

• 综 述 •

microRNA 与肺癌相关性研究的新进展

王亚南^{1,2}, 吴元健², 徐卫东², 蒋敏¹综述, 顾国浩^{1△}, 史进方¹审校

(1. 苏州大学附属第一医院检验科 215006; 2. 江苏省苏州市立医院本部检验科 215002)

关键词: 微 RNAs; 肺肿瘤; 治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.10.032

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)10-1085-02

肺癌是当今世界上对人类健康与生命危害最大的恶性肿瘤之一, 肺癌的发生、发展是 1 个多基因参与、多步骤、多阶段的复杂过程, 其相关分子致病机制的研究具有重要临床意义^[1]。microRNA(miRNA)是一类由 18~23 个核苷酸构成的单链非编码 RNA 分子, miRNA 通过调控基因表达广泛参与肿瘤的发生、浸润和转移等一系列过程。本文就其与肺癌相关性研究的新进展作一综述。

1 miRNA 的形成及其作用机制

miRNA 基因先转录产生几百至几千个核苷酸的初级产物(pri-miRNA), 在核内被 RNase 内切酶家族的 Droscha 酶切割成 70 个左右核苷酸的发夹状前体(pre-miRNA), pre-miRNA 在转运蛋白的作用下转运出核, 然后经 Dicer 酶切割成约 22 个核苷酸的成熟 miRNA。成熟 miRNA 可形成 RNA 诱导沉默复合物(RISC)。miRISC 依据 miRNA 与同源 mRNA 碱基互补配对的程度而启动不同的作用机制, 对完全配对的 2 个序列, miRISC 对靶 mRNA 进行剪切, 对部分配对的 2 个序列, miRISC 阻断 mRNA 的翻译并降解 mRNA, 从而产生基因沉默。miRNA 不仅可引起转录后基因沉默, 而且可引起转录前和转录期间的多重沉默^[2]。

2 miRNA 与肺癌发生、发展

研究已发现, miRNA 与肺癌、结直肠癌、淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病等多种肿瘤的发生有关。研究资料表明, miRNA 主要通过 3 种机制参与肺癌的发生^[3]。

2.1 癌基因或抑癌基因机制。如肺癌组织中, *let-7* miRNA 可能是 1 个抑癌基因, 调控 *RAS* 癌基因的表达; miR-21 以微癌基因形式发挥作用。

2.2 靶分子识别机制。如 miR-15a 和 miR-16-1 特异性识别 Bcl-2, 直接与 Bcl-2 的 3'UTR 结合, 使 Bcl-2 表达增加, 抑制细胞凋亡或程序性细胞死亡通路, 导致肺癌、慢性淋巴细胞白血病等肿瘤发生^[4]。

2.3 miRNAs 突变或含有 miRNAs 染色体片段缺失机制。如 miR-17-92 基因簇, 其中包含了 7 个 miRNA: miR-17-5p、miR-17-3p、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-19b-1、mi-92-1, 刺激肺癌细胞生长。

miRNA 不仅在促使肺癌的发生过程中起作用, 而且在肺癌的进展(包括致命性的肺癌转移)中起重要作用。上皮间质转化(EMT)是肺癌侵袭的 1 个重要病变环节, 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, 大大提高恶性肺癌细胞的侵袭力和转移性^[5-8]。

3 miRNA 在肺癌诊疗中的应用

3.1 miRNA 与肺癌早期诊断 Dalmay 和 Edwards^[9] 研究发

现, miR-21 在 66% 的肺癌患者中, 至少有 2 倍的上调, 减少 miR-21 在肺癌中的表达, 使肿瘤体积变小。

Xie 等^[10] 发现, 肺癌患者的痰液标本中, miR-21 显著升高。ROC 曲线分析发现, 在临床特异性均为 100% 的前提下, 痰液 miR-21 水平诊断法的临床灵敏度可达 69.66%, 明显高于痰细胞学诊断法的 47.82%, 揭示本法可作为 1 种有效的肺癌无创法。miR-21 还与肺癌化疗的敏感性有关, 抑制 miR-21 的表达能增进其对化疗药物的敏感性。

Yanaiharu 等^[11] 通过对 104 例肺癌患者中肺癌组织和正常肺组织的比较, 发现 43 种 miRNA 表达存在差异。70% 以上的肺癌患者 miR-21、miR-189 和 miR-200b 表达上调, 而 miR-126、miR-30a、miR-143、miR-145、miR-188 和 miR-331 的表达下调。肺腺癌和正常组织有 17 种 miRNA 表达存在差异, 而肺鳞癌和正常组织的差异为 16 种, 其中 6 种 miRNA (miR-21、miR-91、miR-155、miR-210、miR-126 和 miR-224) 在两种肺癌中都正常组织不同。

3.2 miRNA 与肺癌转移和预后判断 Garofalo 等^[12] 发现, 在 TNF 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 抵抗的非小细胞肺癌细胞中, miR-221 和 miR-222 表达水平升高。最近的研究发现, 在非小细胞肺癌中, miR-221 和 miR-222 在高侵袭性肿瘤细胞的表达水平显著高于低侵袭性肿瘤细胞和(或)正常细胞中的表达水平^[13]。

Crawford 等^[14] 研究发现, 在肺癌细胞中, Crk 蛋白可能为 miR-126 的靶蛋白。在肺癌细胞系中过表达 miR-126 后, 抑制了 Crk 的蛋白表达水平, 但对其 mRNA 表达水平无影响。过表达 miR-126 的肺癌细胞表现出黏附、迁移和侵袭能力的下降。Dalmay 和 Edwards^[9] 从 Crk 着手研究, 发现肺癌细胞异常高表达 miR-126 导致 Crk 蛋白表达下降, 导致细胞转移性下降。

有研究资料发现, miR-143 在肺癌的多步骤癌变的早期事件中发挥潜在作用。一些研究表明 miR-143 是必不可少的抑制增殖和促进分化的因素^[15]。Chen 等^[16] 研究显示, miR-143 是通过抑制 *Kras* 翻译来抑制细胞生长, 从而抑制癌变的。以前报道的大量研究已经证明, *Kras* 的激活发生在肺癌的早期阶段。有学者还指出, *Kras* 基因突变对非小细胞肺癌患者预后的评价有显著影响^[17]。上述研究资料提示, miR-143 与肺癌的转移有关。

霍学云等^[18] 比较了肺癌组织中 miR-125b-1 基因突变与肺癌患者的临床病理生理特征之间关系, 发现其基因突变与淋巴结转移有密切的关系 ($P < 0.05$), 且与淋巴结转移呈正相关。

3.3 miRNA 与肺癌治疗 Eder 等在 2005 年发现, 肺癌 *let-7*

△ 通讯作者, E-mail: guguohao@yahoo.com.cn.

表达降低常常提示预后不良,这对肺癌治疗提供了新的思路,miRNAs 可以作为预防和干预治疗肺癌的靶点。很多 miRNAs 都具有作为抗癌治疗靶点的潜在能力,例如 let-7 缺失与肺癌发生有关,研究出诱导 let-7 表达的方法就有望抑制这类肿瘤的发生、发展^[19]。

miR-21 对靶基因表达的调控作用表明其作为治疗靶点的可行性。反义 miR-21 的寡核苷酸链和 RNA 干扰技术可以阻断 miR-21 对靶基因的转录后调节,从而抑制肺癌细胞的生长和促进其凋亡,这两种技术被广泛应用在以 miR-21 为靶点治疗肺癌的研究中。miR-21 与化疗药物具有协同作用。研究者在使用抗 miR-21 使肺癌细胞生长减少后,加入拓扑替康(1 种 DNA 拓扑异构酶抑制剂),可以进一步杀伤肺癌细胞,说明抑制 miR-21 可以增强肺癌对化疗药物的敏感性。Asangani 等^[20]发现,肿瘤抑制因子 PDCD4 基因是 miR-21 的靶基因。在其基础上进一步研究表明,miR-21 能够下调 PDCD4 的表达并诱导肺癌细胞侵袭,进入血管内渗及转移,提示可通过抑制 miR-21 的表达或阻碍 miR-21 与 PDCD4 的相互作用,对肺癌进行治疗。

4 展 望

近年来大量新的 miRNA 被发现、认知,并逐步熟悉和应用于临床。与肺癌相关的 miRNA 的发现及其功能的逐步深入了解,为肺癌发生、发展的认识和理解,为其诊断和治疗提供了 1 个全新的突破。人们可通过对人肺癌组织或血清中的 miRNAs 表达谱与正常的组织表达谱进行对比分析,对不同肺癌特定的 miRNAs 鉴定,以实现肺癌的早期诊断和治疗。随着各种技术的完善,如基因芯片、RT-PCR 和 Northern 印迹等方法的应用,检测 miRNAs 的表达水平将有望与临床相结合,为肺癌的基因诊断和治疗开拓 1 条新思路^[21-27]。

参考文献

[1] 孙顺昌,贺敬波. 肺癌的分子生物学研究及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(7):635-637.

[2] Rana TM. Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2007,8(1):23-36.

[3] Palvimo JJ. PIAS proteins as regulators of small ubiquitin-related modifier(SUMO) modifications and transcription[J]. Biochem Soc Trans,2007,35(6):1405-1408.

[4] Cimmino A,Calin GA,Fabbri M, et al. MiR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2005,102(39):13944-13949.

[5] Bracken CP, Gregory PA, Khew-Goodall Y, et al. The role of microRNA in metastasis and epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Mol Life Sci,2009,66(10):1682-1699.

[6] Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits[J]. Nat Rev Cancer,2009,9(4):265-273.

[7] Gregory PA, Bracken CP, Bert AG, et al. MicroRNAs as regulators of epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Cycle,2008,7(20):3112-3118.

[8] Ma L, Weinberg RA. Micromanagers of malignancy: role of microRNAs in regulating metastasis [J]. Trends Genet,2008,24(9):448-456.

[9] Dalmay T, Edwards DR. MicroRNAs and the hallmarks of cancer [J]. Oncogene,2006,25(46):6170-6175.

[10] Xie Y, Todd NW, Liu Z, et al. Altered miRNA expression in spu-

tum for diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2010,67(2):170-176.

[11] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis[J]. Cancer Cell,2006,9(3):189-198.

[12] Garofalo M, Quintaballe C, Di Leva G, et al. MicroRNA signatures of TRAIL resistance in human non-small cell lung cancer[J]. Oncogene,2008,27(27):3845-3855.

[13] Garofalo M, Di LG, Romano G, et al. miR-221&222 regulate TRAIL resistance and enhance tumorigenicity through PTEN and TIMP3 down-regulation[J]. Cancer Cell,2009,16(6):498-509.

[14] Crawford M, Brawner E, Batte K, et al. MicroRNA-126 inhibits invasion in non-small cell lung carcinoma cell lines[J]. Biochem Biophys Res Commun,2008,373(4):607-612.

[15] Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. MicroRNAs 143 and 145 are possible common onco-microRNAs in human cancers[J]. Oncol Rep,2006,16(4):845-850.

[16] Chen X, Guo X, Zhang H, et al. Role of miR-143 targeting KRAS in colorectal tumorigenesis[J]. Oncogene,2009,28:1385-1392.

[17] Wen GA, Yue YB, Hai LC, et al. Deregulated expression of miR-21, miR-143 and miR-181a in non small cell lung cancer is related to clinicopathologic characteristics or patient prognosis [J]. Biomed Pharmacother,2010,64(6):399-408.

[18] 霍学云,苏琳,郑永明. 肺癌组织中 miR-125b-1 基因的突变及其临床意义[J]. 实用医药杂志,2010,27(1):1-3.

[19] 刘禹,姜晓峰. MicroRNA 与肿瘤的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(5):465-467.

[20] Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, et al. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pdc4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer[J]. Oncogene,2008,27(15):2128-2136.

[21] Grundhof A, Sullivan CS, Ganem DA. Combined computational and microarray-based approach identifies novel microRNAs encoded by human gamma-herpesviruses[J]. RNA,2006,12(5):733-750.

[22] Beuvink I, Kolb FA, Budach W, et al. A novel microarray approach reveals new tissue-specific signatures of known and predicted mammalian microRNAs [J]. Nucleic Acids Res,2007 [2011-03-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17355992>.

[23] Castoldi M, Schmidt S, Benes V, et al. miChip: an array-based method for microRNA expression profiling using locked nucleic acid capture probes[J]. Nat Protoc,2008,3(2):321-329.

[24] Lee EJ, Gusev Y, Jiang J, et al. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer[J]. Int J Cancer,2007,120(5):1046-1054.

[25] Xiao B, Guo J, Miao Y, et al. Detection of miR-106a in gastric carcinoma and its clinical significance[J]. Clin Chim Acta,2009,400(1/2):97-102.

[26] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(30):10513-10518.

[27] 崔龙,郭俊明,肖丙秀,等. miRNA 检测技术进展及其在医学检验中的应用[J]. 中华检验医学杂志,2010,33(5):472-475.