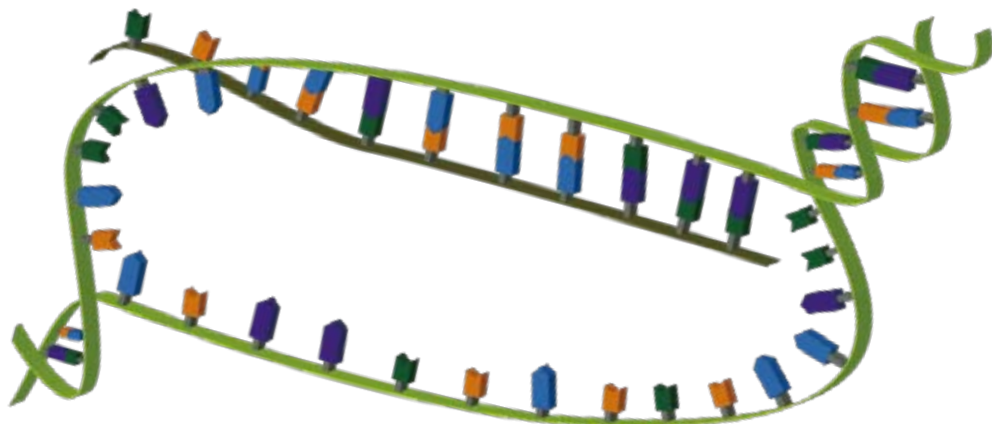


专题译述



I OncomiR: microRNA在癌症中的重要作用

miRNA是长度在22个核苷酸左右的内源性非编码小分子RNA。miRNA在进化上高度保守，具有转录后基因调控功能。它由基因组DNA编码，在RNA聚合酶II的作用下被转录。这些小分子通过RNA诱导的沉默复合体（RNA-induced silencing complex, RISC）靶向到达mRNA，进而行使阻遏翻译或引导酶切的功能。最近有研究表明，miRNA具有多种生物学功能，如调节细胞发育、分化、增殖、凋亡等。有研究人员发现线虫体内的异时性基因（见文后小词典1）lin-4编码的小RNA与lin-14反义互补。据估计，脊椎动物基因组编码多达1000种不同的miRNA，研究人员推测，这些miRNA可能调控至少30%的基因的表达。尽管研究人员目前已在人体内发现超过530种miRNA，但仍需进一步研究以了解这些分子的确切的细胞学功能，及其在疾病发生中所扮演的角色。最近有研究报道，miRNA具有肿瘤抑制因子及癌基因的作用。那些在癌症发生发展中发挥作用的miRNA被称作oncogenic miRNA，即oncomiR。

microRNA与癌症

oncomiR的失调与基因突变或表观遗传变异有关，这些变异包括缺失突变、扩增突变、点突变及DNA异常甲基化等。其表达情况与人类多种恶性肿瘤的发生、发展、诊断、预后相关（见表1）。

表1：microRNA在癌症中的作用

microRNA	肿瘤发生	诊断	预后
miR-9	神经母细胞瘤		
miR-10b	乳腺癌		
miR-15、miR-15a	白血病、垂体腺瘤		
miR-16、miR-16-1	白血病、垂体腺瘤		
miR-17-5p、miR-17-92	肺癌、淋巴瘤		
miR-20a	肺癌、淋巴瘤		
miR-21	乳腺癌、胆管腺癌、头颈癌、白血病、宫颈癌		胰腺癌
miR-29、miR-29b	白血病，胆管腺癌		
miR-31	结肠直肠癌		
miR-34a	胰腺癌		神经母细胞瘤
miR-96	结肠直肠癌		
miR-98	头颈癌		
miR-103	胰腺癌		
miR-107	白血病、胰腺癌		
miR-125a、miR-125b	神经母细胞瘤、乳腺癌		
miR-128	胶质母细胞瘤		
miR-133b	结肠直肠癌		
miR-135b	结肠直肠癌		
miR-143	结肠癌、宫颈癌		
miR-145	乳腺癌、结肠直肠癌		
miR-146	甲状腺癌		
miR-155	乳腺癌、白血病、胰腺癌		肺癌
miR-181、miR-181a miR-181b、miR-181c	白血病、胶质母细胞瘤、甲状腺癌		
miR-183	直肠结肠癌		
miR-184	神经母细胞瘤		
miR-196a-2			胰腺癌
miR-221	胶质母细胞瘤、甲状腺癌	胰腺癌	
miR-222	甲状腺癌		
miR-223	白血病		
miR-301		胰腺癌	
miR-376		胰腺癌	
let-7、let-7a、let-7a-1、hsa- let-7a-2、let-7a-3	肺癌、结肠癌		肺癌

microRNA在肿瘤诊断中的作用

Lu等人采用串珠流式细胞miRNA表达谱分析技术对来自人恶性肿瘤组织的miRNA进行系统表达分析，其中包括结肠癌、肝癌、胰腺癌和胃癌。miRNA表达谱成功对低分化肿瘤进行了分类。研究揭示了miRNA表达水平在癌症诊断中的重要作用^[1]。

Bottoni等人则采用芯片技术及RT-PCR分析了垂体腺瘤和正常垂体样本中的全部miRNA，结果发现miRNA表达水平可以区分垂体微腺瘤和垂体巨腺瘤，还有一些miRNA参与细胞增殖与凋亡的过程。miRNA可以作为有效的诊断标志，提高对垂体腺瘤的分类水平^[2]。

Lee等人采用原位RT-PCR技术，经分析发现miR-221、miR-301和miR-376a的异常表达只在胰腺癌细胞中出现，而没有在良性胰腺肿瘤及正常间质和导管处出现。miRNA的异常表达可以作为胰腺肿瘤发生的研究线索，同时也可能为胰腺癌诊断提供新的生物学标志^[3]。

microRNA在癌症预后判断中的作用

Takamizawa等人报道指出，let-7 miRNA的表达往往在人肺癌中缺失，而let-7 miRNA表达的减少与术后生存期的减短显著相关。此外，let-7 miRNA在A549肺腺癌细胞株中的过表达可在体外抑制肺癌细胞的生长。他们的研究结果表明了let-7 miRNA表达水平的改变具有潜在临床和生物学作用^[4]。

Yanaihara等人的研究可以区分肺癌组织和非恶性肿瘤组织的miRNA表达模式。前体miRNA hsa-miR-155的高表达和 hsa-let-7a-2的低表达与肺腺癌的低生存率相关。他们的研究表明，miRNA不仅可以作为肺癌的诊断学标志，还可以作为预后预测的标志^[5]。

Roldo等人则发现，miR-21在胰腺肿瘤中的过表达与高Ki67增殖指数及出现肝转移高度相关。他们的研究结果表明，miRNA表达水平的改变与恶性肿瘤的进展状态相关^[6]。

此外，Bloomston等人将胰腺癌细胞中的miRNA的表达水平与正常胰腺和慢性胰腺炎组织细胞的miRNA进行比较，结果发现，胰腺癌细胞中miRNA表达水平与后两者不同，可以有效区分开来。miR-196a-2的高表达可以用于预测不良预后^[7]。

小结

某些miRNA表达状态受到癌细胞中表观遗传学改变的控制，比如DNA甲基化和组蛋白修饰。采用染色质修饰药物激活肿瘤抑制因子miRNA可以调节靶向癌基因，这一策略也许能在不久的将来成为癌症的新型治疗方法。miRNA可以与基因组学、蛋白质组学中的生物学标志相结合，成为癌症诊断和判断预后的参考指标^[8,9]。

尽管每个miRNA可以调控成百个靶向基因，但在癌症研究中鉴别出miRNA的准确靶点仍然是一大难题。此外，由于干细胞可以分化发育成为多种类型的细胞，因而成为研究者们瞩目的焦点。已有研究指出miRNA通路在干细胞分化中起调控作用，而其机制是否可用于癌症的预防与治疗还需要进一步研究^[10]。

miRNA在多种病理过程中的功能的发现，使得对疾病进行分子水平的诊断和预后预测成为可能，对于癌症尤其如此。

2006年度的诺贝尔奖授予了Andrew Fire和Craig Mello。这两位科学家因为发现RNA干扰现象——双链RNA诱导的基因沉默而获此殊荣。自从在一些生物体内发现相互作用的反义RNA具

有调控功能以来，转录后的基因调节便跻身于主要基因调控机制的行列。miRNA通过碱基互补诱导RNA干扰路径，从而抑制

靶向mRNA。数以百计的miRNA的发现使我们对于RNA干扰现象的生物学意义有了全新的认识。研究者的目光开始集中于利用反义寡核苷酸抑制miRNA功能，或者采用小干扰RNA类技术研究miRNA。科学家们致力于揭开miRNA生物学的神秘面纱，挖掘其在疾病治疗方面的应用潜力。对患者进行的有关oncomiR的大型高通量研究，可以对癌症进行新的分类，并对患者预后做出更为准确的预测。联合基因组学、微RNA组学（miRomics）以及蛋白质组学的高通量靶向分析，有助于我们进一步发现miRNA的调节靶点。对oncomiR功能的进一步认识，将给癌症生物学领域带来革命性突破，并为生物医药研究提供新的视点与方法。

原文检索：<http://www.pubmedcentral.nih.gov/>



筱玥/编译

参考文献

1. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. (2005). MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*. 435, 834-838.
2. Bottoni A, Zatelli MC, Ferracin M, Tagliati F, Piccin D, Vignali C, Calin GA, Negrini M, Croce CM, Degli Uberti EC. (2007). Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas. *J Cell Physiol*. 210, 370-377.
3. Lee EJ, Gusev Y, Jiang J, Nuovo GJ, Lerner MR, Frankel WL, Morgan DL, Postier RG, Brackett DJ, Schmittgen TD. (2007). Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 120, 1046-1054.
4. Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, Harano T, Yatabe Y, Nagino M, Nimura Y, Mitsudomi T, Takahashi T. (2004). Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res*. 64, 3753-3756.
5. Roldo C, Missiaglia E, Hagan JP, Falconi M, Capelli P, Bersani S, Calin GA, Volinia S, Liu CG, Scarpa A, Croce CM. (2006). MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *J Clin Oncol*. 24, 4677-4684.
6. Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, Stephens RM, Okamoto A, Yokota J, Tanaka T, Calin GA, Liu CG, Croce CM, Harris CC. (2006). Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*. 9, 189-198.
7. Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, Volinia S, Alder H, Hagan JP, Liu CG, Bhatt D, Taccioli C, Croce CM. (2007). MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA*. 297, 1901-1908.
8. Cho WC. (2007). Contribution of oncoproteomics to cancer biomarker discovery. *Mol Cancer*. 6, 25.
9. Cho WC, Cheng CH. (2007). Oncoproteomics: current trends and future perspectives. *Expert Rev Proteomics*. 4, 401-410.
10. Cho WC. (2007). A future of cancer prevention and cures: highlights of the Centennial Meeting of the American Association for Cancer Research. *Ann Oncol*. doi:10.1093/annonc/mdm335

小词典

异时性基因 (heterochronic gene) :

异时性基因在线虫发育过程中扮演着重要角色，它们的准时表达决定了胚胎中每一个细胞的特征，从而让胚胎发育成正常的成体线虫。

补充阅读：

表观遗传学 (epigenetics) :

“表观遗传学”是研究在基因的核苷酸序列不发生变化的情况下，基因表达了可遗传的变化的一门遗传学分支学科。表观遗传的现象很多，已知的有DNA甲基化、基因组印记 (genomic imprinting) 以及RNA编辑 (RNA editing) 等。

表观遗传学是与遗传学 (genetic) 相对应的概念。遗传学是指基于基因序列改变所致的基因表达水平的变化，如基因突变、基因杂合丢失和微卫星不稳定等；而表观遗传学则是指基于非基因序列改变所致基因表达水平的变化，如DNA甲基化和染色质构象变化等；表观基因组学是在基因组水平上对表观遗传学改变的研究。所谓DNA甲基化是指在DNA甲基化转移酶的作用下，在基因组CpG二核苷酸的胞嘧啶5'碳位共价键结合一个甲基基团。正

常情况下，人类基因组“垃圾”序列的CpG二核苷酸相对稀少，并且总是处于甲基化状态，与之相反，人类基因组中大小为100—1000 bp左右且富含CpG二核苷酸的CpG岛则总是处于未甲基化状态，并且与56%的人类基因组编码基因相关。人类基因组序列草图分析结果表明，人类基因组CpG岛约为28890个，大部分染色体每1 Mb就有5—15个CpG岛，平均值为每Mb含10.5个CpG岛，CpG岛的数目与基因密度有良好的对应关系。由于DNA甲基化与人类发育和肿瘤疾病有密切关系，特别是CpG岛甲基化所致抑癌基因转录失活问题，DNA甲基化已经成为表观遗传学和表观基因组学的重要研究内容。

(<http://baike.baidu.com/view/222577.htm>)