

# EB 病毒 LMP1 在肿瘤研究中的进展

唐 微 朱建思<sup>△</sup>

(南华大学医学院肿瘤研究所 湖南 衡阳 421001)

**摘要** :EB 病毒(Epstein-Barr virus ,EBV)是具有致瘤潜能的疱疹病毒 ,与多种恶性肿瘤的发生相关。EB 病毒编码的潜伏性膜蛋白 1(Latent membrane protein-1 ,LMP1)作为其主要的致瘤蛋白 ,能通过细胞内多种信号传导通路 ,调节和控制细胞的生长、增殖、分化、迁移与凋亡 ,从而在癌变的发生和发展过程中发挥重要的作用。本文主要就 LMP1 的结构、生物学功能、介导的信号通路及其与肿瘤关系的相关进展做一阐述。

**关键词** :EB 病毒 ;潜伏性膜蛋白 1 ;肿瘤

**中图分类号** :R730.231 **文献标识码** :A **文章编号** :1673-6273(2012)07-1394-04

## Advancement of Epstein-Barr Virus-Encoded LMP1 in Tumor

TANG Wei, ZHU Jian-si<sup>△</sup>

(Cancer Research Institute, University of South China, Hengyang 421001, China)

**ABSTRACT**: Epstein-Barr virus is a kind of herpes virus that has oncogenic potential and is related to the tumor genesis process of various malignancy. Epstein-Barr virus-encoded LMP1 plays an important role in the pathogenesis and development of cancer, which as the main oncogenic protein of EBV, through a variety of intracellular signal transduction pathways to regulate and control cell growth, proliferation, differentiation, migration and apoptosis. This article mainly reviews its structure, biological function, signaling pathway and the related progress with tumor.

**Key words**: Epstein-Barr virus ; Latent membrane protein 1; Tumor

**Chinese Library Classification(CLC)**: R730.231 **Document code**: A

**Article ID**: 1673-6273(2012)07-1394-04

EB 病毒属疱疹病毒科  $\gamma$  亚科 ,线状双链 DNA 病毒 ,基因组为 172 kb ,是 1964 年 Epstein 和 Barr 在研究非洲儿童恶性淋巴瘤时发现的一种亲人类 B 细胞病毒。它在人体内主要侵袭 B 淋巴细胞与鼻咽部上皮细胞 ,在受到感染的细胞中以 2 种方式存在 :①产病毒感染 ,以线型分子形式插入宿主细胞染色体 DNA 中 ,进行完整的 DNA 复制、转录、翻译和病毒装配 ,并释放病毒颗粒 ,导致细胞裂解 ;②潜伏感染 ,以环状分子形式游离于细胞 DNA 之外 ,随细胞分裂持续存在于细胞中 ,不释放病毒。这种原处于静止状态的病毒一旦处于活化状态即可变为包括肿瘤在内很多疾病相关的病因。EB 病毒在体外能感染和永生生化正常静止的 B 细胞 ,使其成为永生化的淋巴细胞系(Lymphoblastoid cell lines, LCLs)。<sup>[1]</sup>LCLs 表达多种与细胞内病毒潜伏感染有关的病毒蛋白 ,包括 EBV 核抗原 I-VI 即(EBNA1、EBNA2、EBNA3A、EBNA3B、EBNA3C 和 EBNA LP)、潜伏性膜蛋白 (LMP1、LMP2A 和 LMP2B) 及 EBV 编码的 RNAs(EBER1 和 EBER2)。其中 ,EBV 潜伏性膜蛋白 1 (Latent membrane protein-1,LMP1) 是 EBV 中唯一能够在体外转化细胞的 EBV 编码的基因产物 ,其在 EBV 介导的 B 淋巴细胞增殖和永生生化中起非常重要作用 ,因而被公认为病毒基因组编码的具有促细胞癌变和转移作用的癌蛋白。

### 1 LMP1 的结构特点

EB 病毒 LMP1cDNA 全长 1158 bp ,由 386 个氨基酸残基组成 ,分子量为 62KD ,它包含亲水性氨基端胞浆区(1~23aa)、疏水性跨膜区(24~186aa)及亲水性羧基端胞浆区(187~386aa)三部分结构<sup>[1,2]</sup>。N 末端细胞质域与 LMP1 的降解以及胞膜锚定有关 ,并有助于 LMP1 定位于脂筏(lipid rafts)。跨膜疏水性结构域与 LMP1 蛋白的自身聚合有关 ,能诱导其宿主细胞的自身吞噬从而调节其生理功能。C 末端细胞质域可直接介导 LMP1 的信号转导 ,是蛋白质行使功能的主要区域 ,包含三个羧基末端活化区 (carboxy terminal activating region, CTAR) ,分别为 CTAR1 (194~232aa)、CTAR2 (351~386aa) 和 CTAR3 (275~330aa)<sup>[1,3,4]</sup>。

LMP1 的编码基因位于 EBV 基因组的 U5-TRBamH Nhet 区域 ,是由 BNLFI 编码的一种跨膜蛋白分子 ,由两个左向的启动子控制转录 ,一是近侧启动子 ED-L1 ,位于 Bam H I N-EcoRI 片段 ;另一个是远端启动子 ED-L1E (又称 L1-TR 或 LT-R1) ,在 ED-L1 上游约 500 位碱基处 ,位于末端重复区内。在体外 EB 病毒转化的淋巴母细胞系中 ,LMP1 基因由 ED-L1 启动子转录激活 ,并受到 EBNA2 和其他细胞转录因子的调控<sup>[5]</sup>。而在鼻咽癌细胞中 ,LMP1 基因由启动子 L1-TR 转录激活。L1-TR 序列中含有大量的 GC 富集区 ,形成潜在的 SP1 转录因子结合位点。Sp1 可能通过与 GC 框 和 GC 框 区域结合而增强启动子 L1-TR 的活性。

### 2 LMP1 在肿瘤中的主要生物学功能

#### 2.1 促进细胞的转化和永生化

作者简介 :唐微 ,Email:tweiimy@qq.com

<sup>△</sup>通讯作者 朱建思 南华大学肿瘤研究所

(收稿日期 2011-10-10 接受日期 2011-10-31)

LMP1 含有两个功能效应区(TES),TES2 参与 TRADD 途径活化 NF- $\kappa$  B,能有效地促进细胞生长。在 MEF 细胞中的研究表明,LMP1 抑制 P16 的表达,使细胞度过衰老期,进入永生性,且具有癌细胞生长特征。在 B 淋巴细胞中,LMP1 诱导细胞聚集,使转铁蛋白水平升高,EBV 受体 CD21、B 细胞活化标志 CD23、CD39、CD40 与 CD44 水平升高,细胞黏附分子 CD11A、CD54 和 CD58 表达水平增高。LMP1 类似一个持续活化的受体分子,它具有活化 B 淋巴细胞抗原的功能。

## 2.2 介导细胞的增殖

目前,LMP1 被认为是一种不需要配体起作用的 CD40 模拟分子,可介导 JNK 信号活化,激活 NF- $\kappa$  B,促进 B 细胞增殖<sup>[6]</sup>。同时 LMP1 与 EBNA2 协同激活 Notch 基因,在 B 细胞增殖中起重要作用。LMP1 亦可促进上皮细胞 DNA 合成, $\mu$ DNA 阵列分析证实 LMP1 上调增殖相关基因的表达,下调生长抑制基因的表达。将 LMP1 表达质粒导入人胚肾上皮细胞,发现 LMP1 表达使肾上皮细胞生长活跃,生长速度加快,促进细胞增殖和转化等细胞的生物学行为改变。用含 LMP1 重组病毒转染鼠胚纤维细胞,发现 LMP1 具有有丝分裂原活性,能促进鼠胚纤维细胞增殖。在鼻咽癌细胞中也发现 LMP1 促进细胞增殖。

## 2.3 抑制细胞分化和凋亡

EB 病毒 LMP1 可诱导 A20 的产生,A20 具有去泛素化酶(deubiquitinase,DUB)和泛素连接酶 E3 的活性,参与 TLR 信号的终止,可导致 NF- $\kappa$ B 的活化,抑制肿瘤坏死因子(TNF)诱导的细胞毒性和细胞凋亡<sup>[7]</sup>。在鼻咽癌中 A20 表达与鼻咽癌分化程度有关,LMP1 可能是通过介导 A20 表达,从而抑制鼻咽癌细胞分化。同时 A20 是 LMP1 下游的一个关键的效应子,在 H1299 上皮细胞中,可阻断 P53 诱导的细胞凋亡。LMP1 还可以上调 survivin 表达,survivin 与 CDK4 结合,介导 p21 释放,游离的 p21 能直接与 caspase 3 和 caspase 7 结合,抑制细胞凋亡。LMP1 也可以通过诱导 TRAF1 的表达,经 NF- $\kappa$  B 信号途径来增强抑制肿瘤细胞凋亡的效应。此外,Angela 等最新研究表明<sup>[8]</sup>,LMP1 可抵抗 TGF $\beta$  介导的细胞生长停滞作用,抑制转录抑制物 ATF3,上调分化抑制子 1(inhibitor of differentiation, Id1),从而抑制肿瘤细胞的分化。

## 2.4 促进肿瘤转移

RECK 是一种转移抑制基因,LMP1 有效刺激细胞外的 ERKs,抑制 ERK 的活性,从而通过 ERK/SP1 信号途径抑制 RECK 的转录,同时 LMP1 还可以通过其 sp1 位点抑制 RECK 的启动子的活性,减少 RECK 的表达。这种抑制对 LMP1 诱导的肿瘤迁移至关重要。LMP1 还能通过诱导鼻咽癌细胞中基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达,增强鼻咽癌细胞系 CNE1 细胞与基底膜的黏附能力、运动能力及侵袭能力,从而促进肿瘤的转移。Mhairi 等研究还发现<sup>[9]</sup>,LMP1 能诱导一系列在炎症和过度增生中特异性表达的基因,包括炎症趋化因子、细胞因子及其受体、生长因子、以及一些可促进表皮细胞转移、侵袭和增殖、调节肌动蛋白重组及细胞运动的信号分子,特别是 IL-1b 和 IL-1a。从而在肿瘤的侵袭与转移中发挥重要作用。

## 2.5 逃避宿主免疫反应

在 LMP1 第一个跨膜区域上,有 LALLFWL 和 LLLLAL 两个顺序,它们与逆转病毒编码的跨膜蛋白 P15E 类似,能较强烈地抑制 T 细胞增殖及 NK 细胞毒性,抗原特异的免疫反应性纤维结合素 IFN $\gamma$  释放也很大程度的被抑制,使病毒逃离宿主免疫系统的监视。张湘宁等研究还发现<sup>[10]</sup>,病灶浸润的 CD8 阳性 T 淋巴细胞可通过合成 Fas 配体等效应分子发挥抗肿瘤免疫功能,而作为核因子 NF- $\kappa$  B 依赖性分子,Fas 可被 LMP1 诱导。

## 3 LMP1 介导的信号通路

LMP1 在大多数 EB 病毒相关恶性肿瘤都有表达,它可通过与一些信号分子结合,启动一系列的信号途径,从而调节其宿主细胞的多种生物学功能。具体包括以下途径:

### 3.1 核因子 $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 途径 LMP1 $\rightarrow$ NIK $\rightarrow$ IKK $\rightarrow$ I $\kappa$ B $\alpha$ / $\beta$ $\rightarrow$ NF- $\kappa$ B 激活

NF- $\kappa$  B 活化途径有三条:①TRAF2、TRAF3 通过一个 204 脯-谷氨酰胺-谷氨酰胺-丙-苏-天冬 209 (P204QQATD209) 核心使 TRAF 结构域结合到 LMP1 的 CTAR1 域 PXQT/S 核心 (201~210aa) 激活 I $\kappa$  激酶,促使 I $\kappa$  B $\alpha$  磷酸化,然后与 NF- $\kappa$  B 分离,并随即水解,NF- $\kappa$  B 转入细胞核内,从而发挥其转录因子的功能。②TRADD 结合到 LMP1 CTAR2 结构域的 YDD 区(354~386aa),也经由 I $\kappa$  B $\alpha$  磷酸化途径介导激活 NF- $\kappa$  B。③IKK $\gamma$  缺乏时,LMP1 介导 NF- $\kappa$  B2 P100 水解成有活性的 P52,而 P52 可移位至细胞核中与 NF- $\kappa$  B 亚基 P65 和 RelB 结合生成有活性的 NF- $\kappa$  B,从而达到调控 NF- $\kappa$  B 信号转导途径的目的<sup>[11]</sup>。

活化的 NF- $\kappa$  B 可通过 CTAR1 结构域调节 EGFR 的表达,使 EGFR 启动子活性增强,表达上调<sup>[12]</sup>,可使 Id1 表达增强,进而 p16 表达下调,使上皮细胞克隆增加,促进其恶性转化;与 cyclin D1、cyclin E 结合,使 G1/S 期细胞转变加速,促进 HNE2 细胞增殖;使 MMP-9 表达上调,从而有助于肿瘤的发生、生长、侵袭与转移。TRADD 介导活化的 NF- $\kappa$  B 中,TRAF2 也与其结合,在该途径中扮演重要角色,研究发现阻断 TRAF2 能显著减弱 TRADD 途径引起的 NF- $\kappa$  B 活性。Guasparri 等研究显示<sup>[13]</sup>,EB 病毒 LMP2A 也可通过调节 TRAF2 的表达影响 LMP1 介导的 NF- $\kappa$  B 信号和淋巴瘤细胞的生存。这表明 NF- $\kappa$  B 的活化受复杂网络控制,而通过活化 NF- $\kappa$  B 信号转导途径可能是 EBV 参与肿瘤形成、侵袭与转移的重要机制之一。

### 3.2 磷脂酰肌醇-3 激酶-丝/苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3-kinase- Akt/ protein kinase B, PI3K -Akt/PKB) 信号途径

当细胞受到生长因子刺激后,Akt/PKB 转位于细胞膜并获得催化活性,催化自身的 S124 和 T450 磷酸化,同时 PI3K 催化其底物产生 PIP3,PKD-1 在 PIP3 存在时再催化 Akt/PKB 的 T308 和 S473 磷酸化,才使 Akt/PKB 完全活化而发挥其生物学功能。Mainou 等<sup>[14]</sup>研究显示,在表达缺失 CTAR2 的 LMP1 截断体的 Rat-1 成纤维细胞株,能检测到 Akt 的磷酸化,但在表达缺失 CTAR1 的 LMP1 截断体的细胞株,则检测不到 Akt 的磷酸化,Akt 激酶的底物 GSK3 $\beta$  在 2 种细胞磷酸化的效果也是

一样。由此可见 LMP1 主要是通过 CTAR1 激活 PI3K-Akt/PKB 信号通路的。进一步研究表明,在相同的细胞株 LMP1 的截断体(1~220aa)与截断体(1~231aa)对 GSK3 $\beta$  磷酸化的影响效果是一致的,因此 LMP1 主要是通过 CTAR1 中的 194~220 号氨基酸而影响 PI3K-Akt/PKB 信号通路。此外,在全长的 LMP1 中,删除其与 TRAF 的结合位点后的截断体(LMP1 $\Delta$ 204~208),仍然保留大约 60%激活 PI3K-Akt/PKB 的活性。因此除了通过与 TRAF 结合外,LMP1 还可能与其他生物活性分子结合而激活 PI3K-Akt/PKB。

### 3.3 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)信号途径

MAPK 家族的种类繁多,主要有细胞外信号调节激酶(extra-cellular regulated kinase, ERK)、c-jun NH2-末端激酶/应激活化蛋白激酶(c-jun N-terminal kinase / stress-activated protein kinase, JNK/SAPK)和 p38-MAPK 3 个亚家族,其级联激活途径分别是 (1)Raf $\rightarrow$ MEK $\rightarrow$ ERK 途径 Mainou 等<sup>[15]</sup>研究表明,在啮齿动物的成纤维细胞,ERK1/2 主要是由 LMP1 的 CTAR1 与 TRAF2 或 TRAF3 的相互作用而激活的。Dawson 等<sup>[16]</sup>在人类上皮细胞株 SCC12F 也得到相同的结论,并且发现 LMP1 可能不是通过经典途径 Ras-Raf-MEK-ERK-MAPK 诱导活化 ERK1/2 的。因为在表达 LMP1 蛋白的人类上皮细胞株 SCC12F,Ras 蛋白的表达水平有所降低,并且 LMP1 蛋白的表达能使 c-Raf 及 MEK1/2 同时磷酸化,而且 c-Raf 的最大限度磷酸化并不能诱导 MEK1/2 或 ERK1/2 的磷酸化,这说明 LMP1 可能绕过 Ras 及 Raf 而直接从 MEK 开始启动该信号途径。(2)MEKK $\rightarrow$ JNKK $\rightarrow$ JNK/SAPK 途径 LMP1 主要是通过 CTAR2 激活 JNK 信号的,还有研究表明,在 Rat1 细胞株,CTAR1 和 CTAR2 都能促进 JNK 活化,并且具有协同作用<sup>[17]</sup>。Tsai 等研究表明<sup>[18]</sup>,LMP1 还可通过 JNK 信号途径激活 DNA 甲基转移酶 1(DN-MT1),LMP1 的 CTAR2 YYD 域在这一过程中发挥重要作用。(3)ASK1 $\rightarrow$ MKK3/MKK6 $\rightarrow$ p38-MAPK 途径 Johansson 等研究显示<sup>[19]</sup>,LMP1 通过 CTAR1 和 CTAR2 与 TRAF-6 的作用而激活 p38-MAPK 信号通路,而 p38-MAPK 通路的激活又可使 LMP1 癌基因表达上调,此过程可能存在一个自动循环调节系统。并且在细胞膜 LMP1 并不是直接与 TRAF-6 结合的,还需要其他分子的辅助。

### 3.4 Janus 激酶 / 信号转导因子和转录激活因子 (janus kinases / signal transducers and activators of transcription, JAKs/STATs)途径

JAK 可与细胞因子受体、生长因子受体和 G 蛋白耦联受体结合而随之活化,活化的 JAK 可磷酸化活化转录信号转导激动剂 STAT。STAT 是一类细胞质转录因子,能同时起信号转导和转录因子作用,激活后可形成二聚体,移位至细胞核,与基因启动子区相应的反应元件结合,调节特定基因的表达。Kung 等<sup>[20]</sup>研究表明,在 C33A 宫颈癌细胞株,与载体对照相比,表达全长 LMP1 的细胞使 STAT3 的酪氨酸磷酸化增加 2.4 倍,丝氨酸磷酸化增加 2.5 倍,表达 LMP1-CTAR1 的细胞使 STAT3 的酪氨酸磷酸化增加 3.0 倍,丝氨酸磷酸化增加 4.0 倍,而表达 LMP1-CTAR2 的细胞只使 STAT3 的酪氨酸磷酸

化增加 1.6 倍,丝氨酸磷酸化增加 1.7 倍。由此可见 LMP1 主要是由于 CTAR1 诱导 STAT3 活化的。此外,有研究显示<sup>[21]</sup>,LMP1 还能通过 CTAR1 激活 EGFR,STAT3 和 ERK,PKC $\delta$  在其中发挥重要的调节作用。

### 3.5 转录因子活化蛋白 1(AP-1)途径

AP-1 活化主要通过两条信号途径实现:(1)SEK $\rightarrow$ JNK $\rightarrow$ c-jun/AP-1 途径,TRAF 和 TRADD 结合至 LMP1 的 CTAR2 上,可激活 SEK,进而使 JNK 活化,从而磷酸化 c-Jun 和 Jun B,介导形成 c-Jun/Jun B AP-1 二聚体,用以调控相关靶基因的转录,而 TRAF1 在此途径中是一个关键调节子。LMP1 选择性利用 TRAF6、TAK1/TAB1、JNK 激酶 1 和 2 来激活 JNK。(2)Ras $\rightarrow$ Raf $\rightarrow$ ERK1/2 $\rightarrow$ AP-1 途径,LMP1 刺激 Ras 后,使 Raf1 活化,后者作为 MAPKKK 将 MAPKK 激活,进而使丝裂原活化蛋白激酶(MAPK1/2)磷酸化,磷酸化的转录因子随即可进入细胞核内,调节与生长有关的基因转录。

### 3.6 其他

Ets1 途径 有研究者将 LMP1 表达质粒转染 MDCK 上皮细胞,可促进该细胞 Ets1 蛋白表达,表明 Ets1 蛋白可能是 LMP1 的靶基因。而 Ets/PEA3 结合位点存在于许多基因的启动子区,如 MMP 和 uPA。Ets 家族的转录因子成员在与这些基因的 Ets/PEA3 结合位点结合后,可正性或负性调节这些基因的表达。这提示 LMP1 通过转录因子 Ets1 调节一些基因的表达,可能是 LMP1 的重要致瘤机制。

Cdk 途径 Everly 等<sup>[22]</sup>发现在 C33A 和 Rat-1 细胞中,LMP1 能诱导分化抑制子家族成员 Id1 和 Id3 的表达,引起 Rat-1 的 cdk2 表达增高,成视网膜细胞蛋白磷酸化水平亦提高,从而引起 Cdkip27 的下调和 p16 基因表达的下调,促进细胞向恶性转化。

## 4 LMP1 在相关肿瘤中的研究进展情况

### 4.1 未分化的鼻咽癌(NPC)

研究证实 EBV 与 NPC 的发生与发展密切相关,而 LMP1 作为其主要的致瘤蛋白在 EBV 致 NPC 机制中发挥重要作用。LMP1 在 NPC 中主要作用表现在:①诱导锌指蛋白 A20 的表达,从而抑制鼻咽癌细胞分化。②有研究发现<sup>[23]</sup>p53 基因蛋白的异常聚集可使其丧失诱导细胞凋亡的功能,并致使细胞出现恶性转化,从而在肿瘤发生中发挥作用。而 LMP1 可通过上调 A20 来阻断 p53 导致的细胞凋亡。LMP1 亦可激活 TRAF 通路直接阻断肿瘤坏死因子 TNF $\alpha$  介导的细胞凋亡。还有研究发现<sup>[24]</sup>LMP1 可通过 Survivin 信号传导途径发挥抗凋亡作用,从而促进细胞增殖。③LMP1 可通过 NF- $\kappa$ B 使 EGFR 高表达<sup>[12]</sup>,使上皮生长失调,诱发上皮细胞转化。④LMP1 还能影响细胞信号通路,使被 EBV 感染的细胞逃避宿主的免疫监视。⑤LMP1 可下调 E-钙粘素和  $\beta$ -链粘素的表达,增强鼻咽癌细胞的侵袭性。⑥LMP1 能诱导 C-Met 原癌基因的表达,后者能促进鼻咽癌的淋巴结转移。

### 4.2 霍奇金淋巴瘤 (HL)

有报道认为 CD99 下调是 H-RS 细胞产生的基本要求,而 LMP1 的高表达可导致 CD99 的下调<sup>[25]</sup>。在 HL 中 LMP1 和

LMP2 表达均上调, 但却不被细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 杀死, 可能是 CTL 对 H-RS 细胞的选择作用, 即 H-RS 细胞出现新的变异株而逃避特异性 CTL 反应, EBV 阻止宿主局部 CTL 细胞源性反应, 主要通过 LMP1 上调 IL-10 表达, 抑制局部免疫反应而逃避免疫监视。

#### 4.3 胃癌

EB 病毒在胃癌中产生 BARF1, 一种与人集落刺激因子-1(CSF-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)同源的分子, 且缺乏 LMP-1 的表达。

#### 4.4 其他

各种实验研究结果发现, 在肝癌、宫颈癌、乳腺癌、大肠癌及食管癌的活检标本中均可不同程度的检测到 EBV-LMP1, 且与这些肿瘤的发生与发展存在一定关系, 但其作用机制还有待进一步研究。

### 5 LMP1 研究中存在的问题及展望

越来越多的研究证实, EB 病毒与肿瘤的发生、发展密切相关, 而 LMP1 作为其重要的致瘤蛋白, 有望成为肿瘤治疗的新靶点。但目前虽然在 LMP1 的生物学特性、结构、信号转导及其致病机制的研究方面取得了一定的成就, 但由于细胞内的特殊环境和特殊需要, LMP1 介导的信号转导网络十分复杂, 在不同环境、不同细胞中, 其多重生物学功能的发挥主要通过哪条途径, 不同途径之间是如何相互协同、相互调控, 并将信息整合的, 这些都有待进一步的研究。

#### 参考文献(References)

- [1] Zhang Q, Zhang ZW, Wang CK, et al. Proteome analysis of the transformation potential of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 1 in nasopharyngeal epithelial cells NP69 [J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2008, 314(1-2): 73-83
- [2] Repic AM, Shi M, Scott RS, Sixbey JW. Augmented latent membrane protein 1 expression from Epstein-Barr virus episomes with minimal terminal repeats [J]. *J Virol*, 2010, 84(5): 2236-2244
- [3] Kathy H.Y Shair, Caroline I. Schnegg, and Nancy Raab-Traub. Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 effects on junctional plakoglobin and induction of a cadherin switch [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(14): 5734-5742
- [4] 张志伟, 张琼, 余艳辉等. Epstein-Barr 病毒潜伏性膜蛋白 1 CTAR3 缺失突变体的构建与功能分析 [J]. *微生物学报*, 2008, 48 (10): 1308-1313  
Zhang Zhi-wei, Zhang Qiong, Yu Yan-hui, et al. Construction and function analysis of the Epstein-Barr Virus-encoded latent membrane protein-1 of CTAR3 region [J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2008, 48 (10): 1308-1313
- [5] Cancian L, Bosshard R, Lucchesi W, et al. C-terminal region of EBNA-2 determines the superior transforming ability of type 1 Epstein-Barr virus by enhanced gene regulation of LMP-1 and CXCR7 [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(7): 2164-2185
- [6] Graham JP, Arcipowski KM, Bishop GA. Differential B-lymphocyte regulation by CD40 and its viral mimic, latent membrane protein 1 [J]. *Immunol Rel*, 2010, 237(1): 226-248
- [7] Ning S, Pagano JS. The A20 deubiquitinase activity negatively

- regulates LMP1 activation of IRF7 [J]. *J Virol*, 2010, 84 (12): 6130-6138
- [8] Angela KF Lo, Christopher W Dawson, Kwok W Lo, et al. Upregulation of Id1 by Epstein-Barr Virus-encoded LMP1 confers resistance to TGF $\beta$ -mediated growth inhibition [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 155
- [9] Mhairi A. Morris, Christopher W. Dawson, Wenbin Wei, et al. Epstein-Barr virus-encoded LMP1 induces a hyperproliferative and inflammatory gene expression programme in cultured keratinocytes [J]. *J Gen Virol*, 2008, 89(11): 2806-2820
- [10] 张湘宁, 黄培春. LMP1 调控的细胞生存与死亡程序及其在抗肿瘤免疫中的意义 [J]. *癌症*, 2009, 28(8): 831-837  
Zhang XN, Huang PC. Cell survival and death program modulated by LMP1: implication in antitumor immunity [J]. *Chinese Journal of cancer*, 2009, 28(8): 831-837
- [11] Liu HD, Zheng H, Duan Z, et al. LMP1-augmented kappa intron enhancer activity contributes to upregulation expression of Ig kappa light chain via NF-kappaB and AP-1 pathways in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Molecular Cancer*, 2009, 8: 92
- [12] Kung CP, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 modulates distinctive NF- kappaB pathways through C-terminus-activating region 1 to regulate epidermal growth factor receptor expression [J]. *J Virol*, 2010, 84(13): 6605-6614
- [13] Guasparri I, Bubman D, Cesarman E, et al. EBV LMP2A affects LMP1-mediated NF-kB signaling and survival of lymphoma cells by regulating TRAF2 expression [J]. *Blood*. 2008, 111(7): 3813-3820
- [14] Mainou BA, Everly DN Jr, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 CTAR1 mediates rodent and human fibroblast transformation through activation of PI3K [J]. *Oncogene*, 2005, 24 (46): 6917-6924
- [15] Mainou BA, Everly DN Jr, Raab-Traub N. Unique Signaling Properties of CTAR1 in LMP1-Mediated Transformation [J]. *J Virol*, 2007, 81(18): 9680-9692
- [16] Dawson CW, Laverick L, Morris MA, et al. Epstein-Barr virus-encoded LMP1 regulates epithelial cell motility and invasion via the ERK-MAPK pathway [J]. *J virol*, 2008, 82(7): 3654-3664
- [17] Kutz H, Reisbach G, Schultheiss U, et al. The c-Jun N-terminal kinase pathway is critical for cell transformation by the latent membrane protein 1 of Epstein-Barr virus [J]. *Virology*, 2008, 371 (2): 246-256
- [18] Tsai CL, Li HP, Lu YJ, Hsueh C, et al. Activation of DNA Methyltransferase 1 by EBV LMP1 Involves c-Jun NH (2)-terminal kinase signaling [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(24): 11668-11676
- [19] Pegah Johansson, Ann Jansson, Ulla Ruetschi, et al. The p38 Signaling Pathway Upregulates Expression of the Epstein-Barr Virus LMP1 Oncogene [J]. *J Virol*, 2010, 84(6): 2787-2797
- [20] Kung CP, Raab-Traub N. Epstein-barr virus latent membrane protein 1 induces expression of the epidermal growth factor receptor through effects on Bcl-3 and STAT3 [J]. *J Virol*, 2008, 82(11): 5486-5493
- [21] Kung CP, David G, Meckes Jr, et al. Epstein-Barr Virus LMP1 Activates EGFR, STAT3, and ERK through Effects on PKC $\delta$  [J]. *J. Virol*, 2011, 85(9): 4399-4408

(下转第 1390 页)

表达失调可以引起多种疾病，人类改变 miRNA 的表达也可以作为一种疾病的治疗手段。到目前为止，以 miRNA 作为治疗方法来研究最前沿的是具有肝脏特异性靶向的 miR-122，其与丙型肝炎病毒的复制以及胆固醇代谢有关。在 2008 年 Santaris 生物药剂学公司已经将一种针对丙型肝炎的 miRNA 治疗方法应用于二期临床试验。在肿瘤的治疗方面，Kim<sup>[6]</sup>等发现，在乳腺癌细胞系及乳腺癌病人的癌组织中，miR-145 与它的靶基因如 fascin-1、c-myc、SMAD2/3、IGF-1R 存在着负相关关系，他们将腺病毒构建的 miR-145 用于乳腺癌细胞系的体外试验以及进行乳腺癌小鼠的体内试验，发现在体内及体外试验中腺病毒构建的 miR-145 均能抑制肿瘤细胞的生长及活力，而且 miR-145 与 5-氟尿嘧啶联合应用显示出强烈的抑癌作用，因此他们相信 miR-145 具有针对乳腺癌的治疗价值。

#### 4 展望

MiRNA 通过与靶 mRNA 的互补配对在转录后水平对基因表达进行调控，导致 miRNA 的降解或翻译抑制。MiRNA 与其靶 mRNA 分子组成一个复杂的调控网络，参与包括细胞增殖、凋亡、细胞分化、发育和逆境应答等多种生物学过程。从分子生物学的角度来看，肿瘤可视为基因的疾病，对 miRNA 表达谱的分析显示多种肿瘤都出现了 miRNA 表达失调。通过对 miRNA 的功能以及作用机制研究的不断深入，将有助于进一步揭示肿瘤的发生、发展、侵袭、转移机制，也为肿瘤的诊断及治疗提供新的方法。

#### 参考文献(References)

[1] Lee R.C., Feinbaum, R.L., and Ambros, V. The C. Elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14[J]. Cell, 1993,75: 843-854

[2] N. Bushati, S.M. Cohen, Annu Rev Cell Dev Biol, 2007, 23: 175-205

[3] Kanellopoulou, C., Muljo, S.A., Kung, A.L., Ganesan, S., Drapkin, R., Jenuwein, T., Livingston, D.M. and Rajewsky, K. Dicer-deficient mouse embryonic stem cells are defective in differentiation and centromeric silencing[J]. Genes Dev, 2005(19): 489-501

[4] Wienholds, E., Kloosterman, W.P., Miska, E., Alvarez-Saavedra, E., Berezikov, E., de Bruijn, E., Horvitz, H.R., Kauppinen, S. and Plasterk, R.H. MicroRNA expression in zebrafish embryonic development[J]. Science, 2005,309: 310-311

[5] L. Shi, Z. Cheng, J. Zhang, R. Li, P. Zhao, Z. Fu, Y. You, hsa-mir-181a and hsa-mir-181b function as tumor suppressors in human glioma cells[J]. Brain Res, 2008,(1236):185-193

[6] Lin Liu, Lin Chen, Xu Ying-xin, Rong Li, Du Xiao-hui. MicroRNA-195 promotes apoptosis and suppresses tumorigenicity of human colorectal cancer cells [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications 400, 2010: 236-240

[7] Kuen-Haur Lee, Yih-Gang Goan, Michael Hsiao, et al. MicroRNA-373 (miR-373) post-transcriptionally regulates large tumor suppressor, homolog 2 (LATS2) and stimulates proliferation in human esophageal cancer[J]. Experimental cell research, 2009, (315): 2529-2538

[8] Arisawa T, Tahara T, et al. A polymorphism of microRNA 27a genome region is associated with the development of gastric mucosal atrophy in Japanese male subjects [J]. Dig Dis Sci, 2007 (52): 1691-1697

[9] Sheng Peng, Zhongshen Kuang, Chenyi Sheng, et al. Association of MicroRNA-196a-2 Gene Polymorphism with Gastric Cancer Risk in a Chinese Population[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55: 2288-2293

[10] Costinean S, Zaneni N, Pekarsky Y, Tili E, Volinia S, Heerema N, et al. (2006). Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, (103): 7024-7029

[11] Harriet E. Gee, Carme Camps, Francesca M. Buffa, et al. MicroRNA-10b and breast cancer metastasis[J]. Nature, 2008, (455): E8-E9

[12] Sengupta S, Den Boon J A, Chen I H, et al. MicroRNA-29e is down regulated in nasopharyngeal carcinomas. Up regulating mRNAs encoding extracellular matrix proteins [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(15): 5874-5878

[13] Yu SL, Chen HY, Chang GC et al. MicroRNA signature predicts survival and relapse in lung cancer[J]. Cancer Cell, 2008, 13(1): 48-57

[14] Laios A, O'Toole S, Flavin R, et al. Potential role of miR-9 and miR-223 in recurrent ovarian cancer[J]. Mol Cancer, 2008, 7(1): 35

[15] Maël Chalret du Rieu, Jérôme Torrisani, Janick Selves, Talal AL Saati, et al. MicroRNA-21 Is Induced Early in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Precursor Lesions[J]. Clinical Chemistry, 2010(56): 603-612

[16] Kim Seok-Jun, Oh Ji-Sun, Shin Ji-Young, et al. Development of microRNA-145 for therapeutic application in breast cancer[J]. Journal of Controlled Release, 2011, (155): 427-434

(上接第 1397 页)

[22] Everly DN Jr, Mainou BA, Raab-Traub N. Induction of Id1 and Id3 by latent membrane protein1 of Epstein-Barr virus and regulation of p27/Kip and cyclin-dependent kinase 2 in rodent fibroblast transformation [J]. J Virol, 2004, 78 (24): 13470-13478

[23] Liu QY, Han AJ, You SY, et al. Correlation of Epstein-Barr Virus-encoded Latent Membrane protein-1 to Fascin and phosphorylated Stat3 in nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese

Journal of cancer, 2008, 27(10): 1070-1076

[24] Faqing T, Zhi H, Liqun Y, et al. Epstein-Barr virus LMP1 initiates cell proliferation and apoptosis inhibition via regulating expression of Survivin in nasopharyngeal carcinoma [J]. Exp Oncol, 2005, 27(2): 96-101

[25] Lee IS, Shin YK, Chung DH, et al. LMP1-induced downregulation of CD99 molecules in Hodgkin and Reed-Sternberg cells [J]. Leuk Lymphoma, 2001, 42(4): 587-594