

microRNA 与卵巢癌转移的研究进展

杨 菁 贺 敏 邢 辉

摘 要 卵巢癌是严重影响妇女生命的重要疾病,卵巢癌的转移则是造成患者死亡的重要因素。microRNA 作为一种小分子非编码 RNA 的存在近年来先后得到了不同研究者的证实,它可以影响卵巢癌的发生、发展并与其转移也有紧密的联系。有研究者揭示了与卵巢癌转移相关的 microRNA 的作用机制,为转移性卵巢癌的诊治以及治疗提供了许多新的途径。另外,对有些在卵巢癌中调节异常的 microRNA 靶基因的探索不但有助于了解卵巢癌的发生机制,同时也可对卵巢癌的治疗提供新靶点。本文检索了近年来的最新文献,对于与卵巢癌的转移相关的 microRNA 的表达和转移机制做了比较详尽的分析,并对 microRNA 在卵巢癌转移中的有关研究进行了阐述。

关键词 卵巢癌 肿瘤转移 microRNA

中图分类号 R737

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.002

卵巢癌是女性比较常见的恶性肿瘤之一,约占女性生殖系统肿瘤的 30%,极易转移和复发,约 70% ~ 75% 的卵巢癌患者在确诊时已发生转移,其 5 年生存率仅为 30%,而且转移机制不明^[1]。1993 年,随着第 1 个 miRNA——lin-4(又称 miRNA 或微小 RNA)被 Lee 等^[2]发现以来,研究者对 miRNA 的研究越来越多,此后在一系列的生物体中都发现了类似的 miRNA,至今已发现有 1400 余种。miRNA 参与生命过程中的一系列重要进程,在脂肪代谢、早期胚胎发育、细胞增殖、分化和凋亡等方面都发挥着重要的作用,与肿瘤的发生、发展、转移、预后和治疗有着密切的关系。

一、microRNA 与肿瘤的关系

miRNA 作为一种新的基因表达调控因子,是一段有约 22 个核苷酸组成的非编码单链核糖核酸,其绝大多数位于非编码蛋白质或编码蛋白质 mRNA 的内含子区域。miRNA 的合成过程比较复杂,包括 Pol II 完成 miRNA 的转录;Drosha 和 Dicer 完成 miRNA 的转化和修饰;Exportin-5 将 miRNA 的前体 pre-miRNA 由核内转移至胞质中;Argonaute 蛋白质家族调节 miRNA 和 RNA 诱导的沉默复合物相结合,因此 miRNA 基因的易位、突变、丢失以及生物合成过程中的任一环节的异常都会导致其表达水平的改变。现国内多位研究者已经证实 miRNA 可作为一种新的肿瘤标志物,它可以发挥癌基因或抑癌基因的作用,调

节人类近 1/3 的基因表达,参与了几乎所有的肿瘤发生的重要信号通路,与肿瘤的发生、发展密切相关,并已成功应用 miRNA 对肿瘤进行诊断、分期以及生物学治疗^[4,5]。

二、microRNA 与肿瘤转移的关系

肿瘤的转移是指恶性肿瘤细胞从原发部位,经淋巴管、血管或体腔等途径,到达其他部位继续生长。一般来说,肿瘤的转移机制大概有以下 4 个方面:①癌细胞表面黏附分子的减少;②细胞外基质的降解;③癌细胞与基膜的黏着增加;④癌细胞迁移。miRNA 参与了肿瘤的发生、发展,近几年也有研究表明,其与肿瘤的转移也有密切的关系,miRNA 能通过促进上皮细胞间质转型(EMT),从而促进肿瘤细胞的侵袭性和转移能力;miRNA 表达水平异常可以破坏肿瘤细胞间的紧密连接,导致肿瘤转移;miRNA 可以调控基因表达,蛋白质翻译以及相关信号通路,形成调控网络,进而影响肿瘤细胞的侵袭性^[7-9]。现已知 miRNA 可以通过调控 ZEB1/2、TTP 蛋白、SOX4、TNC 基因、RHOC 基因、HMG2 基因、c-Met 信号通路等相关基因及蛋白来干预肿瘤的转移。

三、与卵巢癌转移相关的 microRNA

1. microRNA-200 家族与卵巢癌转移:已发现与卵巢癌相关的 miRNA-200 家族包括 miR-200a/b/c、miR-141 和 miR-429,除 miR-429 外,其余 4 种在卵巢癌中表达明显下调。最近国外有多个研究从不同的角度证明了 miRNA-200 家族作为一种更强的调节因子可诱导 EMT 的发生^[10]。Hu 等^[11]研究发现 miR-200a/b 与卵巢癌的转移有关,其表达的增

加可以抑制卵巢癌的转移;而 Chen 等^[12]发现,miR-429 在卵巢癌细胞中过表达,会逆转间叶组织向上皮过渡(MET)促进卵巢癌转移。关于 miRNA-200 的靶基因有很多发现, Park 等已证实卵巢癌细胞中 miRNA-200 家族直接靶向基因为 ZEB1/2, 当 miR-200 家族下调时, ZEB1/2 呈高表达, E-钙黏蛋白的表达受到抑制, 细胞失去彼此之间的粘连而诱发肿瘤的转移。Burk 等还发现 miRNA-200 家族的靶向基因除了 ZEB 之外, 还有 TGF- β 2。TGF- β 2 诱导 MMP 的分泌, 破坏细胞连接, 下调 E-钙黏蛋白, 上调 N-钙黏蛋白, 从而促进肿瘤的转移, miRNA-200 家族参与了 TGF- β 2 信号网络系统的调节, miRNA-200 家族可下调 TGF- β 2 的表达使 E-钙黏蛋白表达上调而诱导 MET, TGF- β 2 也可反过来下调 miRNA-200 家族的表达使 E-钙黏蛋白表达下调而诱导 EMT, 从而促进癌细胞的侵袭和转移。IGF-1-R、IGF-2、IGF-2-R 也是 miRNA-200 家族常见的靶基因, IGF1 和大部分 IGF-2 与 IGF-1-R 结合, 通过细胞内信号转导通路调控肿瘤细胞的增殖侵袭和表型转化; IGF-2 可促进胚胎生长发育以及细胞有丝分裂, 从而促进肿瘤的生长, 另有研究发现, IGF-2 基因有 4 个启动子, DNA 甲基化在 2 和 3 启动子中多见, 在启动子 4 中少见, DNA 甲基化调控着 IGF-2 特定启动子的表达, 从而促进卵巢癌的转移。Prislei 等^[13]发现卵巢癌组织中 miRNA-200c 的过表达, 可以抑制 TUBB3 的水平从而抑制卵巢癌的转移。

2. microRNA-34 家族与卵巢癌转移: microRNA 家族成员包括: miRNA-34a/b/c。Eitan 等^[14]发现 III 期卵巢癌中 miR-34a 的表达比 I 期卵巢癌显著下调, 提示它与肿瘤侵袭转移相关, 而其可能的靶基因 IGFBP1 与转移明确相关。另有研究发现 miR-34a 可下调 MYCN 基因, 诱导 caspase 依赖的细胞凋亡; 参与 E2F 通路, 调节 c-Met 基因表达; 促进 p53 转录, 参与细胞周期调节, 促进细胞凋亡、老化, 参与 EMT 调节^[15,16]。miR-34b 和 miR-34c 调控 p53 基因的转录, p53 基因突变与卵巢癌的发生有着密切的关系已经得到证实^[1]。

3. let-7 家族与卵巢癌转移: let-7 家族成员丰富, 已被证实与卵巢癌相关的有 let-7a/b/c/f/i 等。Wang 等^[17]发现 let-7 的表达显著降低的卵巢癌患者, 其存活时间明显缩短, 恢复 let-7b 的表达, 可以显著降低肿瘤细胞在体内外的生长, 其作用机制主要是基因拷贝序列的缺失。Ye 等^[18]发现 let-7 和

HMGA2 在卵巢癌中的表达呈负相关: 在肿瘤转移前的发展过程中 HMGA2 的表达上调, let-7 的表达下调, HMGA2 基因可能是 let-7 的一个直接的靶位, HMGA2 还调控着其他已知的癌基因 cMYC、CDK6、cyclin D2、CDC25A。有文献提示 CD44 与卵巢癌的转移密切相关, let-7a 可能在 CD44 调控卵巢癌转移的过程中起到一定的调控作用; Yang 等发现 let-7i 与卵巢癌的转移及预后有着密切的关系, 异位表达的 let-7 可导致产生上皮表型, 其靶标基因 RAS 可稳定未分化的间质状态, RAS 基因突变与卵巢癌的发生有密切关系。

4. microRNA-21 与卵巢癌转移: 姜艳辉等^[19]发现与早期卵巢癌相比较, 在有淋巴结转移的卵巢癌组织中, miR-21 的表达呈上升趋势, miR-21 可以调控 BCL-2、PTEN、PDCD4 等基因的表达。姜艳辉等^[19]还发现, PTEN 蛋白在上皮性卵巢癌组织中存在一定的表达缺失, 随着临床分期的增加以及淋巴结的转移, 其表达水平明显降低, PTEN 蛋白缺失与 miR-21 表达之间呈负相关, 因此姜艳辉等^[19]推测, 在卵巢癌组织中, 高表达的 miR-21 可能通过与 PTEN 基因结合, 调控卵巢癌细胞的恶性行为, 增加肿瘤细胞的侵袭迁移能力, 从而发生盆腹腔及淋巴结转移; PDCD4 是一个与细胞周期和凋亡相关的抑癌基因, 有研究者证实 PDCD4 是 miR-21 重要的靶基因之一, 当 miR-21 与其结合后, 使肿瘤细胞中 PDCD4 蛋白表达降低, 从而使细胞发生异常增生、凋亡, 促进肿瘤的转移。

5. microRNA-22 与卵巢癌转移: 李俊等发现, miR-22 在高侵袭力的卵巢癌细胞中呈相对低表达; 过表达 miR-22 则能显著抑制其浸润和迁移能力。miR-22 下游有多个靶基因与浸润转移有关, Tiam1 是 miR-22 的直接靶基因之一, 因此认为 miR-22 通过靶向 Tiam1 对卵巢癌浸润转移具有负向调控作用。

6. microRNA-7 与卵巢癌转移: 周星辰等^[20]发现高表达 miR-7 后, 上皮性卵巢癌的增殖及侵袭转移能力均有不同程度的下降, miR-7 对上皮性卵巢癌的侵袭转移起到抑制作用, 提高 miR-7 在卵巢癌细胞株中的表达, β -catenin 表达提高, vimentin 蛋白、Snail 和 Slug 的表达降低, 细胞侵袭能力受到抑制, Shahab 等^[21]也认为 miR-7 可以通过靶向 EGFR 逆转 EMT 以及 AKT、ERK1/2 磷酸化蛋白表达, 从而降低了卵巢癌细胞的侵袭能力。

7. 其他与卵巢癌转移有关的 microRNA: Fan 等^[22]发现 miR - 20a 能够促进卵巢癌细胞的转移, miR - 20a 可直接作用于 APP 基因,抑制 APP 基因的表达,进而影响肿瘤细胞的信号转导及基因转录,促进卵巢癌细胞的增殖和转移。

Yang 等发现 miR - 214 与卵巢癌的转移有着密切的关系,miR - 214 负性调控 PTEN 从而作用于 Akt 通路,下调 PTEN 的表达进而激活丙氨酸氨基转移酶途径来促进癌细胞的转移。Karen 等发现 miRNA - 125a 的过表达可导致 EMT,由此推测 miRNA - 125a 在卵巢癌的转移中起到一定的促进作用。Jun 等^[23]研究发现 miRNA - 125b 在卵巢癌组织或细胞中是下降的,过表达 miRNA - 125b 可以降低 HIF - 1 α 和 VEGF 的水平来抑制肿瘤细胞的血管形成,同时他们还预测 miRNA - 125b 的靶基因是 HER2 和 HER3,通过 Akt/p70S6K1/HIF - 1 α 通路发挥作用,从而促进卵巢癌的转移。

双婷等^[24]发现晚期卵巢癌组织中,miR - 210 表达差异上调,miR - 134 表达下调。Xin 等报道 miR - 210 受 HIF - 1 α 对靶基因 FGFR1、HOXA9、EFAN3 的调节,影响肿瘤的发生、发展、转移以及血管的生成等生物学行为。双婷等^[24]还预测 K - ras 可能是 miR - 134 的靶基因之一,K - ras 信号通路参与多种肿瘤侵袭和转移。miR - 134 另一个可能的靶基因是 Rho GDI2, Rho GTPases 可以与多种蛋白相互作用,调节不同的细胞功能,是细胞内外信号转导的核心,从而推测 miR - 210 和 miR - 134 对卵巢癌都有一定的促进作用。

Chao 等研究发现 miR - 187 在卵巢癌中的表达高于卵巢良性肿瘤,miR - 187 通过靶标基因 Dab2 起作用,Dab2 在肿瘤发生、发展中具有双重作用:在肿瘤形成的起始阶段,miR - 187 表达上调抑制 Dab2,促进肿瘤细胞增殖;在肿瘤晚期,持续高表达的 miR - 187 会抑制 Dab2 依赖的 EMT,进而抑制肿瘤的侵袭转移。

microRNA 与卵巢癌密切相关,通过不同的靶基因参与了卵巢癌的发生、发展、转移、耐药等诸多过程,但对卵巢癌转移的过程,有些 microRNA 起促进作用,比如:miR - 429、miR - 125a、miR - 20a、miR - 21、miR - 214 等;有些起抑制作用,比如 miR - 200c、miR - 141、miR - 22、let - 7i、miR - 187 等。但是,对于 miRNA 与卵巢癌关系的研究目前尚处于探索阶段,期待研究者深入研究其二者相关的作用机制,为卵巢癌的治疗提供一定的理论依据。

参考文献

- 1 刘冲,石群立. 卵巢癌免疫标记物研究进展[J]. 医学研究生报, 2010,23(9):985-988
- 2 Lee RC,Feinbaum RL,Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin - 4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin - 14 [J]. Cell,1993,75(5):843-854
- 3 Wheeler BM,Heimberg AM ,Moy VN ,et al. The deep evolution of metazoan microRNAs[J]. Evol Dev,2009,11 (1):50-68
- 4 Kosaka N,Iguchi H,Ochiya T,et al. Circulating microRNA in body fluid;a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis [J]. Cancer Sci,2010, 101 (10):2087-2092
- 5 Schmeier S,Schaemer U,Essack M,et al. Network analysis of microRNAs and their regulation in human ovarian cancer[J]. BMC Syst Biol, 2011,5: 183
- 6 Nicoloso MS, Spizzo R, Shimizu M,et al. MicroRNAs - the microsteering wheel of tumour metastases [J]. Nat Rev Cancer,2009,9: 293-302
- 7 Grassian AR, Lin F, Barrett R,et al. Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutations promote a reversible ZEB1/microRNA (miR) - 200 - dependent epithelial - mesenchymal transition (EMT) [J]. J Biol Chem,2012,287:42180-42194
- 8 Cottonham CL, Kaneko S,Xu L. miR - 21 and miR - 31 converge on TIAM1 to regulate migration and invasion of colon carcinoma cells[J]. J Biol,Chem,2010,285:35293-35302
- 9 Xiang X, Zhuang X, Ju S,et al. miR - 155 promotes macroscopic tumor formation yet inhibits tumor dissemination from mammary fat pads to the lung by preventing EMT[J]. Oncogene,2011,30:3440-3453
- 10 Mongroo PS,Rustgi AK. The role of the miR - 200 family in epithelial-mesenchymal transition[J]. Cancer Biol Ther,2010,10 (3):219-222
- 11 Hu X ,Macdonald DM,Huettnner PC,et al. A miR - 200 microRNA cluster as prognostic marker in advanced ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol,2009,114(3):457-464
- 12 Chen J,Wang L,Matyunina LV,et al. Overexpression of miR - 429 induces mesenchymal to epithelial transition(MET) in metastatic ovarian cancer cells[J]. Gynecol Oncol,2011,121(1):200-205
- 13 Prislei S,Martinelli E,Mariani M,et al. MiR - 200c and HuR in ovarian cancer[J]. BMC Cancer,2013,13: 72
- 14 Eitan R,Kushnir M,Lithwick - Yanai G,et al. Tumor microRNA expression patterns associated with resistance to platinum based chemotherapy and survival in ovarian cancer patients[J]. Gynecol Oncol, 2009, 114: 253-259
- 15 Li N,Fu H,Tie Y,et al. miR - 34a inhibits migration and invasion by downregulation of c - Met expression in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Cancer Lett, 2009, 275: 44-53
- 16 Wang CI,Choi J,Zhou Z,et al. MET - dependent cancer invasion may be preprogrammed by early alterations of p53 - regulated feedforward loop and triggered by stromal cell - derived HGF[J]. Cell Cycle, 2011,10(22): 3834-3840

(下转第 14 页)

83(2):286-295

- 11 Lin F, Li R, Pan Z X, *et al.* miR-26b promotes granulosa cell apoptosis by targeting ATM during follicular atresia in porcine ovary[J]. PLoS One, 2012,7(6):e38640
- 12 Sirotkin AV, Ovcharenko D, Grossmann R, *et al.* Identification of microRNAs controlling human ovarian cell steroidogenesis via a genome-scale screen[J]. J Cell Physiol, 2009,219(2):415-420
- 13 Toms D, Xu S, Pan B, *et al.* Progesterone receptor expression in granulosa cells is suppressed by microRNA-378-3p[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015,399:95-102
- 14 Otsuka M, Zheng M, Hayashi M, *et al.* Impaired microRNA processing causes corpus luteum insufficiency and infertility in mice[J]. J Clin Invest, 2008,118(5):1944-1954
- 15 Sang Q, Yao Z, Wang H, *et al.* Identification of microRNAs in human follicular fluid: characterization of microRNAs that govern steroidogenesis in vitro and are associated with polycystic ovary syndrome in vivo[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013,98(7):3068-3079
- 16 Murri M, Insenser M, Fernandez-Duran E, *et al.* Effects of polycystic ovary syndrome (PCOS), sex hormones, and obesity on circulating miRNA-21, miRNA-27b, miRNA-103, and miRNA-155 expression[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013,98(11):E1835-E1844
- 17 Sen A, Prizant H, Light A, *et al.* Androgens regulate ovarian follicular development by increasing follicle stimulating hormone receptor and microRNA-125b expression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014,111(8):3008-3013
- 18 Dai A, Sun H, Fang T, *et al.* MicroRNA-133b stimulates ovarian estradiol synthesis by targeting Foxl2[J]. FEBS Lett, 2013,587(15):2474-2482
- 19 Xu S, Linher-Melville K, Yang BB, *et al.* Micro-RNA378 (miR-378) regulates ovarian estradiol production by targeting aromatase

[J]. Endocrinology, 2011,152(10):3941-3951

- 20 Long W, Zhao C, Ji C, *et al.* Characterization of serum microRNAs profile of PCOS and identification of novel non-invasive biomarkers[J]. Cell Physiol Biochem, 2014,33(5):1304-1315
- 21 Roth LW, McCallie B, Alvero R, *et al.* Altered microRNA and gene expression in the follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome[J]. J Assist Reprod Genet, 2014,31(3):355-362
- 22 Hossain MM, Cao M, Wang Q, *et al.* Altered expression of miRNAs in a dihydrotestosterone-induced rat PCOS model[J]. J Ovarian Res, 2013,6(1):36
- 23 Chen YH, Heneidi S, Lee JM, *et al.* miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance[J]. Diabetes, 2013,62(7):2278-2286
- 24 Yang X, Zhou Y, Peng S, *et al.* Differentially expressed plasma microRNAs in premature ovarian failure patients and the potential regulatory function of mir-23a in granulosa cell apoptosis[J]. Reproduction, 2012,144(2):235-244
- 25 Medeiros LA, Dennis LM, Gill ME, *et al.* Mir-290-295 deficiency in mice results in partially penetrant embryonic lethality and germ cell defects[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011,108(34):14163-14168
- 26 Zhang Q, Sun H, Jiang Y, *et al.* MicroRNA-181a suppresses mouse granulosa cell proliferation by targeting activin receptor IIA[J]. PLoS One, 2013,8(3):e59667
- 27 Fischer S, Buck T, Wagner A, *et al.* A functional high-content miRNA screen identifies miR-30 family to boost recombinant protein production in CHO cells[J]. Biotechnol J, 2014,9(10):1279-1292

(收稿日期:2014-09-08)

(修回日期:2014-10-18)

(上接第8页)

- 17 Wang Y, Hu X, Greshock J, *et al.* Genomic DNA copy-number alterations of the let-7 family in human cancers[J]. PLoS One, 2012,7(9):e44399
- 18 Ye H, Chen J, Huang X, *et al.* Construction of let-7d expression vector and its inhibitory effect on HMGA2 and ras expression in human ovarian cancer cells in vitro[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2012,32(12):1752-1757
- 19 娄艳辉,王福玲,崔竹梅,等. 微小RNA-21与PTEN在上皮性卵巢癌组织中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2010,15(4):2851-2854
- 20 周星辰,邱丽华. 微小RNA-7调控EGFR抑制上皮性卵巢癌细胞上皮间质转化的研究[J]. 现代妇产科进展, 2013,22(4):264-265

- 21 Shahab SW, Matyunina LV, Hill CG, *et al.* The effects of microRNA transfections on global patterns of gene expression in ovarian cancer cells are functionally coordinated[J]. BMC Med Genomics, 2012,5:33
- 22 Fan X, Liu Y, Jiang J, Ma Z, *et al.* miR-20a promotes proliferation and invasion by targeting APP in human ovarian cancer cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2012,42:318-324
- 23 Jun H, Yi J, Wei L, *et al.* Roles and mechanism of miR-199a and miR-125b in tumor angiogenesis[J]. PLoS One, 2013,8(2):e56647
- 24 双婷,吴建磊,朱彦丽. 耐药与敏感卵巢癌组织中microRNA表达差异谱检测及分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013,29(1):33-35

(收稿日期:2014-11-09)

(修回日期:2014-11-13)