

- 27 Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, *et al.* Mesenchymal stem cells inhibit natural killer - cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production; role of indoleamine 2,3 - dioxygenase and prostaglandin E2 [J]. *Blood*, 2008, 111(3): 1327 - 1333
- 28 Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, *et al.* Mesenchymal stem cell natural killer cell interactions; evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL - 2 - induced NK - cell proliferation [J]. *Blood*, 2006, 107(4): 1484 - 1490
- 29 Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells [J]. *Blood*, 2005, 105(7): 2821 - 2827
- 30 Augello A, Tasso R, Negrini SM, *et al.* Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway [J]. *Eur J Immunol*, 2005, 35(5): 1482 - 1490
- 31 Deng W, Han Q, Liao L, *et al.* Effects of allogeneic bone marrow - derived mesenchymal stem cells on T and B lymphocytes from BXS mice [J]. *DNA Cell Biol*, 2005, 24(7): 458 - 463
- 32 Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, *et al.* Human mesenchymal stem cells modulate B - cell functions [J]. *Blood*, 2006, 107(1): 367 - 372
- 33 Wagner W, Ho AD. Mesenchymal Stem Cell Preparations—Comparing Apples and Oranges [J]. *Stem Cell Rev*, 2007, 3(4): 239 - 248
- 34 Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells [J]. *Cytotherapy*, 2006, 8(4): 315 - 317

(收稿:2010-11-01)

microRNA - 145 在肿瘤中的作用

贾勇圣 张文健 姜晋宁

microRNA (miRNAs) 是一类非编码蛋白质的单链小 RNA, 由内源基因编码, 主要功能是负性调节靶基因的表达。目前发现 microRNA 多定位于肿瘤相关的脆性位点, 与肿瘤的发生密切相关。miR - 145 是近年来新发现的一类具有肿瘤抑制作用的 microRNA, 可以靶向多个肿瘤相关基因, 参与肿瘤生长、转移侵袭和肿瘤血管生成。并且, miR - 145 可以调控细胞重新编程基因 OCT4、SOX2、KLF4 和 c - MYC 的表达, 由于这些基因也具有癌基因的特性, 因此 miR - 145 在肿瘤干细胞中的作用也受到关注。本文就 miR - 145 在肿瘤中的这些作用进行综述。

一、microRNA 与肿瘤

microRNAs 长度大约 22 个碱基, 由具有发夹结构的约 70 ~ 90 个碱基大小的单链 RNA 前体经过 Dicer 酶加工生成, 主要通过靶标基因 3'UTR 的完全或不完全配对, 降解靶标基因 mRNA 或抑制其翻译, 从而参与调控个体发育、细胞凋亡、增殖及分化。目前报道的 microRNA 靶基因大约有 5300 个, 其中大约 52.5% (98/186) 的 microRNA 在基因组上定位于

与肿瘤相关的脆性位点 (fragile site)^[1,2]。miRNA 通过调控靶基因参与的信号通路, 影响肿瘤发生发展, 发挥类似癌基因或抑癌基因的功能。因此, miR - 145 在肿瘤中发挥的作用及相关机制成为近些年来研究的热点之一。

二、miR - 145 在肿瘤组织低表达

正常情况下, miR - 145 在多种组织中广泛表达^[3,4]。2003 年 Michael 等首先在结肠肿瘤中发现 miR - 145 低表达, 认为 microRNA 可能与肿瘤发生密切相关^[3]。miR - 145 定位于 5 号染色体 (5q32 - 33), 其附近的 5q31.1 是一个非常重要的脆性位点。脆性位点是 DNA 合成被部分抑制后, 在中期染色体上发生的位点特异性缺口或断裂区域, 是基因组不稳定的区域。脆性位点通常在体细胞中稳定, 但在许多肿瘤细胞中经常发生缺失或重排。因此脆裂点附近的 microRNA 与癌症发生密切相关, 往往伴随染色体的断裂而发生丢失, 在肿瘤组织中低表达^[2]。另外, 染色体 5q32 区也经常发生缺失^[5]。因此 miR - 145 在多种肿瘤组织中低表达, 如结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌、膀胱癌、卵巢癌、垂体瘤、B 细胞淋巴瘤等^[6]。miR - 145 的表达水平也受到致癌物的影响, 一项以大鼠为模型的实验研究显示: 暴露于香烟环境 28 天后, 大鼠肺组织 miR - 145 表达明显减低^[7]。miR - 145 在肿瘤组织中的低表达, 提示其可

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (2009CB521804)

作者单位: 100730 北京协和医学院研究生院 (贾勇圣); 100029 北京, 中日友好医院临床医学研究所 (贾勇圣、张文健、姜晋宁)

通讯作者: 姜晋宁, 电子信箱: Lou.j@mail.com

能是抑癌因子,多项研究也证实其在抑制肿瘤的发生和发展过程中发挥重要作用。

三、miR-145 在肿瘤中的作用

1. miR-145 与肿瘤生长:肿瘤的发生发展是一个多因素、多阶段、多基因变异累积的复杂过程,造成肿瘤细胞无限增殖的原因和机制非常复杂,包括抑癌基因失活、癌基因过量表达、细胞周期失控以及对细胞凋亡的耐受等。目前发现 miR-145 可通过抑制癌基因表达、阻滞细胞周期和促进肿瘤细胞凋亡而抑制肿瘤生长。肿瘤细胞快速增殖的一个重要原因是原癌基因激活,miR-145 可以靶向多个癌基因抑制其表达:如 c-MYC、FLI1、YES 和 IRS-1 等,发挥其生长抑制作用。2009 年 Sachdeva 等^[8]报道 P53 通过 miR-145 抑制 c-MYC 表达,发现了抑癌基因和癌基因对话的通路,并提出 miR-145 发挥周期阻滞的环路学说:P53→P21 是引起细胞周期阻滞的重要通路,肿瘤细胞由于 c-MYC 高表达,可以抑制 P21 表达,从而阻断 P53→P21 信号通路;当 miR-145 恢复表达后,c-MYC 表达下降,解除对 P21 的抑制,P53→P21 信号通路得以发挥作用(图 1)。另外,Wang 等还发现:与正常乳腺上皮细胞 MCF10A 相比,乳腺癌细胞 MCF-7 中 miR-145 明显降低,MCF-7 细胞中过表达 miR-145 后 RTKN 表达降低,表明 miR-145 可能通过靶向 RTKN 抑制乳腺癌细胞增殖^[9]。2010 年 Kent 等发现在癌基因 RAS 的信号通路中 miR-143/145 与其形成正反馈环路,miR-143 可以抑制 RAS 的亚型 KRAS 的表达,miR-145 可抑制 RAS 反应元件结合蛋白 1(RREB1)的表达,另一方面,RREB1 通过抑制 miR-143/145 的启动子降低 miR-143/145 表达,miR-143/145 的低表达在 KRAS 引起的细胞转化中发挥重要作用^[10]。

caspase 依赖性和非 caspase 依赖性细胞凋亡通路,推测尿路上皮癌中 miR-145 低表达可能是肿瘤产生凋亡逃逸的原因之一^[11]。对于表达野生型 TP53 或雌激素受体 α 的乳腺癌细胞,恢复 miR-145 表达可以有效促进此类细胞凋亡,提示对于表达野生型 TP53 或雌激素受体 α 的临床乳腺癌患者,运用 miR-145 治疗,可能取得理想疗效^[12]。DNA 片段断裂是细胞凋亡的一个重要特征,主要由 DFF40 降解染色体 DNA 来完成,正常情况下细胞中的 DFF40 与 DFF45 结合,处于失活状态,当细胞凋亡发生时,一系列酶促级联反应激活 caspase-3,激活的 caspase-3 切割 DFF45,解除其对 DFF40 的束缚,引起 DNA 片段化。Zhang 等在结肠癌中发现 miR-145 可以直接靶向抑制 DFF45 表达,引起 DNA 片段化,诱发细胞凋亡^[13]。以上研究提示,miR-145 对于降低肿瘤细胞的凋亡耐受能力发挥了重要作用,目前也发现 miR-145 可增强化疗药物如吉非替尼(gefitinib)的化疗敏感性^[14]。

2. miR-145 与肿瘤转移侵袭:具有局部浸润和远处转移是恶性肿瘤的重要特性,并且是恶性肿瘤致死的主要原因之一。近年研究发现,microRNA 在肿瘤转移侵袭过程中发挥重要作用^[15]。Sachdeva 等研究发现 miR-145 的肿瘤生长抑制作用具有细胞特异性,对具有转移能力的乳腺癌细胞,其生长抑制作用明显减弱,但可以显著抑制此类细胞的转移侵袭,荧光素酶报告实验显示 miR-145 可以靶向肿瘤转移基因 MUC1,通过沉默 MUC1 表达发挥其抑制肿瘤转移的作用^[16]。另外,Götte 等报道 miR-145 还可以通过靶向细胞黏附分子 JAM-A 和肌动蛋白交联蛋白 Fascin,影响细胞骨架重新排列和细胞核旋转,从而调节乳腺癌细胞的运动^[17]。

3. miR-145 与肿瘤血管形成:肿瘤血管生成在肿瘤生长、转移及预后等方面起到关键作用,肿瘤血管生成及抗肿瘤血管生成的研究是当前肿瘤防治研究中的热点。越来越多的证据显示 microRNA 在调控血管生长方面扮演重要角色,如 miR-92a 可以有效调控新生血管的生长^[18]。最近发现,miR-145 对血管平滑肌细胞分化具有调控作用。miR-145 与 miR-143 的基因位点接近,miR-145 转录的一个重要特征是与 miR-143 共同转录^[19]。miR-143 与 miR-145 可以直接参与调节血管平滑肌细胞分化,维持细胞处于成熟和可收缩的状态^[20]。Cordes 等发现 miR-143 与 miR-145 主要通过调控 KLF4、myo-

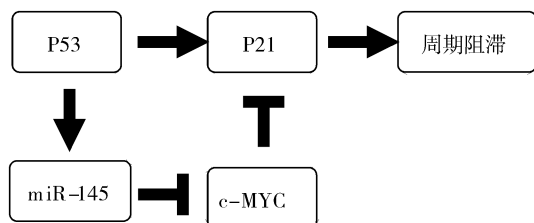


图 1 miR-145 的细胞周期阻滞作用

此外,miR-145 的表达水平直接影响肿瘤细胞对凋亡刺激因素的耐受能力。Ostenfeld 等在尿路上皮癌细胞中过表达 miR-145 可诱发明显的肿瘤细胞凋亡,且细胞凋亡通路不止一条,可同时激活

cardin 和 Elk - 1 的表达,进而促进血管平滑肌细胞分化,抑制增殖^[19]。以上研究提示 miR - 145 在肿瘤血管生成方面可能具有一定的调控作用。

四、miR - 145 与肿瘤干细胞

肿瘤干细胞是肿瘤内部存在的一小部分具有干细胞特性的细胞,是肿瘤形成、生长、转移和复发的根源,靶向肿瘤干细胞成为癌症治疗新思路。肿瘤干细胞具有正常干细胞的基本特性,表现出自我更新和多向分化潜能。近来发现维持干细胞功能的一些重要基因,如细胞重新编程的基因 OCT4、SOX2、KLF4、Nanog 等也具有癌基因的特性,在肿瘤的发生发展中起到重要作用。这对于肿瘤干细胞的研究是一个重要线索。2009 年 Kosik 等^[21]报道 miR - 145 可同时调控 OCT4、SOX2 和 KLF4 的表达,抑制人胚胎干细胞的自我更新,促进分化,同时 OCT4 还可以反馈抑制 miR - 145 表达,形成一个负反馈的表达调节环路(图 2)。该项研究为 miR - 145 在肿瘤干细胞中的研究提供了思路,并且可能在癌症治疗方面可能具有重要意义。另外,在骨髓细胞的研究显示 CD34⁺ 细胞中 miR - 145 高表达,稳定敲降 miR - 145 后可导致骨髓增生异常,5q - 综合征^[22]。这些资料显示 miR - 145 不仅直接调控肿瘤细胞的生物学特性,而且可能在肿瘤干细胞中具有重要调控作用。

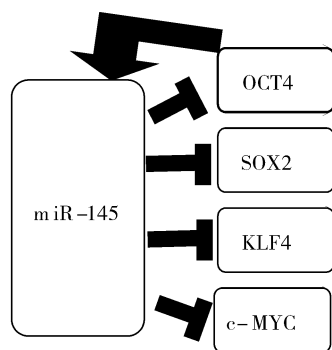


图 2 miR - 145 与细胞重编程因子的关系

五、结 语

由于 microRNA 可同时靶向多个基因,其在细胞生物学中的意义显得尤为突出,miR - 145 是近年来新发现的一类具有肿瘤抑制作用的 microRNA,目前发现其可以靶向的肿瘤相关基因有:OCT4、SOX2、KLF4、c - MYC、RTKN、YES、STAT1、DFF45、JAM - A、Fascin、Mucin 1、IRS - 1、FLI1、ER - alpha、ELK1、RREB1、TNFSF10^[8-10,12,13,16,17,19,23-27]。miR - 145 不仅调控肿瘤生长和转移侵袭,而且可能在肿瘤血管生

成和肿瘤干细胞中也具有重要作用,因此随着研究的不断深入,miR - 145 可能会成为临床肿瘤治疗的一个潜在手段。

参考文献

- Bentwich I. Identifying human microRNAs. [J]. Curr Top Microbiol Immunol,2008,320:257 - 269
- Calin G A, Sevignani C, Dumitru C D, *et al.* Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2004,101(9):2999 - 3004
- Michael M Z, O' C S, van Holst P N, *et al.* Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia [J]. Mol Cancer Res, 2003,1(12):882 - 891
- Lagos - Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, *et al.* Identification of tissue - specific microRNAs from mouse [J]. Curr Biol,2002,12(9):735 - 739
- Le Beau M M, Lemons R S, Espinosa R R, *et al.* Interleukin - 4 and interleukin - 5 map to human chromosome 5 in a region encoding growth factors and receptors and are deleted in myeloid leukemias with a del(5q) [J]. Blood,1989,73(3):647 - 650
- Sachdeva M, Mo Y Y. miR - 145 - mediated suppression of cell growth, invasion and metastasis [J]. Am J Transl Res,2010,2(2):170 - 180
- Izzotti A, Calin G A, Arrigo P, *et al.* Downregulation of microRNA expression in the lungs of rats exposed to cigarette smoke [J]. FASEB J,2009,23(3):806 - 812
- Sachdeva M, Zhu S, Wu F, *et al.* p53 represses c - Myc through induction of the tumor suppressor miR - 145 [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2009,106(9):3207 - 3212
- Wang S, Bian C, Yang Z, *et al.* miR - 145 inhibits breast cancer cell growth through RTKN [J]. Int J Oncol,2009,34(5):1461 - 1466
- Kent O A, Chivukula R R, Mullendore M, *et al.* Repression of the miR - 143/145 cluster by oncogenic Ras initiates a tumor - promoting feed - forward pathway [J]. Genes Dev,2010,24(24):2754 - 2759
- Ostenfeld M S, Bramsen J B, Lamy P, *et al.* miR - 145 induces caspase - dependent and - independent cell death in urothelial cancer cell lines with targeting of an expression signature present in Ta bladder tumors [J]. Oncogene,2010,29(7):1073 - 1084
- Spizzo R, Nicoloso M S, Lupini L, *et al.* miR - 145 participates with TP53 in a death - promoting regulatory loop and targets estrogen receptor - alpha in human breast cancer cells [J]. Cell Death Differ, 2010,17(2):246 - 254
- Zhang J, Guo H, Qian G, *et al.* MiR - 145, a new regulator of the DNA fragmentation factor - 45 (DFF45) - mediated apoptotic network [J]. Mol Cancer,2010,9:211
- Zhong M, Ma X, Sun C, *et al.* MicroRNAs reduce tumor growth and contribute to enhance cytotoxicity induced by gefitinib in non - small cell lung cancer [J]. Chem Biol Interact,2010,184(3):431 - 438
- Nicoloso M S, Spizzo R, Shimizu M, *et al.* MicroRNAs - - the micro steering wheel of tumour metastases [J]. Nat Rev Cancer,2009,9

- (4):293-302
- 16 Sachdeva M, Mo Y Y. MicroRNA - 145 suppresses cell invasion and metastasis by directly targeting mucin 1 [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (1):378-387
- 17 Götte M, Mohr C, Koo C Y, et al. miR - 145 - dependent targeting of Junctional Adhesion Molecule A and modulation of fascin expression are associated with reduced breast cancer cell motility and invasiveness [J]. *Oncogene*, 2010, 29 (50):6569-6580
- 18 Daubman S. MicroRNAs in angiogenesis and vascular smooth muscle cell function [J]. *Circ Res*, 2010, 106 (3):423-425
- 19 Cordes K R, Sheehy N T, White M P, et al. miR - 145 and miR - 143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity [J]. *Nature*, 2009, 460 (7256):705-710
- 20 Boettger T, Beetz N, Kostin S, et al. Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (9):2634-2647
- 21 Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan G, et al. MicroRNA - 145 regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells [J]. *Cell*, 2009, 137 (4):647-658
- 22 Starczynowski D T, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, et al. Identification of miR - 145 and miR - 146a as mediators of the 5q - syndrome phenotype [J]. *Nat Med*, 2010, 16 (1):49-58
- 23 Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan G, et al. MicroRNA - 145 regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells [J]. *Cell*, 2009, 137 (4):647-658
- 24 Gregersen L H, Jacobsen A B, Frankel L B, et al. MicroRNA - 145 targets YES and STAT1 in colon cancer cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (1):e8836
- 25 La Rocca G, Badin M, Shi B, et al. Mechanism of growth inhibition by MicroRNA 145: the role of the IGF - I receptor signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 220 (2):485-491
- 26 Zhang J, Guo H, Zhang H, et al. Putative tumor suppressor miR - 145 inhibits colon cancer cell growth by targeting oncogene friend leukemia virus integration 1 gene [J]. *Cancer*, 2010, 117 (1):86-95
- 27 Zaman M S, Chen Y, Deng G, et al. The functional significance of microRNA - 145 in prostate cancer [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103 (2):256-264

(收稿:2010-12-21)

(修回:2011-05-03)

二甲双胍对多囊卵巢综合征的影响研究

董蕊 祁冰 侯丽辉

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女最常见的内分泌疾病,发病率为6.6%~6.8%^[1]。典型临床表现为卵巢呈多囊性改变且无排卵、高雄激素血症、黄体生成素(LH)/促卵泡激素(FSH)比值增高、月经异常、不孕、肥胖、多毛、痤疮等。流行病学调查亦证实PCOS患者发生高脂血症、2型糖尿病、高血压、缺血性心脏病等的风险也显著增加,因此目前有关PCOS的概念实际已超出妇科内分泌的范畴,而系一组累及多系统的慢性内分泌紊乱综合征,其病因尚不明确。近十几年来的研究表明,胰岛素抵抗(IR)在PCOS发病中起着关键的作用,而二甲双胍(metformin, MET)作为胰岛素增敏剂也日益成为治疗PCOS的热点。本文重点探讨MET对PCOS患者代谢异常及生殖异

常的影响。

一、MET对PCOS代谢异常的影响

1. 胰岛素抵抗,高胰岛素血症:有研究表明,65%的肥胖及20%的正常体重PCOS患者可发生胰岛素抵抗^[2]。胰岛素抵抗是指机体细胞、组织对胰岛素的敏感性和(或)反应性降低的一种病理状态,即在生理水平胰岛素情况下,器官、组织、细胞吸收利用葡萄糖的效能低于正常。并且由于葡萄糖不能得到充分利用,血糖升高,引起胰岛素分泌代偿性增加,形成高胰岛素血症(HI)。二甲双胍作为双胍类降糖药,它可减少肝糖的产生,降低肠对糖的吸收,并且可通过增加外周糖的摄取和利用而提高胰岛素的敏感性。其使血糖降低后也使胰岛素降低,从而改善细胞、组织对胰岛素的敏感性,减轻IR^[3]。

2. 高雄激素血症:大多数PCOS患者存在雄激素升高,或性激素结合球蛋白(SHBG)减少,游离雄激素增多,导致雄激素的生物活性增强。高雄激素血症(HA)的病理生理机制非常复杂,目前认为PCOS的HA主要由于卵巢和肾上腺因素。并且认为高胰岛

基金项目:国家“十一五”科技支撑计划(2007BAI20B015);黑龙江省自然科学基金资助项目(ZJY0606-01)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院

通讯作者:侯丽辉,教授,博士生导师,电子信箱:houlhui2007@sinan.com