

与胃癌发生相关 MicroRNA 的研究新进展

黄胜蓝 郑长黎[△]

(中南大学湘雅医学院病理系 湖南 长沙 410013)

摘要 MicroRNA (微小核糖核酸, miRNA) 是一类长约 20~25 个核苷酸的非编码的单链 RNA 分子。它的表达与个体发育、增殖、分化以及恶性肿瘤发生密切相关^[1,2]。近期研究表明 microRNA 具有癌基因和抑癌基因的作用。新研究发现 miR-20b, miR-150, miR-106a, miR-27a, miR107, miR-21, miR-20a 与胃癌的发生过程呈正相关; 而 Let-7microRNA, miR-218, miR-101, miR-650, miR-29, miR-34, miR-451 与胃癌的发生过程呈负相关。本文就胃癌发生相关 microRNA 的研究新进展予以综述。

关键词 MicroRNA; 胃癌; 癌基因; 抑癌基因; 肿瘤

中图分类号 :R735.2 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273 (2012) 24-4777-03

The Research on the Development of Gastric Cancer-related MicroRNA

HUANG Sheng-lan, ZHENG Chang-li[△]

(Department of Pathology, Xiangya Medical School of Central South University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT: MicroRNA are endogenous non-coding RNA about 20~25 nucleotide; There are close association between expression of microRNA and biologic processes including individual development cell apoptosis, proliferation, differentiation diseases (such as malignant tumor). Recent studies indicate that microRNA can function as both oncogene and anti-oncogene. miR-20b, miR-150, miR-106a, miR-27a, miR107 and miR21, miR-20a have been demonstrated to be positively regulated to the development of the gastric cancer; Let-7microRNA, miR-218, miR-101, miR-650, miR-29, miR-34 and miR-451 have been demonstrated to be negatively regulated to the development of the gastric cancer. This article reviewed the research advancement about microRNA in gastric cancer.

Key words: MicroRNA; Gastric cancer; Oncogene; Anti-oncogene; Tumor

Chinese Library Classification: R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 24-4777-03

前言

胃癌是消化系统肿瘤中发病率和恶性程度均高的一种常见肿瘤, 近来研究表明, 胃癌是一种多基因疾病, 其发展是多步骤过程, 由多种相关基因失活所导致^[3]。MicroRNA (微小核糖核酸, miRNA) 是一类长约 20~25 个核苷酸的非编码的单链 RNA 分子。它的表达与个体发育、增殖、分化以及恶性肿瘤发生密切相关^[1,2]。目前已确认人类基因组中的 miRNA 约 500 种, 至少有 200 多种 miRNA 序列肿瘤密切相关^[4], 研究特定 miRNA 在肿瘤发生中的作用正在成为肿瘤研究的新热点。近期研究表明 microRNA 具有癌基因和抑癌基因的作用。发现 miR-20b, miR-150, miR-106a, miR-27a, miR107, miR21, miR-20a 与胃癌的发生过程呈正相关; Let-7microRNA, miR-218, miR-101, miR-650, miR-29 与胃癌的发生过程呈负相关。本文就与胃癌发生相关 microRNA 的研究新进展做一综述。

1 MicroRNA 概述

MicroRNA 最早由 Lee 等在秀丽新杆线虫的突变体中发现, 为 1 个长约 22 个核苷酸的小分子 RNA, 命名为 lin-4。miRNA 的加工成熟过程分为两步: pri-miRNA 在核内被 Drosha

酶加工成具有发夹结构的前体^[5]即 pri-miRNA。pri-miRNA 转运到细胞质后在 Dicer 酶的作用下被加工为 21~25nt 的成熟 miRNA^[6]。miRNA 通过与沉默复合体(RISC)相结合, 通过互补或不完全互补的方式识别并结合靶基因, 使靶基因 mRNA 裂解或抑制其蛋白翻译, 因而在转录后水平影响基因和 / 或蛋白的表达。由于这些被调控的基因和蛋白在生物生命活动中功能各异, 因此 miRNA 通过机体内复杂的网络调控体系, 对生物体的发育、分化、增殖、凋亡、免疫调控等生理活动以及恶性肿瘤等疾病的发生进行精确调控。

2 MicroRNA 与胃癌

2.1 MiRNA 与胃癌的发生

经相关研究表明有些 miRNA 具有癌基因的特性, 可促进癌细胞的生长, 若降低它们的表达水平则可能抑制癌细胞的生长, 而另一些 miRNA 则具有抑癌基因的特性, 抑制其表达则可能诱发肿瘤。同时目前有关 miRNA 芯片技术已应用于肿瘤发病机制中。Stefan Volinia 等用 miRNA 芯片技术分别对乳腺、结肠、肺、胰腺、前列腺和胃等 6 种不同的器官组织中的 363 个肿瘤样本与 177 个相应的正常组织样本的 miRNA 表达谱进行了相关的对比分析, 并且发现所用的芯片含有 228 个 miRNA, 其结果提示有 60% (137/228) 的 miRNA 在近 90% 的样本中发生了表达; 其中有在肿瘤组织及其邻近正常组织中的表达存在差异的 miRNA 有 43 个, 在这所有的 43 个 miRNA 中, 表达水平升高的有 26 个, 表达水平降低的有 17 个。肿瘤组织与邻近的

作者简介 黄胜蓝 (1981), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 胃肠道肿瘤方面的研究

△通讯作者 郑长黎, 电话 0731-82650410,

E-mail: changlizheng1125@yahoo.com.cn

(收稿日期 2012-02-07 接受日期 2012-02-29)

正常组织相对比,miRNA 在胃的表达升高/降低比为 22/6。其中在胃癌中表达升高的 miRNA 有 miR-221,miR-107,miR-21,miR-191,miR-214,miR-223,miR-24-1,miR-92-2,mi-25,等。此研究结果表明,miRNA 在实体肿瘤中的表达与正常组织中存有明显不同(43of 137 miRNAs,31 %)证实 miRNA 广泛参与肿瘤的发病机制,并且以显性的或是隐性的癌基因的形式支持肿瘤的相关功能^[7]。

2.2 与胃癌发病机制呈正相关的 microRNA

Katada 等^[8]通过对临床 42 例未分化胃癌组织及配对组织中的 microRNA 进行相关检测,发现 mir-34b,miR-34c 和 mir-128a 的表达水平明显升高,而 mir-128b,miR-129 和 mir-148 的表达水平明显降低,该研究还发现 miR-20b 或 miR-150 表达上调,且该上调促进了胃癌细胞的增殖及侵袭能力,导致该部分胃癌患者生存率明显降低。说明 miR-20b 和 miR-150 与胃癌的发生呈正相关。

Xiao 等^[9]用转录聚合酶链反应对 55 例胃癌组织及 17 例非肿瘤组织中的 miR-106a 的水平进行检测,发现胃癌组织中 miR-106a 的表达量远高于非肿瘤组织,平均比非肿瘤组织高 1.625 倍,其表达水平与胃癌样本的分化程度呈负相关,miR-106a 表达越高的标本,胃癌分化程度越低。而且与其表达与肿瘤的分期、大小、淋巴转移和远处转移及浸润均具有其相关性。

Liu 等^[10]经研究发现,通过对 miR-27a 抑制作用可控制胃癌细胞的生长,并通过验证表明 miR-27a 的潜在靶点是肿瘤抑制因子(PHB)。通过消除胃癌细胞中的 miR-27a,PHB 的 mRNA 水平及蛋白水平同时得到升高,从而也进一步证明和支持了 miR-27a 是癌基因的说法。

Li,X 等^[11]经研究发现 miR-107 作为一种致癌基因,其在胃癌组织中通常表现为超表达,miR-107 的表达上调可以促进胃癌细胞的转移和侵袭,并通过研究证实该作用是通过以 DRCE1 并作为潜在靶点并对其下调实现。因此,抑制 miR-107 或者恢复 DRCE1 可能成为治疗胃癌过程中一种新的潜在的治疗靶向。

Zhang, X 等^[12]研究发现 miR-650 在胃癌组织中的超表达可以促进癌细胞增殖和生长,并发现其中至少部分是直接以 ING4 作为其靶标。这些发现可以部分阐明胃癌致癌作用中的分子生理机制,并可通过对 miR-650 的调节为治疗胃癌提供新的基因手段。

细胞学研究证实^[13-15]miR-21 在胃癌细胞株 AGS 中过表达,能显著增强侵袭和转移能力,下调 miR-21 的表达量能降低 AGS 的侵袭和转移能力。在转录水平及蛋白水平,miR-21 的表达量与其靶基因伴有 kazal 域的富含半胱氨酸的逆转诱导蛋白 RECK 的表达量成负相关,并通过改变细胞黏着磷酸化激酶及基质金属蛋白酶 MMPs 表达促进肿瘤细胞迁移和侵袭。

彭亮等^[16]将 miR-10a 转染到 BGC823 胃癌细胞系,通过 transwell 迁移实验结果显示,miR-10a 转染细胞穿膜数明显高于空白对照组及无关序列转染组,实验证明 miR-10a 能显著提高 BGC823 胃癌细胞系的侵袭和迁移。

2.3 与胃癌发病机制呈负相关的 microRNA

Lang N 等^[17,18]通过实时聚合酶链反应和蛋白质印迹分析方法对 microRNA-29 家族(microRNA-29a,-29b,和 -29c)和 Cdc42 在胃癌细胞中的表达水平进行检测,发现 microRNA-29 家族成员相对低表达,而 Cdc42 相对高表达,该研究发现 microRNA-29 家族成员可通过 Cdc42 作为其靶标从而达到对胃癌细胞的增殖,转移和侵袭的抑制作用,说明其与胃癌的发病机制呈负相关。

Gao,C^[19]等研究发现幽门螺杆菌感染可以导致 miR-218 的表达降低。而 miR-218 的低表达可以通过对其靶标控制的下降从而增加其致癌作用,并可能与转录活性高,且源于 NF-kappaB 幽门螺旋杆菌感染有关。

Ji 等^[20,21]在研究过程中就 miR-34 对 p53 突变的人胃癌细胞的作用进行相关检测,并就 miR-34 的靶基因的表达情况进行了相关的分析研究,结果发现靶向基因 Notch、HM-GA2、Bcl-2 的表达在经 miR-34 重建的人胃癌 katoIII 细胞中均降低,并且该研究结果还证实了 Bcl-2 是 miR-34 的直接靶点。在 p53 缺陷的人胃癌细胞重建功能性 miR-4 不仅能抑制胃癌细胞的生长,还能诱导其化学敏感性及并促进其凋亡,说明 miR-34 可能使 p53 的功能得到恢复。因此对于 p53 缺陷的胃癌患者来说,恢复 miR-34 可能成为一个新的分子靶向治疗手段。

Motoyama 等^[22]用实时定量反转录 PCR 分析不同临床病理特征胃癌病人的高迁移率组 A2(HMGA2)的表达,同时对胃癌中 HMGA2 的表达与 Let-7miRNA 家族表达的关系进行了相关研究,结果发现 HMGA2 在胃癌的高表达与侵袭性有关,并是一个独立的预后因子,因此 HMGA2 可能是胃癌治疗的另一潜在靶点,为胃癌的治疗提供了新的手段。同时研究还发现 HMGA2 与 let-7a 表达呈负相关,提示 let-7miRNA 家族对胃癌进行负调控,在胃癌的发展中可能起抑制作用。

Bandres E 等在 III 期胃癌患者的胃癌组织中比较了 250 种不同 microRNAs 的表达水平,发现 miR-451 在胃癌组织中呈低表达,且表达越低的患者其预后越差,miR-45 表达水平高低与患者的预后呈负相关。并且通过该研究还发现,其潜在的作用靶分子是癌基因巨噬细胞迁移抑制因子(MIF),并且该实验证明 miR-451 过表达可以导致 MIF 蛋白和 mRNA 表达水平降低^[23]。

Wang, H.J 等^[24]经研究发现 miR-101 可作为抑癌基因在胃癌的发展中起抑制作用,其抑制作用主要表现在其对肿瘤细胞增殖,转移和浸润作用的抑制。该研究还发现 miR-101 抑癌基因的作用是通过以 EZH2,Cox-2,Mcl-1 和 Fos 作为靶标实现。

3 展望

随着分子生物学的飞速发展,对 microRNA 的基本生物学特性和功能有了初步了解。但 microRNA 的确切功能及其靶目标、作用机制及影响因素、能否成为攻克肿瘤的一个突破口?对上述问题均还尚未得到明确解答。同时,虽然在各个物种中发现的 miRNA 数量不少,但对胃癌中 miRNA 的研究尚不是很多能给出直接证据证明 miRNA 的靶点及其功能和作用机制的 miRNA 则更少,microRNA 与胃癌的密切关系也需要进行更深入的研究^[25,26]。目前,绝大多数的研究仅关注于 microRNAs 调控 mRNA 的功能,而 microRNAs 自身的表达与功能又受哪

些因素调控,microRNAs 是否可以通过正负反馈调控自身的表达,microRNAs 是否可以调控 microRNAs 等其他各种类型的非编码 RNA 从而间接调控某些基因的表达等方面的研究还很少涉及。这些问题都值得我们在以后的研究过程中进一步探讨。

参考文献 (References)

- [1] Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(11): 857-866
- [2] 张亮. MiRNA 在肿瘤诊断与生物治疗中的潜在作用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2006, 13(3): 159-161
Zhang Liang. MiRNA's potential function in tumor's diagnose and therapy [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2006, 13 (3): 159-161
- [3] Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer [J]. World J. Gastroenterol, 2006,12(2): 192-198
- [4] 沈月兰, 蒋义国. microRNA 与癌症发生相关性研究的现状[J]. 中华肿瘤防治, 2008, 15(1): 68-71
Shen Yue-lan, Jiang Yi-guo. The research of relationship between microRNA and carcinogenesis[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2008, 15(1): 68-71
- [5] Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III. Drosha initiates microRNA processing[J]. Nature, 2003, 425(6956): 415-419
- [6] Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs[J]. Genes Dev, 2003, 17(24): 3011-3016
- [7] Arora T, Liu B, He H. PIASx is a transcriptional co-repressor of signal transducer and activator of transcription 4 [J]. J Biol Chem, 2003,278 (24): 21327-21330
- [8] Katada T, Ishiguro H, Kuwabara Y, et al. microRNA expression profile in undifferentiated gastric cancer [J]. Int J Oncol, 2009, 34(2): 537-542
- [9] Xiao B, Guo J, Miao Y. Detection of miR-106a in gastric carcinoma and its clinical significance [J]. Clin Chim Acta, 2009, 400 (1-2): 97-102
- [10] Liu T, Tang H, Lang Y, et al. MicroRNA-27a functions as an oncogene in gastric adenocarcinoma by targeting prohibitin [J]. Cancer Lett, 2009, 273: 233-242
- [11] Li, X. MicroRNA-107, an Oncogene MicroRNA that Regulates Tumor Invasion and Metastasis By Targeting DICER1 in Gastric Cancer: MiR-107 promotes gastric cancer invasion and metastasis [J]. J Cell Mol Med, 2011,15(9):1887-1895
- [12] Zhang Z, Li Z, Gao C, et al. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression [J]. Lab Invest, 2008, 88: 1358-1366
- [13] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(9): 2999-3004
- [14] Motoyama K, Inoue H, Mimori K, et al. Clinicopathological and prognostic significance of PDCD4 and microRNA-21 in human gastric cancer[J]. Int J Oncol, 2010, 36(5): 1089-1095
- [15] Cho WJ, Shin JM, Kim JS, et al. MiR-372 regulates cell cycle and apoptosis of AGS human gastric cancer line through direct regulation of LATS2[J]. Mol Cells, 2009, 28(6): 521-527
- [16] 彭亮, 潘健, 胡海, 等. MicroRNA-10a 对胃癌细胞系 BGC823 迁移和侵袭能力的影响 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008, 15(5): 417-421
Peng Liang, Pan Jian, Hu Hai, et al. Effect of micro RNA-10a on migration and invasion of gastric cancer cell line BGC823 [J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2008, 15(5): 417-421
- [17] Lang, N. Effects of microRNA-29 family members on proliferation and invasion of gastric cancer cell lines [J]. Chin J Cancer, 2010, 29 (6): 603-610
- [18] Guo JM, Miao Y, Xiao BX, et al. Differential expression of microRNA species in human gastric cancer versus non-tumorous tissues [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(4): 652-657
- [19] Gao, C. Reduced microRNA-218 expression is associated with high nuclear factor kappa B activation in gastric cancer [J]. Cancer, 2010. 116(1): 41-49
- [20] Ji Q, Hao X, Meng Y, et al. Restoration of tumor suppressor miR-34 inhibits human p53 -mutant gastric cancer tumorspheres [J]. BMC Cancer, 2008, 8: 266
- [21] Hong-chun, Luo Zhen-zhen, et al. MicroRNA expression signature in gastric cancer[J]. Chin J Cancer Res, 2009, 21(1): 74-80
- [22] Motoyama K, Inoue H, Nakamura Y, et al. Clinical significance of high mobility group A2 in human gastric cancer and its relationship to let-7 microRNA family [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(8):2334-2340
- [23] Bandres E, Bitarte N, Arias F, et al. MicroRNA-451 regulates macrophage migration inhibitory factor production and proliferation of gastrointestinal cancer cells [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15 (7): 2281-2290
- [24] Wang, H.J. MicroRNA-101 is down-regulated in gastric cancer and involved in cell migration and invasion[J]. Eur J Cancer, 2010,46(12): 2295-2303
- [25] Tetsuya U, Stefano V, Hiroshi O, et al. Relation between microRNA expression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis[J]. Lancet Oncol, 2010, 11: 136-146
- [26] Tong AW, Nemunaitis J. Modulation of miRNA activity in human cancer: a new paradigm for cancer gene therapy [J]. Cancer Gene Ther, 2008, 15(6): 341-355