

MicroRNA在胃癌中的研究进展

宋亚锋, 陶凯雄

宋亚锋, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院腔镜外科 湖北省武汉市 430022

作者贡献分布: 本文综述由宋亚锋完成; 陶凯雄审校。

通讯作者: 陶凯雄, 教授, 主任医师, 博士生导师, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院腔镜外科。

tao_kaixiong@163.com

电话: 027-85351619

收稿日期: 2011-04-25 修回日期: 2011-06-06

接受日期: 2011-06-15 在线出版日期: 2011-06-28

Role of microRNAs in gastric carcinogenesis

Ya-Feng Song, Kai-Xiong Tao

Ya-Feng Song, Kai-Xiong Tao, Department of Laparoscopic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Professor Kai-Xiong Tao, Department of Laparoscopic Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China. tao_kaixiong@163.com

Received: 2011-04-25 Revised: 2011-06-06

Accepted: 2011-06-15 Published online: 2011-06-28

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a new class of highly conserved non-coding small endogenous RNAs. Owing to a high degree of evolutionary conservation and temporal and tissue-specific expression patterns, they participate in the regulation of gene expression and play a pivotal role in the pathogenesis of gastric cancer. In this article, we will focus on the role of miRNAs in gastric carcinogenesis.

Key Words: MicroRNA; Gastric cancer; Carcinogenesis

Song YF, Tao KX. Role of microRNAs in gastric carcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(18): 1911-1913

摘要

MicroRNA(miRNA)是一类进化过程中高度保守的内源性非编码小RNA。他们具有高度保守性、时序性和组织特异性,通过参与基因表达调控,在肿瘤的发生发展过程中扮演着重要的角色。本文就miRNA在胃癌方面的研究进

展作一综述。

关键词: 微小RNA; 胃癌; 致癌机制

宋亚锋, 陶凯雄. MicroRNA在胃癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(18): 1911-1913

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1911.asp>

0 引言

胃癌是一种常见的消化系恶性肿瘤,其发病率和恶性程度均较高,对人们的健康造成了极大的威胁。我国每年大约新增胃癌40万例,死亡约30万人,虽然以手术为主、新辅助治疗等为辅的综合疗法已成为目前治疗胃癌的新趋势,但总体治疗效果仍不尽人意。而微小RNA(miRNA)作为一种相对特异性的调控胃癌发生、发展的小RNA,为胃癌的诊疗提供理论依据和可行的方法,成为目前的研究热点。Lee等^[1]于1993年在秀丽线虫(*C.elegans*)体内发现了第一种呈时间特异性表达的miRNA-lin-4,揭开了研究miRNA的序幕。随后的研究发现miRNA参与基因表达调控,与肿瘤的发生发展密切相关而成为研究热点。成熟的miRNA是一类约22个核苷酸的非编码单链小分子RNA,通过促进或抑制靶基因的表达,在肿瘤的发生发展过程中扮演着重要的角色。本文主要探讨miRNA在胃癌方面的研究进展。

1 miRNA的发育过程及作用机制

成熟的miRNA是一类约22个核苷酸的非编码单链小分子RNA。它的发育成熟是一个复杂的多步骤过程,先后在细胞核和细胞质中进行。首先miRNA基因在细胞核内转录成原始miRNA(pri-miRNA)。Pri-miRNA被RNaseIII核酸酶Drosha/DGCR8加工成约65-70 bp的发夹状的前体miRNA(pre-miRNA)。随后Exportin-5-RanGTP将其转运到细胞质中,被Dicer/TRBP等加工成17-25 bp的双链miRNA,解螺旋酶使双链miRNA分子解链并进入一个核糖蛋白复合体miRNP(RNA induced silencing complex, RISC)。通过与靶基因的3'UTR区互补配对,指导miRNP复合体

■背景资料

胃癌是一种发病率和恶性程度均较高的消化系恶性肿瘤,对人们的健康造成了极大的威胁。虽然以手术为主、新辅助治疗等为辅的综合疗法已成为目前治疗胃癌的新趋势,但总体治疗效果仍不尽人意。

■同行评议者

王健生, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院肿瘤外科

■ 研发前沿

越来越多的研究表明miRNA参与基因的表达调控,与肿瘤的发生发展密切相关而成为当前的研究热点。

对靶基因mRNA进行切割或者翻译抑制^[2-6],对生物体的免疫调节及疾病发生有重要的调控作用。

2 miRNA的检测

目前检测miRNA的主要有Northern印迹法(Northern blot)、微阵列分析(Microarray)、实时荧光定量PCR检测(quantitative RT-PCR)。Northern blot被认为是检测miRNA的“金标准”,并常用来评价其他miRNA检测方法的可靠性。此项技术操作相对容易且成熟,缺点是耗时,需样品量大,灵敏度不高,难以区分通常只有很少序列差别的序列^[7]。miRNA微阵列技术实际上是基于靶基因和其相应的互补性探针的核酸杂交技术。高通量的检测使得他常用于临床科研病例的初步筛查。缺点是经济成本高,难区分前体miRNA和成熟miRNA,对类似结构的miRNA分辨率差,并且结果常常需要Northern blot和实时荧光定量PCR进行验证^[7,8]。实时荧光定量PCR只需微量样品,高灵敏度,高特异性,并且可以实时观察监测而被广泛应用于临床科研。但需要通过特殊设计的颈环结构引物(stem-loop)RT-PCR法^[9]或RNA加尾和引物延伸RT-PCR法^[10]来检测微量样品中miRNA表达水平,经济成本相对较高。

3 miRNA在胃癌研究中的进展

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,目前大部分的胃癌确诊病例已处于中晚期,总体治疗效果不尽如人意,给人类健康带来了巨大的危害。胃癌常有多种miRNA的表达异常,寻找肿瘤特异性的miRNA对于胃癌的诊断和治疗有着重要的意义。随着技术的进步和研究的深入,现在的研究已经不再局限于胃癌标本和细胞系。人们甚至将目光投向了外周血^[11],因为外周血易于获得而且其miRNA耐受酸碱、温度,具有较高的稳定性。Mitchell等^[12]研究表明,血浆或血清中的miRNA来源于癌组织,并且免受内源性核糖核酸酶的破坏,但具体作用机制不详。检测血浆或血清的miRNA可能为胃癌提供一种新的肿瘤标志物,而受到关注。现在对miRNA参与胃癌调节的研究主要分为两个方面,一方面是miRNA通过调控原癌基因的活性,使细胞过度增殖,抑制细胞凋亡,具有促癌作用;另一方面通过调控肿瘤的生物学活性,抑制肿瘤的发生、发展、转移,具有抑癌作用。

3.1 miRNA促癌作用的研究 某些miRNA具有促细胞增殖/抑制细胞凋亡,促进肿瘤生成作用。研究较多的miR-21是作用机制较明晰的miRNA,与

胃癌的发病、发展以及预后有着密切联系^[13-15]。矮小相关转录因子3(Runt-related transcription factor 3, RUNX3)作为一种重要的抑癌基因,在许多癌症类型中被灭活。Lai等^[16]发现胃癌组织和细胞系中的miR-130b的表达明显高于对照组,可能与miR-130b的高表达使RUNX3表达下调,增加了细胞的活力,有促进肿瘤生成的作用。Zhang等^[17]发现miR-650通过作用于生长抑制子4(inhibitor of growth 4, ING 4)的3'UTR阻止了ING4的表达,促进肿瘤的发生,为胃癌的分子靶基因治疗提供了设想和可能。Wu等^[18]研究胃癌肿瘤的细胞系和肿瘤组织发现miR-150的异位表达具有下调肿瘤抑制基因早期生长反应2(early growth response 2, EGR2)促进肿瘤细胞的增殖,为以miRNA为基础的肿瘤治疗提供了新思路。具有促癌作用的miR-421和miR-106a在胃癌的诊疗中可作为一个潜在的肿瘤标志物^[19,20]。Tsujiura等^[21]将胃癌患者(术前和术后1 mo)及正常对照组的血浆中游离的miRNA进行了研究,结果表明血浆中的miR-17-5p、miR-21、miR-106a、miR-106b的浓度明显高于对照组,而胃癌患者的let-7a低于正常组。因此来源于癌组织的血浆或血清中的miRNA具有广阔的研究前景。

3.2 miRNA抑癌作用的研究 另一些miRNA具有抑制细胞增殖/促细胞凋亡,抑制肿瘤生成的作用。Zhang等^[22]通过荧光PCR检测let-7a,发现let-7a在胃癌组织的表达显著低于正常组织,为miRNA的研究提供了一个可行的方法。Du等^[23]发现miR-141的过度表达可能会影响肿瘤细胞的增殖,从而在胃癌的发生、发展过程中起作用。Tie等^[24]研究发现miR-218的缺失使得Slit同源物2(Slit homolog 2, Slit2)与Robo1相互作用而提高胃癌的侵袭,从而为通过miR-218调控Robo1 Receptor抑制胃癌的侵袭和转移提供了新策略。Guo等^[25]发现miRNA-331-3p直接作用于细胞周期相关因子-转录因子1(transcription factor 1, E2F1),导致人类胃癌细胞生长停滞,从而作为一个有潜力的抑癌基因在胃癌治疗中有着潜在的应用前景。Guo等^[26]发现在胃癌组织中低表达的miR-622通过靶向调控生长抑制因子家族ING1,促进胃癌细胞的侵袭与肿瘤的转移。miR-101的研究也得出了类似的结论^[27]。作为抑癌因子的miR-375和miR-146a调控细胞的增殖与凋亡^[28,29],在胃癌的诊疗中有一定的意义。

4 结论

据推测哺乳动物有1 000多个miRNA,在细胞分

化、生物发育及疾病发生发展过程中发挥着巨大作用, 在而这类基因的多样性和广泛性以及功能作用机制还未被完全阐明. 随着研究的深入和技术的进步, 相信miRNA在胃癌的发生机制上将取得突破性进展, 从而为胃癌的诊断, 靶基因治疗和预后预测等提供新的方法和依据.

5 参考文献

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854
- Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 597-610
- Zeng Y. Principles of micro-RNA production and maturation. *Oncogene* 2006; 25: 6156-6162
- Lin SL, Miller JD, Ying SY. Intronic microRNA (miRNA). *J Biomed Biotechnol* 2006; 2006: 26818
- Bohnsack MT, Czapinski K, Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. *RNA* 2004; 10: 185-191
- Rachagani S, Kumar S, Batra SK. MicroRNA in pancreatic cancer: pathological, diagnostic and therapeutic implications. *Cancer Lett* 2010; 292: 8-16
- Li W, Ruan K. MicroRNA detection by microarray. *Anal Bioanal Chem* 2009; 394: 1117-1124
- Tie Y, Liu B, Fu H, Zheng X. Circulating miRNA and cancer diagnosis. *Sci China C Life Sci* 2009; 52: 1117-1122
- Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, Zhou Z, Lee DH, Nguyen JT, Barbisin M, Xu NL, Mahuvakar VR, Andersen MR, Lao KQ, Livak KJ, Guegler KJ. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: e179
- Stewart B, Lancaster G, Lawson J, Williams K, Daly J. Validation of the Alder Hey Triage Pain Score. *Arch Dis Child* 2004; 89: 625-630
- Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006
- Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Brian KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10513-10518
- Zhang Z, Li Z, Gao C, Chen P, Chen J, Liu W, Xiao S, Lu H. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression. *Lab Invest* 2008; 88: 1358-1366
- Chan SH, Wu CW, Li AF, Chi CW, Lin WC. miR-21 microRNA expression in human gastric carcinomas and its clinical association. *Anticancer Res* 2008; 28: 907-911
- Motoyama K, Inoue H, Mimori K, Tanaka F, Kojima K, Uetake H, Sugihara K, Mori M. Clinicopathological and prognostic significance of PDCD4 and microRNA-21 in human gastric cancer. *Int J Oncol* 2010; 36: 1089-1095
- Lai KW, Koh KX, Loh M, Tada K, Subramaniam MM, Lim XY, Vaithilingam A, Salto-Tellez M, Iacopetta B, Ito Y, Soong R. MicroRNA-130b regulates the tumour suppressor RUNX3 in gastric cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1456-1463
- Zhang X, Zhu W, Zhang J, Huo S, Zhou L, Gu Z, Zhang M. MicroRNA-650 targets ING4 to promote gastric cancer tumorigenicity. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 395: 275-280
- Wu Q, Jin H, Yang Z, Luo G, Lu Y, Li K, Ren G, Su T, Pan Y, Feng B, Xue Z, Wang X, Fan D. MiR-150 promotes gastric cancer proliferation by negatively regulating the pro-apoptotic gene EGR2. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 392: 340-345
- Jiang Z, Guo J, Xiao B, Miao Y, Huang R, Li D, Zhang Y. Increased expression of miR-421 in human gastric carcinoma and its clinical association. *J Gastroenterol* 2010; 45: 17-23
- Xiao B, Guo J, Miao Y, Jiang Z, Huan R, Zhang Y, Li D, Zhong J. Detection of miR-106a in gastric carcinoma and its clinical significance. *Clin Chim Acta* 2009; 400: 97-102
- Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, Konishi H, Morimura R, Deguchi K, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. *Br J Cancer* 2010; 102: 1174-1179
- Zhang HH, Wang XJ, Li GX, Yang E, Yang NM. Detection of let-7a microRNA by real-time PCR in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2883-2888
- Du Y, Xu Y, Ding L, Yao H, Yu H, Zhou T, Si J. Down-regulation of miR-141 in gastric cancer and its involvement in cell growth. *J Gastroenterol* 2009; 44: 556-561
- Tie J, Pan Y, Zhao L, Wu K, Liu J, Sun S, Guo X, Wang B, Gang Y, Zhang Y, Li Q, Qiao T, Zhao Q, Nie Y, Fan D. MiR-218 inhibits invasion and metastasis of gastric cancer by targeting the Robo1 receptor. *PLoS Genet* 2010; 6: e1000879
- Guo X, Guo L, Ji J, Zhang J, Zhang J, Chen X, Cai Q, Li J, Gu Q, Liu B, Zhu Z, Yu Y. miRNA-331-3p directly targets E2F1 and induces growth arrest in human gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398: 1-6
- Guo XB, Jing CQ, Li LP, Zhang L, Shi YL, Wang JS, Liu JL, Li CS. Down-regulation of miR-622 in gastric cancer promotes cellular invasion and tumor metastasis by targeting ING1 gene. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1895-1902
- Wang HJ, Ruan HJ, He XJ, Ma YY, Jiang XT, Xia YJ, Ye ZY, Tao HQ. MicroRNA-101 is down-regulated in gastric cancer and involved in cell migration and invasion. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2295-2303
- Ding L, Xu Y, Zhang W, Deng Y, Si M, Du Y, Yao H, Liu X, Ke Y, Si J, Zhou T. MiR-375 frequently down-regulated in gastric cancer inhibits cell proliferation by targeting JAK2. *Cell Res* 2010; 20: 784-793
- MicroRNA-146a is down-regulated in gastric cancer and regulates cell proliferation and apoptosis. *Med Oncol* 2011 Feb 24. [Epub ahead of print]

同行评价

本文内容全面, 可读性较好, 有利于读者对microRNA在胃癌中的作用全面了解.