

肿瘤发病机制与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000138

miR-130a/b 与肿瘤关系的研究进展

吕娟, 宋鑫

(昆明医科大学第三附属医院肿瘤生物治疗中心, 昆明 650118)

【摘要】目的:总结国内外 miR-130a 和 miR-130b 在肿瘤学领域研究的现状。**方法:**应用 PubMed 和中国知网数据库检索系统,以“microRNA、miR-130a、miR-130b 和肿瘤”等为关键词,联合检索 1993-01—2013-12 的相关文献。纳入标准:1)microRNA 在肿瘤研究中的新进展;2)miR-130a;3)miR-130b;4)肿瘤。根据纳入标准,符合分析的文献 47 篇。**结果:**miR-130a 和 miR-130b 是高度同源的 microRNA,通过干扰靶 mRNA 转录或降解靶基因来调控基因表达,它们在不同的肿瘤中差异表达,并在多种肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移和肿瘤耐药方面发挥着重要作用。**结论:**miR-130a/b 在肿瘤发生发展中发挥促癌或抑癌的作用,其在肿瘤耐药方面的研究可以为多重耐药的患者提供新的视角。

【关键词】miR-130a;miR-130b;肿瘤;功能;靶基因

【中图分类号】R730;Q74

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-01-16

Progress in the relationship between miR-130a/b and tumor

Lyu Juan, Song Xin

(Department of Cancer Biotherapy Center, the Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

【Abstract】Objective: To review the progress in the relationship between miR-130, miR-130b and tumor. **Methods:** Literatures published between January 1993 to December 2013 in Pubmed and CNKI data-base were searched using ‘microRNA, miR-130a, miR-130b and tumor’ as key words. Retrieval criteria: 1) the progress of microRNA in tumor research; 2) miR-130a; 3) miR-130b; 4) tumor. A total of 47 articles were included. **Results:** miR-130a and miR-130b were two highly homologous microRNAs, which regulated the expression of target genes through translational repression or mRNA degradation. The aberrant expression of miR-130a/b were involved in proliferation, apoptosis, metastasis and drug resistance of various tumor cells. **Conclusions:** miR-130a/b can act as oncogenes or tumor suppressors relating to the initiation and development of tumors, which may provide new perspective for the treatment of multidrug resistance in tumors.

【Key words】miR-130a;miR-130b;tumor;function;target genes

微小 RNA (micro RNA, miRNA) 是一类长约 22 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA, 通过干扰靶基因 mRNA 转录或降解靶基因 mRNA, 从而广泛参与调控个体的生长发育、细胞增殖、凋亡及分化等生命活动^[1-2], 大量研究证实, miRNA 与肿瘤的发生、发展密切相关^[3-4]。miR-130 家族是近几年来备受关注的 miRNA 之一, 包括 miR-130a 和 miR-130b, 二者是高度同源的 miRNA。令人感兴趣的是, miR-130a/b 在不同

肿瘤中的表达具有明显的不同, 二者通过调控关键信号分子, 影响多种肿瘤的细胞增殖、凋亡、转移和肿瘤耐药等, 在肿瘤中发挥着类似原癌基因或抑癌基因的作用。本文就将 miR-130a/b 与肿瘤的关系作一篇综述。

1 miR-130 家族

miR-130 家族包括 miR-130a 和 miR-130b, 分别位于不同的染色体上。miR-130a 定位于染色体 11q12.1 上, 位于基因 AP000662.4 的内含子内; miR-130b 定位于染色体 22q11.21 上, 位于肽酰脯氨酰异构酶 (亲环蛋白) 样 2 基因 (peptidylprolyl isomerase (cyclophilin) -like 2, ppl2) 的外显子 [http://www.mirbase.org/]。成熟的 miR-130a 和 miR-130b 都是由 Dicer 酶从发夹状转录前体的 3' 臂上切割得来, miR-130a 的成熟序列是 CAGUGCAAUGUAAAAAGGGCAU, miR-130b 的成熟序列是 CAGUGCAAUGAUGAAAGGGCAU, 二者在第 11 位和第 13 位不同, 但具有相同的种子区域 (成熟序

作者简介: 吕娟, Email: lvjuan610711@163.com,

研究方向: 恶性肿瘤基础研究。

通信作者: 宋鑫, Email: songxin68@126.com。

基金项目: 国家高科技研究发展计划 (863) 资助项目 (编号: 2012AA02A201); 国家“十二·五”计划国家科技重大专项资助项目 (编号: 2011ZX09102); 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81260307, 81060185); 云南省卫生厅科技内设研究机构资助项目 (编号: 2011WS0075); 昆明医科大学研究生创新基金资助项目 (编号: 2013N12)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000138.html>

列的第 2~8 位)^[5]。

大部分 miRNA 的表达具有组织特异性,说明它们对相应组织的发育和维持正常生理功能至关重要^[6]。miR-130a/b 是与小鼠胚胎形成相关的 miRNA^[7],且 miR-130a 随胚胎心脏发育呈现动态上升^[8]。此外,miR-130a/b 还参与细胞的正常分化过程^[9-10]。然而,近年来研究发现 miR-130 家族异常表达与肿瘤密切相关。

2 miR-130a/b 在不同肿瘤中的表达

随着高通量技术如 miRNA 芯片和定量 RT-PCR 等的应用,越来越多的与肿瘤类型、分级和预后等相关的 miRNA 被筛选和鉴定出来,作为潜在的肿瘤标志物。通过筛查发现,除在胶质母细胞瘤^[11]中表达都比正常脑组织高外,miR-130a/b 在不同肿瘤中的表达存在差异(表 1)。有趣的是,miR-130a/b 在同种肿瘤的表达也不相同,膀胱癌中 miR-130a 低表达,miR-130b 却高表达^[12-13]。子宫内膜癌中 miR-130b 的表达更是存在 2 种不同的研究结果^[14-15]。还有研究指出即使是同一肿瘤,不同细胞系中 miR-130a/b 的表达也存在差异(表 1)。

表 1 miR-130a、miR-130b 在肿瘤中的表达情况

Tab.1 Expression of miR-130a and miR-130b in cancer

肿瘤类型	miR-130a	miR-130b	参考文献
胶质母细胞瘤	高	高	[11]
食管癌	高	低 ^a	[29-30]
膀胱癌	低	高	[12-13]
基底细胞癌	高	-	[31]
催乳素瘤	低	-	[32]
前列腺癌	低	-	[33]
非小细胞肺癌	低	-	[25, 34]
慢性淋巴细胞性白血病	低	-	[35]
神经胶质瘤	-	高	[36]
恶性黑色素瘤	-	高	[37]
胃癌	-	高	[22]
肝癌	-	高	[38]
肾透明细胞癌	-	高	[16]
大肠癌	-	高	[24]
侵袭性乳头状甲状腺癌	-	低	[39]
胰腺癌	-	低	[26]
子宫内膜癌	-	低、高	[14-15]
顺铂耐药卵巢癌细胞株 SKOV3	高	低	[27, 32]
顺铂耐药卵巢癌细胞株 A2780	低	低	[32, 40]
紫杉醇耐药卵巢癌细胞株 A2780	低	低	[32, 40]
多西他赛耐药的头颈部鳞癌细胞株 UMSCC-1、SQ20B	低	-	[41]
顺铂耐药的肝癌细胞株 Huh7	高	-	[21]
阿霉素耐药的乳腺癌细胞株 MCF-7	高	-	[42]
紫杉醇敏感的喉癌细胞株 Hep2	高	-	[43]

注:a,预后好的食管癌;高:高表达;低:低表达;- ,没有涉及该内容

研究发现,miR-130a 与胶质母细胞瘤的总生存期(overall survival, OS)有关,miR-130a 高表达组病人 OS 为 26.6 个月,而低表达组仅 18.5 个月^[11]。miR-130b 在转移性肾透明细胞癌组织中的表达明显高于非转移性肾透明细胞癌^[16],此外,高表达 miR-130b 与胃癌病人淋巴结转移相关^[17],这些都提示 miR-130a/b 有望成为判断肿瘤转移和预后的潜在标志物。

miRNA 表达异常与表观遗传学调控密切相关。DNA 甲基化是表观遗传学调控的一种重要方式,启动子区 CpG 岛的高甲基化会导致 miRNA 沉默,如乳腺癌^[18]中 miR-130a 低表达,卵巢癌^[19]中 miR-130b 低表达都与其 CpG 岛高甲基化有关。转录因子也参与调控 miRNA,研究发现,miR-130b 是突变型 p53 的一个靶基因,突变型 p53 蛋白可与 miR-130b 的启动子结合,从而抑制 miR-130b 在子宫内膜癌细胞的表达^[14]。Su 等^[20]也发现 p63 蛋白的 1 个亚型-酸性 N 端反式激活区的全长 p63 (the full-length TA isoform of p63, TAp63),能够靶向调控 miR-130b。miRNA 的表达还受染色体水平调控,加工过程中相关基因及蛋白的变化也会影响其表达。相信随着研究的深入,miR-130a/b 表达异常的机制将更多地呈现出来。

3 miR-130a/b 在肿瘤发生发展中的作用

miRNA 主要通过约 7 个核苷酸序列的种子区域与靶 mRNA 相互作用,特异性识别靶 mRNA,所以理论上每一个 miRNA 可以调控多个特异性靶 mRNA^[1]。当今生物信息学的计算方法已成为 miRNA 靶基因预测最主要的推动力,随着生物信息预测算法、qPCR、Western blot 和荧光素酶报告基因测试等实验技术的运用,miR-130a/b 的靶基因被相继报道出来(表 2)。例如,miR-130a 靶向作用于抑癌基因 Runt 相关转录因子 3 (runt-related transcription factor 3, RUNX3),使肝癌细胞系 Huh7 对顺铂耐药^[21],miR-130b 也通过调控 RUNX3 在胃癌中发挥类似癌基因的作用^[22]。miR-130a/b 靶向作用于慢性粒细胞白血病中的酸性钙调蛋白 3 (calponin 3, acidic, CCN3) 基因,只是 miR-130a 的作用效果更强^[5]。miR-130a/b 可能通过作用于靶基因而影响下游通路的调节。

前文提到 miR-130a/b 在不同肿瘤中表达不同,差异表达可能影响其在肿瘤细胞中所发挥的作用,而作用于不同的靶基因也影响其功能发挥。下面将结合 miR-130a/b 具体调控的靶基因列举实例说明其对肿瘤发生发展的促进和抑制作用。

3.1 miR-130a/b 的促癌作用

研究发现,雌激素受体 α (estrogen receptor, ER α) 在肝癌发生中发挥着重要作用,特别是 HBV 病毒持续感染导致的癌变,其能促进细胞周期进程,抑制细胞凋亡。ER α 是 miR-130a 的靶基因之一,在 HBV 感染的情况下,miR-130a 在肝癌细胞系 HepG2.2.15 中的表达下降,由此削弱了 miR-130a 对 ER α 的抑制作用,导致 ER α 上调,从而促进肝癌发生^[23]。

miR-130b 在大肠癌中高表达,裸鼠成瘤实验中敲除 miR-130b 后肿瘤大小比对照组减小 30%。过表达 miR-130b 可以抑制其靶基因过氧化物增殖体激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ),引起下游细胞周期相

关蛋白如 p21、p27 和 PTEN 表达下降, cyclin A 和 cyclin D1 表达增加, 进而促进大肠癌细胞增殖^[24]。Lai 等^[22]研究发现 miR-130b 通过靶向抑制抑癌基因 RUNX3 的表达, 导致胃癌细胞活性增加, 并降低促凋亡蛋白 Bim 的表达, 由此削弱了转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 诱导的胃癌细胞凋亡。此外, miR-130b 在子宫内膜癌中高表达, 抑制其表达后 AN3CA 细胞系的转移能力下降, 过表达 miR-130b 或敲除其靶基因 DICER1 能明显降低基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2 和 MMP-9 的表达。miR-130b 通过抑制靶基因核糖核酸酶 III dicer1 (DICER1), 导致上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 相关蛋白表达异常, 如 vimentin、N-cadherin、Twist 和 Snai 过表达, E-cadherin 低降低, 促使子宫内膜癌细胞侵袭能力增强^[15]。以上提示肿瘤组织中高表达的 miR-130b 通过下调抑癌基因, 在肿瘤中发挥着促癌作用。

表 2 肿瘤中 miR-130a、miR-130b 的靶基因
Tab.2 Validated targets of miR-130a and miR-130b in cancer

miRNA	基因简称	基因全称	参考文献
miR-130a	XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis	[44]
	HOXA5	homeobox A5	[45]
	RUNX3	runt-related transcription factor 3	[21]
	CCN3	calponin 3, acidic	[5]
	PTEN	phosphatase and tensin homolog	[27]
	M-CSF	colony stimulating factor 1 (macrophage)	[40]
	ER α	estrogen receptor type alpha	[23]
	MET	met proto-oncogene	[25]
	DICER1	dicer 1, ribonuclease type III	[35]
	ATG2B	autophagy related 2B	[35]
miR-130b	RUNX3	runt-related transcription factor 3	[22]
	CCN3	calponin 3, acidic	[5]
	DICER1	dicer 1, ribonuclease type III	[15]
	ZEB1	zinc-finger E-box binding homeobox 1	[14]
	CSF-1	colony stimulating factor 1 (macrophage)	[19]
	GR- α	glucocorticoid receptor alpha	[28]
	TP53INP1	tumor protein p53 inducible nuclear protein 1	[46-47]

3.2 miR-130a/b 的抑癌作用

通过下调癌基因表达, miR-130a 在肿瘤中可以发挥抑癌作用。肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis inducing ligand, TRAIL) 是肿瘤坏死因子家族成员之一, 能选择性诱导肿瘤细胞发生凋亡, 而对正常组织无明显损伤。Acunzo 等^[25]研究发现, miR-221 和 miR-222 在 TRAIL 抵抗的非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 细胞系中表达上调, 但二者却受原癌基因 MET 的调控。过表达 miR-130a 可靶向作用于 MET, 进而降低 miR-221 和 miR-222 的表达, 从而提高肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 TRAIL 的敏感性, 诱导肿瘤细胞凋亡。同时, 他们还发现过表达 miR-130a 后, NSCLC 细胞系的迁移能力明显受抑制。

Zhao 等^[26]研究发现 miR-130b 在胰腺癌中低表达, 过表达 miR-130b 后 MTT 实验检测到细胞增殖明显受到抑制, 裸

鼠成瘤实验也证实过表达 miR-130b 组肿瘤生长减慢。进一步研究发现 STAT3 是 miR-130b 的靶基因, 其在胰腺癌组织中高表达, 且与 miR-130b 的表达呈负相关。由此推测 miR-130b 可能通过靶向作用于 STAT3 而抑制胰腺癌细胞增殖。

与上文提到的 miR-130b 促进子宫内膜癌细胞侵袭的研究相反, Dong 等^[14]却发现 miR-130b 在子宫内膜癌中发挥抑癌作用, 具体机制是: 突变型 p53 通过结合并抑制 miR-130b 的启动子, 使 miR-130b 表达下降, 由此引起 miR-130b 的靶基因 ZEB1 高表达, 进而上调 Snai、Bmi-1 和降低 E-cadherin, 导致子宫内膜癌细胞系侵袭能力增强。相反的, 突变型 p53 缺失可以上调 miR-130b 表达和抑制子宫内膜癌细胞转移。检测 miR-130b 在子宫内膜癌组织中呈低表达, 长期随访显示 miR-130b 高表达的患者生存时间更长。miR-130b 既可以促进子宫内膜癌转移, 又可以抑制其转移, 这也许和 miR-130b 在子宫内膜癌中的表达量及具体调控的靶基因相关。

3.3 miR-130a/b 对化疗耐药的影响

化疗是目前治疗肿瘤的主要手段之一, 然而, 肿瘤细胞对化学药物产生耐药性是导致化疗失败的重要原因之一。肿瘤的耐药机制非常复杂, 如药物外排、细胞凋亡减弱和药物靶点改变等, 而 miR-130a/b 通过调节这些途径中的关键基因, 参与了肿瘤的化疗耐药。

ABC 转运体是一个 ATP 能量依赖性跨膜转运蛋白超家族, 介导内源性物质、药物及环境毒物的外向排出, 其家族成员多药耐药基因 1 (multidrug resistance 1, MDR1) 蛋白和 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 与多药耐药密切相关。Yang 等^[27]发现在顺铂耐药的卵巢癌细胞系 SKOV3/CIS 中 miR-130a 高表达, 抑制 miR-130a 的表达能下调 MDR1 mRNA 和 P-gp 蛋白表达, 从而逆转耐药性。因此, miR-130a 可能通过参与调控 ABC 转运体而导致了化疗耐药。此外, 通过靶向抑制抑癌基因 RUNX3, 上调 Wnt/ β -catenin 信号通路活性, miR-130a 参与了肝癌细胞系 Huh7 对顺铂的抵抗, 抑制 miR-130a 的表达则可以逆转该细胞系对顺铂的耐药性^[21]。

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 广泛应用于血液系统恶性肿瘤, 如应用 GC 治疗多发性骨髓瘤, 然而, GC 还得依赖其受体 GR- α 来发挥作用。研究发现 miR-130b 在对 GC 耐药的多发性骨髓瘤细胞系中高表达, 而 GR- α 是 miR-130b 的一个靶基因, 过表达 miR-130b 能降低 GR- α 的表达, 削减 GC 诱导的细胞凋亡, 使多发性骨髓瘤细胞系对 GC 耐药^[28]。提示 miR-130b 可以通过下调药物靶点介导肿瘤耐药。Yang 等^[19]检测到 miR-130b 在多重耐药的卵巢癌细胞系中表达下降, 研究发现 miR-130b 通过靶向作用于巨噬细胞集落刺激因子 (colony stimulatory factor, CFS-1) 参与卵巢癌耐药, 而 CFS-1 介导耐药的具体机制则有待深入研究。

4 结 语

综上所述, miR-130a/b 在多种肿瘤中异常表达, 通过作用于不同的靶基因, 影响肿瘤发生和发展, 在肿瘤中发挥抑癌或促癌的作用, 其在肿瘤耐药方面的研究也可以为多重耐药的患者提供新的视角。然而, 对 miR-130a/b 作用机制的认

识尚处在早期阶段,miR-130a/b 在不同肿瘤以及同一种肿瘤中是否具有相同功能也还不明朗。这说明该领域研究的不完善,同时提醒要谨慎地投入并扩大研究。相信随着研究的深入,miR-130a/b 不仅可能作为肿瘤标记物,还可能作为肿瘤治疗的新靶点,为肿瘤的预防、诊断、预后和治疗提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281–297.
- [2] Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease[J]. *Dev Cell*, 2006, 11(4): 441–450.
- [3] Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2009, 60: 167–179.
- [4] Nelson KM, Weiss GJ. MicroRNAs and cancer: past, present, and potential future[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(12): 3655–3660.
- [5] Suresh S, McCallum L, Lu W, et al. MicroRNAs 130a/b are regulated by bcr-abl and downregulate expression of ccn3 in cml[J]. *J Cell Commun Signal*, 2011, 5(3): 183–191.
- [6] Ambros V. The functions of animal microRNAs[J]. *Nature*, 2004, 431(7006): 350–355.
- [7] Hoesel B, Bhujabal Z, Przemeck GK, et al. Combination of in silico and in situ hybridisation approaches to identify potential dhl1 associated mirnas during mouse embryogenesis[J]. *Gene Expr Patterns: GEP*, 2010, 10(6): 265–273.
- [8] Kim GH, Samant SA, Earley JU, et al. Translational control of fog-2 expression in cardiomyocytes by microRNA-130a[J]. *PloS one*, 2009, 4(7): e6161.
- [9] Yang GH, Wang F, Yu J, et al. MicroRNAs are involved in erythroid differentiation control[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 107(3): 548–556.
- [10] Gao J, Yang T, Han J, et al. MicroRNA expression during osteogenic differentiation of human multipotent mesenchymal stromal cells from bone marrow[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(7): 1844–1856.
- [11] Qiu S, Lin S, Hu D, et al. Interactions of mir-323/mir-326/mir-329 and mir-130a/mir-155/mir-210 as prognostic indicators for clinical outcome of glioblastoma patients[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 10.
- [12] Ratert N, Meyer HA, Jung M, et al. MicroRNA profiling identifies candidate mirnas for bladder cancer diagnosis and clinical outcome[J]. *J Mol Diagn*, 2013, 15(5): 695–705.
- [13] Scheffer AR, Holdenrieder S, Kristiansen G, et al. Circulating microRNAs in serum: novel biomarkers for patients with bladder cancer? [J]. *World J Urol*, 2014, 32(2): 353–358.
- [14] Dong P, Karaayvaz M, Jia N, et al. Mutant p53 gain-of-function induces epithelial-mesenchymal transition through modulation of the mir-130b-zeb1 axis[J]. *Oncogene*, 2013, 32(27): 3286–3295.
- [15] Li BL, Lu C, Lu W, et al. Mir-130b is an emt-related microRNA that targets dicer1 for aggression in endometrial cancer[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 484.
- [16] Wu X, Weng L, Li X, et al. Identification of a 4-microRNA signature for clear cell renal cell carcinoma metastasis and prognosis[J]. *PloS one*, 2012, 7(5): e35661.
- [17] Kim BH, Hong SW, Kim A, et al. Prognostic implications for high expression of oncogenic microRNAs in advanced gastric carcinoma[J]. *J Surgl Oncol*, 2013, 107(5): 505–510.
- [18] Vrba L, Munoz-Rodriguez JL, Stampfer MR, et al. MicroRNA gene promoters are frequent targets of aberrant DNA methylation in human breast cancer[J]. *PloS one*, 2013, 8(1): e54398.
- [19] Yang C, Cai J, Wang Q, et al. Epigenetic silencing of mir-130b in ovarian cancer promotes the development of multidrug resistance by targeting colony-stimulating factor 1[J]. *Gynecologic Oncol*, 2012, 124(2): 325–334.
- [20] Su X, Chakravarti D, Cho MS, et al. Tap63 suppresses metastasis through coordinate regulation of dicer and mirnas[J]. *Nature*, 2010, 467(7318): 986–990.
- [21] Xu N, Shen C, Luo Y, et al. Upregulated mir-130a increases drug resistance by regulating runx3 and wnt signaling in cisplatin-treated hcc cell[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 468–472.
- [22] Lai KW, Koh KX, Loh M, et al. MicroRNA-130b regulates the tumour suppressor runx3 in gastric cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(8): 1456–1463.
- [23] Tang L, Pu Y, Wong DK, et al. The hepatitis B virus-associated estrogen receptor alpha (ERα) was regulated by microRNA-130a in hep2.2.15 human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2011, 43(8): 640–646.
- [24] Colangelo T, Fucci A, Votino C, et al. MicroRNA-130b promotes tumor development and is associated with poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Neoplasia (New York, NY)*, 2013, 15(9): 1086–1099.
- [25] Acunzo M, Visone R, Romano G, et al. Mir-130a targets met and induces trail-sensitivity in nsccl by downregulating mir-221 and 222[J]. *Oncogene*, 2012, 31(5): 634–642.
- [26] Zhao G, Zhang JG, Shi Y, et al. Mir-130b is a prognostic marker and inhibits cell proliferation and invasion in pancreatic cancer through targeting stat3[J]. *PloS One*, 2013, 8(9): e73803.
- [27] Yang L, Li N, Wang H, et al. Altered microRNA expression in cisplatin-resistant ovarian cancer cells and upregulation of mir-130a associated with mdrl/p-glycoprotein-mediated drug resistance[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(2): 592–600.
- [28] Tessel MA, Benham AL, Krett NL, et al. Role for microRNAs in regulating glucocorticoid response and resistance in multiple myeloma[J]. *Horm Cancer*, 2011, 2(3): 182–189.
- [29] Liu SG, Qin XG, Zhao BS, et al. Differential expression of mirnas in esophageal cancer tissue[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5): 1639–1642.
- [30] Zhao BS, Liu SG, Wang TY, et al. Screening of microRNA in patients with esophageal cancer at same tumor node metastasis stage with different prognoses[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(1): 139–143.
- [31] Sand M, Skrygan M, Sand D, et al. Expression of microRNAs in basal cell carcinoma[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(4): 847–855.
- [32] Chen YX, Li Q, Wang CD, et al. [Differential expression analysis of prolactinoma-related microRNAs][J]. *Chinese Medical Journal*, 2012, 92(5): 320–323.
- [33] Boll K, Reiche K, Kasack K, et al. Mir-130a, mir-203 and mir-205 jointly repress key oncogenic pathways and are downregulated in prostate carcinoma[J]. *Oncogene*, 2013, 32(3): 277–285.
- [34] Gao W, Shen H, Liu L, et al. Mir-21 overexpression in human primary squamous cell lung carcinoma is associated with poor patient prognosis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(4): 557–566.
- [35] Kovaleva V, Mora R, Park YJ, et al. MicroRNA-130a targets atg2b and dicer1 to inhibit autophagy and trigger killing of chronic lymphocytic leukemia cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(7): 1763–1772.

肿瘤发病机制与治疗

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000130

结直肠癌循环血游离 miRs 分子诊断标志物研究进展

杨得志¹, 唐石伏², 柳满然²

(1. 广西中医药大学第三附属医院病理科, 柳州 545001; 2. 重庆医科大学临床检验诊断学教育部重点实验室, 重庆 400016)

【摘要】微小 RNAs (microRNAs, miRs) 是一类非编码小分子单链 RNA, 主要在翻译水平负性调控基因表达。近年来研究发现, 循环血游离 miRs 对结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 具有潜在的诊断作用。CRC 患者具有特异性的循环血游离 miRs 表达谱, 其中, miR-18a、miR-21、miR-29a 和 miR-92a 等 miRs 均具有潜在的 CRC 诊断价值, 而 miR-7 具有潜在的 CRC 早期诊断价值。这些研究结果表明, 循环血游离 miRs 有可能成为新的 CRC 分子诊断标志物。

【关键词】结直肠癌; 循环血游离 miRs; 诊断价值

【中图分类号】R446.11⁺9

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-08-23

Advance of colorectal cancer' molecular diagnostic biomarkers—circulating free miRs

Yang Dezhi¹, Tang Shifu², Liu Manran²

(1. Department of Pathology, the Third Affiliated Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine;

2. Key Laboratory of Diagnostic Medicine Founded by Ministry of Education, Department of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】MicroRNAs (miRs) are noncoding small RNAs, being single strand in the mature form, which negatively regulate gene ex-

作者介绍: 杨得志, Email: Yangdezhi0214@hotmail.com,

研究方向: 肿瘤细胞分子诊断。

通信作者: 柳满然, Email: mliu-hncq@hotmail.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81172296)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000130.html>

pression at the translational level. Recent studies have showed that circulating free miRs will probably play an important role in diagnosing colorectal cancer (CRC). CRC patients have a specific expression profile of circulating free miRs, among which miR-18a, miR-21, miR-29a, and miR-92a have a potential di-

[36] Malzkorn B, Wolter M, Liesenberg F, et al. Identification and functional characterization of micrnas involved in the malignant progression of gliomas[J]. Brain Pathol, 2010, 20(3): 539-550.

[37] Sand M, Skrygan M, Sand D, et al. Comparative microarray analysis of micrna expression profiles in primary cutaneous malignant melanoma, cutaneous malignant melanoma metastases, and benign melanocytic nevi[J]. Cell Tissue Res, 2013, 351(1): 85-98.

[38] Liu AM, Yao TJ, Wang W, et al. Circulating mir-15b and mir-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. BMJ open, 2012, 2(2): e000825.

[39] Yip L, Kelly L, Shuai Y, et al. Micrna signature distinguishes the degree of aggressiveness of papillary thyroid carcinoma[J]. Ann Surg Oncology, 2011, 18(7): 2035-2041.

[40] Sorrentino A, Liu CG, Addario A, et al. Role of micrnas in drug-resistant ovarian cancer cells[J]. Gynecol Oncol, 2008, 111(3): 478-486.

[41] Dai Y, Xie CH, Neis JP, et al. Micrna expression profiles of head and neck squamous cell carcinoma with docetaxel-induced multidrug resistance[J]. Head Neck, 2011, 33(6): 786-791.

[42] Cui XY, Guo YJ, Yao HR. [analysis of micrna in drug-resistant

breast cancer cell line mcf-7/adr][J]. Journal of Southern Medical University, 2008, 28(10): 1813-1815.

[43] Xu CZ, Xie J, Jin B, et al. Gene and micrna expression reveals sensitivity to paclitaxel in laryngeal cancer cell line[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(7): 1351-1361.

[44] Zhang X, Huang L, Zhao Y, et al. Downregulation of mir-130a contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells by targeting x-linked inhibitor of apoptosis (xiap) directly[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2013, 45(12): 995-1001.

[45] Yang F, Miao L, Mei Y, et al. Retinoic acid-induced hoxa5 expression is co-regulated by hur and mir-130a[J]. Cell Signal, 2013, 25(6): 1476-1485.

[46] Ma S, Tang KH, Chan YP, et al. Mir-130b promotes cd133(+) liver tumor-initiating cell growth and self-renewal via tumor protein 53-induced nuclear protein 1[J]. Cell Stem Cell, 2010, 7(6): 694-707.

[47] Yeung ML, Yasunaga J, Benmasser Y, et al. Roles for micrnas, mir-93 and mir-130b, and tumor protein 53-induced nuclear protein 1 tumor suppressor in cell growth dysregulation by human t-cell lymphotropic virus 1[J]. Cancer Res, 2008, 68(21): 8976-8985.

(责任编辑: 冉明会)