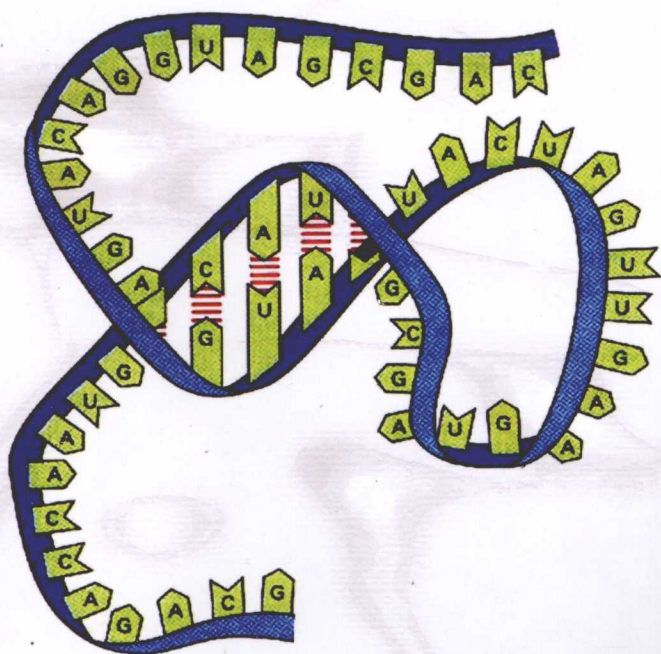


疾病与生命科学前沿研究丛书

高社干 冯笑山 刘刚 主编

整合miRNA肿瘤学基础



科学出版社

014009905

Q786
06

疾病与生命科学前沿研究丛书

整合 miRNA 肿瘤学基础

高社干 冯笑山 刘 刚 主编



科学出版社

北 京



北航

C1695856

Q786
06

内 容 简 介

本书全面整合了当前国际上 miRNA 在肿瘤疾病诊治研究中的最新进展。全书由两部分组成。第一部分概述,主要为 miRNA 的一般介绍,内容包括:miRNA 与肿瘤的关系、代谢、上皮间质转化的研究,miRNA 参与肿瘤侵袭转移、耐药等生物学表型的调控的研究,miRNA 参与肿瘤放疗、化疗的相关研究,以及 miRNA 调控肿瘤干细胞的机制研究。第二部分各论,详细介绍了人体常见实体肿瘤及血液共 14 种肿瘤相关的 miRNA,包括 miRNA 在各种肿瘤的发生发展、诊治和药物研发领域等研究的现状、存在的问题和应用前景,内容非常丰富。全书共 22 章,均按照摘要、引言、主要内容及结论与展望做了统一安排,整体规范、有序、条理清晰。

本书可供基础与临床医学研究生、肿瘤专业临床医生和细胞分子生物学、表观遗传学、RNA 组学、生物技术、药学等方面科研教学人员及生物医药公司的研发决策者参考使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

整合 miRNA 肿瘤学基础/高社干,冯笑山,刘刚主编. —北京:科学出版社, 2013. 11

(疾病与生命科学前沿研究丛书)

ISBN 978-7-03-038863-6

I. ①整… II. ①高…②冯…③刘… III. ①基因表达调控-关系-肿瘤-诊疗-研究 IV. ①Q786 ②R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 243908 号

责任编辑:夏 梁/责任校对:邹慧卿

责任印制:赵德静/封面设计:王 浩

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

骏志印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 11 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2013 年 11 月第一次印刷 印张: 20 1/2

字数: 459 000

定价: 108.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

编者名单

主 编

高社干 冯笑山 刘 刚

副 主 编

王新帅 高 强 王启鸣 陈小兵 樊青霞 罗素霞 周 云
李醒亚 王 峰 姚 俊 张卫国 樊冬梅 秦 玲 孙佳春
王 颖 孔国强 贾瑞诺 袁小志 周 丹 杨瑞娜 郭双双
张殿宝 李敬霞 亢崇照

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈小兵 丁凯利 樊冬梅 樊青霞 冯笑山 高 磊 高 强
高社干 郭 虹 郭双双 洪 流 贾瑞诺 亢崇照 孔国强
李敬霞 李 娜 李璞玉 李硕果 李醒亚 梁 硕 刘 刚
罗素霞 秦 玲 任 婧 单探幽 孙佳春 王 峰 王启鸣
王新帅 王 颖 杨瑞娜 杨言通 姚 俊 袁小志 张殿宝
张梦曦 张卫国 赵春玲 赵晓迪 周 博 周 丹 周 云
朱小娟

序

近期，国外多家杂志邀我写了3篇综述。第一篇为“miRNA与MDR”，即miRNA与肿瘤多药耐药；第二篇为“miRNA与EMT”，即miRNA与上皮间质转化；第三篇为“EMT与MDR”，即上皮间质转化与肿瘤多药耐药。前两篇都与miRNA直接相关，后一篇也间接与miRNA有关。为了写好这3篇文章，当我键入PubMed，一查文献，着实吓了一跳，因为有关miRNA与MDR的文献竟达741篇；有关miRNA与EMT的文献更有5242篇之多。

要将这近6000篇计50000多页的文献读完，可非易事。即便天天只做此事，恐怕也会花我3年时间；若要分析透彻那就更加费时费力了。为了更快更好完成这3篇文章，我动员了研究所的全部成员，大家全力以赴，既分工又合作，足足花了两个月时间，终于完成任务，现已投刊发表。

细说上文，全然不在表白自己，旨在说明miRNA与肿瘤确是当下的热门领域。文章交出后，常觉忐忑不安，生怕挂一漏十。我们不敢设想文献收集业已十分完满，更不敢试想我们对现状的总结和分析就已十分完善。正当犹疑之时，我读到了由高社干教授组织专家编写的名为《miRNA与肿瘤》一书文稿，即将付梓，并邀我作序。我翻阅往来，印象深刻。他们不仅将现与肿瘤相关的miRNA信息进行了尽可能详尽的收集，而且根据肿瘤学研究基础需要对miRNA在肿瘤发生发展中的生物学作用进行了详尽分析，同时对其在不同肿瘤诊断和治疗中潜在的应用价值做了预测性展望。形成了这本立体、新颖的肿瘤学基础，的确是一本不可多得的好书。该书原拟名《miRNA与肿瘤》，由于过去发表或出版的论文或专著多有类似表述，而且可能已有类似专著面世。又鉴于本书鲜明特点是将整合医学的理念贯穿到全书的各个章节，克服了过去有关书籍在“局部-整体”上主次失衡，在“基础-临床”中飘摇不定，在“基础-基础”里频失偏颇，我建议将其改名为《整合miRNA肿瘤学基础》，这样可能更加名副其实，后来得到主编和出版社的欣然同意。

当然，miRNA与肿瘤涉及的内容时下已相当丰富，且在迅猛发展，不是一两本专著就可海纳百川、包罗万象的；又miRNA与肿瘤的内容时下已呈多点显现，且向网状深入，可谓盘根错节，也不是一两本专著的分析就可刨根究底、物尽其美的。该书因此称为“基础”，“基础”二字不是与“临床”二字相对而言，而是表明人类对miRNA的认识还十分肤浅或渐入皮毛，本书只是在打一些基础，还需不断探索。因其确系博大精深，所以，本书一旦开始就难有完结，只有不断地写下去。肿瘤实在太复杂，深信miRNA在其中

有作用，而且是非常重要的作用，我们的研究策略要有正确的做法，这样才会有可望的作为。

是为序。



中国工程院副院长
西京消化病医院院长
中华消化学会主委
2013年4月10日于西安

前 言

随着后基因组时代的来临, microRNA (miRNA) 的不断发现与功能揭示, 非编码 RNA 的功能与基因的表观遗传学调控机制成为当前国际上竞相研究的热点与焦点。miRNA 是一类小内源性非编码 RNA (约 22 个核苷酸), 主要通过结合下游靶基因 3' 端非编码区 (3'untranslated region, 3'UTR) mRNA, 在转录后水平微调基因的表达, 涉及干细胞的自我更新, 细胞发育、分化、增殖、凋亡。miRNA 通过调控其靶标基因, 影响肿瘤的发生和发展, 发挥着类似于癌基因或抑癌基因的功能。研究报道 miRNA 与抗肿瘤药物疗效的预测、转移复发、预后生存等关系密切, 具有类似生物标志物的价值, 提示其具有较好临床应用前景。为肿瘤发病机制与防治研究提供了新的思路, 为肿瘤分子诊断和靶向治疗提供了新的策略。

本书尝试全面详尽介绍当前国际上 miRNA 在肿瘤疾病诊治研究中的最新进展, 由国内长期从事肿瘤基础与临床、肿瘤表观遗传学研究的专家学者共同努力, 并结合国内外最新研究文献整合而成。本书介绍了 miRNA 在各种肿瘤的发生发展、诊治和药物研发领域等研究的现状、存在的问题和应用前景, 内容非常丰富。

另外, 本书在编著的过程中为了编写方便、顺应中文习惯, 防止产生歧义或混淆, 在不影响内容的情况下, 统一忽略了 miRNA 的单复数形式, 请读者在阅读过程中自行辨析, 请见谅。

本书在编写过程中, 得到了河南科技大学的大力支持, 在此表示最诚挚的感谢, 同时, 要感谢所有撰稿人提供的优质稿件。

虽然我们尽了最大的努力, 但由于编书经验有限, 效果与愿望之间可能会有一定的距离, 不周之处在所难免, 恳切希望各位同仁在使用过程中给予批评指正, 以期在将来再版时给予更正。

高社干 冯笑山 刘 刚

2013 年 4 月于洛阳

目 录

序

前言

第一章 miRNA 在肿瘤中的研究	1
第一节 摘要	1
第二节 引言	1
一、基因结构和基因组定位	1
二、miRNA 的生物合成	1
三、miRNA 的作用机制	2
四、miRNA 的特点	2
五、siRNA 和 miRNA 的区别	3
第三节 miRNA 与肿瘤的发生发展	3
一、miRNA 的癌基因作用	4
二、miRNA 的抑癌基因作用	4
三、miRNA 与肿瘤的侵袭转移	5
第四节 miRNA 在临床中的应用	5
一、miRNA 与肿瘤标志物	5
二、miRNA 与肿瘤的治疗	7
三、miRNA 与基因治疗	8
第五节 结论与展望	9
主要参考文献	9
第二章 miRNA 与肿瘤的代谢	29
第一节 摘要	29
第二节 引言	29
第三节 肿瘤代谢的标志	29
第四节 miRNA 与肿瘤代谢的关系	30
一、C-Myc	30
二、HIF-1	32
三、LKB1/AMPK	33
四、p53	34
第五节 结论与展望	36
主要参考文献	36
第三章 miRNA 与肿瘤的 EMT 调节	38
第一节 摘要	38
第二节 引言	38

第三节 miRNA 对 EMT 诱导分子、调节分子及效应分子调节作用	39
一、miRNA 与 TGF- β 诱导的 EMT 的交叉对话	39
二、miRNA 对 EMT 调节因子的调控	40
三、miRNA 对 EMT 效应分子的直接调控	42
四、miRNA 对三型 EMT 调节功能的调控	42
第四节 结论与展望	44
主要参考文献	45
第四章 miRNA 与肿瘤的侵袭转移	49
第一节 摘要	49
第二节 引言	49
第三节 miRNA 在肿瘤侵袭及迁移中的作用	50
一、miR-1 在肿瘤侵袭中的作用	50
二、miR-21 在肿瘤侵袭中的作用	50
三、miR-29 家族在肿瘤侵袭中的作用	51
四、miR-205 在肿瘤侵袭中的作用	51
五、miR-145 和 miR-146a/146b 在肿瘤侵袭及迁移中的作用	51
六、miR-373 和 miR-520 在肿瘤侵袭及迁移中的作用	52
七、相关 miRNA 在胰腺癌侵袭及迁移中的作用	52
第四节 miRNA 在肿瘤转移中的作用	53
一、EMT 是肿瘤转移的先决条件	53
二、miR-10b 在肿瘤转移中的作用	55
三、miR-19 在血液系统肿瘤中的表达及意义	57
四、miR-31 在抗肿瘤转移中的作用	58
五、miR-26a 在肿瘤中的调控作用	60
六、其他 miRNA 在恶性肿瘤转移中的作用	61
第五节 miRNA 在肿瘤血管生成中的作用	63
第六节 结论与展望	63
一、miRNA 在肿瘤细胞侵袭、迁移和远处转移中的关键性作用	63
二、miRNA 作为诊断/预后指标的作用	64
主要参考文献	64
第五章 miRNA 与肿瘤化疗	68
第一节 摘要	68
第二节 引言	68
第三节 抗癌药物影响 miRNA 的表达	69
第四节 miRNA 在恶性肿瘤耐药发生机制中的作用	70
一、miRNA 的结构特点	70
二、miRNA 与癌症	70
三、恶性肿瘤耐药相关 miRNA	71
第五节 结论与展望	78

主要参考文献	79
第六章 miRNA 与肿瘤放疗	85
第一节 摘要	85
第二节 引言	85
第三节 miRNA 与放射物理	86
一、miRNA 与肿瘤	86
二、miRNA 与放射物理	87
三、miRNA 与放射生物学	88
第四节 miRNA 与肿瘤放疗敏感性	89
一、miRNA 表达与肿瘤放疗敏感性	89
二、放射后 miRNA 表达变化	90
三、针对 miRNA 表达提高肿瘤放疗敏感性	91
第五节 miRNA 与放疗抵抗性	91
一、miRNA 表达与肿瘤放疗抵抗性	91
二、缺氧与肿瘤放疗抵抗性	92
三、人工干预 miRNA 表达改善放疗抵抗性	92
第六节 结论与展望	93
主要参考文献	93
第七章 miRNA 与肿瘤干细胞	99
第一节 摘要	99
第二节 引言	99
一、干细胞与肿瘤干细胞的定义	99
二、肿瘤干细胞的发现	99
第三节 miRNA 在肿瘤发生中的异型信号	100
一、miRNA 与干细胞	100
二、胚胎干细胞中 miRNA 的表达谱	101
三、肿瘤干细胞中 miRNA 的表达	101
四、单个 miRNA	102
五、miRNA 在肿瘤发生中的异型信号	106
第四节 miRNA 与肿瘤干细胞	106
第五节 miRNA 与肿瘤干细胞及治疗	106
第六节 结论与展望	107
一、如何改变肿瘤中 miRNA 的水平?	107
二、如何给患者提供 miRNA?	107
三、如何定位到肿瘤组织的 miRNA?	107
主要参考文献	108
第八章 miRNA 与肿瘤标志物	112
第一节 摘要	112
第二节 引言	112

第三节 循环血中 miRNA 检测和分类	113
一、miRNA 与人类恶性肿瘤	113
二、血清和血浆中的 miRNA	114
三、循环 miRNA 作为恶性肿瘤诊断的生物标志物	114
四、循环 miRNA 作为肿瘤分类和预后的标志物	115
五、循环 miRNA 作为反映其他疾病的指标	115
第四节 其他体液中的 miRNA	116
第五节 miRNA 检测中存在的问题	117
第六节 miRNA 早期诊断与预后判断	118
第七节 结论与展望	118
主要参考文献	119
第九章 miRNA 与肺癌	121
第一节 摘要	121
第二节 引言	121
一、miRNA 与细胞周期及代谢	121
二、miRNA 与肺癌的发生发展	122
第三节 miRNA: 新的肺癌标志物	123
一、诊断标志物	123
二、预测标志物	123
三、预后标志物	123
四、循环 miRNA——未来的方向	124
第四节 miRNA: 新的肺癌治疗手段和靶点	124
一、miRNA 直接的治疗作用	124
二、miRNA 与放疗	125
三、miRNA 与化疗	125
四、miRNA 与靶向治疗	125
第五节 miRNA 多态性与肺癌	126
一、miR-SNP 与肺癌的易感性	126
二、miR-SNP 与肺癌的标志物	128
三、miR-SNP 与疗效的关系	128
四、miR-SNP 与肺癌的生存及预后	129
第六节 结论与展望	130
主要参考文献	131
第十章 miRNA 与乳腺癌	137
第一节 摘要	137
第二节 引言	137
第三节 乳腺癌中 miRNA 的功能和作用靶点	138
第四节 致癌基因的 miRNA	139
第五节 雌激素受体信号中的 miRNA	140

第六节 miRNA 与乳腺癌侵袭和转移	141
第七节 miRNA 与乳腺癌治疗	143
第八节 结论与展望	143
主要参考文献	143
第十一章 miRNA 与食管癌	149
第一节 摘要	149
第二节 引言	149
第三节 miRNA 与食管癌	151
第四节 miRNA 与食管鳞癌	153
第五节 miRNA 与食管癌预后	154
第六节 miRNA 靶基因及其分子通路在食管癌中的研究	155
一、miR-21 与食管癌	155
二、miR-106-25 多作用子 (miR-25、miR-93 和 miR-106b)	155
三、miR-10b 与食管癌	156
四、miR-196a 与食管癌	156
五、miR-373 与食管癌	156
六、miR-194 与食管癌	157
第七节 miRNA 作为食管癌的抑癌基因	157
一、miR-205 与食管癌	157
二、miR-375 与食管癌	158
三、miR-133a 和 miR-133b	158
第八节 miRNA 与靶基因集合与食管癌患病风险	158
第九节 结论与展望	159
主要参考文献	159
第十二章 miRNA 与胃癌	165
第一节 摘要	165
第二节 引言	165
第三节 胃癌中 miRNA 的靶基因	165
第四节 胃癌中 miRNA 表达的调控机制	166
第五节 miRNA 在胃癌中的异常表达	166
第六节 miRNA 谱作为胃癌诊断工具和预后的预测指标	167
第七节 一种新的 miRNA 介导的胃癌治疗策略	168
第八节 结论与展望	169
主要参考文献	170
第十三章 miRNA 与结直肠癌	173
第一节 摘要	173
第二节 引言	173
第三节 miRNA 与结直肠癌信号通路	173
一、Wnt/ β -粘连蛋白通路	174

二、EGFR 信号途径 (KRAS 和 PI3K 通路)	174
三、p53 通路	175
四、IGF 信号通路	175
五、E2F 家族和细胞周期调控	176
六、MET 信号通路	176
七、环氧合酶-2	176
八、DNA 修复	176
九、细胞外基质破坏和上皮间质转化	177
十、miRNA 加工机制的改变	178
十一、其他	178
第四节 单核苷酸多态性 (SNP) 和 miRNA: 结直肠癌的危险因素	178
第五节 血浆/血清/粪便 miRNA: 结直肠癌的诊断和监测指标	179
第六节 miRNA 结直肠癌组织表达谱	180
第七节 miRNA 与结直肠癌的诊断和预测	182
第八节 miRNA 与结直肠癌的药物敏感性	184
第九节 miRNA: 极具潜力的结直肠癌治疗靶点	184
第十节 结论与展望	186
主要参考文献	187
第十四章 miRNA 与肝癌	192
第一节 摘要	192
第二节 引言	192
一、肝癌	192
二、miRNA	192
第三节 miRNA 在肝癌中的表达及功能	194
一、miRNA 在肝癌中的异常表达	194
二、miRNA 在肝癌中的下调机制	195
三、肝癌中 miRNA 与 DNA 甲基化相互调节作用	196
第四节 肝癌中异常表达 miRNA 的功能	197
一、促进肝癌的发生	197
二、促进肝癌的发展	198
三、miR-122、let-7 的多种功能	201
第五节 肝癌诊断、预后及治疗的生物标志物	202
一、诊断的生物标志物	203
二、预后的生物标志物	204
三、治疗的生物标志物	205
第六节 结论与展望	206
主要参考文献	207
第十五章 miRNA 与胰腺癌	213
第一节 摘要	213

第二节 引言.....	213
第三节 胰腺癌.....	213
一、胰腺癌研究现状	213
二、胰腺癌基因研究现状	214
第四节 miRNA	215
第五节 miRNA 与肿瘤	215
第六节 miRNA 与胰腺癌	216
一、胰腺癌的 miRNA 表达谱差异	216
二、miRNA 表达谱在胰腺癌发病中的意义	217
三、miRNA 与胰腺癌细胞的增殖和凋亡	218
四、miRNA 和胰腺癌转移	218
五、miRNA 与胰腺癌化疗、放疗敏感性	219
六、miRNA 和胰腺癌的临床预后	220
七、miRNA 与胰腺癌的诊断	220
八、miRNA 在胰腺癌治疗方面的应用	222
第七节 结论与展望.....	223
主要参考文献.....	224
第十六章 miRNA 与前列腺癌	227
第一节 摘要.....	227
第二节 引言.....	227
第三节 概述.....	227
一、发病率和监测	227
二、诊断	228
三、治疗现状.....	229
第四节 miRNA 在前列腺癌中的研究	229
一、miRNA 在前列腺癌中异常表达的机制	229
二、miRNA 在前列腺癌中的诊断价值	230
三、miRNA 与前列腺癌的进展	231
四、前列腺癌中 miRNA 的预后价值	232
五、miRNA 的血液循环	232
六、我们仍然远离前列腺癌以 miRNA 为标志物的时代.....	233
第五节 miRNA 为基础疗法的发展	233
第六节 结论与展望.....	236
主要参考文献.....	237
第十七章 miRNA 与膀胱癌	240
第一节 摘要.....	240
第二节 引言.....	240
第三节 概述.....	240
一、胚胎 miRNA 与膀胱发展的联系	241

二、miR-200 的家族和上皮间质转化	241
三、其他鉴定的 miRNA	242
四、miRNA 机制的遗传变异	244
第四节 miRNA 与膀胱癌预后	245
第五节 miRNA 与膀胱癌未来的挑战	247
第六节 结论与展望	247
主要参考文献	247
第十八章 miRNA 与宫颈癌	250
第一节 摘要	250
第二节 引言	250
第三节 miRNA 在宫颈癌细胞系及组织中的表达	251
第四节 miRNA 的功能与宫颈癌：癌基因或抑癌基因	252
第五节 宫颈癌 HPV 感染与 miRNA 的相互作用	252
第六节 miRNA 预测宫颈癌预后	253
第七节 miRNA 作为潜在的肿瘤治疗靶点	254
第八节 结论与展望	254
主要参考文献	255
第十九章 miRNA 与卵巢癌	258
第一节 摘要	258
第二节 引言	258
第三节 上皮性卵巢癌的概述	258
一、卵巢癌的病理复杂性	259
二、EOC 的发生	259
三、EOC 的生物标志物	260
第四节 上皮性卵巢癌中 miRNA 功能	261
一、EOC 的肿瘤抑制性 miRNA	261
二、EOC 中的癌基因 miRNA	262
三、EOC 中与上皮间质转化相关的 miRNA	262
第五节 上皮性卵巢癌中 miRNA 的失调	263
一、EOC 中 miRNA 的基因组学改变	263
二、EOC 中 miRNA 的表基因组学改变	263
三、EOC 中涉及 miRNA 生物合成途径的蛋白质变化	264
四、亚型特异性的 miRNA 表达失调	264
五、不同研究结果间的差异	265
第六节 miRNA 作为上皮性卵巢癌诊断和预后标志物	265
一、血清 miRNA 作为卵巢癌诊断标志物	265
二、miRNA 作为 EOC 的亚型分类的工具和预后指标	266
三、miRNA 用于 EOC 治疗反应的预测	266
第七节 结论与展望	266

主要参考文献	267
第二十章 miRNA 与脑肿瘤	271
第一节 摘要	271
第二节 引言	271
第三节 miRNA 在脑和脑肿瘤中的表达	272
第四节 miRNA 在脑肿瘤中的临床应用前景	273
一、恶性胶质瘤	273
二、胚胎性脑瘤	277
三、在临床中的应用前景	280
第五节 结论与展望	283
主要参考文献	283
第二十一章 miRNA 与淋巴瘤	287
第一节 摘要	287
第二节 引言	287
第三节 miRNA 对淋巴细胞的作用	288
一、在初级淋巴器官中作为淋巴细胞发育的调节器	288
二、在 B 细胞中的作用	288
三、在 T 细胞中的作用	288
第四节 miRNA 对成熟淋巴细胞免疫学功能调节	289
一、在 B 细胞中的调节	289
二、在 T 细胞中的作用	289
第五节 miRNA 改变的机制	289
一、因基因组不稳定而表达下调	289
二、miRNA 的遗传机制	289
三、miRNA 基因突变	290
四、病毒感染而致 miRNA 表达调控异常	290
第六节 miRNA 的抑癌和致癌作用	290
一、抑癌 miRNA	290
二、致癌 miRNA	292
第七节 miRNA 在淋巴瘤中的生物学标记作用	293
一、miRNA 在淋巴瘤诊断中的应用	293
二、miRNA 在其他淋巴瘤中的应用	295
第八节 miRNA 对淋巴瘤的预后评估	295
一、miRNA 对 B/T 淋巴瘤的预后评估	295
二、miRNA 对其他淋巴瘤的预后评估	296
第九节 结论与展望	296
主要参考文献	297
第二十二章 miRNA 与白血病	302
第一节 摘要	302

第二节 引言.....	302
第三节 miRNA 在 AML 中的表达	303
一、miRNA 在 AML 中表达的失调	303
二、miRNA 在 AML 中表达与预后的关系	304
三、miRNA 在 AML 中的致病性	304
第四节 miRNA 在 CML 中的表达	305
第五节 结论与展望.....	306
主要参考文献.....	306