

DOI: 10.13376/j.cbls/2014173

文章编号: 1004-0374(2014)11-1222-07

miR-26家族与肿瘤关系的研究进展

刘放¹, 高晓健¹, 陆霞¹, 张婷婷¹, 李墨林^{2*}

(1 大连医科大学2010级七年制, 大连 116044; 2 大连医科大学病理生理学教研室, 大连 116044)

摘要: miR-26 家族是由 miR-26a、miR-26b、miR-1297 及 miR-4465 等序列相似、结构相仿、种子区序列相同 (UCAAGUA) 的微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 组成。多种组织细胞分化过程中伴有 miR-26 家族表达的增加, 其异常表达与特发性肺纤维化、原发性胆汁性肝硬化、多发性硬化及阿尔茨海默病等有关。近年研究报道, 多种肿瘤组织亦存在 miR-26 基因表达紊乱, 并与肿瘤的发生发展密切相关。就 miR-26 家族及其调控的靶基因与肿瘤关系的研究进展进行综述。

关键词: miR-26 家族; 靶基因; 恶性肿瘤; 调控

中图分类号: Q71; R730.231 **文献标志码:** A

Progress on the relationship between miR-26 family members and malignant tumors

LIU Fang¹, GAO Xiao-Jian¹, LU Xia¹, ZHANG Ting-Ting¹, LI Mo-Lin^{2*}

(1 Grade 2010, Seven-year Program of Clinical Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116044, China; 2 Department of Pathophysiology, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract: miR-26 family is composed of 4 miRNAs, including miR-26a, miR-26b, miR-1297 and miR-4465, which share same seed region (UCAAGUA) and similar sequence and structure. It is known the expression of miR-26 members was increased during osteogenic differentiation, smooth muscle cell (SMC) differentiation and neurogenesis, and etc. The disturbance of miR-26 family gene expression was related with biliary cirrhosis, pulmonary fibrosis, multiple sclerosis and Alzheimer's disease, etc. It was reported recently the disturbance of miR-26 expression existed in tumors and it might play an important role in tumorigenesis and tumor development. In this review, the progress on the relationship between miR-26 family and their target genes and malignant tumors are summarized.

Key words: miR-26 family; target genes; malignant tumors; regulation

微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 是一类由 19~25 nt 组成的小分子非编码 RNA, 其通过与靶基因 3' 非翻译区 (3' UTR) 碱基的互补配对结合, 在转录后水平调控靶基因蛋白的表达。目前研究发现, 缺氧及多种组织细胞, 诸如血管平滑肌细胞、骨骼肌细胞、神经元等分化可诱导 miR-26 家族基因的表达, 其表达紊乱与原发性胆汁性肝硬化、特发性肺纤维化、多发性硬化及阿尔茨海默病等疾病的发生发展有关。近年研究发现, 多种肿瘤组织亦存在 miR-26 基因表达紊乱, 其通过转录后抑制多种靶基因的表达, 从而参与肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡等多个病理过程。因此, miR-26 家族成员不仅可以作为肿

瘤发生发展及预后的标志, 还可为肿瘤的生物治疗提供靶点。本文就 miR-26 家族与其靶基因关系的研究进展进行综述。

1 miR-26家族基因概述

1.1 miR-26家族基因的定位

miR-26 家族是由 4 个序列相似、结构相仿、

收稿日期: 2014-06-05; 修回日期: 2014-07-25

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(2014023041);
辽宁省教育科学“十二五”规划2014年度立项课题
(JG14DB119)

*通信作者: E-mail: molin_li@hotmail.com

种子区序列相同 (UCAAGUA)、物种间高度保守的成熟体 miRNA 组成,其成员包括 miR-26a、miR-26b、miR-1297 及 miR-4465 等,成熟序列见表 1。

表1 miR-26家族成员序列表

miR-26家族成员	成熟的序列
hsa-miR-26a-5p	UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU
hsa-miR-26b-5p	UUCAAGUAAUUCAGGAUAGGU
hsa-miR-1297	UUCAAGUAAUUCAGGUG
hsa-miR-4465	CUCAAGUAGUCUGACCAGGGGA

成熟的 miR-26a 包括 miR-26a-1 和 miR-26a-2,其中,miR-26a-1 位于人染色体 3p21.3 CTDSPL,即 CTD (carboxy-terminal domain, RNA polymerase II, polypeptide A) small phosphatase-like 基因的内含子内;miR-26a-2 位于人染色体 12q14.1 CTDSP2,即 CTD (carboxy-terminal domain, RNA polymerase II, polypeptide A) small phosphatase 2 基因的内含子内。miR-26b 存在于 2 号染色体 CTDSP1 基因第 4 个内含子。而 miR-1297 和 miR-4465 分别定位于 13 号和 5 号染色体内。

1.2 miR-26家族基因表达及其调控

目前研究认为,miR-26 在小鼠胚胎初期组织中无特异性表达,但随着胚胎的发育,特别是在小鼠肝胚胎晚期或胎儿 II 型肺泡上皮细胞 (AEC II) 分化成熟过程中,miR-26 的表达明显增加^[1-2]。现有研究报道,低氧可抑制 miR-26a/b 的表达^[3]。Smirnova 等^[4]研究发现,在小鼠脑胚胎发育过程中 miR-26 在星形胶质细胞中的表达明显高于神经元中的表达。Mohamed 等^[5-6]研究发现,miR-26a 宿主基因 CTDSP2 的启动子区存在多种转录因子结合位点,CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α) 和早期生长反应蛋白 1 (early growth responsive protein-1, Egr-1) 等可转录调控 miR-26a 的表达。

1.3 miR-26家族基因的生物学作用

Wong 等^[7]研究发现,体外诱导肌母细胞分化过程伴有 miR-26a 表达的上调,其机制可能是 miR-26a 通过靶向抑制组蛋白甲基转移酶果蝇 *zeste* 基因增强子人类同源物 (enhancer of *zeste* homolog 2, EZH2), 发挥促进肌母细胞分化的作用。Dey 等^[8]亦发现 miR-26a 在小鼠的骨骼肌细胞中高表达,并且在肌卫星细胞的分化和肌肉修复过程中表达逐渐

升高。进一步研究发现,miR-26a 通过靶向抑制骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 的受体 Smad1 和 Smad4 的表达,进而促进肌母细胞的分化。同时, Trompeter 等^[9]利用人脂肪间充质干细胞或人脐血干细胞向骨细胞分化模型研究发现,miR-26a/b 通过转录后抑制 CDK6 和 HDAC4 的表达进而在骨细胞分化过程中发挥作用。miR-26 家族还可以通过靶向抑制 *SMAD*、*GSK-3 β* 、*ctdsp2*、*GATA4* 等基因的表达,进而在心肌肥大和血管平滑肌、心肌及神经元等细胞分化过程中发挥作用^[10-13]。

2 miR-26与肿瘤的关系

2.1 miR-26在肿瘤中的表达

miR-26a/b 在多种实体瘤组织中低表达^[14]。Ji 等^[15]应用 microRNA 芯片检测了 455 例手术切除的肝癌肿瘤标本,结果发现 miR-26a/b 在女性非肝癌组织中的表达明显高于男性,而在肝癌组织中的表达显著低于非肝癌组织;肝癌组织 miR-26a/b 的低表达与肝癌患者的总生存期及对 α 干扰素 (interferon α , IFN α) 辅助治疗的反应性明显相关,可作为判断肝癌患者应用 IFN α 辅助治疗的检测指标。Yang 等^[16]证实,肝癌组织中 miR-26a 高表达患者具有较好的预后,患者总生存期和复发时间较对照组明显延长。Deng 等^[17]检测了 126 例胃癌肿瘤标本研究发现,胃癌肿瘤组织 miR-26a 表达较癌旁对照组织显著下降,并与患者的淋巴结转移及临床分期呈明显负相关,亦与患者的无复发生存期及总生存期有关。miR-26a 在骨肉瘤组织中的表达亦下降,并与肿瘤的临床分期及转移的距离呈负相关,miR-26a 的缺失可作为肿瘤无病生存率和总体生存率的非依赖性预后因素^[18]。目前研究发现,乳腺癌肿瘤组织 miR-26a 的表达较其癌旁对照组织显著降低,并与肿瘤患者的年龄及肿瘤组织 HER2 的表达有关^[19]。ER α 阳性乳腺癌患者经他莫昔芬治疗后,肿瘤组织 miR-26a 的表达逐渐升高,并与临床内分泌治疗的效果及预后显著相关^[20]。Salvatori 等^[21]研究发现,急性髓细胞白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 患者外周或骨髓多核细胞 miR-26a 的表达明显低于正常人外周血多核细胞的表达;但 AML 白血病细胞分化过程中 miR-26a 的表达升高,并伴有 c-Myc 和 EZH2 表达的下降。Zhao 等^[22]发现,前列腺癌组织中 miR-26a 的表达较癌旁对照组织明显降低,miR-26a 的低表达可作为前列腺癌预后不良的指标。而 Mahn 等^[23]则报道,前列腺癌患者外

周血 miR-26a 的表达明显高于对照组患者, 且 miR-26a 的水平随肿瘤切除而明显降低, 因此, 可作为鉴别前列腺癌及前列腺增生的标志物。Chung 等^[24]通过芯片研究证实, miR-26a 在卵巢癌血清中的表达显著低于对照组, 可作为浆液性卵巢癌的生物标记物。

此外, Lee 等^[25]研究发现, miR-26a-2 不但在高分化及去分化脂肪肉瘤组织高表达, 而且也在黏液型(圆细胞型)脂肪肉瘤组织中表达增加, 并且其高表达与脂肪肉瘤患者的预后呈显著负相关。

2.2 miR-26a在肿瘤中的表达调控

目前研究表明, miR-26 的表达调控主要发生在: (1) 染色体水平。杂合子的缺失(loss of heterozygosity, LOH)和扩增可使 miRNA 基因拷贝数异常。Huse 等^[26]研究发现, 在 *PTEN* 单等位基因缺失的高分化神经胶质瘤组织中, miR-26a-2 常存在 DNA 水平上的扩增。Conyers 等^[27]研究发现, WDLPS/DDLPS 是脂肪肉瘤中最常见的类型, 常伴有 12q13-q22 区域的扩增, 不但使 *MDM2*、*CDK4* 和 *SAS* 等基因表达增加, 而且还可使 miR-26a-2 的表达增加^[25]。(2) SNP 水平。有研究报道, miR-26a-1 前体的 5' 非编码区存在多态性(SNP)位点 rs7372209 C>T, 该区域变异可能导致 rs7372209 C>T 多态性改变, 从而影响 miR-26a-1 基因转录的稳定性。Michael 等^[28]证实, miR-26a-1 多态性位点 rs7372209 C>T 变异基因型相对于野生型, 使口腔癌前病变的发病风险增加了 2.15 倍。(3) c-Myc 作为转录因子, 在各类肿瘤都有中扩增, 并且对于肿瘤细胞的增殖起重要作用。有学者发现在多形性胶质细胞瘤的发生过程中, c-Myc 通过直接影响 miR-26a 所在基因的启动子而导致 miR-26a 表达的下调。Zhao 等^[29]最近研究证明了 MYC-miRNA 通路中高表达的 MYC 会抑制 miR-26a 的表达, 进一步芯片分析证明 MYC 可以与 EZH2 共同作用于 miR-26a 宿主基因的启动子而抑制 miR-26a 的表达。Zhu 等^[30]发现磷酸化的 STAT3 在向核转移过程, 可以结合于 *CTDSPL* 基因启动子区域的两个位点 S1、S2, 从而抑制 miR-26a-1 的表达及 *CTDSPL* 的转录。Lezina 等^[31]发现在遗传毒性应激过程中, 在转录水平 p53 可以通过直接作用于 miR-26a-1 基因的 -2000~-1500 区域碱基复制子而促进 miR-26a-1 的表达。

2.3 miR-26在肿瘤发生发展中的作用及其机制

2.3.1 调控肿瘤细胞的增殖

鸟嘌呤核苷酸交换因子(regulator of chromosome

condensation and BTB domain-containing protein 1, RCBTB1) 位于人染色体 13q12.3-q14.3, 其缺失多与 B 淋巴细胞白血病及淋巴细胞恶性肿瘤的发生有关。Lee 等^[25]应用荧光素酶研究证实, miR-26a-2 能靶向抑制 RCBTB1 的表达, 外源性高表达 miR-26a-2 可促进多种脂肪肉瘤细胞株的生长、存活及迁移, 增加肿瘤细胞克隆形成, 抑制脂肪细胞分化并可引起凋亡抵抗, 从而促进肿瘤发生。

EZH2 基因编码的蛋白质是多梳家族(PcG)的成员, 具有组蛋白甲基转移酶的作用, 主要使组蛋白 3 的 27 号赖氨酸(H3K27)的氨基发生三甲基化(H3K27me3), 从而维持染色质凝聚, 在 PcG 介导的基因沉默机制中发生作用。Kemp 等^[32]研究发现, 恶性胸膜间皮瘤肿瘤组织及其细胞系中存在 EZH2 的高表达及 miR-26a 的低表达, 并且外源性高表达 EZH2 可引起 miR-26a 表达的下降。Zhang 等^[19]证实, 乳腺癌组织亦存在 miR-26a 的低表达及 EZH2 和 MTDH 的高表达, 进一步通过荧光素酶实验发现, miR-26a 可直接靶向抑制 EZH2 和 MTDH 的表达。外源性高表达 miR-26a 可降低乳腺癌 MCF7 细胞活力, 抑制 MCF7 细胞集落形成, 促进细胞凋亡, 同时还可抑制小鼠肿瘤生长。此外, Dang 等^[33]研究发现, miR-26a 可直接靶向抑制 EZH2 的表达, 外源性高表达 miR-26a 可引起 EZH2 的低表达, 同时伴有 DAB2 互作蛋白(disabled homolog 2 interacting protein gene, DAB2IP)和人 Runt 相关转录因子 3(human Runt-related transcription factor 3, RUNX3)的高表达, 引起肺癌细胞 G₁/S 期阻滞, 导致细胞活力下降、细胞凋亡增加及细胞侵袭能力降低; 外源性抑制 miR-26a 表达则可使肺癌细胞的侵袭能力增加。

周期素 D(cyclin D, CCND)和周期素 E 可分别与 CDK4/6、CDK2 结合形成复合物, 使下游的视网膜母细胞瘤(retinoblastoma1, Rb)基因蛋白磷酸化, 从而启动 DNA 复制, 使细胞进入 S 期。此外有研究发现, 细胞周期蛋白依赖性激酶亚基 2(regulatory subunit 2, CKS2)是一种细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)相关蛋白, 也参与细胞周期的调控。Kota 等^[34]研究发现, 肝癌组织 miR-26a 的表达明显低于对照组, miR-26a 可直接靶向抑制 cyclin D2(CCND2)和 cyclin E2(CCNE2)的表达, 并且外源性高表达 miR-26a 可诱导肝癌细胞系(HepG2)G₁期阻滞, 抑制肿瘤细胞增殖。进一步研究发现, miR-26a/b 还可直接靶向抑

制 CDK6 和 cyclin E1(CCNE1), 并协同其宿主基因 CTDSP1/2/L 通过去磷酸化 ppRb 激活 pRb 蛋白而抑制细胞周期 G₁/S 转化, 从而参与肝癌的发生^[35]。亦有研究发现, miR-26a 可直接靶向抑制 Rb1 的表达, 外源性高表达 miR-26a 可抑制 Rb1 的表达, 降低 Rb1/E2F1 通路中转录因子 E2F1 的释放, 导致细胞周期阻滞, 抑制肿瘤细胞的增殖^[36]。PTEN (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome 10) 是一个具有双重特异性磷酸酶活性的抑癌基因, 其表达产物可调节第二信使 PIP3 的水平, 通过影响 PI3K/AKT 信号通路, 促进多种肿瘤细胞增殖并抑制其凋亡。Kim 等^[37]研究证实, miR-26a 亦可靶向抑制 PTEN、RB1 和丝裂原活化蛋白激酶 2(MAP3K2) 的表达, 进一步激活蛋白激酶 B(AKT), 从而促进细胞增殖并抑制 c-Jun 氨基末端激酶依赖性的细胞凋亡。外源性高表达 miR-26a 可促进小鼠胶质母细胞瘤的生长; 同时, 其亦与 CDK4 或 CENTG1 协同促进小鼠肿瘤的生长。进一步研究发现, miR-26a 基因高表达的胶质母细胞瘤患者生存期显著下降。作者认为, miR-26a、CDK4 和 CENTG1 通过靶向 RB1、PI3K/AKT 和 PTEN、JNK 通路促进人肿瘤细胞的侵袭转移。Li 等^[38]发现, 喉鳞癌组织 miR-1297 的表达明显高于周围对照组织, 而 PTEN 的表达明显低于对照组织。进一步研究证实, miR-1297 亦能直接靶向抑制 PTEN, 外源性抑制 miR-1297 可抑制喉鳞癌细胞的增殖、迁移及小鼠肿瘤的生长。Lv 等^[39]研究发现, 甲状腺乳头状癌肿瘤组织存在 miR-26a 的低表达及 CKS2 的高表达; 荧光素酶实验证实, miR-26a 可直接靶向抑制 CKS2 的表达。外源性高表达 miR-26a 可引起甲状腺乳头状癌细胞 G₂ 期阻滞, 伴随细胞周期蛋白 B1、A 及 BCL2L1、CDK1 和蛋白质激酶 B(Akt) 表达的变化, 并抑制肿瘤细胞的增殖。此外, Chen 等^[40]证实, miR-26a 可靶向抑制 ER α 的表达, 外源性高表达 miR-26a 不但可显著抑制肝癌细胞的生长, 而且还可抑制雌二醇 (E2) 所致的肝癌细胞增殖。

TRIB2 (tribbles homolog 2) 可下调 C/EBP α 的表达, 在肺癌、AML 等多种肿瘤发生中发挥重要作用。Zhang 等^[41]研究发现, 肺腺癌组织中 miR-1297 表达下降, 而 TRIB2 的表达增加; 进一步研究证实, miR-1297 可以靶向抑制 TRIB2, 外源性高表达 miR-1297 可抑制 TRIB2 的表达, 增加 C/EBP α 的表达, 从而使肺腺癌细胞凋亡增加, 抑制肿瘤细胞的体内外生长。

糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthesis kinase 3 β , GSK3 β) 是众多恶性肿瘤中的关键激酶。GSK3 β 可磷酸化 β -catenin, 进一步被泛酸化降解, 从而发挥抑瘤作用。Zhang 等^[42]研究发现, miR-26a 过表达可在体外促进胆管癌细胞的增殖及集落形成。同时, 在联合免疫缺陷小鼠体内接种过表达 miR-26a 的胆管癌细胞的小鼠肿瘤生长加速, 而接种过表达 miR-26a 抑制剂的胆管癌细胞的小鼠则肿瘤生长减慢。进一步研究证实, miR-26a 能直接靶向抑制 GSK3 β , 高表达 miR-26a 可抑制 GSK3 β , 激活 β -catenin 及其下游信号分子, 如 c-Myc、cyclinD1 和过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (peroxisome proliferator-activated receptor δ , PPAR δ) 等的表达, 从而促进胆管癌细胞的生长与增殖。丙酮酸脱氢酶复合物 X(pyruvate dehydrogenase complex X, PDHX) 是三羧酸循环中促进丙酮酸向乙酰辅酶 A 转换的酶。Chen 等^[43]研究发现, 多种结直肠癌细胞系中存在 miR-26a 的高表达及 PDHX 的低表达, 并伴有肿瘤细胞葡萄糖消耗增加及乳酸产生增加。进一步研究发现, miR-26a 可以直接靶向抑制 PDHX 的表达, 外源性抑制 miR-26a 的表达可促进肿瘤细胞 PDHX 的表达, 减少肿瘤细胞葡萄糖的消耗和乳酸的生成, 增加乙酰辅酶 A 的生成, 从而抑制肿瘤的发生发展。

2.3.2 促进造血干细胞及白血病细胞分化

内源性活性氧 (endogenous ROS) 在调控血液干细胞分化过程中发挥重要作用。过氧化物酶 III (peroxiredoxin III, Prx III) 是抗氧化蛋白超家族的成员, 主要分布于线粒体内, 可清除线粒体内的活性氧。Jiang 等^[44]研究发现, 急性白血病 AML 患者外周血 miR-26a 的表达水平增高, 进一步荧光素酶实验证实 miR-26a 可直接靶向抑制 Prx III 的表达, 并且外源性抑制 miR-26a 的表达可增加 Prx III 的表达, 使细胞内活性氧的清除增加, 降低了体内造血干细胞的分化能力。此外, Salvatori 等^[21]研究发现, 外源性高表达 miR-26a 通过负调控 cyclin E₂ 的表达抑制细胞周期进程, 增强 1,25-(OH)₂-Vit D₃ 对 AML 白血病细胞的抗增殖作用, 从而促进 AML 细胞分化。

2.3.3 调控肿瘤细胞的凋亡

死亡结构域沉默子 (silencer of death domains, SODD) 是细胞表面死亡受体配体凋亡途径中的主要负调节蛋白。Reuland 等^[45]研究发现, 恶性黑色素瘤组织存在 miR-26a 低表达及 SODD 的高表达, 进一步研究证实 miR-26a 可靶向抑制 SODD 的表达, 外

源性高表达 miR-26a 可抑制 SODD 的表达进而促进细胞凋亡。SLC7A11(solute carrier family 7 member 11) 基因编码胱氨酸 / 谷氨酸 xCT 转运载体, 介导细胞外胱氨酸转运到细胞内, 同时将细胞内谷氨酸转运到细胞外。原发性神经胶质瘤组织 SLC7A11 基因表达增加, 可导致神经元细胞死亡。Liu 等^[46]研究发现, 乳腺癌组织及其细胞系中存在 miR-26b 的低表达及 SLC7A11 的高表达, 进一步研究证实 miR-26b 可靶向抑制 SLC7A11 的表达, 外源性高表达 miR-26b 能减低乳腺癌细胞系 MCF7 的活力, 并且使其凋亡增加。

应激活化蛋白激酶 (stress-activated protein kinases, SAPK)/c-Jun 氨基末端激酶 (jun N-terminal kinases, JNK) 是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 家族的成员, 应激、炎症等可引起其激活, 入核后可引起多种转录因子, 如 c-Jun、p53 和激活转录因子 2 (activating transcription factor-2, ATF2) 等表达。目前研究认为, SAPK/JNK 是电离辐射所致 DNA 和胞质损伤后诱发凋亡时激活的一条重要信号通路。Arora 等^[47]研究发现, 电离辐射后肺癌细胞 miR-26b 的表达下降, 并伴有 ATF2 的表达增加。进一步研究证实 miR-26b 可直接靶向抑制 ATF2 的表达, 外源性抑制 miR-26b 的表达可促进电离辐射诱导的 ATF2 的增高, 通过 MAPK 信号通路协同促进电离辐射对肺癌细胞的作用。Mavrakis 等^[48]研究发现, 在 MYC 诱导的鼠肝细胞癌模型中, 静脉注射腺病毒包装的 miR-26a 表达质粒, 能抑制癌细胞的增殖, 特异性地诱导肿瘤细胞的凋亡, 明显阻止疾病的进程; 但在鼠 T-ALL 模型中, Hatziapostolou 等^[49]研究报道, 外源性高表达 miR-26a 可能通过抑制抑癌基因和 BIM 肿瘤抑制蛋白的表达而增加白血病的发病率。

2.3.4 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移

肿瘤的发生和发展离不开肿瘤血管的形成。目前研究认为, 与肿瘤血管形成有关的生长因子主要包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 等。Chai 等^[50]研究发现, 外源性高表达 miR-26a 可抑制肝癌细胞 VEGF α 的分泌, 进一步研究证实, miR-26a 可直接靶向抑制磷酸化磷脂酰肌醇激酶 (PIK3) 催化亚单位 2 α (phosphoinositide-3-kinase class II α , PIK3C2 α) 的表达, 外源性高表达 miR-26a 可影响 Akt/HIF-1 α /VEGFA 通路, 从而产生抗血管形成作用。Deng 等^[17]证明

miR-26a 亦可直接靶向抑制 FGF9 的表达, miR-26a 缺乏可导致 FGF9 的高表达, 从而使胃癌细胞的侵袭及生长能力增强。细胞因子, 如白介素 6(IL6) 与其相应受体结合后可与 gp130 结合, 从而激活转录因子信号转导蛋白和转录激活物 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3), 进而转录激活其靶基因, 如 VEGF、HIF、MMP2 及 Bcl-2、Bcl-xL、survivin、cyclinD1 等的表达, 影响肿瘤血管形成, 从而促进肿瘤的侵袭转移。Yang 等^[16]研究发现, 肝癌组织中 miR-26a 的表达降低, 而 IL6 的表达增加, 且低表达 miR-26a 及高表达 IL6 的患者生存期缩短、肿瘤易复发。其进一步研究证实, miR-26a 可以靶向抑制 IL-6 的表达, 外源性高表达 miR-26a 可抑制 IL6-stat3 通路, 使 p-Stat3、Mcl-1、Bcl-2、cyclinD1、MMP2 等表达下降, 结果使肝癌细胞的侵袭和转移能力降低。PTEN 是一个磷脂酰肌醇三磷酸 (phosphatidylinositol-3-phosphate, PIP3)-磷酸酶, 它可以通过去磷酸化将 PIP3 转变为 PI-4,5-P2, 与 PI3K 的功能相反, 减少 AKT 的活化而抑制 PI3K/AKT 通路。Liu 等^[51]研究发现, miR-26a 可直接靶向抑制 PTEN 基因的表达, 尽管外源性高表达 miR-26a 对人肺癌细胞的生长没有明显促进作用, 但可增加肺癌细胞的侵袭及迁移能力并伴有磷酸化 AKT、MMP-2、VEGF、Twist 和 β -catenin 等基因表达的上调。酪氨酸蛋白激酶受体 (ephrin type-A receptor 2, EphA2) 是受体酪氨酸激酶家族的成员, 它通过与其配体 Ephrin-A (EFNA1) 结合参与肿瘤的发生及肿瘤血管形成。Wu 等^[52]研究发现, 神经胶质瘤组织存在 miR-26b 的低表达, 并且与临床分级呈负相关。外源性高表达 miR-26b 可抑制神经胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。进一步研究证实, miR-26b 靶向抑制 EphA2 的表达, 进而抑制肿瘤血管生成拟态。

高迁移率族蛋白 (high mobility group AT-hook, HMGA) 是一种带有 3 个 AT-hook 结构域的核基质蛋白, 参与调控细胞周期转换及细胞活动性, 是肿瘤细胞转移的驱动力。膀胱癌组织中 miR-26a 表达降低, 其可直接靶向抑制 HMGA1 和 HMGA2, 外源性高表达 miR-26a 可抑制膀胱癌细胞的增殖, 降低肿瘤细胞的迁移及侵袭^[53-54]。

3 结语

多种肿瘤组织及其细胞株存在 miR-26 家族基因的表达。高分化神经胶质瘤组织 PTEN 单等

位基因缺失,脂肪肉瘤 12q13-q22 区域的扩增可使 miR-26a 表达增加;miR-26a-1 前体 5' UTR 存在的 SNP 改变亦可影响 miR-26a 基因转录的稳定性;同时,转录因子 c-Myc、STAT3 及 p53 亦可影响 miR-26a 的表达。miR-26a 通过转录后抑制靶基因表达,不但可调控肿瘤细胞的增殖、凋亡,而且还可抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。我们相信,随着人们对 miR-26 家族基因研究的不断深入,miR-26 家族基因不仅可以作为肿瘤发生发展及预后的标志,还可以为肿瘤的生物治疗提供靶点,为恶性肿瘤的临床预防、诊断及治疗提供了新方向。

[参 考 文 献]

- [1] Rogler CE, Levoci L, Ader T, et al. MicroRNA-23b cluster microRNAs regulate transforming growth factor- β /bone morphogenetic protein signaling and liver stem cell differentiation by targeting Smads. *Hepatology*, 2009, 50(2): 575-84
- [2] Zhang XQ, Zhang P, Yang Y, et al. Regulation of pulmonary surfactant synthesis in fetal rat type II alveolar epithelial cells by microRNA-26a. *Pediatr Pulmonol*, 2014, 49(9): 863-72
- [3] Jacobs LA, Bewicke-Copley F, Poolman MG, et al. Meta-analysis using a novel database, miRStress, reveals miRNAs that are frequently associated with the radiation and hypoxia stress-responses. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80844
- [4] Smirnova L, Grafe A, Seiler A, et al. Regulation of miRNA expression during neural cell specification. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(6): 1469-77
- [5] Mohamed JS, Lopez MA, Boriek AM. Mechanical stretch up-regulates microRNA-26a and induces human airway smooth muscle hypertrophy by suppressing glycogen synthase kinase-3 β . *J Biol Chem*, 2010, 285(38): 29336-47
- [6] Mohamed JS, Hajiraa, Li Z, et al. Desmin regulates airway smooth muscle hypertrophy through early growth-responsive protein-1 and microRNA-26a. *J Biol Chem*, 2011, 286(50): 43394-404
- [7] Wong CF, Tellam RL. MicroRNA-26a targets the histone methyltransferase Enhancer of Zeste homolog 2 during myogenesis. *J Biol Chem*, 2008, 283(15): 9836-43
- [8] Dey BK, Gagan J, Yan Z, et al. miR-26a is required for skeletal muscle differentiation and regeneration in mice. *Genes Dev*, 2012, 26(19): 2180-91
- [9] Trompeter HI, Dreesen J, Hermann E, et al. MicroRNAs miR-26a, miR-26b, and miR-29b accelerate osteogenic differentiation of unrestricted somatic stem cells from human cord blood. *BMC Genomics*, 2013, 14: 111
- [10] Han M, Yang Z, Sayed D, et al. GATA4 expression is primarily regulated via a miR-26b-dependent post-transcriptional mechanism during cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4): 645-54
- [11] Leeper NJ, Raiesdana A, et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function. *J Cell Physiol*, 2011, 226(4): 1035-43
- [12] Suh JH, Choi E, Cha MJ, et al. Up-regulation of miR-26a promotes apoptosis of hypoxic rat neonatal cardiomyocytes by repressing GSK-3 β protein expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423(2): 404-10
- [13] Dill H, Linder B, Fehr A, et al. Intronic miR-26b controls neuronal differentiation by repressing its host transcript, ctdsp2. *Genes Dev*, 2012, 26(1): 25-30
- [14] Gao J, Liu QG. The role of miR-26 in tumors and normal tissues. *Oncol Lett*, 2011, 2(6): 1019-23
- [15] Ji J, Shi J, Budhu A, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med*, 2009, 361(15): 1437-47
- [16] Yang X, Liang L, Zhang XF, et al. MicroRNA-26a suppresses tumor growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma by targeting interleukin-6-Stat3 pathway. *Hepatology*, 2013, 58(1):158-70
- [17] Deng M, Tang H L, Lu XH, et al. miR-26a suppresses tumor growth and metastasis by targeting FGF9 in gastric cancer. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72662
- [18] Song QC, Shi ZB, Zhang YT, et al. Downregulation of microRNA-26a is associated with metastatic potential and the poor prognosis of osteosarcoma patients. *Oncol Rep*, 2014, 31(3): 1263-70
- [19] Zhang B, Liu XX, He JR, et al. Pathologically decreased miR-26a antagonizes apoptosis and facilitates carcinogenesis by targeting MTDH and EZH2 in breast cancer. *Carcinogenesis*, 2011, 32(1): 2-9
- [20] Jansen MP, Reijm EA, Sieuwerts AM, et al. High miR-26a and low CDC2 levels associate with decreased EZH2 expression and with favorable outcome on tamoxifen in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(3): 937-47
- [21] Salvatori B, Iosue I, Djodji DN, et al. Critical role of c-Myc in acute myeloid leukemia involving direct regulation of miR-26a and histone methyltransferase EZH2. *Genes Cancer*, 2011, 2(5): 585-92
- [22] Zhao S, Ye X, Xiao L, et al. MiR-26a inhibits prostate cancer progression by repression of Wnt5a. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 9725-33
- [23] Mahn R, Heukamp L C, Rogenhofer S, et al. Circulating microRNAs (miRNA) in serum of patients with prostate cancer. *Urology*, 2011, 77(5): 1265.e9-16
- [24] Chung YW, Bae HS, Song JY, et al. Detection of microRNA as novel biomarkers of epithelial ovarian cancer from the serum of ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(4): 673-9
- [25] Lee DH, Amanat S, Goff C, et al. Overexpression of miR-26a-2 in human liposarcoma is correlated with poor patient survival. *Oncogenesis*, 2013, 2: e47
- [26] Huse JT, Brennan C, Hambardzumyan D, et al. The PTEN-regulating microRNA miR-26a is amplified in high-grade glioma and facilitates gliomagenesis *in vivo*. *Genes Dev*, 2009, 23(11): 1327-37
- [27] Conyers R, Young S, Thomas DM et al. Liposarcoma:

- molecular genetics and therapeutics. *Sarcoma*, 2011, 2011: 483154
- [28] Michael MZ, Sm OC, Van Holst Pellekaan NG, et al. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res*, 2003, 1(12): 882-91
- [29] Zhao X, Lwin T, Zhang X, et al. Disruption of the MYC-miRNA-EZH2 loop to suppress aggressive B-cell lymphoma survival and clonogenicity. *Leukemia*, 2013, 27(12): 2341-50
- [30] Zhu H, Vishwamitra D, Curry CV, et al. NPM-ALK up-regulates iNOS expression through a STAT3/microRNA-26a-dependent mechanism. *J Pathol*, 2013, 230(1): 82-94
- [31] Lezina L, Purmessur N, Antonov AV, et al. miR-16 and miR-26a target checkpoint kinases Wee1 and Chk1 in response to p53 activation by genotoxic stress. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e953
- [32] Kemp CD, Rao M, Xi S, et al. Polycomb repressor complex-2 is a novel target for mesothelioma therapy. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(1): 77-90
- [33] Dang X, Ma A, Yang L, et al. MicroRNA-26a regulates tumorigenic properties of EZH2 in human lung carcinoma cells. *Cancer Genet*, 2012, 205(3): 113-23
- [34] Kota J, Chivukula RR, O'Donnell KA, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell*, 2009, 137(6): 1005-17
- [35] Zhu Y, Lu Y, Zhang Q, et al. MicroRNA-26a/b and their host genes cooperate to inhibit the G1/S transition by activating the pRb protein. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(10): 4615-25
- [36] Zhang YF, Zhang AR, Zhang BC, et al. MiR-26a regulates cell cycle and anoikis of human esophageal adenocarcinoma cells through Rb1-E2F1 signaling pathway. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(2): 1711-20
- [37] Kim H, Huang W, Jiang X, et al. Integrative genome analysis reveals an oncomir/oncogene cluster regulating glioblastoma survivorship. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(5): 2183-8
- [38] Li X, Wang HL, Peng X, et al. miR-1297 mediates PTEN expression and contributes to cell progression in LSCC. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(2): 254-60
- [39] Lv M, Zhang X, Li M, et al. miR-26a and its target CKS2 modulate cell growth and tumorigenesis of papillary thyroid carcinoma. *PLoS One*, 2013, 8(7): e67591
- [40] Chen L, Zheng J, Zhang Y, et al. Tumor-specific expression of microRNA-26a suppresses human hepatocellular carcinoma growth via cyclin-dependent and -independent pathways. *Mol Ther*, 2011, 19(8): 1521-8
- [41] Zhang C, Chi YL, Wang PY, et al. miR-511 and miR-1297 inhibit human lung adenocarcinoma cell proliferation by targeting oncogene TRIB2. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46090
- [42] Zhang J, Han C, Wu T. MicroRNA-26a promotes cholangiocarcinoma growth by activating β -catenin. *Gastroenterology*, 2012, 143(1): 246-56.e8
- [43] Chen B, Liu Y, Jin X, et al. MicroRNA-26a regulates glucose metabolism by direct targeting PDHX in colorectal cancer cells. *BMC Cancer*, 2014, 14: 443
- [44] Jiang W, Min J, Sui X, et al. MicroRNA-26a-5p and microRNA-23b-3p up-regulate peroxiredoxin III in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2014, 25: 1-12
- [45] Reuland SN, Smith SM, Bemis LT, et al. MicroRNA-26a is strongly downregulated in melanoma and induces cell death through repression of silencer of death domains (SODD). *J Invest Dermatol*. 2013, 133(5): 1286-93
- [46] Liu XX, Li XJ, Zhang B, et al. MicroRNA-26b is under-expressed in human breast cancer and induces cell apoptosis by targeting SLC7A11. *FEBS Lett*. 2011, 585(9): 1363-7
- [47] Arora H, Qureshi R, Park AK, et al. Coordinated regulation of ATF2 by miR-26b in γ -irradiated lung cancer cells. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23802
- [48] Mavrikis KJ, Van-Der Meulen J, Wolfe AL, et al. A cooperative microRNA-tumor suppressor gene network in acute T-cell lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Nat Genet*, 2011, 43(7): 673-8
- [49] Hatziapostolou M, Polytaichou C, Aggelidou E, et al. An HNF4 α -miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular onco-genesis. *Cell*, 2011, 147(6): 1233-47
- [50] Chai ZT, Kong J, Zhu XD, et al. MicroRNA-26a inhibits angiogenesis by down-regulating VEGFA through the PIK3C2 α /Akt/HIF-1 α pathway in hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77957
- [51] Liu B, Wu X, Liu B, et al. MiR-26a enhances metastasis potential of lung cancer cells via AKT pathway by targeting PTEN. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(11): 1692-704
- [52] Wu N, Zhao X, Liu M, et al. Role of microRNA-26b in glioma development and its mediated regulation on EphA2. *PLoS One*. 2011, 6(1): e16264
- [53] Lin Y, Chen H, Hu Z, et al. miR-26a inhibits proliferation and motility in bladder cancer by targeting HMGA1. *FEBS Lett*, 2013, 587(15): 2467-73
- [54] Zhou H, Guo W, Zhao Y, et al. MicroRNA-26a acts as a tumor suppressor inhibiting gallbladder cancer cell proliferation by directly targeting HMGA2. *Int J Oncol*, 2014, 44(6): 2050-8