

MicroRNA-155在肝脏中的作用

扈星, 李昌平

扈星, 李昌平, 西南医科大学附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

扈星, 在读硕士, 主要从事肝脏病学研究.

作者贡献分布: 本文综述由扈星完成; 李昌平审校.

通讯作者: 李昌平, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市忠山路3段319号, 西南医科大学附属医院消化内科.
506854209@qq.com
电话: 0830-2580158

收稿日期: 2016-07-25
修回日期: 2016-08-17
接受日期: 2016-08-23
在线出版日期: 2016-09-28

Role of microRNA-155 in the liver

Xing Hu, Chang-Ping Li

Xing Hu, Chang-Ping Li, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chang-Ping Li, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, 319 Zhongshan Road, Luzhou 646000, Sichuan Province, China.
506854209@qq.com

Received: 2016-07-25
Revised: 2016-08-17
Accepted: 2016-08-23
Published online: 2016-09-28

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a class of endogenous non-coding small RNAs of 22 nucleotides in length that are found in most eukaryotes. Although miRNAs are highly evolutionally conserved, they show temporal

and tissue specificity. They transcriptionally and posttranscriptionally regulate gene expression by completely or imperfectly base pairing with the 3' untranslated region (3'-UTR) of target mRNAs and modulate cell proliferation, apoptosis and differentiation. MicroRNA-155 (miR-155) is a typical representative miRNA, and abnormal expression or dysfunction of miR-155 function not only affects the development of inflammation and autoimmune diseases, but also plays an important role in tumor proliferation and apoptosis. In recent years, it has been found that miR-155 plays an important role in the differentiation, morphology and function of the liver, and is associated with the development, diagnosis and treatment of liver diseases.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA-155; Virus hepatitis; Alcoholic liver disease; Non-alcoholic fatty liver disease; Hepatic fibrosis; Hepatocellular carcinoma

Hu X, Li CP. Role of microRNA-155 in the liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3891-3898 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3891.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3891>

摘要

微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一类长约22个碱基的非编码小RNAs, 广泛存在于真核生物, 在进化上具有高度保守性、时序性和组织特异性, 主要通过和mRNAs的3'-UTR区完全或不完全性结合, 影响基因表达的转

背景资料

微小RNA (microRNAs, miRNAs)是一种非编码的短链RNAs, 可在转录和转录后水平调控靶基因的表达和翻译, 涉及多种细胞发育过程. 研究表明, 微小RNA-155 (microRNA-155, miR-155)是一个典型的多功能miRNA, 参与炎症、感染、免疫等多种生理病理过程, 并与肿瘤的发生、发展关系密切. 近年来发现, miR-155在肝脏的分化、形态和功能的维持中发挥重要作用, 是miRNAs的研究热点之一.

同行评议者

曲宝戈, 主任医师, 山东省泰山医院

■ 研发前沿

miR-155除了作为肝脏疾病的诊断标志物,还可以作为药物或药物靶点的治疗潜力。miR-155的作用有多基因性,沉默的miR-155有异质性,解析miR-155与肝脏疾病发生之间的因果关系、调控作用及相应的效应机制是目前亟待解决的问题。

录和转录后调节,调节不同细胞的增殖,凋亡和分化。微小RNA-155(miR-155, miR-155)是miRNAs家庭的典型代表,miR-155功能的表达或异常不仅影响炎症及自身免疫性疾病的发展,而且对肿瘤的增殖和凋亡等发挥重要作用。近年来发现,miR-155在肝脏的分化、形态和功能的维持中发挥重要作用,与肝脏疾病的发生发展、诊断及治疗相关。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 微小RNA-155; 病毒性肝炎; 酒精性肝病; 非酒精性脂肪性肝病; 肝纤维化; 肝细胞肝癌

核心提要: 微小RNA-155(miR-155, miR-155)表达或功能异常与病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化、肝细胞肝癌等肝脏疾病密切相关,并在疾病的发生发展和预后中起着重要的调控作用,有望成为肝脏疾病潜在的诊断工具、预后标志和治疗靶点。

扈星, 李昌平. MicroRNA-155在肝脏中的作用. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3891-3898 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3891.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3891>

0 引言

微小RNA(miRNAs, miRNAs)是一类真核生物中普遍存在,具有组织特异性、时序性、高度保守性,约22个核苷酸组成的非编码RNA,可作为诊断及判断预后的生物标志物^[1]。miRNAs与靶mRNAs转录物的3'UTR的互补位点相互作用,对靶基因进行翻译抑制或降解,干预不同细胞的增殖,凋亡和分化过程^[2,3]。研究^[4]表明,约50%的人类基因表达受miRNAs的调控,同时,miRNAs亦对多个细胞的信号通路发挥调节作用,互相交织成精密复杂的调控网络,影响多种生物学进程。近年来发现,微小RNA-155(miR-155, miR-155)在肝脏的分化、形态和功能的维持中发挥重要作用,与肝脏疾病的发生及预后密切相关。因此,本文主要从病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化、肝细胞肝癌几个方面来阐述miR-155在肝脏中的作用,为肝脏疾病的诊断、预后判断和治疗提供理论依据和

新思路。

1 MiRNAs(包括miR-155)的生物合成及功能

MiRNAs在细胞核中由RNA聚合酶II转录产生单顺反子或多顺反子,即pri-miRNAs,对其进行5'端加帽和3'端加多聚腺苷酸尾的加工处理。然后由酶Drosha-DGCR8复合物(也称为微处理器络合物)介导,产生1个约70个核苷酸折叠成的发夹结构即pre-miRNAs,其中包含1个特征碱基序列Exportin5(Exp5)。一旦进入细胞质,在RNA酶III和Dicer酶的作用下,切断pre-miRNAs的环端,产生2条长约22个核苷酸的单链体,其中降解链分解退化,另1条链被装载到成熟miRNAs诱导的沉默复合物中,这是miRNAs生物合成的最后一步。最终效应复合体包括核心蛋白Argonaute,是miRNAs与靶基因mRNAs配对所必需的。根据与靶基因mRNAs的3'-UTR互补的程度,mRNAs受到翻译抑制(如果发生局部的互补性)或mRNAs发生裂解和降解(如果发生完美互补),最终结果都是使mRNAs沉默^[5]。

成熟的miR-155基因序列miR-155-5p: 5'-UUAAGCUAAUCGUGAUAGGGGU-3'; miR-155-3p: 5'-CUCCUACAUAUUAGCAUUAACA-3'。miR-155是miRNAs的典型代表,被认定为由启动子插入在B细胞淋巴瘤的逆转录病毒整合位点后,激活转录过程所形成,称为B细胞融合群集(B-cell integration cluster, BIC),位于人21号染色体的BIC基因的第三外显子(21q21.3),其表达受BIC转录水平的影响^[6]。

2 MIR-155在病毒性肝炎中的作用

MIR-155从BIC产生,转录在活化的B细胞、T细胞、单核细胞和巨噬细胞^[7,8],广泛参与固有免疫和适应免疫,如抗原呈递、T细胞分化、细胞因子分泌、炎症调节,并对免疫细胞进行监管^[9,10],可正或负调节炎症反应,越来越多的研究集中miR-155在病毒感染的作用。

目前miR-155被认为是新兴的炎症因子,可调控肝脏免疫系统发育和应答、增强抗病毒能力。在获得性自身免疫性肝病和病毒性肝炎中miR-155起重要作用(尤其是病毒性肝炎),相互作用的肝实质细胞和免疫细胞在病毒、细菌、抗原、有毒物质等引起的肝损伤过程中发挥重要作用。miR-155靶向抑制细胞因

子信号转导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1), 负反馈阻断细胞因子信号转导过程[如干扰素(interferon, IFN)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)等信号通路], 促进细胞因子的分泌, 增强肝脏抗病毒作用^[11]. Podsiad等^[12]也提出miR-155不仅参与构成免疫系统, 而且在调节免疫系统抵抗微生物侵袭中起重要作用. miR-155参与宿主-病毒相互作用和慢性肝脏炎症^[13,14]. Cheng等^[15]指出miR-155通过参与STAT5/T-bet/Tim-3通路调控炎性细胞因子在自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)中表达, 以平衡免疫清除和免疫损伤慢性病毒感染. 病毒不仅能够调节细胞miRNAs水平而且可干扰整体miRNAs的生物合成, miR-155在单核细胞和肝细胞中表达上调, 并作为慢性丙型肝炎病毒感染的正调节因子, 此外, miR-155的表达可调节NK细胞的复制和功能的激活^[16-18]. Liu等^[19]研究表明: 通过靶向乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)基因表达所需的转录因子或通过直接结合HBV转录因子, miR-155导致HBV转录下调可通过抑制CCAAT增强子结合蛋白[它能够结合增强子II, 核心启动子以及HBV闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)的s-启动子]而激活HBVccc DNA的转录.

MiR-155可用于关联炎症和免疫反应, 使用基因敲除小鼠*miR-155*基因, 这些动物显示严重的免疫缺陷, 特别是B细胞应答和T细胞反应受损. 最近研究^[20,21]表明, miR-155作为初级巨噬细胞的组成, 参与NO的产生, 促进脂多糖(lipopolysaccharides, LPS), polyI:C, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α), IFN- α 以及IFN- β , 参与不同类型的炎症反应. Yuhas等^[22]指出, NO是一种信号传导分子, 调节生物活性和免疫、炎症, 在HepG2细胞, 外源性NO通过cGMP/PKG信号介导增加miR-155的表达.

3 MiR-155在酒精性肝病中的作用

肝脏是酒精代谢和损伤的主要靶器官. 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是全球慢性肝病的重要原因之一, 包括广泛的肝损伤、单纯酒精性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎、纤维化、肝硬化及肝细胞肝癌^[23]. 酒精性肝病的病理机制涉及酒精和他的毒性代谢物在肝脏和肠道的相互作用, 活性氧的诱导, 肠道渗透性

增加、肠源性LPS产生增加(LPS是革兰氏阴性细菌细胞壁主要成分, 通过肝脏实质和非实质细胞解毒, 增加的LPS破坏肝体内平衡, 从而导致Kupffer细胞活化), 和炎症级联反应上调等过程^[24]. 新兴证据表明miR-155的异常表达促进酒精性肝病的发展.

在酒精性肝病小鼠模型中发现长期酒精暴露可诱导miR-155在Kupffer细胞中的表达. 酒精性肝病中许多分子都受核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的调控, 应答时, 激活I κ B激酶复合体能使I κ B磷酸化, 然后使其降解, 这样I κ B就能与NF- κ B(他含核定位信号)脱离, NF- κ B入核与包括促存活基因和编码促炎因子、趋化因子、白细胞黏附分子的基因在内的靶标结合, 有研究^[25,26]表明通过NF- κ B活化的Kupffer细胞增加miR-155表达, 上调的miR-155诱导TLR4配体、LPS, 增加肠道通透性, 血清内毒素升高, 增加TNF- α 翻译, 从而促进酒精性肝病. Bala等^[27]也证明了miR-155表达与TNF- α 水平相关, 调控TNF- α -mRNA稳定性, 并有助于增加TNF- α 在Kupffer细胞中表达.

4 MiR-155在非酒精脂肪性肝病中的作用

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是由除酒精和其他明确的肝损伤因子导致的, 以肝实质细胞脂肪变性和脂肪储存为主要病理特征, 常与2型糖尿病、高脂血症、肥胖等代谢综合征共同出现. NAFLD疾病谱包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化, 临床大多表现为单纯性脂肪肝^[28,29].

NAFLD发病机制的研究仍不完善, Tilg等^[30]提出的“多平行打击”假说现逐步取代Day等^[31]提出的“二次打击”假说. “多平行打击”假说认为许多不同的并行进程有助于脂肪变性和肝脏炎症的发展. 肠道微生物具有穿过肠-肝轴的作用, 与胰岛素抵抗, 脂肪组织分泌的激素共同发挥作用, 进而导致能量平衡障碍和全身炎症反应, 诱发内毒素血症. 而在肝脏水平, 游离脂肪酸溢出可导致内质网应激、线粒体功能障碍和炎症反应随之激活, 并行肝脏纤维化和肝细胞再生障碍, 此外, 遗传因素也参与解释NAFLD的发病机制.

甘油三酯(triglyceride, TG)主要在肝脏合成并转移到脂肪组织进行存储, 一旦TG动态平

■ 相关报道

目前国内外文献报道较多、机制研究较为明确的是miR-155在肝细胞肝癌的作用, Kamel等确定肝癌患者血清中miR-155和凋亡的标志物(人类细胞程序性死亡蛋白-4和细胞色素C)有正相关性. 并且研究证明, 高通量下一代测序法能够检测单个miRNA, 并能区分序列非常相似的miRNA, 由此精确统计单种类型的miRNA的含量, 对将miR-155应用临床具有较大的参考价值.

■ 创新盘点

miRNAs是近年来的研究热点之一,虽然miR-155是miRNAs家庭的典型代表,但据相关文献报道miR-122占肝细胞miRNAs总数的70%,也是研究较多的miRNAs之一。目前就miR-155在肝脏方面作用机制未见有综述报道,而本文从常见的肝脏疾病进行分别论述,将近年来研究报道作一综述。

平衡被打乱,将以异位脂肪蓄积于肝脏,当脂肪积累超过5%即发生NAFLD。越来越多的证据表明,miR-155参与脂肪细胞分化、维持肝脏生理条件下TG的动态平衡、参与NAFLD的发生^[32]。众所周知,肝脏是各种物质代谢的重要场所,同样是脂质代谢(如脂肪酸、TG和胆固醇代谢)的重要场所,肝脏在脂质消化、吸收、分解、合成、储存和运输等代谢过程中起重要作用。Lin等^[33]通过荧光素酶报告基因检测证明羧酸酯酶3/TG水解酶(CES3/TGH)脂质代谢的调节是miR-155在NAFLD中的作用靶点,其直接目标是CES3的3'-UTR。Miller等^[34]指出,NAFLD的模型中增加的miR-155的表达可能起着旨在防止肝脏过度脂质积聚的临界稳态的作用,最终可导致肝损伤,加速NAFLD的进展。

5 MiR-155在肝纤维化中的作用

近年来研究^[35]发现,miRNAs与肝纤维化密切相关,参与脂肪细胞分化、肝脏代谢控制、调节脂质代谢、肝星状细胞活化等过程。miR-155在肝纤维化中起重要作用,进一步探讨其转录后多重途径的潜在调节机制,阻断相关信号传导途径可逆转此过程,被证明是一个有前途的治疗肝纤维化的策略^[36,37]。

过度的脂肪堆积引起肝细胞损伤及炎症细胞浸润,在此基础上激活肝星状细胞、高表达促纤维化因子、纤维组织过度增生是肝纤维化发病的重要机制。Fatima等^[38]指出miR-155的靶基因为肝脏脂质代谢相关基因的转录调节者肝脏X受体 α ,调节胆固醇和脂肪酸代谢,导致脂肪堆积,促进肝纤维化。Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)是一模式识别受体, Yang等^[39]研究表明miR-155由TLR配体诱导,促进炎症因子释放,通过调节肿瘤坏死因子受体相关因子6,抑制转化生长因子激活激酶1结合蛋白和pellino-1介导的TLR下游的NF- κ B途径,同时通过影响TNF- α mRNA的稳定性,增加肝星状细胞的活化,促进肝纤维化。

肝纤维化的发生除了脂质代谢失常外,最重要的是炎症反应,而肝纤维化的形成归因于不断持续放大的炎症反应引起转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的释放,促进胶原产生,增加细胞外基质。TGF- β 是导致肝纤维化最重要的细胞因子之一,而SMAD2

转录因子在TGF- β 信号传导途径中起决定性作用。Louafi等^[40]发现SMAD2是miR-155的目标基因,过表达的miR-155增加Kupffer细胞中SMAD2的表达,作用于TGF- β 信号通路,促进纤维化。Csak等^[37]提出miR-155在多个层面影响肝纤维化,通过直接和间接目标PDGF、SMAD3和C/EBP β 等发挥作用,PPAR α 是一种参与脂肪酸的摄取,储存和极低密度脂蛋白合成基因(包括*Adrp*和*Dgat2*, *Cpt1a*和*Fabp4*)的表达调节的转录因子,miR-155缺乏可减弱PPAR α 表达而影响脂肪代谢过程。

Dai等^[41]证明细胞外调节蛋白激酶1(extracellular regulated protein kinases, ERK1)信号通路可促进有丝分裂和纤维化,加速肝星状细胞的活化。在肝星状细胞和肝实质上皮细胞的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程被认为是加剧成纤维细胞转变的另一个重要的发病机制。因此,抑制EMT过程和ERK1通路可防止肝纤维化。miR-155可直接结合T细胞因子4(T cell factor 4, TCF4) mRNA的3'-UTR和血管紧张素II受体1(angiotensin II type1 receptor, AGTR1)。TCF4被确定为促进EMT的1个转录因子,AGTR1可增强ERK1信号通路,促进器官纤维化。推测TCF4和AGTR1可能是miR-155的靶基因,miR-155调控EMT过程和ERK1途径,从而促进肝纤维化。

6 MiR-155在肝细胞肝癌中的作用

肝细胞肝癌(以下简称肝癌)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,死亡率居第3位,每年有50万新发病例^[42]。miR-155是肿瘤中最常见的上调的miRNAs之一^[43],也是最早发现的致癌miRNA,最初是在儿童Burkitt's淋巴瘤中发现。目前国内外文献均提出miR-155的表达增加可促进肝癌的增殖、迁移和克隆,并且提出miR-155可能用作肝癌的预后标志物和治疗靶点,但miR-155在肝癌中的具体作用机制却存在不同的研究。

Zhang等^[44]表明miR-155通过靶向*ARID2*(肝癌一种新的肿瘤抑制基因)介导的Akt促进肝癌生长磷酸化途径,miR-155在肝癌中的表达上调,其高表达与肝癌的临床恶性程度相关,包括肿瘤的大小,高组织学分级和TNM分期。此外,miR-155下调抑制肝癌细胞增

殖, 诱导G₁期阻滞和凋亡. 相比之下, miR-155的过表达促进增殖和细胞周期过渡到S期, 抑制细胞凋亡. 胰岛素样生长因子-II (insulin-like growth factor-II, IGF-II) 在肝癌组织中上调, 并且与癌细胞增殖和血管形成^[45,46]相关. El Tayebi等^[47]提出精确的IGF轴的表达调控在肝癌中丢失, 量化的miR-155的表达在肝癌中上调, miR-155在肝癌细胞株中表达的诱导导致IGF-II和胰岛素样生长因子1型受体上调、胰岛素样生长因子结合蛋白-3下调. Huang等^[48]分析已知术后预后的肝癌患者癌旁组织miRNA的表达变化, 经分析得出miR-155和肝癌术后复发存在显著相关性, 敲除miR-155后, 肝癌细胞的生长减缓, 异种移植瘤细胞的死亡增加, 提示miR-155可用于评价肝癌预后的参考. Gerhard等^[49]与Lakner等^[50]研究表明, miR-155过表达促进肝癌细胞增殖, 抑制凋亡, 并证实miR-155的靶基因是Wnt信号通路中的结肠腺瘤性息肉病基因, 增强Wnt信号通路的活性, 导致 β -catenin在细胞核中积累, 细胞周期蛋白D1, c-myc和生存素的表达上调, 进而促进肝癌细胞的增殖和抑制凋亡. Xie等^[51]发现在肝癌组织和邻近组织, 以及感染相关的肝癌患者的非癌变组织中, miR-155的表达水平升高, miR-155通过直接靶向作用于SOX6, 下调P21/waf1/cip1通路或靶向作用于C/EBP β , 增加HepG2细胞增殖, 并用基因敲除技术降低miR-155的内源性表达, 可减少HepG2细胞的增殖.

转录激活因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)是多种细胞因子和生长因子主要的信号蛋白之一, 在调控细胞功能以及维持免疫细胞稳态起关键作用. Huffaker等^[52]研究证实STAT1的表达受到miR-155调控, 在人肝癌细胞中, miR-155过表达使SOCS1的表达受到抑制, 伴有STAT1及STAT3磷酸化水平的升高, 引起IFN下游2个靶基因黏病毒抗性蛋白A和IFN刺激基因15表达水平分别上升30%和40%^[53], 促进肝癌的进展. Su等^[54]在HepG2细胞中发现, 过表达miR-155抑制SOCS1的表达正向调节JAK-STAT信号途径, 促进HepG2细胞的STAT1和STAT3磷酸化水平, 进而加速肝癌的进展. Yan等^[55]发现, S100蛋白家族成员之一S100A4可促进细胞运动、微管蛋白聚集、增强细胞的侵袭性, 可显

著促进肝癌细胞的增殖和侵袭能力, 同时上调miR-155的表达, 抑制SOCS1的活性, 从而激活STAT3信号通路, 促进MMP9的表达, 并最终提高肝癌的侵袭能力.

7 结论

目前应用miRNAs治疗肝脏疾病的策略主要有两种, 一种是针对肝脏组织中表达下调的miRNAs, 通过转染miRNAs前体、模拟物或过表达载体以恢复其表达. 另一种策略是应用反义技术或特异的miRNAs阻遏物等分子生物学手段抑制其上调. 近年来, 抗miRNAs已成为抑制miRNAs功能的有用工具. 对于成功应用临床的关键是稳定性、安全性, 以及适当的组织和细胞类型的选择, miRNAs的调节剂通过化学修饰, 共轭和封装得到. 目前采用胆固醇缀合, 锁核酸的寡核苷酸和肽核酸(peptide nucleic acid, PNA)对miRNAs进行化学修饰, 已经被证明在体内具有抑制miRNAs功能的效力^[56,57], 并成功利用抗-miR-155-PNA治疗B细胞淋巴瘤^[58].

MiR-155在生物体内起着十分重要的作用, 参与肝脏疾病的各个环节, 不仅可用作肝脏疾病诊断的生物标志物, 而且可用于判断患者预后, 有望成为基因治疗的靶点. 然而, miR-155的作用有多基因性, 沉默的miR-155有异质性, 即使是在正常细胞也发挥作用, 其沉默的程度和范围都具有局限性, 如何在体内发挥作用, 仍需进一步研究. 以miR-155治疗肝脏疾病仍处于探索阶段, 绝大部分研究均为基础性工作, 应用于临床尚待时日^[59]. 单纯模拟或敲除miR-155, 可能会因靶基因的复杂性而致某些不良反应; 并且由于肝脏疾病自身复杂性及技术局限性, 需探讨的问题仍很多. 循环核酸的检测具有微创和可重复性, 可动态监测miR-155水平, 判断和评估患者预后, 复发风险以及抗肿瘤药物敏感性和耐药性. Kamel等^[60]确定肝癌患者血清中miR-155和凋亡的标志物(人类细胞程序性死亡蛋白-4和人细胞色素C)有正相关性. 并且有研究^[61,62]证明, 高通量下一代测序法能够检测单个miRNA, 并能区分序列非常相似的miRNAs, 由此精确统计单种类型的miRNA的含量. 但以上研究仍处于试验性阶段, 还需要对临床检验的规范性、统一性、系统性等进行更深入的研究, 建立各种疾病

应用要点

本综述主要阐述miR-155在肝脏中的作用机制, 总结了近年来有关miR-155在肝脏疾病中作用的研究, 对临床医师和研究人员有一定的参考价值, 为进一步阐明肝脏疾病的发病机制, 以及将miR-155应用于肝脏疾病的诊断和治疗提供理论依据和新思路.

名词解释

闭合环状DNA (cccDNA): 乙型肝炎病毒前基因组RNA复制的原始模板, 虽然其含量较少, 每个肝细胞内只有约5-50个拷贝, 但对乙型肝炎病毒的复制以及感染状态的建立具有十分重要的意义, 只有清除了细胞核内的cccDNA, 才能彻底清除乙型肝炎患者病毒携带状态, 是抗病毒治疗的目标; 上皮间叶转化 (EMT): 指上皮细胞失去极性, 经过细胞骨架重塑, 转变成具有迁移能力的间叶细胞的过程。近来研究认为EMT不仅存在胚胎发育过程中, 同时参与组织再生、器官纤维化以及肿瘤浸润转移。EMT能够赋予细胞多样的细胞生物学特性, 如: 迁移、浸润的能力、被诱导成干细胞、防止自身凋亡和衰老以及免疫抑制等。

miRNAs表达谱的数据库。

随着对miR-155认识的不断深入, 以miR-155为桥梁, 在肝脏疾病的诊断、发病机制和靶向治疗等方面, 将会有更广阔的应用前景。

参考文献

- Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature* 2012; 482: 347-355 [PMID: 22337054 DOI: 10.1038/nature10888]
- Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA. *Cell* 2013; 153: 516-519 [PMID: 23622238 DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.003]
- Soma M, Maeda Y, Kasakura S, Yabe H. MicroRNAs: Processing, Maturation, Target Recognition and Regulatory Functions. *Mol Cell Pharmacol* 2011; 3: 83-92 [PMID: 22468167]
- Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. *Theranostics* 2015; 5: 1122-1143 [PMID: 26199650 DOI: 10.7150/thno.11543]
- Olena AF, Patton JG. Genomic organization of microRNAs. *J Cell Physiol* 2010; 222: 540-545 [PMID: 20020507 DOI: 10.1002/jcp.21993]
- Zeng FR, Tang LJ, He Y, Garcia RC. An update on the role of miRNA-155 in pathogenic microbial infections. *Microbes Infect* 2015; 17: 613-621 [PMID: 26072128 DOI: 10.1016/j.micinf.2015.05.007]
- Tili E, Croce CM, Michaille JJ. miR-155: on the crosstalk between inflammation and cancer. *Int Rev Immunol* 2009; 28: 264-284 [PMID: 19811312 DOI: 10.1080/08830180903093796]
- Calame K. MicroRNA-155 function in B Cells. *Immunity* 2007; 27: 825-827 [PMID: 18093533 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.11.010]
- Zhou H, Huang X, Cui H, Luo X, Tang Y, Chen S, Wu L, Shen N. miR-155 and its star-form partner miR-155* cooperatively regulate type I interferon production by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood* 2010; 116: 5885-5894 [PMID: 20852130 DOI: 10.1182/blood-2010-04-280156]
- Gracias DT, Stelekati E, Hope JL, Boesteanu AC, Doering TA, Norton J, Mueller YM, Fraietta JA, Wherry EJ, Turner M, Katsikis PD. The microRNA miR-155 controls CD8(+) T cell responses by regulating interferon signaling. *Nat Immunol* 2013; 14: 593-602 [PMID: 23603793 DOI: 10.1038/ni.2576]
- Vigorito E, Kohlhaas S, Lu D, Leyland R. miR-155: an ancient regulator of the immune system. *Immunol Rev* 2013; 253: 146-157 [PMID: 23550644 DOI: 10.1111/imr.12057]
- Podsiad A, Standiford TJ, Ballinger MN, Eakin R, Park P, Kunkel SL, Moore BB, Bhan U. MicroRNA-155 regulates host immune response to postviral bacterial pneumonia via IL-23/IL-17 pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2016; 310: L465-L475 [PMID: 26589478 DOI: 10.1152/ajplung.00224.2015]
- Cullen BR. MicroRNAs as mediators of viral evasion of the immune system. *Nat Immunol* 2013; 14: 205-210 [PMID: 23416678 DOI: 10.1038/ni.2537]
- Szabo G, Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat*

- Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 542-552 [PMID: 23689081 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.87]
- Cheng YQ, Ren JP, Zhao J, Wang JM, Zhou Y, Li GY, Moorman JP, Yao ZQ. MicroRNA-155 regulates interferon- γ production in natural killer cells via Tim-3 signalling in chronic hepatitis C virus infection. *Immunology* 2015; 145: 485-497 [PMID: 25772938 DOI: 10.1111/imm.12463]
- Bala S, Tilahun Y, Taha O, Alao H, Kodys K, Catalano D, Szabo G. Increased microRNA-155 expression in the serum and peripheral monocytes in chronic HCV infection. *J Transl Med* 2012; 10: 151 [PMID: 22846613 DOI: 10.1186/1479-5876-10-151]
- Bala S, Tilahun Y, Taha O, Alao H, Kodys K, Catalano D, Szabo G. Increased microRNA-155 expression in the serum and peripheral monocytes in chronic HCV infection. *J Transl Med* 2012; 10: 151 [PMID: 22846613 DOI: 10.1186/1479-5876-10-151]
- El-Ekiaby N, Hamdi N, Negm M, Ahmed R, Zekri AR, Esmat G, Abdelaziz AI. Repressed induction of interferon-related microRNAs miR-146a and miR-155 in peripheral blood mononuclear cells infected with HCV genotype 4. *FEBS Open Bio* 2012; 2: 179-186 [PMID: 23650597 DOI: 10.1016/j.fob.2012.07.005]
- Liu WH, Yeh SH, Chen PJ. Role of microRNAs in hepatitis B virus replication and pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1809: 678-685 [PMID: 21565290 DOI: 10.1016/j.bbagr.2011.04.008]
- Imaizumi T, Tanaka H, Tajima A, Yokono Y, Matsumiya T, Yoshida H, Tsuruga K, Aizawa-Yashiro T, Hayakari R, Inoue I, Ito E, Satoh K. IFN- γ and TNF- α synergistically induce microRNA-155 which regulates TAB2/IP-10 expression in human mesangial cells. *Am J Nephrol* 2010; 32: 462-468 [PMID: 20948191 DOI: 10.1159/000321365]
- O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 1604-1609 [PMID: 17242365 DOI: 10.1073/pnas.0610731104]
- Yuhaz Y, Berent E, Ashkenazi S. Effect of nitric oxide on microRNA-155 expression in human hepatic epithelial cells. *Inflamm Res* 2014; 63: 591-596 [PMID: 24687397 DOI: 10.1007/s00011-014-0730-8]
- Wang HJ, Gao B, Zakhari S, Nagy LE. Inflammation in alcoholic liver disease. *Annu Rev Nutr* 2012; 32: 343-368 [PMID: 22524187 DOI: 10.1146/annurev-nutr-072610-145138]
- Lippai D, Bala S, Catalano D, Kodys K, Szabo G. Micro-RNA-155 deficiency prevents alcohol-induced serum endotoxin increase and small bowel inflammation in mice. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2217-2224 [PMID: 25156614 DOI: 10.1111/acer.12483]
- Bala S, Marcos M, Kodys K, Csak T, Catalano D, Mandrekar P, Szabo G. Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease. *J Biol Chem* 2011; 286: 1436-1444 [PMID: 21062749 DOI: 10.1074/jbc.M110.145870]

- 26 McDaniel K, Herrera L, Zhou T, Francis H, Han Y, Levine P, Lin E, Glaser S, Alpini G, Meng F. The functional role of microRNAs in alcoholic liver injury. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 197-207 [PMID: 24400890 DOI: 10.1111/jcmm.12223]
- 27 Bala S, Szabo G. MicroRNA Signature in Alcoholic Liver Disease. *Int J Hepatol* 2012; 2012: 498232 [PMID: 22518321 DOI: 10.1155/2012/498232]
- 28 Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 171-180 [PMID: 15712657]
- 29 Liu W, Cao H, Yan J, Huang R, Ying H. 'Micro-managers' of hepatic lipid metabolism and NAFLD. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2015; 6: 581-593 [PMID: 26198708 DOI: 10.1002/wrna.1295]
- 30 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]
- 31 Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845 [PMID: 9547102]
- 32 Chen Y, Siegel F, Kipschull S, Haas B, Fröhlich H, Meister G, Pfeifer A. miR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit. *Nat Commun* 2013; 4: 1769 [PMID: 23612310 DOI: 10.1038/ncomms2742]
- 33 Lin X, Jia J, Du T, Li W, Wang X, Wei J, Lin X, Zeng H, Yao L, Chen X, Zhuang J, Weng J, Liu Y, Lin J, Wu Q, Wang W, Yao K, Xu K, Xiao D. Overexpression of miR-155 in the liver of transgenic mice alters the expression profiling of hepatic genes associated with lipid metabolism. *PLoS One* 2015; 10: e0118417 [PMID: 25799309 DOI: 10.1371/journal.pone.0118417]
- 34 Miller AM, Gilchrist DS, Nijjar J, Araldi E, Ramirez CM, Lavery CA, Fernández-Hernando C, McInnes IB, Kurowska-Stolarska M. MiR-155 has a protective role in the development of non-alcoholic hepatosteatosis in mice. *PLoS One* 2013; 8: e72324 [PMID: 23991091 DOI: 10.1371/journal.pone.0072324]
- 35 Sayed D, Abdellatif M. MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev* 2011; 91: 827-887 [PMID: 21742789 DOI: 10.1152/physrev.00006.2010]
- 36 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
- 37 Csak T, Bala S, Lippai D, Kodys K, Catalano D, Iracheta-Vellve A, Szabo G. MicroRNA-155 Deficiency Attenuates Liver Steatosis and Fibrosis without Reducing Inflammation in a Mouse Model of Steatohepatitis. *PLoS One* 2015; 10: e0129251 [PMID: 26042593 DOI: 10.1371/journal.pone.0129251]
- 38 Fatima A, Waters S, O'Boyle P, Seoighe C, Morris DG. Alterations in hepatic miRNA expression during negative energy balance in postpartum dairy cattle. *BMC Genomics* 2014; 15: 28 [PMID: 24428929 DOI: 10.1186/1471-2164-15-28]
- 39 Yang LL, Liu JQ, Bai XZ, Fan L, Han F, Jia WB, Su LL, Shi JH, Tang CW, Hu DH. Acute downregulation of miR-155 at wound sites leads to a reduced fibrosis through attenuating inflammatory response. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 453: 153-159 [PMID: 25264197 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.09.077]
- 40 Louafi F, Martinez-Nunez RT, Sanchez-Elsner T. MicroRNA-155 targets SMAD2 and modulates the response of macrophages to transforming growth factor- β . *J Biol Chem* 2010; 285: 41328-41336 [PMID: 21036908 DOI: 10.1074/jbc.M110.146852]
- 41 Dai W, Zhao J, Tang N, Zeng X, Wu K, Ye C, Shi J, Lu C, Ning B, Zhang J, Lin Y. MicroRNA-155 attenuates activation of hepatic stellate cell by simultaneously preventing EMT process and ERK1 signalling pathway. *Liver Int* 2015; 35: 1234-1243 [PMID: 25142507 DOI: 10.1111/liv.12660]
- 42 Tang B, Li Y, Zhao L, Yuan S, Wang Z, Li B, Chen Q. Stable isotope dimethyl labeling combined with LTQ mass spectrometric detection, a quantitative proteomics technology used in liver cancer research. *Biomed Rep* 2013; 1: 549-554 [PMID: 24648984 DOI: 10.3892/br.2013.100]
- 43 Higgs G, Slack F. The multiple roles of microRNA-155 in oncogenesis. *J Clin Bioinforma* 2013; 3: 17 [PMID: 24073882 DOI: 10.1186/2043-9113-3-17]
- 44 Zhang L, Wang W, Li X, He S, Yao J, Wang X, Zhang D, Sun X. MicroRNA-155 promotes tumor growth of human hepatocellular carcinoma by targeting ARID2. *Int J Oncol* 2016; 48: 2425-2434 [PMID: 27035278 DOI: 10.3892/ijo.2016.3465]
- 45 Bae MH, Lee MJ, Bae SK, Lee OH, Lee YM, Park BC, Kim KW. Insulin-like growth factor II (IGF-II) secreted from HepG2 human hepatocellular carcinoma cells shows angiogenic activity. *Cancer Lett* 1998; 128: 41-46 [PMID: 9652791]
- 46 Lahm H, Gittner K, Krebs O, Sprague L, Deml E, Oesterle D, Hoeflich A, Wanke R, Wolf E. Diethylnitrosamine induces long-lasting re-expression of insulin-like growth factor II during early stages of liver carcinogenesis in mice. *Growth Horm IGF Res* 2002; 12: 69-79 [PMID: 12127304]
- 47 El Tayebi HM, Waly AA, Assal RA, Hosny KA, Esmat G, Abdelaziz AI. Transcriptional activation of the IGF-II/IGF-1R axis and inhibition of IGFBP-3 by miR-155 in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 10: 3206-3212 [PMID: 26722313 DOI: 10.3892/ol.2015.3725]
- 48 Huang YH, Lin KH, Chen HC, Chang ML, Hsu CW, Lai MW, Chen TC, Lee WC, Tseng YH, Yeh CT. Identification of postoperative prognostic microRNA predictors in hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e37188 [PMID: 22629365 DOI: 10.1371/journal.pone.0037188]
- 49 Gerhard GS, DiStefano JK. Micro RNAs in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015; 7: 226-234 [PMID: 25729477 DOI: 10.4254/wjh.v7.i2.226]
- 50 Lakner AM, Bonkovsky HL, Schrum LW. microRNAs: fad or future of liver disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2536-2542 [PMID: 21633658 DOI: 10.3748/wjg.v17.i20.2536]
- 51 Xie Q, Chen X, Lu F, Zhang T, Hao M, Wang Y, Zhao J, McCrae MA, Zhuang H. Aberrant expression of microRNA 155 may accelerate cell

同行评价

miR-155是一个与炎症及自身免疫性疾病的发生发展相关的多功能基因,近年来得到广泛研究。本综述从miR-155的生物合成及功能,将miR-155与肝脏疾病的作用分别进行总结,条理清楚,论述简明,报道新颖,具有一定的临床意义。

- proliferation by targeting sex-determining region Y box 6 in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 2431-2442 [PMID: 21989846 DOI: 10.1002/cncr.26566]
- 52 Huffaker TB, O'Connell RM. miR-155-SOCS1 as a Functional Axis: Satisfying the Burden of Proof. *Immunity* 2015; 43: 3-4 [PMID: 26200005 DOI: 10.1016/j.immuni.2015.06.020]
- 53 Kutty RK, Nagineni CN, Samuel W, Vijayasathya C, Hooks JJ, Redmond TM. Inflammatory cytokines regulate microRNA-155 expression in human retinal pigment epithelial cells by activating JAK/STAT pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 402: 390-395 [PMID: 20950585 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.10.042]
- 54 Su C, Hou Z, Zhang C, Tian Z, Zhang J. Ectopic expression of microRNA-155 enhances innate antiviral immunity against HBV infection in human hepatoma cells. *Virol J* 2011; 8: 354 [PMID: 21762537 DOI: 10.1186/1743-422X-8-354]
- 55 Yan XL, Jia YL, Chen L, Zeng Q, Zhou JN, Fu CJ, Chen HX, Yuan HF, Li ZW, Shi L, Xu YC, Wang JX, Zhang XM, He LJ, Zhai C, Yue W, Pei XT. Hepatocellular carcinoma-associated mesenchymal stem cells promote hepatocarcinoma progression: role of the S100A4-miR155-SOCS1-MMP9 axis. *Hepatology* 2013; 57: 2274-2286 [PMID: 23316018 DOI: 10.1002/hep.26257]
- 56 Fabani MM, Abreu-Goodger C, Williams D, Lyons PA, Torres AG, Smith KG, Enright AJ, Gait MJ, Vigorito E. Efficient inhibition of miR-155 function in vivo by peptide nucleic acids. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 4466-4475 [PMID: 20223773 DOI: 10.1093/nar/gkq160]
- 57 Lennox KA, Behlke MA. Chemical modification and design of anti-miRNA oligonucleotides. *Gene Ther* 2011; 18: 1111-1120 [PMID: 21753793 DOI: 10.1038/gt.2011.100]
- 58 Babar IA, Cheng CJ, Booth CJ, Liang X, Weidhaas JB, Saltzman WM, Slack FJ. Nanoparticle-based therapy in an in vivo microRNA-155 (miR-155)-dependent mouse model of lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E1695-E1704 [PMID: 22685206 DOI: 10.1073/pnas.1201516109]
- 59 Unlu S, Tang S, Wang E, Martinez I, Tang D, Bianchi ME, Zeh HJ, Lotze MT. Damage associated molecular pattern molecule-induced microRNAs (DAMPmiRs) in human peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One* 2012; 7: e38899 [PMID: 22745684 DOI: 10.1371/journal.pone.0038899]
- 60 Kamel RR, Amr KS, Afify M, Elhosary YA, Hegazy AE, Fahim HH, Ezzat WM. Relation between microRNAs and Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma. *Open Access Maced J Med Sci* 2016; 4: 31-37 [PMID: 27275325 DOI: 10.3889/oamjms.2016.038]
- 61 Metzker ML. Sequencing technologies - the next generation. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 31-46 [PMID: 19997069 DOI: 10.1038/nrg2626]
- 62 Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 358-369 [PMID: 22510765 DOI: 10.1038/nrg3198]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

