

·综述·

MicroRNA 在去势抵抗性前列腺癌中的研究进展

张斌¹, 杨文博¹, 吴佳慧¹, 崔洁^{2*}

(1. 西安医学院 研究生院, 陕西 西安 710000;

2. 西安医学院第一附属医院 全科医学科, 陕西 西安 710000)

摘要: 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是男性生殖系最常见的恶性肿瘤之一, 主要通过雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT), 然而大多数患者 ADT 后最终会进展为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)。近年来, 微小RNA (microRNA, miRNA) 被发现与 CRPC 的发生和发展密切相关, 其对代谢重塑、表观遗传学修饰、雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和一些非 AR 相关通路都有着直接或间接的影响。此外, miRNA 的异常表达可成为 CRPC 肿瘤预测预后及疗效评价的强力标志物, 并且在逆转 CRPC 患者耐药中展示出巨大的潜力。本文将对 miRNA 与 CRPC 有关研究的最新进展作一综述。

关键词: 去势抵抗性前列腺癌; 微小RNA; 调控机制; 预后; 耐药

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2023)04-0039-07

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2023.04.08

Advances in MicroRNA in castration-resistant prostate cancer

Zhang Bin¹, Yang Wenbo¹, Wu Jiahui¹, Cui Jie²

1. Graduate School of Xi'an Medical College, Xi'an, Shanxi 710021, China;

2. Department of General Practice, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710003, China

Corresponding author: Cui Jie, E-mail: cuicui780204@163.com

Abstract: Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignant tumor in the male reproductive system, which is primarily treated with androgen deprivation therapy (ADT). However, most patients with PCa will eventually develop castration-resistant prostate cancer (CRPC) after ADT therapy. In recent years, microRNA (miRNA) have been found to be closely related to the occurrence and progression of CRPC and have direct or indirect effects on its metabolic reprogramming, epigenetics modification, androgen receptor (AR), and some non-AR-related pathways. In addition, their abnormal expression can serve as powerful biomarkers for predicting patient prognosis and drug efficacy, particularly showing great potential in reversing drug resistance for CRPC patients. This article aims to review the latest research progress on miRNA in relation to CRPC.

Keywords: Castration-resistant prostate cancer; MicroRNA; Regulatory mechanism; Prognosis; Resistance

去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 指经过持续雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 后疾病依然进展的前列腺癌 (prostate cancer, PCa)^[1]。CRPC 发生机制复杂, 难以治愈且侵袭性极强, 是目前临床研究的主要挑战。微小RNA (MicroRNA, miRNA) 在 CRPC 发生发展中的重要机制雄激素受体 (androgen receptor, AR) 通路中扮演了重要角

基金项目: 西安市科技计划项目 (21YXYJ0128)

*通信作者: 崔洁, E-mail: cuicui780204@163.com

色, 现已成为 CRPC 治疗的研究热门靶点。此外, miRNA 也存在于越来越多的非 AR 相关调控机制中, 如代谢重塑、表观遗传学修饰和一些非 AR 相关通路等逐渐成为 CRPC 的新标志。因此, 本文通过总结近年来与 CRPC 有关的 miRNA 最新研究进展, 分析其作用机制, 评估其预测预后、逆转耐药的能力, 为 CRPC 的研究及诊治提供新思路。

1 miRNA 概述

miRNA 是一种短非编码单核糖核酸分子, 可通

过互补结合靶向基因信使RNA (messenger RNA, mRNA) 3'非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR), 从而导致靶基因mRNA降解或抑制翻译^[2]。既往研究证实, miRNA在肿瘤细胞和正常组织间存在差异, 可影响血管生成、肿瘤形成和转移以及癌症进展, 且涉及几乎所有细胞的增殖、分化、迁移、凋亡和代谢等关键过程^[3-4]。miRNA在组织和生物体液中具有稳定性, 易与现已成熟的分析方法结合。因此, 肿瘤组织、血液和尿液中表达的异常水平的miRNA是预测预后或评价CRPC患者治疗疗效的有前景的生物标志物。

2 miRNA在CRPC中的作用机制

miRNA可通过多种机制参与ADT和CRPC发展, 并参与AR相关细胞增殖、癌细胞存活、凋亡或上皮间质转化等多种发病途径。miRNA在CRPC中的主要作用机制包括代谢重塑、表观遗传学修饰、AR相关与非AR相关途径。

2.1 代谢重塑 代谢重塑(也称代谢重编程)是恶性肿瘤的共同标志, 涉及糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等代谢途径, 与肿瘤增殖、转移和耐药性密切联系^[5]。糖代谢异常是目前CRPC代谢研究的热点。甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)在糖酵解依赖的能量供应中起着核心作用。EBRON等^[6]研究发现, miR-644a的表达通过直接靶向原癌基因*C-MYC*、蛋白激酶B、胰岛素样生长因子1受体和GAPDH的表达来抑制瓦氏效应(Warburg effect)和癌细胞增殖。miR-361-5p直接结合转录因子特异性蛋白1(specificity protein 1, Sp1)mRNA的3'-UTR逆转录Sp1, 从而以Sp1依赖性方式抑制CRPC细胞生长和糖代谢^[7]。固醇调节元件结合蛋白1(sterol-regulatory element binding proteins-1, SREBP-1)是脂肪生成和脂质代谢的主要转录因子, miR-21失活通过下调胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS 1)介导的转录和诱导细胞衰老来降低PCa细胞中SREBP-1、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)和乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)的水平。相反, miR-21过表达增加细胞增殖和迁移, 以及PCa细胞中IRS 1、SREBP-1、FASN和ACC的水平^[8]。恶性肿瘤细胞通常会上调线粒体功能和氧化磷酸化使糖酵解率升高, 以便在营养有限的微环境中生长。而miR-378a通过靶向葡

萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)mRNA, 在转化过程中GLUT1的表达减少, 使PCa细胞切换到更快速糖酵解速率^[9]。这表明, 与其他癌症不同, PCa细胞可能不会切换到线粒体呼吸来重新平衡它们的能量需求, 葡萄糖摄取/代谢可作为PCa的独特治疗靶点。代谢表型随着癌症的发展而发展, 并在治疗抵抗和转移的背景下出现新的代谢依赖性, 未来的研究应进一步探索这些新出现的代谢重塑, 相关通路蛋白则有望成为新的治疗靶点。miRNA在CRPC代谢重塑中的作用机制见表1。

表1 miRNA在CRPC代谢重塑中的作用机制

miRNAs	表达	机制	文献来源
miR-644a	下调	表达IGF-1R和GAPDH, 抑制瓦氏效应(Warburg effect)	EBRON等 ^[6]
miR-361-5p	下调	通过抑制Sp1/PKM2轴, 抑制需氧糖酵解	LING等 ^[7]
miR-21	下调	激活SREBP-1、FASN、ACC, 促进脂肪生成和脂质代谢	KANAGASABAI等 ^[8]
miR-378a	下调	减少GLUT1的表达, 加快糖酵解速率	CANNISTRACI等 ^[9]

注: IGF-1R为胰岛素样生长因子1受体; GAPDH为甘油醛-3-磷酸脱氢酶; Sp1为特异性蛋白1; PKM2为丙酮酸激酶M2; SREBP-1为固醇调节元件结合蛋白1; FASN为脂肪酸合成酶; ACC为乙酰辅酶A羧化酶; GLUT1为葡萄糖转运蛋白1。

2.2 表观遗传学修饰 表观遗传学修饰与肿瘤的发生、发展密切相关, 主要通过DNA甲基化, 组蛋白去甲基化等方式对基因功能和表达水平进行调控, 从而影响肿瘤进展。DNA甲基化异常是驱动癌症发生、发展的重要表观遗传修饰之一。SUN等^[10]通过spearman相关分析发现6个miRNAs(miR-660-5p、miR-365a-3p、miR-193b-3p、miR-193a-3p、miR-let-7d-5p、miR-27a-3p)与铁代谢相关基因溶酶体相关膜蛋白2(lysosomal associated membrane protein 2 gene, *LAMP2*)显著相关, 并导致*LAMP2*启动子甲基化水平显著降低, 在PCa免疫浸润中发挥重要作用。肿瘤蛋白D52同源异构体1(the tumor protein D52 isoform 1, TPD 52-IF 1)是调节神经内分泌转化的蛋白, miRNA-3687和miR-4417的过表达显著降低了雄激素不敏感细胞中TPD 52-IF 1的表达, 在激素敏感性PCa的耐药进展中起关键作用^[11]。miR-29b-3p可通过影响B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, BCL-2)凋亡家族蛋白的表达, 抑制前列腺癌细胞22Rv1的增殖、迁移和侵袭, 促进细胞凋亡^[12]。组蛋白去甲基化是一种新兴的重要表观遗传

染色质修饰,通常被称为表观遗传调控因子。TANG等^[13]发现赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶1B(lysine-specific histone demethylase 1B, KDM1B)在PCa组织中异常高表达,并与PCa患者的不良预后相关,KDM1B蛋白水平升高与PCa细胞中miR-215水平降低相关,它促进AR在前梯度蛋白2(anterior gradient-2, AGR2)启动子上的招募,并在该位点上使组蛋白H3第4位赖氨酸的二甲基化修饰去甲基化。上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤发生过程中的关键步骤,miR-644a通过直接靶向EMT促进因子锌指E盒结合蛋白1(zinc finger E-box binding protein 1, ZEB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶6(cyclin-dependent kinase 6, cdk 6)和锌指蛋白转录因子(Snail)来调节EMT^[6]。miRNA在CRPC表观遗传学修饰中的作用机制见表2。

表2 miRNA在CRPC表观遗传学修饰中的作用机制

miRNAs	表达	机制	文献来源
miR-644a	下调	上调ZEB1、cdk6、Snail,促进EMT	EBRON等 ^[6]
miR-660-5p、 miR-365a-3p、 miR-193b-3p、 miR-193a-3p、 miR-let-7d-5p、 miR-27a-3p	上调	降低LAMP2启动子甲基化水平	SUN等 ^[10]
miRNA-3687、 miR-4417	上调	降低了雄激素不敏感细胞中TPD 52-IF 1,促进神经内分泌转化	VENZ等 ^[11]
miR-29b-3p	上调	诱导BCL-2凋亡家族蛋白的表达	ZHAO等 ^[12]
miR-215	下调	诱导组蛋白去甲基化酶KDM1B的表达	TANG等 ^[13]
miR-375	上调	上调N-cadherin、Vimentin、MMP7、MMP9和BCL-2,促进EMT	KURNIAWAT等 ^[33]

注:ZEB1为锌指E盒结合蛋白1;cdk6为细胞周期蛋白依赖性激酶6;Snail为锌指蛋白转录因子;EMT为上皮细胞-间充质转化;LAMP2为溶酶体相关膜蛋白2 TPD 52-IF 1为肿瘤蛋白D52同源异构体1;BCL-2为B淋巴细胞瘤-2;KDM1B为赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶1B;N-cadherin为神经性-钙黏附蛋白;Vimentin为波形蛋白;MMP7为基质金属蛋白酶7;MMP9为基质金属蛋白酶9。

2.3 AR相关通路 AR是由AR基因产生的雄激素激活类固醇激素受体。AR信号通路由雄激素与AR结合后启动,然后与热休克蛋白90(heat shock protein, HSP90)分离并形成AR二聚体,引起其转位入核^[14]。现已鉴定出至少20种AR剪切变异体,其

中AR剪切变异体7(ARvariants 7, AR-V7)是研究最广泛的AR变体^[15]。AR基因突变在PCa早期较为罕见,但在CRPC中常见,尤其是经过系统激素治疗后的晚期PCa。AR信号传导异常是CRPC发生、发展的基础,而miRNA被认为是AR信号传导轴的靶点或介质,在增强和维持AR信号传导中发挥核心作用。因此,通过生物信息学分析或临床样本检测识别CRPC相关miRNA对于开发潜在治疗靶点非常重要。AR mRNA含有长3'-UTR,AR信号通路或AR表达极有可能受到一系列miRNA的影响。miR-378通过抑制PCa细胞中在AR信号转导途径中充当下游因子的激肽释放酶(kallikrein, KLK)基因家族(KLK2、KLK4、KLK6和KLK14)的活性,进一步促进肿瘤细胞凋亡,而不损害正常组织^[16]。miR-346和miR-361-3p可正性调节AR-V7水平^[17]。三结构域蛋白家族24(tripartite motif-containing proteins family 24, TRIM24)是晚期CRPC的癌基因,长链非编码RNA 00963可直接与CRPC细胞中的miR-655结合,并抑制其与TRIM24 mRNA的相互作用,通过增强TRIM24表达促进细胞增殖。TRIM24的表达可通过磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(protein serine threonine kinase, AKT)途径激活AR,促进CRPC的发生。同时,TRIM24是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基α(phosphoinositide-3-kinase catalytic alpha polypeptide, PIK3CA)基因的转录调节因子,而PIK3CA和EGFR对PCa中PI3K/AKT通路激活具有协同作用^[18]。此外,AKTAN等^[19]在CRPC细胞中鉴定出两种与CRPC细胞的AR蛋白的表达水平有关的miRNAs(miR-625-5p和miR-874-3p),但具体机制有待阐明。miR-149可以靶向PI3K/AKT1信号通路的关键调控因子AKT1蛋白,降低PI3K/AKT1信号通路的功能活性,从而通过交互抑制活性进行交叉调节导致AR信号通路增强,引起CRPC细胞迁移、侵袭和耐药^[20]。miRNA在CRPC AR相关通路中的作用机制见表3。

2.4 非AR相关通路 近年来,研究者们发现了一些CRPC中非AR相关途径通路。例如,ASAI等^[21]发现ADT抑制了miR-15b-5p的表达,后者可直接与胆碱能受体毒蕈碱3(cholinergic receptor muscarinic 3, CHRM3)结合,从而抑制CHRM3刺激引起的YES相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)激活,

通过 miR-15b-5p/CHRM3/YAP 信号轴促进 PCa 的去势抵抗性增长。LO 等^[22]证明了 miR-128 和 miR-101 作为多个癌症干细胞基因 (如 B 细胞特异莫洛尼白血病病毒插入位点 1、NANOG 和 SRY-box 转录因子 2) 的特异性 miRNAs, 其周转的加速可以通过 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 1 (Janus kinase/signal transduction and transcriptional activator 1, JAK-STAT1) 信号通路促进 PCa 获得干性特征。此外, miR-506-3p 通过 S100 钙结合蛋白 A9 (S100 calcium binding protein A9, S100A9) /环状 RNA 中线 1 (Circular RNA midline-1, *circMID1*) /miR-506-3p/中线 1 (Midline 1, *MID1*) 轴, 导致 PCa 细胞中 *MID1* 表达增加并加速肿瘤进展^[23]。miRNA 在 CRPC 非 AR 相关通路中的作用机制见表 4。

表 3 miRNA 在 CRPC AR 相关通路中的作用机制

miRNAs	表达	机制	文献来源
miR-378	上调	抑制 AR 下游因子 <i>KLK</i> 基因家族 (<i>KLK2</i> 、 <i>KLK4</i> 、 <i>KLK6</i> 和 <i>KLK14</i>)	YU 等 ^[16]
miR-346、miR-361-3p	上调	正性调节 AR-V7 水平	ZHANG 等 ^[17]
miR-655	下调	通过 PI3K/AKT 途径激活 AR	BAI 等 ^[18]
miR-625-5p、miR-874-3p	上调	与 AR 表达水平有关, 但机制不明	AKTAN 等 ^[19]
miR-149	上调	靶向 AKT1 蛋白, 降低 PI3K/AKT1 信号通路, 交叉调节 AR 通路	ZHAO 等 ^[20]
miR-8080	上调	抑制 AR-V7	LIU ^[35]

注: AR 为雄激素受体; *KLK* 为激肽释放酶; AR-V7 为 AR 剪切变异体 7; PI3K 为磷脂酰肌醇 3 激酶; AKT 为蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶。

表 4 miRNA 在 CRPC 非 AR 相关通路中的作用机制

miRNAs	表达	机制	文献来源
miR-15b-5p	下调	miR-15b-5p/CHRM3/YAP	ASAI 等 ^[21]
miR-128、miR-101	上调	JAK-STAT1	LO 等 ^[22]
miR-506-3p	上调	S100A9/ <i>circMID1</i> /miR-506-3p/ <i>MID1</i>	GAO 等 ^[23]
miR-375	上调	PTPN4/STAT3	GAN 等 ^[32]

注: CHRM3 为胆碱能受体毒蕈碱 3; YAP 为 YES 相关蛋白; JAK-STAT1 为 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子 1; S100A9 为 S100 钙结合蛋白 A9; *circMID1* 为环状 RNA 中线 1; *MID1* 为中线 1; PTPN4 为蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 4 型; STAT3 为信号传导及转录激活蛋白 3。

3 miRNA 在 CRPC 预后中的作用

在 CRPC 患者中, 由于低分化或神经内分泌分化的 PCa 通常显示低水平的血清前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA), 因此 PSA 并不是预测预后或治疗疗效的适当标志物, 而 miRNA 在生物体液中相对稳定, 易于测量, 耐储存, 可以作为一种替代指标。由于单个 miRNA 可以调节多个基因甚至多个信号传导途径, 所以也可有效地分期, 预测预后, 对治疗作出反应^[24]。外泌体富含 miRNA, 具有预测侵袭或局部转移的潜力, 并且可以区分正常、良性前列腺增生和侵袭性 PCa^[25]。HUANG 等^[26]通过对 100 名 CRPC 患者随访, 结果表明高水平 miR-1290 和 miR-375 与 CRPC 患者的较差的总生存期 (overall survival, OS) 相关 ($P < 0.004$)。BENOIST 等^[27]的研究通过多变量 Cox 回归分析发现, miR-375、miR-3687 和 PSA 浓度较高时, 显示出较短疾病进展时间, 能够独立预测疾病进展。研究还确定了 miR-3687 作为评估 CRPC 患者恩扎卢胺治疗缓解效果的新型预后标志物, 进一步证实了 miR-375 在预测疾病预后方面的重要性。此外, ZEDAN 等^[28]队列研究发现 miR-141-3p 和 miR-375-3p 的高基线水平与较短的放射学进展时间显著相关, 并且高水平的 miR-141-3p 和 miR-375-3p 与较短的 OS 显著相关, 这表明 miR-141-3p 和 miR-375-3p 的血浆水平可以预测多西他赛或阿比特龙治疗的转移性 CRPC 患者的进展时间。

尿液是仅次于血液的第二大常规用于疾病诊断的生物流体, 其 miRNA 在 CRPC 表达失调已被证实。此外, 尿液的新检测技术革新极大提升了尿液 miRNA 的检测能力, 使其作为生物标志物在肿瘤诊断、分期、疗效评估、预后判断等方面具有重要价值^[29]。FREDSDØE 等^[30]建立了一个新的 logit 模型 (*pCaP*), 包括 5 个尿 miRNAs (miR-151a-5p, miR-204-5p, miR-222-3p, miR-23b-3p 和 miR-331-3p) 和 PSA, 用于预测根治性前列腺切除术后的生化复发 (biochemical recurrence, BCR)。该模型显著预测了 BCR 的时间且 *pCaP* 评分与已确定的临床风险分层列线图成正相关。因此, 该模型在未来可能用于改善 PCa 风险分层, 并指导更个性化的治疗决策。类似研究中, SNIPAITEIENE 等^[31]创建的 miR-148a、miR-365、miR-375 和 miR-429 联合血 AR 水平在预测醋酸阿比特龙治疗 CRPC 疗效时表现优异。miRNA 在 CRPC 预后中的作用见表 5。

表5 miRNA在CRPC预后中的作用

miRNAs	评价指标	来源	队列数	文献来源
miR-1290、 miR-375	OS	血浆外泌体	100例肿瘤	HUANG等 ^[26]
miR-375、 miR-3687	PFS	全血	40例肿瘤	BENOIST等 ^[27]
miR-141-3p、 miR-375-3p	OS	血浆	84例肿瘤	ZEDAN等 ^[28]
miR-151a-5p、 miR-204-5p、 miR-222-3p、 miR-23b-3p、 miR-331-3p	PFS	尿液	215例肿瘤	FREDSØE等 ^[30]
miR-375、 miR-429	PFS	尿液	100例肿瘤	SNIPAITIENE等 ^[31]
miR-148a	OS	尿液	100例肿瘤	SNIPAITIENE等 ^[31]

注: OS为总生存期, PFS为无进展生存期。

4 miRNA在逆转CRPC患者耐药中的作用

尽管目前针对PCa的靶向药物已经极大地改善了PCa患者的预后, 但患者不可避免地产生耐药性。因此, 如何逆转CRPC患者耐药, 增强药物敏感性是研究者在治疗上所关注的问题。

恩扎卢胺是第二代AR小分子抑制剂, 是临床常用的内分泌治疗药物, 通过与AR结合阻止受体核转位, 从而灭活雄激素信号传导。然而, 大多数使用者最终会发展为对恩扎卢胺耐药, 受益颇微。GAN等^[32]研究表明, miR-375通过蛋白酪氨酸磷酸酶非受体4型 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 4, PTPN4) /信号传导及转录激活蛋白3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 通路促进PCa进展和恩扎卢胺耐药。重要的是, 研究发现载有特异性反义磷酸二酯形态寡核苷酸寡聚体的人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cell, HucMSC) 衍生的外泌体通过抑制miR-375, 直接干扰PTPN4的表达, 下调STAT3, 最终显著逆转了异常表达的miR-375。结果表明, miR-375可以作为CRPC一种新的治疗靶点, HucMSC衍生的外泌体可以作为一种安全有效的基因治疗载体。此外, 外源let-7c的靶向治疗不仅可以有效地抑制癌细胞, 还可以抑制相关的间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC), 这是一种有吸引力的治疗方法, 可以有效地防止CRPC的复发和转移。KURNIAWATI等^[33]研究证实了miR-let-7c

在拮抗CRPC样细胞的细胞增殖和迁移中的肿瘤抑制功能, 并且还提供了首个证据证明使用MSC来源的外来体作为外源let-7c载体减弱CRPC侵袭性的可行性。犀草素是一种具有抗氧化特性的黄酮类化合物, 可通过上调miR-8080, 抑制AR-V7的表达, 有效抑制CRPC进展, 并且增强恩扎卢胺对22Rv1异种移植瘤的治疗效果^[34]。LIU等^[35]研究表明, miR-361-3p可以通过抑制AR-V7和丝氨酸/苏氨酸激酶 (MAPK interacting serine/threonine kinase, MKNK) 相互作用的MKNK2表达最大限度地提高恩扎卢胺敏感性。通过干预这些新鉴定的恩扎卢胺/miR-361-3p/AR-V7、恩扎卢胺/miR-361-3p/MKNK2信号通路, 有助于推动新型治疗方法的研发。迄今为止, miR-215、miR-34a、miR-198、miR-513a-5p也被发现在逆转ADT耐药和提高靶向药物敏感性方面发挥关键作用^[13, 36-38]。miRNA药物相比传统内分泌治疗和放疗, 可以明显降低CRPC患者的去势抵抗性与耐药性, 且无放疗副作用, 是有效、安全、有前景的新型治疗方法。具有逆转耐药潜力的miRNAs见表6。

表6 具有逆转耐药潜力的miRNAs

miRNAs	作用	文献来源
miR-644a	增加恩扎卢胺治疗敏感性	EBRON等 ^[6]
miR-215	通过抑制KDM1B, 克服恩扎卢胺耐药性	TANG等 ^[13]
miR-375	促进恩扎卢胺耐药	GAN等 ^[32]
miR-let-7c	减弱CRPC侵袭性	KURNIAWATI等 ^[33]
miR-8080	增强了恩扎卢胺对CRPC的治疗效果	NAIKI-ITO等 ^[34]
miR-361-3p	提高恩扎卢胺敏感性	LIU等 ^[35]
miR-34a	抑制CRPC细胞PC-3增殖, 促进其凋亡, 抑制异种CRPC生长	WANG等 ^[36]
miR-198	抑制恩扎卢胺耐药的CRPC细胞的生长	CHEN等 ^[37]
miR-513a-5p	抑制PD-L1的表达, 从而对NK细胞的免疫监测产生负面影响	TANG等 ^[38]

注: KDM1B为赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶1B; CRPC为去势抵抗性前列腺癌; PC-3为人前列腺癌细胞; PD-L1为程序性死亡受体-配体1; NK为自然杀伤细胞。

5 展望

ADT治疗在PCa初期颇具成效, 但进展至去势抵抗性状态仍是目前临床和科学研究所面临的严峻挑战。经过对近年来对miRNA相关的研究进行整理和分析发现, 一些异常表达的miRNAs在CRPC的

发生机制、预测预后和治疗方面同时呈现出潜力,例如 miR-375、miR-644a、miR-215、miR-8080 和 miR-361-3p 等。进一步对这些 miRNAs 的机制进行全面且深入研究,阐明上下游调控通路,明确它们与 CRPC 发展间的复杂调控网络,将有助于开发出针对肿瘤代谢和表观遗传特征改变的新治疗策略,同时可以为监测 CRPC 患者疾病进展和评价预后,提供新颖、准确的生物标志物。

参考文献

- [1] SATHIANATHEN NJ, KONETY BR, CROOK J, et al. Landmarks in prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2018, 15(10): 627–642.
- [2] RAMIREZ-GARRASTACHO M, BERGE V, LINÉ A, et al. Potential of miRNAs in urinary extracellular vesicles for management of active surveillance in prostate cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(3): 492–501.
- [3] TOKUMARU Y, TAKABE K, YOSHIDA K, et al. Effects of MIR143 on rat sarcoma signaling networks in solid tumors: A brief overview [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(4): 1076–1083.
- [4] PEDROZA-TORRES A, ROMERO-CÓRDOBA SL, JUSTO-GARRIDO M, et al. MicroRNAs in tumor cell metabolism: roles and therapeutic opportunities [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:1404.
- [5] SUN L, ZHANG H, GAO P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer [J]. *Protein Cell*, 2022, 13(12): 877–919.
- [6] EBRON JS, SHANKAR E, SINGH J, et al. MiR-644a disrupts oncogenic transformation and warburg effect by direct modulation of multiple genes of tumor-promoting pathways [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(8): 1844–1856.
- [7] LING Z, LIU D, ZHANG G, et al. miR-361-5p modulates metabolism and autophagy via the Sp1-mediated regulation of PKM2 in prostate cancer [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1621–1628.
- [8] KANAGASABAI T, LI G, SHEN TH, et al. MicroRNA-21 deficiency suppresses prostate cancer progression through downregulation of the IRS1-SREBP-1 signaling pathway [J]. *Cancer Lett*, 2022, 525:46–54.
- [9] CANNISTRACI A, HASCOET P, ALI A, et al. MiR-378a inhibits glucose metabolism by suppressing GLUT1 in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2022, 41(10): 1445–1455.
- [10] SUN C, ZHANG N, HU Q, et al. Ferroptosis-related prognostic gene lamp2 is a potential biomarker differentially expressed in castration resistant prostate cancer [J]. *Dis Markers*, 2023, 2023:8295113.
- [11] VENZ S, JUNKER H, ULTSCH E, et al. Identification of the Regulatory Targets of miR-3687 and miR-4417 in Prostate Cancer Cells Using a Proteomics Approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10565.
- [12] ZHAO J, MA X, XU H. miR-29b-3p inhibits 22Rv1 prostate cancer cell proliferation through the YWHAE/BCL-2 regulatory axis [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(2): 289.
- [13] TANG D, HE J, DAI Y, et al. Targeting KDM1B-dependent miR-215-AR-AGR2-axis promotes sensitivity to enzalutamide-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29(5): 543–557.
- [14] FERNANDES RC, HICKEY TE, TILLEY WD, et al. Interplay between the androgen receptor signaling axis and microRNAs in prostate cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(5): R237–R257.
- [15] SHARP A, COLEMAN I, YUAN W, et al. Androgen receptor splice variant-7 expression emerges with castration resistance in prostate cancer [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 192–208.
- [16] YU KJ, JI DY, HSIEH ML, et al. EPA modulates KLK genes via miR-378: a potential therapy in prostate cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11):2813.
- [17] ZHANG T, KARSH LI, NISSENBLATT MJ, et al. Androgen Receptor Splice Variant, AR-V7, as a Biomarker of Resistance to Androgen Axis-Targeted Therapies in Advanced Prostate Cancer [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18(1): 1–10.
- [18] BAI M, HE C, SHI S, et al. Linc00963 promote cell proliferation and tumor growth in castration-resistant prostate cancer by modulating miR-655/TRIM24 axis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:636965.
- [19] AKTAN Ç, ÇAL Ç, KAYMAZ B, et al. Functional roles of miR-625-5p and miR-874-3p in the progression of castration resistant prostate cancer [J]. *Life Sci*, 2022, 301: 120603.
- [20] ZHAO J, LI Q, FENG B, et al. MicroRNA-149 inhibits cancer cell malignant phenotype by regulating Akt1 in C4-2 CRPC cell line [J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(6): 258.
- [21] ASAI S, GOTO Y, TANIGAWA K, et al. MiR-15b-5p inhibits castration-resistant growth of prostate cancer cells by targeting the muscarinic cholinergic receptor CHRM3 [J]. *FEBS Lett*, 2023, 597(8): 1164–1175.
- [22] LO UG, CHEN YA, CEN J, et al. The driver role of JAK-STAT signalling in cancer stemness capabilities leading to new therapeutic strategies for therapy- and castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(8): e978.
- [23] GAO F, XU Q, TANG Z, et al. Exosomes derived from myeloid-derived suppressor cells facilitate castration-resistant prostate cancer progression via S100A9/circMID1/miR-506-3p/MID1 [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 346.
- [24] KONOSHENKO MY, BRYZGUNOVA OE, LAKTIONOV PP. miRNAs and androgen deprivation therapy for prostate cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021,

- 1876(2): 1886-25.
- [25] RODRÍGUEZ M, BAJO-SANTOS C, HESSVIK NP, et al. Identification of non-invasive miRNAs biomarkers for prostate cancer by deep sequencing analysis of urinary exosomes [J]. *Mol Cancer*, 2017,16(1): 156.
- [26] HUANG X, YUAN T, LIANG M, et al. Exosomal miR-1290 and miR-375 as prognostic markers in castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2015,67(1): 33-41.
- [27] BENOIST GE, VAN OORT IM, BOERRIGTER E, et al. Prognostic value of novel liquid biomarkers in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide: a prospective observational study [J]. *Clin Chem*, 2020,66(6): 842-851.
- [28] 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]. *Sci Rep*, 2020,10(1): 227.
- [29] 蔡远艳, 司明君, 刘婷, 等. 尿液 miRNA 标志物检测在肿瘤中的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2022,49(14): 753-756.
- [30] FREDSE J, RASMUSSEN AKI, MOURITZEN P, et al. A five-microRNA model (pCaP) for predicting prostate cancer aggressiveness using cell-free urine [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(9): 2558-2567.
- [31] SNIPAITIENE K, BAKAVICIUS A, LAZUTKA JR, et al. Urinary microRNAs can predict response to abiraterone acetate in castration resistant prostate cancer: A pilot study [J]. *Prostate*, 2022,82(4): 475-482.
- [32] GAN J, LIU S, ZHANG Y, et al. MicroRNA-375 is a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer through the PTPN4/STAT3 axis [J]. *Exp Mol Med*, 2022,54(8): 1290-1305.
- [33] KURNIAWATI I, LIU MC, HSIEH CL, et al. Targeting castration-resistant prostate cancer using mesenchymal stem cell exosomes for therapeutic MicroRNA-let-7c delivery [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022,27(9): 256.
- [34] NAIKI-ITO A, NAIKI T, KATO H, et al. Recruitment of miR-8080 by luteolin inhibits androgen receptor splice variant 7 expression in castration-resistant prostate cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2020,41(8): 1145-1157.
- [35] LIU B, SUN Y, TANG M, et al. The miR-361-3p increases enzalutamide (Enz) sensitivity via targeting the ARv7 and MKNK2 to better suppress the Enz-resistant prostate cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2020,11(9): 807.
- [36] WANG Z, CHEN C, TAO Y, et al. Ultrasound-induced microbubble cavitation combined with miR-34a-loaded nanoparticles for the treatment of castration-resistant prostate cancer [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021,17(1): 78-89.
- [37] CHEN L, SUN Y, TANG M, et al. High-dose-androgen-induced autophagic cell death to suppress the enzalutamide-resistant prostate cancer growth via altering the circRNA-BCL2/miRNA-198/AMBRA1 signaling [J]. *Cell Death Discov*, 2022,8(1): 128.
- [38] TANG M, SUN Y, HUANG CP, et al. High dose androgen suppresses natural killer cytotoxicity of castration-resistant prostate cancer cells via altering AR/circFKBP5/miRNA-513a-5p/PD-L1 signals [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 746.