

Research Progress of miRNA in Prostate Cancer

Lixin Chen Jierong Mo Zhixian Ao Jianjun Liu*

Department of Urology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524000, China

Abstract

Prostate cancer is one of the most common malignant tumors of the genitourinary system in elderly men. A variety of tumor suppressor genes or tumor suppressor genes play an important role in the progression of prostate cancer. As a highly conserved endogenous non-coding single-stranded small molecule, miRNA is involved in various cell biological processes such as cell differentiation, proliferation, apoptosis and metastasis, and is closely related to tumor occurrence, metastasis, and prognosis. The paper reviews the latest research progress of miRNA in prostate cancer.

Keywords

prostate cancer; micro RNA; prognosis

miRNA 在前列腺癌中的研究进展

陈立新 莫介荣 敖智宪 柳建军*

广东医科大学附属医院泌尿外科, 中国·广东 湛江 524000

摘要

前列腺癌是老年男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 多种抑癌基因或抑癌基因在前列腺癌进展中起重要作用。miRNA 作为一种高度保守的内源性非编码单链小分子, 参与细胞分化、增殖、凋亡和转移等多种细胞生物学过程, 与肿瘤的发生、转移、预后等密切相关。论文针对 miRNA 在前列腺癌中的最新研究进展进行综述。

关键词

前列腺癌; 微小 RNA; 预后

1 引言

前列腺癌 (Prostate cancer, Pca) 在男性泌尿生殖系统中最常见, 是导致男性癌症死亡的第六大原因, 近年中国前列腺癌的发病率和死亡率逐渐上升^[1]。目前, 前列腺癌的治疗措施包括手术、化疗、放疗和靶向治疗, 但前列腺癌发生发展的具体分子机制尚未完全明确, 仍缺乏有效的治疗策略。

2 miRNA 简介

microRNA (miRNA) 是一组内源性非编码功能 RNA, 长度约为 18~25 个核苷酸, 通常由位于基因间区和内含子基因区域的 DNA 区域转录而来^[2]。miRNA 从初始加工到最终成熟, 均由 RNA 聚合酶 II 转录。然后, 在细胞核中将 pri-miRNA 裂解为茎环前体 miRNA (pre-miRNA), 之后在细胞质中 pre-miRNA 被 Dicer 酶处理并与 Argonaute (AGO)

蛋白结合, 形成沉默复合物 (RISC)。组装到 RISC 复合物中的成熟 miRNA 通常与靶 mRNA 的 3' UTR 区域结合, 并且通常抑制蛋白质翻译^[3]。

3 miRNA 与前列腺癌

在多种癌症中 miRNA 表达异常极其常见。近年来利用基因芯片、qRT-PCR 等高通量技术可以证实大多数肿瘤中 miRNA 表达失调^[4]。在临床上 miRNA 被证实可应用于肿瘤的预测和诊断、监测肿瘤的复发情况。因不同国家和地区人群的生活方式、生存环境、医疗护理的获得以及遗传背景有较大差异, 其所在地的前列腺癌发病率也不相同, 近年来中国前列腺癌的发病率和死亡率逐渐上升。尽管常规 PSA 检测在早期检测方面取得了显著的进步, 但 PSA 可能会因感染、炎症或良性前列腺增生 (BPH) 而波动, 从而导致高假阳性率^[5]。

目前, 用于前列腺癌早期检测和随访的现有生物标志物较少, 这导致其难以早期诊断、缺乏及时治疗 and 预后不良。大量的研究

【作者简介】陈立新 (1992-), 硕士研究生学历, 现任职于广东医科大学附属医院泌尿外科研究室, 从事泌尿系肿瘤研究。

证明, miRNA 可通过调节细胞代谢、分化、发育和凋亡等生物学过程, 进而在前列腺癌中扮演原癌基因的角色或抑癌基因的角色^[6]。Ilknur Suer MS 等使用 miRNA 芯片分析了 20 例复发性和 20 例非复发性前列腺癌患者的 miRNA 表达, 通过进一步的 qRT-PCR 分析, 证实了在复发性前列腺癌中 miR-424 的显著下调和 miR-572 的显著上调^[7]。大量 miRNA 在人类基因组中被挖掘与探索, 其中大多数在包括前列腺癌的癌细胞和人类肿瘤中失去了调控。miRNA 生物通路发生突变、转录调控的失控以及表观遗传学的改变可能单独或更有可能共同促进 miRNA 在肿瘤发生发展中的作用^[8]。例如, Chen 等通过 qRT-PCR 检测前列腺癌组织 (52 例) 和癌旁组织 (52 例) 中的 MiRNA-215-5p, 并分析 miRNA-215-5p 与前列腺癌病理分期及总生存期的关系, 发现 miRNA-215-5p 在前列腺癌组织和细胞系中低表达, 且低表达 miRNA-215-5p 与前列腺癌患者预后差密切相关, 而 PGK1 在前列腺癌组织和细胞系中表达上调, 其高表达与前列腺癌患者预后差密切相关, 提示 miRNA-215-5p 可以通过靶向下调 PGK1 来缓解前列腺癌的恶性进展^[9]。在不同癌症患者和健康人的生物体液中 (包括血清、血浆、尿液等), miRNA 的差异表达已经被诸多报道。因此, 通过 miRNA 确定新的生物标志物, 可以帮助预测患者的结果并改善预后。Wang 等从血液和尿液中分离出的某些外泌体 miRNA, 如 miR-375、miR-21 和 -miR141 差异表达明显, 具有区分前列腺癌与健康个体的能力, 并与肿瘤分期和转移风险相关^[10]。而 Thomas Stefan Worst 等人研究证明 miR-99b-5p 在前列腺癌组织细胞外囊泡中的表达明显高于良性组织。此外, 前列腺癌患者血浆来源的细胞外囊泡中 miR-10a-5p ($p = 0.018$) 和 miR-29b-3p ($p = 0.002$) 过表达, 但在相应的组织样本中, miRNA 表达没有明显差异。因此, 细胞外囊泡中的 miR-10a-5p 和 miR-29b-3p 可以作为潜在的前列腺癌检测标志物^[11]。既往有研究表明 miRNA 相关治疗可能提高前列腺癌化疗的疗效。如 mCRPC 患者在接受阿比特龙和多西他赛治疗后血浆中的 miR-141-3p 和 miR-375-3p 水平降低, 进一步研究发现高水平的 miR-141-3p 和 miR-375-3p 与 mCRPC 患者较短的总生存期 (OS) 显著相关^[12]。miRNA 在前列腺癌化疗药中具有重要作用, 深入研究这一机制意义重大。

4 结论

miRNA 作为一种小分子的核苷酸非编码 RNA, 以

mRNA 为靶点降低蛋白表达, 参与细胞增殖、分化、发育和凋亡等生物学过程, 它们在包括前列腺癌在内的多种疾病中起着重要作用。尽管近年来研究进展显著, 对前列腺癌与 miRNA 之间的关系仍不完全了解, miRNA 的临床应用仍存在很多问题, 如很少有研究明确提出一种特定的 miRNA 作为生物标志物。因此, 需要进一步研究明确 miRNA 在前列腺癌中的具体调控机制, 为选择合适的 miRNA 生物标志物和特异性更高的 miRNA 相关药物提供坚实基础。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019(01):7-37.
- [2] Chitwood DH, Timmermans MCP. Small RNAs are on the move[J]. *Nature*, 2010(7314):415-419.
- [3] Bohnsack MT. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs[J]. *RNA*, 2004(02):185-191.
- [4] Asada K, Kobayashi K, Joutard S, et al. Uncovering prognosis-related genes and pathways by Multi-Omics analysis in lung cancer[J]. *Biomolecules*, 2020(04):524.
- [5] Dall'Era, MA. Active surveillance for early-stage prostate cancer[J]. *Cancer*, 2008(08):1650-1659.
- [6] Tutar Y. miRNA and cancer. Computational and experimental approaches[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2014(05):429.
- [7] Suer I, Guzel E, Karatas OF, et al. MicroRNAs as prognostic markers in prostate cancer[J]. *The Prostate*, 2018(03):265-271.
- [8] Brown J A, Bourke E. Practical bioinformatics analysis of miRNA data using online tools[J]. *Methods Mol Biol*, 2017(09):195-208.
- [9] Chen, J, Xu LF, Hu HL, et al. MiRNA-215-5p alleviates the metastasis of prostate cancer by targeting PGK1[J]. *European review for medical and pharmacological sciences*, 2020(02): 639.
- [10] Wang J, Ni J, Beretov J, et al. Exosomal microRNAs as liquid biopsy biomarkers in prostate cancer[J]. *Crit. Rev Oncol Hematol*, 2020(05):102860.
- [11] Stuopelyte K, Daniunaite K, Bakavicius A, et al., The utility of urine-circulating miRNAs for detection of prostate cancer[J]. *British Journal of Cancer*, 2016(06): 707-715.
- [12] Zedan AH, Osther PJS, Assenholt J, et al. Circulating miR-141 and miR-375 are associated with treatment outcome in metastatic castration resistant prostate cancer[J]. *Scientific Reports*, 2020(01):227.