

微小RNA在胰腺癌诊断与治疗中价值的研究进展

孙诚谊, 喻超

孙诚谊, 喻超, 贵州医科大学附属医院肝胆外科 贵州省贵阳市 550004

孙诚谊, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝胆胰脾基础与临床方面的研究.

国家国际科技合作专项基金资助项目, No. 2014DFA31420
作者贡献分布: 此课题由孙诚谊设计; 由孙诚谊与喻超共同收集资料和分析; 本论文写作由孙诚谊与喻超完成.

通讯作者: 孙诚谊, 教授, 主任医师, 550004, 贵州省贵阳市贵阳医街28号, 贵州医科大学附属医院肝胆外科.

sunchengyi2014@163.com

电话: 0851-86773083

收稿日期: 2015-04-20 修回日期: 2015-05-08

接受日期: 2015-05-19 在线出版日期: 2015-08-18

Role of microRNAs in diagnosis and treatment of pancreatic cancer

Cheng-Yi Sun, Chao Yu

Cheng-Yi Sun, Chao Yu, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

Supported by: International Science & Technology Cooperation Program of China, No. 2014DFA31420

Correspondence to: Cheng-Yi Sun, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, 28 Guiyi Avenue, Guiyang 550004, Guizhou Province, China. sunchengyi2014@163.com

Received: 2015-04-20 Revised: 2015-05-08

Accepted: 2015-05-19 Published online: 2015-08-18

Abstract

Pancreatic cancer is a malignant tumor of the digestive system. Due to its early metastatic nature, more than 80% of pancreatic cancer patients have invasive disease at the time of diagnosis, and only about 10%-20% of patients are suitable for radical surgery. For patients who have the opportunity to undergo radical resection of pancreatic cancer, most will

develop postoperative recurrence, distant metastasis and resistance to chemotherapy. As a result, the 5-year survival rate is still less than 6%. Therefore, pancreatic cancer has become a serious threat to human health. Therefore, there is an urgent need to find new reliable tumor markers and molecular therapeutic targets. In recent years, microRNAs (miRNAs) have gradually become a hotspot in the research of tumors. Increasing data indicate that miRNAs are involved in tumor development and progression, diagnosis, treatment and so on. miRNAs are considered to be a new set of oncogenes or tumor suppressor genes, and they brought new hope to the diagnosis and treatment of pancreatic cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreatic cancer; MicroRNA; Diagnosis; Treatment

Sun CY, Yu C. Role of microRNAs in diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(23): 3663-3669 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3663.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i23.3663>

摘要

胰腺癌是消化系常见的恶性肿瘤之一, 由于胰腺癌早期易侵袭转移的特性, 确诊时超过80%已属晚期, 仅有约10%-20%患者能进行根治性手术, 对那些临床上有机会进行了根治性手术切除的胰腺癌患者, 术后也绝大多数因复发、远处转移和化疗耐药, 5年生存率仍不超过6%。胰腺癌已成为严重威胁人类健康的疾病之一。因此, 目前迫切需要探

背景资料

胰腺癌具有侵袭转移能力强、对化疗不敏感、术后容易复发、生存期短等临床特点; 微小RNA(microRNA, miRNA)在胰腺癌的上述临床特点中发挥重要作用, miRNAs通过对靶基因进行转录后调控发挥着癌基因或抑癌基因的作用。

同行评议者

袁周, 副主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院

■ 研究前沿

本文就miRNAs在胰腺癌诊断与治疗中价值作一述评, 指出今后的胰腺癌生物治疗方向之一是针对miRNAs的靶向治疗。

寻新的、可靠的肿瘤标志物和分子治疗靶点。微小RNA(microRNA, miRNA)与肿瘤的关系成为近年来肿瘤学研究的热点, 大量研究表明很多miRNAs的表达水平与胰腺癌的发生与发展、诊断与治疗、预后等都有着密切关系, 被认为是一组新的癌基因或抑癌基因, 这给胰腺癌的诊断与治疗带来了新的希望。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺癌; 微小RNA; 诊断; 治疗

核心提示: 近年来微小RNA(microRNA, miRNA)是肿瘤领域的研究热点, miRNAs在肿瘤的标志物诊断和抑制肿瘤的增殖、增敏肿瘤细胞的化疗耐药、抑制肿瘤的侵袭转移能力等治疗方面有大量的文献报道, 本文就miRNAs在胰腺癌诊断与治疗中价值作一述评。

孙诚谊, 喻超. 微小RNA在胰腺癌诊断与治疗中价值的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(23): 3663-3669 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3663.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i23.3663>

0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer)恶性程度很高, 根据美国的癌症研究协会调查(American Cancer Society)2015年在美国估计新发胰腺癌病例和死亡病例分别约为48960和40560例^[1], 大大超过往年, 在我国, 胰腺癌也呈逐年上升趋势, 成为严重危害人类健康的杀手之一。由于胰腺癌发生隐匿、发展迅速, 超过80%患者在确诊时已伴有局部和/或远处脏器的转移而丧失手术时机^[2,3], 即使有机会进行了根治性切除的患者, 手术后也会很快复发和远处转移。由于胰腺癌对现有的化疗药物严重耐药, 尽管针对胰腺癌患者的化疗和系统治疗方案不断改善, 但是其临床治疗效果并未明显提高, 患者5年生存率仍不足6%^[4]。胰腺癌早期诊断困难、易侵袭转移和多药耐药成为影响胰腺癌患者预后的罪魁祸首。

微小RNA(microRNA, miRNA)是由19-24个核苷酸组成的、非蛋白质编码的小RNA分子家族。miRNAs虽然不编码蛋白, 但是可以对其靶基因的功能进行调节, 通过降解或者抑制mRNA的翻译进而导致靶基因转录后沉默。miRNAs的表达与多种肿瘤相关, 不同的

肿瘤组织甚至同一种肿瘤不同的发展时期, miRNAs的表达水平都是不一样的, 并通过多种途径调节肿瘤的发生发展和侵袭转移。俄亥俄州立大学的研究人员在比较了人类胰腺癌组织、癌旁组织以及对照组中的miRNAs表达水平后发现100余种miRNAs在胰腺癌组织的表达异常, 这种表达异常包括异常高表达和低表达^[5], 可能扮演着癌基因或抑癌基因, 这给胰腺癌的诊断与治疗带来了新的希望。

1 miRNAs概述

1993年, 人类在线虫中发现第一个miRNA-lin-4, lin-4通过负向调控lin-4蛋白表达以调控秀丽隐杆线虫的发育^[6], 第2个miRNA-let-7于2000年被发现, 后经证实为一段包含21个核苷酸的RNA^[7]。自lin-4和let-7发现以来, 来自全球不同地方的研究人员们通过不同的实验和方法陆续发现了更多的miRNAs。到目前为止, miRBase数据库(miRbase; <http://www.mirbase.org>)中收录了223物种的28645个miRNAs序列, 其中, 收录了人miRNAs 1881个前体编码序列, 2588成熟态编码序列(miRBase 21, 2014-06)。miRNAs主要依赖以下两种序列互补原则对靶基因起负性调控作用: 一种是miRNAs与靶基因mRNA完全互补, 此种miRNAs的结合位点通常在靶基因mRNA的编码区域或开放阅读框中, 此种结合引起靶基因mRNA的降解。另一种是miRNAs与靶基因mRNA不完全互补, 该种miRNAs的结合位点通常在靶基因mRNA的3'端非翻译区(3' untranslated regions, 3'UTR), 从而在蛋白质翻译水平上抑制靶基因mRNA的表达, 抑或影响靶基因mRNA的稳定性, 后者为绝大多数哺乳动物中的miRNAs发挥调控作用途径^[8,9]。此外, Wu等^[10]发现除了以上两种经典的调控方式外, miRNAs还能够促使靶mRNA多聚腺苷酸尾巴去除, 从而使其被3'核酸外切酶水解, 此项研究提示miRNAs与靶mRNA不完全互补后导致靶mRNA快速脱腺苷酸化进而被降解也是miRNAs调控基因表达的一种方式。一个miRNA可调控多个靶基因, 而每个基因也可受多个miRNAs调控^[11]。

2 miRNAs与胰腺癌的诊断

确诊胰腺癌, 传统的方法是组织病理切片或超声引导下的细针穿刺活检。血清胰腺及胃肠癌

抗原CA19.9是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)认可的唯一诊断胰腺癌的肿瘤标志物^[12], 但是其敏感性和特异性不高. 尽管目前对胰腺癌早期诊断的生物标志物进行了广泛的研究, 但仍没有创新性的发现. 由于miRNAs高度稳定性和组织特异性, 近年来越来越多关于胰腺癌组织、外周血及体液中miRNAs表达差异的研究, 其中有部分研究^[13-15]已经发现某些miRNAs可能与胰腺癌的发生、进展, 化疗敏感性及淋巴结转移等密切相关, 这部分miRNAs可作为胰腺癌诊断与以后判断的标志物. Liu等^[16]对197例胰腺癌患者与158例非癌对照组患者的血清miRNAs分析, 试图找出血清中能作为胰腺癌诊断和评判预后生物指标的miRNAs, 结果发现胰腺癌患者血清中有7种miRNAs水平存在显著变化(分别是miR-20a、miR-21、miR-24、miR-25、miR-99a、miR-185和miR-191), 同时, 对55例临床胰腺癌疑似病例进行诊断测试, 提出了血清7种miRNAs生物指标, 随访后得知准确率高达83.6%, 高于CA19.9的56.4%和癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)的36.4%, 认为这7种miRNAs可能成为胰腺癌早期诊断和术后的一个重要微创检测指标. Szafranska等^[17]研究发现, miR-196a、miR-196b、miR-203、miR-210、miR-222、miR-216、miR-217、miR-375仅在胰腺癌中表达异常. Zhang等^[18]在10个胰腺癌细胞株和17例胰腺癌组织中监测与肿瘤发生、发展相关的95个miRNAs的表达水平, 并将之与正常人类胰腺导管上皮细胞或对应癌旁组织进行比较, 研究结果发现8个miRNAs(miR-196a、miR-190、miR-186、miR-221、miR-222、miR-200b、miR-15b、miR-95)在大多数胰腺癌细胞株和组织中表达上调, 上调倍数达3-2018倍, 故认为胰腺癌细胞株/组织有独特的miRNAs表达谱. 鉴于miRNAs与胰腺癌存在密切关系, 故可以利用miRNAs作为胰腺癌的诊断指标.

2.1 miRNAs在胰腺癌早期诊断中价值 胰腺上皮内瘤变(pancreatic intraepithelial neoplasm lesions, PanINs)是指胰腺小导管内出现的微灶性、乳头状或扁平状、非浸润性生长过程, 细胞由立方状向柱状演变, 伴有不同程度的黏蛋白产生和细胞或组织结构的异型性变化, 属于胰腺癌的一种癌前病变. Habbe等^[19]研究发现,

在15例PanINs的样本中, 有12种miRNAs表达异常, 并且miR-21和miR-155在正常组织和胰腺早期上皮内瘤变中表达存在显著差异. Ryu等^[20]通过实时定量PCR及原位杂交的方法也证实miR-21和miR-155在PanINs组织及正常胰腺组织中表达存在明显差异. 这些研究结果均暗示miR-21和miR-155可考虑作为胰腺癌早期诊断的候选标志物, 但需要进一步的临床研究来证实. 此外, Szafranska等^[21]研究发现, miR-196a在正常胰腺组织来源的细胞及胰腺组织中阴性表达, 而在PanINs组织、胰腺癌组织中不同程度的表达, 提示miR-196a与胰腺癌的发生密切相关, 也可以帮助早期诊断胰腺癌.

胰腺导管内乳头状黏液瘤(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)是一种由胰腺导管上皮细胞呈乳头状增殖形成的肿瘤, 被认为具有潜在恶性, Habbe等^[19]同时也对IPMN组织及胰液中的miR-21和miR-155等的表达进行检测, 结果发现miR-21和miR-155在绝大部分IPMN组织病例中表达是升高的, 分别为83%和81%, 而miR-21和miR-155在IPMN病例胰液其表达量也是明显上调的. 上述的研究结果提示, miRNAs的异常表达可以早于胰腺癌的发生, 我们可以利用这类miRNAs的表达特点对胰腺癌进行早期筛查及诊断.

2.2 miRNAs在人体血液或排泄物中诊断价值 Weber等^[22]经过研究发现在12种不同的人体液体中均有miRNAs的表达. 而多项研究发现肿瘤患者的血浆中有异常表达的miRNAs, 更有学者预测每一种血浆miRNAs的表达谱可能对应一种疾病, 包括肿瘤. 杨洪涛等^[23]收集了37例胰腺癌患者血浆标本及临床资料, 以10例正常人血浆标本作为对照, 实时定量PCR方法检测miR-190、miR-196a、miR-221、miR-222在胰腺癌患者及正常人中的表达量, 并分析其与胰腺癌临床病理特征的关系, 结果发现胰腺癌患者血清miR-196a、miR-190、miR-221、miR-22的相对表达量均显著高于正常人, 其中miR-196a的高表达和胰腺癌临床分期呈正相关, 研究结果提示不仅可以通过血浆中miRNAs检测辅助诊断胰腺癌, 而且某些miRNAs的表达量还可以辅助确定癌症的分期. 潘峰等^[24]通过对24例胰腺癌患者与对照组血浆miRNAs进行检测, 结果就发现miR-451和miR-409-3p的表达水平在胰腺癌组和对照组中有显

■ 相关报道

近年来的研究发现胰腺癌干细胞在胰腺癌患者的治疗抵抗和术后复发等方面发挥重要作用, miRNAs与胰腺癌干细胞密切相关, 有报道认为miRNA通过调控“干性”相关基因和信号通路参与肿瘤干细胞的“干性”维持, 被称为干细胞miRNAs. 这些干细胞miRNAs可能在胰腺癌的术后复发以及治疗抵抗中发挥重要作用.

■ 创新盘点

本文重点评述miRNAs在胰腺癌诊断与治疗中的价值, 为miRNAs在胰腺癌的转化医学提供初步探讨。

著的差别, 说明miR-451和miR-409-3p的表达水平可有效区分胰腺癌患者和健康个体。

由于胰腺癌源于胰腺上皮组织, 上皮组织更新极快, 这些更新的脱落细胞随胰液经过粪便排出体外, 因此检测这些脱落细胞的基因变化将有助于获得胰腺组织细胞基因变化的信息, 从而帮助临床诊断。Ren等^[25]收集29例胰腺癌患者, 22例慢性胰腺炎患者以及13例正常对照的粪便标本miRNAs, 结果发现胰腺癌与正常对照相比, miR-181b和miR-210的表达显著升高, miR-181b与miR-210也许可能成为胰腺癌早期诊断的相关指标。

2.3 miRNAs在胰腺癌病理学诊断中的价值
miRNAs的表达有很强的组织特异性的, 故miRNAs的检测还可用于胰腺癌组织病理学的诊断。Habbe等^[19]研究报道miR-155可作为胰腺腺泡状癌的一个生物标志。Ryu等^[26]研究发现miR-21的异常表达水平可以区别黏液癌性病变和非黏液癌性病变。另外Roldo等^[27]在比较了正常胰腺、胰腺内分泌肿瘤和胰腺腺泡癌的miRNAs表达后发现miR-103、miR-107的表达与miR-155的表达缺失可以将胰腺癌和对应癌旁组织区分, 而另外10个miRNAs(miR-99a、99b、100、125a、125b-1、125b-2、129-2、130a、132、342)的一个系列表达可以将胰腺内分泌肿瘤和胰腺腺泡癌区分开来。Volinia等^[28]应用miRNAs芯片技术监测了胰腺、肺、乳腺、胃、前列腺和结肠6种肿瘤的363个组织标本和相应177个正常组织标本的228种miRNAs的表达情况, 结果发现在90%标本中有137种miRNAs的表达谱可以很好的区别肿瘤组织来源, 并且将miRNAs平均绝对表达值进行簇分析, 发现不管疾病状态的好坏, 这些miRNAs的表达谱都可以很好的区分不同的组织来源。

2.4 miRNAs在胰腺癌临床鉴别诊断中的价值
慢性胰腺炎与胰腺癌的鉴别诊断也常常是临床诊断中的难点, 目前除了术后标本行组织学检查外仍缺乏理想的鉴别手段。Szafranska等^[21]利用超声内镜引导下细针穿刺活检检测有潜力的miRNAs, 结果发现胰腺癌组织中miR-196a和miR-217共同表达率显著高于健康对照组和慢性胰腺炎组, 两者联合, 诊断胰腺癌的敏感性为90%, 特异性为100%。Kong等^[29]收集了35例胰腺导管腺癌患者、15名慢性胰

腺炎患者及15名健康志愿者的血清, 实时定量PCR检测发现miR-21、miR-155和miR-196a可以鉴别胰腺癌与慢性胰腺炎及正常成人。Hanoun等^[30]发现miR-148a在胰腺癌中低表达, 进一步检测发现局部编码miR-148a的DNA发生超甲基化灭活而抑制miR-148a的表达, 这种现象不仅发生在胰腺癌, 也发生在PanIN中, 但在慢性胰腺炎中无此现象, 故低表达的miR-148a可以帮助鉴别胰腺癌和慢性胰腺炎。可见, 临床上有望通过外周血或超声引导下穿刺病变部位对上述miRNAs差异表达进行检测, 判断疾病性质, 明确诊断。

总之, miRNAs作为肿瘤诊断的分子标志物具有以下优势: (1)miRNAs是一种肿瘤相关基因, 具有组织和肿瘤的特异性; (2)某些miRNAs的异常表达可以早于肿瘤的发生; (3)某些miRNAs与患者对治疗的敏感性及预后相关; (4)miRNAs可作为微创检测的分子标志物, 对患者的损伤较小, 且重复性高。

3 miRNAs在胰腺癌治疗中的价值

手术治疗仍然是目前胰腺癌治疗的主要方法, 手术效果主要取决于诊断的时机和切除的彻底性。放、化疗作为辅助治疗方法, 其临床疗效尚难令人满意。随着生命科学与技术的飞速发展, 特别是近年来分子生物学相关理论及技术的快速发展, 使人类对疾病的认识不断深入, 很多研究已经进入了分子水平, 越来越多的证据表明肿瘤的发生发展与相关基因的结构或功能改变有关, 因此人们便萌生了在基因水平治疗肿瘤的想法, 基因治疗为肿瘤治疗开辟了一个新领域。基因治疗主要是运用基因工程技术来修复缺陷基因, 或通过改善机体的免疫, 增强宿主的肿瘤杀伤能力治疗肿瘤。

近年来通过miRNAs表达谱芯片分析, 发现一些miRNAs在肿瘤组织中差异表达^[31-34]。一般认为, 在肿瘤组织中表达上调的miRNAs, 起到的作用类似于原癌基因, 而在肿瘤组织中表达下调的miRNAs, 起到的作用类似于抑癌基因, 他们通调控靶基因的表达参与肿瘤的发生与发展, 而靶向针对miRNAs是一种新的基因治疗方法, 针对表达上调的miRNAs, 那么就可以尝试采取基因干预技术来使这些充当癌基因作用的miRNAs在人体内含量下降, 常用的方法包括采用反义核酸、核酶或者干

扰RNA技术等抑制基因的表达; 针对在胰腺癌组织中低表达的miRNAs, 就可以通过构建miRNAs表达载体或miRNAs的纳米运载系统靶向运载到胰腺癌组织内, 对胰腺癌细胞发挥高效的抑癌作用^[35-38]。

此外, 更进一步的研究表明一些miRNAs与胰腺癌的化疗耐药相关。例如: miR-21通过下调Bcl-2的表达增加胰腺癌的耐药性^[39,40], miR-21与少量的sunitinib结合会导致一个强大和协同抗肿瘤效应^[41]; miR-200b和miR-200c通过增加E-钙黏蛋白, 降低波形蛋白和ZEB1的表达增加胰腺癌细胞的吉西他滨化疗敏感性^[42]。低表达miR-33a诱导胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药^[43]。进一步的研究^[44]还表明许多microRNAs与胰腺癌的侵袭转移相关。例如: miR-29c抑制胰腺癌细胞的侵袭转移和干细胞样特性。这些研究结果说明针对miRNAs在胰腺癌治疗策略方面, 既可以采取增加胰腺癌细胞的化疗敏感性, 也可以抑制胰腺癌细胞的侵袭转移能力。

近年来, 随着表观遗传学的研究不断深入, 人们越来越多的发现其与miRNAs之间存在紧密的联系。Saito等^[45]首先报道了表观遗传学的改变可以影响miRNAs的表达。他们经过相关研究后发现DNA的去甲基化和组蛋白的脱乙酰基酶抑制可激活一些作为抑癌基因的miRNAs。表观遗传的改变能够调控miRNAs的表达无疑给肿瘤的治疗带来了新的希望, 目前也有5-AzaC和5-Aza-CdR以及HDACi治疗疾病的报道^[46,47], 且两者合用还有协同增效作用。通过改变表观遗传而使失活的具有肿瘤抑制功能的miRNAs活化, 可能成为以后肿瘤研究的重要方向。

4 结论

胰腺癌近年来其发病率呈现逐年升高的趋势, 故胰腺癌的诊断及治疗方法的研究一直受到各方的关注。由于其发生发展是涉及多种基因、多步骤的复杂过程, 因此也给他早期诊断和治疗带来的极大的困难。随着各种医学科学理论和技术特别是分子生物学理论和技术的发展, 胰腺癌相关研究尤其是他的基因的研究不断取得进展。miRNAs与胰腺癌之间存在紧密关系已经毋庸置疑, 在胰腺癌的诊断与治疗中价值日益凸显, 越来越多的研究^[48-50]表明,

大量的miRNAs参与胰腺癌细胞分化、增殖、侵袭转移、凋亡和放、化疗敏感性, 更进一步研究已经显示, 很多miRNAs在胰腺癌患者、具有潜在患癌风险的人群以及正常健康人群中存在差异表达, 可以作为早期诊断和判断其预后的生物标志物, 也可作为新的胰腺癌生物靶向治疗的靶点。但遗憾的是目前就miRNAs在胰腺癌诊断与治疗中具体miRNAs差异表达谱仍缺乏大量的临床数据和系统、多中心的研究来支撑和证实, 如何将miRNAs从基础研究过渡到临床的研究, 再应用于临床胰腺癌的诊断与治疗还有一个漫长过程, 但相信不久的将来, miRNAs将广泛地应用到胰腺癌的预防、诊断和治疗中, 给胰腺癌的诊断与治疗带来新的希望。

5 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]
- 2 Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer: results of secondary end points analyses. *Br J Cancer* 2008; 99: 6-13 [PMID: 18577990 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604436]
- 3 Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, Motoi F, Sunamura M, Isaji S, Imaizumi T, Okada S, Kato H, Suda K, Nakao A, Hiraoka T, Hosotani R, Takeda K. Pancreatic Cancer Registry in Japan: 20 years of experience. *Pancreas* 2004; 28: 219-230 [PMID: 15084961]
- 4 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 5 Lee EJ, Gusev Y, Jiang J, Nuovo GJ, Lerner MR, Frankel WL, Morgan DL, Postier RG, Brackett DJ, Schmittgen TD. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1046-1054 [PMID: 17149698 DOI: 10.1002/ijc.22394]
- 6 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621]
- 7 Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, Martindale MQ, Kuroda MI, Maller B, Hayward DC, Ball EE, Degnan B, Müller P, Spring J, Srinivasan A, Fishman M, Finnerty J, Corbo J, Levine M, Leahy P, Davidson E, Ruvkun G. Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA. *Nature* 2000; 408: 86-89 [PMID: 11081512 DOI: 10.1038/35040556]
- 8 Alvarez-Garcia I, Miska EA. MicroRNA functions in animal development and human disease. *Development* 2005; 132: 4653-4662 [PMID: 16224045 DOI: 10.1242/dev.02073]

■应用要点

本文系统的总结了评述miRNAs在胰腺癌诊断与治疗中的作用, 部分miRNAs可能应用于胰腺癌的诊断标志物, 部分miRNAs作为临床前的生物治疗靶点, 针对相关miRNAs, 设计疫苗可能在将来应用中大有前景。

■名词解释

miRNAs: 是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码RNA, 其大小长约20-25个核苷酸。成熟的miRNAs是由较长的初级转录物经过一系列核酸酶的剪切加工而产生的, 随后组装进RNA诱导的沉默复合体, 通过碱基互补配对的方式识别靶mRNA, 并根据互补程度的不同指导沉默复合体降解靶mRNA或者阻遏靶mRNA的翻译。

- 9 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438]
- 10 Wu L, Fan J, Belasco JG. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 4034-4039 [PMID: 16495412 DOI: 10.1073/pnas.0510928103]
- 11 Miranda KC, Huynh T, Tay Y, Ang YS, Tam WL, Thomson AM, Lim B, Rigoutsos I. A pattern-based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes. *Cell* 2006; 126: 1203-1217 [PMID: 16990141 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.031]
- 12 Rachagani S, Macha MA, Heimann N, Seshacharyulu P, Haridas D, Chugh S, Batra SK. Clinical implications of miRNAs in the pathogenesis, diagnosis and therapy of pancreatic cancer. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 81: 16-33 [PMID: 25453266 DOI: 10.1016/j.addr.2014.10.020]
- 13 Yu J, Li A, Hong SM, Hruban RH, Goggins M. MicroRNA alterations of pancreatic intraepithelial neoplasias. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 981-992 [PMID: 22114139 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2347]
- 14 Ma J, Fang B, Zeng F, Ma C, Pang H, Cheng L, Shi Y, Wang H, Yin B, Xia J, Wang Z. Down-regulation of miR-223 reverses epithelial-mesenchymal transition in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Oncotarget* 2015; 6: 1740-1749 [PMID: 25638153]
- 15 Zhao C, Zhang J, Zhang S, Yu D, Chen Y, Liu Q, Shi M, Ni C, Zhu M. Diagnostic and biological significance of microRNA-192 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2013; 30: 276-284 [PMID: 23612862 DOI: 10.3892/or.2013.2420]
- 16 Liu R, Chen X, Du Y, Yao W, Shen L, Wang C, Hu Z, Zhuang R, Ning G, Zhang C, Yuan Y, Li Z, Zen K, Ba Y, Zhang CY. Serum microRNA expression profile as a biomarker in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Clin Chem* 2012; 58: 610-618 [PMID: 22194634 DOI: 10.1373/clinchem.2011.172767]
- 17 Szafranska AE, Davison TS, John J, Cannon T, Sipos B, Maghnoouj A, Labourier E, Hahn SA. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2007; 26: 4442-4452 [PMID: 17237814 DOI: 10.1038/sj.onc.1210228]
- 18 Zhang Y, Li M, Wang H, Fisher WE, Lin PH, Yao Q, Chen C. Profiling of 95 microRNAs in pancreatic cancer cell lines and surgical specimens by real-time PCR analysis. *World J Surg* 2009; 33: 698-709 [PMID: 19030927 DOI: 10.1007/s00268-008-9833-0]
- 19 Habbe N, Koorstra JB, Mendell JT, Offerhaus GJ, Ryu JK, Feldmann G, Mullendore ME, Goggins MG, Hong SM, Maitra A. MicroRNA miR-155 is a biomarker of early pancreatic neoplasia. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 340-346 [PMID: 19106647]
- 20 Ryu JK, Hong SM, Karikari CA, Hruban RH, Goggins MG, Maitra A. Aberrant MicroRNA-155 expression is an early event in the multistep progression of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatol* 2010; 10: 66-73 [PMID: 20332664 DOI: 10.1159/000231984]
- 21 Szafranska AE, Doleshal M, Edmunds HS, Gordon S, Luttges J, Munding JB, Barth RJ, Gutmann EJ, Suriawinata AA, Marc Pipas J, Tannapfel A, Korc M, Hahn SA, Labourier E, Tsongalis GJ. Analysis of microRNAs in pancreatic fine-needle aspirates can classify benign and malignant tissues. *Clin Chem* 2008; 54: 1716-1724 [PMID: 18719196 DOI: 10.1373/clinchem.2008.109603]
- 22 Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas DJ, Wang K. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010; 56: 1733-1741 [PMID: 20847327 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147405]
- 23 杨洪涛, 周细武, 于茜, 熊秋生, 陆才德. 微RNA在胰腺癌患者血浆中的表达及临床意义. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 813-815
- 24 潘峰, 闻洋, 马士杰, 曹维克, 董静, 赵杨, 胡志斌, 施瑞华. 血浆miRNA表达谱与胰腺癌相关性的研究. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2012; 32: 1541-1544
- 25 Ren Y, Gao J, Liu JQ, Wang XW, Gu JJ, Huang HJ, Gong YF, Li ZS. Differential signature of fecal microRNAs in patients with pancreatic cancer. *Mol Med Rep* 2012; 6: 201-209 [PMID: 22504911 DOI: 10.3892/mmr.2012.862]
- 26 Ryu JK, Matthaei H, Dal Molin M, Hong SM, Canto MI, Schlick RD, Wolfgang C, Goggins MG, Hruban RH, Cope L, Maitra A. Elevated microRNA miR-21 levels in pancreatic cyst fluid are predictive of mucinous precursor lesions of ductal adenocarcinoma. *Pancreatol* 2011; 11: 343-350 [PMID: 21757972 DOI: 10.1159/000329183]
- 27 Roldo C, Missiaglia E, Hagan JP, Falconi M, Capelli P, Bersani S, Calin GA, Volinia S, Liu CG, Scarpa A, Croce CM. MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4677-4684 [PMID: 16966691 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.5194]
- 28 Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 2257-2261 [PMID: 16461460 DOI: 10.1073/pnas.0510565103]
- 29 Kong X, Du Y, Wang G, Gao J, Gong Y, Li L, Zhang Z, Zhu J, Jing Q, Qin Y, Li Z. Detection of differentially expressed microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 602-609 [PMID: 20614181 DOI: 10.1007/s10620-010-1285-3]
- 30 Hanoun N, Delpu Y, Suriawinata AA, Bournet B, Bureau C, Selves J, Tsongalis GJ, Dufresne M, Buscail L, Cordelier P, Torrisani J. The silencing of microRNA 148a production by DNA hypermethylation is an early event in pancreatic carcinogenesis. *Clin Chem* 2010; 56: 1107-1118 [PMID: 20431052 DOI: 10.1373/clinchem.2010.144709]

- 31 Hou B, Jian Z, Chen S, Ou Y, Li S, Ou J. [Expression of miR-216a in pancreatic cancer and its clinical significance]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2012; 32: 1628-1631 [PMID: 23174591]
- 32 Bader AG, Brown D, Stoudemire J, Lammers P. Developing therapeutic microRNAs for cancer. *Gene Ther* 2011; 18: 1121-1126 [PMID: 21633392 DOI: 10.1038/gt.2011.79]
- 33 Nair VS, Maeda LS, Ioannidis JP. Clinical outcome prediction by microRNAs in human cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 528-540 [PMID: 22395642 DOI: 10.1093/jnci/djs027]
- 34 Radhakrishnan P, Mohr AM, Grandgenett PM, Steele MM, Batra SK, Hollingsworth MA. MicroRNA-200c modulates the expression of MUC4 and MUC16 by directly targeting their coding sequences in human pancreatic cancer. *PLoS One* 2013; 8: e73356 [PMID: 24204560 DOI: 10.1371/journal.pone.0073356]
- 35 Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, Volinia S, Alder H, Hagan JP, Liu CG, Bhatt D, Taccioli C, Croce CM. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007; 297: 1901-1908 [PMID: 17473300 DOI: 10.1001/jama.297.17.1901]
- 36 Xiao J, Peng F, Yu C, Wang M, Li X, Li Z, Jiang J, Sun C. microRNA-137 modulates pancreatic cancer cells tumor growth, invasion and sensitivity to chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 7442-7450 [PMID: 25550779]
- 37 Jiang J, Li Z, Yu C, Chen M, Tian S, Sun C. MiR-1181 inhibits stem cell-like phenotypes and suppresses SOX2 and STAT3 in human pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2015; 356: 962-970 [PMID: 25444909 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.007]
- 38 Li Z, Li X, Yu C, Wang M, Peng F, Xiao J, Tian R, Jiang J, Sun C. MicroRNA-100 regulates pancreatic cancer cells growth and sensitivity to chemotherapy through targeting FGFR3. *Tumour Biol* 2014; 35: 11751-11759 [PMID: 25344675 DOI: 10.1007/s13277-014-2271-8]
- 39 Dong J, Zhao YP, Zhou L, Zhang TP, Chen G. Bcl-2 upregulation induced by miR-21 via a direct interaction is associated with apoptosis and chemoresistance in MIA PaCa-2 pancreatic cancer cells. *Arch Med Res* 2011; 42: 8-14 [PMID: 21376256 DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.01.006]
- 40 Hwang JH, Voortman J, Giovannetti E, Steinberg SM, Leon LG, Kim YT, Funel N, Park JK, Kim MA, Kang GH, Kim SW, Del Chiaro M, Peters GJ, Giaccone G. Identification of microRNA-21 as a biomarker for chemoresistance and clinical outcome following adjuvant therapy in resectable pancreatic cancer. *PLoS One* 2010; 5: e10630 [PMID: 20498843 DOI: 10.1371/journal.pone.0010630]
- 41 Passadouro M, Pedroso de Lima MC, Faneca H. MicroRNA modulation combined with sunitinib as a novel therapeutic strategy for pancreatic cancer. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 3203-3217 [PMID: 25061297 DOI: 10.2147/IJN.S64456]
- 42 Li Y, VandenBoom TG, Kong D, Wang Z, Ali S, Philip PA, Sarkar FH. Up-regulation of miR-200 and let-7 by natural agents leads to the reversal of epithelial-to-mesenchymal transition in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2009; 69: 6704-6712 [PMID: 19654291 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 43 梁晨, 王臻, 李影奕. 低表达miR-33a诱导胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药. *中国癌症杂志* 2015; 25: 87-94
- 44 Jiang J, Yu C, Chen M, Zhang H, Tian S, Sun C. Reduction of miR-29c enhances pancreatic cancer cell migration and stem cell-like phenotype. *Oncotarget* 2015; 6: 2767-2778 [PMID: 25605017]
- 45 Saito Y, Liang G, Egger G, Friedman JM, Chuang JC, Coetzee GA, Jones PA. Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene BCL6 by chromatin-modifying drugs in human cancer cells. *Cancer Cell* 2006; 9: 435-443 [PMID: 16766263 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.04.020]
- 46 Mack GS. Epigenetic cancer therapy makes headway. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1443-1444 [PMID: 17047192 DOI: 10.1093/jnci/djj447]
- 47 Shaker S, Bernstein M, Momparler LF, Momparler RL. Preclinical evaluation of antineoplastic activity of inhibitors of DNA methylation (5-aza-2'-deoxycytidine) and histone deacetylation (trichostatin A, depsipeptide) in combination against myeloid leukemic cells. *Leuk Res* 2003; 27: 437-444 [PMID: 12620295]
- 48 Yu S, Lu Z, Liu C, Meng Y, Ma Y, Zhao W, Liu J, Yu J, Chen J. miRNA-96 suppresses KRAS and functions as a tumor suppressor gene in pancreatic cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 6015-6025 [PMID: 20610624 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4531]
- 49 Greither T, Grochola LF, Udelnow A, Lautenschläger C, Würfl P, Taubert H. Elevated expression of microRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumors is associated with poorer survival. *Int J Cancer* 2010; 126: 73-80 [PMID: 19551852 DOI: 10.1002/ijc.24687]
- 50 Du J, Wang J, Tan G, Cai Z, Zhang L, Tang B, Wang Z. Aberrant elevated microRNA-146a in dendritic cells (DC) induced by human pancreatic cancer cell line BxPC-3-conditioned medium inhibits DC maturation and activation. *Med Oncol* 2012; 29: 2814-2823 [PMID: 22311263 DOI: 10.1007/s12032-012-0175-2]

同行评价

本文对miRNAs在胰腺癌诊断与治疗中的价值进行评述, 认为miRNAs作为一类新的诊断分子标志物在胰腺癌诊断中具有重要作用, 针对相关miRNAs, 设计疫苗是未来包括胰腺癌等肿瘤的治疗策略之一, 文章具有一定的临床科研指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

