

. 综 述 .

垂体肿瘤和 microRNAs

位振清 刘世亮 综述 王任直 审校

【关键词】垂体肿瘤;微小 RNA;肿瘤标记物

【文章编号】1009-153X(2015)06-0378-03

【文献标志码】B

【中国图书资料分类号】R 739.41

垂体腺瘤是颅内常见的良性肿瘤之一,约占颅内肿瘤的 15%,其中超过 30%侵袭硬膜、骨质、海绵窦等引起临床症状,手术难以完全切除,术后残留和复发率高,预后不佳。如果侵袭性垂体腺瘤发展成垂体腺癌,则预后很差。垂体肿瘤与血液循环中微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 关系密切,而且 miRNAs 在血液循环中保持稳定。因此,从 miRNAs 分子水平探讨垂体肿瘤的生物标记物,对于垂体肿瘤的诊断、治疗及预后判断非常重要。这已经成为当前垂体肿瘤研究的重要方向。本文就垂体肿瘤与 miRNAs 关系的研究进展进行综述。

1 miRNAs 的功能

1993 年, Lee 等^[1]发现第一个 miRNA (lin-4), 此后研究者们又相继找到上百种类似的小 RNA, 称为 microRNA (miRNAs), 它们是一种由 19~25 个核苷酸组成的非编码单链 RNA, 通过和靶基因 mRNA 的 3' UTR 区碱基配对, 引起靶 mRNA 的降解或翻译抑制, 从而对基因进行转录后表达调控, 调节许多重要的细胞活动^[2]。30%~50% 的蛋白编码基因可能受 miRNA 控制, 一个 miRNA 潜在影响几个蛋白的表达, 而一个蛋白受到许多 miRNA 的调控, 彼此相互作用形成靶向调控网络^[3]。miRNA 还可以主动输出或由细胞携带穿过细胞膜, 在其他细胞内发挥他们的功能, 使基因表达处于最佳水平^[4]。miRNAs 是一类调控转录后基因表达的非编码 RNA, 对细胞增殖、代谢、凋亡、分化起负调控作用, 参与了许多疾病如心血管疾病和肿瘤的生理和病理过程, 具有广泛

的临床应用价值^[5]。研究表明, miRNAs 的表达可以在不同的体液包括尿液和血液中测出, 可作为心血管、肝脏疾病和一些肿瘤的生物标志物, 而且已经证实 miRNAs 在不同部位肿瘤 (如前列腺、乳腺、脑、垂体等部位肿瘤) 中有差异表达^[6]。最近的研究结果发现肿瘤中异常 miRNAs 和释放到外周血的 miRNAs 之间具有重要联系。这些发现提示, 外周血中的 miRNAs 可以作为一些肿瘤诊断或评估预后的生物标记物, 预测肿瘤复发以及成为治疗的靶点^[7]。

2 垂体肿瘤中的 miRNAs

miRNAs 已经成为垂体肿瘤研究的焦点, 大量研究显示 miRNAs 的差异表达对肿瘤发生及肿瘤抑制有重要作用。Bottoni 等^[8]通过基因芯片研究发现在正常垂体和垂体腺瘤之间差异表达的 30 个 miRNAs。miR-23a、miR-23b、miR-24-2 的过度表达和 miR-26b 的低表达是垂体生长激素 (growth hormone, GH) 腺瘤和泌乳素 (prolactin, PRL) 腺瘤的特点; miR-30_{a-c} 的强表达是垂体促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 腺瘤所特有; miR-26b 在无功能垂体腺瘤 (non-functioning adenomas, NFAs) 中的表达高于 GH 腺瘤和 PRL 腺瘤。miR-24-2、miR-127、miR-129、miR-134 和 miR-203 的下调也是 NFAs 的特征。Stilling 等^[9]报道 miR-122 和 miR-493 在垂体癌中的表达高于垂体腺瘤, 这是垂体癌的特征之一。

miR-15a/miR-16-1 位于染色体 13q14.3 的 DLEU2 基因非编码区, 而与垂体腺瘤发生相关的 Rb 基因也位于 13q14, Rb 基因附近位点的基因杂合性缺失 LOH 与垂体腺瘤侵袭性及垂体腺瘤复发相关。Bottoni 等^[8]研究 GH 及 PRL 型垂体腺瘤中 miR-15a/miR-16-1 的表达情况, 证实其垂体腺瘤中存在 miRNA 表达差异; 同时也证实了 miR-16-1 的低表达将导致精氨酰-tRNA 合成酶过表达及抗肿瘤

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.06.023

作者单位: 100730, 北京协和医院神经外科[位振清 (现大连医科大学附属一院工作)、王任直]; 116011 辽宁, 大连医科大学附属一院放射科(刘世亮)

通讯作者: 王任直, E-mail: wangrz@126.com

细胞因子 p43 表达下调,从而影响肿瘤生长。let-7 的靶基因为高迁移率蛋白 A2 (high mobility group A2, HMGA2) 基因, let-7 表达下调将导致 HMGA2 过表达。Qian 等^[10]研究发现 let-7 在不同型垂体腺瘤中表达存在差异,对垂体腺瘤进行免疫组化研究,发现 HMGA2 蛋白的表达明显高于正常组织。因此, let-7 可能成为新的分子标记物,辅助垂体腺瘤诊断、分型及判断预后。Palumbo 等^[11]在 GH 型垂体腺瘤中的研究表明, miR-26b 的作用与 miR-128 相关。在垂体腺瘤细胞系中的研究证实 miR-26b 与 miR-128 的直接靶基因分别为 PTEN 和 Bmi1,二者对于垂体腺瘤细胞的调控基于 PTEN-AKT 通路的激活,可抑制 GH3 细胞增殖。Gentilin 等^[12]在 ACTH 型垂体腺瘤细胞系 AtT20 中的研究也发现 miR-26a 表达下调, miR-26a 可使细胞周期蛋白 E、A 的表达下调,抑制 miR-26a 可延长细胞周期 G₁ 期。miRNA-107 位于 10q23.31,在多种人类恶性肿瘤及循环中表达均下调,可诱导细胞周期阻滞。Trivellin 等^[13]报道 miR-107 在 GH 型及 NFAs 中表达上调,并证实 miR-107 的靶基因是 AIP (一种与家族型垂体腺瘤密切相关的抑癌基因)。Chen 等^[14]研究发现 miR-107 靶向作用于 let-7 而促使肿瘤进展。

miRNAs 的表达与垂体肿瘤的临床密切相关。有报道 miR-140 在 NFAs 和大腺瘤中差异表达, miR-450b、miR-424、miR-503、miR-542-3p 等的表达显示与肿瘤大小相关^[15]。Qian 等^[10]报道高级别侵袭性的垂体腺瘤的 let-7 的表达低于低级别的腺瘤。在生长抑素类似物治疗与未治疗 GH 型垂体腺瘤中发现 13 个 miRNAs 是明显差异表达的,其中 7 个 miRNAs 与药物反应有关^[16]。

miRNAs 的功能与其靶基因的表达密切联系,两者一般是负相关的。miRNAs-靶点相互作用的功能需要进行定点诱变确认, miRNAs 在转录物上准确的结合位点,还需要验证 miRNAs 转染后对蛋白表达的影响。在 GH-PRL 腺瘤中, HMGA1 和 2 蛋白是多个 miRNAs (let-7a, miR-15, miR-16, miR-26a, miR-196a2, miR-34b 等) 的靶点^[17]。HMGA 家族成员是非组蛋白的染色体蛋白,参与细胞生长、增殖、分化和死亡,许多 miRNAs 通过调节 HMGA 基因来影响垂体腺瘤的发展。Pleiomorphic 腺瘤基因 1 诱导细胞周期停滞和细胞凋亡,也被认为是 NFAs 中过表达的 miR-26a 的靶点^[8]。在 ACTH 肿瘤中, miR-26 的作用通过靶向蛋白激酶 Cδ 在细胞周期调节上发挥重要作用^[12]。

3 垂体肿瘤的血清生物标志物

垂体肿瘤的丰富血运表明在肿瘤患者的外周血中检测到分子的可能性很大,垂体释放激素进入血液循环,激素水平有时可以充当诊断或随访的标志物。目前 miRNAs 已经被提议作为垂体肿瘤复发的潜在生物标志物。生物学标志物对于临床上促性腺激素细胞起源的 NFAs 是很重要的,因为血液中增高的促性腺激素水平不引起症状,不能作为肿瘤生物标记。最近, Hu 等^[18]确定 9 个 NFAs 的血清蛋白标记物,发现 7 个血清蛋白斑点是肢端肥大症的特点,可以评估肢端肥大症患者手术的效果。还有学者开发了一个血清蛋白质组指纹图谱的模型,可以使用矩阵辅助激光解吸/电离飞行时间分析来诊断垂体腺瘤^[19]。Neidert 等^[20]研究显示, GH 腺瘤的患者中高溶性 a-Klotho 蛋白特异性高表达,腺瘤切除后迅速下降。因此,研究者建议把它作为一个特异敏感的指示疾病活动的生物标志物。

4 垂体肿瘤的循环 miRNA 标志物

miRNAs 已经被提议作为早期肿瘤检测、预后和诊断的生物标志物。肿瘤生物标志物应该在血浆、尿液、或其他体液里异常表达,有肿瘤特异性,而且与肿瘤发展的程度一致^[23]。学者也建议把循环与组织中 miRNAs 的表达联系起来研究,进一步支持循环 miRNAs 能反映特定肿瘤的状态这个观点。miRNAs 能由正常或肿瘤细胞释放,可以作为肿瘤非侵袭性诊断生物标记物。目前,还没有关于循环 miRNAs 作为垂体肿瘤生物标志物的深入研究。

总之, miRNAs 在细胞外液中高度稳定,而且在某些情况下, miRNAs 是敏感的和特异的,能够预测预后,是非常有前景的生物标记物。miRNAs 可以反映细胞内过程和相关信息,还参与细胞间的信息传递,这使得 miRNAs 作为循环生物标记物的可能性越来越大。到目前为止,很少有关于垂体肿瘤患者血液中 miRNAs 水平的报道。随着对 miRNAs 认识的不断提高,更多的学者会关注垂体肿瘤循环中 miRNAs 的研究,会进一步探索它作为生物标记物在诊断、随访以及术后复发中的作用。

【参考文献】

[1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense

- complementarity to lin-14 [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [2] Zhang J, Guo H, Qian G, *et al.* miR-145, a new regulator of the DNA fragmentation factor-45 (DFF45)-mediated apoptotic network [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 211.
- [3] Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I, *et al.* Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(4): 555-562.
- [4] Hergenreider E, Heydt S, Treguer K, *et al.* Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(3): 249-256.
- [5] Polimeni A, De Rosa S, Indolfi C. Vascular miRNAs after balloon angioplasty [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2013, 23(1): 9-14.
- [6] Kuwabara Y, Ono K, Horie T, *et al.* Increased microRNA-1 and microRNA-133a levels in serum of patients with cardiovascular disease indicate the existence of myocardial damage [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(4): 446-454.
- [7] Silva J, García V, Zaballos Á, *et al.* Vesicle-related microRNAs in plasma of nonsmall cell lung cancer patients and correlation with survival [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(3): 617-623.
- [8] Bottoni A, Zatelli MC, Ferracin M, *et al.* Identification of differentially expressed microRNAs by microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 210(2): 370-377.
- [9] Stilling G, Sun Z, Zhang S, *et al.* MicroRNA expression in ACTH-producing pituitary tumors: up-regulation of microRNA-122 and -493 in pituitary carcinomas [J]. *Endocrine*, 2010, 38(1): 67-75.
- [10] Qian ZR, Asa SL, Siomi H, *et al.* Overexpression of HMGA2 relates to reduction of the let-7 and its relationship to clinicopathological features in pituitary adenomas [J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(3): 431-441.
- [11] Palumbo T, Faucz FR, Azevedo M, *et al.* Functional screen analysis reveals miR-26b and miR-128 as central regulators of pituitary somatomammotrophic tumor growth through activation of the PTEN-AKT pathway [J]. *Oncogene*, 2013, 32(13): 1651-1659.
- [12] Gentilin E, Tagliati F, Filieri C, *et al.* miR-26a plays an important role in cell cycle regulation in ACTH-secreting pituitary adenomas by modulating protein kinase C δ [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(5): 1690-1700.
- [13] Trivellin G, Butz H, Delhove J. MicroRNA miR-107 is overexpressed in pituitary adenomas and inhibits the expression of aryl hydrocarbon receptor-interacting protein in vitro [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(6): E708-E719.
- [14] Chen PS, Su JL, Cha ST, *et al.* miR-107 promotes tumor progression by targeting the let-7 microRNA in mice and humans [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9): 3442-3455.
- [15] Butz H, Likó I, Czirájk S, *et al.* MicroRNA profile indicates downregulation of the TGF β pathway in sporadic non-functioning pituitary adenomas [J]. *Pituitary*, 2011, 14(2): 112-124.
- [16] Mao ZG, He DS, Zhou J, *et al.* Differential expression of microRNAs in GH-secreting pituitary adenomas [J]. *Diagn Pathol*, 2010, 5: 79.
- [17] D'Angelo D, Palmieri D, Mussnich P, *et al.* Altered microRNA expression profile in human pituitary GH adenomas: down-regulation of miRNA targeting HMGA1, HMGA2, and E2F1 [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 1128-1138.
- [18] Hu X, Zhang P, Shang A, *et al.* A primary proteomic analysis of serum from patients with nonfunctioning pituitary adenoma [J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(1): 95-104.
- [19] Zhou KY, Jin HH, Bai ZQ, *et al.* Pituitary adenoma biomarkers identified using proteomic fingerprint technology [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(8): 4093-4095.
- [20] Neidert MC, Sze L, Zwimpfer C, *et al.* Soluble a-klotho: a novel serum biomarker for the activity of GH-producing pituitary adenomas [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(4): 575-583.

(2014-10-09 收稿, 2014-11-25 修回)