

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.09.041

慢性髓系白血病伊马替尼耐药相关 miRNA 的研究进展

陈 晨 综述, 李 卫[△] 审校

(广西医科大学第一附属医院儿科, 南宁 530021)

[关键词] 微 RNA; 慢性髓系白血病; 伊马替尼; 耐药性

[中图分类号] R733.72

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)09-1277-04

慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是一类以 BCR-ABL 酪氨酸激酶原癌蛋白表达为特征的骨髓增殖性肿瘤, CML 患者存在 Ph 染色体易位, 22 号染色体上的裂点簇集基因(BCR)融合到 9 号染色体的 ABL-1 基因上, 能够产生 BCR-ABL 融合蛋白, 再由这种融合蛋白激活 ABL-1 激酶, ABL-1 激酶可诱导多个信号通路开放, 抑制髓细胞凋亡, 并促进其增殖。治疗 CML 最常用的化疗药物是酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs), 作用机制是抑制 BCR-ABL 原癌蛋白酶的活性, 伊马替尼是这类药物的代表之一^[1-2]。伊马替尼是第一个合理设计的抗癌药物, 在延缓疾病进展和缓解症状方面非常有效^[3]。但是由于 BCR-ABL 复制或突变, 导致激酶活性升高或伊马替尼无法与靶目标结合, 会出现伊马替尼耐药^[4]。近年来发现 CML 的进展和对 TKIs 耐药的产生与 miRNA 密切相关。本文就 CML 伊马替尼耐药与微 RNA (microRNA, miRNA) 的研究进展综述如下。

1 miRNA 概述

miRNA 是由 18~25 个核苷酸组成的进化上保守的单链非编码 RNA 分子。自 1993 年 Lee 等^[5]在秀丽隐杆线虫(*C. elegans*)中发现第一个 miRNA 以来, miRBase 数据库的 miRNA 数量不断增长。miRNA 已被证实可作为生物调节器参与许多细胞生理过程, 如分化、增殖和凋亡等。miRNA 是由细胞核内基因组 DNA 编码, RNA 聚合酶 II 或 III 转录成初级 miRNA (pri-miRNA)。Pri-miRNA 经 Drosha 核酸酶剪切成长约 68~80 个核苷酸长度的具有茎环结构的前体 miRNA (pre-miRNA)。再由转运蛋白 5 转运至细胞间质, 随后 Dicer 核酸酶将其剪切成 20~25 个核苷酸组成的成熟 miRNA。miRNA 与目标 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-UTR)结合, 通过 RNA 沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)使目标 mRNA 翻译抑制或稳定性降低^[6-7]。由于单个 miRNA 可以针对几个 mRNA, 因此, 一个 mRNA 的 3'-UTR 可包含几个 miRNA 识别信号, 目前至少有 10%~40% 的人类 mRNA 已被确定为 miRNA 的靶目标^[8]。事实上, 一个 miRNA 可有多达 200 个目标基因, 这些目标基因的功能多种多样, 包括转录、分泌激素、受体和转运蛋白等, 因此, miRNA 可能控制着人类大约 1/3 的 mRNA 表达^[9]。

2 miRNA 与 CML

过去几十年里, miRNA 已经被确认为是参与人类疾病发生、发展的一个重要因素^[10]。有研究表明, 大约 50% 的 miRNA 基因位于肿瘤相关的某些基因组区域或脆性位点上^[11]。在肿瘤组织中, 有些 miRNA 表达上调, 而有些则下调, 这些 miRNA 起到类似于抑癌基因和癌基因的作用。近年来在许多

白血病亚型的起始和进展中均观察到 miRNA 的差异表达。Calin 等^[12]发现 miRNA15 和 miRNA16 位于染色体 13q14 区域, 超过一半以上的 B 淋巴细胞白血病与该区域的缺失相关, 研究表明在大约 68% 的慢性淋巴细胞白血病(CLL)病例中, miRNA15 和 miRNA16 缺失或者表达下调。Rokah 等^[13]采用微阵列分析和 RT-PCR 检测 miRNA 在 CML 中的表达水平, 发现 miRNA-31、miRNA-155 和 miRNA-564 在 CML 中表达下调。miRNA-128 在大脑组织中表达丰富, 研究表明它的异常表达与胶质瘤、白血病等疾病密切相关, 参与肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和凋亡等过程^[14]。有研究显示, 大量 miRNA 基因在造血功能中参与多种通路的调节, 其异常表达可促进 CML 发生和发展^[15]。Li 等^[15]发现在 CML 细胞和 CML 患者中, miRNA-125b 的表达显著增加, miRNA-125b 可通过调节靶基因 BAK1 的低表达, 参与线粒体凋亡途径, 表明 miRNA-125b 可靶向作用于 BAK1, 参与慢性粒细胞白血病的转移。已经发现大量的 miRNA 参与调节 CML 及其他癌症, 并通过各种机制参与癌症进展, 重要的是, 一些癌症相关的 miRNA 目前被认为可作为生物标志物用于患者的预后和药效评价^[16]。Li 等^[17]研究发现, miRNA-4701-5p 在 KCL22, K562 和 KU812 中的表达相较它们的耐药细胞明显降低, miRNA-4701-5p 通过靶向作用于 ST3GAL1, 参与 CML 细胞多药耐药。研究表明, miRNA-1301 可以靶向作用于 RanGAP1 的 3'-UTR。此外, CML 患者中发现 RanGAP1 的表达水平与 miRNA-1301 呈逆相关, RanGAP1 蛋白下调或 miRNA-1301 表达水平上调均可提高 CML 细胞对伊马替尼的敏感性。实验室数据显示, miRNA-1301 通过下调 RanGAP1 的表达, 可诱发 BCR-ABL 核压迫和 p53 转录激活从而提高伊马替尼对 CML 细胞的疗效^[18]。

3 miRNA 与 CML 耐药

3.1 miRNA-217 越来越多的证据表明异常的表现遗传在 CML 中参与抗酪氨酸激酶, 导致白血病细胞克隆和疾病传播^[19]。Nishioka 等^[20]发现长期应用 BCR-ABL TKI 治疗导致的 K562 细胞耐药与 DNA 甲基化水平增加和 miRNA-217 水平下降有关。通过观察 BCR-ABL TKI 耐药的 Ph 染色体标记的急性淋巴细胞白血病(ALL)和 CML 患者的白血病细胞样本, 发现 DNMT3A 表达水平增加与 miRNA-217 下调有关。进一步研究 K562 TKI 耐药细胞发现, 由于 miRNA-217 可与 DNMT3A 的 3'-UTR 结合, 因此, 控制 miRNA-217 的表达量能抑制 DNMT3A 的表达水平。值得注意的是, 通过在体外上调 miRNA-217 和下调 DNMT3A, 长期应用达沙替尼、5-A-zac 联合治疗的 K562 细胞增殖受到抑制。此外, 观察患 K562

肿瘤的小鼠发现在应用达沙替尼、5-A-za-dc 联合治疗后, DNMT3A 表达水平下降, miRNA-217 表达水平增加。综上所述, Ph+ 白血病细胞和 CML 获得性 TKI 耐药与 miRNA-217 上调和 DNMT3A 下调密切相关。Nishioka 等^[21] 研究 CML 患者骨髓单核细胞中的 EZH2 水平时发现, 通过 STAT5 通路表达 EZH2, K562DR 细胞可抵抗耐伊马替尼介导的生长抑制, 因此 EZH2 的过表达可能是导致白血病细胞伊马替尼耐药的。因素。相较亲代 K562 细胞, 在 K562DR 细胞中 miRNA-217 的表达降低, 因此, miRNA-217 的低表达可能与 CML 伊马替尼耐药相关。

3.2 miRNA-17 Firatligil 等^[22] 通过茎环聚合酶链反应 (stem-loop PCR) 对伊马替尼敏感细胞、伊马替尼耐药细胞和健康捐赠者的外周单核细胞样本进行分析, 发现 miRNA-17 具有致癌活性, 并能下调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1a (cyclin-dependent kinase inhibitor 1a, CDKN1a)、p21 和 E2 transcription factor 1 (E2F1) 等肿瘤抑制因子。在 K562 伊马替尼耐药细胞的药物实验中发现, 分别应用伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼等药物干预后, miRNA-17 的表达水平下降, 这些数据说明 miRNA-17 可能成为 CML 患者治疗的重要手段。Jurkovicova 等^[23] 应用微阵列芯片技术和 qRT-PCR 等方法分析伊马替尼耐药和敏感患者的 70 种不同的 miRNA, 结果发现伊马替尼耐药患者的 miRNA-17、miRNA-18a、miRNA-19a、miRNA-20a、miRNA-21、miRNA-27a 和 miRNA-155 表达量增加。miRNA-17~92 集群有助于细胞增殖, 并通过 E2F1、磷酸酯酶基因 (PTEN) 和 BCL2 介导的细胞凋亡因子 (BIM) 等转录因子抑制细胞凋亡。Liu 等^[24] 研究发现, 在 K562 细胞中, miRNA-17 明显下调, 且由原癌基因激活并在白血病发展中执行原癌基因的部分功能。原癌基因或 miRNA-17 的过表达可缓解氯化两面针碱 (NC) 诱导的细胞分化和凋亡, NC 可增强伊马替尼在 K562 和原代 CML 细胞中的作用。CML 伊马替尼耐药细胞株 K562/G01 和 CML 原代细胞对 NC 表现出高度敏感。NC 通过 c-Myc-miRNA-17 调节轴促进红细胞分化和凋亡, 为克服伊马替尼耐药提供潜在可能。

3.3 miRNA-181a/b/c Zimmerman 等^[25] 研究发现, miRNA-181b 可直接抑制髓样细胞白血病-1 (Mcl-1) 的表达, miRNA-181 的减少可导致 Mcl-1 表达水平提高和耐药性增加。Mosa-khani 等^[26] 对 CML (4 例伊马替尼耐药患者和 5 例伊马替尼敏感患者) 患者的骨髓活检样本进行 miRNA 微阵列芯片技术和 qRT-PCR 分析发现, 伊马替尼耐药/敏感细胞中 miRNA-181c 的明显下调和某些 miRNA-181c 靶向基因 (如 pre-PBX3、HSP90B1、NMT2 和 RAD21) 与药物应答相关。Wang 等^[27] 研究发现, K562 细胞内 miRNA-181a 的过表达可提高 CML 细胞对伊马替尼的敏感性, 靶向作用于 BCL2 可能是 miRNA-181a 促进 K562 细胞伊马替尼诱导细胞凋亡的新机制。

3.4 miRNA-219-2 和 miRNA-199b CML 的发生是由于 t (9,22) (q34;q11) 和分子 BCR/ABL 基因融合。大约 15%~18% Ph⁺ 的 CML 基因缺失患者易位断点位于 9q34.1。由于在 CML 患者中相继发现 miRNA-219-2 和 miRNA-199b (ABL1 基因的着位点) 的缺失, Joshi 等^[28] 为了证实 9q 的缺失, 应用荧光原位杂交试验 (FISH) 和 RT-PCR 分析了 150 例 CML 患者的标本, 发现 9q34.1 在 34 例 CML 患者中缺失, 与无 9q 缺失的患者比较, 9q 缺失患者的 miRNA-199b 和 miRNA-219-2 呈低表达, miRNA-199b 相较 miRNA-219-2 显著下调。随后发现, 44.11% 的患者对伊马替尼表现出耐药性。Liu

等^[29] 研究发现, 在 CML 患者经过伊马替尼治疗两周后, miRNA-150 和 miRNA-146a 表达上调, 而 miRNA-142-3p 和 miRNA-199b-5p 表达下调, 增加 miRNA-199b 的表达可能会抑制 CML 细胞的 Notch 信号发挥作用, 有利于增加他们的增殖活性。因此, miRNA-219-2 和 miRNA-199b 与 CML 伊马替尼耐药密切相关。

3.5 miRNA-29a/b miRNA-29a/b 在 CML 中持续低表达, 其表达水平与伊马替尼临床耐药相关, 已成为一个药物应答的潜在生物标志物。有研究采集了应用伊马替尼治疗超过 12 个月的患者血样本, 采用 Q-RT-PCR 检测发现, miRNA-29a 在耐药患者的血样本中呈低表达, 并且与 CML 预后不良密切相关^[30]。Li 等^[31] 对 miRNA-29b 进行了深入研究, 通过荧光素酶试验观察到 miRNA-29b 结合于 ABL-1 的 3'-UTR, 在 K562 细胞中, miRNA-29b 通过过表达激发 p21 和 p27 因子, 降低 ABL-1 蛋白水平, 导致 G₁ 期细胞分裂阻滞。同时, 外源性 miRNA-29b 也可诱导细胞凋亡增加和半胱天冬酶 3 活性增强, 导致 PARP 分裂和 Bax 凋亡因子表达增加, 其在 CML 细胞系中慢性期和急变期均一致下调。Riether 等^[32] 研究发现, 在 CML 干细胞中通过下调 miRNA-29, TKIs 可诱导肿瘤坏死因子家族配体 CD70 的表达, 从而减少 CD70 启动子 DNA 甲基化和上调转录因子的特异性蛋白 1。表明 miRNA-29b 是一个潜在可用于诊断的生物标志, 并有望成为伊马替尼药物反应的预测因子。

3.6 其他 miRNA Ferreira 等^[33] 研究发现, miRNA-146a 的高表达可参与由 BCR-ABL 诱导的 NF- κ B 信号传导的抑制, 从而促进在伊马替尼耐药细胞的凋亡。Kaymaz 等^[34] 发现, 沉默 STAT5A 基因可以改变耐药细胞中 miRNA-2278 的表达, 通过上调 miRNA-2278 的表达, 伊马替尼耐药细胞的凋亡明显增加, 从而恢复 CML 对化疗的敏感性。Liu 等^[35] 发现在 K562 耐药细胞中 c-myc 的表达上调, c-myc 可增加 miRNA-144/451 的表达。更重要的是, miRNA-144/451 的恢复或 c-myc 的敲除可增加伊马替尼耐药细胞对凋亡的敏感性。myc, miRNA-144/451 形成的调节通路可参与调节伊马替尼耐药。Lin 等^[36] 分别采集了 CML 伊马替尼敏感患者、CML 伊马替尼耐药患者和健康捐赠者的骨髓, 3 种骨髓标本的 CD34⁺ CML 干/祖细胞中均发现了 miRNA 的表达。Bioconductor Illumina 公司对标本中的 CD34⁺ 细胞进行深度测序 (deep sequencing, DESeq) 发现了 63 种不同 miRNA 的表达。值得注意的是, 在伊马替尼敏感组和耐药组的 CD34⁺ 细胞样本中有 12 个 miRNA 的表达不同, 相较于健康捐赠者的 CD34⁺ 细胞样本, 大多数 miRNA 表达降低, 17 个 miRNA 表达增加。此外, 在 CD34⁺ CML 干/祖细胞中发现了 34 个新的 miRNA。该团队随后使用高产量量化微流体装置验证了这 3 组骨髓标本 CD34⁺ 的测序数据。此研究证实了 CD34⁺ 细胞中 63 个已发现 miRNA 中有 32 个 miRNA 的不同表达, 包括致癌活性因子 miRNA-145、miRNA-151、miRNA-452 表达水平下降。另外, 他们发现 23 例 CML 患者在经过尼洛替尼规范化治疗后, 13 例患者 CD34⁺ 细胞中 miRNA 的表达有明显变化。这些差异表达的 miRNA 大多在细胞周期中起调控作用, 参与 MAPK 和 factor- β 信号通路。因此, CML 患者干/祖细胞中差异表达的 miRNA 和目标基因可能可以作为预测 CML 患者对伊马替尼临床治疗效果生物标志。

4 展望

综上所述, miRNA 通过调节转录后 mRNA 的表达水平,

参与 CML 的对伊马替尼耐药性的产生过程,不同的 miRNA 对 CML 伊马替尼耐药性会产生不同的影响,通过上调或下调某些 miRNA 的表达可促进 CML 伊马替尼耐药细胞的凋亡,从而降低 CML 对伊马替尼的耐药性,这些 miRNA 有望成为降低 CML 患者伊马替尼耐药的潜在治疗靶点。但是,由于某些 miRNA 对 CML 伊马替尼耐药性产生的作用机制还未清楚,而且 miRNA 比较难以转入细胞内,目前还无法作为药物用于临床。此外,miRNA 可调节多个基因,可能会导致非预期的不良反应和风险,也可能成为限制其临床应用的因素之一。

参考文献

- [1] O'Brien S, Berman E, Borghaei H, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia[J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2009, 7(9): 984-1023.
- [2] Hochhaus A, Dreyling M. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2008, 19 Suppl 2: 63-64.
- [3] Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia[J]. N Eng J Med, 2006, 355(23): 2408-2417.
- [4] Demarquet M, Labussiere-Wallet H, Nicolas-Virelizier E, et al. A therapeutic improvement: second generation tyrosine kinase inhibitors (TKI 2) in the treatment of chronic myelogenous leukemia[J]. Bull Cancer, 2011, 98(8): 859-866.
- [5] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.
- [6] Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(2): 126-139.
- [7] Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs[J]. Cell, 2009, 136(4): 642-655.
- [8] Tsai LM, Yu D. MicroRNAs in common diseases and potential therapeutic applications[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(1): 102-107.
- [9] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(4): 259-269.
- [10] Zhang L, Huang J, Yang N, et al. MicroRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(24): 9136-9141.
- [11] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(9): 2999-3004.
- [12] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(24): 15524-15529.
- [13] Rokah OH, Granot G, Ovcharenko A, et al. Downregulation of miR-31, miR-155, and miR-16 in chronic myeloid leukemia cells[J]. PloS One, 2012, 7(4): e35501.
- [14] 曹建刚, 李赫宁, 陈临溪. miR-125b 肿瘤治疗新靶点[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 19(9): 849-853.
- [15] Li Q, Wu Y, Zhang Y, et al. MiR-125b regulates cell progression in chronic myeloid leukemia via targeting BAK1[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(2): 447-459.
- [16] Wang X, Chen K, Guo G, et al. Noncoding RNAs and their functional involvement in regulation of chronic myeloid leukemia[J]. Brief Funct Genomics, 2016, 15(3): 239-248.
- [17] Li Y, Luo S, Dong W, et al. Alpha-2, 3-sialyltransferases regulate the multidrug resistance of chronic myeloid leukemia through miR-4701-5p targeting ST3GAL1[J]. Lab Invest, 2016, 96(7): 731-740.
- [18] Lin TY, Chen KC, Liu HJ, et al. microRNA-1301-mediated ranGAP1 downregulation induces BCR-ABL nuclear entrapment to enhance imatinib efficacy in chronic myeloid leukemia cells[J]. PloS One, 2016, 11(5): e0156260.
- [19] Amabile G, Di Ruscio A, Muller F, et al. Dissecting the role of aberrant DNA methylation in human leukaemia[J]. Nature Commun, 2015(6): 7091-7093.
- [20] Nishioka C, Ikezoe T, Yang J, et al. Downregulation of miR-217 correlates with resistance of Ph(+) leukemia cells to ABL tyrosine kinase inhibitors[J]. Cancer Sci, 2014, 105(3): 297-307.
- [21] Nishioka C, Ikezoe T, Yang J, et al. BCR/ABL increases EZH2 levels which regulates XIAP expression via miRNA-219 in chronic myeloid leukemia cells[J]. Leuk Res, 2016, 45(6): 24-32.
- [22] Firatligil B, Biray Avci C, Baran Y. MiR-17 in imatinib resistance and response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia cells[J]. J BUON, 2013, 18(2): 437-441.
- [23] Jurkovicova D, Lukackova R, Magyerkova M, et al. MicroRNA expression profiling as supportive diagnostic and therapy prediction tool in chronic myeloid leukemia[J]. Neoplasma, 2015, 62(6): 949-958.
- [24] Liu N, Li P, Zang S, et al. Novel agent nitidine chloride induces erythroid differentiation and apoptosis in CML cells through c-Myc-miRNAs axis[J]. PloS One, 2015, 10(2): e0116880.
- [25] Zimmerman EI, Dollins CM, Crawford M, et al. Lyn kinase-dependent regulation of miR181 and myeloid cell leukemia-1 expression: implications for drug resistance in myelogenous leukemia[J]. Mol Pharmacol, 2010, 78(5): 811-817.
- [26] Mosakhani N, Mustjoki S, Knuutila S. Down-regulation of miR-181c in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia[J]. Mol Cytogenet, 2013, 6(1): 27-30.
- [27] Wang G, Zhao R, Zhao X, et al. MicroRNA-181a enhances the chemotherapeutic sensitivity of chronic myeloid leukemia to imatinib[J]. Oncol Lett, 2015, 10(5): 2835-2841.
- [28] Joshi D, Chandrakala S, Korgaonkar S, et al. Down-regulation of miR-199b associated with imatinib drug resistance in q34 deleted BCR/ABL positive CML patients[J]. Gene, 2014, 542(2): 109-112.
- [29] Ilanant S, Ritsch J, Guilhot J, et al. Micro-RNA re-

- sponse to imatinib mesylate in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2010, 95 (8): 1325-1333.
- [30] Joséenériz ES, Romángómez J, Jiménezvelasco A, et al. MicroRNA expression profiling in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients without clinically significant ABL1-mutations [J]. *Mol Cancer*, 2009, 8 (1): 69-73.
- [31] Li Y, Wang H, Tao K, et al. miR-29b suppresses CML cell proliferation and induces apoptosis via regulation of BCR/ABL1 protein [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319 (8): 1094-1101.
- [32] Riether C, Schurch CM, Flury C, et al. Tyrosine kinase inhibitor-induced CD70 expression mediates drug resistance in leukemia stem cells by activating Wnt signaling [J]. *Sci Translational Med*, 2015, 7(298): 298-302.
- [33] Ferreira AF, Moura LG, Tojal I, et al. ApoptomiRs expression modulated by BCR-ABL is linked to CML progression and imatinib resistance [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2014, 53(1/2): 47-55.
- [34] Kaymaz BT, Gunel NS, Ceyhan M, et al. Revealing genome-wide mRNA and microRNA expression patterns in leukemic cells highlighted "hsa-miR-2278" as a tumor suppressor for regain of chemotherapeutic imatinib response due to targeting STAT5A [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10): 7915-7927.
- [35] Liu L, Wang S, Chen R, et al. Myc induced miR-144/451 contributes to the acquired imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia cell K562 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 368-373.
- [36] Lin H, Rothe K, Ruschmann J, et al. Identification of new microRNA biomarkers and candidate target genes in primitive CML cells using global comparative RNA analyses [J]. *Blood*, 2014, 124(21): 3133.

(收稿日期: 2016-08-03 修回日期: 2016-11-01)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.09.042

MG53 蛋白的研究进展

赵建全, 马芳义, 武新民 综述, 高文[△] 审校
(内蒙古巴彦淖尔市医院心内科 015000)

[关键词] Mitsugumin53; 心肌细胞修复; 胰岛素信号通路; TRIM72

[中图分类号] R541.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)09-1280-04

近年来研究发现, Mitsugumin53 (MG53) 蛋白是存在于心肌和骨骼肌中的一个新靶点^[1], 作为 Tripartite motif-containing (TRIM) 的家族成员之一, 它被认为通过作用于伤口加快组织修复。MG53 主要表达于骨骼肌和心肌, 参与多种生理与病理过程, 包括急性细胞膜修复, 细胞内的囊泡转运和骨骼肌心脏缺血预适应, 也被证明是骨骼肌损伤过程中调节细胞膜修复的关键因子^[2]。MG53 蛋白可通过与胰岛素受体 1 结合后导致泛素依赖的胰岛素受体表达下降, 最终导致胰岛素抵抗和代谢综合征 (metabolic syndrome, MS)。现介绍了 MG53 蛋白既有对心肌细胞的修复作用, 与此同时, 又会诱发胰岛素抵抗, 这有望为冠心病和 MS 的治疗提供新的靶点。

1 MG53 与心肌细胞修复

急性心肌梗死是造成全球死亡率的主要原因。虽然冠状动脉重建会挽救一部分缺血心肌, 减少梗死面积, 减轻心脏重构和改善收缩功能, 但无法避免一部分心肌损伤和心肌纤维化^[3]。这种损伤被定义为心肌缺血再灌注损伤 (MIRI)。目前, 仍然缺乏有效的策略减少 MIRI 的发生。因此, 急需一种新的方法减少心肌细胞损失量、将心肌纤维化降到最小。最近, 一项关于“猪模型中 MG53 对 MIRI 保护作用”的实验性研究显示, 人类重组 MG53 (rhMG53) 能有效降低肌钙蛋白 I 的释放, 减小心肌梗死面积及降低心功能不全^[4]。所以, MG53 对于 MIRI 可能是一个潜在有前途的治疗因子。

目前, 研究认为心肌细胞的修复作用通过两条重要的途径实现: 缺血-再灌注损伤补救激酶 (RISK) 通路和生存激活因子

增强 (SAFE) 通路。随着对这一领域研究的不断深入, 现在研究者更多发现 RISK 通路紧密联系促生存激酶如促生存激酶磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)、蛋白激酶 C ϵ (PKC ϵ)、p70S6K、蛋白激酶 G (PKG) 和糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthesis kinase, GSK-3 β) 等, 一同构成心脏保护信号通路的核心部分, 该通路激活后可发挥强大的心脏保护作用, 通过作用于线粒体通透性转换孔而实现^[5]。有研究显示, rhMG53 还可能通过损伤部位直接进入心肌细胞激活 PI3K 通路^[6]。所以, rhMG53 除了可以对细胞膜进行修复, 也可以直接激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 信号通路延长受损心肌细胞存活时间。另外, rhMG53 可以结合于细胞膜上的受体、间接激活第二信使。但更多的研究需要进一步去探索确定细胞膜上 rhMG53 受体。除了对细胞膜有修复功能, rhMG53 还是一种 E3 泛素连接酶^[7]。阐明 MG53 中 E3 连接酶的功能, 对于细胞存活和代谢控制都将有重要作用。

在心肌缺血前应用 rhMG53, 可以将缺血导致的心肌细胞损伤降到最小。这也提示 rhMG53 可作为一种预防剂保护外科手术或其他治疗方法中组织损伤诱发的心肌损害。Cao 等^[8]发现 MG53 蛋白过表达或进行缺血前处理, 均可使 Akt、糖原合成酶激酶 (GSK) 和细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 以下几种关键的促生存酶磷酸化水平明显增高 (高于对照组的 50%~60%); 同时发现缺血前处理后, 敲除 MG53 蛋白基因的小鼠并不能激活促生存酶 PI3K-Akt-GSK3 和 ERK1/2 信号通路。最终证明 MG53 蛋白未参与 SAFE 通路, 而在 RISK 信号