

miRNA-29 家族生物学功能及临床展望

杨鲁洁 宋海燕

【摘要】 微小 RNA (miRNA) 是存在于真核细胞一种非编码小 RNA, 可以调控多种基因的表达, 目前被认为几乎参与了一切生命活动和许多疾病的发病过程。miRNA-29 是 miRNA 的一种, 有研究表明 miRNA-29 与纤维化、糖尿病、恶性肿瘤等多种疾病的发生、发展相关。该文简要叙述 miRNA-29 的生物学功能及与一些疾病的关联, 以期有利于疾病的治疗及控制疾病进展。

【关键词】 微小 RNA; 微小 RNA-29 家族; 糖尿病; 糖尿病性心脏病

Biological function and clinical prospects of miRNA-29 family Yang Lujie, Song Haiyan. Department of Endocrinology and Metabolism, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author, Song Haiyan, E-mail: songhy@ems.hrbmu.edu.cn

【Abstract】 microRNA (miRNA) is a kind of non-coding small RNA in eukaryotic cells, which can regulate the expression of a variety of genes. Currently, miRNA has been thought to participate in almost all life activities and the pathogenesis of many diseases. miRNA-29 is a category of miRNAs. Many studies have demonstrated that miRNA-29 is related to the incidence and development of fibrosis, diabetes mellitus, cancer, and other diseases. In this paper, biological function of miRNA-29 and its association with relevant diseases were described, which contributed to prevention of disease progression and clinical treatment.

【Key words】 microRNA; microRNA-29 family; Diabetes mellitus; Diabetic heart disease

微小 RNA (miRNA) 是一种内源性、可以参与基因转录后水平调控的非编码小分子单链 RNA。miRNA 前体是一个约 70 个核苷酸的短链, 作为一个发夹或茎环从细胞核中导出, 加工成为 22 ~ 24 个核苷酸组成的成熟的 miRNA。成熟 miRNA 通过完全互补或部分互补与 mRNA 结合, 这些小分子可以主动或被动地释放到血液循环中, 从而调节多种基因的表达, 起到抑制翻译或引起目标转录物降解的作用。miRNA-29 作为 miRNA 中的一员, 是 2001 年由 Quintana 等发现的。目前已被证明是许多生物过程的一个重要的调节因子, 包括细胞增殖、分化, 神经成熟, 造血作用, 复制性衰老和免疫反应, 肿瘤的形成和转移等^[1-2]。现在对 miRNA-29 家族的生物学功能及临床展望综述如下。

一、miRNA-29 家族的结构特点

人体 miRNA-29 家族由 miRNA-29a、miRNA-29b 和 miRNA-29c 这三个密切相关的前体组成。miRNA-29b 又分为 miRNA-29b-1 和 miRNA-29b-2。

miRNA-29a 和 miRNA-29b-1 从 7 号染色体 (7q32.3) 转录表达, miRNA-29b-2 和 miRNA-29c 是从 1 号染色体 (1q32.2) 转录^[3]。而 miRNA-29b-2 和 miRNA-29b-1 虽然来源于不同的染色体, 空间构象不同, 但有着相同的序列, 在研究作用机制的情况下无需分开。miRNA-29a 和 miRNA-29c 是在细胞质中通过 RNA 诱导沉默复合体机制来发挥作用, 而 miRNA-29b 是在细胞核调节靶基因的表达。在不同时期的不同组织细胞中, miRNA-29 的表达也是多变的。

二、miRNA-29 家族的生物学功能

1. miRNA-29 家族与肿瘤

miRNA-29 家族与许多恶性肿瘤的发生发展相关, 但是在不同的肿瘤中的表达也是不同的。miRNA-29 可以抑制胃癌细胞的侵袭和转移^[4]。神经胶质细胞瘤患者血清中 miRNA-29 家族整体下降^[5]。但是在某些情况下, miRNA-29 又可能促进肿瘤的进展, 如在非小细胞肺癌中, miRNA-29b

表达增加促进了肿瘤的发展^[6]。这说明 miRNA-29 在肿瘤中的具体作用可能与细胞的类型或者肿瘤微环境有关。综上所述, miRNA-29 可以作为筛选一些肿瘤的标志物, 并有望通过对 miRNA-29 的干预, 来控制癌症的进展。

2. miRNA-29 家族与纤维化

纤维化是一系列疾病如高血压病、糖尿病、肝硬化、慢性炎症等许多疾病的常见结局。miRNA-29 可以调控一些胶原蛋白和整合蛋白以及属于解离素和金属蛋白酶家族的一些蛋白。这些蛋白都参与了纤维化, 因此 miRNA-29 在肺脏、肝脏、肾脏和心脏等内脏的纤维化中起着至关重要的作用。目前已经在肝脏和心脏中证实了增加外源 miRNA-29 可以减少纤维化^[7]。此外, 经过二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂——利格列汀的治疗后, 糖尿病大鼠肾脏中 miRNA-29b 的表达上调, 肾脏纤维化减轻。这也和利格列汀可以抑制糖尿病大鼠中肾脏纤维化有关^[8]。与之相反, 抗 miRNA-29b 治疗会引起纤维化加重。这也从侧面证实 miRNA-29 与纤维化紧密相关。Maegdefessel 等^[9]证实小鼠模型中, miRNA-29-b 高表达促进腹主动脉瘤的扩展。而抗 miRNA-29b 治疗后, 可以大大增加体内胶原蛋白的表达以及促进腹主动脉壁早期纤维化反应, 从而减少腹主动脉瘤的扩展。因此, 未来的治疗可以通过 miRNA-29 入手, 利用纤维化来控制腹主动脉瘤的进展, 来达到治疗的目的。

3. miRNA-29 家族与胰岛素抵抗

在糖尿病早期阶段, 为了调节血糖, 机体代偿性地分泌过多胰岛素形成胰岛素抵抗。Kurtz 等^[10]发现在胰岛素抵抗动物模型中, 大鼠肝脏 miRNA-29 水平增加, 而通过胰岛素增敏药物吡格列酮的治疗后, 血糖显著下降, 肝脏 miRNA-29 水平也明显下降。Foxa2 是肝脏中的一种调节脂代谢及胰岛素的因子, 文中证实 Foxa2 又是 miRNA-29 的转录激活因子。因此, miRNA-29 是被胰岛素调节因子 Foxa2 调控的, 胰岛素与 miRNA-29 的升高呈正相关, 充分证明了 miRNA-29 与胰岛素抵抗联系密切。

4. miRNA-29 家族与血脂

氧化低密度脂蛋白 (oxLDL) 是动脉粥样硬化的主要危险因素, 也能诱导动脉平滑肌细胞分泌基质金属蛋白酶 (MMP) 如 MMP-2 或 MMP-9, 而 MMP 主要通过降解细胞外基质, 从而增加动脉平滑肌的迁移, 促进新生内膜形成。Chen 等^[11]发

现, miRNA-29-b 参与了动脉平滑肌细胞的作用, 且低浓度的 oxLDL (<100 nmol/L) 可以诱导 miRNA-29-b 表达上调, 从而增加血管平滑肌的迁移能力。Kurtz 等^[10]发现给予 Zucker 肥胖糖尿病 (ZDF) 大鼠和小鼠喂食高脂肪饮食 16 周后, 其肝脏 miRNA-29 水平明显升高, 且证实 miRNA-29 是调节肝脏脂质代谢相关基因的关键因子。

5. miRNA-29 家族和糖尿病

在糖尿病患者和糖尿病动物模型中, miRNA-29 在不同的胰岛素敏感组织中均有增加, 包括肝脏、胰腺 β 细胞、肾、骨骼肌和脂肪等组织, 且在 1 型糖尿病患儿和 2 型糖尿病成人患者血清中均有升高, 是由于 miRNA-29 与炎症微泡相关, 糖尿病患者的各组织都能从血液中摄取含有 miRNA-29 的微泡, 所以各组织中 miRNA-29 水平也升高^[12]。糖尿病的标志是高血糖和促炎症细胞因子增多, 而它们都可以增加 miRNA-29 的表达。Roggli 等^[13]研究证实使用促炎症细胞因子混合物疗法可以增加 miRNA-29 在人类和小鼠的胰岛中的表达。此外, 他们还发现在非肥胖小鼠中, miRNA-29 的表达增加与 1 型糖尿病第一阶段有关。有研究发现使用抗 miRNA-29 寡聚体抑制 miRNA-29 的水平, 可以有效防止糖尿病肾病^[14]。这些结果都提示 miRNA-29 是糖尿病的一个重要标志物。糖尿病的最终结局是各种并发症导致患者的生活质量严重下降, 如果将 miRNA-29 作为新的靶点治疗来延缓糖尿病并发症的发生及进展, 能大大提高患者生活质量。

6. miRNA-29 和糖尿病性心脏病的关系

在 miRNA-29 的许多靶物中, MCL-1 是影响糖尿病患者心脏健康的关键蛋白。MCL-1 是抗凋亡蛋白 BCL-2 家族蛋白成员, 是心肌细胞、血管平滑肌细胞、胰腺 β 细胞存活和维持功能的基础, 在心肌保护中起着至关重要的作用。MCL-1 缺失会导致心肌细胞结构破坏、纤维化、心力衰竭致死和线粒体功能障碍等。MCL-1 在多个层次上调节, 它是一种精细的转录调节, 选择性剪接、翻译、稳定或磷酸化降解也决定了它的促凋亡和抗凋亡功能^[15]。

在人类 MCL-1 mRNA 中, 分析显示出 miRNA-29 的两个潜在结合位点, 一个在编码区, 另一个在 3' 端非翻译区。而只有在 3' 端非翻译区的结合位点是被所有的 miRNA-29 认可的。而另一个结合位点只能通过 miRNA-29b 调节。在小鼠体内只发现位于 3' 端非翻译区结合位点, 而在大鼠体内 MCL-1 蛋白编码区内, 只发现被 miRNA-29b 调节

的识别位点^[15]。

高血糖和促炎症细胞因子都可以上调 miRNA-29-b, 而 miRNA-29-b 的上调对于调节糖尿病患者心脏和血管中 MCL-1 的表达是一个重要因素, 加速心血管疾病的进展。尽管大量的流行病学证据表明糖尿病是心脏病和心力衰竭的一个独立危险因素, 而糖尿病导致心脏损害的机制仍不清楚。目前, 对于未合并心脏疾病的糖尿病患者, 一些对于左心室功能的检测也开始被重视起来。心源性猝死的增加与糖尿病密切相关, 其病理机制仍在研究中。van Rooij 等^[16]发现小鼠左冠状动脉阻塞引起心肌梗死后, 梗死区的 miRNA-29b 下调, 而心肌梗死患者梗死区边缘心肌组织也出现同样的 miRNA-29 的下调。在心脏成纤维细胞中 miRNA-29 是高水平表达的, 在梗死部位 miRNA-29 的下调可能与胶原蛋白以及 MMP 的抑制作用有关。Ye 等^[17]研究发现大鼠心脏缺血再灌注损伤时, miRNA-29 拮抗剂可以显著减少心肌梗死面积及心肌细胞凋亡。这些结果都表明, 抑制 miRNA-29 可以保护心脏组织在应激条件下的损害, 比如缺血再灌注损伤。

Arnold 等^[15]已经探索 ZDF 大鼠心脏组织中 miRNA-29 表达的结果, 也更好地了解这一标记物在心脏疾病中的作用。且观察到在高血糖雄性 ZDF 大鼠心脏组织中, miRNA-29 三位家族成员共同增加。与之相反, 在雌性小鼠心房肌 HL-1 细胞中, 胰岛素介导的 miRNA-29 家族成员共同被抑制。而且, 雷帕霉素治疗后, 雄性 ZDF 大鼠和雌性小鼠的心肌细胞中 miRNA-29 三位成员表达会显著增加^[1]。尽管雷帕霉素被认为有保护心脏的作用, 我们观察到雷帕霉素诱导 miRNA-29 水平增加与心肌细胞紊乱相关, 这也提示着心肌损伤^[1]。miRNA-29 参与了多种心血管疾病的病理过程, 将其作为心血管疾病的标志物, 未来应用于临床治疗中, 有指导意义。

7. 其他疾病中 miRNA-29 的作用

miRNA-29 在其他疾病发生发展过程中, 也有着重要的作用。Le 等^[18]发现 miRNA-29 家族可以促进骨性关节炎的发病及进展, 且在骨性关节炎的软骨终末期检测到 miRNA-29 家族的表达显著增加。Zhou 等^[19]在 miRNA-29 基因敲除小鼠体内发现, 胃肠 miRNA-29a 的表达可以增加肠道通透性。糖尿病视网膜病变的一个特征过程是高血糖诱导人视网膜色素上皮细胞 (RPE) 凋亡。血糖一般以浓

度依赖方式诱导 RPE 细胞的凋亡。Lin 等^[20]发现高血糖诱导 RPE 细胞中的 miRNA-29 升高, miRNA-29 下降可以减少高糖诱导的细胞凋亡。这项研究表明 miRNA-29 在高糖诱导的 RPE 细胞凋亡过程起着重要的保护作用。肺动脉高压 (PAH) 是一种较易影响女性的增生性肺血管疾病。Chen 等^[21]认为雌激素的代谢产物 16 α -羟基雌酮是促进遗传性 PAH 的一个重要因子, 且在遗传性 PAH 患者的肺组织中, miRNA-29 家族表达增加。这一结果也提示抗 miRNA-29 治疗可能为 PAH 的治疗提供一种新方案。Adoro1 等^[22]研究发现 miRNA-29 与 HIV-1 的控制相关。IL-21 可以直接抑制 HIV-1 的复制, 而 CD4 T 细胞中的 IL-21 促进 miRNA-29 家族转录, 而高水平的 miRNA-29 抑制病毒复制, 体内 HIV-1 正在复制时 miRNA-29 下调。这一发现揭示体内一种新的抗病毒轴 IL-21—miRNA-29 轴可以促进 CD4 T 细胞抵抗 HIV-1 的感染。这些结果都表明 miRNA-29 在 HIV-1 控制中起到了保护作用。

三、临床展望

miRNA-29 有各方面的生物学功能及临床研究, 可能成为将来临床治疗的新靶点。未来的治疗有望通过检测及调节 miRNA-29 家族的表达水平来诊断或预测癌症, 肺脏、肝脏、肾脏和心脏等内脏的纤维化, 胰岛素抵抗, 糖尿病及其并发症, 心血管疾病, PAH, 艾滋病, 骨性关节炎等疾病的进展及其预后。有望将 miRNA-29 作为治疗各种疾病的靶点, 以期研究特异的 miRNA-29 家族药物为以上众多临床疾病的治疗提供新思路。miRNA-29 在其他代谢组织中的贡献还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Ślusarz A, Pulakat L. The two faces of miR-29. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2015, 16 (7): 480-490.
- [2] 葛曙雄, 王涌. 微小 RNA 与肿瘤微环境. *新医学*, 2016, 47 (1): 8-11.
- [3] Kriegel AJ, Liu Y, Fang Y, Ding X, Liang M. The miR-29 family: genomics, cell biology, and relevance to renal and cardiovascular injury. *Physiol Genomics*, 2012, 44 (4): 237-244.
- [4] 何兵, 余松涛, 吕沐瀚, 吴玉云, 胡长江, 杨仕明. miRNA-29 通过 ITGB1 抑制胃癌侵袭、转移的分子机制. *第三军医大学学报*, 2013, 11: 1037-1042.
- [5] Wu J, Li L, Jiang C. Identification and evaluation of serum microRNA-29 family for glioma screening. *Mol Neurobiol*, 2015, 52 (3): 1540-1546.
- [6] Wu DW, Hsu NY, Wang YC, Lee MC, Cheng YW, Chen CY, Lee H. c-Myc suppresses microRNA-29b to promote tumor

- aggressiveness and poor outcomes in nonsmall cell lung cancer by targeting FHIT. *Oncogene*, 2015, 34 (16): 2072-2082.
- [7] Zhang Y, Huang XR, Wei LH, Chung AC, Yu CM, Lan HY. miR-29b as a therapeutic agent for angiotensin II-induced cardiac fibrosis by targeting TGF-beta/Smad3 signaling. *Mol Ther*, 2014, 22 (5): 974-985.
- [8] Kanasaki K, Shi S, Kanasaki M, He J, Nagai T, Nakamura Y, Ishigaki Y, Kitada M, Srivastava SP, Koya D. Linagliptin-mediated DPP-4 inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition in a therapeutic regimen. *Diabetes*, 2014, 63 (6): 2120-2131.
- [9] Maegdefessel L, Azuma J, Toh R, Merk DR, Deng A, Chin JT, Raaz U, Schoelmerich AM, Raiesdana A, Leeper NJ, McConnell MV, Dalman RL, Spin JM, Tsao PS. Inhibition of microRNA-29b reduces murine abdominal aortic aneurysm development. *J Clin Invest*, 2012, 122 (2): 497-506.
- [10] Kurtz CL, Peck BC, Fannin EE, Beysen C, Miao J, Landstreet SR, Ding S, Turaga V, Lund PK, Turner S, Biddinger SB, Vickers KC, Sethupathy P. MicroRNA-29 fine-tunes the expression of key FOXA2-activated lipid metabolism genes and is dysregulated in animal models of insulin resistance and diabetes. *Diabetes*, 2014, 63 (9): 3141-3148.
- [11] Chen KC, Wang YS, Hu CY, Chang WC, Liao YC, Dai CY, Juo SH. OxLDL up-regulates microRNA-29b, leading to epigenetic modifications of MMP-2/MMP-9 genes: a novel mechanism for cardiovascular diseases. *FASEB J*, 2011, 25 (5): 1718-1728.
- [12] Peng H, Zhong M, Zhao W, Wang C, Zhang J, Liu X, Li Y, Paudel SD, Wang Q, Lou T. Urinary miR-29 correlates with albuminuria and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes patients. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e82607.
- [13] Roggli E, Gattesco S, Caille D, Briet C, Boitard C, Meda P, Regazzi R. Changes in microRNA expression contribute to pancreatic β -cell dysfunction in prediabetic NOD mice. *Diabetes*, 2012, 61 (7): 1742-1751.
- [14] Long J, Wang Y, Wang W, Chang BH, Danesh FR. MicroRNA-29c is a signature microRNA under high glucose conditions that targets sprouty homolog 1, and its in vivo knockdown prevents progression of diabetic nephropathy. *J Biol Chem*, 2011, 286 (13): 11837-11848.
- [15] Arnold N, Koppula PR, Gul R, Luck C, Pulakat L. Regulation of cardiac expression of the diabetic marker microRNA miR-29. *PLoS One*, 2014, 9 (7): e103284.
- [16] van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, DiMaio JM, Naseem RH, Marshall WS, Hill JA, Olson EN. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (35): 13027-13032.
- [17] Ye Y, Hu Z, Lin Y, Zhang C, Perez-Polo JR. Downregulation of microRNA-29 by antisense inhibitors and a PPAR-gamma agonist protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2010, 87 (3): 535-544.
- [18] Le LT, Swingle TE, Crowe N, Vincent TL, Barter MJ, Donell ST, Delany AM, Dalmay T, Young DA, Clark IM. The microRNA-29 family in cartilage homeostasis and osteoarthritis. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94 (5): 583-596.
- [19] Zhou Q, Costinean S, Croce CM, Brasier AR, Merwat S, Larson SA, Basra S, Verne GN. MicroRNA 29 targets nuclear factor- κ B-repressing factor and Claudin 1 to increase intestinal permeability. *Gastroenterology*, 2015, 148 (1): 158-169.
- [20] Lin X, Zhou X, Liu D, Yun L, Zhang L, Chen X, Chai Q, Li L. MicroRNA-29 regulates high-glucose-induced apoptosis in human retinal pigment epithelial cells through PTEN. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2016, 52 (4): 419-426.
- [21] Chen X, Talati M, Fessel JP, Hemnes AR, Gladson S, French J, Shay S, Trammell A, Phillips JA, Hamid R, Cogan JD, Dawson EP, Womble KE, Hedges LK, Martinez EG, Wheeler LA, Loyd JE, Majka SJ, West J, Austin ED. Estrogen metabolite 16 α -hydroxyestrone exacerbates bone morphogenetic protein receptor type ii-associated pulmonary arterial hypertension through microRNA-29-mediated modulation of cellular metabolism. *Circulation*, 2016, 133 (1): 82-97.
- [22] Adoro1 S, Cubillos-Ruiz JR, Chen X, Deruaz M, Vrbanc VD, Song M, Park S, Murooka TT, Dudek TE, Luster AD, Tager AM, Streeck H, Bowman B, Walker BD, Kwon DS, Lazarevic V, Glimcher LH. IL-21 induces antiviral microRNA-29 in CD4 T cells to limit HIV-1 infection. *Nat Commun*, 2015, 6: 7562.

(收稿日期: 2016-07-06)

(本文编辑: 杨江瑜)