

# miR-29 参与恶性肿瘤发生发展的研究进展

张 姣 宋雷雷 赵亚萍 姜 藻

近年来,科学家越来越关注占人类基因组 99% 的非编码序列,其中最受人关注的是 microRNA (miRNA)。miRNA 是真核生物体内一类对基因进行转录后水平调控的非编码单链小分子 RNA,调控着人类近 1/3 基因的功能,几乎参与了一切重要生命活动和大多数疾病的发病过程。2002 年首次发现 miRNA 异常与肿瘤相关,其后越来越多的研究表明 miRNA 在肿瘤的发生发展中起着重要的作用。hsa-miR-29c 是人类 miRNAs 家族的重要一员,2003 年最先由 Dostie 等<sup>[1]</sup>在人神经元细胞株中发现。本文参考国内外研究成果,对与 hsa-miR-29 和肿瘤发生、发展及其预后的关系做进一步综述。

## 一、hsa-miR-29c 简介

1. hsa-miR-29c 生物学特征: hsa-miR-29c 定位于人染色体的 1q32.2:207975197~207975284, 紧邻于基因 CD46, 只有一个转录本。hsa-miR-29c 前体 (pre-miR-29c) 是由 88 个碱基 (AUCUCUUA-CACAGGCUGACCGAUUUCUCCUGGUGUUCAGAGU-CUGUUUUUGUCUAGCACCAUUUGAAAUCGGUUAU-GAUGUAGGGGA) 组成, 在核糖核酸酶 III (ribonuclease III, RNase III) 家族 Dicer 作用下, pre-miR-29c 发夹结构的双臂分别生成两条成熟 miRNA, hsa-miR-29c-5p (hsa-miR-29c\*) 和 hsa-miR-29c-3p (hsa-miR-29c)。从 miRbase 数据库提取的序列信息可见: 原鸡、小鼠、褐家鼠、热带爪蟾、牛、马、野猪、猕猴、猩猩、类人猿以及人 11 个物种间 miR-29c 的 20 个碱基序列 “UAGCACCAUUUGAAAUCGGU” 完全一致, 具有高度保守性, 可见其在生物进化过程中保持了相当的稳定性。

2. hsa-miR-29c 调控: 国内外研究认为 miRNA 一般应用两种机制调控靶标基因的表达: 一种作用机

制是单链 miRNA 通过与靶基因 3'UTR 的不完全互补结合, 影响靶基因 mRNA 的翻译过程, 从而调节基因表达, 不影响靶标基因 mRNA 的稳定, 这种机制在大多数哺乳动物中常见, 但在少数植物中也存在。另一作用机制是 miRNA 与靶标基因 mRNA 的 3'UTR 或编码区域序列完全互补时, miRNA 促使靶标基因的 mRNA 在互补区特异性断裂, 导致基因沉默, 这一机制在大多数植物中普遍存在, 在哺乳动物中偶有发现。

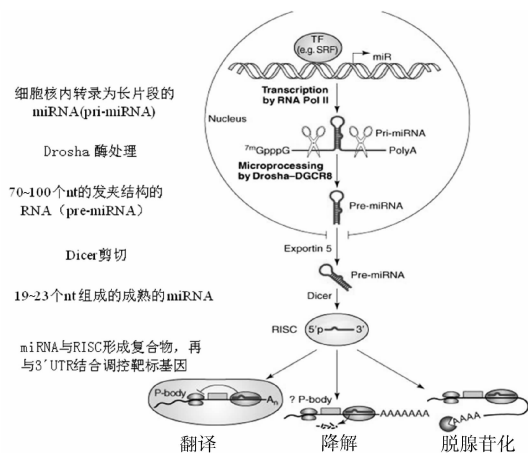


图 1 miRNA 合成及调控靶基因的方式

RNA 沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC); 3' 端非编码区 (3'untranslated region, 3'UTR)

最近研究认为 miRNA 不但可以与 3'UTR 结合调控基因, 还可以与非 3'UTR 区内的 MRE 结合发挥作用。miR-29 即是与非 3'UTR 区内的其他区域的 MRE 结合发挥作用。miR-29 共有 14 个结合位点在弹性蛋白的 3'UTR 及编码区。荧光素酶报告基因方法证明: miR-29 可同 3'UTR 和编码区内的 MRE 结合来抑制弹性蛋白表达水平, 编码区内的 MRE 协助 miR-29 抑制弹性蛋白的表达<sup>[2]</sup>。

miRanda 软件推测 miR-29c 存在近 7000 个靶基因, 参与多种生物学过程如细胞分化、凋亡、迁移、增殖、信号通路转导、转录调控、癌基因与原癌基因调控等。有研究报道, miR-29c 在癌细胞和胚胎干细胞中促进增殖会伴随抑制分化, 在 LoVo 细胞中过表

基金项目: 2012 年蚌埠医学院科研基金资助项目 (BYKY1263NF)

作者单位: 210009 南京, 东南大学附属中大医院肿瘤科 (张姣、姜藻); 223001 淮安, 蚌埠医学院附属中国人民解放军第 82 医院 (全军肿瘤放射治疗中心) (张姣、宋雷雷、赵亚萍)

达会抑制细胞生长,促进细胞凋亡,并通过基因表达谱与预测结果交叉得到 TAF12、PTP4A1、CHFR 和 ALS2CR2 为其可能靶标<sup>[3]</sup>。Wu 等的研究表明,miR-29c 为神经胶质瘤的抑制因子,直接调节 EphA2 的表达。另外,miR-29c 也可能靶向 PTGS2、SLC7A11 等基因发挥生物调控作用<sup>[4,5]</sup>。

## 二、hsa-miR-29c 与恶性肿瘤发生发展

1. hsa-miR-29c 调控 DNA 甲基化:DNA 甲基化是蛋白质和核酸的一种重要的修饰,能够调节基因的表达和关闭。Fabbri 等<sup>[6]</sup>研究结果表明,非小细胞型肺癌(NSCLC)细胞中,hsa-miR-29c 的表达明显下调。hsa-miR-29c 家族作为抑癌基因,作用于 DNA 甲基转移酶 DNMT3A 和 DNMT3B,诱导抑癌基因 EHMT2、WWOX 的 DNA 甲基正常化,从而抑制 NSCLC 的发生发展。

同时 Nguyen 等<sup>[7]</sup>研究表明,hsa-miR-29c 在皮肤黑色素瘤中表达也存在下调现象,同样作用于 DNA 甲基转移酶 DNMT3A 和 DNMT3B,抑制肿瘤细胞的发生发展,并且 hsa-miR-29c 也可以作为评估皮肤黑色素瘤预后状况的生物学标志之一。总之,hsa-miR-29c 可以通过调控靶基因的 DNA 甲基化情况来影响多种肿瘤的发生发展。

2. hsa-miR-29c 调控细胞周期蛋白:细胞周期的紊乱可以导致细胞过度增殖和凋亡减少,进一步能够影响肿瘤的发生发展。Ding 等<sup>[8]</sup>研究表明,在食管鳞状细胞癌中,hsa-miR-29c 同样也表现明显下调的现象,其可能是一种潜在的肿瘤抑制性的 miRNA。过表达的 hsa-miR-29c 通过对其靶基因细胞周期蛋白 E 的调控,使细胞周期阻滞在 G<sub>1</sub>/G<sub>0</sub>,从而抑制食管鳞状细胞癌的细胞增殖。

Zhao 等<sup>[9]</sup>研究表明,套细胞淋巴瘤细胞中 hsa-miR-29c 表达显著下调,同时 hsa-miR-29c 的下调与发病机制中的细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)密切相关。hsa-miR-29c 与调节 cyclin D1 表达的基因 CDK6 之间呈明显负相关,hsa-miR-29c 能够抑制 CDK6 的 mRNA 水平和蛋白表达。同时,hsa-miR-29c 表达显著下调的患者与表达水平相对较高的患者相比生存期明显缩短,hsa-miR-29c 在判断套细胞淋巴瘤预后的价值可以与其国际预后指数相媲美。

3. hsa-miR-29c 调控细胞外基质:细胞所处的微环境是影响细胞运动及生长的重要因素,细胞外基质(extracellular matrix,ECM)是微环境的重要结构成员之一。肿瘤的发生、发展、侵袭和转移常常伴有

ECM 及其细胞表面受体表达的变化,肿瘤细胞的侵袭和转移必须首先降解基质蛋白,而降解的基质蛋白又能促进肿瘤细胞的生长繁殖。hsa-miR-29c 能够抑制编码 ECM 组成蛋白以及 T 淋巴瘤侵袭转移基因 1(T cell lymphoma invasion and metastasis 1, TIAM1)的表达,进而影响 NPC 细胞的侵袭性和肿瘤的转移<sup>[10,11]</sup>。hsa-miR-29c 能够以调控肿瘤细胞所处局部微环境的方式来影响肿瘤细胞的转移过程。研究进一步表明 hsa-miR-29c 与肿瘤侵袭性之间的关系密切以及它所针对的靶标基因都与肿瘤细胞浸润转移有关。

4. hsa-miR-29c 调控细胞增殖、凋亡:细胞增殖与细胞凋亡之间的平衡失调的结果可以导致肿瘤的发生,细胞凋亡在肿瘤的发生发展过程中起负调控的作用。Mott 等<sup>[12]</sup>研究表明,胆管癌细胞中,hsa-miR-29c 发挥着抑制肿瘤的作用。正常情况下,hsa-miR-29c 调控抗凋亡蛋白 Mcl-1,当 hsa-miR-29c 表达下调或功能丧失的时候,hsa-miR-29c 对于 Mcl-1 的抑制作用明显降低,Mcl-1 表达增加,从而导致肿瘤细胞的程序性死亡即细胞凋亡发生障碍,导致胆管癌细胞的增殖与转移。另据 Zhang 等<sup>[13]</sup>研究,hsa-miR-29c 尚与 NPC 的疗效有关,可以通过抑制抗凋亡因子 Mcl-1 和 Bcl-2 表达,增强 NPC 对化放疗的敏感度。Mraz 等<sup>[14]</sup>报道,hsa-miR-29c 可能通过与致癌基因 MCL-1 和 TCL-1 相互作用参与 CLL 的病理机制。

## 三、展望

结合国内外实验研究结果与生物信息学预测结果发现,hsa-miR-29c 通过影响 DNA 甲基化、细胞周期蛋白、细胞外基质蛋白以及细胞凋亡等途径参与肿瘤性疾病的发病机制。目前 hsa-miR-29c 的研究尚在初级阶段,研究发现 hsa-miR-29c 的表观遗传学机制介导了数量众多的与疾病相关的编码基因调控,并与之存在复杂的网络调控关系,在肿瘤学研究中,hsa-miR-29c 的意义挖掘潜力巨大。目前已有具有特征变化的 hsa-miR-29c 在肿瘤发生过程中的相关研究,其发挥着抑制肿瘤的作用,抑制肿瘤远处转移和判断肿瘤的预后。根据既往研究,发现 miRNA 呈稳定特异性表达,在肿瘤中异常表达,这为早期诊断肿瘤提供了可能<sup>[15]</sup>。Mattie 等<sup>[16]</sup>发现 miRNA 在血液中稳定表达,及 Avila-Moreno 等<sup>[17]</sup>利用少量组织(针刺活检)完成 miRNA 表达谱检测,更使早期诊断肿瘤具备了临床价值。然而类似研究报

道较少,尚需进一步证明。相信随着 hsa - miR - 29c 与人类疾病发生的关系的阐明,hsa - miR - 29c 将可能作为一类人类疾病分子标志物或治疗靶点,为疾病的诊断和治疗提供新契机。

#### 参考文献

- 1 Dostie J, Mourelatos Z, Yang M, *et al.* Numerous microRNPs in neuronal cells containing novel microRNAs[J]. RNA, 2003, 9(5): 631 - 632
- 2 Ott CE, Grunhagen J, Jager M, *et al.* MicroRNAs differentially expressed in postnatal aortic development downregulate elastin via 3' UTR and coding - sequence binding sites [J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16250
- 3 Takanabe R, Ono K, Abe Y, *et al.* Up - regulated expression of microRNA - 143 in association with obesity in adipose tissue of mice fed high - fat diet[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 376(4): 728 - 732
- 4 Zhang Z, Florez S, Gutierrez - Hartmann A, *et al.* MicroRNAs regulate pituitary development, and microRNA 26b specifically targets lymphoid enhancer factor 1 (Lef - 1), which modulates pituitary transcription factor 1 (Pit - 1) expression[J]. J Biol Chem, 2010, 285(45): 34718 - 34728
- 5 Ma YL, Zhang P, Wang F, *et al.* Human embryonic stem cells and metastatic colorectal cancer cells shared the common endogenous human microRNA - 26b[J]. J Cell Mol Med, 2011, 15(9): 1941 - 1954
- 6 Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, *et al.* MicroRNA - 29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(40): 15805 - 15810
- 7 Nguyen T, Kuo C, Nicholl MB, *et al.* Nichol. Downregulation of microRNA - 29c is associated with hypermethylation of tumor - related genes and disease outcome in cutaneous melanoma[J]. Epigenetics, 2011, 6(3): 388 - 394
- 8 Ding DP, Chen ZL, Zhao XH, *et al.* miR - 29c induces cell cycle arrest in esophageal squamous cell carcinoma by modulating cyclin E expression[J]. Carcinogenesis, 2011, 32(7): 1025 - 1032
- 9 Zhao JJ, Lin J, Lwin T, *et al.* microRNA expression profile and identification of miR - 29 as a prognostic marker and pathogenetic factor by targeting CDK6 in mantle cell lymphoma [J]. Blood, 2010, 115(13): 2630 - 2639
- 10 Sengupta S, den Boon JA, Chen IH, *et al.* MicroRNA 29c is down - regulated in nasopharyngeal carcinomas, up - regulating mRNAs encoding extracellular matrix proteins [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(15): 5874 - 5878
- 11 Liu N, Tang LL, Sun Y, *et al.* MiR - 29c suppresses invasion and metastasis by targeting TIAM1 in nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Lett, 2013, 329(2): 181 - 188
- 12 Mott JL, Kobayashi S, Bronk SF, *et al.* mir - 29 regulates Mcl - 1 protein expression and apoptosis [J]. Oncogene, 2007, 26: 6133 - 6140
- 13 Zhang JX, Qian D, Wang FW, *et al.* MicroRNA - 29c enhances the sensitivities of human nasopharyngeal carcinoma to cisplatin - based chemotherapy and radiotherapy[J]. Cancer Lett, 2013, 329(1): 91 - 98
- 14 Mraz M, Pospisilova S, Malinova K, *et al.* MicroRNAs in chronic lymphocytic leukemia pathogenesis and disease subtypes [J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50(3): 506 - 509
- 15 Chen X, Ba Y, Ma L, *et al.* Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases [J]. Cell Res, 2008, 18: 997 - 1006
- 16 Mattie MD, Benz CC, Bowers J, *et al.* Optimized high - throughput microRNA expression profiling provides novel biomarker assessment of clinical prostate and breast cancer biopsies[J]. Mol Cancer, 2006, 5: 24
- 17 Avila - Moreno F, Urrea F, Ortiz - Quintero B. MicroRNAs in diagnosis and prognosis in lung cancer [J]. Rev Invest Clin, 2011, 63(5): 516 - 535

(收稿日期:2013 - 05 - 23)

(修回日期:2013 - 06 - 20)

## 2014 年《医学研究杂志》征订征稿启事

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》)于 1972 年创刊,是由卫生部主管、中国医学科学院主办的国家级医学学术刊物。中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊。世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。月刊。CN11 - 5453/R,ISSN1673 - 548X。

《医学研究杂志》紧跟医学发展趋势,对医学热点予以及时追踪,内容新颖,学术水平较高,以从事医疗、科研工作者为读者对象,以报道医学领域的科研成果和诊疗经验为主要内容,突出科学性、创新性和实用性,及时反映我国医学领域基础、临床、科研工作的重大进展,以促进医学科学领域的学术交流。

《医学研究杂志》每册定价:10 元,全年 120 元(含邮费)。国内外公开发行人。邮发代号:2 - 590。编辑部电话:010 - 52328677,52328678,52328679;传真:010 - 65230946;投稿网址: <http://www.yxyjzz.cn>。编辑部地址:北京市朝阳区雅宝路 3 号(邮编:100020)医科院信息所 306、307 房间。