

基于生物信息学分析 MYBL2 在卵巢癌耐药性中的作用及其机制

许丁文¹, 雒森¹, 袁红网¹, 严慧深¹, 金超超², 姚伟娟^{3*} (1.扬州市职业大学医学院临床教研室, 江苏 扬州 225009; 2.黄石市中医医院肿瘤科, 湖北 黄石 435000; 3.北京大学基础医学院生理学与病理生理学系, 北京 100191)

摘要: 目的 研究分析 MYBL2 与卵巢癌耐药性之间的关系。方法 运用 GEPIA 在线工具分析 MYBL2 在正常卵巢组织与卵巢癌组织中的表达差异, 运用 km-plot 分析卵巢癌患者关于 MYBL2 的总生存曲线; 基于 GEO Profiles 数据库分析 MYBL2 在顺铂敏感性与顺铂耐药性的卵巢癌细胞株中的表达差异。综合运用基因互作分析、基因通路富集和文本挖掘、miRNA-mRNA 相互作用分析等生物信息学方法进一步证明 MYBL2 调节卵巢癌耐药性及探索其内在机制。结果 卵巢癌组织中 MYBL2 的表达显著高于正常卵巢组织, 高表达 MYBL2 与卵巢癌患者低生存率有关, 顺铂耐药的卵巢癌细胞株 MYBL2 表达显著高于顺铂敏感的卵巢癌细胞株, 与 MYBL2 具有高度关联性的基因大部分与卵巢癌耐药性有关; 基因通路富集对与 MYBL2 相关联的基因分析发现, 细胞周期富集程度最高; 文本挖掘显示, 除了细胞周期外, 基因表达、细胞增殖、凋亡过程等生物过程与 MYBL2 蛋白、卵巢癌、肿瘤耐药性具有显著的关联性; miRNA-mRNA 互作分析发现, 靶向于 MYBL2 的 12 个 miRNA 皆与卵巢癌耐药性或肿瘤发生发展有关。结论 MYBL2 与卵巢癌的耐药性有关, 而且有可能是通过调节细胞周期而参与到卵巢癌耐药性中。

关键词: MYBL2; 卵巢癌; 耐药性; 生物信息学

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)10-1166-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.10.003

引用本文: 许丁文, 雒森, 袁红网, 等. 基于生物信息学分析 MYBL2 在卵巢癌耐药性中的作用及其机制[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(10): 1166-1170.

Influence of MYBL2 on Drug Resistance in Ovarian Cancer and It's Underlying Mechanism Based on Bioinformatics Analysis

XU Dingwen¹, LUO Sen¹, YUAN Hongwang¹, YAN Huishen¹, JIN Chaochao², YAO Weijuan^{3*} (1.Department of Clinic, School of Medicine, Yangzhou Polytechnic College, Yangzhou 225009, China; 2.Department of Oncology, Huangshi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huangshi 435000, China; 3.Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the association of MYBL2 with drug resistance in ovarian cancer. **METHODS** Used GEPIA online tool to detect the mRNA expression of MYBL2 in normal ovary tissue and ovarian cancer. Used GEO profiles database to analyze the mRNA expression of MYBL2 in cisplatin sensitive and cisplatin resistant A2780 cell lines. Km-plot was used to perform OS survival rate. Comprehensive bioinformatic analyses were performed through gene interaction analysis, genetic pathway enrichment analysis, text mining and miRNA-mRNA interaction analysis to further prove MYBL2 regulated ovarian cancer drug resistance and its underlying mechanism. **RESULTS** The expression of MYBL2 was higher in ovarian cancer compared with normal ovary. The expression of MYBL2 was higher in cisplatin resistant A2780 compared with cisplatin resistant A2780. Most proteins closely interacted with MYBL2 were associated with drug resistance in ovarian cancer. Using genetic pathway enrichment to analyze genes interacted with MYBL2, found the most enriched pathway was cell cycle. Text mining showed besides cell cycle, gene expression, cell proliferation, apoptotic process were also significantly associated with MYBL2, ovarian cancer and drug resistance. miRNA-mRNA interaction analysis found that all 12 miRNAs targeted to MYBL2 are associated with ovarian cancer drug resistance or tumorigenesis. **CONCLUSION** MYBL2 is associated with ovarian cancer drug resistance, and possibly by regulating cell cycle.

KEYWORDS: MYBL2; ovarian cancer; drug resistance; bioinformatics

卵巢癌是妇科疾病中恶性程度高, 致死率高的肿瘤, 而化疗则是治疗卵巢癌重要的手段。尽管人们不断改善卵巢癌化疗方案, 但是其疗效并没有得到根本性改善。一个重要的原因就是卵巢

基金项目: 国家自然科学基金项目(31570938); 江苏省高等学校自然科学基金面上项目(18KJD360003); 扬州市职业大学校级科研项目(2018ZR27); 江苏省大学生创新训练资助项目(201911462011Y)

作者简介: 许丁文, 男, 硕士, 助教 Tel: 18796668433 E-mail: dingwenxu@bjmu.edu.cn *通信作者: 姚伟娟, 女, 博士, 副教授 Tel: 18811778869 E-mail: 18811778869@163.com

癌患者对化疗的耐药现象普遍存在,而耐药相关基因的异常表达则是造成耐药一个重要而普遍的原因^[1]。因此,挖掘相关耐药基因无疑有利于提高卵巢癌化疗效果。

MYBL2 是 MYB 转录因子家族的成员之一,是细胞周期、细胞生存、细胞分化的生理性调节因子。由于 MYBL2 常常在肿瘤异常表达,因此被认为参与肿瘤的发生发展。大量研究证明 MYBL2 与急性髓细胞性白血病、膀胱癌、乳腺癌、肝癌、直肠癌、食管癌的发生发展以及预后有关^[2]。此外,MYBL2 还与乳腺癌细胞、直肠癌细胞耐药性有关^[3-4]。在卵巢癌细胞系 SKOV3 中,MYBL2 可以通过破坏细胞周期而促进卵巢癌细胞的侵袭^[5]。但是,MYBL2 与卵巢癌患者的预后以及卵巢癌耐药性的关系仍未明确。本研究运用生物信息学的方法,探索 MYBL2 与卵巢癌耐药性之间的关系。

1 材料与方法

1.1 MYBL2 在卵巢癌组织和耐药性细胞系中的表达分析及生存曲线分析

GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)在线分析肿瘤组织与正常组织的数据来源于 TCGA 和 GTEx 项目,其 mRNA 高低以 $\log_2(\text{TPM}+1)$ 表示。顺铂敏感性与顺铂耐药性卵巢癌细胞株 A2780 的数据来源于 GEO profiles 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/profiles/>)。对以上数据的分析皆采用非配对 T 检验,以 $P<0.05$ 作为 2 个组别具有显著性的标准。Kaplan Meier-plotter(www.kmplot.com)进行高表达或低表达 MYBL2 与卵巢癌患者总体生存曲线关系分析,数据来源于 TCGA、GEO 数据库。

1.2 基因通路富集

STRING 在线分析工具(<http://string-db.org/>)中输入 MYBL2 可以筛选出与其存在联结的基因,在输出结果中挑选 10 个联结分数最高的基因通过 DAVID 进行 KEGG 通路分析,以 $P<0.05$ 作为筛选差异通路富集标准。

1.3 文本挖掘

COREMINE 在线工具(<http://www.coremine.com>)可以对 MEDLINE 数据库进行文本挖掘。通过在输入项输入 MYBL2、肿瘤耐药(drug resistance)、卵巢癌[malignant neoplasm of ovary (alias ovarian cancer)],可以挖掘出这三者之间的关系以及同时与这三者存在显著关联性的生物过程(biological process)。输入项之间的关联用虚线

表示,输入项与输出项之间的关联用实线表示。线条的粗细代表关联程度的高低。以连接关联性 $P<0.05$ 作为筛选标准。

1.4 miRNA-mRNA 互作分析

利用 miRDB(<http://mirdb.org/>)、targetscan(www.targetscan.org/)、miRWalk3.0(<http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de/>)、DIANA(www.microrna.gr/microT-CDS)、PicTar(<https://pictar.mdc-berlin.de/>) 5 个数据库预测靶向于 MYBL2 的 microRNA,把能够同时被 3 个数据库以上预测的 microRNA 作为本研究的分析对象。

2 结果

2.1 MYBL2 在卵巢癌组织和耐药性细胞系中的表达

通过 GEPIA 在线分析工具,发现卵巢癌肿瘤组织中的 MYBL2 的 mRNA 表达水平要显著高于正常组织($P<0.05$),见图 1A,而且生存曲线分析显示,高表达 MYBL2 组的卵巢癌患者总体生存率要显著低于低表达组($P<0.05$),见图 1C。接着,运用 GEO profiles 数据库对顺铂敏感和顺铂耐药的卵巢肿瘤细胞系 A2780 分析(GDS3754/201710_s_at/MYBL2),发现顺铂耐药的卵巢癌细胞系中 MYBL2 的 mRNA 表达水平也显著高于对顺铂敏感性的肿瘤细胞系($P<0.05$),见图 1B。这说明 MYBL2 很可能在卵巢癌的发生发展和耐药性中发挥重要作用。

2.2 基因互作及通路富集分析 MYBL2 功能

为了验证 MYBL2 对卵巢癌的耐药性的作用,首先运用 STRING 数据库通过蛋白/基因的关联分析来研究 MYBL2 的耐药性相关功能。挑出 10 个与 MYBL2 联结分数最高的基因,见图 2。在这 10 个基因里面,高表达 CCNA1(Cyclin A1)与卵巢癌的紫杉醇、阿霉素和 5-氟尿嘧啶耐药性有关;低表达 E2F4 卵巢癌患者与顺铂耐药性有关,而且总生存期和无进展生存期较高表达 E2F4 的卵巢癌患者低^[6];FOXN1 在顺铂耐药性卵巢癌样本中表达上调,通过保护卵巢癌细胞免受顺铂的细胞毒性而引起耐药^[7];MuvB 复合体由 Lin9、Lin37、Lin52、Lin54、RBBP4 组成,而 MuvB 复合体是 DREAM 复合物的组成部分,抑制 DREAM 复合物可以有效破坏卵巢癌多细胞球体的存活能力并降低卡铂耐药性^[8]。RBL2、CCNA2、CCNB2 虽然没有直接报道与卵巢癌耐药性有关,但这 3 个基因都被证明与其他肿瘤的耐药性有关。RBL2 与胶质母细

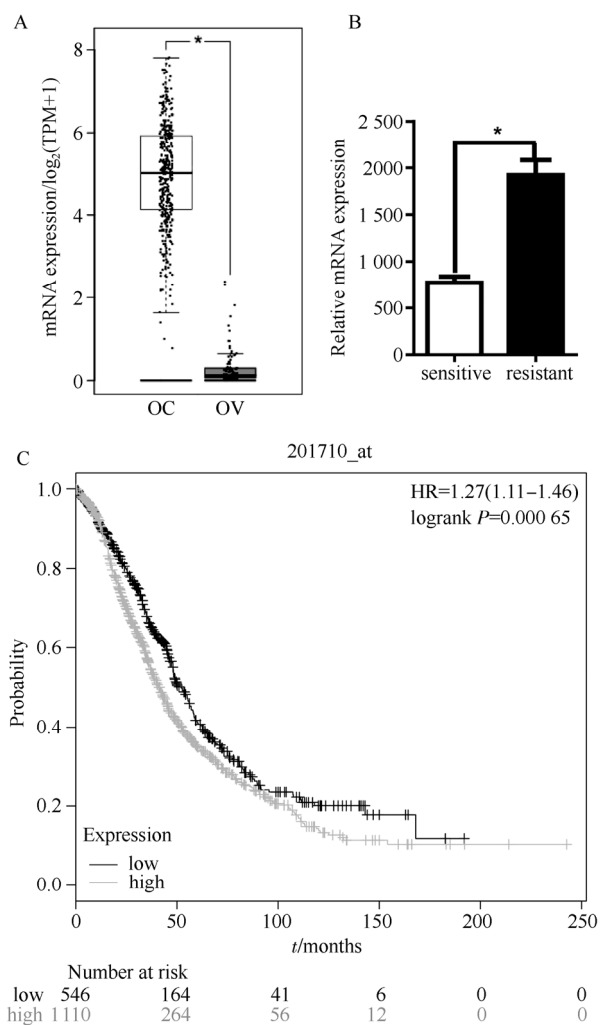


图 1 MYBL2 在卵巢癌组织和细胞中的表达
A-MYBL2 在 426 例卵巢癌(OC)以及 88 例正常卵巢组织(OV)中的 mRNA 表达水平, * $P<0.05$; B-MYBL2 在顺铂敏感性(sensitive)与耐药性(resistant)A2780 细胞系($n=5$)中的 mRNA 表达水平, * $P<0.05$; C-高表达(high)与低表达(low)MYBL2 的卵巢癌患者的总生存率分析。
Fig. 1 Expression of MYBL2 in ovarian cancer tissues and cells
A-mRNA expression of MYBL2 in 426 ovarian tumor tissues(OC) and 88 ovaries(OV), * $P<0.05$; B-mRNA expression of MYBL2 in cisplatin sensitive and resistant A2780 ovarian cancer cells($n=5$), * $P<0.05$; C-overall survival rate analysis between low and high expression of MYBL2 in ovarian cancer patients.

胞癌患者的甲环亚硝脲化疗敏感性有关^[9], CCNB2 与前列腺癌患者阿霉素耐药性有关^[10], CCNA2 则与子宫内膜癌细胞顺铂耐药性^[11]、雌激素受体阳性的乳腺癌患者的他莫昔芬耐药性^[12]、骨肉瘤细胞的甲氨蝶呤耐药性有关^[13]。

对上述基因进行 KEGG 通路富集分析显示, 最显著富集的通路是细胞周期信号通路($FDR=2.80\times 10^{-5}$), 见表 1, 而细胞周期与卵巢癌耐药性密切相关。比如近几年发现的 AMH、FBP1、CARMA3 等分子通过调节细胞周期而参与卵巢癌耐药性^[14-16]。

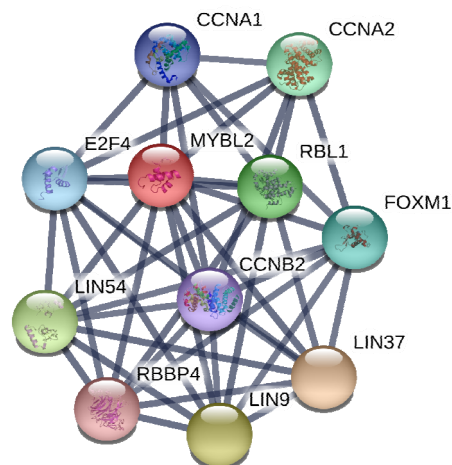


图 2 MYBL2 基因互作分析
Fig. 2 Gene interaction analysis of MYBL2

表 1 MYBL2 关联基因的功能旁路富集分析
Tab. 1 Functional enrichment analysis of genes interacted with MYBL2

通路描述	P 值
细胞周期	2.80×10^{-5}
TGF- β 1 信号通路	0.049
孕激素介导的卵细胞成熟通路	0.051

2.3 文本挖掘分析 MYBL2 介导卵巢癌耐药性的生物过程

为了进一步从生物过程的角度研究 TK1 介导卵巢癌耐药性的机制, 本研究通过 COREMINE 筛选同时与 MYBL2、卵巢癌、耐药性三者显著相关的生物过程。研究结果不仅仅进一步确认了细胞周期与 MYBL2、卵巢癌、耐药性三者显著性相关, 而且还发现基因表达过程、细胞增殖、凋亡过程也同时与 MYBL2、卵巢癌、耐药性存在显著关联性($P<0.05$)。这就说明 MYBL2 可能通过细胞周期、基因表达、细胞增殖、凋亡等生物过程参与卵巢癌耐药性的发生发展。结果见图 3。



图 3 文本挖掘介导 MYBL2 调控卵巢癌耐药性的生物过程
虚线代表输入项之间的联系; 实线代表输入项与预测项之间的联系。
Fig. 3 Text mining of the biological processes of MYBL2 regulated drug resistance in ovarian cancer
Dotted line indicates the links between input terms; solid line indicates the links between the input terms and their annotated biological processes.

2.4 基于 miRNA-mRNA 互作的 MYBL2 功能分析

基因的功能可以通过靶向于这个基因的微小 RNA(microRNA, miRNA)的功能来预测,因此通过 5 个 microRNA 数据库预测靶向于 MYBL2 的 miRNA,即 miRDB、targetscan、miRWalk3.0、DIANA、PicTar。结果显示,一共有 12 个 microRNA 可以被 3 个以上的数据库同时预测靶向于 MYBL2,见表 2。在这 12 个 microRNA 中,miR30d、miR30a/c、miR29a/b/c 与卵巢癌细胞的顺铂耐药性相关^[17-19],miR30e 与卵巢癌的顺铂和紫杉醇多耐药性有关^[20],miR-30c-2-3p 与非小细胞肺癌的吉西他滨耐药性有关^[21],miR30b 与非小细胞肺癌的吉非替尼耐药性有关^[22],miR1913 与急性淋巴细胞性白血病患儿的甲氨蝶呤延迟清除有关^[23],miR2276 与乳腺癌的发生发展有关^[24],miR6875 可以作为直肠癌患者疫苗治疗效率的预测因子^[25]。因此,12 个靶向于 MYBL2 的 miRNA 中,有 7 个已被证明直接与卵巢癌耐药性有关,而其余 5 个则被证明与其他肿瘤的发生、发展、治疗有关。这就从侧面说明了 MYBL2 与卵巢癌耐药性有关,而且有可能通过靶向于其本身的 miRNA 发挥耐药性作用。

表 2 miRNA-mRNA 互作分析

Tab. 2 miRNA-mRNA interaction analysis

microRNA	1	2	3	4	5
hsa-miR-30d-5p	√		√	√	√
hsa-miR-30a-5p	√		√	√	√
hsa-miR-30e-5p	√		√	√	√
hsa-miR-30c-5p	√		√	√	√
hsa-miR-30b-5p	√		√	√	√
hsa-miR-29c-3p		√		√	√
hsa-miR-29b-3p		√		√	√
hsa-miR-29a-3p		√		√	√
hsa-miR-30c-2-3p	√	√	√		
hsa-miR-1913		√	√	√	
hsa-miR-2276-5p	√	√	√		
hsa-miR-6875-3p	√	√	√		

注: miRNA-mRNA 互作分析工具, 1-miRDB; 2-targetscan; 3-miRWalk3.0; 4-DIANA; 5-PicTar; “√”-阳性关联。

Note: miRNA-mRNA analysis tools, 1-miRDB; 2-targetscan; 3-miRWalk3.0; 4-DIANA; 5-PicTar; “√”-positive interaction.

3 讨论

基因功能研究对于了解疾病的发生发展,挖掘新的治疗靶点,开发新药具有重要意义。运用生物信息学的方法能够更快更廉价地挖掘卵巢癌耐药性潜在相关基因,有助于提高卵巢癌的治疗效率。通过生物信息学的方法,人们发现 CCL21、

SPARCL1、NEK2、NEK11 等基因与卵巢癌耐药性有关^[26]。而本研究综合运用基因芯片数据检索、基因关联性研究、通路分析、文本挖掘,miRNA-mRNA 互作分析等方法,首次证明了 MYBL2 与卵巢癌耐药性的相关性。

基因表达的异常是肿瘤发生发展和耐药性形成的重要原因。比如临床数据表明 BLM、FOXMI、HPIP、AURKA 基因的异常表达与卵巢癌患者的耐药有关^[27]。而本研究通过 TCGA、GTEX、GEO 等数据库分析发现 MYBL2 在卵巢癌组织和耐药性卵巢癌细胞中均显著升高,这就说明了 MYBL2 很有可能与卵巢癌耐药性有关。

基因关联性分析发现与 MYBL2 具有高度联系的 10 个基因皆与肿瘤耐药性有关,而且大部分与卵巢癌的耐药性有关。对这 10 个基因进行 KEGG 基因通路分析,发现细胞周期和信号通路具有高度富集性(表 1),MYBL2 表达高低可以影响细胞周期进程,TGF-β1 可以下调 MYBL2 的表达^[28],而细胞周期和 TGF-β1 信号通路是卵巢癌耐药性的重要调节途径^[29]。因此,MYBL2 很有可能通过细胞周期信号或者 TGF-β1 信号通路来调节卵巢癌的耐药性。孕激素介导的卵细胞成熟通路(progesterone-mediated oocyte maturation)通路虽然没有差异性($P=0.051$),但是有研究表明该通路与卵巢癌患者的预后有关^[30],因此关于该通路与卵巢癌耐药性之间的关系可以作为后续研究方向之一。

MYBL2 与卵巢癌、耐药性之间的研究缺乏,因此文本挖掘结果显示 MYBL2 与卵巢癌、耐药性两者之间不存在显著性连接(图 3),这也从侧面说明了 MYBL2 在卵巢癌、耐药性中的作用研究具有广阔前景。文本挖掘结果进一步证实了细胞周期、基因表达过程、细胞增殖过程、凋亡过程这几个生物过程来调节卵巢癌耐药性,而这几个生物过程相互联系相互影响,基因表达过程、细胞增殖过程、凋亡过程都可以影响细胞周期过程(图 3)。MYBL2 是通过基因表达过程、细胞增殖过程、凋亡过程来调节细胞周期过程还是同时通过 2 个以上的过程来调控肿瘤细胞的耐药性,这需要进行进一步的研究,尤其是通过生物实验方法来验证。

总而言之,本研究通过生物信息学的方法,首次证明了 MYBL2 与卵巢癌耐药性存在的关联性,为后续的研究提供了方向,为应对卵巢癌细胞耐药性提供了潜在的治疗靶点。

REFERENCES

- [1] CANNISTRA S A. Cancer of the ovary [J]. *N Engl J Med*, 2004, 329(21):1550-1559.
- [2] MUSA, AYNAUD M M, MIRABEAU O, et al. MYBL2 (B-Myb): A central regulator of cell proliferation, cell survival and differentiation involved in tumorigenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2895. Doi: 10.1038/cddis.2017.244.
- [3] KUROKAWA K, TANAHASHI T, IIMA T, et al. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(8): 883-895.
- [4] PENNANEN P T, SARVILINNA N S, YLIKOMI T J. Gene expression changes during the development of estrogen-independent and antiestrogen-resistant growth in breast cancer cell culture models [J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(1): 51-58.
- [5] INESS A N, FELTHOUSEN J, ANANTHAPADMANABHAN V, et al. The cell cycle regulatory DREAM complex is disrupted by high expression of oncogenic B-Myb [J]. *Oncogene*, 2019, 38(7): 1080-1092.
- [6] REIMER D, SADR S, WIEDEMAIR A, et al. Clinical relevance of E2F family members in ovarian cancer: An evaluation in a training set of 77 patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(1): 144-151.
- [7] ZHOU J H, WANG Y F, WANG Y, et al. FOXM1 modulates cisplatin sensitivity by regulating EXO1 in ovarian cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96989. Doi: 10.1371/journal.pone.0096989.
- [8] MACDONALD J, RAMOS-VALDES Y, PERAMPALAM P, et al. A systematic analysis of negative growth control implicates the DREAM complex in cancer cell dormancy [J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(4): 371-381.
- [9] ZHAO Z Y, LIU Y, HE H, et al. Candidate genes influencing sensitivity and resistance of human glioblastoma to Semustine [J]. *Brain Res Bull*, 2011, 86(3/4): 189-194.
- [10] DE LUCA P, VAZQUEZ E S, MOIOLA C P, et al. BRCA1 loss induces GADD153-mediated doxorubicin resistance in prostate cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(8): 1078-1090.
- [11] LIU Q R, YANG W L, CAI Y B, et al. Analysis of copy number variations involved in the chemotherapy of endometrial cancer [J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2018, 28(3): 179-183.
- [12] GAO T, HAN Y, YU L, et al. CCNA2 is a prognostic biomarker for ER+ breast cancer and tamoxifen resistance [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91771. Doi: 10.1371/journal.pone.0091771.
- [13] YANG X R, XIONG Y, DUAN H, et al. Identification of genes associated with methotrexate resistance in methotrexate-resistant osteosarcoma cell lines [J]. *J Orthop Surg Res*, 2015(10): 136.
- [14] ZHANG T S, DENG L H, XIONG Q, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits proliferation and induces apoptosis in epithelial ovarian cancer cells by regulating the cell cycle and decreasing the secretion of stem cell factor [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3260-3266.
- [15] XIONG X F, ZHANG J L, HUA X, et al. FBP1 promotes ovarian cancer development through the acceleration of cell cycle transition and metastasis [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 1682-1688.
- [16] XIE C Y, HAN Y, FU L, et al. Overexpression of CARMA3 is associated with advanced tumor stage, cell cycle progression, and cisplatin resistance in human epithelial ovarian cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8): 7957-7964.
- [17] LACROIX B, GAMAZON E R, LENKALA D, et al. Integrative analyses of genetic variation, epigenetic regulation, and the transcriptome to elucidate the biology of platinum sensitivity [J]. *BMC Genomics*, 2014(15): 292.
- [18] HAN X, ZHEN S, YE Z X, et al. A feedback loop between mir-30a/c-5p and DNMT1 mediates cisplatin resistance in ovarian cancer cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(3): 973-986.
- [19] YU P N, YAN M D, LAI H C, et al. Downregulation of miR-29 contributes to cisplatin resistance of ovarian cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(3): 542-551.
- [20] HONG L, CHEN W S, XING A W, et al. Inhibition of tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein Zeta(YWHAZ) overcomes drug resistance and tumorigenicity in ovarian cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 53-64.
- [21] WU Y L, HSU N Y, CHEAU-FENG LIN F, et al. MiR-30c-2* negative regulated MTA-1 expression involved in metastasis and drug resistance of HPV-infected non-small cell lung cancer [J]. *Surgery*, 2016, 160(6): 1591-1598.
- [22] GAROFALO M, ROMANO G, DI LEVA G, et al. EGFR and MET receptor tyrosine kinase-altered microRNA expression induces tumorigenesis and gefitinib resistance in lung cancers [J]. *Nat Med*, 2011, 18(1): 74-82.
- [23] WANG S M, ZENG W X, WU W S, et al. Association between a microRNA binding site polymorphism in SLC01A2 and the risk of delayed methotrexate elimination in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2018(65): 61-66.
- [24] TORKASHVAND S, DAMAVANDI Z, MIRZAEI B, et al. Decreased expression of bioinformatically predicted piwil2-targeting microRNAs, miR-1267 and miR-2276 in breast cancer [J]. *Arch Iran Med*, 2016, 19(6): 420-425.
- [25] KIJIMA T, HAZAMA S, TSUNEDOMI R, et al. MicroRNA-6826 and -6875 in plasma are valuable non-invasive biomarkers that predict the efficacy of vaccine treatment against metastatic colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(1): 23-30.
- [26] LIU X, GAO Y T, LU Y, et al. Downregulation of NEK11 is associated with drug resistance in ovarian cancer [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(3): 1266-1274.
- [27] BIRKBAK N J, LI Y, PATHANIA S, et al. Overexpression of BLM promotes DNA damage and increased sensitivity to platinum salts in triple-negative breast and serous ovarian cancers [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(4): 903-909.
- [28] UNTERGASSER G, GANDER R, LILG C, et al. Profiling molecular targets of TGF-beta1 in prostate fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation [J]. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126(1): 59-69.
- [29] AHN J H, LEE H S, LEE J S, et al. Nc886 is induced by TGF-beta and suppresses the microRNA pathway in ovarian cancer [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1166.
- [30] KUZNETSOV V A, TANG Z, IVSHINA A V, et al. Identification of common oncogenic and early developmental pathways in the ovarian carcinomas controlling by distinct prognostically significant microRNA subsets [J]. *BMC Genomics*, 2017, 18(Suppl 6): 692.

收稿日期: 2019-07-14

(本文责编: 沈倩)