

- [10] Sempere LF, Cole CN, Mcpeek MA. The phylogenetic distribution of metazoan microRNAs: insights into evolutionary complexity and constraint[J]. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*, 2006, 306B(6):575-588.
- [11] Place RF, Noonan EJ. Non-coding RNAs turn up the heat: An emerging layer of novel regulators in the mammalian heat shock response[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2014, 19(2):159-172.
- [12] de Planell-Saguer M, Rodicio MC, et al. Analytical aspects of microRNA in diagnostics: a review[J]. *Anal Chim Acta*, 2011, 699(2):134-152.
- [13] Li JS, Yao ZX. MicroRNAs: novel regulators of oligodendrocyte differentiation and potential therapeutic targets in Demyelination-Related diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 45(1):200-212.
- [14] Yin BC, Liu YQ, Ye BC. Sensitive detection of microRNA in complex biological samples via enzymatic signal amplification using DNA polymerase coupled with nicking endonuclease[J]. *Anal Chem*, 2013, 85(23):11487-11493.
- [15] Qi P, Cheng SQ, Wang H, et al. Serum MicroRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):28486-28491.
- [16] Tran HV, Piro B, Reisberg S, et al. Antibodies directed to RNA/DNA hybrids: an electrochemical immunosensor for microRNAs detection using graphene-composite electrodes[J]. *Anal Chem*, 2013, 85(17):8469-8474.
- [17] Yanase Y, Hiragun T, Yanase T, et al. Application of SPR imaging sensor for detection of individual living cell reactions and clinical diagnosis of type I allergy[J]. *Allergol Int*, 2013, 62(2):163-169.
- [18] Bowen J, Noe LJ, Sullivan BP, et al. Gas-phase detection of trinitrotoluene utilizing a solid-phase antibody immobilized on a gold film by means of surface plasmon resonance spectroscopy[J]. *Appl Spectrosc*, 2003, 57(8):906-914.
- [19] Patching SG. Surface plasmon resonance spectroscopy for characterisation of membrane protein-ligand interactions and its potential for drug discovery[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1838(1 Pt A):43-55.
- [20] 刘星, 黄庆. 表面等离子共振生物传感器的研究进展及发展趋势[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(3):341-343.
- [21] Zhang W, Liu J, Wang G. The role of microRNAs in human breast Cancer progression[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6235-6244.
- [22] Campuzano S, Pedrero M, Pingarrón JM. Electrochemical genosensors for the detection of cancer-related miRNAs[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(1):27-33.
- [23] Fang SP, Lee HJ, Wark AW, et al. Attomole microarray detection of MicroRNAs by nanoparticle-amplified SPR imaging measurements of surface polyadenylation reactions[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(43):14044-14046.
- [24] Sipová H, Zhang S, Dudley AM, et al. Surface plasmon resonance biosensor for rapid label-free detection of microribonucleic acid at subfemtomole level[J]. *Anal Chem*, 2010, 82(24):10110-10115.
- [25] Nasheri N, Cheng J, Singaravelu R, et al. An enzyme-linked assay for the rapid quantification of microRNAs based on the viral suppressor of RNA silencing protein p19[J]. *Anal Biochem*, 2011, 412(2):165-172.
- [26] Zhou WJ, Chen Y, Corn RM, et al. Ultrasensitive microarray detection of short RNA sequences with enzymatically modified nanoparticles and surface plasmon resonance imaging measurements[J]. *Anal Chem*, 2011, 83(10):3897-3902.
- [27] Zhang DC, Yan YR, Cheng W, et al. Streptavidin-enhanced surface plasmon resonance biosensor for highly sensitive and specific detection of microRNA[J]. *Microchimica Acta*, 2013, 180(5/6):397-403.

(收稿日期:2014-10-25)

• 综述 •

miR-125 家族与肿瘤的相关性研究进展

潘 请^{1,2}, 丁 丁^{1,2} 综述, 马筱玲^{2△} 审校

(1. 蚌埠医学院, 安徽蚌埠 233000; 2. 安徽省立医院检验科, 合肥 230001)

关键词: 微小 RNA; miR-125 家族; 肿瘤**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.04.040**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2015)04-0527-03

微小 RNA(miRNA)是一类进化保守的非编码单链 RNA, 长约 20~22 个核苷酸, 主要通过降解靶 mRNA 或者抑制其翻译^[1], 调节细胞增殖、分化和凋亡^[2], 参与肿瘤的发生、发展。在众多 miRNA 家族中, miR-125 家族被广泛关注。miR-125 家族由 miR-125a, miR-125b-1, miR-125b-2 组成。miR-125a 位于染色体 19q13 上, 有 miR-125a-3p 和 miR-125a-5p 两种成熟体, 分别来自前体 pre-miR-125a 的 3'端和 5'端。miR-125b 由染色体 11q23 和 21q21 两个位点转录分别形成 miR-125b-1 和 miR-125b-2^[3]。越来越多的证据证明 miR-125 家族在肿瘤组织中存在异常表达, 且这种异常表达与肿瘤的发生、发展、转移和预后等有关。本文就 miR-125 家族与肿瘤的相关性进行综述。

1 miR-125 家族在实体肿瘤中的作用

大量研究显示 miRNA 表达失调参与多种癌症的发生和进展。据报道, 在不同类型癌症中 miR-125 家族不同成员的功能具有多面性, 他们可作为抑癌基因或癌基因发挥其相应的作用。

1.1 miR-125 家族发挥抑癌基因作用 miR-125 家族在很多实体肿瘤中发挥抑癌基因功能, 包括乳腺癌、肝癌、卵巢癌、皮肤鳞状细胞癌、肺癌、骨肉瘤等。研究发现, 较之癌旁组织, 胃癌^[4]、肝癌^[5]、肺癌^[6]组织中 miR-125a 表达明显减少, 而且这种 miR-125a 的低表达与肿瘤的大小、侵袭、淋巴结转移等因素相关。Zhu 等^[6] 研究报道 miR-125a-5p 在非小细胞肺癌(NSCLC)患者血清标本中也呈低表达, 且在早期肺癌患者血

清中 miR-125a-5p 表达降低较正常人更为显著。Jiang 等^[7]发现在多个人类肺癌细胞株(A549、SPC-A-1、H1299、LTEP-a-2、BE1、NCI-H460、NCI-H661)中 miR-125a-5p 表达普遍低于正常支气管上皮细胞(HBE)。用 miR-125a-5p 模拟物转染 A549 细胞,发现 miR-125a-5p 过表达抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,同时使 P53 升高。阻断 P53 表达可减弱 miR-125a-5p 诱导的细胞凋亡作用。用 miR-125a-5p 抑制物转染 BE1 细胞,发现 P53 和 Bax 表达减低。而用 miR-125a-5p 模拟物和抑制物处理 P53 缺陷细胞株 H1299,细胞的凋亡率无显著改变。以上结果表明 miR-125a-5p 可能通过 P53 依赖方式诱导细胞凋亡。Huang 等^[8]报道了 miR-125a 的另一成员 miR-125a-3p 在非小细胞肺癌组织中低表达。进一步研究证明 miR-125a-3p 通过调节靶基因 RhoA 发挥作用。RhoA 编码的 RhoA 蛋白与肿瘤细胞迁移密切相关,miR-125a-3p 下调 RhoA 基因表达,抑制 A549 细胞株的迁移。此外,在肝癌、胃癌等肿瘤中也有类似报道。Bi 等^[5]报道在肝癌组织和细胞株中,miR-125 表达与 MMP11 和 VEGF-A 表达呈负相关,进而研究证明 miR-125a 可通过抑制靶基因 MMP11 和 VEGF-A 表达阻止肝癌细胞增殖和转移。Xu 等^[9]研究显示,在胃癌细胞株中,过表达 miR-125a-5p 可抑制靶基因 E2F3 表达,从而阻止胃癌细胞增殖和迁移。miR-125b 在骨肉瘤、恶性黑色素瘤、肝细胞癌等实体肿瘤中也起抑癌基因作用。Liang 等^[10]对 54 例初诊肝癌患者的癌组织及正常肝组织的 miR-125b 进行检测,发现肝癌组织中 miR-125b 低表达。将携带 miR-125b 基因的质粒表达载体转染 HepG2 和 Huh-7 肝癌细胞株,发现明显抑制两种细胞株的增殖能力,并且降低 Huh-7 细胞株的迁移和侵袭。进一步研究证明,在肝癌细胞株中,miR-125b 通过下调靶基因 Lin28B,进而增加下游分子周期蛋白依赖激酶抑制因子(p21Cip1/Waf1)表达,将细胞周期阻滞在 G1 期,从而抑制肝癌细胞增殖。在小鼠动物模型中发现 miR-125b 过表达可抑制肝癌肿瘤在小鼠体内生长。在乳腺癌中,miR-125b 在活检组织中低表达,通过调节 ERBB2 和 ERBB3 通路^[11]或靶结合 ETS1 基因^[12]发挥抑癌基因作用^[13-14]。

1.2 miR-125 家族发挥抑癌基因作用 miR-125 家族在一些肿瘤中可发挥抑癌基因作用,如透明细胞性肾癌、前列腺癌、胰腺癌^[13]、胶质母细胞瘤^[14]、少突胶质细胞瘤等。Fu 等^[15]发现 miR-125b 在透明细胞性肾癌组织标本中高表达,且与恶性程度呈正相关。miR-125b 高表达患者预后不良且易复发。Yu 等^[16]利用基因芯片证明 miR-125b 在神经胶质瘤细胞株和神经胶质瘤组织中含量增加。Jin 等^[17]研究进一步证实 miR-125b 均具有促进神经胶质瘤细胞增殖和抗凋亡的作用,miR-125b 主要通过靶向抑制细胞间隙连接蛋白(CX43)表达进而抑制凋亡相关蛋白 PARP 和 Caspase-3 表达,从而抑制神经胶质瘤细胞凋亡,促进其生长。Shi 等^[18]研究发现,miR-125b 在大部分前列腺癌(CaP)临床组织标本和多数 CaP 细胞株中高表达。进一步研究表明,miR-125b 过表达可靶向抑制促凋亡关键基因 P53、Bak1、PumA 表达,促进前列腺癌异种移植肿瘤增长,可刺激 CaP 细胞的雄激素非依赖性生长。

2 miR-125 家族在白血病中的作用

大量研究显示,miRNA 表达失调也与血液系统恶性肿瘤有关,尤其是影响白血病的发生和进展。Ufkin 等^[19]发现 miR-125a 在急性髓细胞性白血病(AML)患者骨髓标本和白血病细胞株中表达下调。体外试验显示,携带有 t(15;17)染色体易位的急性早幼粒细胞白血病(APL)NB4 细胞株中,miR-

125a 表达明显减少。使用 miR-125a 慢病毒质粒转染 NB4 细胞后,细胞增殖减少,凋亡增加,细胞生长阻滞在 G0/G1 期。进一步研究显示,miR-125a 在 AML 中可通过抑制 ErbB 通路,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡。

但也有研究表明,miR-125 在白血病中发挥癌基因作用。它可能与染色体易位有关,诱导某些亚型的白血病发生。研究发现,在 B 细胞急性淋巴细胞性白血病(ALL)患者中,t(11;14)(q24;q32)染色体易位会导致成熟 miR-125b 的过表达^[20-21],从而诱导发病。此外,miR-125b 的过表达也出现在携带有 t(2;11)(p21;q23)易位的急性髓性白血病(AML)和骨髓异常增生的患者中^[22]。此外研究表明,miR-125 也可以通过调节靶基因表达,诱导白血病的发生。Enomoto 等^[23]在小鼠骨髓移植模型中研究发现 miR-125b 通过抑制靶基因 Bmf 表达,加速 CCAAT/增强子结合蛋白-A(CEBPA)的 C 末端突变(C/EBPα-Cm)诱导的 AML 的发生发展。Bousquet 等^[24]研究发现 miR-125b 可通过靶结合 CBFB 阻止髓系分化;并下调与 P53 通路相关的多个基因,阻止髓系细胞凋亡;同时靶向结合 ABT1,促进人和鼠髓系细胞株增殖。

3 小结

miR-125 家族与人类肿瘤的发生、发展密切相关。大量研究表明 miR-125 家族在不同肿瘤中可通过抑制或促进靶基因的表达,进而影响肿瘤细胞的分化、增殖及凋亡。明确其在肿瘤发生发展中的作用,可为探寻肿瘤治疗的新靶点提供理论依据,也可成为肿瘤诊断及预后判断的生物标志物。因此,对 miR-125 家族及其靶基因和调控通路的研究有重要的临床应用价值。

参考文献

- [1] Yuan Y, Kasar S, Underbayev C, et al. MicroRNAs in acute myeloid leukemia and other blood disorders[J]. *Leuk Res Treatment*, 2012, 2012: 603830.
- [2] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [3] Sun YM, Lin KY, Chen YQ, et al. Diverse functions of miR-125 family in different cell contexts [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1): 6.
- [4] Hashiguchi Y, Nishida N, Mimori K, et al. Down-regulation of miR-125a-3p in human gastric Cancer and its clinicopathological significance[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5): 1477-1482.
- [5] Bi Q, Tang S, Xia L, et al. Ectopic expression of MiR-125a inhibits the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting MMP11 and VEGF[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e40169.
- [6] Zhu WY, Luo B, An JY, et al. Differential expression of miR-125a-5p and let-7e predicts the progression and prognosis of non-small cell lung Cancer[J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(8): 394-401.
- [7] Jiang L, Huang Q, Chang J, et al. MicroRNA HSA-miR-125a-5p induces apoptosis by activating p53 in lung Cancer cells[J]. *Exp Lung Res*, 2011, 37(7): 387-398.
- [8] Huang B, Luo W, Sun L, et al. MiRNA-125a-3p is a negative regulator of the RhoA-actomyosin pathway in A549 cells[J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(5): 1734-1742.
- [9] Xu YJ, Huang ZX, Liu YE. Reduced miR-125a-5p expression is associated with gastric carcinogenesis through the targeting of E2F3[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5): 2601-2608.
- [10] Liang L, Wong CM, Ying Q, et al. MicroRNA-125b suppressed human liver Cancer cell proliferation and metastasis by directly

targeting oncogene LIN28B2[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5): 1731-1740.

[11] Scott GK, Goga A, Bhaumik D, et al. Coordinate suppression of ERBB2 and ERBB3 by enforced expression of micro-RNA miR-125a or miR-125b[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(2): 1479-1486.

[12] Zhang Y, Yan LX, Wu QN, et al. miR-125b is methylated and functions as a tumor suppressor by regulating the ETS1 proto-oncogene in human invasive breast Cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(10): 3552-3562.

[13] Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis[J]. *JAMA*, 2007, 297(17): 1901-1908.

[14] Wu N, Lin X, Zhao X, et al. MiR-125b acts as an oncogene in glioblastoma cells and inhibits cell apoptosis through p53 and p38MAPK-independent pathways [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(11): 2853-2863.

[15] Fu Q, Liu Z, Pan D, et al. Tumor miR-125b predicts recurrence and survival of patients with clear-cell renal cell carcinoma after surgical resection[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(11): 1427-1434.

[16] Yu JC, Cai XE, He JQ, et al. Microarray-based analysis of gene regulation by transcription factors and microRNAs in glioma[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(8): 1283-1289.

[17] Jin Z, Xu S, Yu H, et al. miR-125b inhibits connexin43 and promotes glioma growth[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33(8): 1143-1148.

[18] Shi XB, Xue L, Ma AH, et al. miR-125b promotes growth of pros-

tate cancer xenograft tumor through targeting proapoptotic genes [J]. *Prostate*, 2011, 71(5): 538-549.

[19] Ufkin ML, Peterson S, Yang X, et al. miR-125a regulates cell cycle, proliferation, and apoptosis by targeting the ErbB pathway in acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Res*, 2014, 38(3): 402-410.

[20] Sonoki T, Iwanaga E, Mitsuya H, et al. Insertion of microRNA-125b-1, a human homologue of lin-4, into a rearranged immunoglobulin heavy chain gene locus in a patient with precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2005, 19(11): 2009-2010.

[21] Chapiro E, Russell LJ, Struski S, et al. A new recurrent translocation t(11;14)(q24;q32) involving IGH and miR-125b-1 in B-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2010, 24(7): 1362-1364.

[22] Bousquet M, Quelen C, Rosati R, et al. Myeloid cell differentiation arrest by miR-125b-1 in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with the t(2;11)(p21;q23) translocation[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(11): 2499-2506.

[23] Enomoto Y, Kitaura J, Shimanuki M, et al. MicroRNA-125b-1 accelerates a C-terminal mutant of C/EBP α (C/EBP α -C(m))-induced myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96(3): 334-341.

[24] Bousquet M, Nguyen D, Chen C, et al. MicroRNA-125b transforms myeloid cell lines by repressing multiple mRNA [J]. *Haematologica*, 2012, 97(11): 1713-1721.

(收稿日期: 2014-10-21)

• 综 述 •

诱导广谱中和抗体的 HIV-1 疫苗研究进展*

欧阳圣洁^{1,2}综述, 廖国阳^{2△}审校

(1. 昆明医科大学, 云南昆明 650550; 2. 中国医学科学院北京协和医学院医学微生物学研究所, 云南昆明 650118)

关键词: 人类免疫缺陷病毒 I 型; 包膜刺突; 广谱中和抗体; 疫苗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 04. 041

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)04-0529-03

疫苗是感染性疾病防治中最有效的干预手段。已有超过 70 种疫苗批准用于防治 30 余种病原微生物的感染, 拯救了无数人的生命。但是, 由于人类免疫缺陷病毒 I 型 (HIV-1) 的高频变异和包膜刺突 (Env) 的“构象面罩”, 病毒获得了强大的免疫逃逸能力, 导致人体无法产生有效的免疫应答反应, 这给 HIV-1 疫苗研发带来了挑战。目前进行的人体 HIV-1 疫苗有效性试验中, RV-144 是唯一有效的疫苗, 但有效率仅 31%^[1]。因此, 针对高度变异性病毒疫苗的设计, 免疫后机体能否持续产生高效价的广谱中和抗体 (BnAbs) 是急需考虑的关键问题。近年来, 研究人员先后从感染者血清中分离到了多种针对 HIV-1 病毒 Env 保守抗原表位的 BnAbs, 并通过模式动物的被动免疫实验, 证明这些 BnAbs 具有良好的保护性, 提示通过设计合理的免疫原启动机体产生 BnAbs 的体液保护免疫机制是可行的。

1 HIV-1 逃避免疫监控的机制

HIV-1 属于正链 RNA 病毒, 病毒颗粒表面的 Env 聚合体

由 gp120 亚基和 gp41 亚基组成, 介导病毒识别、融合并侵入宿主细胞的整个过程。Env 聚合体“融合前”, 可变区 1/2 (V1/V2) 位于三聚体顶端, 可变区 3 (V3) 隐藏在 V1/V2 之下, 部分被 V1/V2 遮蔽。Gp120 由四个螺旋束组成, 在膜近端构成一个颈圈状结构, gp41 亚基被 gp120 亚基的氨基和羧基端环绕。当 gp120 亚基与 CD4⁺ T 细胞受体、共受体 CXCR4 或 CCR5 先后结合后, 导致 Env 三聚体构象重排, V1/V2 环从聚合体的顶端位置变构到聚合体的外围, gp120 构成的颈圈状结构被打开, 暴露出 V3 位点和 gp41 位点, 形成短暂的“开放构型的中间体”。gp41 亚基的 N 端多肽插入宿主 CD4⁺ T 细胞膜中, 形成“融合后”的核心六螺旋束结构, 将 CD4⁺ T 细胞膜与 HIV-1 病毒包膜连接在一起, 完成了 HIV-1 感染 CD4⁺ T 细胞的过程^[2-4]。因此, HIV-1 通过“融合前-开放构型中间体-融合后”的感染模式侵入宿主细胞。Env 聚合体在“融合前”长时间处于闭合基态构型, gp41、V3 等位点隐藏其中, 只有在结合宿主

* 基金项目: 国家科技重大专项资助项目 (2013ZX1004003)。 作者简介: 欧阳圣洁, 女, 研究实习生, 主要从事病毒性疫苗的研发。 △

通讯作者, E-mail: liaogy@imbcams. com. cn。