

microRNA 和泌尿系常见肿瘤的探析

杨 乾¹, 罗红梅², 汪 翼^{1*}

(1. 南华大学附属第二医院泌尿外科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学医学院组织学与胚胎学教研室)

摘 要: microRNA, 被称作微小的 RNA, 于 1993 年被发现, 为真核细胞中所固有的, 长度为 18~25 nt。miRNA 通过碱基配作用于靶基因, 抑制靶基因的翻译或降解, 从而发挥对靶基因的调控作用。也可以通过抑制下游靶基因的表达发挥其生物学功能。miRNA 可以调控肿瘤细胞的增殖、凋亡, 参与细胞的自我更新和分化的过程, 起抑癌基因或癌基因样作用。本文就 miRNAs 的生物学特性、功能特性及其与泌尿系肿瘤的关系等做一简要综述。

关键词: microRNA; 生物学特性; 功能特性; 泌尿系肿瘤

中图分类号: R73 **文献标识码:** A

1 miRNAs 的生物学特性

miRNAs 是一类非编码的 RNAs, 在人体功能的许多特征中发挥了重要作用, 包括细胞的许多关键过程, 如细胞增殖、凋亡和分化等^[1]。miRNAs (18~25 核苷酸) 可以绑定目标基因序列, 并以特异性的方式诱使其转录下调。这种结合依赖于“种子序列 (可能是 miRNA 的 5' 端)”。在每一个 miRNA 的 5' 端末端的 6~8 核苷酸序列是互补于靶 mRNA 的 3' 端的非编码区 (UTR) 的位点 (即靶点), 但 miRNAs 与目标基因之间的作用机理目前仍不太明确。

2 microRNA 的生物学功能特性

随着 miRNA 研究不断深入, 部分 miRNA 功能及与肿瘤的关系已得到证明, 但大部分 miRNA 的生物学特性还需进一步研究。研究表明, miRNA 的功能与肿瘤细胞增殖和凋亡、肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关, 可作为一种抑癌基因和原癌基因参与肿瘤的发生发展^[2]。

2.1 miRNA 作为原癌基因或抑癌基因调控肿瘤

2.1.1 miRNA 作为原癌基因调控肿瘤 原癌基因是细胞内与细胞增殖相关的基因, 是维持机体正常生命活动所必须的, 在进化上高度保守。相关研究

发现, miR-17~92 家族具有致癌行为, 在肺癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌、B 细胞淋巴瘤、视网膜母细胞瘤以及胶质母细胞瘤等发挥作用^[3-7]。研究表明, miR-21 通过抑制基因 PTEN 以及 RAS 信号的负调控因子 (包括 Spry1, Spry2, Btg2) 表达, 促进肿瘤细胞增殖, 从而调控肿瘤的进程^[8-9]。另有研究发现, miR-155 在肿瘤的发生、发展过程中起着重要的调节作用, 尤其是适应肿瘤微环境^[10]。在鳞状细胞癌和非小细胞肺癌 (NSCLC), miR-155 的高表达与患者生存率相关, 而其表达上调的机制尚不清楚。Babar 等^[11]研究表明 miR-155 的高表达明显降低辐射诱导的细胞死亡, 使用反义寡核苷酸抑制 miR-155 的高表达后, 能明显提高肿瘤细胞的放射敏感性。这些研究表明, miR-155 不仅影响肿瘤的发生、发展及预后, 而且对放射治疗和其他环境的损伤也有影响, 如低氧的反应。

2.1.2 miRNA 作为抑癌基因调控肿瘤 抑癌基因也称为抗癌基因。正常细胞中存在基因, 在被激活情况下它们具有抑制细胞增殖作用。研究发现, let-7 在正常肺组织中表达上调, 而在肺癌组织和肺癌细胞系中表达下调, 与 Ras 蛋白的表达呈负相关^[12]。表明 let-7 在肺癌的发展中起重要作用, 它通过抑制原癌基因 RAS 而发挥抑癌基因的功能。MiR-34 的家族包括 miR-34a、miR-34b/c。研究发现, p53 的活化可导致 miR-34 的过表达, 进而导致 E2F 调节细胞凋亡及细胞周期阻滞。近来研究表明, miR-34 的表达缺失不影响 p53 诱导的细胞周期阻滞或凋亡^[13]。miR-34 家族通过调控靶基因 (CDC25A、CDK4、CDK6、c-MYC、MET) 的表达来影

响细胞周期,又可调控凋亡基因(BCL-2、N-MYC、GMNM、HDACI)来影响细胞凋亡,也可调控 c-MYC、HDMX 及 SIR1 的表达来诱导细胞的衰老,还可调控 WNT/HMGA2、AXL、SNAIL1 的表达来抑制癌细胞的迁移和侵袭,从而影响肿瘤的扩散、转移^[13,14-16]。因此,miR-34 家族具有强大的多功能调控能力,在生物机理过程中的扮演着重要作用。

3 泌尿系肿瘤中的 miRNAs 的表达

3.1 与膀胱癌相关的 miRNAs 越来越多的数据表明 miRNA 与人类癌症之间的直接联系,miRNA 扮演一个控制致癌作用的角色,通过调节相应的靶基因的表达来控制恶性肿瘤细胞的增殖和凋亡。Xu 等^[17]应用实时荧光定量 PCR 对 67 对膀胱癌组织和 10 种膀胱癌细胞株进行检测后,发现 miR-100 下调最明显。miR-100 过度表达可以抑制细胞增殖和迁移,阻滞细胞周期,诱导凋亡,从而抑制膀胱癌的发生。Majid 等^[18]研究发现 miR-23b 在膀胱癌中显著下调,促进膀胱癌细胞的迁移和侵袭,miR-23b 可诱导阻滞细胞周期 G0/G1 期,促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞迁移和侵袭。Wu 等^[19]研究发现 mir-96 表达下调能够抑制膀胱癌细胞系的细胞增殖和促进细胞凋亡,通过 real-time PCR 和 Western blot 试验,发现 CDKN1A 为 mir-96 潜在的靶基因。

mir-96 和 mir-182、mir-183,属于 mir-183 族^[20],共享相同的转录起始点。相关研究显示,miR-96 在非小细胞肺癌、食道癌、乳腺癌、肝癌和前列腺癌中,分别通过抑制 FOXO3、RECK、FOXO3a 和 FOXO1 的表达来发挥一个致癌的作用^[21-25]。另一方面,也有相关研究表明,miR-96 在一些癌症中起抑制肿瘤作用。例如,miR-96 在胰腺癌细胞中通过合成的 miRNA 前体直接把 GTP 酶 KRAS 致癌基因作为目标,抑制蛋白激酶信号,引发细胞凋亡^[26-27]。Liu 等^[28]研究发现上调 mir-96 可能增强 BC(膀胱癌)细胞的细胞增殖、抑制 BC(膀胱癌)细胞的凋亡,这表明 mir-96 可能有致癌作用。

3.2 与前列腺癌相关的 miRNAs 研究表明在前列腺癌中 MicroRNA-497 表达下调,功能像肿瘤抑制因子,miRNA-497 在人子宫颈癌传代细胞中抑制 ERK 信号通路的 3 个蛋白成员水平 RAF1, MEK1 和 ERK1,另有研究表明,在结肠癌和宫颈癌中 Mir-497 还针对胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)^[29-31]。

caspase-3 是半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族中的一员,在细胞凋亡阶段起着重要作用,在 LNCaP(前列腺腺癌)和 PC-3(前列腺癌)细胞系中 caspase-3/7 蛋白活性增加,表明 mir-497 在前列腺癌中诱导细胞凋亡和抑制细胞生长并引起细胞周期 G0 / G1 期的阻滞^[32]。另有研究表明在前列腺癌中 miR-145 表达下调,作为一种肿瘤抑制基因,起调节作用,防止肿瘤细胞的侵袭和转移,在细胞周期阻滞和凋亡方面,抑制细胞生长,促进 mir-145 沉默各种靶基因,相关研究表明,在前列腺癌的发生与发展中,MiR-145 可直接通过对 SENP1 信使 RNA 的 3'-UTR 端,抑制 SENP1 表达,从而抑制细胞增殖,表明 miR-145 在抑制前列腺癌的发生上发挥了重要的作用^[33]。Tong 等^[34]研究发现 MIR-181 在前列腺癌细胞上表达上调,过度表达促进前列腺腺癌细胞增殖,此外,MIR-181 过度表达通过调节 DAX-1 促进前列腺腺癌在裸鼠肿瘤的生长。

3.3 与肾细胞癌相关的 miRNAs 相关研究表明在肾细胞癌中,miRNAs 表达上调的有 miR-210、-155、-21、-142-3p、-185、-34 和-224,而 miR-149、-200c 和-141 表达下调。CUI 等^[35]应用实时荧光定量 PCR 对 40 对肾细胞癌和癌旁组织进行检测后,发现与癌旁组织相比,miR-99a 在肾细胞癌中表达水平显著降低,此外,miR-99a 低表达与肾细胞癌患者的预后不良有关。近来研究证明 mir-1285 是肿瘤抑制因子,在肾细胞癌中,miR-1285 能显著抑制肿瘤细胞增殖,侵袭和转移,Hikada 等^[36]研究表明 TGM2 是 miR-1285 靶基因之一,许多肿瘤 TGM2 的高表达可能与上皮细胞间质细胞转变(EMT),耐药,转移有关。Teixeira 等^[37]研究表明,miR-221 的表达水平与患者的总体生存率有关,miR-221 的过度表达可导致肿瘤转移和患者总体生存率显著降低,miR-221 可作为肾癌进展的潜在生物标志物。

4 miRNA 的展望

由于 miRNAs 在肿瘤细胞分化、增殖、细胞凋亡及肿瘤浸润和转移中发挥重要作用,使人们在治疗恶性肿瘤方面看到了希望。目前对 miRNAs 的研究已取得较大进展,获得不错的成果,它将成为肿瘤诊断及治疗的一个新起点,备受广大科研学者关注。未来 miRNAs 的研究主要表现在以下几个方面:①目前主要局限于基础医学研究方面,如何指导临床

诊断和治疗,需要一个大的飞跃。②如何利用 miRNAs 的特性找出生物标记物? 在许多肿瘤中,有相应的癌前病变,如膀胱黏膜白斑与膀胱癌,barrett 食管与食管癌,慢性迁延性肝炎与肝癌等。如果能寻找出合适的生物标记物用于癌前病变的诊断。将有利于肿瘤的早期诊断和治疗,防止癌前病变进一步发展为恶性肿瘤的可能。③开发 miRNAs 的基因治疗药物。开发高效药物及便捷的给药途径,是广大科研工作者面临的难题。如果能从以上几个方面去研究,将为肿瘤的诊断和治疗提供一个全新的更有效的手段和策略。

参考文献:

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004,116(2):281-297.
- [2] Lu J, Getz q Miska EA, Alvarez-Saavedra E, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. Nature, 2005,35(7043):834-838.
- [3] Conkrite K, Sundby M, Mukai S, et al. miR-17~92 co-operates with RB pathway mutations to promote retinoblastoma[J]. Genes Dev, 2011,25(16):1734-1745.
- [4] Ernst A, Campos B, Meier J, et al. De-repression of CTGF via the miR-17-92 cluster upon differentiation of human glioblastoma spheroid cultures [J]. Oncogene, 2010,29(23):3411-3422.
- [5] Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, et al. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation[J]. Cancer Res, 2005,65(21):9628-9632.
- [6] Kim K, Chadalapaka G, Lee SO, et al. Identification of oncogenic microRNA-17-92/ZBTB4/specificity protein axis in breast cancer [J]. Oncogene, 2012,31(8):1034-1044.
- [7] Yu J, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. MicroRNA miR-17-5p is overexpressed in pancreatic cancer, associated with a poor prognosis, and involved in cancer cell proliferation and invasion [J]. Cancer Biol Ther, 2010,10(8):748-757.
- [8] Hatley ME, Patrick DM, Garcia MR, et al. Modulation of K-Ras-dependent lung tumorigenesis by MicroRNA-21 [J]. Cancer Cell, 2010,18(3):282-293.
- [9] Zhang JG, Wang JJ, Zhao F, et al. MicroRNA-21 (miR-21) represses tumor suppressor PTEN and promotes growth and invasion in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Clin Chim Acta, 2010,411(11-12):846-852.
- [10] Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006,103(7):2257-2261.
- [11] Babar IA, Czocho J, Steinmetz A, et al. Inhibition of hypoxia-induced miR-155 radiosensitizes hypoxic lung cancer cells[J]. Cancer Biol Ther, 2011,12(10):908-914.
- [12] Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family [J]. Cell, 2005,120(5):635-647.
- [13] Kim NH, Kim HS, Li XY, et al. A p53/miRNA-34 axis regulates Snail1-dependent cancer cell epithelial-mesenchymal transition [J]. J Cell Biol, 2011,195(3):417-433.
- [14] Lize M, Klimke A, Dobbstein M. MicroRNA-449 in cell fate determination[J]. Cell Cycle, 2011,10(17):2874-2882.
- [15] Mudduluru G, Ceppi P, Kumarswamy R, et al. Regulation of Axl receptor tyrosine kinase expression by miR-34a and miR-199a/b in solid cancer [J]. Oncogene, 2011,30(25):2888-2899.
- [16] Muth M, Hussein K, Jacobi C, et al. Hypoxia-induced down-regulation of microRNA-449a/b impairs control over targeted SERPINE1 (PAI-1) mRNA - a mechanism involved in SERPINE1 (PAI-1) overexpression [J]. J Transl Med, 2011,9:24.
- [17] Xu C, Zeng Q, Xu W, et al. miRNA-100 inhibits human bladder urothelial carcinogenesis by directly targeting mTOR [J]. Mol Cancer Ther, 2013,12(2):207-219.
- [18] Majid S, Dar AA, Saini S, et al. MicroRNA-23b functions as a tumor suppressor by regulating Zeb1 in bladder cancer[J]. Plos One, 2013,8(7):e67686.
- [19] Wu Z, Liu K, Wang Y, et al. Upregulation of microRNA6 and its oncogenic functions by targeting CDKN1A in bladder cancer [J]. Cancer Cell Int, 2015,15(1):107.
- [20] Jensen KP, Covault J, Conner TS, et al. A common polymorphism in serotonin receptor 1B mRNA moderates regulation by miR-96 and associates with aggressive human behaviors [J]. Mol Psychiatry, 2009,14(4):381-389.
- [21] Li J, Li P, Chen T, et al. Expression of microRNA-96 and its potential functions by targeting FOXO3 in non-small cell lung cancer[J]. Tumour Biol, 2015,36(2):685-692.

- [22] Saud SM, Li W, Morris NL, et al. Resveratrol prevents tumorigenesis in mouse model of Kras activated sporadic colorectal cancer by suppressing oncogenic Kras expression[J]. *Carcinogenesis*, 2014,35(12):2778-2786.
- [23] Yu S, Lu Z, Liu C, et al. miRNA-96 suppresses KRAS and functions as a tumor suppressor gene in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2010,70(14):6015-6025.
- [24] Xia H, Chen S, Chen K, et al. MiR-96 promotes proliferation and chemo- or radioresistance by down-regulating RECK in esophageal cancer[J]. *Bio Pharm*, 2014,68(8):951-958.
- [25] Zhang J, Kong X, Li J, et al. miR-96 promotes tumor proliferation and invasion by targeting RECK in breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2014,31(3):1357-1363.
- [26] Feng J, Yu J, Pan X, et al. HERG1 functions as an oncogene in pancreatic cancer and is downregulated by miR-96[J]. *Oncotarget*, 2014,5(14):5832-5844.
- [27] Guo H, Li Q, Li W, et al. MiR-96 downregulates RECK to promote growth and motility of non-small cell lung cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014,390(1-2):155-160.
- [28] Liu Y, Han Y, Zhang H, et al. Synthetic miRNA-mimics targeting miR-183-96-182 cluster or miR-210 inhibit growth and migration and induce apoptosis in bladder cancer cells[J]. *PLoS One*, 2012,7(12):e52280.
- [29] Watahiki A, Wang Y, Morris J, et al. MicroRNAs associated with metastatic prostate cancer[J]. *PLoS One*, 2011,6(9):e24950.
- [30] Zheng D, Radziszewska A, Woo P. MicroRNA 497 modulates interleukin 1 signalling via the MAPK/ERK pathway[J]. *FEBS Lett*, 2012,586(23):4165-4172.
- [31] Luo M, Shen D, Zhou X, et al. MicroRNA-497 is a potential prognostic marker in human cervical cancer and functions as a tumor suppressor by targeting the insulin-like growth factor 1 receptor[J]. *Surgery*, 2013,153(6):836-847.
- [32] Wang L, Li B, Li L, et al. MicroRNA-497 suppresses proliferation and induces apoptosis in prostate cancer cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013,14(6):3499-3502.
- [33] Wang C, Tao W, Ni S, et al. Tumor-suppressive microRNA-145 induces growth arrest by targeting SENP1 in human prostate cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2015,106(4):375-382.
- [34] Tong SJ, Liu J, Wang X, et al. microRNA-181 promotes prostate cancer cell proliferation by regulating DAX-1 expression[J]. *Exp Ther Med*, 2014,8(4):1296-1300.
- [35] Cui L, Zhou H, Zhao H, et al. MicroRNA-99a induces G1-phase cell cycle arrest and suppresses tumorigenicity in renal cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2012,12:546.
- [36] Hidaka H, Seki N, Yoshino H, et al. Tumor suppressive microRNA-1285 regulates novel molecular targets: aberrant expression and functional significance in renal cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2012,3(1):44-57.
- [37] Teixeira AL, Ferreira M, Silva J, et al. Higher circulating expression levels of miR-221 associated with poor overall survival in renal cell carcinoma patients [J]. *Tumour Biol*, 2014,35(5):4057-4066.

(本文编辑:朱雯霞)