

III 研究亮点

肿瘤发生——再好的东西也要适当控制



曾

有文献报道原癌基因MYC可以提高microRNA (miR) 簇miR-17-92的表达。然而Andrei

Thomas-Tikhonenko、Joshua Mendell等人最近发现miRs普遍存在抑制MYC诱导的肿瘤生成的效应。

研究人员以人P493-6 B细胞以及鼠淋巴瘤为研究对象。人P493-6 B细胞在Epstein-Barr感染下会发生癌变并表达一种受四环素调控的MYC；而将MYC-雌激素受体(ER)逆转录病毒构建的载体转染到缺少p53的小鼠骨髓细胞中则会形成淋巴瘤(其中MYC蛋白受它莫西芬调节)。

实验中，研究人员采用人和老鼠的miR芯片分别分析miR在高活性MYC或低活性MYC下的表达情况。令人吃惊的是，在人P493-6 B细胞以及淋巴瘤模型中，绝大部分miR的表达量都是下调的，只有miR-17-92簇始终保持上调。

为了进一步确定这一结果，研究人员采用RNA blots技术分析了在P493-6细胞中和在MYC表达量不同情况下的MYC-ER肿瘤细胞中的miR的表达情况。由于一些miR是由若干相关的转录子编码的，研究人员对实验条件进行了严格限制以检测家族中不同成员之间的差异。此外，他们还用先前发表过的表达MYC的Burkitt淋巴瘤芯片谱来分析人类肿瘤中miR的表达水平。这些实验都表明miR对MYC有抑制效应。

众所周知，MYC可以结合到特定基因的启动子上以抑制它们的转录。研究人员通过一系列复杂的染色质免疫共沉淀(ChIP)和基于PCR的技术证实了MYC结合到部分编码受抑miR的序列的5'端上。

那么，为什么这些miR会受到抑制呢？为解决这一谜题，研究人员用一种含逆转录病毒绿色荧光蛋白(GFP)构建的载体在缺失p53并表达MYC的小鼠骨髓细胞和表达原癌基因v-abl的鼠淋巴瘤中重新表达miR。这些GFP载体的转染率都控制在50%左右，然后研究人员将其中混合了GFP阳性和阴性载体的细胞注射入免疫受损小鼠体内。理论上说，如果重新表达一种可以抑制MYC诱导的(或v-abl诱导的)肿瘤生成的miR，那么在生成的肿瘤中应该几乎没有GFP阳性的细胞存在才对。但实际上在这些肿瘤中还是存在异常表达的miR-34a、miR-150、miR-195/miR-497和miR-15a/miR-16-1。有趣的是，这些miR的表达抑制了那些表达MYC-和v-abl细胞的生长，但这些miR中miR-26a仅抑制表达MYC的细胞，miR-22仅抑制表达v-abl的细胞。因此，从以上可以看出，MYC抑制的几种miR可以抑制肿瘤的生长。

这些发现为以后对MYC以及其它在肿瘤生成中与miR表达有关的原癌基因相关的研究打下了基础，同时还提醒人们重新表达某些特定的miR具有潜在的临床治疗应用价值。

原文检索：Nature Reviews Cancer



归尘/编译

让人意想不到的促肿瘤生长因子——热休克因子

大多数生物都具有的热休克反应（heat-shock response, HSR）主要依靠热休克因子1（HSF1）进行调控。HSF1是一种转录因子。细胞借助热休克反应得以进行自我调节，以应对应激反应。这一反应在保护机体免受诸如缺血、神经退行性功能障碍等老年性疾病的伤害方面，具有关键性的作用。然而，Susan Lindquist等人经研究发现，HSF1在癌症发生的过程中，却一改保护者的角色，而成为促进肿瘤发生的因子。

研究者起初发现，缺少HSF1的小鼠与野生型小鼠相比，对于化学致癌剂（如二甲基苯蒽、十四烷酰法波（醇）醋酸酯等）诱导的皮肤癌的易感性更小。缺少HSF1的小鼠发生肿瘤的潜伏期更长，存活率更高，而肿瘤发病率更低，瘤荷更小。研究者还对HSF1对发生于携带Trp53突变型 *Trp53^{R172H}* 的杂合子小鼠体内的肿瘤的影响进行了研究，因为在皮肤癌模型中，缺少HSF1（即 *Hsf1^{-/-}*）并携带有上述Trp53等位基因的小鼠，其无瘤生存期可以显著延长。



对经化学诱导产生皮肤癌的 *Hsf1^{-/-}* 型小鼠和野生型小鼠进行随机抽样，发现所有小鼠的 *Hras* 基因都有活性突变。为了进一步研究HSF1在HRAS突变而产生的转化现象中所起的作用，研究人员在 *Hsf1^{-/-}* 型小鼠和野生型小鼠的胚胎成纤维细胞（MEFs）内表达了由 *HRAS^{V12D}* 编码的HRAS的活性蛋白，结果发现，缺少HSF1的MEFs不易在 *HRAS^{V12D}* 诱导下形成癌灶。研究人员之后又在野生型MEFs内诱导表达了以 *Hsf1* 为靶标的短发夹RNA（shRNA），得到的是与上述实验相似的结果。

那么，HSF1促进肿瘤发生的机制又是怎样的呢？*HRAS^{V12D}* 对 *Hsf1^{-/-}* 型和野生型小鼠产生不同的作用，其结果是野生型细胞的增殖增加，而不是 *Hsf1^{-/-}* 细胞死亡的增加。然而，MYC（原癌基因）或SV40大T抗原的表达，能够促使 *Hsf1^{-/-}* 型小鼠胚胎成纤维细胞（MEFs）的死亡，因此可见，基于原癌基因在其中所起的作用，HSF1似乎可以促进细胞的增殖或者存活。HSF1可能还会通过影响信

号传导通路而发挥作用。研究人员发现，在缺少HSF1时，Ras下游的细胞外信号调节激酶（extracellular regulated protein kinases, ERK）被激活，G蛋白结合受体下游的蛋白激酶A（Protein Kinase A, PKA）的激活也被抑制，表明HSF1可以调节至少两条信号传导通路。

而HSF1在肿瘤生成中的另一个作用，则与其在翻译过程中的角色有关。核糖体的组装通常需要依赖生长因子，但是癌细胞往往不需要。在血清饥饿的 *Hsf1^{-/-}* 型MEFs或有 *Hsf1* shRNA表达的MEFs中，核糖体亚单位的表达量与野生型细胞相比有所下降，表明HSF1缺乏增加了细胞内翻译过程对生长因子的依赖性。HSF1还有可能通过其对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）通路的作用，影响翻译过程。对mTOR的抑制或者其下游效应因子p70S6K（核糖体蛋白S6激酶，70kDa）的丢失，会减少蛋白质的翻译，细胞也会变小，而 *Hsf1^{-/-}* 型MEFs内的

p70S6K的磷酸化减少，该细胞的大小也较正常为小。

此外，HSF1还具有促进糖酵解的功能，这在大部分癌细胞内都有发生，这亦有利于肿瘤的生长与存活。与野生型MEFs相比，*Hsf1*^{-/-}型MEFs的葡萄糖摄取量有所减少，且*Hsf1*^{-/-}型细胞的存活对于葡萄糖的依赖性减小。

接下来，研究者所关注的问题是，HSF1是否与人类癌症发生有关呢？基于此，研究人员对具有各种恶性潜能的人类细胞株进行了研究，这些细胞株有的是在实验室内转化得来的，有的来自携带各种异常基因的多种人类肿瘤组织。经研究发现，采用shRNA对所有上述细胞内的HSF1进行基因敲除，都可见到肿瘤细胞的生长被相应抑制。

当然，HSF1并不是传统意义上的癌基因，但是其作为肿瘤发生的一个调节因子，通过对多条通路的影响，使得那些有致癌机能缺陷的细胞得以调节并存活。目前，很多人致力于通过激活HSF1来治疗缺血性损伤及某些神经退行性疾病。那么，基于本文所述的新发现，我们就需要弄清楚，长期接受此类治疗，是否会增加肿瘤生成的可能性。反过来讲，任何通过抑制HSF1所进行的癌症治疗，都有可能会导致神经退行性变与机体老化的发生。希望在今后的研究中，可以对HSF1的功能理解得更为透彻，从而更为有效地治疗相关疾病。

原文检索：Nature Reviews Cancer



筱玥/编译

征稿启事

《生命奥秘》是一份免费的生命科学刊物，目的在于介绍当今不断发展的基因组学、蛋白组学、生物信息学及其应用。目前本刊处于起步阶段，要办好这份刊物，有赖于广大读者的支持与帮助，衷心希望大家多提意见和建议，踊跃赐稿，在正式刊物发表前的文章也欢迎。

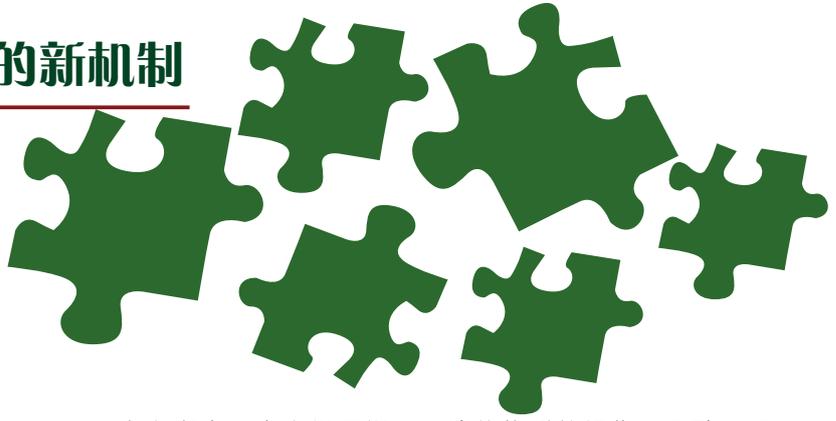
文稿要求

- 专题译述：对基因组学、蛋白组学以及生物信息学某一领域的新研究进展进行翻译及深入评述。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。如《人类基因组的新发现挑战现有理论》。
- 技术方法：内容包括基因组学、蛋白组学以及生物信息学领域某一研究方法或某项改良实验技术，可以以自身研究为背景。如《蛋白芯片在肿瘤诊断中的应用》。
- 专题译述不少于6000字，技术方法不少于3000字。
- 文稿应包括题目、作者、正文、参考文献或文章出处；其余格式请参照专业学术期刊。

来稿注意事项

- 来稿请发电子邮件至editor@lifeomics.com，本刊只接受电子邮件投稿，来稿一经采用，将在一个月内通知作者。
- 对所提供的文章，作者必须保证其原创性，由此引起的任何版权纠纷，本刊不承担连带责任。
- 稿件一经录用，《生命奥秘》即拥有该文版权，可以通过纸质《生命奥秘》和生命奥秘网站等其它方式发表。来稿发表后，将付稿酬。
- 《生命奥秘》也在此诚向学界聘请本刊各期专题栏目的特约编辑（兼职）。特约编辑每期一名，负责策划当期专题的选题，并围绕该选题组织3-5篇优秀稿件。有意者请发电子邮件至editor@lifeomics.com。

p53抑制肿瘤生长的新机制



p53网络通过调节转录，控制着多个与肿瘤抑制相关的重要通路。Moshe Oren研究小组、

Joshua Mendell小组以及Gregory Hannon和Michele Cleary的小组分别发表文章，论述了p53的某些功能很有可能是通过miRNA的转录活性所介导的。

三个研究小组都对细胞内在p53有表达和没有p53表达的情况下miRNA的表达水平进行了比较。Hannon、Cleary等人对小鼠胚胎成纤维细胞（mouse embryonic fibroblasts, MEFs）进行了研究，发现miRNA miR-34a、miR-34b及miR-34c的表达水平在有p53表达时有所提高。Oren的小组与Mendell的小组分别对H1299肺癌细胞及HCT116结肠癌细胞进行了研究，证实了miR-34a的表达是由p53调控的。

那么，miR-34a是否就是p53的直接靶标呢？上述的三个研究小组都不约而同地做出相同的推论，在miR-34a的结构内存在着一个p53结合位点。为证实这一设想，三个小组都进行了ChIP实验，结果发现，被激活的p53，无论是在HCT116细胞内，还是在野生型MEFs内，都会与miR-34a的启动子相结合，这一结果与之前发表的ChIP的实验数据是吻合的。此外，三个小组也都发现，在p53表达时，萤光素酶报告因子会被miR-34a启动子诱导表达；而当启动子上p53结合位点内出现突变时，这种表达则被抑制。Hannon、Cleary等人还经实验证实，miR-34b及miR-34c也同样是p53的直接转录靶标。

原文检索：Nature Reviews Cancer

在文章中三个小组还指出，遗传物质的损伤是导致miR-34a的p53依赖性上调的原因。这在各种小鼠组织和肿瘤细胞株中都得到了证实。Oren等人还进行了相应的活体试验，发现野生型小鼠在经过全身紫外线照射的诱导后，会出现肺部组织内miR-34a的表达，但*Trp53^{-/-}*型小鼠却并未出现miR-34a的诱导表达。癌基因的活化同样可以诱导p53表达。Hannon和Cleary等人采用肝癌小鼠模型进行研究。小鼠的肝脏细胞表达癌基因Hras以及可诱导的以Trp53为靶标的shRNA。对小鼠模型的研究显示，再活化的p53可以诱导miR-34a的表达，表明miR-34a在体内受到p53的调控以及癌基因活化的影响而得到表达。

p53活化往往最终引起细胞凋亡或生长停滞。Hannon、Cleary等人发现，miR-34a的异位表达会诱导细胞周期停滞，他们在人初级成纤维细胞以及四个肿瘤细胞株内观察到了这一现象。参与控制细胞周期的基因在miR-34转染肿瘤细胞内被特异性下调，表明了p53可能是通过诱导miR-34a来抑制这些基因的。另外两个研究小组则发现，依赖于p53的miR-34a表达可导致细胞凋亡的增加。Oren等人通过在H1299细胞株及MCF7乳腺癌细胞内异位表达miR-34a，发现了虽然并不明显却具有重要意义现象——细胞凋亡的增加。此外，如果抑制内源性miR-34a在U2OS（*TP53^{+/+}*）骨肉瘤细胞中的表达，则并不会发生p53依赖性的依托泊甙（etoposide）诱导的细胞凋亡。Mendell小组则发现，miR-34a在HCT116（*TP53^{+/+}*）中异位表达，可以有效诱导p53依赖性细胞凋亡的发生。对HCT116细胞的研究发现，由miR-34a调控的基因富集于与细胞周期和凋亡等功能有关的位点。

Heiko Hermeking等人也发表了类似的研究结果。他们在文中指出，在发生DNA损伤时，p53可上调miR-34a，导致细胞周期停滞于G1期乃至细胞的凋亡，此种现象可见于各种癌细胞株。

综上，上述各研究小组阐明了p53发挥肿瘤抑制功能的信号网络中的一个崭新部分。人类的miR-34a位于1号染色体短臂的3区6带（1p36），在癌细胞的染色体内，这一区域往往缺失。Mendell等人还发现miR-34a在胰腺癌细胞株内往往缺失。这些研究结果都表明，miR-34a以及可能存在的其它miR-34家族成员促进了肿瘤的发生。



筱玥/编译

miRNA研究进展

在许多生物学过程中都发现有miRNA的存在，而且它们还是众多生物学功能的承担者。例如，已经证实某个miRNA和肿瘤发生是相关联的。一项新的研究表明，在体内和体外，全面抑制miRNA的成熟过程可以提高细胞转变和肿瘤形成的几率。



已有研究发现，与正常组织相比，癌症细胞中成熟miRNA的水平较低。为了进行深入研究，Kumar等人下调了小鼠肺腺癌细胞中的Drosha、DGCR8以及Dicer1的表达——这些都是miRNA加工成熟过程中的调节蛋白。尽管下调而并不是完全敲除，但是这种做法确实产生了惊人的影响效应：这些含有加工缺陷miRNA的细胞在体外形成了更大的聚集体，另外一个特点就是由于增殖能力加强，导致细胞的转移能力提高。在另外三个人类癌症细胞系中，也观察到了类似结果。

此外，把那些调节蛋白下调的小鼠细胞注射进入免疫缺陷的小鼠后发现，加工缺陷miRNA增加了这些细胞形成肿瘤的几率。尽管这些肿瘤的组织学切片和控制对照是相似的；但是，和控制对照不同的是，肿瘤形成的速度更快，而且它们还可以侵入周围组织，这和在下调的细胞中观察到的细胞迁移能力加强是一致的。不过，Kumar指出，如果仅仅损坏miRNA的加工过程，还不足以导致非癌症细胞的恶化。

为了更好地阐明他们在下调细胞中所看到的这种效应的具体机制，Kumar等人发现在所有被测试

的致癌基因中，只有MYC和KRAS的蛋白水平显著升高。他们指出miRNA在转录后水平直接调节Myc基因的表达。利用miRNA靶标预测程序，Kumar等人发现Myc和Kras基因的3'UTR是let-7家族miRNA的靶标；随后在实验中也验证了这一发现。

把他们在体外的发现扩大到小鼠模型中，他们在非小细胞肺癌细胞中，可以很容易地诱导出一种带有条件控制的、可激活的Kras等位基因——LSL-Kras^{G12D}。当这些小鼠同时都是Dicer1条件型等位基因的纯合子或者杂合子的时候，它们就可以生长出更多的肿瘤细胞，而且比那些较小的小鼠的肿瘤要大。

综合其它相关报道，对人类癌症中miRNA的全面抑制并不伴随着转录的前体miRNA水平的降低，这项研究表明在一些人类癌症细胞中，miRNA的加工机制似乎遭到了破坏。Kumar强调他们的研究工作和先前的与肿瘤相关的miRNA特性的研究报道并非直接相抵触。

原文检索：Nature Reviews Cancer



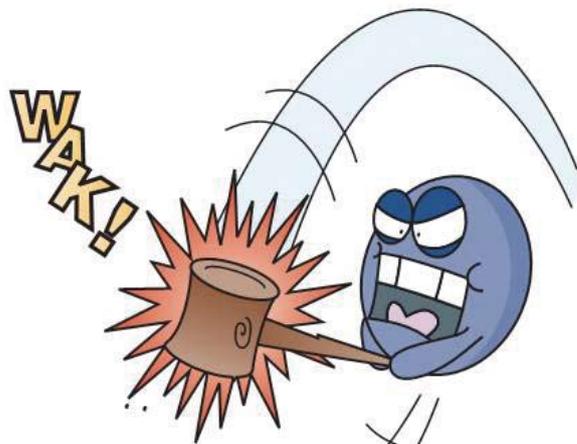
付留春/编译

miRNA抑制肿瘤

miRNAs是一种非编码小分子RNA，通过靶向mRNA来调节基因的表达。研究发现，它们在肿瘤中有异常表达。由于miRNA具有成百上千个靶标，所以要完全理解一个miRNA和靶标的特异性反应与肿瘤发生之间的联系，是一项非常具有挑战性的工作，特别是在哺乳动物中，研究发现肿瘤表型的形成需要破坏许多体内的反应。现在，David Bartel等人指出破坏miRNA对某一基因的调节可以导致肿瘤表型。

研究人员检测了编码高迁移率蛋白A2 (high mobility group 2, HMGA2) 基因，这个蛋白可以通过改变染色质的结构来调节基因的表达，并且可在多种不同的癌症发生早期中表达。在肿瘤细胞中，染色体的重排可以导致HMGA2蛋白和其mRNA 3' UTR C末端的丢失。有趣的是，小鼠Hmga2基因的3' UTR包含七个和let-7 miRNA互补的保守位点，并在发育晚期表达，这表明let-7可能控制Hmga2基因的表达。

研究人员指出在F9小鼠胚胎癌细胞中引入let-7可以抑制HMGA2的表达，而抑制内源性let-7的表达可以增加NIH3T3细胞中HMGA2的表达量。研究人员进一步诱导Hmga2基因的3' UTR发生突变，并分别破坏2个、4个或者所有的7个互补位点，同时在F9细胞中测试它们的表达量。令



人惊讶的是，由于let-7转染导致的Hmga2下调程度和互补位点的个数是相关的，而如果令let-7发生突变，使其能与突变的3' UTR结合，把它转染入细胞后就可以恢复这种抑制效应。

虽然let-7可以直接抑制Hmga2基因的表达，但是否仅仅破坏这种正常的抑制效应就足以引起细胞的转化呢？包含野生型Hmga2基因开放阅读框的载体能稳定表达，但如果let-7位点发生突变，则会引发NIH3T3细胞的非贴壁依赖性生长 (anchorage-independent Growth)。在免疫缺失的小鼠中，这些细胞同样能形成肿瘤，表明let-7 miRNA可以作为一种肿瘤抑制因子，直接抑制癌症基因的表达。

这些发现表明miRNA介导的基因调节的缺失很可能是一种普遍的肿瘤形成机制，所以在调查癌症相关突变的时候，应该把miRNA的突变纳入到考虑范围内。

原文检索：Nature Reviews Cancer

付留春/编译

新发现的原癌基因

研究人员最近在对人类miRNA的功能进行筛选时发现其中有两种miRNA属于原癌基因。Reuven等人证明了miR-372和miR-373与原癌基因Ras一起发挥作用以克服因细胞缺失p53基因所带来的影响，且该过程发生在一些生殖细胞肿瘤中。

研究人员构建了一个载体库，用来表达大部分人类miRNA的克隆，同时他们还构建了一块芯片以探测这个库中成员的表达情况。随后他们将这个库中的基因和原癌基因Ras一起通过病毒载体转染进培养中的成纤维细胞中去。含野生型p53基因的细胞应答原癌基因Ras会发生细胞凋亡，细胞缺失p53则可以抵抗衰老的产生。然而，两种miRNA-miR372和miR-373（这两种microRNA是同源的）却可以让细胞继续增殖。

这些结果已经经过实验的验证，并且进一步的研究表明转染了这些miRNA的细胞发生衰老的几率明显降低，不仅如此，即便与那些没有原癌基因Ras的细胞相比，它们的存活期也要更长。



为研究这两种microRNA的作用机理，研究人员检测了p53基因在这些转染了microRNA后的细胞中的表达水平及其活性。与预期的不同，他们发现p53在这些细胞中的水平和活性并未发生变化，而细胞周期依赖性激酶2（cyclin-dependent kinase, CDK2）的活性也没有降低。正常情况下，p53会发生活化以对原癌基因Ras进行应答，进而抑制CDK2的活性，但这一抑制过程却可以被miR-372和miR-373解除。那么介导此效应的miRNA直接的靶位点又是什么呢？

研究人员对那些通过基因芯片研究发现的受miRNA下调调控的基因中miRNA的靶序列进行了分析，发现其中最有可能的靶基因是肿瘤抑制因子LATS2。免疫印迹实验表明了LATS2确实是miRNA的靶点，而对该基因3' UTR的荧光素酶报告基因的检测结果也显示LATS2的表达是直接被这两种miRNA所抑制的。研究人员推测该过程可能是miRNA抑制反应过程中的最初的一步。

那么miR-372和miR-373对癌症患者的肿瘤生长是否也有作用呢？研究人员为此专门选取了p53表达量丰富的生殖细胞肿瘤（TGCTs）的原代细胞和细胞系，对这些细胞中miR-372和mir-373的表达情况进行了观察，结果发现其中绝大部分细胞都表达这两种miRNA，而所有的这些细胞都含有野生型的p53。有趣的是，在所检测的四种肿瘤中有两种可以使TP53基因的突变子失活，但这两种肿瘤却不表达这些miRNA，而其它肿瘤却鲜有类似的情况发生。相比之下，体细胞肿瘤中则很少表达这些miRNA。

以上结果说明了一种含野生型p53基因的肿瘤逃避细胞死亡的新机制。虽然这种扮演致癌因子角色的miRNA数量的多少还有待研究确证，但目前的研究至少为今后对肿瘤生成中其它miRNA的作用的研究提供了一个平台。

原文检索：Nature Reviews Cancer

归尘/编译

免疫系统VS肿瘤：棋逢对手



曾经有人提出这样的假说，认为免疫系统能将肿瘤维持于平衡状态，且使其既不消退也不扩增。如今Mark Smyth、Robert Schreiber等人提供了支持这一假说的确凿证据。

免疫系统在肿瘤发展过程中扮演着十分重要的角色，它可以通过免疫监视检测到机体早期的损伤并将其消除，同时将肿瘤控制在平衡状态。因此，那些免疫原性较弱或者是能够减弱免疫反应的肿瘤细胞才能够逃脱免疫系统的稳态控制并大量增殖。上述整个过程就被称为肿瘤免疫编辑（cancer immunoediting）。

研究人员以C57Bl/6和129/SvEv这两个分别由不同实验室构建的小鼠品系为研究对象，按年龄和性别分组，然后将3'-甲基胆蒽（3'-methylcholanthrene, MCA, 一种化学致癌物,能够诱导小鼠产生肉瘤）注射到小鼠体内。研究人员只对那些肿瘤没有恶性增殖的小鼠感兴趣，因此注射后200天内肿瘤已经大量增殖的小鼠被排除出本次研究。而后，研究人员向这些在注射部位只长出了大小稳定的肿瘤实质的小鼠继续注射混合单克隆抗体以去除体内的CD4+和CD8+细胞及中和干扰素 γ （interferon- γ , IFN γ ）；同时，他们也以一组注射了免疫球蛋白的小鼠作为对照。实验组中，有60%的小鼠肿瘤出现恶性生长，而对照组小鼠则无一出现这种状况，该实验反复进行了多次但都得到了相似的结果。更重要的是，单独抑制天然免疫反应的组成之一的细胞自噬功能却不会诱导肿瘤的生长，这说明T细胞和B细胞的适应性免疫反应功能受到抑制后对控制肿瘤形成的影响很大。

为了更详尽地了解整个过程，研究人员又以重排激活基因缺陷小鼠为对象进行研究，这种小鼠敲除Rag1或Rag2基因，只能产生天然免疫反应，缺少适应性免疫反应。按照同一实验流程对这些小鼠进行处理，即注射MCA后再以相关单克隆抗体进行处理，发现几乎没有小鼠会长出迟发性肿瘤，绝大多数小鼠的肿瘤在200天内就已经发生恶性增殖。而对于形成迟发性肿瘤的极少数小鼠，其肿瘤的生长速度比经过相同处理的野生型小鼠慢。免疫抑制的野生型小鼠其肿瘤生长速度更快，意味着这些肿瘤可能已经拥有了完全变异的细胞，能够在适应性免疫缺失的情况下快速增殖。这一推测也得到了进一步的证明：将MCA诱导野生型小鼠产生的非恶性肿瘤外部所生长的异常成纤维样细胞注射到Rag2基因缺失小鼠中会导致肿瘤的形成。

有趣的是，一些对照组的野生型小鼠也会长出迟发性肉瘤，这可能是由逃脱免疫系统控制的变异细胞发展而来。依据肿瘤免疫编辑假说进行推理，若将上述成功逃脱免疫系统监控的肿瘤植入同源小鼠体内，它们将可以躲避机体的免疫反应，而不像MCA诱导产生的肿瘤实质细胞一样具有免疫原性。研究人员继而证明了这一推测，他们将对照组迟发性肉瘤细胞植入小鼠体内，绝大多数小鼠都长出了肿瘤，而注射稳定肿瘤实质细胞的小鼠中只有49%产生了肿瘤。

这些研究成果明确地表明了免疫系统的确能够将肿瘤细胞控制在稳态之下，而那些逃脱了免疫监视的变异细胞可能具有躲避机体的免疫反应的能力。

原文检索：Nature Reviews Cancer



IV 扩展阅读

P53信号通路中另一个重要成员——miRNA

人们在最近几项研究中发现了一个保守的miRNA家族——miR-34家族。miR-34家族是p53直接的转录靶标。miR-34的激活可以诱导细胞周期停滞和细胞凋亡，这些都是p53的活性效应。此外，miR-34的缺失会减少p53介导的细胞死亡。上述发现再一次告诉我们：miRNA是肿瘤抑制网络中的核心角色之一，非编码RNA同样是肿瘤发生过程中的关键分子。

过去数十年里对p53的深入研究使我们了解到，p53在负责调节多种与癌症相关应激状态的生理应答的复杂分子网络中，处于核心地位^[1,2]。直至最近几年，人们仍然认为，p53网络完全由蛋白质编码基因构成，这些基因包括上游启动p53活性的基因、下游介导p53效应的基因以及组成调节性反馈环的基因。

新近的几项研究中，人们发现了一种组成p53网络的“新面孔”——miR-34，它是一种miRNA。这是研究人员第一次发现在关键性的肿瘤抑制通路中，还存在蛋白质与非编码RNA的相互作用^[3~7]。miRNA是一类介导特异靶向mRNA发生转录后沉默的小分子调节RNA。miR-34家族中在进化上相当保守的miRNA可以直接在p53诱导下对DNA损伤及肿瘤发生做出应答^[3~7]。研究人员发现，异位表达的miR-34可以产生与p53相同的生物学效应，如诱导细胞生长停滞及细胞凋亡，miR-34则是通过减少促增殖基因及抗凋亡基因的表达来发挥上述作用的^[3~7]。以上研究结果表明，miRNA——或者从更广泛的角度来讲——非编码RNA是癌基因及肿瘤抑制网络中的重要分子，这是通过最近的研究发现才认识到的。

