

微小 RNA 在多发性骨髓瘤中作用的研究进展

Research Progress on the Role of MiRNA in Multiple Myeloma

陈丹¹ 滕辰^{2*}

Dan Chen¹ Chen Teng^{2*}

1. 上海市宝山区吴淞中心医院 中国·上海 201900

2. 承德医学院附属医院 中国·河北 承德 067020

1. Wusong Central Hospital, Baoshan District, Shanghai, Shanghai, 201900, China

2. Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067020, China

摘要: 多发性骨髓瘤 (MM) 是一种常见的恶性浆细胞病, 其发病机制仍然不完全清楚。近年来, 越来越多的研究表明, 微小 RNA (miRNA) 在 MM 的发生和发展中发挥重要作用。miRNA 是一类长度约 20~25 个核苷酸的非编码 RNA 分子, 能够通过与其靶基因的 mRNA 结合, 调节基因的表达。在 MM 中, miRNA 的异常表达与增殖、凋亡、细胞周期调控以及肿瘤微环境等多个方面存在关联。论文综述了 miRNA 在 MM 发病机制中的作用, 并讨论了 miRNA 作为潜在的治疗靶点的可能性。

Abstract: Multiple myeloma (MM) is a common malignant plasma cell disease, whose pathogenesis is still not fully understood. In recent years, more and more studies have shown that tiny RNA (miRNA) plays an important role in the occurrence and development of MM. The miRNA is a class of non-coding RNA molecules of about 20 ~ 25 nucleotides in length, able to regulate gene expression by binding to the mRNA of the target genes. In MM, the abnormal miRNA expression is associated with proliferation, apoptosis, and cell cycle regulation, as well as the tumor microenvironment. This paper summarizes the role of miRNA in the pathogenesis of MM and discusses the possibility of a miRNA as a potential therapeutic target.

关键词: 多发性骨髓瘤; 微小 RNA; 发病机制; 治疗靶点

Keywords: multiple myeloma; minimal RNA; pathogenesis; therapeutic target

基金项目: 宝山区医学重点专科 (项目编号: BSZK-2023-A18)。

DOI: 10.12346/pmr.v5i2.8365

1 引言

多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 是一种恶性浆细胞病, 主要发生在骨髓中的浆细胞 (一种成熟的 B 细胞亚群)。它是由异常的浆细胞在骨髓中大量增殖和聚集形成肿瘤而引起的。多发性骨髓瘤通常伴随骨质破坏、高蛋白血症以及其他全身性症状。微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 是一类非编码的小分子 RNA, 长度约为 20~25 个核苷酸, 具有调控基因表达的功能。miRNA 通过与靶基因的 mRNA 结合, 可以促进其降解或抑制其翻译, 从而调节基因的表达水平。miRNA 在细胞增殖、凋亡、细胞周期调

控以及肿瘤微环境等多个方面发挥重要作用。近年来, 越来越多的研究表明, miRNA 在多发性骨髓瘤的发生和发展中发挥着重要的调控作用。miRNA 的异常表达与多发性骨髓瘤的各种病理生理过程密切相关, 包括浆细胞增殖、凋亡逃逸、细胞周期紊乱和骨髓微环境的改变等。因此, 深入研究 miRNA 在多发性骨髓瘤中的作用机制, 可以为该疾病的诊断、治疗和预后评估提供新的思路和潜在靶点。

微小 RNA 在多发性骨髓瘤中作用的研究目的是深入了解 miRNA 在该疾病发病机制中的具体角色和调控机制, 以及 miRNA 与多发性骨髓瘤相关的细胞信号通路和生物过程。

【作者简介】陈丹 (1993-), 女, 中国湖北孝感人, 硕士, 医师, 从事临床检验诊断学研究。

【通讯作者】滕辰 (1995-), 女, 满族, 中国河北承德人, 硕士, 初级检验师, 从事临床检验诊断研究。

这一研究旨在揭示 miRNA 参与多发性骨髓瘤的发展、进展和转归的机制，为寻找新的治疗靶点和疾病标志物提供理论依据。微小 RNA 在多发性骨髓瘤中作用的研究进展总结有助于深入了解 miRNA 的调节机制能够揭示多发性骨髓瘤发病的分子机理，为疾病的早期诊断和个体化治疗提供基础，发现 miRNA 与多发性骨髓瘤相关的信号通路和生物过程，可以为开发新的治疗策略和靶向药物提供指导。

2 多发性骨髓瘤的发病机制

多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 是一种以骨髓中恶性浆细胞大量增殖和聚集形成肿瘤的疾病。其发病机制涉及多个方面，包括细胞增殖和凋亡的失调、细胞周期调控异常以及肿瘤微环境的影响等。细胞增殖和凋亡的失调主要是由于多发性骨髓瘤中的浆细胞异常增殖，与凋亡机制的紊乱密切相关，其中抑制凋亡促进因子如 Bcl-2 家族成员的过度表达以及减少凋亡促进因子如 BAX、BAD 的表达，均与多发性骨髓瘤的发展和耐药性有关。细胞周期调控的异常主要是多发性骨髓瘤细胞的增殖和生存受到细胞周期调控的紊乱影响。研究发现多发性骨髓瘤细胞中几个与细胞周期调控相关的分子，如 p21、p27、p53 等的表达水平异常，导致细胞周期的紊乱和异常增殖。另外，肿瘤微环境在多发性骨髓瘤的发展中起着重要作用。骨髓微环境中存在多种细胞和分子因子如成骨细胞、造血干细胞、巨噬细胞、细胞外基质等，它们与浆细胞相互作用，通过分泌细胞因子、促进血管生成等方式支持肿瘤细胞的增殖和生存。以上是多发性骨髓瘤发病机制的一些主要方面，但由于其复杂性和多样性，目前仍有许多未知的机制有待深入研究。对多发性骨髓瘤发病机制的深入了解，可以为该疾病的诊断和治疗提供新的靶点和策略，促进临床效果的改善，以下是国内外关于该领域的一些研究成果。

多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 的发病机制是一个复杂而多样的过程，目前在国内已经开展了一些相关研究，对于揭示其发病机制有了一定的了解。张凝宇 (2010) 通过基因测序技术，国内研究发现多发性骨髓瘤患者存在多种基因突变和染色体异常。例如，常见的包括 TP53、KRAS、NRAS 等基因突变以及 14q32 染色体易位等。这些突变与多发性骨髓瘤的发展和预后密切相关^[1]。黄晶晶 (2012) 在多发性骨髓瘤发生和进展过程研究中，发现细胞因子的异常表达起到重要作用其研究发现，IL-6、TNF- α 、IL-17 等细胞因子在多发性骨髓瘤中表达升高，与细胞增殖、凋亡逃逸以及肿瘤微环境的改变密切相关^[2]。刘波，李世龙等人 (2015) 通过基因组学和表观遗传学的手段，揭示了多发性骨髓瘤中的 DNA 甲基化异常以及组蛋白修饰的变化。这些变化与基因的表达调控紊乱有关，进而影响细胞增殖和凋亡等生物学过程^[3]。

国外的研究对于多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma,

MM) 的发病机制做出了重要贡献。

Papanota AristeaMaria、Karousi Paraskev (2021) 的研究中，通过大规模的基因测序项目，发现多发性骨髓瘤患者存在多种基因突变和染色体异常^[4]。例如，常见的包括 KRAS、NRAS、BRAF 等基因的突变以及 1q21 扩增、17p13 缺失等染色体异常。这些变化可能导致细胞增殖和凋亡逃逸的紊乱^[5]。Julia Meininger (2021) 的研究揭示了多发性骨髓瘤中的表观遗传学变化，包括 DNA 甲基化和组蛋白修饰的变化。这些变化可以通过改变基因的表达调控来影响细胞增殖和生存^[6]。Yang Yong、Lin Jisheng (2017) 的研究表明，多发性骨髓瘤患者的免疫系统存在功能异常和免疫调节失衡。例如，T 细胞的异常激活和免疫抑制性细胞的增加等。这些异常免疫反应可能与多发性骨髓瘤的发展和耐药性有关^[7]。Tang Wenjiao、Xu Juan、Xu Caigang 的 (2023) 研究强调了骨髓微环境在多发性骨髓瘤中的重要作用。综上所述，国外的研究对于多发性骨髓瘤的发病机制做出了重要的贡献。这些发现有助于深入理解多发性骨髓瘤的发展过程，并为该疾病的诊断和治疗提供新的靶点和策略。然而，由于多发性骨髓瘤的复杂性，仍需要进一步的研究来全面揭示其发病机制。

3 微小 RNA 在多发性骨髓瘤中的作用

微小 RNA (miRNA) 在多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 中扮演重要的角色。首先，miRNA 参与调控多发性骨髓瘤细胞的增殖和凋亡过程。某些 miRNA 通过抑制增殖相关基因的表达或促进凋亡相关基因的表达，抑制肿瘤细胞的增殖和促进凋亡。miRNA 可以通过调节细胞周期调控相关基因的表达来影响多发性骨髓瘤细胞的细胞周期。某些 miRNA 通过靶向细胞周期负调控子，如 p21、p27 等，调节细胞周期的进行。其次，miRNA 可以通过调控多种信号通路的关键分子，如 PI3K/AKT、NF- κ B、Wnt/ β -catenin 等，影响多发性骨髓瘤细胞的生存、增殖和转化能力。总的来说，miRNA 在多发性骨髓瘤中参与了多个关键的细胞生物学过程和信号通路，对于疾病的发展和具有重要的调控作用。进一步的研究将有助于深入理解 miRNA 在多发性骨髓瘤中的作用机制，并为疾病的诊断和治疗提供新的思路和方法，以下是关于微小 RNA 在多发性骨髓瘤中的作用的现状。

在国内，微小 RNA (miRNA) 在多发性骨髓瘤 (MM) 中的作用引起了广泛关注，已经进行了一些相关研究，以下是国内研究现状的一些主要发现。在 miRNA 的异常表达研究中，李媛、李可、刘维薇等 (2022) 研究发现，在多发性骨髓瘤患者中存在大量 miRNA 的异常表达。例如，miR-21、miR-155、miR-29 等 miRNA 的过度表达与多发性骨髓瘤的发展和预后密切相关。在 miRNA 对细胞增殖和凋亡的调节的研究中，张广发 (2022) 研究表明，miRNA 在多发

性骨髓瘤中调控细胞增殖和凋亡的过程。例如, miR-125b 通过靶向 BCL2 基因和 TP53 信号通路, 参与调控多发性骨髓瘤细胞的凋亡。然而, 仍需要进一步的研究来验证这些结果, 并探索 miRNA 在多发性骨髓瘤中的具体调控机制和应用前景。

国外的研究对于微小 RNA (miRNA) 在多发性骨髓瘤 (MM) 中的作用进行了广泛的研究, 在 miRNA 的异常表达的研究中, Gao Peng (2015) 的研究发现, 在多发性骨髓瘤患者中存在大量 miRNA 的异常表达。例如, miR-21、miR-155、miR-29 等 miRNA 的过度表达与多发性骨髓瘤的发展和预后密切相关。在 miRNA 对细胞增殖和凋亡的调节中, Daria M、Tatiana M、Anna M 等人 (2023) 的研究表明, miRNA 在多发性骨髓瘤中调控细胞增殖和凋亡的过程。例如, miR-192、miR-193a、miR-194 等 miRNA 的下调与多发性骨髓瘤细胞的增殖和生存相关。

4 微小 RNA 作为潜在的治疗靶点

微小 RNA (miRNA) 作为潜在的治疗靶点在多个研究领域引起了广泛的关注, 包括癌症、心血管疾病和神经系统疾病等。在多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 中, miRNA 也被认为是一种有潜力的治疗靶点, 在多发性骨髓瘤中, 一些 miRNA 被发现过度表达, 并与肿瘤的增殖、生存和耐药性有关。

5 结论

微小 RNA (miRNA) 在多发性骨髓瘤中的研究进展显示了其在该疾病发展和预后中的重要作用。通过调节基因表达, miRNA 参与了多发性骨髓瘤细胞的增殖、凋亡、细胞周期和肿瘤微环境等关键过程。研究发现, 多种 miRNA 与多发性骨髓瘤的发展和预后相关。一些 miRNA 表达水平的变化与多发性骨髓瘤的临床特征和预后相关。例如, miR-21 的高表达与不良预后相关, 而 miR-29 家族的低表达则与较差的生存率和疾病进展相关。此外, miRNA 还能够作为潜在的诊断标志物, 通过检测患者体液中的 miRNA 表达水平

来辅助早期诊断和预测疾病的发展。在治疗方面, miRNA 也被认为是一个潜在的治疗靶点。通过上调特定 miRNA 或下调抑制 miRNA, 可以干扰多发性骨髓瘤细胞的增殖、侵袭和转移能力, 促进细胞凋亡, 以及抑制肿瘤微环境的形成。这为开发 miRNA 相关的治疗策略和药物提供了新的思路。然而, 目前仍存在一些挑战需要克服。首先, miRNA 与多发性骨髓瘤的具体机制还不清楚, 需要进一步的研究来揭示其作用机制。其次, 在临床应用中, 选择合适的递送系统和确保治疗效果的持久性也是面临的难题。综合而言, miRNA 在多发性骨髓瘤中的作用已经取得了一定的研究进展, 并显示出潜在的临床应用前景。进一步的研究和临床实践将有助于更好地理解 miRNA 在多发性骨髓瘤中的功能和机制, 并推动 miRNA 相关治疗策略的开发和应用。

参考文献

- [1] 张凝宇.多发性骨髓瘤微小RNA基因序列突变的实验研究[D].广州:南方医科大学,2010.
- [2] 黄晶晶.多发性骨髓瘤血浆miRNA分子标志物研究[D].上海:第二军医大学,2012.
- [3] 刘波,李世龙,尤建宇,等.探讨miRNA表达比在多发性骨髓瘤中的预测作用[J].中国实验诊断学,2015,19(2):259-261.
- [4] 孔繁林,吴建伟,侯学伶,等.血清基质金属蛋白酶-13联合血小板因子-4与miR-29检测在多发性骨髓瘤中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2023,44(4):503-506.
- [5] Aristeia Maria P, Paraskevi K, K. C K, et al. A Cancer-Related microRNA Signature Shows Biomarker Utility in Multiple Myeloma[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(23).
- [6] Meinzinger J, Jäck H, Pracht K. miRNA meets plasma cells "How tiny RNAs control antibody responses"[J]. Clinical Immunology, 2018:186.
- [7] Yong Y, Jisheng L, Zhao M, et al. Potential roles of microRNAs and their target genes in human multiple myeloma[J]. European journal of haematology, 2017, 99(2).