

miRNA-30 在卵巢癌中作用研究进展

环春梦, 杨宏英

(昆明医科大学第三附属医院, 云南省肿瘤医院, 云南 昆明 650118)

摘要: microRNAs (miRNAs) 是一类短链、非编码小分子 miRNAs, 通过调控重要的信号转导通路和相关癌基因参与肿瘤发生发展, 侵袭转移和预后等生物过程。研究表明 miRNA-30 家族参与卵巢癌的发生、转移侵袭、介导铂耐药及预后过程。全文主要对 miRNA-30 家族在卵巢癌中作用研究进展作一综述。

关键词: miRNA-30; 卵巢癌; 生物学标志物; 化疗耐药

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)07-0612-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.07.B005

Progress on Role of miRNA-30 in Ovarian Cancer

HUAN Chun-meng, YANG Hong-ying

(The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Provincial Cancer Hospital, Kunming 650118, China)

Abstract: MicroRNAs(miRNAs) are a group of short-chain, non-coding small RNAs that participate in the biological processes of tumorigenesis, invasion, metastasis, and prognosis by regulating important signal transduction pathways and related oncogenes. Studies have shown that the miRNA-30 family is involved in the carcinogenesis, metastasis, invasion, prognosis of ovarian cancer, and also in mediation of platinum sensitivity of chemotherapy. This review focuses on the research progress of the role of miRNA-30 family in ovarian cancer.

Subject words: miRNA-30; ovarian cancer; biological marker; chemotherapy resistance

卵巢癌由于缺乏可靠的早期诊断方式, 70% 卵巢癌患者就诊时已是晚期, 远处转移、化疗耐药和肿瘤复发是卵巢癌面临的重要挑战^[1]。microRNA (miRNA) 是一种长度为 19~25 个核苷酸的内源性小非编码 RNA。成熟 miRNA 通过与靶 mRNA 的 3'UTR 结合并启动翻译抑制或同源 mRNA 的切割沉默基因表达^[2]。miRNAs 参与许多与癌症相关的生物学过程, 包括肿瘤发生、细胞增殖、分化、凋亡、血管生成、侵袭和转移、肿瘤耐药性及预后^[3]。相关报道指出 miR-30 家族在肺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、结直肠癌、肝癌、膀胱癌、子宫内膜癌等多种癌症中表达失调^[3]。

miRNA-30 家族包括 miR-30a, -30b, -30c-1, -30c-2, -30d, -30e, 由 6 个位于第 1、6 和 8 号人类染

色体上的基因编码^[4]。目前已有研究证实 miR-30 家族可作用于相应的靶基因、细胞信号通路等影响卵巢癌细胞发生发展、转移、凋亡及耐药性, 有望作为卵巢癌潜在的生物标志物和治疗靶标。

1 miRNA-30 家族高表达抑制卵巢癌细胞转移

上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是分子重编程和表型变化的过程, 将极化的静止的上皮细胞转变为运动的间充质细胞, 从而发生恶性转化和转移^[5]。EMT 受肿瘤基质的多种信号通路诱导, 包括转化生长因子- β (TGF- β)、表皮生长因子(EGF)、肝细胞生长因子(HGF)和内皮素-1(ET-1), 这些信号通路刺激转录因子表达如 Snail、ATF3、ZEB1/2 和 NF- κ B 等, 抑制上皮基因表达并激活 EMT^[5-6]。

通信作者: 杨宏英, 主任医师, 博士生导师, 硕士; 昆明医科大学第三附属医院云南省肿瘤医院妇科, 云南省昆明市西山区昆州路 519 号(650118); E-mail: jyahy@tom.com

收稿日期: 2019-01-03; **修回日期:** 2019-02-13

研究表明失调的 miR-30 家族调控多种信号通路致肿瘤 EMT 在肿瘤侵袭转移方面起着关键作用^[3,7]。miR-30 家族的部分成员可能是 EMT 抑制剂,阻碍癌细胞的增殖、侵袭和转移^[8]。使用 TGF- β 处理 SKOV3 和 3AO 卵巢癌细胞系,诱导 EMT 产生,研究结果发现经 TGF- β 诱导产生 EMT 后的卵巢癌细胞系中 miR-30s 表达水平下降,相反,miR-30d 过表达阻断 TGF- β 诱导的 EMT,并证实 miR-30d 直接与 Snail 的 3'UTR 结合以抑制其表达,进而抑制 EMT 过程^[8]。随后 Ye 等^[9]检测 TGF- β 1 诱导 EMT 过程中 TET3 在 SKOV3 和 3AO 卵巢癌细胞中的变化,TET 家族成员是新的 DNA 去甲基化相关蛋白,其在多种恶性肿瘤中失调。研究证实 TET3 过表达逆转了 TGF- β 1 诱导的 EMT 表型,并且 TET3 过表达恢复了 miR-30d 前体基因启动子区域中的去甲基化状态,导致 TGF- β 1 诱导的 EMT 被抑制。miR-30 家族对卵巢癌的抑制作用还存在其他不同的靶点及作用机制。研究发现 miR-30a 和 miR-30e 参与浆液性卵巢癌分化,miRNA 靶点预测和通路分析发现 ATF3 和 MYC 作为两种 miRNA 的潜在共同靶标参与高级别浆液性乳头状卵巢癌的侵袭行为和差异性分化^[10-11]。Yan 等^[12]实验证实 miR-30c-2-3p 能结合转录因子 ATF3 的 3'端非编码区沉默 ATF3 mRNA 表达,进而减少卵巢癌细胞的增殖。miR-30a/c-5p 抑制 DNMT1(DNA 甲基转移酶 1)和 Snail 的表达逆转顺铂耐药的 CP70 细胞中 EMT 过程。miR-30c-2 能抑制生长因子诱导的细胞增殖并下调癌基因 BCL9^[13]。另外,miR-30 家族可能通过靶向于相关基因调控卵巢癌的转移。miR-30c 介导转移相关基因 1(MTA1)的表达减少,而 miR-30a 可以直接靶向 TMED2 和跨膜酪氨酸激酶 IGF1R 的 3'UTR 抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、迁移和侵袭等恶性行为^[14-15]。

2 miRNA-30 家族作为早期诊断卵巢癌生物学标志物

目前卵巢癌尚无可靠的生物学标志物,miR-30 在癌症诊断方面显示出潜在价值。越来越多的证据表明 miRNA-30 家族的表达水平可能与卵巢癌的发生有关。Wang 等^[10]研究发现 miR-30a 和 miR-30e 在 I 型(低级别且相对遗传稳定)和 II 型(最常见并且

具有高度侵袭性)卵巢乳头状浆液性癌患者中显示出差异表达,且两种 miRNA 在 II 型中下调。Zhou 等^[16]在中南大学湘雅医院收集了卵巢浆液性腺癌、良性妇科疾病患者和健康对照的尿液样比较尿液中 miRNA 表达差异;发现卵巢浆液性腺癌患者尿中的 miR-30a-5p 表达水平超过良性肿瘤患者和健康人群的 4 倍以上,并且 miR-30a-5p 在卵巢浆液性腺癌组织中也被上调。miR-30a-5p 表达上调可能对识别卵巢浆液性腺癌具有特异性。Wang 等^[17]研究结果与前者相一致。相对于正常卵巢表面上皮细胞,miR-30c、miR-30d 和 miR-30e 在卵巢癌中表达上调,且 miR-30a 在透明细胞癌中特异性高表达^[18]。卵巢癌黏液型和透明细胞型中,miRNA(miR-30a-3p、miR-30c、miR-30d、miR-30e-3p)高表达,且高分化癌中 miR-30a-3p 的表达显著性高于低分化癌^[19]。Calura 等^[20]分析了 I 期上皮性卵巢癌组织型的特征性 miRNA 分布,发现透明细胞组织癌中的 miR-30a-5p 和 miR-30a-3p 高表达。多种病理类型的卵巢癌与正常卵巢上皮相比,miR-30 家族部分成员表达存在明显差异,但 miR-30 家族是否能作为卵巢癌早期诊断的特异性生物标志物还需大量研究证实。

3 miRNA-30 作为改善卵巢癌化疗耐药的潜在靶点

研究表明肿瘤耐药是多基因、多因素、多过程的综合结果,其机制包括致癌基因激活、抗癌基因失活、细胞内药物浓度降低、药物靶分子变化、代谢解毒、增强 DNA 损伤修复功能和抑制肿瘤细胞凋亡^[21]。据相关报道,miR-30 家族与癌症化疗抗性密切相关^[3]。miR-30a/c-5p 和 DNMT1 之间的反馈环是卵巢癌中顺铂耐药和 EMT 的有效特征,DNMT1 高表达能增强顺铂抗性细胞 CP70 的耐药性和促进 EMT 过程,而 miR-30a/c-5p 上调可直接抑制 DNMT1 和 Snail,提高 CP70 细胞对顺铂的敏感性,同时逆转 EMT^[22]。LaCroix 等^[23]已证实 miR-30a 异位表达使顺铂耐药的表皮性卵巢癌(EOC)细胞重新致敏。相关研究提出相反的观点。通过 miRNA 微阵列芯片分析显示,miR-30a-5p 在卵巢癌顺铂耐药的细胞株 SKOV3/DDP、COC1/DDP 和紫杉醇耐药细胞株 OVCAR4 中表达水平显著性上调,参与细胞增殖、

迁移和侵袭^[24-25]。上述研究表明 miR-30a-5p 表达与卵巢癌化疗耐药有关,其可能成为卵巢癌抗性治疗新靶点,为改善卵巢癌患者的化疗疗效及生存率提供新思路。

4 miRNA-30 与卵巢癌预后

miRNA-30 家族成员通过识别相应的靶基因,影响肺癌、乳腺癌、前列腺癌、软骨肉瘤等肿瘤的预后。文献报道 miR-30 家族部分成员的表达与卵巢癌预后的关系还存在争议。miR-30d 可能是一种致癌基因,敲低 miR-30d 后降低了雌性裸鼠体内卵巢肿瘤的生长速率,miR-30d 高表达与预后不良显著性相关^[26]。另外,Zhao 等^[27]首次提出 miR-30a、miR-30e 低表达与老年晚期卵巢乳头状浆液性癌患者较差生存率相关。Wang 等^[10]显示 miR-30a 和 miR-30e 高表达有利于总生存期。随后,Wang 等^[17]发现 miR-30a-5p 靶向 FOXD1 影响卵巢癌不良预后。还有研究现 miR-30c、miR-30d 和 miR-30e-3p 高表达也能有效提高卵巢癌患者总生存率与肿瘤无进展生存率^[19]。一项 meta 分析显示 miR-200 与卵巢癌的良好预后有关,miR-30 家族也存在相似的结果^[28]。目前 miRNA-30 家族用于评估卵巢癌患者预后研究较少,已有的结论不一致。miR-30 家族特定成员是否能成为卵巢癌患者预后的生物学标志物还需进一步研究。

miR-30 家族成员的表达影响卵巢癌发生、发展、侵袭、转移、耐药和预后,其内在作用机制正在被科研工作者揭开。较多研究一致认为 miR-30a-5p 下调可增强卵巢癌对化疗药的敏感性,其表达分析可能成为预测卵巢癌化疗效果的有效工具。未来的研究需要更多的前瞻性研究进一步验证前人的研究结果,平衡研究中相互矛盾的结论,并进一步寻找和阐明卵巢肿瘤发生过程中 miRNA 表达调控的机制,从 miRNA 中寻找有价值的生物标志物,以确定早期检测和改善治疗的新靶点。

参考文献:

- [1] Holmes D. Ovarian cancer: beyond resistance[J]. Nature, 2015, 527(7579): S217.
- [2] Cheng CJ, Bahal R, Babar IA, et al. MicroRNA silencing for cancer therapy targeted to the tumour microenvironment [J]. Nature, 2015, 518(7537): 107-110.
- [3] Yang SJ, Yang SY, Wang DD, et al. The miR-30 family: versatile players in breast cancer[J]. Tumour Biol, 2017, 39(3): 1010428317692204.
- [4] Croset M, Pantano F, Kan CWS, et al. miRNA-30 family members inhibit breast cancer invasion, osteomimicry, and bone destruction by directly targeting multiple bone metastasis-associated genes[J]. Cancer Research, 2018, 78(18): 5259-5273.
- [5] Zaravinos A. The regulatory role of microRNAs in EMT and cancer [J]. J Oncol, 2015, 2015(865816).
- [6] Musavi Shenash MH, Eghbal-Fard S, Mehrisofiani V, et al. MicroRNAs and signaling networks involved in epithelial-mesenchymal transition[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(5): 5775-5785.
- [7] Zhong Z, Xia Y, Wang P, et al. Low expression of microRNA-30c promotes invasion by inducing epithelial mesenchymal transition in non-small cell lung cancer [J]. Molecular Medicine Reports, 2014, 10(5): 2575-2579.
- [8] Ye Z, Zhao L, Li J, et al. miR-30d blocked transforming growth factor beta1-induced epithelial-mesenchymal transition by targeting snail in ovarian cancer cells[J]. Int Gynecol Cancer, 2015, 25(9): 1574-1581.
- [9] Ye Z, Li J, Han X, et al. TET3 inhibits TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition by demethylating miR-30d precursor gene in ovarian cancer cells[J]. J Exp Cancer Res, 2016, 35: 72.
- [10] Wang Y, Li L, Qu Z, et al. The expression of miR-30a and miR-30e is associated with a dualistic model for grading ovarian papillary serous carcinoma[J]. Int J Oncol, 2014, 44(6): 1904-1914.
- [11] Zhao H, Ding Y, Tie B, et al. miRNA expression pattern associated with prognosis in elderly patients with advanced OPSC and OCC [J]. Int J Oncol, 2013, 43(3): 839-849.
- [12] Yan C, Nguyen HT, Jia W, et al. Lysophosphatidic acid mediates activating transcription factor 3 expression which is a target for post-transcriptional silencing by miR-30c-2-3p [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0139489.
- [13] Jia W, Eneh JO, Ratnaparkhe S, et al. MicroRNA-30c-2 expressed in ovarian cancer cells suppresses growth factor-induced cellular proliferation and downregulates the oncogene BCL9 [J]. Molecular Cancer Research, 2011, 9(12): 1732-1745.
- [14] Wang X, Qiu LW, Peng C, et al. MicroRNA-30c inhibits metastasis of ovarian cancer by targeting metastasis-associated gene 1 [J]. Journal of Cancer Research and Thera-

- peutics, 2017, 13(4):676–682.
- [15] Shi PG, Chun LC, Huan W, et al. TMED2 promotes epithelial ovarian cancer growth [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94151–94165.
- [16] Zhou J, Gong G, Tan H, et al. Urinary microRNA-30a-5p is a potential biomarker for ovarian serous adenocarcinoma[J]. *Oncology Reports*, 2015, 33 (6):2915–2923.
- [17] Wang Y, Qiu C, Lu N, et al. FOXD1 is targeted by miR-30a-5p and miR-200a-5p and suppresses the proliferation of human ovarian carcinoma cells by promoting p21 expression in a p53-independent manner[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(6):2130–2142.
- [18] Wyman SK. Repertoire of microRNAs in epithelial ovarian cancer as determined by next generation sequencing of small RNA cDNA libraries [J]. *PLoS One*, 2009, 4(4):e5311.
- [19] Lee H, Park CS, Deftereos G, et al. MicroRNA expression in ovarian carcinoma and its correlation with clinicopathological features [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10:174.
- [20] Calura E, Fruscio R, Paracchini L, et al. miRNA landscape in stage I epithelial ovarian cancer defines the histotype specificities[J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(15):4114–4123.
- [21] Agarwal R, Kaye SB. Ovarian cancer: strategies for overcoming resistance to chemotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(7):502–516.
- [22] Han X, Zhen S, Ye Z, et al. A feedback loop between miR-30a/c-5p and DNMT1 mediates cisplatin resistance in ovarian cancer cells [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 41(3):973–986.
- [23] Lacroix B, Gamazon ER, Lenkal AD, et al. Integrative analyses of genetic variation, epigenetic regulation, and the transcriptome to elucidate the biology of platinum sensitivity [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15:292.
- [24] Liu J, Wu X, Liu H, et al. Expression of microRNA-30a-5p in drug-resistant and drug-sensitive ovarian cancer cell lines [J]. *Oncology Letters*, 2016, 12(3):2065–2070.
- [25] Chen N, Chon HS, Xiong Y, et al. Human cancer cell line microRNAs associated with in vitro sensitivity to paclitaxel [J]. *Oncology Reports*, 2014, 31(1):376–383.
- [26] Li N, Kaur S, Greshock J, et al. A combined array-based comparative genomic hybridization and functional library screening approach identifies mir-30d as an oncomir in cancer [J]. *Cancer Research*, 2012, 72(1):154–164.
- [27] Zhao H, Ding Y, Tie BI, et al. miRNA expression pattern associated with prognosis in elderly patients with advanced OPSC and OCC [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(3):839–849.
- [28] Shi M, Mu Y, Zhang H, et al. MicroRNA-200 and microRNA-30 family as prognostic molecular signatures in ovarian cancer: a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(32):e11505.

《肿瘤学杂志》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②作者投稿无学术不端行为承诺书(本处理系统中下载后填写);③文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,我刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。《肿瘤学杂志》网址: <http://www.chinaoncology.cn> 如有任何问题,请与编辑部联系! 联系电话:0571-88122280。