

- actions regulating dietary fiber induction of proliferation and apoptosis via butyrate for cancer prevention[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(4):799-803.
- [28] Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(11):891-899.
- [29] Lunt SY, Vander HM. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2011, 27(4):441-464.
- [30] Vander HM, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Science, 2009, 324(5930):1029-1033.
- [31] Losman JA, Kaelin WJ. What a difference a hydroxyl makes: mutant IDH, (R)-2-hydroxyglutarate, and cancer [J]. Genes Dev, 2013, 27(8):836-852.
- [32] Tang Y, Chen Y, Jiang H, et al. Short-chain fatty acids induced autophagy serves as an adaptive strategy for retarding mitochondria-mediated apoptotic cell death[J]. Cell Death Differ, 2011, 18(4):602-618.
- [33] Zeng H, Briske-Anderson M. Prolonged butyrate treatment inhibits the migration and invasion potential of HT1080 tumor cells[J]. J Nutr, 2005, 135(2):291-295.
- [34] Sun S, Li W, Zhang H, et al. Requirement for store-operated calcium entry in sodium butyrate-induced apoptosis in human colon cancer cells[J]. Biosci Rep, 2012, 32(1):83-90.
- [35] Bultman SJ, Jobin C. Microbial-derived butyrate: an oncometabolite or tumor-suppressive metabolite[J]. Cell Host Microbe, 2014, 16(2):143-145.
- [36] Bultman SJ. Emerging roles of the microbiome in cancer [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(2):249-255.
- [37] Ahuja N, Easwaran H, Baylin SB. Harnessing the potential of epigenetic therapy to target solid tumors[J]. J Clin Invest, 2014, 124(1):56-63.

(收稿日期:2017-03-11 修回日期:2017-05-15)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.040

microRNA-214 与其靶基因在肿瘤中的作用*

卢琪珏, 李春光 综述, 陈和忠[△] 审校

(第二军医大学长海医院胸心外科, 上海 200433)

[关键词] 微 RNA-214; 靶基因; 肿瘤

[中图分类号] R3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2017)17-2425-03

微 RNA(microRNA, miRNA)是一段含有 18~24 个核苷酸的单链非编码 RNA 分子,通过作用于靶基因的 3'非翻译区抑制靶基因的翻译或者促进靶基因 mRNA 的降解。miRNA-214 位于人类 1 号染色体 q24.3 的 DNMT3 基因中^[1]。最早是在宫颈癌 HeLa 细胞凋亡过程中发现了 miRNA-214,后来在肌肉、骨骼、神经系统、视网膜和胰腺中发现 miRNA-214 参与了细胞的生长、分化和形态学改变,表明 miRNA-214 在不同的物种间高度保守,并且行使多种生理功能^[2-3]。miRNA-214 在多种类型肿瘤组织中表达异常,并通过影响不同靶基因的翻译参与调控肿瘤细胞的增殖、凋亡及耐药等性质。但以往研究结果显示,miRNA-214 在不同类型肿瘤组织中的变化趋势截然不同。有研究发现 miRNA-214 在胰腺癌中的表达较对应癌旁组织显著升高, Yang 等^[4]报道 miRNA-214 在人卵巢癌组织也呈高表达,并发现 miRNA-214 可能通过靶向抑癌基因(PTEN)表达进而抑制癌细胞凋亡,同时增强癌细胞对化疗药物的耐受能力;而与之相反,作者及其他研究者的结果分别显示 miRNA-214 在肝胆管癌、乳腺癌、宫颈癌组织中表达较对应癌旁组织显著下降,细胞学实验也证实 miRNA-214 具有抑制上述肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭等的作用。miRNA-214 在肿瘤中的广泛存在即不同程度的表达提示,对于 miRNA-214 的作用机制的研究有助于在肿瘤的早期诊断和靶向治疗中提供重要依据,下面就 miRNA-214 在不同器官和组织的肿瘤中行使

的不同作用进行综述。

1 对肿瘤细胞增殖及凋亡的影响

在卵巢癌、胃癌和 T 细胞淋巴瘤中,miRNA-214 通过抑制 PTEN 的表达,激活蛋白激酶 B(AKT)通路,增强肿瘤细胞的增殖能力^[4-6]。在乳腺癌和鼻咽癌中 miRNA-214 通过与转铁蛋白 LTF3'非翻译区的结合,抑制其表达,从而抑制肿瘤细胞发生凋亡^[7-8]。另外在鼻咽癌和骨肉瘤中还发现 miRNA-214 分别以抑癌基因 BIM 和 LZTS1 为靶点,促进肿瘤细胞的增殖^[9-10]。而在肝癌中,miRNA-214 还可以通过抑制果蝇 Zesle 基因增殖因子人类同源物 2(EZH2)、X 盒结合蛋白 1(XBP1)和 β -catenin 的表达抑制肝癌细胞的生长^[11-12]。在骨髓瘤中,miRNA-214 以 ASF1B 和 Gankyrin 为作用靶点,抑制 DNA 复制,促进肿瘤细胞凋亡^[13]。在结直肠癌和胶质瘤中,miRNA-214 分别与成纤维细胞生长因子受体 1(FGFR1)及泛素结合酶 9(UBC9)结合,抑制肿瘤细胞增殖,促进凋亡^[14-15]。此外,在宫颈鳞癌和皮肤鳞癌中 miRNA-214 下调促癌基因细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)的表达,降低了鳞癌细胞的增殖能力^[16]。膀胱癌中重组人 p53 DNA 损伤(PDRG1)的表达升高,通过荧光素酶基因报告实验发现 miRNA-214 与 PDRG1 结合,抑制其表达从而抑制肿瘤细胞的增殖^[17]。

2 对肿瘤细胞侵袭和转移的影响

转录因子活化蛋白 2(TFAP2)和 ITGA3 具有抑制肿瘤发

生转移的能力,而在黑色素瘤中,miRNA-214 与其结合后,增强肿瘤细胞迁移、降解基质的能力^[18]。在小鼠移植瘤模型中,miRNA-214 可以下调 LTF 的表达,促进鼻咽癌发生转移^[8]。此外,在卵巢癌和骨肉瘤中 miRNA-214 分别与 P53 和 LZTS1 结合,增强肿瘤的侵袭能力,并促进其转移灶形成^[4,10]。

卵巢癌发生转移与 CCL5 的升高有关,而 miRNA-214 可以抑制其表达从而抑制肿瘤发生转移^[19]。在肝癌转移灶中 miRNA-214 与 EZH2 结合抑制其表达,从而抑制肿瘤发生侵袭和转移^[11]。在肝癌细胞中 miRNA-214 还可以通过抑制 XBP1、 β -catenin 和 TWIST1 的表达从而抑制肿瘤细胞的侵袭^[11-12]。

3 对肿瘤耐药性的影响

在乳腺癌和卵巢癌中已经发现 miRNA-214 下调 PTEN 表达并且增强肿瘤对于顺铂和表柔比星的耐药性^[4]。miRNA-214 在吉非替尼抵抗的表皮生长因子受体(EGFR)变异型非小细胞肺癌中的表达升高,并且证实耐药性的产生与 miRNA-214 抑制 PTEN 的表达有关^[20]。吉西他滨是治疗晚期胰腺癌的一线药物,而胰腺癌中 miRNA-214 的过表达降低了肿瘤对于吉西他滨的敏感性,这可能是由于 miRNA-214 抑制其靶基因肿瘤生长抑制因子(ING4)的表达,而 ING4 在调控细胞周期、DNA 修复和细胞凋亡过程中具有重要作用^[21]。在舌鳞癌和喉癌中也发现 miRNA-214 的表达升高也可以降低肿瘤对于顺铂类药物和紫杉醇的敏感性,降低其对肿瘤的治疗效果,但是作用靶点和具体作用机制还不清楚^[22-23]。然而有研究发现在宫颈癌细胞中 miRNA-214 通过下调 BCL2L2 基因的表达,增强了顺铂类药物的细胞毒性^[24]。

4 影响肿瘤内血管形成

肿瘤内新生血管的形成成为肿瘤细胞的增殖、生长提供了必要条件,同时为肿瘤细胞进入血管内发生远处转移提供了机会。肝细胞癌中 miRNA-214 的低表达,对 HDGF 的抑制作用减弱,促进了瘤内血管的形成^[25]。在血管内皮细胞中 miRNA-214 通过作用于 Quaking 抑制了血管网的形成,同时引起血管生长因子前体和细胞因子(包括 VEGF、CCL5、CXCL5 等)的分泌减少^[26]。但是,荧光素酶报告实验证实 miRNA-214 以 ATM 为作用靶点,在抑制肿瘤细胞凋亡的同时还可以促进肿瘤内新生血管的生成^[27]。

5 总 结

越来越多的研究发现 miRNA-214 在多种肿瘤的生物活动过程中起着重要作用,可以表现为促进或抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,增强或降低肿瘤的耐药性,促进或抑制肿瘤内血管的生成。miRNA-214 这些功能的实现依赖于其下游靶基因的调控,miRNA-214 具有众多靶基因,参与多条信号通路。肿瘤患者血液或者尿液中循环 miRNA 的表达高度稳定^[28],因此一旦肿瘤诊断成立,血液或者尿液标本中 miRNA-214 水平的异常可以作为诊断及判断恶性肿瘤预后的一个较好指标,并且在部分肿瘤中 miRNA-214 表达水平的高低和肿瘤严重程度及预后相关。目前针对 miRNA-214 本身和其靶基因及相关信号通路的各个环节的治疗也逐渐展开,利用 miRNA 的模拟物和抑制物进行抗癌治疗是一种开拓性的治疗方法。因此,miRNA-214 有望作为一个诊断肿瘤并且可以判断肿瘤预后的生物学指标,甚至成为治疗肿瘤的一个新的靶点。

参考文献

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
- [2] Loebel DA, Tsoi B, Wong N, et al. A conserved noncoding intronic transcript at the mouse Dnm3 locus[J]. Genomics, 2005, 85(6): 782-789.
- [3] Flynt AS, Li N, Thatcher EJ, et al. Zebrafish miR-214 modulates Hedgehog signaling to specify muscle cell fate[J]. Nat Genet, 2007, 39(2): 259-263.
- [4] Yang H, Kong W, He L, et al. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN[J]. Cancer Res, 2008, 68(2): 425-433.
- [5] Yang TS, Yang XH, Wang XD, et al. miR-214 regulate gastric cancer cell proliferation, migration and invasion by targeting PTEN[J]. Cancer Cell Int, 2013, 13(1): 68-75.
- [6] Jindra PT, Bagley J, Godwin JG, et al. Costimulation-dependent expression of microRNA-214 increases the ability of T cells to proliferate by targeting Pten[J]. J Immunol, 2010, 185(2): 990-997.
- [7] Liao Y, Du X, Lönnnerdal B. miR-214 regulates lactoferrin expression and pro-apoptotic function in mammary epithelial cells[J]. J Nutr, 2010, 140(9): 1552-1556.
- [8] Deng M, Ye Q, Qin Z, et al. miR-214 promotes tumorigenesis by targeting lactotransferrin in nasopharyngeal carcinoma[J]. Tumour Biol, 2013, 34(3): 1793-1800.
- [9] Zhang ZC, Li YY, Wang HY, et al. Knockdown of miR-214 promotes apoptosis and inhibits cell proliferation in nasopharyngeal carcinoma[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86149.
- [10] Xu Z, Wang T. miR-214 promotes the proliferation and invasion of osteosarcoma cells through direct suppression of LZTS1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 449(2): 190-195.
- [11] Xia H, Ooi LL, Hui KM. MiR-214 targets β -catenin pathway to suppress invasion, stem-like traits and recurrence of human hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e44206.
- [12] Duan Q, Wang X, Gong W, et al. ER stress negatively modulates the expression of the miR-199a/214 cluster to regulate tumor survival and progression in human hepatocellular cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31518.
- [13] Misiewicz-Krzeminska I, Sarasquete ME, Quwaider D, et al. Restoration of microRNA-214 expression reduces growth of myeloma cells through positive regulation of P53 and inhibition of DNA replication[J]. Haematologica, 2013, 98(4): 640-648.
- [14] Chen DL, Wang ZQ, Zeng ZL, et al. Identification of miR-214 as a negative regulator of colorectal cancer liver metastasis via regulation of FGFR1 expression[J]. Hepatology, 2014, 60(2): 598-609.

- [15] Wang S, Jiao B, Geng S, et al. Combined aberrant expression of microRNA-214 and UBC9 is an independent unfavorable prognostic factor for patients with gliomas[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1):767.
- [16] Yamane K, Jinnin M, Etoh T, et al. Down-regulation of miR-124/-214 in cutaneous squamous cell carcinoma mediates abnormal cell proliferation via the induction of ERK[J]. *J Mol Med*, 2013, 91(1):69-81.
- [17] Wang J, Zhang X, Wang L, et al. MicroRNA-214 suppresses oncogenesis and exerts impact on prognosis by targeting PDRG1 in bladder cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0118086.
- [18] Penna E, Orso F, Cimino D, et al. miR-214 coordinates melanoma progression by upregulating ALCAM through TFAP2 and miR-148b downmodulation[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(13):4098-4111.
- [19] Mitra AK, Zillhardt M, Hua Y, et al. MicroRNAs reprogram normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts in ovarian cancer[J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(12):1100-1108.
- [20] Wang YS, Wang YH, Xia HP, et al. MicroRNA-214 regulates the acquired resistance to gefitinib via the PTEN/AKT pathway in EGFR-mutant cell lines[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(1):255-260.
- [21] Zhang XJ, Ye H, Zeng CW, et al. Dysregulation of miR-15a and miR-214 in human pancreatic cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2010, 3(1):46.
- [22] Yu ZW, Zhong LP, Ji T, et al. MicroRNAs contribute to the chemoresistance of cisplatin in tongue squamous cell carcinoma lines[J]. *Oral Oncol*, 2010, 46(4):317-322.
- [23] Xu CZ, Xie J, Jin B, et al. Gene and microRNA expression reveals sensitivity to paclitaxel in laryngeal cancer cell line[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(7):1351-1361.
- [24] Wang F, Liu M, Li X, et al. MiR-214 reduces cell survival and enhances cisplatin-induced cytotoxicity via down-regulation of Bcl2l2 in cervical cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(5):488-495.
- [25] Shih TC, Tien YJ, Wen CJ, et al. MicroRNA-214 down-regulation contributes to tumor angiogenesis by inducing secretion of the hepatoma-derived growth factor in human hepatoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(3):584-591.
- [26] Van Mil A, Grundmann S, Goumans MJ, et al. MicroRNA-214 inhibits angiogenesis by targeting Quaking and reducing angiogenic growth factor release[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4):655-665.
- [27] Van Balkom BW, De Jong OG, Smits M, et al. Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells[J]. *Blood*, 2013, 121(19):3997-4006.
- [28] Cho WC. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(8):1273-1281.

(收稿日期:2017-03-10 修回日期:2017-05-14)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.041

lncRNA 在骨性关节炎的研究进展*

曾文泓¹综述,王丽华^{2△},姚浩群³审校

(1. 江西中医药大学, 江西南昌 330004; 2. 江西中医药大学附属医院骨科, 江西南昌 330006; 3. 南昌大学第一附属医院骨科, 江西南昌 330006)

[关键词] 长链非编码 RNA; 基因调控; 骨性关节炎

[中图分类号] R684

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)17-2427-04

骨性关节炎(OA)是一种以关节软骨的变性、破坏及骨质增生为特征的慢性关节病,是最常见的退行性关节疾病。OA多为对症治疗,目前尚无治愈的方法和手段,后期往往需行关节置换术以恢复关节功能。因此,于OA早期,在临床症状不明显时将其甄别并进行行为干预,可延缓病程。从核酸水平寻找本病病因及发病机制,为早期诊断与治疗提供有效分子生物学基础,以预测和指导本病的发生。近年来,对长非编码RNA(lncRNA)的研究越来越受到重视,研究表明其异常表达与遗传疾病、肿瘤、代谢性疾病等密切相关^[12]。通过表观遗传、转录及转录后调控相关基因的表达,对细胞的代谢、分化起着重要的作用。通过研究lncRNA在各种疾病中的生物学功能,为探寻疾病的发生机制、寻找疾病相关生物标志物及治疗靶点提

供了很好的切入点,为OA的治疗提供了新的思路。

1 lncRNA 的概述与疾病

非编码RNA(ncRNA)是指不编码蛋白质的RNA,其包括rRNA、tRNA、snRNA、snoRNA和microRNA等多种已知功能的RNA,还包括未知功能的RNA。这些RNA的共同特点是都从基因组上转录而来,但不翻译成蛋白,在RNA水平上就能行使生物学功能。ncRNA从长度上来划分可以分为3类:小于50 nt,包括microRNA、siRNA、piRNA;50 nt到200 nt,包括rRNA、tRNA、snRNA、snoRNA等;大于200 nt的lncRNA,包括长的mRNA-like的ncRNA,长的不带polyA尾巴的ncRNA等。研究显示,lncRNA并非以前所认识的那样没有功能,它广泛存在于生物体内,具有跨物种的低保守性,组织