

microRNA - 711 的研究进展与展望

谭芳芳 廖爱军

摘 要 近年来,miRNA 与各类疾病的关系已成为一个研究热点,在许多疾病中都存在 miRNA 的异常表达。有研究显示,miR - 711 在心血管系统疾病、神经系统、内分泌代谢系统、肿瘤、炎症等表达水平发生显著改变,本文就 miR - 711 在疾病中的表达情况、研究进展进行阐述,为今后肿瘤及其他疾病的分子诊断、靶向治疗及其预后提供新的思路及治疗手段。

关键词 miR - 711 诊断 治疗 肿瘤 作用机制
中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10. 11969/j. issn. 1673-548X. 2019. 05. 045

微小 RNA (miRNA) 是内源性小 (20 ~ 22 个核苷酸长) 的非编码 RNA,其作用的机制涉及诱导 mRNA 降解或直接抑制蛋白质翻译,从而在转录后调节基因表达。miRNA 调控的特点是积极参与并严格控制负反馈回路,从而对生物通路产生重大影响。迄今为止,实验证据表明,miRNA 参与生物过程的每个阶段

且其表达或功能的变化与疾病的发生和发展有关。Has - miR - 711 定位于染色体第 3p21. 31 上,且位于宿主基因 VII 型胶原 $\alpha 1$ 链 (collagen type VII alpha 1 chain, COL7A1) 的内含子内,miR - 711 是一种高度保守的 microRNA (表 1)。

表 1 Hsa - miR - 711 的前体及成熟 Hsa - miR - 711 的结构

分类	序列	碱基数量 (nt)
Hsa - miR - 711 前体	ACUGACUUUGAGUCUCUCCUCAGGGUGCUGCAGGCAAAGCUGGGGACCCAGGGAGAGACG- UAAGUGAGGGGAGAUG	76
成熟 Hsa - miR - 711	43 - GGGACCCAGGGAGAGACGUAAG - 64	22

一、miR - 711 作用机制

miRNA 是一种具有调控功能的非编码 RNA,其本身不能翻译成蛋白质,主要通过碱基互补配对原则与靶基因 mRNA 的 3'端非翻译区结合,在转录后水平负向调控其靶基因的表达活性,参与生命活动中一系列重要生理病理过程。在小鼠模型和人组织标本中已证实 miR - 711 通过调控靶基因表达,影响信号通路的激活,使 miR - 711 起着抑制或保护细胞的功能,表明其具有广泛的潜在生物学功能。

二、miR - 711 参与多种疾病的发生、发展

miRNA 作为一种特殊的遗传物质,成为当今学术界研究的热点。对 miRNA 的研究正在不断增加,在线虫、果蝇、小鼠和人等物种中已经发现的数百个 miRNA,其中多数具有和其他参与调控基因表达的分子一样的特征,在不同组织、不同发育阶段中 miRNA 的水平有显著差异,这种 miRNAs 表达模式具有分化的位相性和时序性,提示 miRNA 有可能作为参与调控基因表达的分子,因而具有重要意义 (表 2)。

表 2 miR - 711 靶向调控下游基因参与疾病的发生、发展

靶基因	靶基因参与的疾病	生物学效应
Sp1	心肌梗死 ^[7,8]	抗心肌纤维化
HSP70. 3	心肌再灌注损伤 ^[10]	保护心肌缺血
Ang - 1	创伤性脑损伤 (TBI) 和依托泊苷诱导的体外神经细胞凋亡模型 ^[17]	抑制神经细胞死亡,减弱神经元变性
AKT	脑皮质损伤 ^[16]	促进细胞凋亡
Notch1	HIV - 1 和 Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒 (KSHV) 的病毒感染 ^[18]	促进 HIV - 1 和 Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒增殖复制

1. miRNA 参与肿瘤的发生、发展:基因组不稳定性是恶性肿瘤的基本特征,在肿瘤发生、发展过程中常伴随染色体的扩增或缺失,从而导致癌基因的过度

基金项目:湖南省自然科学基金资助项目 (2018JJ2356)
作者单位:421001 衡阳,南华大学附属第一医院
通讯作者:廖爱军,电子邮箱:aijun. liao@ 163. com

激活或抑癌基因的失活,许多 miRNA 分子定位于与肿瘤密切相关的染色体变异区内,在 miRNA 水平及其调节靶点上细微的变化可能导致细胞的重大改变^[1]。2011 年通过基因芯片筛选发现在皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 中 miR - 711 异常表达,且过表达 miR - 711 具有致瘤性^[2]。这是 miR - 711 第一次被发现并研究,而后有报道 miR - 711 在乳腺癌组织中过度表达,且过表达 miR - 711 促进乳腺癌细胞的增殖,集落形成,迁移和侵袭,并且抑制 miR - 711 的表达显著增加乳腺癌细胞的凋亡。这表明 miR - 711 通过抑制细胞凋亡起着促瘤的作用,由于在肿瘤中 miRNA 异常表达具有组织特异性,不同肿瘤组织 miRNA 表达谱不同^[3]。Waseem 等^[4]研究通过基因芯片筛选发现在前列腺癌 (PCa) 中 miR - 711 的表达却显著下调,进一步 PCR 验证,发现在前列腺增生和癌旁组织中表达显著增加,差异有统计学意义。miR - 711 的表达量与晚期 PCa 的转移呈负相关 ($P < 0.5$),暗示这种新 miRNA 在前列腺癌进展中起抑制作用。Liao 等^[5]研究在胃癌中 miR - 711 的表达也是明显降低的,miR - 711 抑制胃癌 SGC - 7901 细胞的增殖,其机制可能与下调 CyclinD1、CDK4 的表达,使细胞周期阻滞在 G₁ 期。miR - 711 通过影响细胞增殖、凋亡、细胞周期在不同的肿瘤中其扮演者不同的作用,这可能涉及与它不同的生长条件下发挥不同的作用有关,且 miR - 711 是否在其他实体瘤中有表达差异、其调控肿瘤的机制、是否调节细胞耐药、自噬、凋亡中的作用仍有待进一步研究。

2. miR - 711 与心血管相关疾病:心脏间质纤维化是心肌梗死后心脏重塑的重要病理过程之一,参与了心肌收缩力受损及泵功能衰竭过程。近年来,大量 miRNA 被发现在心脏纤维化中发挥调节作用,成为一种新的心脏病理变化调节模式^[6]。Zhao 等^[7-9]研究发现,miR - 711 可能参与吡格列酮抗心梗后心脏纤维化的过程。Sp1 是 miR - 711 的靶基因,吡格列酮通过促进 miR - 711 表达,靶向抑制 Sp1 进而抑制血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的胶原 I 的合成、减少细胞外基质沉积,从而发挥抗纤维化的作用。本课题组进一步研究发现吡格列酮抗心肌纤维化的另一种机制是通过钙联接蛋白诱导 ER 应激介导的心肌细胞凋亡。

HSP70.3 是热休克蛋白家族的一员,在应激状态下被高度诱导,发挥机体和细胞保护功能。Tranter 等^[10]证实缺血预适应减轻心脏缺血再灌注损伤是通

过上调实现。利用荧光素酶报告基因实验证实, HSP70.3 确系 miR - 711 的靶基因。在小鼠接受缺血预适应处理后,miR - 711 表达下调,减少对的 HSP70.3 抑制,使之能够发挥心脏保护作用,改善心肌缺血损伤。而 2016 年 Zhang 等^[11]证明在小鼠心肌损伤模型中,miR - 711 可以促进乳小鼠心肌细胞发生低氧损伤,抑制其表达可以减轻心肌细胞损伤,其机制可能是通过激活 PLK2, NF - κ B 及 p - 38 MAPK 信号通路发挥作用。

3. miR - 711 与炎症:脂联素 (ApN) 是正常条件下由脂肪细胞大量分泌的激素。除了代谢 (主要是胰岛素敏感和脂肪消耗的) 特性之外,ApN 已经成为包括骨骼肌在内的多种组织中的炎症、免疫的主要调节剂^[12]。有研究证明,在 ApN 处理后,过表达 ApN 的小鼠和 C2C12 肌管中的 miR - 711 表达上调^[13]。ApN 促进 miR - 711 上调,上调的 miR - 711 可显著抑制 LPS - TLR4 信号通路中的 Toll 蛋白相互作用蛋白 (Toll interacting protein, TOLLIP), Fas 相关死亡域蛋白 (Fas - associated with death domain protein, FAD), 胞内磷脂酰肌醇激 (phosphatidylinositol 3 - kinases, PI₃K δ), TGF - β 活化的激酶 1 (TGF - beta activated kinase 1, TAB1) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF - α) 的表达水平,并抑制下游核转录因子 kappa B (nuclear factor kappa B, NF - κ B) 的活化。ApN 还可以通过其抗炎介质 miR - 711 下调 NLRP3 的表达,从而逆转肌营养不良^[14]。以上研究表明 miR - 711 通过强烈抑制 TLR4 信号相关通路改善炎症反应,这种新型 miRNA 及其相关靶基因可能为控制代谢综合征中发生的低度炎症以及破坏性肌病中普遍存在的更严重的形式开辟了新的治疗前景。

4. miR - 711 与神经系统相关疾病:微小 RNA (miR) 是小的非编码 RNA,其在转录后水平负调节基因表达,可能是神经细胞凋亡的关键调节剂,此前研究表明 miR - 711 会在大脑损伤后的海马体快速上升,但缺乏功能分析^[15]。Sabirzhanov 等^[16]微阵列分析和 qPCR 检测 TBI 后 72h 内的小鼠脑组织,在小鼠大脑皮质的 miR - 711 表达上调,并靶向下调蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 的表达,促进 FoxO3a/GSK3 β 和 caspase - 3 的活性增强,提示 miR - 711 促进 TBI 后神经细胞的凋亡。进一步研究发现,miR - 711 可以靶向下调血管生成素 - 1 (Ang - 1) 从而抑制促凋亡 Bcl - 2 家族成员的表达上调,降低 caspase 依赖性 (细胞色素 c 释放/caspase 激活) 和 caspase 非依

赖性(凋亡诱导因子释放)途径活性,抑制神经细胞死亡,减弱神经元变性^[17]。

5. miR-711 与病毒感染:由于 miRNA 能够调控细胞内众多蛋白的表达,它们也有可能参与调节病毒的生命周期,包括影响病毒对细胞的侵袭、潜伏,并在诱导相应的免疫反应中发挥作用。有研究表明 HIV-1 病毒蛋白 R(Vpr)通过靶向 I κ B α 激活 NF- κ B 信号转导来抑制 Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)裂解复制,而 Vpr 能抑制 Notch 表达,从而抑制 KSHV 裂解复制并诱导促增殖和生存细胞因子的产生,而 miR-711 直接靶向 Notch1 3'非翻译区,miRNA-711 的上调通过靶向 Notch/NF- κ B 信号轴介导 HIV-1 Vpr 促进 Kaposi 肉瘤相关疱疹病毒进入潜伏期,诱导增殖和促存活细胞^[18]。以上说明 HIV-1 Vpr 通过 miR-711/Notch/NF- κ B 轴调节 KSHV 潜伏期和异常细胞因子的替代机制,进一步说明 miR-711/Notch/NF- κ B 轴在 AIDS 相关恶性肿瘤的发病机制中是重要的,并且可能是有吸引力的治疗靶标。

6. miR-711 与内分泌代谢系统:人体代谢反应的正常进行是生命活动得以发生的保障。miRNA 在这一重要活动中发挥着多种功能^[19]。由于单不饱和脂肪酸油酸酯可以逆转由饱和脂肪酸棕榈酸酯诱导的胰岛素抵抗性,进行微阵列分析比较用棕榈酸酯和棕榈酸酯加油酸酯处理的小鼠肌肉 C2C12 细胞中 miRNA 表达谱,发现具有表达差异。通过定量 RT-PCR 进一步明确 miR-711 在胰岛素抵抗患者总表达上调,进一步的机制研究表明,miR-711 的过表达其机制是通过下调胰岛素受体底物 1(IRS1)的表达以及抑制胰岛素刺激的 AKT 磷酸化和葡萄糖摄取^[20]。胰岛素抵抗也是心肌梗死-心力衰竭的独立危险因素,有研究显示,miRNA 与心肌纤维化有关,但 miR-711 是否可以通过胰岛素抵抗从而参与心力衰竭的生理病理过程尚未报道。

7. miR-711 与药物性肝损伤:药物的不良反应是常见的,对患者的健康构成了重大的威胁,而药物性肝损伤是许多药物的较常见和严重的不良反应。传统药物性肝损伤的生物学标志物主要是一些酶类,例如 AST、ALT,肝细胞内的酶可通过被破坏细胞膜进入血液,通过测量外周血液中这些物质的含量变化判断肝损伤严重程度。但是这些指标在敏感度、特异性和稳定性方面都不能满足早期肝损伤评价的需要。发现和运用其他基因来判定肝损伤迫切需要。Wang

等^[21]观察在小鼠中使用对乙酰氨基酚过量诱导的肝损伤的模型系统中,对照组和过量组动物之间肝脏组织和血浆中 microRNA 的光谱和水平比较,差异有统计学意义。乙酰氨基酚过量后 24h 肝脏中 miR-711 的表达 124 倍(log₂ 量表为 6.95),但在血浆样品中表现出较低水平。一项临床研究也证实,相比健康受试者,百草枯中毒引起肝损伤患者血浆中的 miR-711 表达显著下降^[22]。这表明特定血浆 miRNA 水平表达量变化可能比用于检测和监测药物诱导的组织损伤的当前标志物更敏感。

三、miR-711 的应用价值

1. miR-711 作为疾病诊断标志物的临床价值:疾病发生时,病变组织和器官的 miRNA 的表达谱会发生改变,呈现出疾病特异性表达差异。近年来基础研究表明,miR-711 在多种病理生理过程表达差异性,差异有统计学意义(表 3)。在动物实验中大鼠心肌梗死、小鼠心脏移植相关的缺血再灌注损伤、小鼠控制性皮层撞击(controlled cortex injury,CCI)脑皮质损伤、单侧海马损伤、对乙酰氨基酚诱导的急性肝脏损伤、棕榈酸诱导的胰岛素抵抗等模型中 miR-711 均不同程度显著上调,其中 miR-711 在肝脏损伤中表达显著增高为对照组的 124 倍,是该模型中升高最明显的 miRNA。临床研究也发现,在包括乳腺癌、宫颈癌、前列腺癌、皮肤 T 细胞淋巴瘤(cutaneous T cell lymphoma,CTCL)等肿瘤组织和肿瘤细胞外泌体,以及脑卒中患者血浆中,miR-711 的表达具有明显表达差异,其中在前列腺癌细胞系和 K562 白血病细胞所分泌的外泌体中,miR-711 的含量升高为 23~24 倍^[23]。Ralfkiaer 等发现,miR-711、miR-326、miR-663b、miR-711、miR-203、miR-205 所组成的表达谱可用于区分 CTCL 和良性皮肤病(牛皮癣、皮炎等),其准确率 >90%。综上所述,细胞、血浆、组织中 miR-711 分子的定量检测,将对目前临床相关疾病诊断技术提供重要的补充,并可成为相关疾病诊断的生物学标志物。利用差异表达来辨别疾病的发生,做到早发现、早诊断,为今后的治疗提供理论依据。

2. miR-711 可作为疾病的治疗靶点之一:miRNA 作为基因表达调控的重要开关,能参与几乎所有生理病理活动,miRNA 的发现以及其在疾病进程中的重要作用,极大地拓展了生物学功能。通过给 TBI 大鼠的左脑室注射 miR-711 inhibitor 后,发现大鼠运动障碍和认知功能缺陷方面上有着明显的改善,并

表 3 miR - 711 在疾病中的表达情况

分类	表达上调	表达下调
肿瘤	CTCL ^[2] , 乳腺癌 ^[3] , 慢性髓系白血病 ^[17]	胃癌 ^[5] , 前列腺癌 ^[4]
神经系统	脑出血 ^[33] , 脑淋巴瘤 ^[24] 海马损伤脑外伤 ^[15]	
心血管系统	心肌梗死周边组织 ^[7] , 心肌缺血再灌注损伤 ^[10] , 心肌纤维化(早期) ^[7] , 心肌肥大 ^[8]	心肌纤维化(晚期) ^[7]
内分泌系统	胰岛素抵抗 ^[20]	
免疫炎症	脂肪细胞炎症 ^[13] , 骨骼肌炎症 ^[13] , 肌营养不良 ^[14]	
病毒感染	HIV - 1 卡波西肉瘤(KS)原发性积液淋巴瘤(PEL) ^[18]	
其他	药物性肝损伤(肝脏) ^[21]	药物性肝损伤(血浆) ^[21]

且减少大脑皮层和海马回神经元慢性退行性病变。在心肌梗死的模型中,在第 7 天和 14 天梗死区 miR - 711 表达下调,其有利于梗死区局部纤维沉积,瘢痕组织形成,抑制梗死区的扩展;且 miR - 711 在心肌梗死后的不同时相,不同区域的表达量不同,提示 miR - 711 的变化可能是条件机纤维化平衡的靶点。miR - 711 其早期为有利纤维化,晚期为不利纤维化。在疾病治疗方面,可以预见在不远的将来极有可能基于 miRNA 的治疗引入临床。

3. miR - 711 与疾病的预后:肿瘤的预后是当今医学的一大难题,但是大量研究表明癌症的发生与体内 miRNA 的表达水平有着十分密切的关系,利用 miRNA 也可以进行药物治疗效果判断及疾病治疗的预后判断。有研究对 28 例胃癌组织及癌旁组织 miRNA 做差异分析,发现 miR - 711 在胃癌组织表达量降低,并与胃癌的分化程度、分期和淋巴结转移显著相关,其结果与患者的临床特征无关。同样 miR - 711 在前例腺癌肿扮演着抑癌的作用,其表达与转移和晚期 PCa 呈负相关,而肿瘤的分期、淋巴结转移、腹膜转移、早期复发都是肿瘤预后不良的危险因素,miR - 711 与这些危险因素密切相关,可能是其影响患者总生存期和最终预后的原因。

四、展 望

miR - 711 作为新发现的 miRNA,其在生命科学领域的研究尚不充分。现在 miR - 711 的研究主要是在疾病的发生、发展中参与细胞生长或增殖、抑制机体炎症等应激反应的作用,但是在肺癌、肝癌等发生率高的疾病中尚未被研究报道,甚至关于调控肿瘤干性、药物抗性、EMT 等方面从未报道。缺乏大样本、多中心的联合检测数据,而在已有的肿瘤研究中尚缺乏体内水平的验证,其在体内的机制研究尚不明确,而 miR - 711 作为潜在疾病的预后、诊断治疗上的作用,尚需要开展大规模临床数据的验证,因此 miR - 711 有巨大的空间可供探索,深入研究其机制,确切理解其分子功能,为未来研究肿瘤及其他疾病的

发生、发展提供新的思路,为临床靶向治疗及药物开发提供理论基础和新见解。

参考文献

1 Varol N, Konac E, Gurocak OS. The realm of microRNAs in cancers [J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(2): 1079 - 1089

2 Ralfkiaer U, Hagedorn PH, Bangsgaard N, et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T - cell lymphoma (CTCL) [J]. Blood, 2011, 118(22): 5891 - 5900

3 Hu JY, Yi W, Zhang MY, et al. MicroRNA - 711 is a prognostic factor for poor overall survival and has an oncogenic role in breast cancer [J]. Oncol Lett, 2016, 11(3): 2155 - 2163

4 Waseem M, Ahmad MK, Srivastava VK, et al. Evaluation of miR - 711 as novel biomarker in prostate cancer progression [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention; APJCP, 2017, 18(8): 2185 - 2191

5 Liao A, Tan G, Chen L, et al. RASSF1A inhibits gastric cancer cell proliferation by miR - 711 - mediated downregulation of CDK4 expression [J]. Oncotarget, 2016, 7(5): 5842 - 5851

6 Wang J, Huang W, Xu R, et al. MicroRNA - 24 regulates cardiac fibrosis after myocardial infarction [J]. J Cell Mol Med, 2012, 16(9): 2150 - 2160

7 赵娜, 于海奕, 于海涛, 等. miRNA - 711 - SP1 - 胶原 I 型信号通路参与吡格列酮抗心肌梗死后心脏纤维化作用 [J]. 中国科学: 生命科学, 2013, 43(6): 464 - 472

8 赵娜, 张勇, 刘小军, 等. MiR - 711 - Sp1 信号通路参与心肌梗死后心脏纤维化动态变化 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(1): 3 - 6

9 Zhao N, Mi L, Zhang X, et al. Enhanced MiR - 711 transcription by PPARγ induces endoplasmic reticulum stress - mediated apoptosis targeting calnexin in rat cardiomyocytes after myocardial infarction [J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 118(5): 36 - 45

10 Tranter M, Helsley RN, Paulding WR, et al. Coordinated post - transcriptional regulation of HSP70.3 gene expression by micro - RNA and alternative polyadenylation [J]. J Biol Chem, 2011, 286(34): 29828 - 29837

11 Zhang JR, Yu HL. Effect of NF - κB signaling pathway mediated by miR - 711 on the apoptosis of H9c2 cardiomyocytes in myocardial ischemia reperfusion [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(24): 5781 - 5788

12 Luo Y, Liu M. Adiponectin: a versatile player of innate immunity [J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(2): 120 - 128 (转第 89 页)