

动物 microRNA-181 的功能与应用前景

常杨, 穆伟涛, 满朝来

哈尔滨师范大学生命科学与技术学院, 黑龙江省分子细胞遗传与遗传育种重点实验室, 哈尔滨 150025

摘要: microRNA(miRNA)是一类短的、进化上高度保守的非蛋白编码 RNA, 长度一般为 17~25 个核苷酸, 通过阻止靶 mRNA 的翻译或与之互补配对诱导靶基因降解来调控其表达。文章简要总结了 microRNA-181(miR-181)在动物细胞增殖、凋亡和分化中的作用和调控机制, 探讨了 miR-181 对淋巴细胞的增生分化、自身免疫、炎症和抗病毒等方面的免疫调控作用, 并简要分析了 miR-181 在肿瘤发生发展、诊断、治疗和预后等方面的功能与价值, 最后对 miR-181 的应用前景进行了探讨。研究 miR-181 家族成员的功能对于理解生命活动机制、疾病发生发展和找到诊治相关疾病的新方法等都具有重要的意义。

关键词: microRNA-181; 细胞增殖; 分化; 免疫; 肿瘤

The function and application of animal microRNA-181

Yang Chang, Weitao Mu, Chaolai Man

Key Laboratory of Molecular Cytogenetics and Genetic Breeding of Heilongjiang Province, College of Life Science and Technology, Harbin Normal University, Harbin 150025, China

Abstract: MicroRNAs (miRNAs) are a type of non-coding RNAs which are short (17–25nt) and highly conservative in evolution. They can regulate gene expression by preventing target mRNA translation or inducing degradation *via* oligonucleotides complementary to target mRNA. Here, we briefly summarize the functions and regulatory mechanisms of microRNA-181 (miR-181) in cell proliferation, apoptosis and differentiation, and discuss the miR-181-mediated regulation of immune response in lymphocyte proliferation and differentiation, autoimmunity, inflammation and virus infection. Also, we analyze the functions of miR-181 in tumorigenesis, tumor development, diagnosis, treatment and prognosis. Finally, we discuss the application prospects of miR-181. The functional studies of miR-181 family members have important significance in understanding the mechanisms of biological events, pathogenesis of diseases, and finding new ways to diagnose and treat related diseases.

Keywords: microRNA-181; cell proliferation; differentiation; immune; tumor

收稿日期: 2013-08-22; 修回日期: 2013-11-15

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(编号: C201135), 哈尔滨市科技创新人才研究专项基金(编号: 2012RFQXN005), 黑龙江省高校科技创新团队研究计划(编号: KJTD-2011-2)和哈尔滨师范大学科技发展预研项目(编号: 12XYG-08)资助

作者简介: 常杨, 硕士, 专业方向: 生化与分子生物学。E-mail: 439219044@qq.com

通讯作者: 满朝来, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 分子生物学。E-mail: manchaolai@126.com

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2014.0103

网络出版时间: 2013-12-19 15:55:55

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20131219.1555.001.html>

动物 microRNA(miRNA)是一类长度约 17~25 个核苷酸、在进化上高度保守的非编码 RNA。miRNA 在多种细胞活动中通过阻止靶 mRNA 的翻译或互补结合诱导其降解,在转录后水平调节基因的表达。miRNA 通常结合在靶基因的 3'-非翻译区(3'-UTR)发挥对靶基因的抑制作用,但也发现 miRNA 能够靶向基因的编码区(Coding sequence, CDS),如 Huang 等^[1]研究表明 miR-181a 就是通过直接靶向锌指蛋白 mRNA 的编码序列来抑制其表达,进而实现转录后调控。miR-181 以其在多种组织脏器中选择性表达(如小鼠 miR-181 在胸腺、脑和肺等组织脏器中选择性的高表达^[2]),并具有功能多样、生物学效应显著等特点,近年来逐渐成为人们关注的焦点之一。

人和小鼠 miR-181 家族都包括 4 类高度保守的成员,即 miR-181a、miR-181b、miR-181c 和 miR-181d,至今已鉴定出它们的种子区域能够靶向上百种 mRNA。miR-181 对于细胞的生长分化和机体的免疫功能调节至关重要,并且在多种疾病中发现了 miR-181 表达异常。本文从细胞增殖、凋亡、分化、免疫和肿瘤等几个方面综述了动物 miR-181 的研究进展,以期对 miR-181 的深入研究提供参考。

1 miR-181 与细胞增殖和凋亡

细胞的增殖与凋亡是动物机体正常生长代谢的必然过程,该过程被众多细胞信号分子以精确机制网络调控。其中,miRNA 作为转录后调控的主要表现调控机制之一,miR-181 家族成员参与多种细胞的增殖和凋亡过程,在细胞的生长代谢中发挥关键的调控作用(表 1)。

首先,miR-181 能够抑制多种细胞的增殖过程。例如,Zhang 等^[3]研究发现 ActivinA 能以剂量和时间依赖性方式抑制 miR-181a 在小鼠颗粒细胞(Granulosa cell)中的表达;如果 miR-181a 过表达,则会抑制其靶标 Activin II A 型受体(ActR II A)的翻译,进而导致细胞周期蛋白 D2(CyclinD2)和增殖细胞核抗原

(Proliferating cell nuclear antigen, PCNA)表达的下调,从而阻止该细胞的增殖,所以 miR-181a 在功能上能够负向调控颗粒细胞的增殖。Liu 等^[4]研究发现 miR-181a 也可以抑制间充质干细胞(Mesenchymal stem cell, MSC)的增殖,却不影响该细胞的凋亡;在 MSC 细胞中过表达 miR-181a,能够阻止 TGF- β 信号路径的激活,并且下调该路径中的靶基因 *Tgfb β 1* (Transforming growth factor beta receptor 1) 和 *Tgfb β 1* (Transforming growth factor beta receptor associated protein 1) 表达活性,进而实现 miR-181a 抑制 MSC 细胞增殖的调控作用。此外,Dahlhaus 等^[5]研究发现,在急性髓系细胞白血病(Acute myelocytic leukemia, AML)细胞中过表达 miR-181a 会显著降低该细胞的增殖和代谢活性,而抑制 miR-181a 表达对 AML 细胞增殖和代谢活性却没有产生影响。所以推测 miR-181a 调控细胞增殖的途径可能很多,有些细胞效应可能无法用单一信号机制来说明。例如,miRNA 的表达变化可能会改变细胞内环境,进而诱导细胞多种功能的改变,综合效果是干扰细胞的增殖过程。

miR-181a 除了能够抑制多种细胞增殖外,也可以促进多种细胞凋亡。Zhu 等^[6]研究发现顺氯氨铂(Cisplatin)处理过的人肾近曲小管上皮细胞(HK-2)凋亡率明显上升,而且 miR-181a 的表达活性也显著升高,进一步研究表明:miR-181a 能够下调抗凋亡蛋白 BCL-2 表达活性,上调促凋亡基因 *Bax*,从而促进 HK-2 细胞凋亡。Chen 等^[7]在研究人恶性胶质瘤细胞(U87MG)对放射物质的敏感性时,亦发现在辐射处理后的 U87MG 细胞中,BCL-2 上调,miR-181a 下调;而过表达 miR-181a 则会下调 BCL-2 蛋白。Ouyang 等^[8]利用荧光素酶检测系统也进一步证明了 *Bcl-2* 和 *Mcl-1* 是 miR-181a 的靶标,他们发现在星状胶质细胞中下调 miR-181a 能够减少缺糖损伤诱导的细胞凋亡、线粒体功能紊乱和线粒体膜电位消失,所以调控 miR-181a 的表达对临床提高恶

表 1 miR-181 在细胞增生、凋亡与分化中的作用

	细胞增殖	细胞凋亡	细胞分化
miR-181	抑制颗粒细胞增殖 ^[3]	促进 HK-2 细胞凋亡 ^[6]	促进 ESC 分化 ^[11,14,15]
	抑制 MSCs 细胞增殖 ^[4]	促进恶性胶质瘤细胞凋亡 ^[7]	促进造血干细胞分化 ^[16,20]
	抑制 AML 细胞增殖 ^[5]	促进星状胶质细胞凋亡 ^[8]	促进成肌细胞分化 ^[21,22]
	促进 AML 细胞增殖 ^[9]		促进成骨细胞分化 ^[23]
	抑制神经胶质瘤细胞增殖 ^[10]		

性胶质瘤的治疗效率可能具有重要参考价值。

此外,人们发现 miR-181b 也与细胞增殖和凋亡密切相关,miR-181a 和 miR-181b 虽为同一家族成员,但在相同组织细胞中的生物学作用却大相径庭。例如,Chen 等^[9]发现在 AML 细胞中 miR-181b 是高表达的,miR-181b 通过靶向 *Mik2* 基因来促进 AML 细胞的增殖,所以 miR-181b 在 AML 中起着促进细胞增殖的调控作用,这与 miR-181a 抑制 AML 细胞增殖的功能相反。有趣的是,既是同一 miR-181 在不同组织细胞中的功能作用也会存在差异。例如 Shi 等^[10]研究发现人 miR-181a 和 miR-181b 在神经胶质瘤细胞中的功能均表现为抑制作用,即抑制肿瘤细胞生长、诱导凋亡和抑制转移,而且 miR-181b 的抑制效应强于 miR-181a,这与 miR-181b 在 AML 细胞中的促进作用相反。

2 miR-181 与细胞分化

细胞分化在动物机体生长发育和损伤修复中发挥着重要作用,研究发现 miR-181 对多种细胞分化具有促进作用(表 1)。

首先,miR-181 对人胚胎干细胞(Human embryonic stem cells, hESCs)的分化具有促进作用。例如, Xu 等^[11]研究发现共激活因子相关的精氨酸甲基转移酶 1 (Coactivator-associated arginine methyltransferase 1, CARM1)是 miR-181c 的靶基因,而 CARM1 可以催化组蛋白甲基化^[12,13],在抑制 hESCs 分化中起着积极的作用,所以 miR-181c 过表达能够促进 hESCs 细胞的分化。Kane 等^[14]发现在 hESCs 向血管内皮细胞(Endothelial cells, ECs)分化的过程中,miR-181a 和 miR-181b 以时间依赖性和分化依赖性的方式逐渐增加,在向 ECs 细胞分化的 hESCs(hESC-ECs)中过表达 miR-181a 和 b 能够增加血管内皮细胞特异的标志分子血小板内皮细胞黏附分子-1(Platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)和血管内皮钙粘蛋白(Vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)的表达活性,增加 NO 的产量,促进 hESCs 向 ECs 分化。O'Loghlen 等^[15]发现 CBX7 (Chromobox protein homolog 7)在 ESC 细胞分化中发挥着关键作用,并且 miR-181 可以通过调控 CBX7 进而间接调控 ESC 细胞的分化。这些研究虽然发现了 miR-181 以不同的分子机制调控 ESC 细胞的分化,

但研究结果都一致表明 miR-181 在 ESC 细胞分化调控中发挥着关键作用。

其次,miR-181 对造血干细胞的分化具有促进作用。Mintz 等^[16]发现在 CD34⁺造血干细胞中,miR-181a*能够靶向 *Nanog* 基因的 3'-UTR 抑制该基因表达,而 NANOG、SOX2 和 OCT4 等是维持细胞自我更新未分化状态的重要因子^[17-19],所以 miR-181a*能够促进 CD34⁺细胞的分化。Li 等^[20]以人 CD34⁺造血干细胞作为研究模型,发现 Lin28 是 miR-181a 的一个直接靶基因,而且 miR-181 起着“分子开关”的作用,提高 miR-181a 表达水平会首先下调 *Lin28*,然后上调 *let-7*,进而促进巨核细胞的分化。

最后,miR-181 对成肌细胞和成骨细胞的分化具有促进作用。Naguibneva 等^[21]发现,在肌纤维分化期间的两个主要阶段里,miR-181 是终末分化时上调水平最显著的 miRNA 之一,在肌肉肌酸激酶(Muscle creatine kinase, MCK)等分化特异蛋白表达前或表达同时被上调。在小鼠成肌细胞(C₂C₁₂)体外分化期间,MyoD 诱导 Myogenin 生成并促进整个分化过程,在缺少 miR-181 的细胞中 MyoD 表达受到抑制。进一步研究发现 miR-181 能够下调同源盒蛋白 HOX-A11(分化过程的一个阻遏物),而 HOX-A11 会抑制 MyoD 表达,因此,miR-181 表达上调会促进 MyoD 表达,进而促进 C₂C₁₂ 细胞分化。Li 等^[22]在大鼠成肌细胞(L6)中,利用病毒载体介导 miR-181a 表达下调后,发现能够显著促进 L6 细胞的增生而不发生分化,这也进一步印证了 miR-181 对成肌细胞的分化促进作用。在 miR-181 促进成骨细胞分化方面,Bhushan 等^[23]研究发现 miR-181a 在 BMP(Bone morphogenetic protein)诱导的 C₂C₁₂ 和 MC3T3 细胞成骨分化的过程中显著上调,miR-181a 可以通过靶向成骨细胞分化的负向调控子(RGS4 和 GATA6)来抑制 TGF- β 信号分子,进而促进成骨细胞的分化。

3 miR-181 与免疫

miR-181 在淋巴细胞的增生分化与发育、自身免疫、炎症、抗病毒及免疫调节等多个方面都具有重要的调控作用(表 2)。

首先,miRNA 在造血干细胞向各种血细胞分化的过程中扮演着重要的角色。Chen 等^[24]研究发现 miR-181 在小鼠骨髓 B 淋巴细胞中被优先表达,并

表 2 miR-181 在免疫中的作用

	B 细胞	T 细胞	NK 细胞	自身免疫反应	炎症	病毒
miR-181	促进分化 ^[21]	促进发育和分化 ^[24-26] 抑制激活和增殖 ^[27]	促进发育 ^[28-30]	在 SLE 患者表达 下调 ^[31]	抑制树突状细胞炎症反应 ^[32] 抑制星状胶质细胞炎症 ^[33] 促进哮喘小鼠炎症反应 ^[34]	抑制 PRRSV 复制和感染 ^[35,36]

且 miR-181 在造血干细胞中的表达也会促进向 B 细胞系分化, miR-181 在促进 B 淋巴细胞分化方面发挥着重要的调控作用。

其次, miR-181 在 T 细胞的发育过程中发挥着关键作用。Chen 等^[24]研究表明 mir-181a-1 可以促进 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞向 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的分化, 而 miR-181c 并无此功能。Li 等^[25]将 miR-181a 在 T 细胞中过表达, 利用抗原刺激后检测到细胞内钙离子增加, IL-2 表达量较对照组也提高了两倍, 并且提高了 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)介导的 CD4⁺T 细胞的活性, 因为在 T 细胞发育的整个时期, 不同发育阶段的 T 细胞对抗原的敏感性不同, miR-181a 能够下调 TCR 信号路径的多个负向调节物^[26], 进而提高 TCR 对抗原的敏感性, 所以 miR-181a 在 T 细胞发育期间起到“信号变阻器”的作用。

有趣的是, miR-181c 对 T 细胞的调控却表现出与 miR-181a 相反的作用。Xue 等^[27]研究发现 miR-181c 的表达在 T 细胞活化过程中被下调, 转染 miR-181c 模拟物会部分抑制 Jurkat 细胞和人外周血单核细胞(Periphera blood mononuclear cell, PBMC) CD4⁺ T 细胞的活化, 并且降低已激活 CD4⁺ T 细胞的增殖能力。他们进一步研究发现 IL-2 是 miR-181c 的直接靶标, miR-181c 能够抑制 IL-2 的表达, 而 IL-2 能够促进 T 细胞的增生, 所以 miR-181c 过表达会抑制外周血 CD4⁺ T 细胞的活化与增殖。

再次, miR-181 能够促进 NK 细胞(Natural killer cell)的发育, 提高 NK 细胞的功能活性。Frank 等^[28]研究发现 miR-181 的表达水平影响 CD³⁴⁺造血干细胞向 NK 细胞的分化和 IFN- γ 在初级 CD⁵⁶⁺ NK 细胞中的表达量。当敲除 miR-181a 或 miR-181b, 会导致成熟的 CD⁵⁶⁺ NK 细胞比例降低, 而过表达 miR-181a 或 miR-181b 会导致 CD⁵⁶⁺ NK 细胞明显增多, 同时显著提高 NK 细胞的 IFN- γ 产量。进一步研究发现负向调节 Norch 信号的 NLK(Nemo-like kinase)是 miR-181 的直接靶标, 而活化的 Norch 信号通路能够

促进 NK 细胞的发育, 所以 miR-181 是通过下调 NLK 这一机制来促进 NK 细胞的发育。此外, Ziętara 等^[29]和 Henao-Mejia 等^[30]的研究都一致表明 miR-181 是早期 NKT 细胞发育生物合成代谢所必需的, miR-181 可以调控磷酸酶 PTEN 的表达来控制 PI3K 信号通路, 而该信号通路是免疫细胞合成代谢的主要激活途径。

另外, miR-181 与自身免疫反应也具有密切关系。Lashine 等^[31]研究发现 miR-181a 在系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)患者中表现为显著下调, 而 PCAF(p300-CBP-associated factor)的表达量却显著上调, 这是因为 PCAF 是 miR-181a 的靶标, 又是 p53 调控相关的关键蛋白, PCAF 可以通过乙酰化 p53 使其稳定, 并泛素化 p53 的负向调控子 HDM2, 使更多的 p53 释放出来促进细胞凋亡。细胞凋亡紊乱与自身免疫病的发生密切相关, 虽然目前通过改变 miRNA 的表达活性实现对相应疾病的治疗仍有待于深入研究, 但 miR-181 在 SLE 中的调控机制给自身免疫病的治疗提供了一个新的探索思路。

最后, miR-181 在炎症反应中也扮演着重要角色, 既能表现出抑制炎症的功能, 也能发挥对炎症反应的促进作用。Wu 等^[32]报道了 miR-181a 负向调节氧化型低密度脂蛋白(Oxidized low density lipoprotein, Ox-LDL)诱导树突状细胞(Dendritic cells, DCs)的炎症反应。他们在 DCs 细胞中过表达 miR-181a, 会诱导下调 CD83 和 CD40, 减少 Ox-LDL 刺激下的 CD83 和 CD40 的上调, 还可以抑制炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的表达, 并提高抗炎因子 IL-10 的表达; 而抑制内源 miR-181a 的表达, 则会增加 Ox-LDL 诱导的 CD83 和 CD40 的表达。进一步研究发现 miR-181a 是通过靶向下调关键的炎症相关转录因子 c-Fos 的表达, 进而实现炎症抑制效应。Hutchison 等^[33]也进一步验证了 miR-181 的抗炎作用, 发现 miR-181 家族成员在星状胶质细胞中是受发育调控和高表达的, 封闭 miR-181 的表达会增强 LPS(Lipopolysac-

charides)诱导的星状胶质细胞促炎因子(TNF- α 、IL-6、IL-1b、IL-8)和 HMGB1(High mobility group box-1 protein)的生成,而过表达 miR-181 则会导致抗炎因子 IL-10 表达的显著上调。进一步研究发现甲基 CpG 结合蛋白 2(MeCP2)和 X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) mRNA 是 miR-181 的作用靶标,所以 miR-181 在星状胶质细胞炎症的分子反应中发挥重要的抗炎作用。而 Feng 等^[34]发现 miR-181 在哮喘小鼠模型中却发挥着促进炎症反应的作用,研究结果表明,在哮喘病发作的前期,哮喘组小鼠脾 CD⁴⁺ T 细胞 miR-181a 的表达水平比对照组显著提高,5 d 后降至与对照组相同的水平,并且 miR-181a 表达量与炎症细胞的数量呈正向线性相关。

值得一提的是,miR-181 能够靶向病毒复制所需的胞内因子或者直接靶向病毒基因组 RNA 来抑制病毒的复制,进而参与宿主的抗病毒免疫应答。Guo 等^[35]研究发现 miR-181 家族成员能特异结合在猪繁殖和呼吸综合症病毒(Porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)基因组的 *ORF4* 基因下游的一个高度保守区上,以特异性和剂量依赖性方式直接抑制 PRRSV 的复制,其中以 miR-181c 表现出最强的抑制效应。Gao 等^[36]研究发现 miR-181 能够靶向细胞 CD163 mRNA 的 3'-UTR,下调猪血单核细胞和肺巨噬细胞(Pulmonary alveolar macrophages, PAMs)中 PRRSV 受体 CD163 的表达,CD163 下调后会抑制 PRRSV 进入 PAMs 的感染效率,所以 miR-181c 可以被用于抗 PRRSV 感染的治疗靶标,在抗 PRRSV 感染方面具有潜在的应用价值。

4 miR-181 与肿瘤

蛋白编码基因(如癌基因和抑癌基因)在揭示肿瘤发生和发展中起着关键作用,而近来越来越多的证据表明:miRNA 的功能失调也与肿瘤发生密切相关。Ji 等^[37,38]研究发现 miR-181 能够直接靶向肝细胞分化转录调控子(如尾型同源盒转录因子 2(Caudal type homeobox transcription factor 2, CDX2)和 GATA 结合蛋白 6(GATA6))和 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制子(NLK)。进一步研究发现,miR-181 家族成员的表达与 β -catenin 表达成正相关,而且 miR-181a-2 和 miR-181b-2 基因启动子区域存在 7 个

β -catenin/Tcf4 结合位点,表明 miR-181 可以被原发性肝癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)中 Wnt/ β -catenin 信号路径激活,这说明 miR-181、NLK 和 β -catenin 存在相互调控关系,为将来治疗 HCC 提供了一个有效的切入点。此外, Meng 等^[39]研究发现在肝癌干细胞(Hepatocellular cancer stem cells, HSCs)中 let-7 和 miR-181 家族成员的表达上调。抑制 let-7 能够上调 HSCs 对 sorafenib 和 doxorubicin 的化疗敏感性,沉默 miR-181 的表达会导致 HSCs 迁移和侵袭能力降低;如果敲除 HSCs 细胞的 IL-6 和 Twist 基因会显著降低 let-7 和 miR-181 的表达,并会抑制化疗抗性和细胞侵袭。他们还发现 let-7 直接靶向 SOCS-1 和 caspase-3,而 miR-181 直接靶向 RASSF1A、TIMP3 和 nemo-like kinase (NLK),这进一步表明 let-7 和 miR-181 可能会成为治疗肝癌的分子靶标。

在肝癌的发生方面, Song 等^[40]研究发现当肝癌细胞(HepG2)暴露于多环芳烃(PAHs)的苯并(a)蒽(Benzo[a]anthracene, BA)和苯并(k)荧蒽(Benzo[k]fluoranthene, BF)下,miR-181a、-181b 和 -181d 的表达会显著上调,miR-181 的有效靶标 MAPK 磷酸酶-5(MAPK phosphatase-5, MKP-5)被显著抑制,而此时 p38 MAPK 的磷酸化水平却迅速提高。封闭 miR-181 表达后能够增强 MKP-5 的表达和抑制 p38 MAPK 的磷酸化,并且能够抑制癌细胞的迁移,表明 miR-181 是通过靶向 MKP-5 进而来调控 p38 MAPK 活性,并在 PAH 诱导的肝癌发生中起着关键作用。Wang 等^[41]利用饲喂缺乏胆碱和氨基酸食物(Choline-deficient and amino acid defined, CDAA)的小鼠培育 65 周龄的癌前病变和 84 周龄的肝癌模型,结果表明饲喂 CDAA 食物的小鼠在早期阶段 miR-181b 上调,miR-181b 通过靶向下调金属蛋白酶 3(Tissue inhibitor of metalloprotease-3, TIMP3)进而促进肝癌发生。这些研究数据表明:miR-181 不但是肝癌发生的诱因,也可能成为肝癌治疗的有力武器。

不同 miR-181 家族成员生物学功能的差异在肿瘤疾病中也得到了有力体现。例如,miR-181a 能够促进胃癌的发生发展,而 miR-181b 却能够抑制胃癌细胞的增生。Zhang 等^[42]研究发现 miR-181a 在人胃癌组织中过表达,并且 miR-181a 过表达会促进癌细胞的增殖、转移和入侵,抑制胃癌细胞的凋亡。进一步研究发现 miR-181a 是阻止了抑癌基因 *Klf6*

(Kruppel-like factor 6)的表达,进而对胃癌实现正向调控。而 Chen 等^[43]发现 miR-181b 在人胃腺癌组织中显著下调,这是因为 miR-181b 能够下调 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB1)的表达,所以 miR-181b 过表达会阻抑胃癌细胞的增殖。

近年来,循环 miRNA 在疾病诊断中的地位越来越受到人们的关注,其中 miR-181 在乳腺癌的发生和早期筛检中也表现出了潜在的应用价值。例如, Neel 等^[44]研究发现在乳腺癌细胞中, miR-181 被 activin 和 TGF- β 共同调控,并在这两个生长因子的下游发挥着肿瘤促进作用。Guo 等^[45]采用实时定量 PCR 技术检测,发现乳腺癌患者血清中的 miR-181a 水平显著低于正常人,他们利用 miR-181a 作为标记物用于乳腺癌的诊断,诊断结果的敏感性和特异性分别为 70.7% 和 59.9%,这显著高于传统的肿瘤标记物 CA153 和 CEA(敏感性分别为 10.53% 和 9.21%),所以血清 miR-181 作为一个肿瘤标记物,在早期乳腺癌诊断和治疗靶标的选择中可能具有较好的应用前景。

miR-181 不但在肿瘤诊断中具有潜在的应用价值,而且在肿瘤的预后中也具有积极的开发前景。Nishimura 等^[46]利用实时定量 PCR 技术分析了 162 例结肠癌(Colorectal cancer, CRC)病人,发现正常结

肠组织与结肠癌组织中 miR-181a 的表达并无显著差异;但是,根据 miR-181a 的表达水平,把癌组织样本分为低水平表达和高水平表达两组,通过对这两组的临床病理因子和预后的比较,发现 miR-181a 高水平表达组比低水平表达组有着显著的预后不良($P=0.011$)。多变量分析表明 miR-181a 高表达对 CRC 而言是一个独立的重要预后因子,但是 miR-181a 表达与临床病理参数间没有观察到相关性。Pichler 等^[47]的研究结果也表明 miR-181a 的表达水平与 CRC 病人的低存活率相关,表明 miR-181a 也可能成为 CRC 病人预后诊断中一个新的预后因子。在其他疾病方面, Lin 等^[48]在血液恶性肿瘤中发现 miR-181a/b 的表达水平与总存活率(Overall survival, OS)显著相关,miR-181a/b 高表达组较比低表达水平组能够延长血液肿瘤病人的 OS,这表明 miR-181 也可能成为血液肿瘤疾病的一个重要预后因子。

总之,越来越多的数据表明 miR-181 家族成员在参与肿瘤发生、转移、诊断和预后等方面都发挥着重要作用(表 3),其中以 miR-181a 和 b 生物学功能表现最为活跃,相信随着研究的深入,miR-181 在肿瘤中的更多功能和作用机制会被逐渐发现,并且 miR-181 在肿瘤疾病的诊断和治疗中应用价值能够逐渐得以实现。

表 3 miR-181 在肿瘤中的作用

	肿瘤发生	肿瘤诊断	肿瘤预后
miR-181	参与肝癌发生 ^[37-41] 参与胃癌发生 ^[42,43] 参与乳腺癌发生 ^[44]	对诊断乳腺癌有意义 ^[45]	对结肠癌预后有意义 ^[46,47] 对血液恶性肿瘤预后有意义 ^[48]

5 展望

miR-181 家族成员在细胞增生、分化与凋亡、免疫和炎症反应、肿瘤发生和治疗等诸多领域都具有重要的调控作用,虽然目前关于 miR-181 的研究还大多停留在实验室阶段,但是 miR-181 在医学和畜牧业上已经初步展露出其潜在的应用价值。例如,测定血清 miR-181a 水平能够提高乳腺癌早期诊断的准确性^[45],miR-181c 具有抗猪 PRRSV 感染和繁殖方面的能力^[35,36],miR-181a 的调控作用对于治疗 SLE 具有意义^[31,32],以及 miR-181a 对结肠癌患者具有预后价值^[46]等等,这些研究都表明:miR-181 无论

作为肿瘤的分子标记物用于疾病的诊断和预后,还是作为药物作用的靶标用于畜牧业上的抗病毒治疗,都具有巨大的潜在开发前景。

参考文献

- [1] Huang S, Wu S, Ding J, Lin J, Wei L, Gu J, He X. MicroRNA-181a modulates gene expression of zinc finger family members by directly targeting their coding regions. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(20): 7211-7218. [\[DOI\]](#)
- [2] Chen CZ, Li L, Lodish HF, Bartel DP. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science*, 2004, 303(5654): 83-86. [\[DOI\]](#)
- [3] Zhang Q, Sun H, Jiang Y, Ding L, Wu S, Fang T, Yan G,

- Hu Y. MicroRNA-181a Suppresses Mouse Granulosa Cell Proliferation by Targeting Activin Receptor IIA. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e59667. [\[DOI\]](#)
- [4] Liu L, Wang Y, Fan H, Zhao X, Liu D, Hu Y, Kidd AR, Bao J, Hou Y. MicroRNA-181a regulates local immune balance by inhibiting proliferation and immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 2012, 30(8): 1756–1770. [\[DOI\]](#)
- [5] Dahlhaus M, Schult C, Lange S, Freund M, Junghans C. MicroRNA 181a influences the expression of HMGB1 and CD4 in acute Leukemias. *Anticancer Res*, 2013, 33(2): 445–452. [\[DOI\]](#)
- [6] Zhu HY, Liu MY, Hong Q, Zhang D, Geng WJ, Xie YS, Chen XM. Role of microRNA-181a in the apoptosis of tubular epithelial cell induced by cisplatin. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(3): 523–526. [\[DOI\]](#)
- [7] Chen G, Zhu W, Shi D, Lü L, Zhang C, Liu P, Hu W. MicroRNA-181a sensitizes human malignant glioma U87MG cells to radiation by targeting Bcl-2. *Oncol Rep*, 2010, 23(4): 997–1003. [\[DOI\]](#)
- [8] Ouyang YB, Lu Y, Yue S, Giffard RG. MiR-181 targets multiple Bcl-2 family members and influences apoptosis and mitochondrial function in astrocytes. *Mitochondrion*, 2012, 12(2): 213–219. [\[DOI\]](#)
- [9] Chen H, Chen Q, Fang M, Mi Y. MicroRNA-181b targets MLK2 in HL-60 cells. *Sci China Life Sci*, 2010, 53(1): 101–106. [\[DOI\]](#)
- [10] Shi L, Cheng Z, Zhang J, Li R, Zhao P, Fu Z, You Y. Hsa-mir-181a and hsa-mir-181b function as tumor suppressors in human glioma cells. *Brain Res*, 2008, 1236: 185–193. [\[DOI\]](#)
- [11] Xu ZY, Jiang JF, Xu C, Wang Y, Sun L, Guo XC, Liu HQ. MicroRNA-181 regulates CARM1 and histone arginine methylation to promote differentiation of human embryonic stem cells. *PLoS ONE*, 2013, 8(1): e53146. [\[DOI\]](#)
- [12] Torres-Padilla ME, Parfitt DE, Kouzarides T, Zernicka-Goetz M. Histone arginine methylation regulates pluripotency in the early mouse embryo. *Nature*, 2007, 445(7124): 214–218. [\[DOI\]](#)
- [13] Wu Q, Bruce AW, Jedrusik A, Ellis PD, Andrews RM, Langford CF, Glover DM, Zernicka-Goetz M. CARM1 is required in embryonic stem cells to maintain pluripotency and resist differentiation. *Stem Cells*, 2009, 27(11): 2637–2645. [\[DOI\]](#)
- [14] Kane NM, Howard L, Descamps B, Meloni M, McClure J, Lu R, McCahill A, Breen C, Mackenzie RM, Delles C, Mountford JC, Milligan G, Emanuelli C, Baker AH. Role of microRNAs 99b, 181a, and 181b in the differentiation of human embryonic stem cells to vascular endothelial cells. *Stem Cells*, 2012, 30(4): 643–654. [\[DOI\]](#)
- [15] O’Loughlin A, Muñoz-Cabello AM, Gaspar-Maia A, Wu HA, Banito A, Kunowska N, Racek T, Pemberton HN, Beolchi P, Laval F, Masui O, Vermeulen M, Carroll T, Graumann J, Heard E, Dillon N, Azuara V, Snijders AP, Peters G, Bernstein E, Gil J. MicroRNA regulation of Cbx7 mediates a switch of polycomb orthologs during ESC differentiation. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(1): 33–46. [\[DOI\]](#)
- [16] Mintz PJ, Sætrum P, Reebye V, Lundbæk MB, Lao K, Rossi JJ, Gaensler KM, Kasahara N, Nicholls JP, Jensen S, Haoudi A, Emara MM, Gordon MY, Habib NA. MicroRNA-181a* targets nanog in a subpopulation of CD34(+) cells isolated from peripheral blood. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2012, 1: e34. [\[DOI\]](#)
- [17] Niwa H, Toyooka Y, Shimosato D, Strumpf D, Takahashi K, Yagi R, Rossant J. Interaction between Oct3/4 and Cdx2 determines trophectoderm differentiation. *Cell*, 2005, 123(5): 917–929. [\[DOI\]](#)
- [18] Zaehres H, Lensch MW, Daheron L, Stewart SA, Itskovitz-Eldor J, Daley GQ. High-efficiency RNA interference in human embryonic stem cells. *Stem Cells*, 2005, 23(3): 299–305. [\[DOI\]](#)
- [19] Fong H, Hohenstein KA, Donovan PJ. Regulation of self-renewal and pluripotency by Sox2 in human embryonic stem cells. *Stem Cells*, 2008, 26(8): 1931–1938. [\[DOI\]](#)
- [20] Li X, Zhang J, Gao L, McClellan S, Finan MA, Butler TW, Owen LB, Piazza GA, Xi Y. MiR-181 mediates cell differentiation by interrupting the Lin28 and let-7 feedback circuit. *Cell Death Differ*, 2012, 19(3): 378–386. [\[DOI\]](#)
- [21] Naguibneva I, Ameyar-Zazoua M, Polesskaya A, Ait-Si-Ali S, Groisman R, Souidi M, Cuvellier S, Harel-Bellan A. The microRNA miR-181 targets the homeobox protein Hox-A11 during mammalian myoblast differentiation. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(3): 278–284. [\[DOI\]](#)
- [22] Li YG, Zhang PP, Jiao KL, Zou YZ. Knockdown of microRNA-181 by lentivirus mediated siRNA expression vector decreases the arrhythmogenic effect of skeletal myoblast transplantation in rat with myocardial infarction. *Microvasc Res*, 2009, 78(3): 393–404. [\[DOI\]](#)
- [23] Bhushan R, Grünhagen J, Becker J, Robinson PN, Ott CE, Knaus P. miR-181a promotes osteoblastic differentiation through repression of TGF- β signaling molecules. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(3): 696–705. [\[DOI\]](#)
- [24] Liu G, Min H, Yue S, Chen CZ. Pre-miRNA loop nucleotides control the distinct activities of miR-181c in early T cell development. *PLoS ONE*, 2008, 3(10): e3592. [\[DOI\]](#)
- [25] Li QJ, Chau J, Ebert PJ, Sylvester G, Min H, Liu G, Braich R, Manoharan M, Soutschek J, Skare P, Klein LO, Davis MM, Chen CZ. miR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection. *Cell*, 2007, 129(1): 147–161. [\[DOI\]](#)
- [26] Fragoso R, Mao T, Wang S, Schaffert S, Gong X, Yue S, Luong R, Min H, Yashiro-Ohtani Y, Davis M, Pear W, Chen CZ. Modulating the strength and threshold of NOTCH oncogenic signals by miR-181a-1/b-1. *PLoS Genet*, 2012, 8(8): e1002855. [\[DOI\]](#)

- [27] Xue Q, Guo ZY, Li W, Wen WH, Meng YL, Jia LT, Wang J, Yao LB, Jin BQ, Wang T, Yang AG. Human activated CD4(+) T lymphocytes increase IL-2 expression by downregulating microRNA-181c. *Mol Immunol*, 2011, 48(4): 592–599. [\[DOI\]](#)
- [28] Frank C, Martin F, Valarie M, Steven RP, Ahmad AA, Charles TL, Jeffrey SM. Cutting edge: microRNA-181 promotes human NK cell development by regulating Notch signaling. *J Immunol*, 2011, 187(12): 6171–6175. [\[DOI\]](#)
- [29] Ziętara N, Łyszkiewicz M, Witzlau K, Naumann R, Hurwitz R, Langemeier J, Bohne J, Sandrock I, Ballmaier M, Weiss S, Prinz I, Krueger A. Critical role for miR-181a/b-1 in agonist selection of invariant natural killer T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(18): 7407–7412. [\[DOI\]](#)
- [30] Henao-Mejia J, Williams A, Goff LA, Staron M, Licona-Limón P, Kaech SM, Nakayama M, Rinn JL, Flavell RA. The microRNA miR-181 is a critical cellular metabolic rheostat essential for NKT cell ontogenesis and lymphocyte development and homeostasis. *Immunity*, 2013, 38(5): 984–997. [\[DOI\]](#)
- [31] Lashine YA, Seoudi AM, Salah S, Abdelaziz AI. Expression signature of microRNA-181-a reveals its crucial role in the pathogenesis of paediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(2): 351–357. [\[DOI\]](#)
- [32] Wu C, Gong Y, Yuan J, Zhang W, Zhao G, Li H, Sun A, Hu K, Zou Y, Ge J. MicroRNA-181a represses ox-LDL-stimulated inflammatory response in dendritic cell by targeting c-Fos. *J Lipid Res*, 2012, 53(11): 2355–2363. [\[DOI\]](#)
- [33] Hutchison ER, Kawamoto EM, Taub DD, Lal A, Abdelmohsen K, Zhang Y, Wood WH, Lehrmann E, Camandola S, Becker KG, Gorospe M, Mattson MP. Evidence for miR-181 involvement in neuroinflammatory responses of astrocytes. *Glia*, 2013, 61(7): 1018–1028. [\[DOI\]](#)
- [34] Feng MJ, Shi F, Qiu C, Peng WK. MicroRNA-181a, -146a and -146b in spleen CD4+ T lymphocytes play proinflammatory roles in a murine model of asthma. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(3): 347–353. [\[DOI\]](#)
- [35] Guo XK, Zhang Q, Gao L, Li N, Chen XX, Feng WH. Increasing expression of microRNA 181 inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus replication and has implications for controlling virus infection. *J Virol*, 2013, 87(2): 1159–1171. [\[DOI\]](#)
- [36] Gao L, Guo XK, Wang L, Zhang Q, Li N, Chen XX, Wang Y, Feng WH. MicroRNA 181 suppresses porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) infection by targeting PRRSV receptor CD163. *J Virol*, 2013, 87(15): 8808–8812. [\[DOI\]](#)
- [37] Ji J, Yamashita T, Budhu A, Forgues M, Jia HL, Li C, Deng C, Wauthier E, Reid LM, Ye QH, Qin LX, Yang W, Wang HY, Tang ZY, Croce CM, Wang XW. Identification of microRNA-181 by genome-wide screening as a critical player in EpCAM-positive hepatic cancer stem cells. *Hepatology*, 2009, 50(2): 472–480. [\[DOI\]](#)
- [38] Ji J, Yamashita T, Wang XW. Wnt/beta-catenin signaling activates microRNA-181 expression in hepatocellular carcinoma. *Cell Biosci*, 2011, 1(1): 4–12. [\[DOI\]](#)
- [39] Meng F, Glaser SS, Francis H, DeMorrow S, Han Y, Passarini JD, Stokes A, Cleary JP, Liu X, Venter J, Kumar P, Priester S, Hubble L, Staloch D, Sharma J, Liu CG, Alpini G. Functional analysis of microRNAs in human hepatocellular cancer stem cells. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(1): 160–173. [\[DOI\]](#)
- [40] Song MK, Park YK, Ryu JC. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-mediated upregulation of hepatic microRNA-181 family promotes cancer cell migration by targeting MAPK phosphatase-5, regulating the activation of p38 MAPK. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 273(1): 130–139. [\[DOI\]](#)
- [41] Wang B, Hsu SH, Majumder S, Kutay H, Huang W, Jacob ST, Ghoshal K. TGFbeta-mediated upregulation of hepatic miR-181b promotes hepatocarcinogenesis by targeting TIMP3. *Oncogene*, 2010, 29(12): 1787–1797. [\[DOI\]](#)
- [42] Zhang X, Nie Y, Du Y, Cao J, Shen B, Li Y. MicroRNA-181a promotes gastric cancer by negatively regulating tumor suppressor KLF6. *Tumour Biol*, 2012, 33(5): 1589–1597. [\[DOI\]](#)
- [43] Chen L, Yang Q, Kong WQ, Liu T, Liu M, Li X, Tang H. MicroRNA-181b targets cAMP responsive element binding protein 1 in gastric adenocarcinomas. *IUBMB Life*, 2012, 64(7): 628–635. [\[DOI\]](#)
- [44] Neel JC, Lebrun JJ. Activin and TGFβ regulate expression of the microRNA-181 family to promote cell migration and invasion in breast cancer cells. *Cell Signal*, 2013, 25(7): 1556–1566. [\[DOI\]](#)
- [45] Guo LJ, Zhang QY. Decreased serum miR-181a is a potential new tool for breast cancer screening. *Int J Mol Med*, 2012, 30(3): 680–686. [\[DOI\]](#)
- [46] Nishimura J, Handa R, Yamamoto H, Tanaka F, Shibata K, Mimori K, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Sekimoto M, Ishii H, Doki Y, Mori M. microRNA-181a is associated with poor prognosis of colorectal cancer. *Oncol Rep*, 2012, 28(6): 2221–2226. [\[DOI\]](#)
- [47] Pichler M, Winter E, Ress AL, Bauernhofer T, Gerger A, Kiesslich T, Lax S, Samonigg H, Hoefler G. miR-181a is associated with poor clinical outcome in patients with colorectal cancer treated with EGFR inhibitor. *J Clin Pathol*, 2013, 4. [Epub ahead of print] [\[DOI\]](#)
- [48] Lin S, Pan L, Guo S, Wu J, Jin L, Wang JC, Wang S. Prognostic role of microRNA-181a/b in hematological malignancies: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 2013, 8(3): e59532. [\[DOI\]](#)