

非编码 RNA 在卵巢癌中的研究现状

张 敏, 杜雨璇, 王 洋(综述), 谢晓英(审校)

基金项目: 2018 年度研究生创新专项资金立项项目(编号:YC2018-X004)

作者单位: 341000 江西,赣南医学院(张 敏,杜雨璇,王 洋); 341000 江西,赣南医学院第一附属医院妇产科(谢晓英)
作者简介: 张 敏(1990-),女,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:非编码 RNA 在卵巢癌中的作用机制。E-mail:lovingmin@163.com
通讯作者: 谢晓英(1962-),女,大学本科,医学学士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:妇科肿瘤与微创技术应用。E-mail:xiexiaoying603@126.com

【摘要】 细胞内存在成千上万种非编码 RNA(non-coding RNA,ncRNA),人们对 ncRNA 的认识从最初的转录垃圾已转变为功能调控分子。ncRNA 参与介导细胞过程,包括染色质重构、转录、转录后修饰,在许多疾病中扮演着关键调控因子,特别是在恶性肿瘤中可作为致癌因子和抑癌因子驱动特定的细胞生物活动。迄今为止,卵巢癌的发病病因尚不明确,探索 ncRNA 在卵巢癌细胞中的作用及机制,有助于为卵巢癌的研究提供新的思路。现就卵巢癌相关的 ncRNA 的研究现状,尤其是微小 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)及环状 RNA(circRNA)作一综述。

【关键词】 卵巢癌; 非编码 RNA; 机制
【中图分类号】 R 737.31 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2020)02-0207-04
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2020.02.27

Research status of non-coding RNA in ovarian cancer ZHANG Min, DU Yu-xuan, WANG Yang, et al. Gannan Medical University, Jiangxi 341000, China

【Abstract】 There are tens of thousands of non-coding ribonucleic acid(non-coding RNA,ncRNA) in cells. People’s understanding of ncRNA has changed from the initial transcription junk into functional regulators. Non-coding RNA is involved in mediating cell processes, including chromatin remodeling, transcription and post-transcriptional modification. Non-coding RNA plays a key regulatory role in many diseases, especially in malignant tumors, it can drive specific cellular biological activities as carcinogenic and anti-carcinogenic factors. So far, the etiology of ovarian cancer has not been clearly elucidated. Exploring the role and mechanism of ncRNA in ovarian cancer cells will help to provide new ideas for the study of ovarian cancer. In this paper, we review the studies on ncRNA associated with ovarian cancer, focusing on microRNA(miRNA), long non-coding RNA(lncRNA) and circular RNA(circRNA).

【Key words】 Ovarian cancer; Non-coding ribonucleic acid(ncRNA); Mechanism

卵巢癌是女性生殖系统肿瘤最常见的疾病之一,全球每年约有 239 000 例新诊断的癌症病例(卵巢癌占 3.6%)和 152 000 例癌症死亡病例(卵巢癌占 4.3%),卵巢癌是女性恶性肿瘤死亡的第五大原因^[1,2]。目前,卵巢癌的治疗方法主要是手术联合化疗。卵巢癌极易复发和容易耐药的特点,导致卵巢癌患者的生存率较低,5 年生存率仅为 30%~50%,5 年复发率却高达 70%^[3,4]。随着高通量测序技术的快速发展,哺乳动物基因组中约 2% 的核糖核酸(ribonucleic acid,RNA)可编码蛋白质,不编码蛋白质的 RNA 称为非编码 RNA(non-coding ribonucleic acid,ncRNA),

ncRNA 根据长度主要分为两大类:第一大类 <200 个核苷酸的 ncRNA,如微小 RNA(miRNA)、小核 RNA(small nuclear RNA,snRNA),长度为 20 核苷酸左右的 miRNA 是已知最小的 ncRNA;第二大类 >200 个核苷酸的 ncRNA,甚至可以达到上千个核苷酸,如长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)、环状 RNA(circular RNA,circRNA)^[5]。在原核生物基因组中 ncRNA 低于 25%,简单的真核生物中 ncRNA 占基因组的 25%~50%,在更加复杂的真菌动植物中 ncRNA 占基因组的比例超过 50%,而在最为高等的人类中 ncRNA 占基因组的比例达

98.5%,这提示 ncRNA 在生物进化过程中发挥着重要的生物学功能^[6]。ncRNA 不仅参与了机体正常的生物学功能,而且在表观遗传学、转录、转录后等多个水平对细胞的病理生理调节过程中发挥重要的作用,进而涉及多种疾病的进展,特别在恶性肿瘤的发生、发展中发挥着重要作用,如乳腺癌、鼻咽癌^[7~9]。目前,卵巢癌发生的分子机制尚不明确,有必要对卵巢癌的生物行为有更深入的研究。

1 miRNA 与卵巢癌

科学家最早在秀丽隐杆线虫中发现 miRNA,其长约 18~25 个核苷酸,进化保守,占人类基因组的 1.2%^[7]。miRNA 初级转录产物经过一系列核酸酶的剪切加工,随后组装进 RNA 诱导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC),通过碱基互补配对的方式识别靶信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA),进而降解靶 mRNA 或者阻遏靶 mRNA 的翻译。2002 年科学家在慢性淋巴细胞白血病中发现由 miR-15 和 miR-16 组成的 miRNA 簇的失调,这是 miRNA 在恶性肿瘤中首次被报道^[10]。研究^[7]证实 miRNA 在恶性肿瘤中扮演着重要的角色。Dong 等^[11]证实卵巢癌细胞中,miR-137 和 miR-34a 是下调的,其表达量与患者的生存率呈正相关。进一步进行体外研究发现 miR-137 和 miR-34a 通过与锌指转录因子(Snail)mRNA 的 3'-非翻译区(the three-prime untranslated region, 3'-UTR)结合,负调控 Snail 的表达,进而减弱卵巢癌细胞的迁移、侵袭及肿瘤成球能力,miR-137 和 miR-34a 可能成为检测卵巢癌的良好靶标。Xiaohong 等^[12]证实 miR-203 通过与丙酮酸脱氢酶 B(pyruvate dehydrogenase B, PDHB)的 3'-UTR 结合,增加了葡萄糖的消耗和乳酸的产量,过表达靶标 PDHB 抑制 miR-203 对卵巢癌的致癌作用,通过激活 P53-miR-203-PDHB 信号通路,抑制卵巢癌细胞的增殖和迁移,其机制可能是乳酸的产生改变了细胞周围的生存微环境,从而提高肿瘤细胞的氧化能力或逃脱正常机体对肿瘤细胞的免疫监视,阻断 P53-miR-203-PDHB 通路可能为卵巢癌的分子靶向治疗带来新的策略。miRNA 不仅影响了卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭,对卵巢癌治疗过程中容易产生耐药的影响也引起了研究者的注意。Niu 等^[13]通过荧光素酶报告基因实验得出 miR-509-3p 可能靶向 GOLPH3 和 WLS 基因,进而提高卵巢癌细胞对铂类化疗药物的敏感性。

2 lncRNA 与卵巢癌

lncRNA 是一组转录本长度 >200 bp,不翻译蛋

白质,可在基因表达的多个层次、不同阶段、多个水平发挥重要的作用,包括转录干扰、染色质重构、激活转录因子、表观遗传学沉默等方面^[14]。lncRNA 的分类目前还没有统一的标准,最常见相对简单的是根据 lncRNA 在染色体上转录的位置,将 lncRNA 分为 5 种类型,主要是反义型、内含子型、反向型、基因间型、启动子相关型^[15]。最近,人们试图根据 lncRNA 的靶向机制,将 lncRNA 分为 4 大类。第一大类是信号功能,对细胞的多种刺激作出反应。例如,当脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)受损时,ncRNA CDK1A 反义链启动子 DNA 损伤激动 DNA(PANDA)以 p53 依赖的方式起作用,在没有 p53 的情况下,DNA 损伤不能激活 PANDA,但是当 p53 存在时,DNA 损伤后 p53 直接与 CDKN1A 位点结合,激活 PANDA,然后 PANDA 与转录因子 NF-YA 相互作用,抑制凋亡,细胞周期停止,表明 lncRNA 对细胞生长控制发挥广泛的作用。第二大类是分子诱饵功能,结合相关的蛋白或 RNA。如生长抑制特异性 5(growth arrest-specific 5, GAS5)是细胞凋亡和生长抑制的关键因子,ncRNAGAS5 作为分子诱饵阻止糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)和糖皮质激素反应元件(glucocorticoid response element, GRE)结合,调控基因表达,进而影响细胞周期和凋亡。第三大类是导向作用,指导核糖核蛋白复合物定位到特定靶点。第四大类是分子支架,结构决定功能,可以为两种复合物的拼接发挥桥梁的作用^[14]。HOX 基因座转录反义 RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是常见的 lncRNA 之一,在 HOTAIR 的 5'结构域结合哺乳动物多梳蛋白抑制复合体 2(polycomb repressive complex 2, PRC2)的主要成分 EZH2、EED、SUZ12,从而导致组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸(histone H3 lysine K27, H3K27)甲基化,在其 3'结构域结合组蛋白去甲基化酶复合体,使组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸去甲基化,介导染色质重构,发生表观遗传学沉默。HOTAIR 不仅参与多能间充质干细胞的分化还参与肿瘤细胞的生物学行为^[16]。Qiu 等^[17]对 64 例上皮性卵巢癌组织和 29 例正常的卵巢组织进行 HOTAIR 水平验证,发现 HOTAIR 在上皮性卵巢癌组织中显著上升,且 HOTAIR 的水平与卵巢癌国际妇产科联合会(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期及肿瘤组织学分级、淋巴结转移、总生存率降低、不良预后呈正相关,HOTAIR 上调影响细胞上皮间质转化过程,从而促进卵巢癌细胞增殖、迁移及侵袭。同样,Liu 等^[18]证实了 lncSOX4 在上皮性卵巢

癌组织中显著上调,分别在卵巢癌细胞株 SKOV3 和 OVCAR3 细胞株中沉默 lncSOX4 后,可明显抑制卵巢癌细胞的增殖、侵袭、迁移,并且其表达水平与患者的不良预后呈正相关。Qiu 和 Liu 的研究表明 HOTAIR 及 lncSOX4 参与卵巢癌细胞的发生、发展,有望成为检测卵巢癌预后的重要靶标。Wang 等^[19]进行体内体外实验发现卵巢癌细胞通过 PANDAR-SRFS2-p53 通路产生耐药,这有助于攻克卵巢癌患者化疗中容易产生耐药的问题,延长患者的生命。肿瘤的发生发展与细胞周期、细胞凋亡有密切的关系,研究发现 ncRNA 调控细胞周期和凋亡^[20]。一种新的 ncRNAGAS5 是细胞凋亡的关键诱导因子^[14]。Li 等^[21]证实 GAS5 通过调控细胞周期蛋白 D1、P21、APAF1,导致 G₀/G₁ 细胞周期停滞,进而抑制卵巢癌细胞的生长,促进癌细胞凋亡。Zheng 等^[22]通过转录组测序、组织验证、蛋白质组学及生物信息学分析等方法,得出 H19 通过调节谷胱甘肽代谢促进高浆液性卵巢癌产生顺铂耐药,且 H19 表达水平与浆液性卵巢癌患者的复发风险呈正相关。

3 circRNA 与卵巢癌

circRNA 是继 miRNA 和 lncRNA 之后,成为 ncRNA 领域的另一个新的研究热点。circRNA 是一类广泛存在于哺乳动物细胞质中的内源性 RNA,呈共价闭合环状结构,大部分由外显子反向剪接产生,少部分由内含子直接环化形成。因不具有线性 RNA 的 5' 末端帽子和 3' poly 尾巴,不易被核酸外切酶降解,具有高度保守稳定性^[23]。随着高通量测序技术的迅速发展,人们对 circRNA 深入探索发现其可通过多种机制发挥作用,最常见的作用机制是充当 miRNA 的海绵作用, circRNA 通过碱基互补配对对吸附特定的 miRNA,从而竞争性抑制 miRNA 与其靶 mRNA 的结合。其次发现 circRNA 可与 RNA 结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)结合形成 RNA-蛋白复合物(RNA-protein complex, RPC),从而调控下游基因表达。同时,最新研究发现某些 circRNA 可以编码多肽^[24]。Zhang 等^[25]证实 hsa_circ_0051240 在卵巢癌中表达上调,调控 hsa_circ_0051240-miR-637-KLK4 轴促进卵巢癌细胞的生长、增殖、迁移和侵袭,并且与淋巴结转移、FIGO 分期以及患者的癌抗原 125 (cancer antigen 125, CA125)水平呈正相关性, hsa_circ_0051240 可能作为卵巢癌患者潜在的生物标志物。Hu 等^[26]发现 circ-ITCH 在卵巢癌组织中下调,且与患者的不良预后相关。体内实验证实 circ-ITCH 可通过海绵样吸附 miR-145,增加靶基因 RASA1 的表达,从而

抑制卵巢癌的生长、增殖、侵袭。Luo 等^[27]体内实验同样证实了 circ-ITCH 可以抑制卵巢癌细胞的增殖、促进凋亡, circ-ITCH 的高表达可以延长卵巢癌患者的生存期。Ning 等^[28]发现卵巢癌中 circEXOC6B、circN4BP2L2 的表达水平分别与卵巢癌患者的总体生存率和无进展生存期呈正相关,与 FIGO 分期和淋巴结转移呈负相关,这些结果表明 circEXOC6B 和 circN4BP2L2 参与了卵巢癌的发生发展,可能成为卵巢癌患者重要的预后检测指标。最近, Gao 等^[29]发现 circRNA1656 在高级别浆液性卵巢癌中低表达,且 circRNA1656 与卵巢癌的 FIGO 分期相关联, circRNA1656 可能作为诊断高级别浆液性卵巢癌新的肿瘤标志物。

4 结语

新兴的 ncRNA 对细胞生物学的影响远远超过科学家的预想,尽管 ncRNA 的发现时间相对较短,但随着高通量测序技术的提高,复杂的 ncRNA 在癌症发生发展以及化疗耐药方面取得了快速的进展。ncRNA 是理解基因组如何调控癌症发生机制的重要枢纽, ncRNA 具有调控致癌基因或抑癌基因的能力使其成为药学领域开发肿瘤药物新的潜在靶标。miRNA 与 mRNA 结合可以反向调控基因的表达,竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 竞争性结合 miRNA 来调控基因表达, lncRNA、circRNA 均可作为 miRNA 的海绵,吸附 miRNA 相互作用,形成庞大复杂的 ceRNA 网络,来调控靶基因的功能^[30]。目前,卵巢癌的发病率呈逐年上升趋势,发病原因不明,治疗不满意,预后差。ncRNA 在卵巢癌中作用及机制的研究是一项艰巨而持久的任务,有些 ncRNA 在卵巢癌中的功能已经阐明,但是在实际临床应用中,还有很多未知的东西,还需科学家们继续挖掘和探索。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- 2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- 3 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- 4 Daly MB, Ozols RF. Symptoms of ovarian cancer—where to set the

- bar? [J]. JAMA, 2004, 291(22):2755–2756.
- 5 Palazzo AF, Lee ES. Non-coding RNA: what is functional and what is junk? [J]. Front Genet, 2015, 6:2.
- 6 Mattick JS. RNA regulation: a new genetics? [J]. Nat Rev Genet, 2004, 5(4):316–323.
- 7 Sana J, Faltejskova P, Svoboda M, et al. Novel classes of non-coding RNAs and cancer[J]. J Transl Med, 2012, 10:103.
- 8 邓玉洁, 庞伟毅. 长链非编码 RNA HOTAIR 在乳腺癌中作用的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(5):484–487.
- 9 黄永塔, 叶秋容, 翁敬锦, 等. miR-155-5p 表达水平与鼻咽癌远处转移及预后的关系[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(9):7–10.
- 10 Romano G, Veneziano D, Acunzo M, et al. Small non-coding RNA and cancer[J]. Carcinogenesis, 2017, 38(5):485–491.
- 11 Dong P, Xiong Y, Watari H, et al. MiR-137 and miR-34a directly target Snail and inhibit EMT, invasion and sphere-forming ability of ovarian cancer cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35(1):132.
- 12 Xiaohong Z, Lichun F, Na X, et al. MiR-203 promotes the growth and migration of ovarian cancer cells by enhancing glycolytic pathway[J]. Tumour Biol, 2016, 37(11):14989–14997.
- 13 Niu L, Ni H, Hou Y, et al. miR-509-3p enhances platinum drug sensitivity in ovarian cancer[J]. Gene, 2019, 686:63–67.
- 14 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2011, 43(6):904–914.
- 15 Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world[J]. Genes Dev, 2009, 23(13):1494–1504.
- 16 Zhang J, Zhang P, Wang L, et al. Long non-coding RNA HOTAIR in carcinogenesis and metastasis[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2014, 46(1):1–5.
- 17 Qiu JJ, Lin YY, Ye LC, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts poor patient prognosis and promotes tumor metastasis in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 134(1):121–128.
- 18 Liu Y, Wang Y, Yao D, et al. LncSOX4 serves an oncogenic role in the tumorigenesis of epithelial ovarian cancer by promoting cell proliferation and inhibiting apoptosis[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6):8282–8288.
- 19 Wang H, Fang L, Jiang J, et al. The cisplatin-induced lncRNA PANDAR dictates the chemoresistance of ovarian cancer via regulating SFRS2-mediated p53 phosphorylation[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(11):1103.
- 20 Schmitt AM, Chang HY. Long Noncoding RNAs in Cancer Pathways[J]. Cancer Cell, 2016, 29(4):452–463.
- 21 Li J, Huang H, Li Y, et al. Decreased expression of long non-coding RNA GAS5 promotes cell proliferation, migration and invasion, and indicates a poor prognosis in ovarian cancer[J]. Oncol Rep, 2016, 36(6):3241–3250.
- 22 Zheng ZG, Xu H, Suo SS, et al. The Essential Role of H19 Contributing to Cisplatin Resistance by Regulating Glutathione Metabolism in High-Grade Serous Ovarian Cancer[J]. Sci Rep, 2016, 6:26093.
- 23 Qu S, Yang X, Li X, et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs[J]. Cancer Lett, 2015, 365(2):141–148.
- 24 Dong Y, He D, Peng Z, et al. Circular RNAs in cancer: an emerging key player[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):2.
- 25 Zhang M, Xia B, Xu Y, et al. Circular RNA(hsa_circ_0051240) promotes cell proliferation, migration and invasion in ovarian cancer through miR-637/CLK4 axis[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1):1224–1233.
- 26 Hu J, Wang L, Chen J, et al. The circular RNA circ-ITCH suppresses ovarian carcinoma progression through targeting miR-145/RASA1 signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(1):222–228.
- 27 Luo L, Gao Y, Sun X. Circ-ITCH correlates with small tumor size, decreased FIGO stage and prolonged overall survival, and it inhibits cells proliferation while promotes cells apoptosis in epithelial ovarian cancer[J]. Cancer Biomark, 2018, 23(4):505–513.
- 28 Ning L, Long B, Zhang W, et al. Circular RNA profiling reveals circEXOC6B and circN4BP2L2 as novel prognostic biomarkers in epithelial ovarian cancer[J]. Int J Oncol, 2018, 53(6):2637–2646.
- 29 Gao Y, Zhang C, Liu Y, et al. Circular RNA profiling reveals circRNA1656 as a novel biomarker in high grade serous ovarian cancer[J]. Biosci Trends, 2019, 13(2):204–211.
- 30 Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? [J]. Cell, 2011, 146(3):353–358.
- [收稿日期 2019-07-20][本文编辑 韦颖 潘洪平]