

## Lin28 基因功能的研究进展

陈超, 陈菊祥\*

第二军医大学长征医院神经外科, 上海市神经外科研究所, 上海 200003

**[摘要]** Lin28 是一种高度保守的 RNA 结合蛋白, 可以与 miRNA 家族中 let-7 家族的前体 RNA 的终末环相结合, 并阻断 let-7 的成熟过程。Lin28/let-7 通路参与了干细胞的功能及肿瘤的发生。将 Lin28、OCT4、SOX2、NANOG 转入成人的体细胞中, 可以将其逆分化为多能干细胞。Lin28/Lin28B 高表达的肿瘤多呈现低分化, 预后较差。

**[关键词]** Lin28 基因; 干细胞; 肿瘤

**[中图分类号]** R 730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2011)02-0206-03

### Function of Lin28: an advance

CHEN Chao, CHEN Ju-xiang\*

Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** Lin28 is a highly conservative RNA-binding protein. It can bind to the terminal loop of the precursor of let-7 family miRNAs and block the maturation of let-7. Lin28/let-7 signal pathway is involved in the stem cell pluripotency and tumor development. Combined transfection of Lin28, OCT4, SOX2, and NANOG can reprogram human somatic cells into pluripotent stem cells. Tumors with high expression of Lin28/Lin28B are often poorly differentiated and have poor prognoses.

**[Key words]** Lin28 gene; stem cells; neoplasms

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(2):206-208]

Lin28 最先发现于秀丽隐杆线虫中, 是一种高度保守的 RNA 结合蛋白, 参与秀丽隐杆线虫发育时序的调控<sup>[1]</sup>。Lin28 基因的突变可以打乱秀丽隐杆线虫发育进程的顺序。Lin28 及 Lin28B 是哺乳动物中 Lin28 的同源基因, Lin28 和 Lin28B 功能相近。Lin28 可以与 miRNA 家族中 let-7 家族的前体 RNA 的终末环相结合, 并阻断 let-7 的成熟过程<sup>[2-4]</sup>。Lin28/let-7 通路参与了多种生物功能, 包括干细胞功能及肿瘤的发生。本文就 Lin28 功能的研究进展作一综述。

### 1 Lin28 与干细胞功能

Yu 等<sup>[5]</sup> 近期研究显示 Lin28 参与了干细胞功能的调节, 将 Lin28 与其余 3 个基因 OCT4、SOX2、NANOG 转入人体细胞中, 可以将其逆分化为多能干细胞。多项研究间接表明 Lin28 通过阻断 let-7 的成熟实现对干细胞功能的影响: (1) let-7 miRNA 家族在多种干细胞和祖细胞中微量表达甚至不表达。神经干细胞自我更新能力降低与 let-7 表达水平提高并沉默其靶基因 HMGA2 表达有关<sup>[6]</sup>。在胚胎干细胞中, 基本检测不到成熟的 let-7 miRNA 表达, 但可以检测到

let-7 miRNA 前体。这表明通过转录后调控使成熟 let-7 miRNA 维持在低水平对细胞干细胞特性的维持有重要作用<sup>[7]</sup>。而 Lin28 可以结合在 let-7 miRNA 前体的终末环并阻断其成熟过程, 进行转录后调控。因此 Lin28/let-7 通路可能在维持干细胞的功能方面具有重要作用。(2) c-myc 是 let-7 的靶基因<sup>[8]</sup>, 这也辅助证实了 Lin28 通过抑制 let-7 的成熟参与干细胞功能调节。另外, 研究表明 Lin28 除了通过调节 let-7 外, 还可以通过调节多个基因的 mRNA 的稳定性影响相应基因的表达水平进而影响干细胞功能。Lin28 可以促进小鼠 OCT4 及多个细胞周期相关基因 mRNA 的翻译来调节小鼠胚胎干细胞增殖能力<sup>[9-10]</sup>。因此 Lin28 通过 miRNA 介导的和非 miRNA 介导的途径影响干细胞功能。

### 2 Lin28 与肿瘤

Let-7 的多个靶基因都是癌基因, 包括 c-myc、K-ras、cyclin D<sub>1</sub><sup>[11]</sup>。因此 let-7 可能是具有抑癌作用的 miRNA, 研究也表明 let-7 表达水平下降与多种肿瘤有关<sup>[12-13]</sup>。Let-7 家族包括多个成员, 且各成员是由完全不同的前体剪切获得的。

**[收稿日期]** 2010-08-29 **[接受日期]** 2010-12-08

**[基金项目]** 国家“863”高技术研究发展计划(2007AA02Z483), 国家自然科学基金(30973076), 上海市启明星追踪项目(09QH1402900)。Supported by the National “863” High Technology Project (2007AA02Z483), National Natural Science Foundation of China (30973076), and Shanghai Rising-Star Program (09QH1402900)。

**[作者简介]** 陈超, 第二军医大学 2005 级临床医学八年制学员。E-mail: chen\_chao88@yahoo.cn

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885673, E-mail: juxiangchen@126.com

单独一种 let-7 家族成员的突变或表达水平下降可能不会对细胞表型产生巨大的改变。但 Lin28 及其同源体 Lin28B 具有对所有 let-7 家族成员进行转录后调控的功能,因此 Lin28/Lin28B 很可能参与肿瘤的发生与发展<sup>[14]</sup>。

Viswanathan 等<sup>[14]</sup>筛选了 500 多种原发性肿瘤和肿瘤细胞系,发现约 15% 的肿瘤组织或肿瘤细胞系中存在 Lin28/Lin28B 的高表达,而且多出现在低分化以及预后差的肿瘤中,如急变期的 CML(慢性髓细胞白血病)、3 或 4 级 Wilms 瘤、2 或 3 级卵巢癌、高级别的肝癌。高表达 Lin28 或 Lin28B 的肝癌易早期复发。Wang 等<sup>[15]</sup>研究表明过表达 Lin28B 可以增加肝癌细胞系成瘤能力及侵袭能力,而抑制其表达则成瘤能力降低。在卵巢癌中,Lin28 和 OCT4 同时表达与肿瘤的低分化显著相关<sup>[16]</sup>。在结直肠癌中,Lin28 表达与淋巴结转移及 Dukes 分级显著相关<sup>[17]</sup>。

当 Lin28 表达水平合适时,可以与 OCT4、SOX2、NANOG 协同作用逆分化成人体细胞为多能干细胞,但是当 Lin28 过表达或表达突变体时可以将细胞向恶性转化。Viswanathan 等<sup>[14]</sup>分析了 Lin28/Lin28B 过表达的可能机制,(1)基因拷贝数增加:在小部分肿瘤(1.7%)中可以发现 Lin28B 基因的拷贝数增加,但是 Lin28 基因未观察到此现象。只有小部分肿瘤中有此现象,因此基因拷贝数增加不是 Lin28/Lin28B 过表达的主要原因。(2)表观遗传学改变:检测 Lin28B 基因中 CpG 岛的甲基化水平显示 Lin28B 高表达细胞系的甲基化水平显著降低,因此甲基化水平降低从而提高基因转录水平可能是 Lin28B 过表达的重要机制。Lin28B 基因异常低甲基化的区域与 c-myc 和 Lin28B 基因结合区域相重叠,结合 Lin28B 高表达的肿瘤一般同时高表达 c-myc 这个现象,可以推测 c-myc 能在一定程度上提高 Lin28B 的转录水平。(3)染色体易位:染色体易位导致 Lin28B 基因过表达发现于 Wilms 瘤,但较罕见。因此染色体易位是 Lin28B 高表达机制之一,但不是主要机制。

在放疗不敏感的肺癌细胞系 H1299 中,通过 RNA 干扰抑制 Lin28B 基因的表达,从而上调 let-7 水平,let-7 进而抑制其靶基因 K-ras 的表达,可以提高肺癌细胞对放疗的敏感性<sup>[18-19]</sup>。因此高表达 Lin28/Lin28B 的癌细胞可能在放疗中有较强的耐受性并存活,导致肿瘤复发。

在肿瘤转移上,研究表明 let-7 的靶基因 HMGA2 对肿瘤转移有关键意义的上皮细胞向间充质细胞转化过程具有促进作用<sup>[20-21]</sup>。Dangi-Garimella 等<sup>[20]</sup>研究发现了有 Lin28/let-7 参与的关于肿瘤转移的信号通路。另外,Lin28/Lin28B 多表达于高级别和高分期的肿瘤也提示其可能与肿瘤的转移相关。

### 3 Lin28/let-7 信号通路

针对涉及 Lin28/let-7 的信号通路研究发现主要阐述了 3 个信号环路:(1)Lin28/Lin28B 可以抑制 let-7 的成熟,而 let-7 也可以结合在 Lin28/Lin28B 转录子的 3'-UTR,抑制其表达<sup>[3]</sup>。(2)Lin28/Lin28B 抑制 let-7 的成熟,从而解除 let-7

对 c-myc 的抑制,而 c-myc 又可以促进 Lin28/Lin28B 的转录<sup>[20, 22]</sup>。(3)NF- $\kappa$ B 可以诱导 Lin28B 的表达,Lin28B 抑制 let-7 的成熟,进而解除 let-7 对 IL-6 表达的抑制(IL-6 是 let-7 的靶基因)。IL-6 又可激活 NF- $\kappa$ B 的表达,形成环路。此信号环路的激活可以将细胞恶性转化,在炎症和肿瘤间形成紧密联系<sup>[23]</sup>。

### 4 结 语

关于 Lin28 基因的研究表明其参与了机体的正常发育、体细胞的逆分化及肿瘤的发生、发展。但仍需进一步的深入研究以阐明 Lin28 的各种功能和具体的作用机制,包括通过对 let-7 miRNA 的调节及非 let-7 miRNA 途径的调节。阐明上述机制有利于干细胞的应用及肿瘤的治疗。此外,针对 Lin28/let-7 的研究也将为进一步阐明针对 miRNA 的调控机制提供方向。

### [参 考 文 献]

- [1] Moss E G, Lee R C, Ambros V. The cold shock domain protein LIN-28 controls developmental timing in *C. elegans* and is regulated by the lin-4 RNA[J]. Cell, 1997, 88: 637-646.
- [2] Viswanathan S R, Daley G Q, Gregory R I. Selective blockade of microRNA processing by Lin28[J]. Science, 2008, 320: 97-100.
- [3] Rybak A, Fuchs H, Smirnova L, Brandt C, Pohl E E, Nitsch R, et al. A feedback loop comprising lin-28 and let-7 controls pre-let-7 maturation during neural stem-cell commitment[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10: 987-993.
- [4] Heo I, Joo C, Cho J, Ha M, Han J, Kim V N. Lin28 mediates the terminal uridylation of let-7 precursor MicroRNA[J]. Mol Cell, 2008, 32: 276-284.
- [5] Yu J, Vodyanik M A, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane J L, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells[J]. Science, 2007, 318: 1917-1920.
- [6] Nishino J, Kim I, Chada K, Morrison S J. Hmga2 promotes neural stem cell self-renewal in young but not old mice by reducing p16Ink4a and p19Arf expression[J]. Cell, 2008, 135: 227-239.
- [7] Thomson J M, Newman M, Parker J S, Morin-Kensicki E M, Wright T, Hammond S M. Extensive post-transcriptional regulation of microRNAs and its implications for cancer[J]. Genes Dev, 2006, 20: 2202-2207.
- [8] Kumar M S, Lu J, Mercer K L, Golub T R, Jacks T. Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis[J]. Nat Genet, 2007, 39: 673-677.
- [9] Qiu C, Ma Y, Wang J, Peng S, Huang Y. Lin28-mediated post-transcriptional regulation of Oct4 expression in human embryonic stem cells[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38: 1240-1248.
- [10] Xu B, Zhang K, Huang Y. Lin28 modulates cell growth and associates with a subset of cell cycle regulator mRNAs in mouse embryonic stem cells[J]. RNA, 2009, 15: 357-361.
- [11] Roush S, Slack F J. The let-7 family of microRNAs[J]. Trends Cell Biol, 2008, 18: 505-516.
- [12] Johnson S M, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R,

- Cheng A, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family [J]. *Cell*, 2005, 120: 635-647.
- [13] Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival[J]. *Cancer Res*, 2004, 64: 3753-3756.
- [14] Viswanathan S R, Powers J T, Einhorn W, Hoshida Y, Ng T L, Toffanin S, et al. Lin28 promotes transformation and is associated with advanced human malignancies[J]. *Nat Genet*, 2009, 41: 843-848.
- [15] Wang Y C, Chen Y L, Yuan R H, Pan H W, Yang W C, Hsu H C, et al. Lin-28B expression promotes transformation and invasion in human hepatocellular carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31: 1516-1522.
- [16] Peng S, Maible N J, Huang Y. Pluripotency factors Lin28 and Oct4 identify a sub-population of stem cell-like cells in ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2010, 29: 2153-2159.
- [17] Saiki Y, Ishimaru S, Mimori K, Takatsuno Y, Nagahara M, Ishii H, et al. Comprehensive analysis of the clinical significance of inducing pluripotent stemness-related gene expression in colorectal cancer cells[J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16: 2638-2644.
- [18] Oh J S, Kim J J, Byun J Y, Kim I A. Lin28-let7 modulates radio-sensitivity of human cancer cells with activation of K-Ras[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76: 5-8.
- [19] Jeong S H, Wu H G, Park W Y. LIN28B confers radio-resistance through the posttranscriptional control of KRAS[J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41: 912-918.
- [20] Dang-Garimella S, Yun J, Eves E M, Newman M, Erkeland S J, Hammond S M, et al. Raf kinase inhibitory protein suppresses a metastasis signalling cascade involving LIN28 and let-7[J]. *EMBO J*, 2009, 28: 347-358.
- [21] Shell S, Park S M, Radjabi A R, Schickel R, Kistner E O, Jewell D A, et al. Let-7 expression defines two differentiation stages of cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 11400-11405.
- [22] Chang T C, Zeitels L R, Hwang H W, Chivukula R R, Wentzel E A, Dews M, et al. Lin-28B transactivation is necessary for Myc-mediated let-7 repression and proliferation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3384-3389.
- [23] Iliopoulos D, Hirsch H A, Struhl K. An epigenetic switch involving NF-kappaB, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation[J]. *Cell*, 2009, 139: 693-706.

[本文编辑] 贾泽军

## · 书 讯 ·

### 《医用化学·生物化学实验指导》已出版

本书由李凤丽、张玮玮主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0101-7,16开,定价:14.00元。

本书以人民卫生出版社新版大专教材为蓝本,根据教学大纲,结合实际情况,组织有丰富教学经验的教师编写。全书分两部分,共19个实验。介绍了医用化学和生物化学的典型实验,各实验均按实验目的、原理、器材与试剂、内容及方法、注意事项、思考题等进行介绍。旨在巩固学生的实验操作技能和验证课堂理论,从而使学生扎实地掌握基础知识和基本理论,掌握基本操作技术和测定方法,培养学生求真务实、独立思考及严谨的科学作风。本书适于医学院校学生及具有中等文化程度以上的化学爱好者阅读。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通信地址:上海市翔殷路800号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>