

微 RNAs 与肝癌关系的研究进展

邓曦 吴敬波

【摘要】 MicroRNAs 作为一类内源性非编码的小分子 RNA,在调节基因表达、细胞增殖与分化等一系列生命活动中起着重要作用。肝癌是一种常见的恶性肿瘤,发病率高且患者 5 年生存率低,严重威胁人类健康。近年来的研究结果显示:MicroRNAs 在肝癌中具有癌基因或抑癌基因的功能,与肝癌的发生、发展、诊断、治疗以及预后有着密切的关系。

【关键词】 肝肿瘤; 微 RNAs

Updates in the research of relationship between MicroRNAs and hepatocellular carcinoma Deng Xi, Wu Jingbo. Department of Oncology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Wu Jingbo, Email: wjb6147@163.com

【Abstract】 MicroRNAs are one kind of endogenous non-coding small-molecular RNAs, which play an important role in regulating gene expression, cell proliferation and differentiation and a series of life activity. Hepatocellular carcinoma is a common malignant and life-threatening tumor with a high incidence and low 5-year survival rate. In recent years, the results of researches show that microRNAs in hepatocellular carcinoma have the function of oncogenes or tumor suppressor genes as well as having a close relationship with the occurrence, progression, diagnosis, treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma.

【Key words】 Liver neoplasms; MicroRNAs

肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤,在男性中居恶性肿瘤发病率的第 5 位,在女性中居第 7 位^[1-2]。全球每年的肝癌发病人数 >5 千万^[3]。虽然目前临床上对肝癌的研究已较成熟,但肝癌患者的 5 年生存率仍很低(5%~9%)^[4]。因此,早期、有效地诊断与治疗尤为重要。

微 RNAs (MicroRNAs) 是一类由 19~25 个核苷酸组成的小分子非编码单链 RNA,具有内源性负基因调节功能。人类基因组中有 >1 000 种 MicroRNAs 被转录。MicroRNAs 通过和靶基因 mRNA 3'-UTR 非翻译区的碱基配对,从而降解或抑制蛋白翻译,在细胞内发挥重要的调节作用。部分 MicroRNAs 在肿瘤中特异表达,可作为肿瘤早期诊断、靶向治疗和预后监测的分子标志物。本文就 MicroRNAs 与肝癌关系的研究进展做一综述。

1 MicroRNAs 的生物合成

MicroRNAs 广泛存在于真核细胞中,在不同物种间具有高度保守性。MicroRNAs 的 5' 端有一磷酸基团,3' 端为羟基,此结构特点使大多数寡核苷酸与一些功能 mRNA 的降解片段有所区别。MicroRNAs 的表达具有明显的时序特异性和组织特异性。细胞核内编码 MicroRNAs 的基因在 RNA 聚合酶 II 的作用下,转录成具有茎环结构的初始转录产物 MicroRNAs (即 pri-MicroRNAs),然后经 RNA 酶 Dorsha 剪切加工,形成发夹状 MicroRNAs 前体 (pre-MicroRNAs)。pre-MicroRNAs 通过 Exportin-5/Ran-GTPase 复合物从细胞核内转移至细胞质。细胞质中另一个 RNA 酶 Dicer 将 pre-MicroRNAs 剪切成双链 MicroRNAs,其中一条单链为成熟 MicroRNAs,可以选择性结合到沉默复合体 (RISC) 上形成复合体 miRISC。与 RISC 结合的 MicroRNAs 通过对靶基因 mRNA 的 3' 端非翻译区 (3'-UTR) 互补配对,实现对靶基因表达的调控。另一条单链则被降解。MicroRNAs 通过与靶 MicroRNAs 的 3'-UTR 非翻译区完全或不完全互补配对来调控靶基因的表达。当 MicroRNAs 与靶基因完全配对时,发挥降解作用;不完全配对时,MicroRNAs 则负调控翻译过程,抑制蛋白的合成。

2 MicroRNAs 与肝癌的关系

近年来,有较多研究结果显示:MicroRNAs 的异常表达与肝癌的发生发展密切相关,对肝癌的诊断与治疗发挥着重要作用^[5-7]。

2.1 MicroRNAs 与肝癌的发生

MicroRNAs 通过对癌基因或抑癌基因直接或间接作用来影响肝癌的发生^[8]。Zhou 等^[9]利用基因芯片和 qRT-PCR 等技术对健康受试者、慢性乙型病毒性肝炎患者、肝硬化患者和乙型病毒性肝炎相关性肝癌患者的 MicroRNAs 进行检测、分析和比较,在乙型病毒性肝炎相关性肝癌患者体内发现了 3 个表达上调的 MicroRNAs (MicroRNA21、MicroRNA192 和 MicroRNA801) 及 4 个表达下调的 MicroRNAs (MicroRNA26a、MicroRNA27a、MicroRNA122 和 MicroRNA223)。Tomimaru 等^[10]的研究结果显示:MicroRNA21 在肝癌患者中的表达上调。Bao 等^[11]的研究结果显示:MicroRNA21 能通过抑制张力蛋白同源 10 号染色体缺失的磷酸酶基因 (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten, PTEN)/人硫酸酯酶-1 的表达,影响蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称为 AKT)/细胞外调节蛋白激酶通路,从而促进肝癌的发生。MicroRNA122 在成人肝脏 MicroRNAs 中占重要比例。Xu 等^[12]的

研究结果显示:MicroRNA122 通过可调节 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制肝癌的增殖和诱导肝癌细胞的凋亡。

2.2 MicroRNAs 与肝癌的侵袭转移

侵袭转移是恶性肿瘤最重要的生物学特性,是导致恶性肿瘤患者病死的主要原因。部分 MicroRNAs 具有促进肝癌侵袭转移的能力。Kong 等^[13]的研究结果显示:MicroRNA29a 可直接靶向作用于 PTEN mRNA 的 3'-UTR 区,抑制 PTEN 的表达,改变其下游效应器 AKT 的磷酸化作用,从而参与肝癌的转移。此外,Han 等^[14]的研究结果显示:MicroRNA155 在行肝移植后复发的肝癌患者中的表达水平高于未复发的肝癌患者;MicroRNA155 对肝癌的侵袭起着明显的促进作用;MicroRNA155 对预测肝癌患者的预后具有重要意义,可作为一种生物学标志物。有研究结果显示:MicroRNA543 在肝癌中高表达,通过激活 PAKQR3 促进肝癌转移^[15]。

在肝癌中,某些 MicroRNAs 具有抑制肝癌侵袭转移的能力。Huang 等^[16]的研究结果显示:MicroRNA486-5p 可以直接靶向作用于磷脂酰肌醇激酶调节亚基从而抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/丝-苏氨酸激酶(phosphoinositide-3 kinase/serine-threonine kinase,PI3K/AKT)途径的激活,从而抑制肝癌的侵袭转移。Chen 等^[17]认为:MicroRNA133 通过直接调控 MMP-9,抑制肝癌增殖和侵袭转移。

2.3 MicroRNAs 与肝癌的诊断

目前,针对 MicroRNAs 的生物学特性,利用基因芯片技术检测 MicroRNAs 在肝癌的表达情况,为肝癌的早期诊断提供了新的思路^[18]。

Qu 等^[19]的研究结果显示:MicroRNA16、MicroRNA199a 在肝癌患者中的表达水平低于健康受试者和慢性肝病患者;MicroRNA16 可单独或联合其他肿瘤标志物(AFP、AFP-L3 和 DCP)诊断肝癌,其灵敏度为 92.4%,特异度为 78.5%。Zhang 等^[20]利用 qRT-PCR 对 127 例健康受试者、118 例肝炎患者和 95 例肝癌患者的 MicroRNA143 与 MicroRNA215 的表达水平进行了检测和比较,研究结果显示:MicroRNA143 和 MicroRNA215 在肝炎和肝癌患者中表达水平上调。这表明 MicroRNA143 和 MicroRNA215 可能成为肝炎和肝癌肿瘤标志物。Zhou 等^[21]的研究结果显示:MicroRNA21、MicroRNA122、MicroRNA192、MicroRNA223、MicroRNA801、MicroRNA26a 和 MicroRNA27a 在肝癌患者中早期诊断中灵敏度和特异度高。Sukata 等^[22]的研究结果显示:let-7a、let-7f 和 MicroRNA98 在肝癌早期,表达水平上调,可作为肝癌早期诊断的指标。

2.4 MicroRNAs 与肝癌的治疗及预后

目前应用 MicroRNAs 治疗肿瘤主要有两种思路:一种为对在肿瘤中表达下调的 MicroRNAs,通过转染 pre-MicroRNAs 来纠正 MicroRNAs 的表达;另一种为对在肿瘤中表达上调的 MicroRNAs,应用寡核苷酸技术抑制表达上调的 MicroRNAs,进而抑制肿瘤的增殖和转移。Ma 等^[23]的研究结果显示:应用腺病毒载体介导 MicroRNA122 转染到人肝癌细胞 HepG2 和 Hep3B 等,可抑制肝癌的增殖或促进凋亡。Jia 等^[24]的

研究结果显示:MicroRNA199a 在肝癌中表达下调;建立一个慢病毒载体(Lenti-MicroRNA199a)用于表达 pre-MicroRNA199a,发现 Lenti-MicroRNA199a 在体内外抑制肝癌增殖。Huang 等^[25]的研究结果显示:MicroRNA15a、MicroRNA15b、MicroRNA30b、MicroRNA155、MicroRNA432 和 MicroRNA486-3p 的表达上调与肝癌预后良好存在相关性;MicroRNA30b、MicroRNA432 和 MicroRNA486-3p 的表达水平可以独立预测肝癌预后。Jiang 等^[26]的研究结果显示:MicroRNA590-5p 在肝癌中表达上调,其通过激活转化生长因子- β R II 促进肝癌的增殖和侵袭转移,其表达上调预示着肝癌预后较差。

3 小结

MicroRNAs 在肿瘤学的研究进展,虽为肝癌的诊断与治疗提供了新的靶点,但仍存在许多问题亟待解决。由于 MicroRNAs 调节通路复杂多变,一个 MicroRNAs 可以调控几个甚至上千个靶基因,而一个靶基因可以受多个 MicroRNAs 调控,以及不同 MicroRNAs 间是否有相互作用,仍未完全明确。笔者相信随着 MicroRNAs 研究的进一步深入,肝癌的诊断与治疗将会有突破性的进展。

参考文献

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,2011,61(2):69-90.
- [2] 周坦洋,孙军辉,张岳林,等. 肝动脉化学疗法栓塞联合选择性门静脉栓塞在肝癌二期切除术中的应用[J]. 中华消化杂志,2014,34(9):582-588.
- [3] Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship[J]. Nat Rev Genet,2012,13(4):271-282.
- [4] Liu AM, Yao TJ, Wang W, et al. Circulating miR-15b and miR-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. BMJ Open,2012,2(2):e000825.
- [5] 刘磊,刘臣海,黄强,等. 胆管癌组织中 microRNA21 的表达与上皮间质转化的关系及对预后评估的价值[J]. 中华消化外科杂志,2013,12(3):228-232.
- [6] Kim WH, Min KT, Jeon YJ, et al. Association study of microRNA polymorphisms with hepatocellular carcinoma in Korean population[J]. Gene,2012,504(1):92-97.
- [7] Augello C, Vaira V, Caruso L, et al. MicroRNA profiling of hepatocarcinogenesis identifies C19MC cluster as a novel prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int,2012,32(5):772-782.
- [8] Chang-Hao Tsao S, Behren A, Cebon J, et al. The role of circulating microRNA in hepatocellular carcinoma[J]. Front Biosci (Landmark Ed),2015,20:78-104.
- [9] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol,2011,29(36):4781-4788.
- [10] Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, et al. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol,2012,56(1):167-175.
- [11] Bao L, Yan Y, Xu C, et al. MicroRNA-21 suppresses PTEN and hSulf-1 expression and promotes hepatocellular carcinoma progres-

- sion through AKT/ERK pathways [J]. *Cancer Lett*, 2013, 337 (2):226-236.
- [12] Xu J, Zhu X, Wu L, et al. MicroRNA-122 suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by directly targeting Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Liver Int*, 2012, 32 (5):752-760.
- [13] Kong G, Zhang J, Zhang S, et al. Upregulated MicroRNA-29a by Hepatitis B Virus X Protein Enhances Hepatoma Cell Migration by Targeting PTEN in Cell Culture Model [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (5):e19518.
- [14] Han ZB, Chen HY, Fan JW, et al. Up-regulation of microRNA-155 promotes cancer cell invasion and predicts poor survival of hepatocellular carcinoma following liver transplantation [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(1):153-161.
- [15] Yu L, Zhou L, Cheng Y, et al. MicroRNA-543 acts as an oncogene by targeting PAQR3 in hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2014, 4(6):897-906.
- [16] Huang XP, Hou J, Shen XY, et al. MicroRNA-486-5p, which is downregulated in hepatocellular carcinoma, suppresses tumor growth by targeting PIK3R1 [J]. *FEBS J*, 2015, 282(3):579-594.
- [17] Chen X, Bo L, Zhao X, et al. MicroRNA-133a inhibits cell proliferation, colony formation ability, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase 9 in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5):3900-3907.
- [18] Li Y, He C, Jin P. Emergence of chemical biology approaches to the RNAi/microRNA pathway [J]. *Chem Biol*, 2010, 17(6):584-589.
- [19] Qu KZ, Zhang K, Li H, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45 (4):355-360.
- [20] Zhang ZQ, Meng H, Wang N, et al. Serum microRNA143 and microRNA215 as potential biomarkers for the diagnosis of chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma [J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9:135.
- [21] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36):4781-4788.
- [22] Sukata T, Sumida K, Kushida M, et al. Circulating microRNAs, possible indicators of progress of rat hepatocarcinogenesis from early stages [J]. *Toxicol Lett*, 2011, 200(1/2):46-52.
- [23] Ma L, Liu J, Shen J, et al. Expression of miR-122 mediated by adenoviral vector induces apoptosis and cell cycle arrest of cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(7):554-561.
- [24] Jia XQ, Cheng HQ, Qian X, et al. Lentivirus-mediated overexpression of microRNA-199a inhibits cell proliferation of human hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 62 (1):237-244.
- [25] Huang YH, Lin KH, Chen HC, et al. Identification of Postoperative Prognostic MicroRNA Predictors in Hepatocellular Carcinoma [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e37188.
- [26] Jiang X, Xiang G, Wang Y, et al. MicroRNA-590-5p regulates proliferation and invasion in human hepatocellular carcinoma cells by targeting TGF- β R II [J]. *Mol Cells*, 2012, 33(6):545-551.

(收稿日期: 2015-02-03)

(本文编辑: 王雪梅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊官方网站重要栏目简介

《中华消化外科杂志》官方网站(<http://www.zhxhwk.com>)由 10 余个精品栏目组成,结合了远程审稿系统、手术演示、文字资讯、图片报道等内容。

外科天地:以精品手术视频演示为主。“外科天地”不仅分享国内外著名医师的手术技巧,同时还为读者提供交流和探讨手术心得的平台。

每期快报:刊登最新一期的文章精华。读者可及时了解本刊最新一期的重点内容,把握国内消化外科的发展趋势并下载自 2007 年以来本刊刊登的所有文章。

精华转载:选载最新学术资讯,传播前沿学术动态。通过该栏目,读者可在第一时间获悉消化外科领域的研究动态,开阔视野。欢迎各位同道访问《中华消化外科杂志》官方网站,并留下你们宝贵的意见及建议。