

微小 RNA 在卵巢癌铂耐药中的研究现状

Research status of microRNA in platinum resistance in ovarian cancer

杨雨暄¹, 罗晨辉²

(1. 南华大学药学院, 湖南 衡阳 421001; 2. 湖南省肿瘤医院 科研办/中心实验室, 湖南 长沙 410013)

YANG Yu-xuan¹, LUO Chen-hui²

(1. College of Pharmacy, University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China; 2. Department of Scientific Research/Central Laboratory, Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, Hunan Province, China)

基金项目: 湖南省自然科学基金科卫联合基金资助项目(2024JJ9245); 湖南省重大科技攻关“揭榜挂帅”制项目子课题资助项目(2023ZJ1123); 湖南省卫生健康委员会科研课题资助项目(B202305017863)

作者简介: 杨雨暄(1999-), 女, 硕士研究生, 主要从事卵巢癌铂耐药机制的相关研究

通信作者: 罗晨辉, 主任技师, 硕士生导师

MP: 13518931949

E-mail: luochenhui@hnca.org.cn

摘要: 卵巢癌(OC)在妇科肿瘤中死亡率最高。铂类药物化疗耐药是OC治疗中一个普遍存在的难题。微小核糖核酸 miRNA 在铂类药物化疗中发挥重要的作用,它能够调控核苷酸切除修复、同源重组修复、非同源末端连接、错配修复等DNA损伤修复途径,影响细胞凋亡的两大主要成员,凋亡抑制因子(IAPs)家族和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族中的相关蛋白,以及通过铜转运蛋白、腺苷三磷酸结合盒式蛋白(ABC)转运体、金属结合蛋白等参与细胞内铂含量调控这3个主要方面来影响铂类化疗效果。本文对相关研究进行了综述,以期加深对miRNA在OC铂耐药中发挥的作用和机制的理解,为后续研究和进一步的临床应用提供新的治疗策略。

关键词: 铂耐药; 卵巢癌; 微小核糖核酸; 化疗; 妇科肿瘤

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.11.022

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)11-1624-04

Abstract: Ovarian cancer (OC) exhibits the highest mortality rate among gynecological tumors, with platinum-based chemotherapy resistance representing a pervasive therapeutic challenge. MicroRNAs (miRNAs) critically influence platinum drug response through multifaceted mechanisms: modulating DNA damage repair pathways such as nucleotide excision repair, homologous recombination repair, non-homologous end joining, and mismatch repair; regulating apoptotic processes via the inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) family and B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) family proteins; and controlling intracellular platinum levels through copper transporters, adenosine triphosphate-binding cassette (ABC) transporters, and metallothioneins. This review synthesizes current evidence on miRNA-mediated platinum resistance in OC, providing mechanistic insights to inform future research and potential clinical applications for overcoming chemoresistance.

Key words: platinum resistance; ovarian cancer; microRNA; chemotherapeutic; gynecological tumor

卵巢癌(ovarian cancer, OC)在妇科肿瘤中致死率居于榜首^[1]。一线治疗方案肿瘤细胞减灭术联合化疗对大部分OC患者有效,但铂类耐药现象很常见。近年来,很多研究证明,微小核糖核酸(miRNA, miRNA)在其中发挥作用。miRNA是一类长度约22个核苷酸的非编码RNA,通过与靶基因信使RNA(messenger RNA, mRNA)的3'非翻译区(3' untranslated region, 3' UTR)结合降解mRNA或抑制mRNA翻译^[2],参与细胞凋亡、化疗耐药和基因表

达^[3]。本文就 miRNA 在 OC 铂耐药中参与脱氧核糖核酸 (deoxyribo nucleic acid, DNA) 损伤修复、调节细胞凋亡、降低细胞内有效药物浓度等机制进行综述。

1 铂耐药机制中与 DNA 损伤修复相关的 miRNA

DNA 损伤修复 (repair of DNA damage, DDR) 是在多种酶的作用下, 细胞内的 DNA 分子受到损伤后恢复的现象, DDR 能力的增强则是导致铂耐药的原因之一, 其主要机制是铂类药物进入细胞后与 DNA 中嘌呤的亲核氮 (nitrogen, N) 7 位点相互作用, 形成加合物, 导致细胞凋亡。同时 DNA 损伤识别因子在受损时被激活, 启动凋亡和 DNA 修复程序, DNA 损伤的激活和修复反复循环, 引发铂耐药^[4]。

1.1 核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER)

在损伤识别后首先将蛋白复合体结合到损伤位点, 在错配位点上游 5' 端和下游 3' 端切开 DNA 链, 清除 2 个切口间的寡核苷酸序列, DNA 连接酶将新片段与原 DNA 链连接起来^[5]。常见蛋白包括 DNA 损伤的识别蛋白: 核苷酸切除交叉修复基因 1 (excision repair cross-complementation group 1, *ERCC1*) 和着色性干皮病 F 组基因 (xeroderma pigmentosum group F, *XPF*) 以及解旋酶: 核苷酸切除交叉修复基因 2 (excision repair cross-complementation group 2, *ERCC2*) 和 *ERCC3*。*ERCC1* 作为 *miR30-a3-p* 的直接靶点, 当该基因敲除后胞内顺铂的积累量显著降低 [由 $21.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 降低至 $(3.4 \sim 10.2) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$]^[6]。受 *miR-770-5p* 的负调控过表达能够使 *ERCC2* 的蛋白相对表达水平降低 (32%), RNA 相对表达水平降低 (30.3%), 从而促进细胞凋亡^[7]。

1.2 同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR)

同源重组修复主要发生在细胞周期的合成 (synthesis, S) 期和第二间隙 (gap 2, G2) 期, 是同源 DNA 模板修复双链断裂, 并从断裂端进行末端切除, 生成单链 DNA 的一种对双链损伤部位的精确修复^[8]。例如 *miR-506* 能够靶向 *RAD51* 重组酶 (*RAD51 recombinase, RAD51*) 介导的 DNA 修复, 逆转双链断裂, 实验数据显示, 顺铂治疗组的生存率增加 [由 $(59.329 \pm 6.217)\%$ 增至 $(76.169 \pm 4.732)\%$]^[9]。此外, *miR-152* 通过靶向 *RAD51* 逆转顺铂耐药^[10]。另一个与 HRR 密切相关的基因是 *RAD17* 重组酶 (*RAD17 recombinase, RAD17*), 它也是 *miR-506-3p* 的直接靶标, 实验表明该基因敲减后, 与对照组相比, 顺铂治疗 48 h 能显著延迟处于 G2/M 期细胞的进程, 累积

细胞比例降低 [由 $(63 \pm 8)\%$ 减少至 $(48 \pm 10)\%$], 诱导细胞凋亡^[11]。另有其他研究发现, 在乳腺癌 1/2 号基因 (breast cancer 1/2, *BRCAl/2*) 突变的 OC 细胞中, *miR-493-5p* 通过降低基因组不稳定性, 使对顺铂敏感^[12]。

1.3 非同源末端链接 (non-homologous end joining, NHEJ)

NHEJ 在 G1 期占主导地位。*miR-622* 高表达通过促进减数分裂重组 11 蛋白 (meiotic recombination 11, *mre11*) 的募集, 启动双链断裂修复, DNA 损伤检测实验中大于 50 个焦点的 γ 组蛋白 H2A 变体 (γ H2AX) 相对阳性细胞数增加 (由 100% 提高至 105%), 使铂类化疗预后较差^[13]。

2 铂耐药机制中与调控细胞凋亡相关的 miRNA

细胞凋亡是一种自身程序性死亡, IAPs 家族和 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*) 家族是 2 大核心成员。凋亡抑制因子 (inhibitor of apoptosis proteins, IAPs) 家族通过抑制胱天蛋白酶 (cysteineyl aspartate specific proteinase, caspase) 活性抑制细胞凋亡。*Bcl-2* 家族的抗凋亡蛋白作为整合膜蛋白被隔离, 而促凋亡蛋白当细胞受到信号刺激时在蛋白酶作用下发生构象变化, 调控蛋白酶和核酸酶的活性, 双向调节细胞凋亡^[14]。

2.1 IAP 家族

2.1.1 X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)

miR-874-3p 通过靶向 *XIAP* 使其蛋白表达水平降低 10% (由 1.0 降至 0.1), 并激活 caspase-3 促进细胞凋亡, 用流式细胞术检测细胞凋亡, 以 $12.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度的顺铂治疗 48 h 后发生凋亡的细胞明显增加 (由 1% 增加至 16.05%), 转染 *miR-874-3p* 后凋亡细胞进一步增加至 50.31%^[15]。

2.1.2 凋亡抑制基因 *Survivin*

Survivin 在正常组织中不表达, *miR-141* 通过抑制 *KLF12* 增强抗失巢凋亡作用, 在失巢凋亡实验中发现过表达 *miR-141* 组与阴性对照组相比, 凋亡细胞数相差约 3 倍, 细胞周期检测显示处于 G1 期的细胞比例减少 56%^[16]。同时 *Survivin* 也是 *miR-454* 和 *miR-203* 的靶点^[17-18]。

2.2 *Bcl-2* 家族

抗凋亡蛋白发挥凋亡抑制作用, 包含 *Bcl-2*、B 细胞淋巴瘤-xl (B-cell lymphoma-extra large, *Bcl-xl*)、髓样细胞白血病因子 1 (myeloid cell leukemia 1, *Mcl-1*) 等; 发挥凋亡促进作用的即为促

凋亡蛋白,包含 B 细胞淋巴瘤-X 相关蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、B 细胞淋巴瘤-2 拮抗药(Bcl-2 antagonist/killer 1, Bad)等^[19]。例如 *miR-509-3p* 可以通过 3' UTR 靶向 *Bcl-2*、*Bcl-2L-2* 和 *Mcl-1* 这几个抗凋亡基因,降低细胞对顺铂的半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC_{50}),2 种 OC 细胞系分别降低 16.7% 和 14.0%,凋亡细胞比例增加(由 33% 升至 41%)^[20]。*miR-335-5p*、*miR-146a-5p* 通过与 3' UTR 结合,靶向 *Bcl* 降低 OC 细胞对顺铂的 IC_{50} ,抑制细胞增殖^[21-22]。*miR-137*、*miR-153-3p*、*miR-106a* 均靶向 *Mcl-1* 来影响顺铂耐药^[23-25]。Bak 通常在线粒体上集聚成簇后诱导促凋亡物质释放,诱导细胞凋亡^[26]。

3 铂耐药机制中与控制细胞内铂含量相关的miRNA

铂类药物通过与 DNA 形成加合物诱导细胞凋亡^[3]。当药物摄入减少或排出增加时,细胞内铂的积累量会降低,无法发挥足够的细胞毒性作用,进而产生药物耐药性^[27]。主要参与细胞内铂含量调控的物质有铜转运蛋白、腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)结合盒式蛋白(ATP-binding cassette, ABC)转运体、金属结合蛋白等。

3.1 通过介导铜转运蛋白功能影响细胞内的铂浓度

目前已知的铜转运蛋白一个是铜离子转运 ATP 酶 α 肽(copper-transporting P-Type ATPase/Menkes ATPase, ATP7A),另一个是铜转运体 1(copper transporter 1, CTR1)。通常 ATP7A 在反式高尔基网将铜转运到铜的分泌酶,活化后促进肿瘤的发生和转移,例如, *miR-139* 与 ATP7A/B 的 3' UTR 结合,使 OC 细胞对顺铂增敏, IC_{50} 降低 50%^[27]。

3.2 通过 ABC 转运体增加铂类化疗药物外排

研究发现,在 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette subfamily A member 1, ABCA)家族和 ATP 结合盒转运体 F(ATP-binding cassette subfamily F, ABCF)家族的成员中, *miR-514* 通过靶向 *ABCA1*、*ABCA10* 和 *ABCF2*,抑制 OC 细胞增殖, IC_{50} 降低 50%^[28]。ATP 结合盒转运体 B(ATP-binding cassette subfamily B, ABCB)家族成员中的 ABCB1,即多药耐药基因 1(multidrug resistance 1, MDR1),通过 ATP 供能将药物排出细胞外,如 *miR-130a* 可以正调控 *MDR1* 的表达^[29]。*miR-186*、*miR-133b* 能够与 ABCB1 的 3' UTR 结合,并诱导 OC 细胞对顺铂的敏感性^[30-31]。ATP 结合盒转运体 C(ATP-binding cassette subfamily B, ABCC)家族也称为多药耐药蛋白家族 ABCC1-12, *miR-490-3p* 通过结合 ABCC2 的 3' UTR 下调

ABCC2 的表达,抑制 *miR-490-3p* 能够降低 OVCAR3/顺铂(cisplatin, CDDP)和 SKOV3/CDDP 这 2 种 OC 细胞中顺铂的抑制率, IC_{50} 降低[分别由 $(13.31 \pm 3.42) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 $(9.38 \pm 1.43) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、由 $(7.16 \pm 1.14) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 $(4.71 \pm 0.69) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$],从而增加顺铂耐药性^[32]。

3.3 通过金属结合蛋白与铂类化疗药物结合

谷胱甘肽 S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)是体内生物转化十分重要的 II 相代谢酶,属于谷胱甘肽(glutathione, GSH)依赖型细胞解毒酶,GSH 作为细胞内的解毒剂,阻碍铂类药物与 DNA 的结合使药物失活,通过实验证明 *miR-133b* 能够靶向 GST- π ,降低其表达水平,在 4 种不同 OC 细胞系中分别降低约(28%、2%、10%、64%),增加 OC 细胞对铂类化疗药物的敏感性^[30-31]。

4 讨论

通过多种机制参与 DNA 损伤修复、细胞凋亡以及细胞内铂含量的调控过程。从 DNA 损伤修复角度看,以 *miR-30a-3p* 与 *ERCC1* 为例, *miR-30a-3p* 靶向 *ERCC1* 后,减少顺铂加合物形成,促进细胞凋亡,这为逆转铂耐药提供了思路^[6]。然而,在整个肿瘤微环境中,是否存在其他因素干扰这种调控路径,仍待明确;从细胞凋亡调控角度看,例如 *miR-509-3p* 可靶向多个抗凋亡基因降低顺铂的 IC_{50} ^[20], *miR-141* 通过抑制 *KLF12* 影响失巢凋亡^[16],但不同患者肿瘤组织中这些 miRNA 的表达丰度存在差异,如何精准调控使其在不同个体中发挥最佳的促凋亡作用是个挑战;从细胞内铂含量角度看,miRNA 对铜转运蛋白和 ABC 转运体调节意义重大, *miR-139* 对 ATP7A/B 的作用和 *miR-514* 等靶向 ABC 转运体家族成员能改变顺铂敏感性对化疗增敏^[27-28],同时这也引发了思考,即肿瘤细胞是否会通过某种代偿机制来抵消 miRNA 对铂含量的调控,以及如何克服这种潜在补偿。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] GENEDY H H, HUMBERT P, LAOULAOU B, et al. MicroRNA-targeting nanomedicines for the treatment of intervertebral disc degeneration [J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2024, 207: 115214; e0169-409X. 2024-02-14 [2024-10-13]. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115214>.
- [3] ZHOU X, MITRA R, HOU F, et al. Genomic landscape and

- potential regulation of RNA editing in drug resistance[J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10 (14): e2207357. 2023 - 03 - 13 [2024 - 10 - 13]. <https://doi.org/10.1002/advsc>.
- [4] WANG Y, GAO B, ZHANG L, et al. Meiotic protein SYCP2 confers resistance to DNA damaging agents through R - loop - mediated DNA repair[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):1568.
- [5] TOPKA S, STEINSNYDER Z, RAVICHANDRAN V, et al. Targeting germline - and tumor - associated nucleotide excision repair defects in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (7): 1997—2010.
- [6] REN L, QING X, WEI J, et al. The DDUP protein encoded by the DNA damage - induced CTBP1 - DT lncRNA confers cisplatin resistance in ovarian cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8):568.
- [7] ZHAO H, YU X, DING Y, et al. MiR - 770 - 5p inhibits cisplatin chemoresistance in human ovarian cancer by targeting ERCC2[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33):53254—53268.
- [8] MURAI J, POMMIER Y. BRCAness, homologous recombination deficiencies, and synthetic lethality[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(8): 1173—1174.
- [9] LIU G, YANG D, RUPAIMOOLE R, et al. Augmentation of response to chemotherapy by microRNA - 506 through regulation of RAD51 in serous ovarian cancers[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(7):djv108.
- [10] WANG Y, BAO W, LIU Y, et al. MiR - 98 - 5p contributes to cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer by suppressing miR - 152 biogenesis via targeting Dicer1[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5):447.
- [11] BAGOILI M, NICOLETTI R, VALITUTTI M, et al. Impairment of RAD17 functions by miR - 506 - 3p as a novel synthetic lethal approach targeting DNA repair pathways in ovarian cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12 (923508): e1—e15. 2022 - 07 - 18 [2024 - 10 - 13]. <https://doi.org/10.3389/fonc>.
- [12] MEGHAIN K, FUCHS W, DETAPPE A, et al. Multifaceted impact of microRNA 493 - 5p on genome - stabilizing pathways induces platinum and parp inhibitor resistance in BRCA2 - mutated carcinomas[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(1):100—111.
- [13] CHOI Y E, MEGHAIN K, BRAULT M E, et al. Platinum and parp inhibitor resistance due to overexpression of microRNA - 622 in BRCA1 - mutant ovarian cancer[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(3):429—439.
- [14] ALIPOUR M, SHEIKHNEJAD R, FOUANI M H, et al. DNai - peptide nanohybrid smart particles target BCL - 2 oncogene and induce apoptosis in breast cancer cells [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115299; e0753—3322. 2023 - 08 - 05 [2024 - 10 - 13]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023>.
- [15] WANG Y, YAN C, QI J, et al. MiR - 874 - 3p mitigates cisplatin resistance through modulating NF - κ B/inhibitor of apoptosis protein signaling pathway in epithelial ovarian cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(1):307—317.
- [16] MAK C S, YUNG M M, HUI L M, et al. MicroRNA - 141 enhances anoikis resistance in metastatic progression of ovarian cancer through targeting KLF12/Sp1/survivin axis[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):11.
- [17] ZHENG Z H, WU D M, FAN S H, et al. LncRNA AB209371 up - regulated Survivin gene by down - regulating miR - 203 in ovarian carcinoma[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1):92.
- [18] WANG D Y, LI N, CUI Y L. Long non - coding RNA CCAT1 sponges miR - 454 to promote chemoresistance of ovarian cancer cells to cisplatin by regulation of surviving[J]. *Cancer Res Treat*, 2020, 52(3):798—814.
- [19] BEALE P J, ROGERS P, BOXALL F, et al. BCL - 2 family protein expression and platinum drug resistance in ovarian carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2000, 82(2):436—440.
- [20] CHEN W, DU J, LI X, et al. MiR - 509 - 3p promotes cisplatin - induced apoptosis in ovarian cancer cells through the regulation of anti - apoptotic genes [J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18 (18): 1671—1682.
- [21] LIU R, GUO H, LU S. MiR - 335 - 5p restores cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells through targeting BCL2L2[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9):4598—4609.
- [22] LI X, JIN Y, MU Z, et al. MicroRNA - 146a - 5p enhances cisplatin - induced apoptosis in ovarian cancer cells by targeting multiple anti - apoptotic genes[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1):327—335.
- [23] CHEN W, DU J, LI X, et al. MicroRNA - 137 downregulates MCL1 in ovarian cancer cells and mediates cisplatin - induced apoptosis [J]. *Pharmacogenomics*, 2020, 21(3):195—207.
- [24] LI C, ZHANG Y, ZHAO W, et al. MiR - 153 - 3p regulates progression of ovarian carcinoma *in vitro* and *in vivo* by targeting MCL1 gene[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(11):19147—19158.
- [25] RAO Y M, SHI H R, JI M, et al. MiR - 106a targets Mcl - 1 to suppress cisplatin resistance of ovarian cancer A2780 cells[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2013, 33(4):567—572.
- [26] SUBAS SATISH H P, IYER S, SHI M X, et al. A novel inhibitory BAK antibody enables assessment of nonactivated BAK in cancer cells[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(6):711—721.
- [27] XIAO F, LI Y, WAN Y, et al. MicroRNA - 139 sensitizes ovarian cancer cell to cisplatin - based chemotherapy through regulation of ATP7A/B[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(5):935—947.
- [28] XIAO S, ZHANG M, LIU C, et al. MiR - 514 attenuates proliferation and increases chemoresistance by targeting ATP binding cassette subfamily in ovarian cancer[J]. *Mol Genet Genomics*, 2018, 293(5): 1159—1167.
- [29] LI N, YANG L, WANG H, et al. MiR - 130a and miR - 374a function as novel regulators of cisplatin resistance in human ovarian cancer A2780 cells[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0128886. 2015 - 06 - 04 [2024 - 10 - 13]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone>.
- [30] SUN K X, JIAO J W, CHEN S, et al. MicroRNA - 186 induces sensitivity of ovarian cancer cells to paclitaxel and cisplatin by targeting ABCB1[J]. *J Ovarian Res*, 2015, 8(2):80.
- [31] CHEN S, JIAO J W, SUN K X, et al. MicroRNA - 133b targets glutathione S - transferase π expression to increase ovarian cancer cell sensitivity to chemotherapy drugs[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:5225—5235. 2015 - 09 - 16 [2024 - 10 - 13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26396496/>.
- [32] TIAN J, XU Y Y, LI L, et al. MiR - 490 - 3p sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin by directly targeting ABCC2 [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3):1127—1138.

(收稿日期 2024 - 12 - 28)