

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.09.043

miR-451 与人类肿瘤关系的研究进展 *

高永涛 王 俊 史建华 于净松 王 岩[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院 泌尿外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: MicroRNAs (miRNA) 是一类在转录后水平调控基因表达的小分子非编码 RNAs, 通过调节细胞的增殖、分化、凋亡使机体维持一个动态平衡。近年来, 大量研究表明许多 miRNA 可作为原癌基因或者抑癌基因参与肿瘤的发生、发展, 进一步研究发现, 通过检测和调控这些 miRNA, 可用于肿瘤的早期诊断和治疗。最近一系列研究发现 miRNA-451 (miR-451) 在许多肿瘤中存在差异性表达, 与这些肿瘤的发生、发展、治疗有着密切的联系。本文对人类肿瘤中 miR-451 表达、调控的相关研究做一综述, 为 miR-451 在肿瘤的诊断、治疗及预后中的应用提供重要资料。

关键词: miR-451; 肿瘤; 基因调控

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)09-1769-03

The Research Progress of Relationship between miR-451 and Human Tumor*

GAO Yong-tao, WANG Jun, SHI Jian-hua, YU Jing-song, WANG Yan[△]

(Department of Urology of First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: MicroRNAs (miRNAs) are one kind of short non-coding RNAs that regulate gene expression at the post-transcription level, and maintain a dynamic balance of body by regulating cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Recently, a lot of studies have revealed that some miRNAs are involved in the tumorigenesis and tumor progression as oncogenes or tumor suppressors. Further studies showed that it can be used for the early diagnosis and therapy of cancer by detecting and/or regulating these miRNAs. Lot of research indicated that the expression of miRNA-451 (miR-451) is non-identical in different tumors, and it may play a critical role in tumorigenesis, tumor progression and tumor therapy. In this review, we summarize the relevant research about the expression and regulation of miR-451 in various human tumors, and try to provide important information for cancer diagnosis, treatment and prognosis.

Key words: miR-451; Cancer; Gene regulation

Chinese Library Classification (CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)09-1769-03

前言

MicroRNA(miRNA)是一类长度约 19~25 个核苷酸的内源性小分子非编码 RNA, 它们通过与靶信使 RNA(mRNA)的碱基互补, 根据互补程度的不同指导沉默复合体降解靶 mRNA 或者阻遏靶 mRNA 的翻译, 进而介导转录后水平的基因沉默^[1]。在过去的几年里, 高通量生物学检测发现在人类基因组中存在不止 1000 个 miRNAs, 它们调控着 30% 的蛋白编码基因, 在机体的增殖、分化、凋亡中起着重要的作用^[2]。近年来, 越来越多的研究表明 miRNA 可作为原癌基因或者抑癌基因参与肿瘤的发生、发展, 这为肿瘤学的研究提供了新的方向, 其中, 最新发现的 miR-451 吸引着人们的关注。MiR-451 位于 17q11.2 染色体 ERAL1 脆性区域上, 和 miR-144 共同逆转录调节该区域蛋白的表达^[3]。大量实验研究证明在不同的肿瘤细胞及组织中 miR-451 出现差异性表达, 提示 miR-451 可能在肿瘤的发生发展中发挥着关键作用。

1 miR-451 在肿瘤中的表达特点

随着 miRNAs 芯片和二代测序技术的出现, 近年来人们利用基因芯片、实时定量 PCR、原位杂交等实验方法对肿瘤细胞系、肿瘤石蜡标本、以及肿瘤患者血液中 miR-451 的表达进行了研究, 结果发现: 在大多数肿瘤中表达降低, 比如结直肠癌^[4]、肾癌^[5]、肺癌^[6]、淋巴瘤^[8]; 但是在脑胶质瘤^[9]、胰腺癌^[10]中表达升高; 即使对于同一种肿瘤, 检测对象不同 miR-451 表达水平也不尽相同: 在胃癌的石蜡标本和新鲜组织中表达下降^[11], 而在血浆中表达却升高^[12]。

虽然这一系列研究尚不能确定 miR-451 在肿瘤进展中究竟扮演什么样的角色, 但其在肿瘤组织中确实存在差异性表达, 与肿瘤的发生发展有着密切的联系, 有待于更多的研究探索其真正的表达特点。

2 MiR-451 的靶基因

MiRNA 通过调控其靶基因的表达, 进而参与机体的发生、发展, 但是某个特定的 miRNA 往往有若干个靶基因, 如何在众多靶基因中筛选出受该 miRNA 特异性调控的靶基因具有重要

* 基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(QC2010010)

作者简介: 高永涛(1986-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 泌尿系肿瘤, 电话: 18345156293, E-mail: pukenjin@163.com

△ 通讯作者: 王岩, E-mail: yymnwangyan@126.com

(收稿日期: 2014-07-23 接受日期: 2014-08-18)

的意义。近年来随着生物学信息学方法的引入,人们对 miR-451 的靶基因进行了探索性研究并有了初步的成果。

Godlewski J 等^[9]首先在脑胶质瘤中通过基因库筛选出 miR-451 的潜在靶基因 CAB39, 然后进行生物学实验发现: 转染过表达 miR-451 后 CAB39 的表达显著下调; 而沉默 miR-451 后 CAB39 表达升高; 荧光素酶报告基因分析提示 miR-451 与 CAB39 存在负相关。进一步研究显示 CAB39 通过形成 LKB1/STRAD/CAB39 复合体促进 LKB1 的活性, 而 miR-451 直接下调 CAB39 的表达, 结果降低了 LKB1 依赖性 AMPK 的磷酸化, 同时增加了 mTOR 的活性, 当减少 miR-451 的表达后相关作用被逆转。

Bandres E 等^[10]在胃肠道肿瘤中首先应用生物信息学分析发现: MIF 基因的 3' UTR 含有与 miR-451 种子序列完全互补的基因, 然后进行 miRBase Targets 筛选发现 MIF 确实是 miR-451 的靶基因。生物学实验发现 miR-451 表达能显著降低 MIF 的表达, 从而抑制肿瘤生长, 增加肿瘤对放疗的敏感性, 进一步荧光素酶报告基因分析也证实了这一点。

Wang R 等^[7]发现在非小细胞肺癌中异常表达的 miR-451 能显著抑制 RAB14 蛋白的表达, 而 RNA 介导沉默 RAB14 的表达能呈现出 miR-451 抑制肿瘤生长的作用, 修复 RAB14 的表达后 miR-451 的抑癌作用将部分消失。

尽管目前关于 miR-451 靶基因的探究尚浅, 但是它的这些靶基因在肿瘤发生、发展中所起的重要作用足以吸引着更多的学者进行更深层次的研究。

3 miR-451 的表达调控

传统的 miRNAs 先在细胞核内由 RNA 聚合酶 II 转录生成前体转录本 (pri-miRNA), 再由核糖核酸酶 III Drosha 加工生成发夹状的前体 miRNA (pre-miRNA), 最后被转运到细胞质经 Dicer 酶剪切为成熟的 miRNA。但是与一般的 miRNAs 不同, miR-451 的表达调控具有自己特点。

Pre-miR-451 的碱基存在近乎完美的配对, 其末端的 6 个核苷酸跨越整个茎环区并进一步延伸为发夹结构前体的互补序列, 茎环两侧的核苷酸共同参与成熟的 miR-451 的形成, 这是目前所发现的其他 miRNA 所不具有的^[13]。最早研究发现经 Drosha 加工的 miR-451 尚不成为 Dicer 酶的底物, 这就说明 miR-451 的成熟可能通过 Dicer 酶旁路途径^[14]。最近几个研究^[15-17]一致发现: miR-451 的成熟并不与 Dicer 酶发生突变功能丧失相关联; 然而, 当 Dicer 酶发生突变后其他 miRNA 则显著减少。这说明 miR-451 茎环并不是通过独立的 Dicer 酶通路而成熟的。Diederichs S 等^[18]进一步研究发现 pre-miR-451 的茎环可被 Ago 家族中唯一具有催化活性的参与 RNA 诱导沉默复合体装载的 Ago2 蛋白分开, 受 Ago2 加工的 pre-miR-451 茎环进一步加工成为 30nt 的中间体, 最后通过 3' 末端的核酸修饰成为成熟 miR-451。Cifuentes D 等^[19]研究发现, 当 Ago2 发生突变后, miR-451 的成熟体和中间体都减少, 另外, 把 pre-miR-451 与 Ago2 共孵育后发现, pre-miR-451 突变体的形成大大减少。

miR-451 的特殊结构, 为其提供了非 Dicer 依赖的 Ago2 介导平台。但是其过程以及沉默激活后具体效应尚未完全了解, 需进一步研究。

4 miR-451 的临床意义

4.1 miR-451 与肿瘤的诊断

尽管 AFP、CEA、PSA、CA199、CA125 等广泛应用于肿瘤的筛选和诊断, 但是这些生物学指标在肿瘤的早期往往没有足够的特异性和灵敏性。随着 miRNA 研究的不断深入, 人们发现 miRNA 表达具有组织特异性, 且与肿瘤的分期、分级有密切的关系, 在肿瘤的早期诊断方面有着广阔的应用前景^[19]。

最近一系列研究发现 miR-451 在肿瘤组织细胞中存在差异性表达, 提示其在肿瘤的的诊断方面有着巨大的潜能。Xie Z 等^[20]研究发现食管癌患者的唾液中 miR-451 表达上调, 其作为食管癌诊断的敏感性为 84.6%, 特异性为 57.9%。Ng E KO 等^[21]研究发现乳腺癌患者的血液中 miR-451 表达上调, 联合 miR-145 作为乳腺癌诊断的阳性率为 88%, 阴性率为 92%, 诊断早期原位乳腺导管癌的阳性率为 96%。而 Redova M 等^[5]研究发现 miR-451 在肾癌患者的血液中表达下调, 联合 miR-378 做为肾癌的诊断的敏感性为 81%, 特异性为 83%。这些数据表明 miR-451 表达存在组织、疾病的特异性, 有成为临床诊断的生物学标志的价值。

4.2 miR-451 与肿瘤的治疗

化疗在延长肿瘤患者生存期方面意发挥着重要作用, 但是多数患者在初步治疗后出现对化学药物抵抗, 成为限制肿瘤药物治疗的最大障碍, 如何解决肿瘤患者的药物抵抗意义深远。如前所述 miRNA 在肿瘤组织的特异性表达并且与肿瘤的进展有一定的关系; 最近的一系列研究表明, miRNA 参与肿瘤的多药耐药途径。

Kovalchuk O 等^[22]研究表明, miR-451 调节多药耐药基因 1 的表达, 进而能提高乳腺癌患者对多柔比星的敏感性。Bergamaschi A 等^[23]发现他莫昔芬通过调节 miR-451 降低其靶基因 14-3-3z 的表达, 在他莫昔芬的耐药性方面起着重要的作用。Bandres E 等发现^[11]过表达 miR-451 能降低胃肠道肿瘤的增殖, 增加放疗的敏感性。Godlewski J 等^[24]研究发现 miR-451 通过能量代谢在脑胶质瘤的增殖和转移中扮演着原癌基因的角色, 给脑胶质瘤的治疗提供新的视角。Bian H B 等发现^[6]过表达 miR-451 能通过抑制其靶蛋白, 进而抑制非细胞肺癌的增殖、触发其凋亡, 上调 miR-451 表达能增加 A549 对顺铂的敏感性。这些研究结果提示可以通过改变 miR-451 的表达, 有望攻克诸多肿瘤耐药这一难题。

4.3 miR-451 与肿瘤的预后

寻求一个可以有效反应肿瘤预后的生物学指标, 在肿瘤的诊治中非常关键。分子生物学的迅速发展, 人们发现包括 miR-451 在内的 miRNAs 与肿瘤的临床结果有着密切的关系。

Brenner B 等^[25]研究表明, 胃癌中 miR-451 表达越高, 复发率越高、生存期越短 ($P < 0.0002$)。Wang R 等^[7]研究发现 miR-451 下调水平与肺癌的低分化、高级别、淋巴结转移相关, 是总体生存的独立危险因素。Heinzelmann J 等^[26]研究发现, miR-451 在转移和非转移性肾癌中存在差异性表达 (无疾病进展生存和总体生存)。Xie P 等^[27]发现与非浸润性膀胱癌相比, 浸润性膀胱癌中年 miR-451 表达更低。总结这些报道, miR-451 可以作为肿瘤预后的重要临床潜在预后标记物。

5 小结与展望

从目前的证据来看, miR-451 可以稳定存在于组织、循环血液中, 且在多种人类恶性肿瘤中存在差异性表达, 诸多结果

提示 miR-451 与这些肿瘤的发生发展有着密切的关系。进一步探究其在肿瘤中所发挥的作用机制发现,miR-451 可以应用于肿瘤的早期诊断、治疗、以及预后,具有重要的临床价值。但是,目前人们对 miR-451 的生物学机制如转录调控、靶基因调节等的研究尚浅,且主要集中在体外实验细胞学水平,动物及人体实验较少,进而限制了其在临床上的应用。随着 miRNAs 研究的不断深入,miR-451 调控网络也在不断完善,这必将在人类肿瘤的诊治中有着广阔的应用前景。

参考文献(References)

- [1] Kaikkonen M U, Lam M T Y, Glass C K. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3): 430-440
- [2] Hwang H W, Mendell J T. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(6): 776-780
- [3] Dore L C, Amigo J D, Dos Santos C O, et al. A GATA-1-regulated microRNA locus essential for erythropoiesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(9): 3333-3338
- [4] Li H Y, Zhang Y, Cai J H, et al. MicroRNA-451 Inhibits Growth of Human Colorectal Carcinoma Cells via Downregulation of Pi3k/Akt Pathway[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6): 3631-3634
- [5] Redova M, Poprach A, Nekvindova J, et al. Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 55
- [6] Bian H B, Pan X, Yang J S, et al. Upregulation of microRNA-451 increases cisplatin sensitivity of non-small cell lung cancer cell line (A549)[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 20
- [7] Wang R, Wang Z X, Yang J S, et al. MicroRNA-451 functions as a tumor suppressor in human non-small cell lung cancer by targeting ras-related protein 14 (RAB14)[J]. *Oncogene*, 2011, 30 (23): 2644-2658
- [8] Ju X, Li D, Shi Q, et al. Differential microRNA expression in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2009, 26(1): 1-10
- [9] Godlewski J, Nowicki M O, Bronisz A, et al. MicroRNA-451 regulates LKB1/AMPK signaling and allows adaptation to metabolic stress in glioma cells[J]. *Mol Cell*, 2010, 37(5): 620-632
- [10] Ali S, Saleh H, Sethi S, et al. MicroRNA profiling of diagnostic needle aspirates from patients with pancreatic cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(8): 1354-1360
- [11] 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
- [12] Konishi H, Ichikawa D, Komatsu S, et al. Detection of gastric cancer-associated microRNAs on microRNA microarray comparing pre-and post-operative plasma[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(4): 740-747
- [13] Nelson P T, De Planell-Saguer M, Lamprinak S, et al. A novel monoclonal antibody against human Argonaute proteins reveals unexpected characteristics of miRNAs in human blood cells[J]. *RNA*, 2007, 13(10): 1787-1792
- [14] Siolas D, Lerner C, Burchard J, et al. Synthetic shRNAs as potent RNAi triggers[J]. *Nat Biotechnol*, 2004, 23(2): 227-231
- [15] Yang J S, Maurin T, Robine N, et al. Conserved vertebrate mir-451 provides a platform for Dicer-independent, Ago2-mediated microRNA biogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(34): 15163-15168
- [16] Cifuentes D, Xue H, Taylor D W, et al. A novel miRNA processing pathway independent of Dicer requires Argonaute2 catalytic activity [J]. *Science*, 2010, 328(5986): 1694-1698
- [17] Cheloufi S, Dos Santos C O, Chong M M W, et al. A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis[J]. *Nature*, 2010, 465(7298): 584-589
- [18] Diederichs S, Haber D A. Dual role for argonautes in microRNA processing and posttranscriptional regulation of microRNA expression[J]. *Cell*, 2007, 131(6): 1097-1108
- [19] Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(10): 2087-2092
- [20] Xie Z, Chen G, Zhang X, et al. Salivary MicroRNAs as Promising Biomarkers for Detection of Esophageal Cancer[J]. *PloS One*, 2013, 8 (4): e57502
- [21] Ng E KO, Li R, Shin V Y, et al. Circulating microRNAs as specific biomarkers for breast cancer detection [J]. *PloS One*, 2013, 8(1): e53141
- [22] Kovalchuk O, Filkowski J, Meservy J, et al. Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(7): 2152-2159
- [23] Bergamaschi A, Katzenellenbogen B S. Tamoxifen downregulation of miR-451 increases 14-3-3 ζ and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance[J]. *Oncogene*, 2011, 31(1): 39-47
- [24] Godlewski J, Bronisz A, Nowicki M O, et al. microRNA-451: A conditional switch controlling glioma cell proliferation and migration [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(14): 2814-2820
- [25] Brenner B, Hoshen M B, Purim O, et al. MicroRNAs as a potential prognostic factor in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17 (35): 3976-3985
- [26] Heinzelmann J, Henning B, Sanjmyatav J, et al. Specific miRNA signatures are associated with metastasis and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J]. *World J Urol*, 2011, 29(3): 367-373
- [27] Xie P, Xu F, Cheng W, et al. Infiltration related miRNAs in bladder urothelial carcinoma [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2012, 32: 576-580

(上接第 1768 页)

- [18] 董秀珍. 生物电阻技术研究进展 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2004, 21(6): 311-317
Dong Xiu-zhen. The development of the bioelectric impedance technologies[J]. *Chinese J Medical Physics*, 2004, 21(6):311-317
- [19] 赵孔双. 微小生物细胞的介电研究方法 [J]. *生物物理学报*, 2000, 16(1): 176-181
Zhao Kong-shuang. Some method of dielectric study on small

biological cells [J]. *Biophysicasinica*, 2000,16(1): 176-181

- [20] Asami K. Dielectric properties of microvillous cells simulated by the three-dimensinal finite-element method [J]. *Bio electrochemistry*, 2011, 81(1): 28-33
- [21] Katsumoto Y, Hayashi Y, Oshige I et al. Dielectric cytometry with three-dimensional cellular modeling [J]. *Biophys*, 2008, 95 (6): 3043-3047