 miRNA 用在肿瘤治疗中存在的诸如脱靶效应,不能稳定体内持续表达等问题,其在肿瘤治疗方面的应用仍处在研究的初期阶段。到目前为止,miRNA 的表达模式及生物学功能已部分得到阐明,但许多机制仍不确切,相信随着研究的不断深入,miRNA 在肿瘤的诊断、监测、治疗与预防中的地位日益凸显<sup>[22]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] van Kouwenhove M, Kedde M, Agami R. MicroRNA regulation by RNA-binding proteins and its implications for cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(9): 644
- [2] Bartel D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. Cell, 2009, 136(2): 215
- [3] Calin G A, Dumitru C D, Shimizu M, et al. 1 frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(24): 15524
- [4] He L, Thomson J M, Hemann M T, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene[J]. Nature, 2005, 435(743): 828
- [5] Challagundla K B, Fanini F, Vannini I, et al. microRNAs in the tumor microenvironment: solving the riddle for a better diagnostics[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2014, 14(5): 565
- [6] Pedroza-Torres A, López-Urrutia E, García-Castillo V, et al. MicroRNAs in cervical cancer: evidences for a miRNA profile deregulated by HPV and its impact on radio-resistance [J]. Molecules, 2014,

- 19(5): 6263
- [7] Wang L, Wang J. MicroRNA-mediated breast Cancer metastasis: from primary site to distant organs[J]. *Oncogene*, 2012, 31(20): 2499
- [8] Li Y, Vecchiarelli-Federico L M, Li Y J, et al. The miR-17-92 cluster expands multipotent hematopoietic progenitors whereas imbalanced expression of its individual oncogenic microRNAs promotes leukemia in mice[J]. *Blood*, 2012, 119(19): 4486
- [9] Fassina A, Marino F, Siri M, et al. The miR-17-92 microRNA cluster: a novel diagnostic tool in large B-cell malignancies[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(11): 1574
- [10] O'donnell K A, Wentzel E A, Zeller K I, et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression[J]. *Nature*, 2005, 435(743): 839
- [11] Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3753
- [12] Lewis B P, Shih I H, Jones-Rhoades M W, et al. Prediction of mammalian MicroRNA targets[J]. *Cell*, 2003, 115(7): 787
- [13] Jurmeister S, Baumann M, Balwierc A, et al. MicroRNA-200c represses migration and invasion of breast cancer cells by targeting actin-regulatory proteins FHOD1 and PPM1F[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(3): 633
- [14] Bhaumik D, Scott G K, Schokrpur S, et al. Expression of microRNA-146 suppresses NF- $\kappa$ B activity with reduction of metastatic potential in breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2008, 27(6): 5643
- [15] Negrini M, Calin G A. Breast cancer metastasis: a microRNA story[J]. *Breast Cancer Res*, 2008, 10(2): 203
- [16] Yu S, Liu Y Y, Wang J S, et al. Circulating MicroRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): 2084
- [17] Ma H, Yuan H, Yuan Z, et al. Genetic variations in key microRNA processing genes and risk of head and neck cancer: a case-control study in Chinese population[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47544
- [18] Ziebarth J D, Bhattacharya A, Cui Y. Integrative analysis of somatic mutations altering MicroRNA targeting in cancer Genomes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47137
- [19] Angeles Castilla M, Diaz-Martin J, Sarrio D A, et al. MicroRNA-200 family modulation in distinct breast cancer phenotypes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47709
- [20] Kota J, Chivukula R R, O'donnell K A, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model[J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1005
- [21] Gumireddy K, Young D D, Xiong X, et al. Small-molecule inhibitors of microRNA miR-21 function[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2008, 47(39): 7482
- [22] Ross S A, Microm D C. Nutrition, and cancer prevention[J]. *Adv Nutr*, 2011, 2(6): 472

(2014-03-21 收稿)

.....

(上接第415页)

育,从而做好冠心病的二级预防工作。

## 参考文献:

- [1] Cicek G, Uyarel H, Ergelen M, et al. Hemoglobin Alc as a prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction[J]. *Coronary Artery Disease*, 2011, 22(3): 131
- [2] Liu J, Grundy S M, Wang W, et al. Ten-year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome[J]. *Am Heart*, 2007, 153(4): 552
- [3] WHO: The World Health Statistic 2012. [http://www.who.int/gho/publications/world-health-statistics/EN-WHS2012-Full.pdf] (Accessed 15 August 2013)
- [4] Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary event rates across the WHO MONICA project population[J]. *Lancet*, 2000, 355(9205): 675
- [5] Jolly S S, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndroms (RIVAL): a randomized, parallel group multicentre trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9775): 1409
- [6] Haffner S M, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction[J]. *N Engl Med*, 1998, 339(23): 229
- [7] Sprafka J M, Burke G L, Folsom A R, et al. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival: the Minnesota Heart Survey[J]. *Diabetes Care*, 1991, 14(7): 537
- [8] Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment: a validation study of in vivo virtual histology Compared with in vitro histopathology[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(12): 2405
- [9] Brar S S, Kim J, Brar S K, et al. Long-term outcomes by clopidogrel duration and stent type in a diabetic population with de novo coronary artery lesions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(23): 2220
- [10] Park D W, Flaherty J D, Davidson C J, et al. Prognostic influence of diabetes mellitus on long-term clinical outcomes and stent thrombosis after drug-eluting stent implantation in Asian patients[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(5): 646
- [11] 张赫男, 李曦铭, 胡越成, 等. 冠心病伴2型糖尿病患者PCI预后分析[J]. *天津医药*, 2013, 41, (1): 29

(2013-11-26 收稿)