

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.03.018

· 综 述 ·

miR-429在卵巢癌多药耐药中作用的研究进展

Advances in the role of miR-429 in multiple drug resistance of ovarian cancer

徐喆 综述; 李力 审阅(广西医科大学附属肿瘤医院妇瘤科暨区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 广西 南宁 530021)

[摘 要] 目前 miRNA 在癌症发生、发展中的作用得到了广泛的研究, 并且在诊断、预后中已经被证明是有效生物标志物。miR-429 在肿瘤中差异表达, 并通过与多个靶基因相互介导, 与卵巢癌细胞的多药耐药密切相关。miR-429 通过抑制卵巢癌细胞发生上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)抑制肿瘤细胞的耐药。自噬有助于提升肿瘤细胞的抗压、修复能力, 并可促进肿瘤细胞的迁移、生长, miR-429 可能抑制耐药细胞的自噬从而减少卵巢癌细胞耐药的发生。本文主要对近年来关于 miR-429 参与卵巢癌多药耐药机制的研究做一综述, 希望能对卵巢癌多药耐药的诊断、治疗和预后判断有所帮助, 为其进一步在临床应用提供指导。

[关键词] miR-429; 卵巢癌; 多药耐药; 自噬; 上皮间质转化

[中图分类号] R737.11; R392.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)03-0355-04

卵巢上皮癌占卵巢恶性肿瘤的 85%~90%, 起病常较隐匿, 患者确诊时多已为中晚期并迅速进展, 因此, 卵巢上皮癌的病死率居妇科恶性肿瘤之首。规范化手术辅以铂类为基础的化疗是目前主要的治疗方式, 大约有 75% 的初治患者可以获得完全缓解, 然而 16~21 个月后, 大部分患者会出现肿瘤复发或转移, 而此时由于肿瘤化疗多药耐药(multiple drug resistance, MDR)现象的存在, 卵巢上皮癌患者的 5 年生存率仅 20%~40%^[1]。由此可见, MDR 是导致卵巢上皮癌治疗后复发、转移甚至死亡的重要原因, 严重制约了卵巢上皮癌患者的预后。

miRNA 是在真核生物中具有调控功能的非编码 RNA, 可调控转录后的基因表达过程^[2-3]。miRNA 影响肿瘤的发生、发展和转移的途径主要有两条: (1) miRNA 机制通路的阻滞会使细胞功能失去平衡, 尤其是 Dicer 酶和 DGCR8 蛋白的缺失, 将导致细胞增殖和发生恶性改变^[4]。(2) mRNA 的 3' 端结合位点是 miRNA 的突破口, 可配对 RNA 引导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)降解 mRNA, 甚至 miRNA 自身可与 mRNA 结合从而抑制其转录^[5]。作为 miR-200 家族一员的 miR-429 亦可通过这两种生物学途径对肿瘤的发生发展发挥至关重要的调控作用。本文将对 miR-429 在卵巢上皮性癌发生多药耐药机制中的作用及其潜在的临床应用价值做一综述。

1 miR-429 概况

现已广泛证实, miR-200 家族在不同肿瘤中可以

影响肿瘤的发展、转移、凋亡和耐药。miR-200 家族由 5 个成员组成: miR-200a/200b/200c、miR-141 和 miR-429, 其中 miR-429 基因簇(AAUACUG)定位距于 1 号染色体末端 2 kb 内的区域中^[3]。miR-200 家族成员序列之间具有高度同源性, 所以有共同的靶点。目前明确的 miR-200 家族靶点有锌指转录因子 E 盒结合锌指蛋白 1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)和 ZEB2, 他们与 E 钙黏蛋白 E 盒上的启动子区域结合, 抑制 E 钙黏蛋白表达^[6], 由此引起细胞形态纺锤形改变, 表现出更强的迁徙和侵袭能力, 促进 EMT^[7]和自噬发生。miR-429 在多数恶性肿瘤中的表达呈下降趋势, 并介导与肿瘤的侵袭、转移相关的靶基因调节异常, 从而推动肿瘤发展和耐药(表 1)。

2 miR-429 与卵巢癌耐药

大量研究揭示了卵巢癌 MDR 发生的机制: (1) ABC(ATP binding cassette)型膜载体蛋白家族介导的药物外排作用, 如 P-gp、BCRP 和 MRP1; (2) DNA 损

[基金项目] 广西科学研究与技术开发计划课题项目(No. 14124004); 广西自然科学基金项目(No. 2014jjAA40673)。Project supported by the Scientific Research and Technology Development Program of Guangxi Zhuang Autonomous Region(No. 14124004), and the Natural Science Foundation Program of Guangxi Zhuang Autonomous Region(No. 2014jjAA40673)

[作者简介] 徐喆(1990-), 女, 硕士生, 主要从事卵巢癌多药耐药的机制及治疗研究, E-mail: xz1016@foxmail.com

[通信作者] 李力(LI Li, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事卵巢癌多药耐药的机制及治疗研究, E-mail: lili@gx-mu.edu.cn

伤修复系统失调;(3)P53 基因突变;(4)细胞凋亡通路受阻;(5)细胞存活通路激活。越来越多的研究表明,miRNA 通过多种途径参与了上述生物机制的发生^[17]。miRNA 也参与了机体细胞的增殖、分化、凋亡

等多种生物学进程^[18]。近来发现 miR-429 在耐药肿瘤细胞中的表达具有差异性,并且其可以调节与肿瘤细胞多药耐药相关的 EMT 和自噬过程。

表 1 miR-429 介导不同肿瘤细胞的生物学效应

直接靶点	肿瘤类型	生物学效应	参考文献
RAB23	肝癌	降低肿瘤转移,逆转 EMT	[8]
TRAF6	肝癌	通过 NF-kappaB 通路抑制肿瘤转移	[9]
CDKN2B	膀胱癌	促进肿瘤生长,降低凋亡率	[10]
PDCD4	胰腺癌	耐药	[11]
Specificity protein 1	胃癌	抑制肿瘤侵袭和转移	[12]
LIMK1/CFL1 pathway	三阴性乳腺癌	抑制肿瘤扩散、侵袭和转移	[13]
HOXA5	结直肠癌	促进肿瘤生长和转移	[14]
SOX2	多形性胶质细胞瘤	抑制肿瘤生长	[15]
ZEB1	骨肉瘤	抑制肿瘤发生发展和转移	[16]

RAB23: RAS associated protein 23; TRAF6: TNF receptor associated factor 6; CDKN2B: cyclin dependent kinase inhibitor 2B; PDCD4: programmed cell death 4; LIMK1/CFL1 pathway: LIM domain kinase 1/ cofilin 1 pathway; HOXA5: homeobox A5; SOX2: sex determining region Y-box 2; ZEB1: zinc finger E-box binding homeobox 1

2.1 miR-429 与 EMT

EMT 是指上皮细胞逐渐失去其上皮分化特性并获得间质表型的过程,在这一过程中,上皮细胞之间的黏附作用和顶面—底侧极性逐渐消失,并获得迁移和侵袭能力。EMT 可促进肿瘤细胞的浸润迁移能力,并可使细胞的抗凋亡能力增加,从而促进细胞耐药。

miR-429 身为 miR-200 家族成员,可介导靶基因表达下调,抑制 EMT 的活跃活动,阻止肿瘤转移。miR-429 通过降低 ZEB1 和 β -catenin 的表达来抑制细胞的迁移和侵袭能力,它还可以修复尿路上皮细胞癌 UCC 细胞中 E-cadherin 的表达,并使 MMP-2 失活,从而阻抑肿瘤细胞 EMT 的进展^[19]。转录因子 Onecut2 参与结直肠癌细胞 EMT、迁移和侵袭过程,miR-429 调控 Onecut2 阻止 EMT 的发生和进展^[20]。miR-429 介导 RAB23 下调,可逆转肝癌细胞从 EMT 到浸润转移的发展过程^[8]。miR-429 可以阻断 Raf/MEK/ERK 信号通路并且抑制 EMT,这些过程是 miR-429 靶向介导 CRKL (CRK like proto-oncogene, adaptor protein) 抑制肝癌细胞浸润和转移的可能机制^[21]。

同时 miR-429 的过表达会导致间质上皮化 (mesenchymal-epithelial transition, MET),并伴随细胞对顺铂的敏感性显著增加。miR-200 家族成员,尤其是 miR-429,在卵巢癌转移细胞的功能起着重要的作用。靶向递送 miR-429 与铂类化疗药物的组合可能是一种有效的策略,减少肿瘤的转移和复发^[22]。同时 miR-429 可以准确区分卵巢癌与正常组织,可以用作

预测良性向恶性转变的诊断工具^[23]。BRAICU 等^[24]通过 qPCR 技术对比子宫内膜异位组织与卵巢癌组织中不同 miRNA 的表达情况,发现大量的 miRNA (miR-429、miR-325、miR-200a、miR-200b 等)的表达随着细胞恶性转变而改变,并且发生更多表达改变的 miRNA 大部分与 EMT 有关。

2.2 miR-429 与肿瘤细胞自噬

2.2.1 自噬与肿瘤细胞耐药

自噬有助于提升肿瘤细胞的抗压能力。由于肿瘤细胞自身具有高代谢的特点,对营养和能量的需求比正常细胞更高,而肿瘤生长的微环境往往不能如意,经常出现营养和能量供应不足的情况,此时,提高自噬活性有助于度过这一危机。

自噬是清除受损线粒体的重要机制,这一过程称为线粒体自噬。当线粒体产生 ROS 时,线粒体数量可间接调节肿瘤进展,ROS 可通过破坏蛋白质或导致染色体断裂产生不稳定性的 DNA。为了响应 ROS,线粒体自噬被上调以去除多余的线粒体并减轻 ROS 产生^[25]。化疗、放疗后,肿瘤细胞会产生大量的断裂的 DNA、破损细胞器、损坏的蛋白质等有害成分,此时提高自噬活性可及时清除这些有害物质,并提供应急的底物和能量为修复受损 DNA 赢得时间和条件。

SHARIFI 等^[26]发现,抑制细胞自噬过程能够有效阻断肿瘤细胞迁移和肿瘤模型中的乳腺转移。研究人员在癌细胞中敲低了自噬关键基因 Atg5 和 Atg7,之后这些癌细胞不能移动,“似乎被卡住了”。这项

研究表明自噬过程在肿瘤转移过程中发挥非常重要的作用。

自噬可促进肿瘤生长。目前已在胰腺癌患者的肿瘤组织内证实,氨基酸在健康的癌周细胞与癌细胞之间转移。癌周细胞通过自噬降解其本身蛋白,然后释放出氨基酸,供癌细胞吸收和使用。如果研究人员阻断周围细胞中的自噬过程,或者阻断癌细胞吸收这些氨基酸,那么癌细胞就不能生长,说明自噬提供了促进肿瘤生长的微环境^[27]。

2.2.2 miR-429抑制肿瘤细胞自噬 越来越多的研究表明,miRNA介导的转录和转录后水平的调控与癌细胞自噬产生的化疗耐药关系密切。如miR-152的过表达使铂类化疗药物诱导的自噬活动减弱,从而促进铂类化疗药物诱导的凋亡,使卵巢癌耐药细胞对铂类敏感性增强^[28]。

miR-429与自噬以及肿瘤细胞的多药耐药关系密切,若能通过miR-429抑制肿瘤细胞的自噬活动则有望改善肿瘤细胞的多药耐药现象。研究^[29]发现,顺铂可以诱导卵巢上皮癌细胞发生自噬,并且在卵巢上皮癌耐药细胞中过表达miR-429可以使自噬相关蛋白Atg-7和LC3A/B的表达下降,说明miR-429可能抑制了耐药细胞中顺铂诱导的自噬反应。同时ZEB1可以直接而有效地与miR-429相互作用,miR-429的上调促使ZEB1表达水平下降,并促使ATG-7和LC3A/B自噬蛋白表达降低,增加铂类化疗药物诱导的凋亡,抑制耐药卵巢癌细胞的增殖。顺铂敏感的卵巢肿瘤与顺铂耐受肿瘤相比,miR-9、miR-145和miR-429的表达显著增高^[30],由此可见miR-429可以作为评价耐药卵巢肿瘤细胞的重要指标。

3 miR-429潜在的临床应用价值

3.1 miR-429与肿瘤诊断

miR-429与CA125值密切相关,并且在FIGO I-II、III-IV级之间表达的水平不同。miR-7、miR-25、miR-93和miR-429可作为卵巢上皮癌的潜在诊断靶点,同时miR-429是总生存率的独立预测因子,也可作为卵巢上皮癌先兆的潜在指标^[31]。

3.2 miR-429与肿瘤治疗

一些miRNA选择性地锚定靶基因将有助于提高肿瘤细胞的化疗敏感性,在某些特定肿瘤亚型中miRNA可用于调控分子靶向化疗的治疗反应^[32]。研究^[33]发现,过表达miR-429可以诱导间质性卵巢癌细胞向上皮性转化,因此miR-429不仅可以作为EMT的生物标志物,而且可能是减轻卵巢癌转移的潜在靶点。miR-429、miR-325、miR-200等在卵巢癌细胞中的表达与肿瘤恶性程度相关,这些miRNA差异表

达可作为治疗目标,甚至可以为子宫内膜异位患者是否接受手术提供参考^[24]。

3.3 miR-429与肿瘤预后

ZAVESKY等^[34]对人类miRNA大规模表达谱进行分析发现,腹水中miR-429呈高表达状态则患者生存率降低,腹水来源的miRNA可作为潜在的卵巢癌预后生物标志物,有待进一步探索和评估。

4 结 语

miRNA是卵巢癌耐药机制的重要参与者,其中miR-429可能通过EMT、自噬等重要途径参与卵巢癌耐药调控,并与卵巢癌诊断、治疗及预后密切相关。然而目前自噬对肿瘤发展的影响仍有争议,因此充分了解miR-429与卵巢癌耐药之间的潜在关系,探索miR-429参与自噬的完整机制,对于深入阐明miR-429对卵巢癌耐药的调控作用机制,以及治疗卵巢癌和改善卵巢癌的预后具有一定的理论指导意义。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29. DOI:10.3322/caac.21254.
- [2] HUR K, TOIYAMA Y, TAKAHASHI M, et al. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in human colorectal cancer metastasis[J]. Gut, 2013, 62(9): 1315-1326. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301846.
- [3] HUMPHRIES B, YANG C F. The microRNA-200 family: small molecules with novel roles in cancer development, progression and therapy[J]. Oncotarget, 2015, 6(9): 6472-6498. DOI:10.18632/oncotarget.3052.
- [4] BERNSTEIN E, KIM S Y, CARMELL M A, et al. Dicer is essential for mouse development[J]. Nat Genet, 2003, 35(3): 215-217. DOI: 10.1038/ng1253.
- [5] JIANG S, ZHANG H W, LU M H, et al. MicroRNA-155 functions as an OncomiR in breast cancer by targeting the suppressor of cytokine signaling 1 gene[J]. Cancer Research, 2010, 70(8): 3119-3127. DOI:10.1158/0008-5472.can-09-4250.
- [6] AIGNER K, DAMPIER B, DESCOVICH L, et al. The transcription factor ZEB1 (deltaEF1) promotes tumour cell dedifferentiation by repressing master regulators of epithelial polarity[J]. Oncogene, 2007, 26(49): 6979-6988. DOI:10.1038/sj.onc.1210508.
- [7] HU Q P, KUANG J Y, YANG Q K, et al. Beyond a tumor suppressor: Soluble E-cadherin promotes the progression of cancer[J]. Int J Cancer, 2016, 138(12): 2804-2812. DOI:10.1002/ijc.29982.
- [8] XUE H Y, TIAN G Y. MiR-429 regulates the metastasis and EMT of HCC cells through targeting RAB23[J]. Arch Biochem Biophys, 2018, 637: 48-55. DOI:10.1016/j.abb.2017.11.011.
- [9] WANG P, CAO J, LIU S H, et al. Upregulated microRNA-429 inhibits the migration of HCC cells by targeting TRAF6 through the NF- κ B pathway[J]. Oncol Rep, 2017, 37(5): 2883-2890. DOI:10.3892/or.2017.5507.

- [10] YANG J G, LIU Y C, HE A B, et al. HSA-miR-429 promotes bladder cancer cell proliferation via inhibiting CDKN2B[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40): 68721-68729. DOI:10.18632/oncotarget.19878.
- [11] YU G, JIA B L, CHENG Y S, et al. MicroRNA-429 sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine through regulation of PDCD4[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(11): 5048-5055.
- [12] NI J B, YANG Y S, LIU D, et al. MicroRNA-429 inhibits gastric cancer migration and invasion through the downregulation of specificity protein 1[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3845-3849. DOI: 10.3892/ol.2017.5869.
- [13] LI D F, WANG H, SONG H M, et al. The microRNAs miR-200b-3p and miR-429-5p target the LIMK1/CFL1 pathway to inhibit growth and motility of breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 85276-85289. DOI:10.18632/oncotarget.19205.
- [14] HAN Y T, ZHAO Q, ZHOU J, et al. MiR-429 mediates tumor growth and metastasis in colorectal cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(2): 218-233.
- [15] DONG H X, HAO X Z, CUI B L, et al. MiR-429 suppresses glioblastoma multiforme by targeting SOX2[J]. *Cell Biochem Funct*, 2017, 35(5): 260-268. DOI:10.1002/cbf.3271.
- [16] DENG Y, LUAN F J, ZENG L, et al. MiR-429 suppresses the progression and metastasis of osteosarcoma by targeting ZEB1[J/OL]. *EXCLI J*, 2017, 16: 618-627[2018-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491908/>. DOI:10.17179/excli2017-258.
- [17] XIE L L, JING R R, QI J, et al. Drug resistance-related microRNAs in hematological malignancies: translating basic evidence into therapeutic strategies[J]. *Blood Rev*, 2015, 29(1): 33-44. DOI:10.1016/j.blre.2014.09.005.
- [18] BUSHATI N, COHEN S M. MicroRNA functions[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23: 175-205. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123406.
- [19] WU C L, HO J Y, CHOU S C, et al. MiR-429 reverses epithelial-mesenchymal transition by restoring E-cadherin expression in bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26593-26603. DOI: 10.18632/oncotarget.8557.
- [20] SUN Y N, SHEN S R, LIU X P, et al. MiR-429 inhibits cells growth and invasion and regulates EMT-related marker genes by targeting Onecut2 in colorectal carcinoma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 390 (1/2): 19-30. DOI:10.1007/s11010-013-1950-x.
- [21] GUO C M, ZHAO D T, ZHANG Q L, et al. MiR-429 suppresses tumor migration and invasion by targeting CRKL in hepatocellular carcinoma via inhibiting Raf/MEK/ERK pathway and epithelial-mesenchymal transition[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2375[2018-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5799248/>. DOI:10.1038/s41598-018-20258-8.
- [22] WANG L J, MEZENEC R, ŠVAJDLER M, et al. Ectopic over-expression of miR-429 induces mesenchymal-to-epithelial transition (MET) and increased drug sensitivity in metastasizing ovarian cancer cells[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(1): 96-103. DOI:10.1016/j.ygyno.2014.04.055.
- [23] KOUTSAKI M, SPANDIDOS D A, ZARAVINOS A. Epithelial-mesenchymal transition-associated miRNAs in ovarian carcinoma, with highlight on the miR-200 family: prognostic value and prospective role in ovarian cancer therapeutics[J]. *Cancer Lett*, 2014, 351(2): 173-181. DOI:10.1016/j.canlet.2014.05.022.
- [24] BRAICU O L, BUDISAN L, BUIGA R, et al. MiRNA expression profiling in formalin-fixed paraffin-embedded endometriosis and ovarian cancer samples[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4225-4238[2018-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5584916/>. DOI:10.2147/OTT.S137107.
- [25] GOLDSMITH J, LEVINE B, DEBNATH J. Autophagy and cancer metabolism[J/OL]. *Meth Enzymol*, 2014, 542: 25-57[2018-07-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839656/>. DOI: 10.1016/B978-0-12-416618-9.00002-9.
- [26] SHARIFI M N, MOWERS E E, DRAKE L E, et al. Autophagy promotes focal adhesion disassembly and cell motility of metastatic tumor cells through the direct interaction of paxillin with LC3[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(8): 1660-1672. DOI:10.1016/j.celrep.2016.04.065.
- [27] KATHEDER N S, KHEZRI R, O'FARRELL F, et al. Microenvironmental autophagy promotes tumour growth[J]. *Nature*, 2017, 541 (7637): 417-420. DOI:10.1038/nature20815.
- [28] HE J, YU J J, XU Q, et al. Downregulation of ATG14 by EGR1-MIR152 sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin-induced apoptosis by inhibiting cyto-protective autophagy[J]. *Autophagy*, 2015, 11 (2): 373-384. DOI:10.1080/15548627.2015.1009781.
- [29] ZOU J, LIU L, WANG Q, et al. Downregulation of miR-429 contributes to the development of drug resistance in epithelial ovarian cancer by targeting ZEB1[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 1357-1368.
- [30] ZHAO H M, WEI W, SUN Y H, et al. MicroRNA-9 promotes tumorigenesis and mediates sensitivity to cisplatin in primary epithelial ovarian cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(9): 6867-6873. DOI:10.1007/s13277-015-3399-x.
- [31] MENG X D, JOOSSE S A, MÜLLER V, et al. Diagnostic and prognostic potential of serum miR-7, miR-16, miR-25, miR-93, miR-182, miR-376a and miR-429 in ovarian cancer patients[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(9): 1358-1366. DOI:10.1038/bjc.2015.340.
- [32] TO K K. MicroRNA: a prognostic biomarker and a possible druggable target for circumventing multidrug resistance in cancer chemotherapy[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2013, 20: 99[2018-7-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3878201/>. DOI:10.1186/1423-0127-20-99.
- [33] CHEN J, WANG L J, MATYUNINA L V, 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. DOI:10.1016/j.ygyno.2010.12.339.
- [34] ZÁVESKÝ L, JANDÁKOVÁ E, WEINBERGER V, et al. Ascites-derived extracellular microRNAs as potential biomarkers for ovarian cancer[J]. *Reprod Sci*, 2018: 1933719118776808. DOI:10.1177/1933719118776808.

[收稿日期] 2018-08-06

[修回日期] 2019-03-08

[本文编辑] 黄静怡