

# MicroRNA-146 与肿瘤

肖文杰, 崔德威

广东医学院附属医院, 广东 湛江 524000

关键词: 微小核糖核酸; 微小核糖核酸-146; 肿瘤; 核因子- $\kappa$ B

中图分类号: R 730.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)11-1519-03

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类长度约为 21 ~ 23 个核苷酸(nucleotide, nt)的内源性小单链非编码 RNA,在机体进化过程中高度保守,通过转录后调节机制参与机体各器官的生物学功能。miRNAs 介导的基因表达在维持正常的细胞周期、分化、凋亡、代谢等方面发挥着作用<sup>[1]</sup>。成熟的 miRNA 通过完全或不完全互补 3'端 UTR 片段与靶 mRNA 结合<sup>[2]</sup>,其互补性主要取决于 miRNA 5'端的第 2 位到第 8 位核苷酸序列(seed sequence)。miRNA 的作用方式主要有三种,一是靶 mRNA 与 miRNA 互补程度高,通过与靶目标 mRNA 结合后降解靶 mRNA,这种方式多见于植物中;二是当靶 mRNA 与 miRNA 不完全互补时可通过抑制靶 mRNA 的翻译来发挥其生物学作用,动物中常见此种方式,另外,极少部分植物也通过这种方式抑制靶 mRNA;三是结合抑制,即同时具有前两种作用方式<sup>[3]</sup>。一种 miRNA 可以同时调控多种 mRNA 的表达,而一种基因的表达也同时受到多种 miRNA 的调控。这种高度复杂的调控机制使 miRNA 能更好地协调生命活动过程。

miRNA-146 家族包括 miR-146a 和 miR-146b 两个亚型,它们有功能相同的靶基因,但又有分别各自调控的靶序列。目前对多种肿瘤的研究证实了 miRNA-146 与肿瘤的发生发展密切相关,它参与到细胞增殖、凋亡、转移以及免疫反应等多个生物学进程。核因子(nuclear factor kappa B, NF)- $\kappa$ B 通路被认为是 miRNA-146 的下游靶点,参与 miRNA-146 调控多种肿瘤的生物学进程。本文就 miRNA-146 在甲状腺癌、乳腺癌、胰腺癌、胃癌、口腔癌等肿瘤中的研究现状做一综述。

## 1 miRNA-146 的基因结构和生物特性

miRNA-146 是 miRNA 家族中的一员,包括两个进化保守的亚型:miRNA-146a(miR-146a)和 miRNA-146b(miR-146b)。miR-146a 染色体定位在 5q33,miR-146b 染色体定位在 10q24,二者仅在羟基端的倒数第 2 个碱基有差异。

miRNAs 是 miRNA 基因编码的产物。细胞核内,编码 miRNA 的基因先被 RNA 聚合酶 II 转录为原初 miRNA(primary miRNA),RNA 聚合酶 III Droscha 和辅助蛋白 Pasha/DGCR8 组成的复合物对 pri-miRNA 内的茎环结构识别和切割,形成前体 miRNA(pre-miRNA),然后 pre-miRNA

被依赖于 Ran-GTP 依赖的转运蛋白 Exportin 5 迅速转移至细胞质中<sup>[4]</sup>,RNA 聚合酶 III Dicer 和辅助蛋白 TRBP/AGO2 组成的复合物对其进一步切割<sup>[5]</sup>,形成 miRNA 的双链复合体,双链体解旋形成成熟的 miRNA,RNA 诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)与其结合形成 miRISC 复合物并与 3'UTR 区结合。

2006 年,Taganov 等<sup>[6]</sup>研究发现在人类单核细胞中,miR-146a 和 miR-146b 均能被脂多糖(LPS)诱导发生反应,但最终只有 miR-146a 会转变成成熟形式。NF- $\kappa$ B 在 miR-146a 的启动子区有结合位点,LPS 等可通过激活 NF- $\kappa$ B 从而诱导表达 miR-146a,NF- $\kappa$ B 信号通路的激活使 miR-146a 表达上调,Toll 样受体(TLR)、肿瘤坏死因子受体(TNFR)、白细胞介素 1 受体(IL-1R)、NF- $\kappa$ B 受体活化因子(RANK)等均是 NF- $\kappa$ B 通路激活剂,此信号通路的正反馈调节因子如白介素-1 受体相关激酶 1(IRAK1)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)均是 miR-146a 的靶基因。目前,对甲状腺癌、乳腺癌、胰腺癌、口腔鳞状细胞癌(OSCC)等多种肿瘤的研究结果均支持 miR-146a 通过 NF- $\kappa$ B 信号通路参与到肿瘤的发生发展进程中<sup>[7-10]</sup>。

## 2 miRNA-146 与肿瘤

2011 年,Zhao 等<sup>[11]</sup>在研究 miR-146a 敲除的 C57BL/6 小鼠髓系肿瘤的实验中发现小鼠组织 NF- $\kappa$ B 调节基因的表达明显升高,而当敲除 p50 时肿瘤的形成被抑制。Xu 等<sup>[12]</sup>证实 miR-146a 能够抑制激素非依赖前列腺癌细胞的增殖及迁移能力,使其对化疗药的敏感性增加,同时也能降低前列腺癌易感性。目前众多研究结果对 miR-146 在各种肿瘤中所起的作用尚未达成一致意见。

2.1 miR-146 与甲状腺癌 miR-146a 在不同病理类型的甲状腺肿瘤中的表达水平均有不同程度的增高,但是不同类型的肿瘤中 miR-146a 对肿瘤发生、发展以及药物敏感性等方面的影响并不完全相同。在未分化癌及间变性甲状腺癌中 miR-146a 表达上调,并且通过 NF- $\kappa$ B 通路参与甲状腺癌的发生<sup>[7,13]</sup>。Pacifco 等<sup>[7]</sup>在甲状腺未分化癌细胞中通过转染抑制 NF- $\kappa$ B 表达后,miR-146a 的表达下调 5 倍,miR-146a 对未分化癌细胞的生长并无作用,但是能影响肿瘤细胞集落形成以及对顺铂的敏感性;在间变性甲状腺癌中 miR-146a 的表达水平增高是 NF- $\kappa$ B 依赖性的,抑制 miR-146a 的表达可以使肿瘤细胞致瘤性和侵袭力下降;在乳头状甲状腺癌(PTC)中 miR-

146b 表达水平增高相较于 miR-146a 更为明显。Sun 等<sup>[14]</sup> 利用 RT-PCR 对 128 例 PTC 病人的肿瘤组织和外周血进行检测, 并通过与 120 例结节性甲状腺肿病人和 120 例正常人作对比, 发现肿瘤病人组中 miR-146a 和 miR-146b 的水平较结节性甲状腺肿病人和正常人表达均升高, miR-146a 的表达水平与性别、颈淋巴结转移、多发性、远处转移以及 TNM 分期等因素有关, 而 miR-146b 与女性、远处转移以及 TNM 分期显著相关, miR-146a 和 miR-146b 的表达上调与 PTC 的恶化有关。

2.2 miR-146 与乳腺癌 在乳腺癌的一系列研究中, miR-146a/b 均被证实对乳腺癌的侵袭及远处转移有明显的抑制作用。Bhaumik<sup>[8]</sup> 及同事在具有高度转移性的人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系中发现 miR-146a/b 的表达与对 NF- $\kappa$ B 通路的下调相关, miR-146a/b 能显著下调 IRAK1 及 TRAF6, 而这两个因子正调控 NF- $\kappa$ B 通路的活性, 因此, 他们认为 miR-146a/b 可以通过下调 NF- $\kappa$ B 来抑制乳腺癌的转移和侵袭。2009 年 Hurst 等<sup>[15]</sup> 通过将 miR-146a/b 转染进入 MDA-MB-231 细胞中, 发现转染后人表皮生长因子受体 (EGFR) 的表达上调, 在体外有明显的抑制侵袭及转移的作用, 而乳腺癌的转移抑制试验也证实 miR-146a 和 miR-146b 均能抑制乳腺癌的肺部转移 (转移抑制率分别是 69% 和 84%)。刘丹等<sup>[16]</sup> 发现在 MDA-MB-231/TR 细胞中 miR-146a 可以通过上调 IRAK-1 的表达来改变 NF- $\kappa$ B 的活化水平, 最终影响细胞的迁移。

2.3 miR-146 与胰腺癌 胰腺癌中 miR-146a 的表达水平, 不同实验室的结果并不一致。崔鹏等<sup>[17]</sup> 通过对 14 例胰腺癌标本的基因芯片结果分析表明胰腺癌中 miR-146a 的表达显著高于胰腺良性病变组织。而 Li 等<sup>[9]</sup> 研究发现 miR-146a 在胰腺癌细胞表达较正常胰腺细胞明显减少, 转染 miR-146a 后胰腺癌细胞的侵袭能力被抑制, 同时伴随着 EGFR、IRAK-1 等基因的下调。将胰腺癌细胞用二喹啉甲烷或异黄酮素处理后, miR-146a 的表达增多, 引起 EGFR、转移相关基因-2 (MTA-2)、IRAK-1 以及 NF- $\kappa$ B 的下调, 最终抑制胰腺癌细胞的侵袭。细胞学实验也揭示了 EGFR、MTA-2、IRAK-1、I $\kappa$ -B $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B 等转录因子能抑制胰腺癌的转移, 通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路抑制肿瘤细胞转移。miR-146a 在胰腺癌中的双重作用可能与胰腺癌组织的 TNM 分期有关, 即胰腺癌发生发展过程的不同阶段中, miR-146a 所启动的分子机制不完全相同。

2.4 miR-146 与胃癌 Kogo 等<sup>[18]</sup> 对 90 例临床胃癌样本进行检测, 发现其中 miR-146a 的水平较相应的非癌变组织显著降低, miR-146a 的低表达与淋巴结转移及静脉浸润有关, 且可以作为一个影响总生存率的独立因素。2012 年, Hou 等<sup>[19]</sup> 收集 43 例胃癌标本, 用基因芯片检测 miR-146a 的表达, 发现大部分肿瘤组织中 miR-146a 表达明显下降, 他们猜测肿瘤的大小以及分化程度可能会对 miR-146a 的表达异常造成影响, miR-146a 表达升高病人的总生存时间比低表达的显著延长。他们还发现 MKN-45 胃癌细胞中, 转染 miR-146a 后抑制细胞增殖, 并且转染诱导的细胞凋亡比例大于阴性对照组。因此他们得出 miR-146a 是胃癌的抑制基因, 并且 miR-146a 的表达下调对胃癌的生长及转移有促进作用。Xiao 等<sup>[20]</sup> 在胃癌的研究也证实了体外实验中 miR-146a 的表达异常能促进细胞

增殖, 他们认为 miR-146a 在胃癌的进程中起作用是通过调节细胞增殖和细胞凋亡来实现的。

2.5 miR-146 与口腔癌 Scapoli 等<sup>[21]</sup> 用 15 例 OSCC 患者标本 (7 例有淋巴结转移, 8 例没有淋巴结转移) 作基因芯片检测, 发现有 13 种 miRNA 表达升高以及 6 种 miRNA 表达降低, 其中 miR-146b 的表达显著升高。miR-146 在 OSCC 的发展进程中起关键性的作用, 无淋巴结转移组 miR-146 过表达, 有淋巴结转移组则表达减少, 并且同时也发现 miR-146a 的表达水平与肿瘤的早期转移相关, 这一结果提示 miR-146 可能参与到 OSCC 的淋巴结转移进程。

### 3 展望

目前对 miR146 的研究均显示其与多种常见及高发病率肿瘤的发生、发展及转移进程密切相关, 然而其具体的作用机制还有待继续深入的研究。怎样更加精确地预测其靶基因, miR-146 与靶基因相互作用时又有哪些其他的基因以及酶类参与, 它们在整个生物学进程中的表达情况如何, 它们如何发挥其功能? 随着生物信息学和 miRNA 基因芯片技术的推广应用, 我们有理由相信, 深化对 miR-146 的研究必将为肿瘤的早期诊断、治疗及预后判断提供新的思路。

### 参考文献

- [1] Tili E, Michaille JJ, Costinean S, et al. MicroRNAs, the immune system and rheumatic disease [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4 (10): 534 - 541.
- [2] Chua JH, Armugam A, Jeyaseelan K. MicroRNAs: biogenesis, function and applications [J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2009, 11 (2): 189 - 199.
- [3] Doench JG, Sharp PA. Specificity of microRNA target selection in translational repression [J]. *Genes Dev*, 2004, 18 (5): 504 - 511.
- [4] Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs [J]. *Genes Dev*, 2003, 17 (24): 3011 - 3016.
- [5] Chandrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E, et al. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing [J]. *Nature*, 2005, 436 (7051): 740 - 744.
- [6] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF-kappa B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103 (33): 12481 - 12486.
- [7] Pacifico F, Crescenzi E, Mellone S, et al. Nuclear factor-kappa B contributes to anaplastic thyroid carcinomas through up-regulation of miR-146a [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (3): 1421 - 1430.
- [8] Bhaumik D, Scott GK, Schokrpur S, et al. Expression of microRNA-146 suppresses NF-kappaB activity with reduction of metastatic potential in breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2008, 27 (42): 5643.
- [9] Li Y, Vandenberg TG 2nd, Wang Z, et al. miR-146a suppresses invasion of pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (4): 1486 - 1495.

- [9] 张玉明, 张玉良, 孙正水. 中医辨证配合手法治疗盘源性腰痛 [J]. 中医正骨, 2007, 19(9): 48.
- [10] 马建, 张中, 江中潮, 等. 椎间盘源性腰痛中医辨证分型研究 [J]. 中国运动医学杂志, 2013, 32(3): 221-225.
- [11] 司学军, 宓士军, 孙敬宇, 等. 骨增痹症胶囊治疗椎间盘源性下腰痛临床观察 [J]. 河北中医, 2010, 32(9): 1313-1314.
- [12] 郑海伟, 孙玉燕. 加味阳和汤治疗椎间盘源性下腰痛 67 例 [J]. 中国民间疗法, 2011, 19(7): 42.
- [13] 庄汝杰, 潘子毅, 赵立来. 自拟腰痛方治疗盘源性腰痛疗效观察 [J]. 中医正骨, 2009, 21(5): 35, 37.
- [14] 彭家龙, 肖强兵. 风湿骨痛药酒药槌外治法治疗椎间盘源性下腰痛临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(4): 24-25.
- [15] 李建萍, 姚永年, 干霞曼. 特色水药罐治疗椎间盘源性腰痛 32 例 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(4): 46-48.
- [16] 佟德民, 邢士新, 任锡禄, 等. 中药蜡疗治疗椎间盘源性腰痛的临床观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(2): 115-116, 119.
- [17] 邓强, 董万涛, 李盛华. "三部"理筋手法治疗椎间盘源性下腰痛 145 例 [J]. 西部中医药, 2012, 25(1): 16-18.
- [18] 陈小珍, 唐萌芽, 倪慧英, 等. 综合疗法治疗盘源性腰痛临床疗效观察 [J]. 中医正骨, 2014, 26(5): 46-48.
- [19] 唐修宇, 唐雪勇. 中药内服结合热罨包治疗寒湿痹阻型椎间盘源性腰痛 18 例 [J]. 中医外治杂志, 2014, 23(2): 17-18.
- [20] 傅磊鑫. 药酒治疗椎间盘源性腰腿痛 86 例 [J]. 江苏中医药, 2003, 24(9): 41.
- [21] 李天骄, 李翔, 王诗忠. 健身气功易筋经特定动作治疗下腰痛的表面肌电研究 [J]. 福建中医药, 2011, 42(6): 11-12.
- [22] Andersson GB, Mekhail NA, Block JE. Treatment of intractable discogenic low back pain. A systematic review of spinal fusion and intradiscal electrothermal therapy (IDET) [J]. Pain Physician, 2006, 9(3): 237-248.
- [23] Hart L. Exercise therapy for nonspecific low back pain; a meta-analysis [J]. Clin J Sport Med, 2006, 16(2): 189-190.
- [24] 董宪传, 王莉, 杨永菊, 等. 脊柱核心稳定肌训练治疗椎间盘源性下腰痛疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(3): 489-491.
- [25] 彭宝淦, 侯树勋, 吴闻文, 等. 椎间盘内亚甲蓝注射治疗椎间盘源性下腰痛 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86(11): 782-784.
- [26] 唐元章, 卞晶晶, 倪家骥. 交感神经在椎间盘源性疼痛中作用的研究进展 [J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(1): 41-44.
- [27] 彭世端, 侯胜稳. 经皮射频热凝治疗椎间盘源性下腰痛 106 例 [J]. 中国当代医药, 2011, 18(36): 184, 186.
- [28] 刘丰, 赵红, 陈海丹. 微创手术治疗椎间盘源性腰痛临床应用进展 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30(8): 1179-1181.
- [29] 弓臣, 潘贵超, 石可松, 等. PLDD 治疗椎间盘源性疼痛不同年龄段的疗效观察 [J]. 中国社区医师, 2014, 16(16): 46-47.
- [30] 倪家骥. 胶原酶化学溶解术应重视椎间盘源性炎症的治疗 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2006, 12(2): 128.
- [31] 刘宪义, 李淳德, 孙浩林, 等. 椎间盘源性痛——射频消融术和椎间孔镜下椎间盘摘除术的疗效对比 [J]. 脊柱外科杂志, 2012, 10(5): 277-279.
- [32] 刘潇, 段早辉, 徐志涛, 等. 经皮穿刺腰椎间盘摘除术治疗慢性椎间盘源性下腰痛 [J]. 介入放射学杂志, 2005, 14(3): 284-286.
- [33] 王磊, 谢林. 椎间盘源性腰痛的现代认识及治疗进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(13): 1472-1474.
- [34] 刘焯文, 侯伟光, 周强, 等. PLIF 术式与 PELD 术式治疗椎间盘源性腰痛疗效比较分析 [J]. 四川医学, 2014, 35(3): 293-295.
- [35] 庄颖, 陈建明, 李长青, 等. 新型组织工程椎间盘复合体的构建 [J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(3): 671.
- [36] 翁浩, 刘阳, 周昭文. McKenzie 技术治疗椎间盘源性下腰痛的临床效果 [J]. 中国康复理论与实践, 2014, 20(4): 374-377.
- [37] 梁晓红, 张新根, 徐广涛, 等. 骶管滴注联合小针刀治疗椎间盘源性腰腿痛的疗效观察 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2011, 40(1): 90-93.
- [38] 郭团茂, 史朝瑞, 行艳丽, 等. 椎间盘源性下腰痛的发病机制及影像学研究进展 [J]. 临床误诊误治, 2013, 26(3): 103-105.

收稿日期: 2015-06-05 修回日期: 2015-06-30 编辑: 王国品

(上接第 1520 页)

- [10] Hung SP, Liu CJ, Chou CS, et al. miR-146a enhances the oncogenicity of oral carcinoma by concomitant targeting of the IRAK1, TRAF6 and NUMB genes [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79926.
- [11] Zhao JL, Rao DS, Boldin MP, et al. NF-kappaB dysregulation in microRNA-146a-deficient mice drives the development of myeloid malignancies [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(22): 9184.
- [12] Xu B, Feng NH, Li PC, et al. A functional polymorphism in Pre-miR-146a gene is associated with prostate cancer risk and mature miR-146a expression in vivo [J]. Prostate, 2010, 70(5): 467-472.
- [13] Wang JC, Bennett MR. Nuclear factor-kappa B-mediated regulation of telomerase; the Myc link [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(12): 2327-2328.
- [14] Sun M, Fang S, Li W, et al. Associations of miR-146a and miR-146b expression and clinical characteristics in papillary thyroid carcinoma [J]. Cancer Biomark, 2015, 15(1): 33-40.
- [15] Hurst DR, Edmonds MD, Scott GK, et al. Breast cancer metastasis suppressor 1 up-regulates miR-146, which suppresses breast cancer metastasis [J]. Cancer Res, 2009, 69(4): 1279-1283.
- [16] 刘丹, 姜明红, 刘敏, 等. MiR-146a 调节 TRAIL 不敏感的乳腺癌细胞迁移及其分子机制 [J]. 基础医学与临床, 2013, 33(7): 881-887.
- [17] 崔鹏, 区金锐, 简志祥, 等. miR-146a 在胰腺癌组织中的表达及临床意义 [J]. 岭南现代临床外科, 2013, 13(1): 18-21, 28.
- [18] Kogo R, Mimori K, Tanaka F, et al. Clinical significance of miR-146a in gastric cancer cases [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(13): 4277-4284.
- [19] Hou Z, Xie L, Yu L, et al. MicroRNA-146a is down-regulated in gastric cancer and regulates cell proliferation and apoptosis [J]. Med Oncol, 2012, 29(2): 886-892.
- [20] Xiao B, Zhu ED, Li N, et al. Increased miR-146a in gastric cancer directly targets SMAD4 and is involved in modulating cell proliferation and apoptosis [J]. Oncol Rep, 2012, 27(2): 559-566.
- [21] Scapoli L, Palmieri A, Lo Muzio L, et al. MicroRNA expression profiling of oral carcinoma identifies new markers of tumor progression [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2010, 23(4): 1229-1234.

收稿日期: 2015-06-07 编辑: 王国品