

DOI: 10.13376/j.cblls/2015128

文章编号: 1004-0374(2015)07-0928-08

## RNA编辑在肿瘤中的研究进展

何安邦<sup>1</sup>, 汪翔<sup>1</sup>, 张蒙<sup>1\*</sup>, 梅红兵<sup>1,2\*</sup>

(1 安徽医科大学深圳市第二人民医院临床医学院泌尿外科, 深圳 518000;

2 深圳市第二人民医院泌尿外科, 深圳市泌尿生殖系统肿瘤研究重点实验室, 深圳 518035)

**摘要:** RNA编辑参与转录后RNA的调控, 已证明与多种肿瘤发生发展相关, 现逐渐成为肿瘤领域研究的热点。总结发现RNA编辑主要通过作用于致瘤相关基因(如抑癌基因、致癌基因)转录后RNA来发挥其相应作用。随着RNA编辑在肿瘤中的研究深入, 可进一步从转录后水平阐明肿瘤发生发展的潜在机制, 为肿瘤诊治提供新的思路。

**关键词:** RNA编辑; 肿瘤; 靶向治疗

**中图分类号:** Q52; R730.231 **文献标志码:** A

## Progression of RNA editing in tumor research

HE An-Bang<sup>1</sup>, WANG Xiang<sup>1</sup>, ZHANG Meng<sup>1\*</sup>, MEI Hong-Bing<sup>1,2\*</sup>

(1 Urology Department, Shenzhen Second People's Hospital, Clinical Medicine College, Anhui Medical University,

Shenzhen 518000, China; 2 Shenzhen Key Laboratory of Genitourinary Tumor, Department of Urology,

Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China)

**Abstract:** RNA editing is involved in the regulation of post-transcriptional RNA, which is uncovered to be associated with the growth and progression of many cancers, becoming a hot spot of tumor research. It is concluded that RNA editing contributed to the tumorigenesis process mainly by working on the tumor-related genes, such as cancer suppressor genes and oncogenes. As the research of RNA editing in tumor continues, the underlying mechanisms may be further elucidated at the post-transcriptional RNA level, providing a new theoretical basis for tumor diagnosis and therapy.

**Key words:** RNA editing; tumor; targeted therapy

在真核生物中, RNA调控可对转录后RNA进行不同的修饰加工, 导致相同基因转录出许多不同的mRNA, 从而增加转录组和蛋白质组的多样性。RNA调控<sup>[1]</sup>包括RNA编辑、RNA干扰、选择性剪切及无义介导的RNA降解等。在哺乳动物进化过程中, 尤其是RNA编辑数量显著增加, 并可能导致多种细胞间功能的改变。目前多项研究证实, RNA编辑与某些肿瘤的发生发展相关, 如肝癌、胶质瘤、白血病等。虽然RNA编辑逐渐成为肿瘤领域的研究热点, 但其在肿瘤发生发展中的具体作用尚待阐明。因此, 本文旨在总结RNA编辑在肿瘤中的最新研究进展, 浅析RNA编辑在肿瘤发生发展中的潜在机制。

### 1 RNA编辑简介

RNA编辑是指基因转录后RNA上的加工与修饰, 导致RNA所携带遗传信息的改变, 致使其翻译的蛋白质氨基酸序列、结构、功能或表达水平等不同原基因序列中的遗传信息现象; 它增加了转录的多样性, 翻译出多种与基因编码不同的蛋白质, 不仅扩充了遗传信息, 而且使生物更好地适应生存环境, 也大大地补充和扩展了中心法则, 使人

收稿日期: 2015-03-21; 修回日期: 2015-04-26

基金项目: 深圳市基础研究项目(JCYJ20130401114928183)

\*通信作者: E-mail: hbmei68@163.com(梅红兵); zhangmeng1930@126.com(张蒙)

们对基因表达调控有了更进一步的认识<sup>[2-4]</sup>。

根据其编码性质可分为两类:(1)编辑的插入或删除,即碱基的插入或删除,如U的插入或缺失、多个G或C的插入等;(2)编辑的替换,即碱基的替换,如A-I(腺嘌呤替换次黄嘌呤)、C-U(胞嘧啶替换尿嘧啶)、U-C(尿嘧啶替换胞嘧啶)等,其中A-I RNA编辑最常见。

到目前为止,尚不知具体的RNA编辑机制,但研究发现,两个蛋白质家族通过脱氨基作用参与RNA编辑:双链RNA腺苷脱氨酶(adenosine deaminase acting on double-stranded RNA, ADARs)<sup>[5]</sup>和载脂蛋白B mRNA编辑复合物(apolipoprotein B mRNA editing complexes, APOBECs)<sup>[6]</sup>。前者可使双链RNA上腺苷转变为肌苷(A-I)<sup>[5]</sup>,由于碱基配对过程中次黄苷酸被识别为鸟苷酸,所以A-I RNA编辑实际上是核苷酸A-G的转变。在哺乳动物中发现4个ADARs成员:ADAR1、ADAR2、ADAR3及TENR(testis-expressed RNA-binding protein),其中ADAR1、2在中枢神经系统高表达;ADAR3催化活性不高,仅存在于脑部;TENR主要在睾丸内表达。APOBECs是一类核苷酸编辑酶,在RNA编辑中发挥胞苷脱氨酶作用,可使RNA上的胞嘧啶转变为尿嘧啶(C-U)。具体的RNA编辑机制尚需进一步的研究。

郑玉妹等<sup>[7]</sup>研究发现,RNA编辑在维持抗体的多样性、调节病毒感染和调控mRNA剪接及微小RNA(microRNA, miRNA)等方面发挥着重要作用。然而,在人类生物学中,大部分RNA编辑虽然尚不知其具体作用,但认为其是一个关键的细胞监管调节机制,并被证明与多种疾病发生发展相关,对其具体机制的研究可能为未来疾病诊治提供一种全新思路。

## 2 RNA编辑与肿瘤

目前研究发现在多个系统肿瘤中存在大量不正常RNA编辑现象,并已证实其在肿瘤的发生发展中发挥重要的作用<sup>[8]</sup>。RNA编辑可能通过以下方式发挥其致癌作用。(1)异常RNA编辑使致癌相关基因正常转录RNA翻译出异常蛋白质,导致原蛋白质参与的各种生理功能的异常,从而促进肿瘤的发生发展,如①调节细胞生长周期相关基因:AZIN1、编码磷酸酶CDC14B基因;②抑癌基因:PTEN基因、BLCAP、NFI基因;③细胞骨架重组:RHOQ基因、BLCAP、RAP2a;④致癌基因:RAP2a、GLT1等。(2)正常RNA编辑事件在异常RNA编辑催化酶作用下

发生错误,导致翻译异常蛋白质从而影响相关,如mRNA: NAT1。(3)可能通过两种方式之间的相互影响来发挥作用。

### 2.1 RNA编辑与消化系统肿瘤

#### 2.1.1 肝癌

Qi等<sup>[9]</sup>研究发现,ADARs对哺乳动物的正常发育至关重要,且其参与RNA编辑已被证实与多种疾病相关,其中包括癌症。在肝癌中存在大量的异常RNA编辑事件,且大多是由ADARs催化的A-I RNA编辑事件。Chen等<sup>[10]</sup>发现肝癌中抗酶蛋白抑制剂1(antizyme inhibitor 1, AZIN1)的RNA编辑事件增多,且与肝癌的发生发展相关。而由ADAR1催化的AZIN1的RNA编辑使该基因376位点编码的丝氨酸被甘氨酸所替换,导致原编码蛋白质构象的改变,进而提高对抗酶蛋白的亲合力;而抗酶蛋白通过与生长促进蛋白(例如ODC1和CCND1)结合并诱导其降解来调节细胞生长,编辑后的AZIN1通过阻断癌蛋白鸟氨酸脱羧酶1(oncoproteins ornithine decarboxylase 1, ODC1)和细胞周期蛋白D1(cyclin D1, CCND1)的抗酶蛋白介导的降解来促进肝癌细胞增殖。Chan等<sup>[11]</sup>发现,ADAR1高表达和ADAR2低表达的肝癌患者患肝硬化和术后复发的风险增加且预后差。而ADAR1和ADAR2差异表达可改变基因特定的编码活动,这似乎与细丝蛋白B(filamin B, FLNB)的高RNA编辑和衣被蛋白复合体亚单位 $\alpha$ (coatomer protein complex subunit  $\alpha$ , COP $\alpha$ )低RNA编辑现象相映射,且与肝癌的发病机制密切相关。此外,体内、外的功能分析证实,在肝癌中ADAR1有致癌基因功能,而ADAR2具有肿瘤抑制的能力<sup>[11]</sup>。据此推测,由ADAR1、2介导的FLNB、COP $\alpha$ 的RNA编辑的改变可能与肝癌进展及预后相关。而Liu等<sup>[12]</sup>发现了在肝癌中由ADAR2催化的micro-RNA214/122前体和反义RNA转录的编辑现象,并推断其可能与肝癌的发生相关。另外,Shunsuke等<sup>[13]</sup>在小鼠的肝癌细胞中发现,表达上调的载脂蛋白B mRNA编辑酶催化多肽2(apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide 2, APOBEC2)导致真核翻译起始因子4 $\gamma$ 2(eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 2, eIF4G2)和PTEN(gene of phosphate and tension homology deleted on chromosome ten)基因转录本的相当多核苷酸改变。APOBEC2是APOBEC家族成之一,该家族是一类核苷酸编辑酶,在RNA编辑中发挥胞苷脱氨酶作用。在肝细胞中,APOBEC2可诱导促炎症

细胞因子肿瘤坏死因子 $\alpha$ 异位表达,而 *PTEN* 基因是人类癌症中最易突变的抑癌基因之一,其 RNA 编辑可能致使其失去抑癌作用而促使肿瘤的发生,因此推测 APOBEC2 的异常表达可能是通过诱导肝脏的炎症反应及抑癌基因 *PTEN* 失活来促进肝癌的发病。Yamanaka 等<sup>[14]</sup>发现一个新的由 APOBEC-1 催化编辑的 mRNA: *NAT1* (novel APOBEC-1 target 1), 在鼠和兔肝癌细胞中其多个位点的异常编辑可导致 *nat1* 编码的蛋白质水平显著减低。他们认为 NAT1 可能是一个转录抑制因子,在 APOBEC-1 超表达的诱导下,其异常编辑可能促进肝癌发病。此外,还发现其与 eIF4G 蛋白的 C 末端部分具有同源性,并与 eIF4A 结合,却与 eIF4E 结合,但不知其发挥的具体作用。以上这些说明 RNA 编辑在肝癌的发病过程中发挥着重要的作用。

### 2.1.2 结直肠癌与食管癌

Han 等<sup>[15]</sup>观察到在结直肠癌组织 ras 同系物的家庭成员 Q (ras homologue family member Q, *RHOQ*) 基因上出现了异常 A-I RNA 编辑现象。该 RNA 编辑是将 *RHOQ* 基因编码的蛋白质残基 136 上的天冬酰胺替换为丝氨酸,编辑后的蛋白质提高了结直肠癌细胞的入侵潜能且引起肌动蛋白细胞骨架重组。因此,他们认为该基因的 RNA 编辑现象与结直肠癌进展相关。Ding 等<sup>[16]</sup>发现 APOBEC3G 在小鼠的结直肠癌肝转移中发挥重要作用;进一步研究发现,其可能下调 miR-29 的表达和阻碍 miR-29 抑制 MMP2 的活动。此外,在侵袭性白血病、结肠癌和乳腺癌中也报道过 miR-29 的下调现象。这提示 APOBEC3G-miR-29-MMP2 通路可能是结直肠癌肝转移中一种新的分子机制,并可能为进展期结直肠癌治疗提供一个新的思路。此外,在食管腺癌中也发现 APOBEC1 催化的 RNA 编辑可能与其发病相关<sup>[17]</sup>。这一现象与 APOBEC1 在肝癌中的作用相呼应。在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 中也发现 ADAR1 的过度表达,其可催化 *FKNB* 和 *AZIN1* 的 RNA 编辑活动;进一步研究发现在 ESCC 进展期中,编辑后的 *AZIN1* 有了一种新的肿瘤侵袭行为的表现型<sup>[18]</sup>。这似乎与上述该基因在肝癌中的作用相对应。以上这些说明, RNA 异常编辑的确与结直肠癌和 ESCC 发生发展相关,但其中具体机制尚不清楚。

## 2.2 RNA 编辑与泌尿系统肿瘤

### 2.2.1 前列腺癌

临床上可将前列腺癌分为雄激素依赖型和非雄

激素依赖型。已知雄激素及其受体在前列腺癌的发病及治疗中发挥着重要的作用。Martinez 等<sup>[19]</sup>发现与雄激素依赖型前列腺癌细胞系 (LNCaP 和 22Rv1) 相比,非雄激素依赖型前列腺癌细胞系 (DU145 和 PC3) 中发现大量不同的雄激素受体转录本单一核苷酸碱基对转换及 ADAR1、2 的高表达,且雄激素受体转录本的核苷酸转换不是基因编码的替换,而是局限于公认的 RNA 编辑位点 (A-I、U-C、C-U、G-A) 的转变。这些说明 RNA 编辑现象存在于前列腺癌中。此外,还在这些肿瘤细胞中发现了雄激素受体的 mRNA 上两个 A-I RNA 编辑 (D695G、D819G) 事件;进一步研究发现,编辑后雄激素受体具有影响雄激素与雄激素配体或抗雄激素配体结合活动的功能。他们认为这些 A-I RNA 编辑事件可能利于探明非雄激素依赖型前列腺癌的生物学机制及发现雄激素受体改变的新的分子机制,并可能为非雄激素依赖型前列腺癌靶向治疗提供一种新的理论依据。Mo 等<sup>[20]</sup>分析了 16 个前列腺肿瘤标本配对 DNA-RNA 序列,发现超过几十万的 RNA 编辑事件,其中三分之一在两个或两个以上的样品中重复;进一步研究发现,基因内的大多数 RNA 编码事件可对非编码区域 (如内含子、非翻译区) 产生影响,其中 546 个基因的 RNA 编辑事件被预测可能导致有害的氨基酸的变化。所以,他们认为 RNA 编辑是一种重要的转录后调节机制,但需要更多的证据以及在其他肿瘤中进一步研究证明。

### 2.2.2 膀胱癌

在膀胱癌中,研究者也对 RNA 编辑进行了探索。Zilberman 等<sup>[21]</sup>对 31 个不同临床分期的膀胱癌标本和 30 个正常膀胱标本中的编码和非编码序列的 RNA 编辑水平进行检测,并特别检测 4 个携带编码事件的转录本 (*BLCAP*、*CYFIP2*、*FLNA*、*GLUR-B*) 及几个在其非编码区 (*ALU* elements) 携带编辑事件的转录本 (*RNNP9*、*CARD11*、*FANCC*、*MDM4*、*BRCA1*), 但并没有发现 RNA 编辑水平的显著变化。因此,他们认为 RNA 编辑并没有参与膀胱癌的发生发展等演变过程。膀胱癌相关蛋白 (bladder cancer-associated protein, BLCAP) 也被称为 BC10 (bladder cancer, Mr=10 kDa), 最初是在人膀胱癌中发现的,且认为可能与膀胱癌的进展相关<sup>[22]</sup>。之后,它被认为是一种新的候选肿瘤抑制基因,并且在舌癌和尤文肉瘤体外培养细胞中发现其表达上调不仅能抑制癌细胞生长,而且能诱导其凋亡<sup>[23-24]</sup>。虽然其编码的蛋白质具有高度保守的特性,但其具

体功能到目前为止尚知甚少。Galeano 等<sup>[25]</sup>研究发现, *BLCAP* 转录本存在很多 A-I RNA 编辑现象, 其中编码位点 Q/R 和 K/R 的 RNA 编辑改变了 *BLCAP* 高度保守的蛋白质氨基酸序列, 使原来保守的氨基酸转变为活跃带电荷的氨基酸。编辑位点 K/R 位于该蛋白的脯氨酸富集域, 其上的 RNA 编辑将原有的氨基酸替换为精氨酸, 而通常含有脯氨酸富集域的蛋白质都参与细胞骨架重排、信号级联反应及转录启动等生物过程。更重要的是, 还观察到与正常膀胱细胞相比, 膀胱癌细胞系 (HU609、HCV29 和 T24) *BLCAP* RNA 编辑水平的下降, 并且在星形细胞瘤、结直肠癌中也有类似的结果。但这一结果和 Zilberman 等<sup>[21]</sup>的发现相悖, 这或许是由患者来源不同和 (或) 用于观察编辑的方法不同等原因导致。而 RNA 编辑是否在膀胱癌的发生发展中发挥其相应的作用, 这有待进一步研究证实。

### 2.2.3 肾母细胞瘤

肾母细胞瘤也称为 Wilms 瘤, 是一种好发于儿童的胚胎性恶性肿瘤。*WT1* (Wilms' tumor 1) 基因已被证明在该肿瘤的发病机制中起重要的作用。Sharma 等<sup>[26]</sup>在大鼠肾脏中发现 *wt1* 基因 839 位点上存在异常 RNA 编辑现象, 导致原位点尿苷被替换为胞苷, 致使对应蛋白质该位点上的亮氨酸被脯氨酸所替代。而该编辑现象被认为与调控发育相关, 且发生在成年大鼠而不是新生大鼠。Gunning 等<sup>[27]</sup>对 15 例原发的 Wilms 瘤的 *WT1* mRNA 进行研究, 但没有发现相关 RNA 编辑现象的存在。这似乎说明 *WT1* 的 RNA 编辑和肾母细胞瘤发病无关, 但其他相关基因的 RNA 编辑可能与该肿瘤的发病有关, 仍需进一步研究。

## 2.3 RNA编辑与神经系统肿瘤

### 2.3.1 神经纤维瘤病

已知神经纤维瘤病 I 型 (neurofibromatosis type I, NF1) 发生发展与 *NF1* 基因相关。*NF1* 基因编码一个可能与 Rho-GTP 酶激活蛋白 (Rho : ras homologous oncogenes, ras 同源致癌基因) 相互结合发挥作用的肿瘤抑制因子。研究发现, *NF1* 基因转录 mRNA 的编辑程度随着 NF1 恶性度增高而增高, 且同一患者身上, 肿瘤组织的 *NF1* mRNA 的编辑比非肿瘤组织高<sup>[28]</sup>。Mukhopadhyay 等<sup>[29]</sup>研究发现, 在 NF1 组织中有载脂蛋白 B mRNA 编辑 mRNA 的表达, 且含有 C-U *NF1* RNA 编辑的神经纤维瘤病 I 型组织中可见可变剪接外显子 23A 比例显著增高。在载脂蛋白 B RNA 编辑诱导下, 可优先编辑含有外显

子 23A 的转录本。这些说明 *NF1* mRNA 编辑与神经纤维瘤病 I 型发生发展相关。

### 2.3.2 神经胶质瘤

神经胶质瘤, 又称为胶质细胞瘤, 是一种最为常见的原发于中枢神经系统的肿瘤。星形细胞瘤是其最常见类型, 而胶质母细胞瘤又是星形细胞瘤各分型中恶性度最高的。现有许多研究发现, RNA 编辑现象与神经胶质瘤发生发展相关, 尤其是 ADAR2 介导的 A-I RNA 编辑。Maas 等<sup>[30]</sup>观察到与正常对照组织相比, 胶质母细胞瘤组织中谷氨酸受体 B 亚基 (glutamate receptor subunit B, GluR-B) Q-R 位点 mRNA 编辑下调, 该位点通过调控离子通道来调节钙渗透率, 其又是由 ADAR2 催化编辑, 而这一改变正好与 ADAR2 活性的下降相对应, 且在肿瘤初生阶段, 甚至在低级星形细胞瘤中, 也观察到 ADAR2 活性的下降, 因此, 认为 ADAR2 介导的 RNA 编辑可能与胶质母细胞瘤的进展相关。Wei 等<sup>[31]</sup>也发现, 在 U251、BT325 细胞系和一些胶质瘤组织中 ADAR2 mRNA 转录本的可变剪接体 (alternative splicing variant, ASV) 下调 *ADAR2* A-I RNA 编辑水平, 且在不同等级的胶质瘤中 ASV 的表达不同, 而 ASV 阳性的胶质母细胞瘤比其阴性的具有更高的恶性度, 因此, 推测 *ADAR2* 的 ASV 可能与胶质瘤的侵袭性相关, 其可能是通过下调 ADAR2 介导的 RNA 编辑实现的。而最近研究发现, 与正常的脑组织相比, 新诊断和复发的星形细胞瘤中, ADAR2 介导的 RNA 编辑活动显著损失, 且在长期生存的复发患者中出现大量的 ADAR2 介导的 RNA 编辑活动的修复<sup>[32]</sup>。这似乎表明 ADAR2 介导的 RNA 编辑与星形细胞瘤的发生相关, 并可能提供一个有效的治疗方法。在小儿星形细胞瘤中也发现 ADAR2 编辑活动的下降, 却未发现 ADAR2 的表达的改变, 但发现了 ADAR1 和 ADAR3 的高表达。Cenci 等<sup>[33]</sup>研究发现, 内源性的 ADAR1 可与 ADAR2 形成异质二聚体, 从而干扰 ADAR2 特定编辑活动, 这可能是 ADAR2 编辑活动下降的一种机制。而 Galeano 等<sup>[34]</sup>研究得出 ADAR2 活动对抑制肿瘤的生长至关重要, 这正好与上述研究结果相对应, 且认为 ADAR2 介导的 RNA 编辑酶是一种新型候选肿瘤抑制基因。此外, 他们还发现新的关键 ADAR2 靶基因: 编码磷酸酶 CDC14B 基因, 其参与的 CDC14B-Skp2-p21-p27 通路可通过调节细胞周期来调控胶质母细胞瘤生长。而 ADAR2 介导的 A-I RNA 编辑抑制肿瘤生长的机制可能为胶质瘤

和(或)胶质母细胞瘤个体化分子靶向治疗提供理论依据。另外, microRNA 编辑也与肿瘤相关, 在胶质母细胞瘤细胞中观察到 microRNA-376a 编辑的下调, 且未编辑的 microRNA-376a 作用于 *RAP2a* (member of the RAS oncogene family) 基因。而该基因是 *ras* 致癌基因超家族的一员, 该家族主要负责调节细胞增殖、分化和细胞骨架重组等, 而 *RAP2* 可能是通过调节肌动蛋白细胞骨架促进癌细胞迁移。因此, Choudhury 等<sup>[35]</sup> 认为 microRNA-376a 编辑的下调可能提高了胶质母细胞瘤细胞的侵袭性。

### 3 RNA编辑与白血病

白血病是一种源于造血系统的恶性肿瘤, 临床上通常将其分为急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)、急性髓细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML)、慢性粒细胞白血病 (chronic myeloid leukemia, CML)、慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL)。早在 2000 年, Beghini 等<sup>[36]</sup> 研究发现, 在 AML 患者的 CD34+/CD117+ 细胞中非受体型蛋白酪氨酸磷酸 6 (protein tyrosine phosphatase, non receptor type 6, *PTPN6*) 基因存在过度 mRNA 编辑现象; 进一步研究发现, 与正常人和 AML 缓解期的患者相比, 新确诊患者的 *PTPN6* mRNA 编辑水平增高。已知 *PTPN6* 基因参与了髓型白细胞信号转导的调节, 且与造血细胞增殖发育相关。而 *PTPN6* 基因的异常可导致 C-Kit 信号通路的异常, 且已证实白血病发病与 C-Kit 信号的非正常变异有关。这些说明 *PTPN6* mRNA 异常编辑可能与 AML 发病相关, 其可能通过影响 C-Kit 信号通路所致。

ADAR1 已被证明与许多肿瘤相关, 在白血病中也有类似的发现。现已证明, CML 的发病与 *Bcr-Abl* 融合基因的形成相关。Steinman 等<sup>[37]</sup> 在 *ADAR1* 基因敲除和含有 *Bcr-Abl* 融合基因的 CML 小鼠模型中观察到, 骨髓及外周血中的 CML 癌细胞的快速清除, 以及小鼠白细胞增多和脾肿大等临床表现的逆转, 并优先使原始的 Lin<sup>-</sup>Scal<sup>+</sup>Ki<sup>+</sup>(LSK) 白血病细胞减少而不是缺乏 *Bcr-Abl* 融合基因的非 LSK 细胞。这表明含有 *Bcr-Abl* 融合基因的 CML 细胞具有 ADAR1 依赖性。这似乎说明 ADAR1 可能与 CML 发病有关, 并可能成为未来 CML 治疗的直接靶点。

在人类中, 也有类似的发现。Jiang 等<sup>[38]</sup> 对正常人、处于慢性期和急变期的 CML 患者的血液祖

细胞分别进行全转录组测序发现, IFN- $\gamma$  通路中编码 IFN- $\gamma$  受体基因表达增加与 *Bcr-Abl* 融合基因的扩增、IFN 诱导的 ADAR1 p150 亚型表达增强及 CML 进展期 A-I RNA 编辑增多倾向相一致。而这一发现与 Steinman 等<sup>[37]</sup> 在小鼠中的发现相呼应, 由此推测 IFN- $\gamma$  通路中编码 IFN- $\gamma$  受体基因表达上调促使 IFN 诱导的 ADAR1 p150 亚型表达增强, 进而由 ADAR1 催化的 A-I RNA 编辑活动增多, 且上文已证实含有 *Bcr-Abl* 融合基因的 CML 细胞具有 ADAR1 依赖性, 所以, 猜测由 ADAR1 催化的 A-I RNA 编辑活动增多可能最终促使 *Bcr-Abl* 融合基因扩增。而现已证实 CML 的发病与 *Bcr-Abl* 融合基因的形成相关, 这似乎可能解释 ADAR1 在 CML 发病中的作用机制, 但具体机制尚不清楚。慢病毒超表达实验显示, ADAR1 p150 促使髓细胞转录因子 PU.1 的表达增高, 并诱发恶性骨髓祖细胞重新编辑。此外, ADAR1 p150 表达的增强与错误剪切 GSK3 $\beta$  的产物相关联, GSK3 $\beta$  可参与  $\beta$ -连环蛋白调节, 而  $\beta$ -连环蛋白与白血病干细胞的自我更新有关, 且发现编码  $\beta$ -连环蛋白的基因突变与白血病相关<sup>[39]</sup>。这些说明, ADAR1 p150 介导的 RNA 编辑与 CML 发病相关。Ma 等<sup>[40]</sup> 对中国儿童急性白血病患者的 ADAR1 表达情况研究, 发现 ADAR1 p110 亚型表达显著增高, 尤其是在 B 细胞型 ALL 中, 且观察到 ADAR1 另一亚型 p150 表达的轻度增高。此外, 在 ALL 预后的风险组中, 还观察到标准危险组的 p110 和 p150 呈现高表达, 高危组中它们却是低表达的。这些说明 ADAR1 不同的亚型可能在小儿白血病进展中发挥着不同的作用, 且与预后相关, 由此间接证明了 ADAR1 介导的 RNA 编辑可能与儿童急性白血病发生发展相关。

### 4 RNA编辑与其他肿瘤

核酸内切酶 VIII 样蛋白 1 (endonuclease VIII-like 1, NEIL1) 编码核酸内切酶 VIII 家族中一种 DNA 修复酶, 其主要在哺乳动物细胞的碱基切除修复通路中发挥作用<sup>[41]</sup>。该通路在维持基因组稳定及抑制肿瘤发生等生理过程发挥重要作用, 且又是哺乳动物体内最为活跃的 DNA 损伤修复途径<sup>[42]</sup>。NEIL1 是家族性乳腺癌的风险基因之一, 也是弥漫大 B 细胞淋巴瘤的分型基因之一。进一步对滤泡性淋巴瘤向 B 型淋巴瘤母细胞白血病恶化过程研究发现, 存在 NEIL1 基因的缺失<sup>[43-44]</sup>。通过新一代测序技术和大规模并行目标捕获 (massively parallel target

capture) 对许多非重复序列区域进行 A-I 编辑位点检测, Li 等<sup>[45]</sup>发现许多基因的 A-I RNA 编辑现象, 其中包括 *NEIL1*。马俊等<sup>[42]</sup>对正常乳腺细胞和乳腺癌细胞系以及正常人和白血病患者白细胞进行 A-I RNA 编辑位点检测, 均发现在 *NEIL1* 上 chr15-+-75646086 和 chr15-+-75646087 两邻近位点的 RNA 编辑事件, 而前者导致 *NEIL1* 蛋白第 242 位的赖氨酸转变为精氨酸; 进一步研究发现, 与相应的正常细胞对比, 白血病患者白细胞中 chr15-+-75646086 邻近位点的 RNA 编辑水平显著下降, 而在乳腺癌细胞系中 chr15-+-75646087 邻近位点的 RNA 编辑水平下降。因此, 他们推测白血病和乳腺癌细胞系中 *NEIL1* 基因上的 A-I RNA 编辑水平下降提示该基因 A-I RNA 编辑可能与白血病和乳腺癌的发生发展相关。

胶质瘤相关致癌基因 1 (the glioma-associated oncogene 1, *GLT1*) 最初是在人胶质瘤中发现并由此命名, 它是 Hh (Hedgehog) 信号通路下游的关键转录因子, 而该通路在胚胎形成、干细胞维护及肿瘤形成等多种生物过程中发挥重要的作用。在多种肿瘤, 如基底细胞癌、肝癌、乳腺癌等中发现 Hh 信号通路的激活和 *GLT1* 表达的上调。张颖等<sup>[46]</sup>对人脑、乳腺、小肠组织及多种细胞系研究发现, *GLT1* 转录本存在 A-I RNA 编辑事件, 该编辑事件使 *GLT1* 第 701 位氨基酸由精氨酸转变为谷氨酸, 且

与对照组正常细胞系相比, 在肝癌和乳腺癌细胞系中该位点的 RNA 编辑水平明显降低。此外, Shimokawa 等<sup>[47]</sup>在基底细胞癌肿瘤组织中也发现该位点编辑水平降低。由此推测, *GLT1* 位点上的 RNA 编辑可能与肝癌、乳腺癌及基底细胞癌等多种肿瘤的发生发展相关。

余文发等<sup>[48]</sup>研究发现, *ADAR1* mRNA 在喉癌组织中表达增高, 可能在喉癌的发生机制中起一定的作用。这表明由 *ADAR1* 介导的 RNA 编辑可能在喉癌的发生机制中扮演一定角色。

## 5 结语

RNA 编辑现象发现距今已 30 多年, 但其具体的机制尚不明确, 只是了解 RNA 编辑过程中的催化酶, 就其在肿瘤中引起的改变进行了相应的归纳 (表 1)。研究证实许多 RNA 编辑事件与多种肿瘤的发生发展相关, 但目前大部分 RNA 编辑尚不知其具体作用, 特别是对其在肿瘤中的作用了解甚少。对各种类型肿瘤的许多编辑位点进行分析可能为肿瘤提供新的诊断及预后指标, 并可能有助于肿瘤的早期检测、监测治疗反应及检测最小残余病灶。此外, 针对肿瘤中关键的 RNA 编辑位点或作用通路研制相应靶向药物, 从转录后水平阻断肿瘤的发生发展, 或许可为肿瘤靶向治疗提供一种新思路。

表1 RNA编辑在肿瘤中引起的改变

RNA编辑酶	肿瘤类型	改变
ADAR1	肝癌	ADAR1催化的 <i>AZIN1</i> 的RNA编辑上调
	肝癌	ADAR1高表达与 <i>FLNB</i> 的高RNA编辑
	食管鳞癌	ADAR1的过度表达
	白血病	含 <i>Bcr-Abl</i> 融合基因的CML细胞具有ADAR1依赖性
	白血病	ADAR1 p150亚型表达增强
ADAR2	肝癌	ADAR2低表达与 <i>COPα</i> 的低RNA编辑
	胶质母细胞瘤	ADAR2催化的GluR-B Q-R位点mRNA编辑的下调
	星形细胞瘤	与正常的脑组织相比, 新诊断和复发的星形细胞瘤中, ADAR2介导的RNA编辑活动显著损失
APOBEC-1	肝癌	APOBEC-1催化 <i>NAT1</i> RNA编辑高表达
	食管腺癌	存在APOBEC1催化的RNA编辑
APOBEC2	肝癌	上调APOBEC2, 使 <i>elF4G</i> 、 <i>PTEN</i> RNA编辑高表达
APOBEC3G	结直肠癌肝转移	可能下调miR-29的表达和阻碍miR-29抑制MMP2的活动

## [参 考 文 献]

- [1] Scholzová E, Malík R, Ševčík J, et al. RNA regulation and cancer development. *Cancer Lett*, 2007, 246: 12-23
- [2] 扬朝华, 田宇, 安治国. RNA编辑与肿瘤. *中国实验诊断学*, 2004, 8: 89-91
- [3] Decher N, Netter MF, Streit AK. Putative impact of RNA editing on drug discovery. *Chem Biol Drug Des*, 2013, 81: 13-21
- [4] Gray MW. Evolutionary origin of RNA editing. *Biochemistry*,

- 2012, 51: 5235-42
- [5] Savva YA, Rieder LE, Reenan RA. The ADAR protein family. *Genome Biol*, 2012, 13: 252
- [6] Smith HC, Bennett RP, Kizilyer A, et al. Functions and regulation of the APOBEC family of proteins. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23: 258-68
- [7] 郑玉姝, 赵朴, 刘兴友. RNA编辑功能的研究进展. *生命科学*, 2008, 20: 455-7
- [8] Avesson L, Barry G. The emerging role of RNA and DNA editing in cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845: 308-16
- [9] Qi L, Chan TH, Tenen DG, et al. RNA editome imbalance in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2014, 74: 1301-6
- [10] Chen L, Li Y, Lin CH, et al. Recoding RNA editing of AZIN1 predisposes to hepatocellular carcinoma. *Nat Med*, 2013, 19: 209-16
- [11] Chan TH, Lin CH, Qi L, et al. A disrupted RNA editing balance mediated by ADARs (Adenosine DeAminases that act on RNA) in human hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2014, 63: 832-43
- [12] Liu WH, Chen CH, Yeh KH, et al. ADAR2-mediated editing of miR-214 and miR-122 precursor and antisense RNA transcripts in liver cancers. *PLoS One*, 2013, 8: e81922
- [13] Okuyama S, Marusawa H, Matsumoto T, et al. Excessive activity of apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide 2 (APOBEC2) contributes to liver and lung tumorigenesis. *Int J Cancer*, 2012, 130: 1294-301
- [14] Yamanaka S, Poksay KS, Arnold KS, et al. A novel translational repressor mRNA is edited extensively in livers containing tumors caused by the transgene expression of the apoB mRNA-editing enzyme. *Genes Dev*, 1997, 11: 321-33
- [15] Han SW, Kim HP, Shin JY, et al. RNA editing in RHOQ promotes invasion potential in colorectal cancer. *J Exp Med*, 2014, 211: 613-21
- [16] Ding Q, Chang CJ, Xie X, et al. APOBEC3G promotes liver metastasis in an orthotopic mouse model of colorectal cancer and predicts human hepatic metastasis. *J Clin Invest*, 2011, 121: 4526-36
- [17] Saraconi G, Severi F, Sala C, et al. The RNA editing enzyme APOBEC1 induces somatic mutations and a compatible mutational signature is present in esophageal adenocarcinomas. *Genome Biol*, 2014, 15: 497
- [18] Qin YR, Qiao JJ, Chan TH, et al. Adenosine-to-inosine RNA editing mediated by ADARs in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 2014, 74: 840-51
- [19] Martinez HD, Jasavala RJ, Hinkson I, et al. RNA editing of androgen receptor gene transcripts in prostate cancer cells. *J Biol Chem*, 2008, 283: 29938-49
- [20] Mo F, Wyatt AW, Sun Y, et al. Systematic identification and characterization of RNA editing in prostate tumors. *PLoS One*, 2014, 9: e101431
- [21] Zilberman DE, Safran M, Paz N, et al. Does RNA editing play a role in the development of urinary bladder cancer? *Urol Oncol*, 2011, 29: 21-6
- [22] Gromova I, Gromov P, Celis JE. bc10: a novel human bladder cancer-associated protein with a conserved genomic structure downregulated in invasive cancer. *Int J Cancer*, 2002, 98: 539-46
- [23] Yao J, Duan L, Fan M, et al. Overexpression of BLCAP induces S phase arrest and apoptosis independent of p53 and NF- $\kappa$ B in human tongue carcinoma: BLCAP overexpression induces S phase arrest and apoptosis. *Mol Cell Biochem*, 2007, 297: 81-92
- [24] Fan DG, Zhao F, Ding Y, et al. BLCAP induces apoptosis in human Ewing's sarcoma cells. *Exp Biol Med*: Maywood, 2011, 236: 1030-5
- [25] Galeano F, Leroy A, Rossetti C, et al. Human BLCAP transcript: new editing events in normal and cancerous tissues. *Int J Cancer*, 2010, 127: 127-37
- [26] Sharma PM, Bowman M, Madden SL, et al. RNA editing in the Wilms' tumor susceptibility gene, *WT1*. *Genes Dev*, 1994, 8: 720-31
- [27] Gunning KB, Cohn SL, Tomlinson GE, et al. Analysis of possible *WT1* RNA processing in primary Wilms tumors. *Oncogene*, 1996, 13: 1179-85
- [28] Cappione AJ, French BL, Skuse GR. A potential role for *NF1* mRNA editing in the pathogenesis of NF1 tumors. *Am J Hum Genet*, 1997, 60: 305-12
- [29] Mukhopadhyay D, Anant S, Lee RM, et al. C $\rightarrow$ U editing of neurofibromatosis 1 mRNA occurs in tumors that express both the type II transcript and apobec-1, the catalytic subunit of the apolipoprotein B mRNA-editing enzyme. *Am J Hum Genet*, 1997, 70: 38-50
- [30] Maas S, Patt S, Schrey M, et al. Underediting of glutamate receptor GluR-B mRNA in malignant gliomas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 14687-92
- [31] Wei J, Li Z, Du C, et al. Abnormal expression of an ADAR2 alternative splicing variant in gliomas downregulates adenosine-to-inosine RNA editing. *Acta Neurochir: Wien*, 2014, 156: 1135-42
- [32] Tomaselli S, Galeano F, Massimi L, et al. ADAR2 editing activity in newly diagnosed versus relapsed pediatric high-grade astrocytomas. *BMC Cancer*, 2013, 13: 255
- [33] Cenci C, Barzotti R, Galeano F, et al. Down-regulation of RNA editing in pediatric astrocytomas: ADAR2 editing activity inhibits cell migration and proliferation. *J Biol Chem*, 2008, 283: 7251-60
- [34] Galeano F, Rossetti C, Tomaselli S, et al. ADAR2-editing activity inhibits glioblastoma growth through the modulation of the CDC14B/Skp2/p21/p27 axis. *Oncogene*, 2013, 32: 998-1009
- [35] Choudhury Y, Tay FC, Lam DH, et al. Attenuated adenosine-to-inosine editing of microRNA-376a\* promotes invasiveness of glioblastoma cells. *J Clin Invest*, 2012, 122: 4059-76
- [36] Beghini A, Ripamonti CB, Peterlongo P, et al. RNA hyperediting and alternative splicing of hematopoietic cell phosphatase (PTPN6) gene in acute myeloid leukemia. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(15): 2297-304
- [37] Steinman RA, Yang Q, Gasparetto M, et al. Deletion of the RNA-editing enzyme ADAR1 causes regression of established chronic myelogenous leukemia in mice. *Int J Cancer*, 2013, 132: 1741-50

- [38] Jiang Q, Crews LA, Barrett CL, et al. ADAR1 promotes malignant progenitor reprogramming in chronic myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 1041-6
- [39] Zhao C, Blum J, Chen A, et al. Loss of  $\beta$ -catenin impairs the renewal of normal and CML stem cells *in vivo*. *Cancer Cell*, 2007, 12: 528-41
- [40] Ma CH, Chong JH, Guo Y, et al. Abnormal expression of ADAR1 isoforms in Chinese pediatric acute leukemias. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406: 245-51
- [41] Canugovi C, Yoon JS, Feldman NH, et al. Endonuclease VIII-like 1 (NEIL1) promotes short-term spatial memory retention and protects from ischemic stroke-induced brain dysfunction and death in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 14948-53
- [42] 马俊, 侯小强, 郑秋生, 等. DNA修复酶基因NEIL1的A-I +RNA编辑水平在白血病和乳腺癌细胞中的下调. *军事医学*, 2014, 38: 458-62
- [43] Blenk S, Engelmann J, Weniger M, et al. Germinal center B cell-like (GCB) and activated B cell-like (ABC) type of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): analysis of molecular predictors, signatures, cell cycles rate and patient survival. *Cancer Inform*, 2007, 12: 399-420
- [44] Ning Y, Foss A, Kimball AS, et al. Characterization of a case of follicular lymphoma transformed into B-lymphoblastic leukemia. *Mol Cytogenet*, 2013, 6: 34
- [45] Li JB, Levanon EY, Yoon JK, et al. Genome-wide identification of human RNA editing sites by parallel DNA capturing and sequencing. *Science*, 2009, 324: 1210-3
- [46] 张颖, 胡亚欧, 何涛, 等. 肿瘤中GLI1RNA编辑的下调及其潜在功能分析. *军事医学*, 2012, 36: 267-75
- [47] Shimokawa T, Rahman MF, Tostar U, et al. RNA editing of the GLI1 transcription factor modulates the output of Hedgehog signaling. *RNA Biol*, 2013, 10: 321-33
- [48] 余文发, 赵玉林, 王凯, 等. RNA编辑酶1+mRNA在喉癌及其癌旁组织的表达及意义. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 22: 73-5