

• 综 述 •

microRNA 与肿瘤侵袭转移的研究进展*

张 琴^{1,2}综述, 卢忠心^{1△}审校

(1. 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院检验科, 湖北武汉 430014;

2. 湖北中医药大学检验学院, 湖北武汉 430065)

关键词: microRNA; 肿瘤; 侵袭转移; 细胞外基质; 肿瘤微血管**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.028**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2017)22-3151-03

microRNA 是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA, 其长度为 20~25 个核苷酸。成熟的 microRNA 是由较长的初级转录物经过一系列核酸酶的剪切加工而产生的, 随后组装进 RNA 诱导沉默复合物, 通过碱基互补配对的方式识别靶 mRNA, 并根据互补程度的不同指导沉默复合物降解靶 mRNA 或者阻遏靶 mRNA 的翻译。30%~60% 的人类蛋白质编码基因受到 microRNA 调控^[1]。肿瘤细胞分泌的 microRNA 参与肿瘤细胞之间的交流, 影响免疫应答, 促进血管生成及侵袭转移。在肿瘤进程中, 肿瘤细胞与细胞外基质 (ECM) 中的大分子作用, 分泌蛋白水解酶如基质金属蛋白酶 (MMPs) 降解 ECM 成分, 形成肿瘤细胞移动的通道, 并以此为诱导血管生成的基础; 肿瘤细胞运动性增强, 穿透 ECM, 然后穿透血管壁基底膜进入循环, 并在循环中运行逃避免疫系统识别与破坏; 经过循环系统之后的幸存癌细胞会发生上皮-间质转化 (EMT), 以上皮细胞形态穿过微血管的内皮细胞到达其他组织; 随后癌细胞到达继发部位, 在有新血管形成的前提下增殖, 形成转移灶。大量研究表明 microRNA 与人类多种肿瘤的发生、发展及侵袭转移存在着密切关系。本文就 microRNA 在肿瘤侵袭转移过程 (包括 EMT、细胞外基质降解、肿瘤微血管形成) 中所起的调节作用作如下综述。

1 microRNA 对 EMT 的调节

EMT 是指上皮细胞在特定的情况下向间质细胞转化的现象, 表型特征为表面上皮细胞钙黏蛋白的丧失、波形蛋白及 β -链蛋白 (β -catenin) 表达的上调。EMT 过程包括上皮细胞间黏附解离、失去顶-底极性、肌动蛋白细胞骨架重排、细胞运动活力增加^[2]。部分在癌组织中上调的 microRNA 可以调节其靶基因的表达, 从而调控相应蛋白的水平, 最终促进 EMT。Kwak 等^[3]研究发现: miR-5003-3p 在乳腺癌组织中呈高表达, 能靶向抑制 MDM2; 而 MDM2 表达的下调进一步诱导 Snail 蛋白的稳定, 进而抑制 E-钙黏蛋白的转录, 促进 EMT 的发生。同样, Yoo 等^[4]研究发现, 乳腺癌裸鼠模型中上调的 miR-181b-3p 表达可抑制靶基因 YWHAG, 上调 Snail 的表达水平, 进而抑制 E-钙黏蛋白的表达, 最终诱导 EMT。

可见, 不同 microRNA 能够通过调节不同的靶基因对同一信号通路进行调控。肺腺癌细胞系中, miR-214 通过抑制靶基因 Sufu, 使其失去对 E-钙黏蛋白的促进作用和对波形蛋白的负向调节作用, 从而促使 EMT 发生^[5]。Zhou 等^[6]在研究 mi-

croRNA 控制结直肠癌的转移机制时, 通过 microRNA 微阵列分析比较转移组与未转移组的结直肠癌 microRNA 表达情况, 结果发现转移组 miR-320b 表达上调, 并且 miR-320b 间接上调 β -catenin 表达, 促进 EMT 的发生。Liu 等^[7]研究发现食管癌中 miR-143 呈低表达, 下调的 miR-143 失去了其对靶基因 STAT3 的抑制作用, 导致 E-钙黏蛋白上调, 从而失去对 EMT 的促进功能。然而也有部分研究报道一些 microRNA 对 EMT 起抑制作用。miR-584 在乳腺癌中的调节机制为: 转化生长因子- β (TGF- β) 可降低 miR-584 的表达水平, 导致 miR-584 的靶基因 PHACTR1 高表达, 进一步诱导肌动蛋白骨架重排, 从而诱导肿瘤 EMT^[8]。

此外, Ye 等^[9]研究发现, 在乳腺癌骨转移小鼠模型中, 仅转移组的 miR-429 表达降低, 恢复 miR-429 的表达时会直接降低 ZEB-1 的表达, 并间接上调 E 钙黏蛋白的表达, 最终抑制 EMT。miR-520f 在多种癌症中均可以抑制癌细胞的迁移并减少肺转移小鼠模型中的转移癌的数量, miR-520f 直接靶向调节解聚素金属蛋白酶 9 和 TGF- β 受体 2 及 E 盒结合锌指蛋白 1 (ZEB1), ZEB2, snail 转录抑制因子 2 抑制肿瘤细胞迁移^[10]。

2 microRNA 调节 ECM 降解

MMPs 是一组锌离子依赖内肽酶 (包括间质胶原酶、明胶酶、间充质溶解酶), 几乎能降解除多糖外的所有 ECM 成分。MMPs 的众多调控因素构成微妙的调节网络, 正是这种精确的调控机制保证了机体内生理状态下细胞迁移的 ECM 重构, 反之就成为肿瘤侵袭转移等病理过程发生的原因。

Xu 等^[11]研究发现, 胶质母细胞瘤中 miR-21 呈高表达, 高表达的 miR-21 通过靶向抑制回复引导半胱氨酸丰富蛋白 Kazal 基元、金属蛋白酶组织抑制因子-3 (TIMP-3), 阻止其对 MMPs 的抑制, 从而上调 MMP2 和 MMP9 的表达水平, 进一步促进 ECM 降解。也有研究报道 miR-221/222 在胰腺癌组织中呈高表达, 并通过靶向抑制 TIMP-2 上调 MMP-2、MMP-9 的表达水平, 促进细胞外基质降解^[12]。此外, Tang 等^[13]研究发现, 结肠直肠癌转移时 miR-29a 表达增高, miR-29a 会靶向抑制 Krüppel 样因子 4 表达水平, 而上调 MMP-2 表达水平, 促进 ECM 降解。然而, 也有研究证实低表达的 microRNA 失去了对 MMPs 活性的促进作用。Yamamoto 等^[14]研究发现, 在宫颈癌细胞中 miR-29a 呈低表达, 其失去了对靶基因 HSP47 的抑制, 而 HSP47 高表达会间接抑制 ECM 降解。

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81372325); 湖北省自然科学基金重点项目 (2015CFA078); 湖北省科技支撑计划项目 (对外科技合作类) (2015BHE022)。

△ 通信作者, E-mail: lzx71@yahoo.com。

Kwak 等^[3]研究发现,miR-143 在食管癌组织中呈低表达,在食管鳞状细胞系中恢复 miR-143 表达能够抑制其靶基因产物信号转导和转录激活因子 3,进而抑制 MMP-2 和 MMP-9,实现对 ECM 降解的抑制。Osaki 等^[15]研究发现,miR-143 在骨肉瘤中表达下调,低表达的 miR-143 失去了对靶基因 MMP-13 的抑制作用,而 MMP-13 的表达增高又会进一步降解 ECM 并形成肿瘤转移的通道。因此 miR-143 有望作为预测骨肉瘤是否会转移的指标。

3 microRNAs 通过调节肿瘤微血管参与转移

肿瘤内的毛细血管极少分化成熟,形态上表现出很大差异,如结构粗糙,行走紊乱,血管壁薄,仅有一层内皮细胞,细胞间裂隙较大,基底膜不完整或缺如,这些异常结构有利于肿瘤细胞进入血管腔进行远处播散。血管内皮生长因子(VEGF)参与肿瘤新生血管的形成,使血管通透性增加,还能诱导内皮细胞金属蛋白酶和间质胶原酶的产生。

肿瘤微血管生成可促进肿瘤细胞迁移,并同样受到 microRNA 的调节。miR-335 在恶性星形胶质神经瘤中呈高表达,并通过直接靶向抑制 Daam1,从而促进上皮细胞转移和血管生成^[16]。Fang 等^[17]发现,miR-93 通过抑制整合素-β8 增加血管生成。有报道部分 microRNA 在癌组织中呈低表达,失去了对肿瘤微血管形成的促进功能。Berenstein 等^[18]在多发骨髓瘤的研究中发现,激活 Notch 信号通路就会降低 miR-233 的水平,进而出现 VEGF 表达下调的现象。miR-195 在乳腺癌细胞系中的表达水平明显低于在正常乳腺上皮细胞系中的表达水平;在乳腺癌细胞系中,过表达 miR-195 可明显下调 IRS1 的表达。同时,鸡胚绒毛尿囊膜试验显示,转染了 pre-miR-195 组的 VEGF 的形成数量明显低于对照组,这些研究结果证实 miR-195 是通过靶向抑制胰岛素受体底物 1 的表达实现对肿瘤微血管形成的抑制^[19]。Wang 等^[20]在肝癌肺转移诱因和机制的研究中发现,肝癌肺转移时 miR-195 表达水平明显下调,其机制是:miR-195 负向调节血行转移相关的靶基因成纤维生长因子-2 和 VEGFA,在肝癌细胞系 BEL-7402 中过表达 miR-195 能够抑制细胞的迁移和侵袭能力。Qiu 等^[21]在 34 例结直肠癌患者组织标本中检测到 miR-497 表达水平低于非肿瘤组织标本,并证实 miR-497 通过下调靶基因 VEGFA 的表达进而抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭。Liang 等^[22]在三阴乳腺癌细胞系和组织中检测到低表达的 miR-206 和高表达的 VEGF,且当 miR-206 过表达时 VEGF 表达下调,同时三阴乳腺癌细胞的迁移和血管生成受到抑制。

4 小 结

随着对 microRNA 在肿瘤侵袭转移中作用机制研究的不断深入,新的与肿瘤相关的 microRNA 将不断被发现,以 microRNA 作为肿瘤转移的监测指标和阻止癌细胞侵袭转移的治疗方案将来可能在临床上广泛使用。为了改变肿瘤治疗的现状,对于肿瘤相关的 microRNA 的功能及其参与侵袭转移的分子机制仍需要进一步深入探索 microRNA 在肿瘤侵袭转移中发挥的作用。

参考文献

[1] Igaz I, Igaz P. Tumor surveillance by circulating microRNAs: a hypothesis[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(21): 4081-4087.

[2] Brabletz T. EMT and Met in metastasis; where are the cancer stem cells? [J]. Cancer Cell, 2012, 22(6): 699-701.

[3] Kwak SY, Yoo JO, An HJ, et al. miR-5003-3p promotes epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells through snail stabilization and direct targeting of E-cadherin[J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(5): 372-383.

[4] Yoo JO, Kwak SY, An HJ, et al. miR-181b-3p promotes epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells through snail stabilization by directly targeting YWHAG [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863(7 Pt A): 1601-1611.

[5] Long H, Wang Z, Chen J, et al. microRNA-214 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis in lung adenocarcinoma by targeting the suppressor-of-fused protein (Sufu)[J]. Oncotarget, 2015, 6(36): 38705-38718.

[6] Zhou J, Zhang M, Huang Y, et al. MicroRNA-320b promotes colorectal cancer proliferation and invasion by competing with its homologous microRNA-320a[J]. Cancer Lett, 2015, 356(2 Pt B): 669-675.

[7] Liu J, Mao Y, Zhang D, et al. MiR-143 inhibits tumor cell proliferation and invasion by targeting STAT3 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Lett, 2016, 373(1): 97-108.

[8] Fils-Aimé N, Dai M, Guo J, et al. MicroRNA-584 and the protein phosphatase and actin regulator 1 (PHACTR1), a new signaling route through which transforming growth factor-β mediates the migration and actin dynamics of breast cancer cells[J]. J Biol Chem, 2013, 288(17): 11807-11823.

[9] Ye ZB, Ma G, Zhao YH, et al. miR-429 inhibits migration and invasion of breast cancer cells in vitro[J]. Int J Oncol, 2015, 46(2): 531-538.

[10] Van-Kampen JG, Van HO, Jansen CF, et al. microRNA-520f reverses epithelial-to-mesenchymal transition by targeting ADAM9 and TGFBR2 [J]. Cancer Res, 2017, 7(8): 2008-2017.

[11] Xu LF, Wu ZP, Chen Y, et al. MicroRNA-21 (miR-21) regulates cellular proliferation, invasion, migration, and apoptosis by targeting PTEN, RECK and Bcl-2 in lung squamous carcinoma, Gejiu City, China [J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103698.

[12] Xu Q, Li P, Chen X, et al. miR-221/222 induces pancreatic cancer progression through the regulation of matrix metalloproteinases [J]. Oncotarget, 2015, 6(16): 14153-14164.

[13] Tang W, Zhu Y, Gao J, et al. MicroRNA-29a promotes colorectal cancer metastasis by regulating matrix metalloproteinase 2 and E-cadherin via KLF4 [J]. Br J Cancer, 2014, 110(2): 450-458.

[14] Yamamoto N, Kinoshita T, Nohata N, et al. Tumor-suppressive microRNA-29a inhibits cancer cell migration and

invasion via targeting HSP47 in cervical squamous cell carcinoma[J]. Int J Oncol, 2013, 43(6):1855-1863.

[15] Osaki M, Takeshita F, Sugimoto Y, et al. MicroRNA-143 regulates human osteosarcoma metastasis by regulating matrix metalloprotease-13 expression[J]. Mol Ther, 2011, 19(6):1123-1130.

[16] Shu M, Zheng X, Wu S, et al. Targeting oncogenic miR-335 inhibits growth and invasion of malignant astrocytoma cells[J]. Mol Cancer, 2011, 10(1):59.

[17] Fang L, Deng Z, Shatseva T, et al. MicroRNA miR-93 promotes tumor growth and angiogenesis by targeting integrin-β8[J]. Oncogene, 2011, 30(7):806-821.

[18] Berenstein R, Nogai A, Waechter M, et al. Multiple myeloma cells modify VEGF/IL-6 levels and osteogenic potential of bone marrow stromal cells via Notch/miR-223[J]. Mol Carcinog, 2016, 55(12):1927-1939.

[19] Wang Y, Zhang X, Zou C, et al. miR-195 inhibits tumor

growth and angiogenesis through modulating IRS1 in breast cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 80(5):95-101.

[20] Wang M, Zhang J, Tong L, et al. MiR-195 is a key negative regulator of hepatocellular carcinoma metastasis by targeting FGF2 and VEGFA[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(11):14110-14120.

[21] Qiu Y, Yu H, Shi X, et al. MicroRNA-497 inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells by targeting vascular endothelial growth factor-A [J]. Cell Prolif, 2016, 49(1):69-78.

[22] Liang Z, Bian X, Shim H. Downregulation of microRNA-206 promotes invasion and angiogenesis of triple negative breast cancer[J]. Biochem Bioph Res Co, 2016, 477(3):461-466.

(收稿日期:2017-03-12 修回日期:2017-07-01)

• 综 述 •

病毒感染与肿瘤发生的研究进展*

吕攀攀¹, 邢志芳²综述, 曹国君^{3△}审校

(复旦大学附属闵行医院:1. 检验科;2. 输血科, 上海 201119;3. 复旦大学附属华山医院检验医学科, 上海 200040)

关键词:病毒感染; 肿瘤发生; 机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)22-3153-04

肿瘤微环境一般包括肿瘤细胞、炎症细胞、炎症性细胞因子及其他细胞和非细胞组分等。随着对肿瘤研究的不断深入, 学者们发现病毒在肿瘤形成中占据重要作用, 全球有 16.1% 的肿瘤与致病原有关^[1], 且每年有 150 万~200 万新发生的癌症与病毒感染有关。这无论是对个人还是对家庭或者医疗保健系统来说都是一个巨大的疾病负担, 因此掌握病毒的致病机制对于治疗及预防癌症至关重要。本文就各种常见病毒引发人类肿瘤的分子机制作如下综述。

1 人类肿瘤病毒特点

人类肿瘤病毒的重要共同点之一便是对宿主细胞长期持续性感染, 而非非杀死宿主细胞。癌症是病毒感染的一种比较罕见的结果, 另外包括宿主的免疫力、慢性炎症和额外的宿主细胞突变等在内的辅助因子在肿瘤形成中均发挥着一定的作用^[2], 其中慢性炎症能够促使肿瘤微环境的形成。病毒入侵宿主细胞后, 其基因调节感染细胞的生理机制, 促进细胞转化和癌症的发展, 其中一个重要的变化就是癌细胞的代谢发生变化以适应细胞的生存和不断地增殖^[3]。明确病毒感染与肿瘤的发生有助于进一步阐明肿瘤的发病机制。肿瘤病毒可以分为 DNA 肿瘤病毒和 RNA 肿瘤病毒, DNA 肿瘤病毒通过直接整合到宿主细胞的 DNA 上来改变细胞特性, 而 RNA 病毒则

先将 RNA 逆转录成 DNA 后, 再与宿主细胞 DNA 整合, 从而达到改变宿主细胞的作用。病毒整合致使肿瘤形成的机制可能是:(1)携带致癌基因进入宿主细胞;(2)插入失活;(3)插入激活;(4)表达融合蛋白, 赋予新功能;(5)病毒基因序列的突变;(6)持续表达病毒生长调节蛋白;(7)激活宿主细胞的原癌基因, 致使细胞增殖和分化出现异常。病毒整合致使肿瘤形成的途径可能是:(1)慢性炎症的发生促使细胞分裂, 可能产生基因突变, 最终导致肿瘤的形成;(2)直接导致宿主细胞 DNA 损伤, 以致肿瘤形成;(3)改变宿主免疫系统, 使机体很难清除癌细胞。

2 DNA 肿瘤病毒

与人类肿瘤相关的、常见的 DNA 肿瘤病毒有多瘤病毒、乳头瘤病毒、疱疹病毒和嗜肝 DNA 病毒。

2.1 多瘤病毒 1971 年, 有学者发现了最初两个人类多瘤病毒的分离株: BK 和 JC。JC 病毒是一类无包膜二十面体 DNA 病毒, 其可引起进行性多灶性白质脑病(PML), 并能使新生仓鼠发生神经胶质瘤。70%~80% 的人类是 JC 血清反应阳性。BK 病毒是肾癌和免疫抑制肾移植受者移植失败的一个重要原因, 西方国家几乎所有的儿童在 10 岁时均存在抗 BK 病毒抗体, 而其与肿瘤形成的关系知之甚少。Kenan 等^[4]的研究首

* 基金项目:上海市卫计委青年项目(20154Y0141);上海市闵行区科委自然科学基金项目(2015MHZ003;2016MHZ01;2017MHZ58)。

△ 通信作者, E-mail: gjcao@foxmail.com。