

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.024

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.024>

Musashi-1 在妇科恶性肿瘤发生发展中的作用

常红霞¹ 综述 张三元², 李风艳² 审校

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院妇科, 山西 太原 030001)

[摘要] 妇科恶性肿瘤严重威胁女性健康, 尽管目前治疗策略相对有效, 但复发及耐药仍是影响整体生存率的重要因素。研究表明肿瘤的复发及耐药与具有自我更新、无限增殖、多向分化潜能及高致瘤性的肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)亚群密切相关。Musashi-1是一种最新研究报道的CSCs标志物, 多数研究认为其通过Notch、Wnt等信号通路发挥作用, 在多种肿瘤组织中异常表达, 在妇科恶性肿瘤中高表达, 且与肿瘤的分期、分化、血管浸润及化学药物治疗耐药等密切相关。深入研究其在妇科恶性肿瘤中的作用机制, 可为妇科恶性肿瘤的临床治疗提供新思路。现就Musashi-1在妇科恶性肿瘤中的表达情况及作用机制进行综述。

[关键词] Musashi-1; 妇科恶性肿瘤; 信号通路

Role of Musashi-1 in the development of gynecological malignancies

CHANG Hongxia¹, ZHANG Sanyuan², LI Fengyan²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001; 2. Department of Gynecology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Gynecological malignancies seriously threaten women's health. Although current treatment strategies are relatively effective, relapse and drug resistance are still important factors affecting the overall survival rate of malignancies. Studies have shown that tumor recurrence and drug resistance are closely related to cancer stem cells (CSCs) subpopulations with self-renewal, infinite proliferation, multi-directional differentiation potential, and high tumorigenicity. Musashi-1 is a CSCs marker reported by the latest research. Most studies believe that it plays a role through signaling pathways such as Notch and Wnt. It is abnormally expressed in a variety of tumor tissues and highly expressed in gynecological malignant tumors. Besides, Musashi-1 is closely related to tumor stage, differentiation, vascular invasion and chemotherapy resistance. The in-depth study of its action mechanism in gynecological malignant tumors can provide new ideas for the clinical treatment of gynecological malignant tumors. This manuscript reviews the expression and action mechanism of Musashi-1 in gynecological malignant tumors.

Keywords Musashi-1; gynecological malignancy; signal pathway

收稿日期 (Date of reception): 2019-12-30

通信作者 (Corresponding author): 张三元, Email: zsyprofessor@aliyun.com

基金项目 (Foundation item): 山西省重点研发计划项目 (201803D31111)。This work was supported by the Key Research and Development Project of Shanxi Province, China (201803D31111).

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是近年来肿瘤研究的热点, Musashi-1是第1个Musashi家族成员, 一种进化上高度保守的RNA结合蛋白, 是新近研究报道的一种CSCs标志物, 参与多种肿瘤的发生、发展。1994年Nakamura等^[1]首次在果蝇体内发现Musashi, 其为果蝇感觉器官前体细胞(sensory organ precursor cell, SOP)不对称分裂所必须的基因。在哺乳动物中, Musashi-1选择性表达于神经、胃肠、乳腺、口腔、皮肤、毛囊等组织器官的成体干细胞(stem cell, SC)中, 通过Notch、Wnt等信号通路调节转录后的翻译过程, 维持神经、上皮的SC特性, 参与细胞分化, 一旦功能丧失, 则可能导致SC更新及分化失衡^[2]。近年来, 学者通过RT-PCR技术及免疫组织化学法等研究Musashi-1在多种肿瘤组织中的表达情况及相关临床病理指标表明, Musashi-1和已发现的几种CSCs标志物如CD133、CD44、ALDH1等与妇科肿瘤的恶性程度及侵袭转移密切相关^[3]。这种相关性表达的研究可能为CSCs学说提供新的证据, 有助于肿瘤的早期诊断及预后评估, 亦可为临床上积极的干预治疗提供依据, 有望成为未来妇科肿瘤治疗的新靶点。现就SC标志物Musashi-1在妇科恶性肿瘤中的表达及作用机制的研究进行综述。

1 CSCs 假说

SC是一类原始未分化细胞, 具有自我复制能力、多向分化潜能、无限增殖能力, 正常情况下保持自我更新并分化成多种功能的细胞, 这一过程受到严格的基因调控。一旦这种调控机制被打破, 细胞便会无限生长、增殖, 导致肿瘤的发生。CSCs假说认为肿瘤与正常组织一样, 也是由各分化等级的细胞组成, 其中极少部分细胞(0.01%~2.00%)才是导致肿瘤发生发展的根源, 其具备自我更新、无限增殖、多向分化、高致瘤性及放化学药物治疗抵抗能力^[4-5]。CSCs可以合成DNA并增强其修复能力, 促进肿瘤血管形成, 表达肿瘤多耐药基因——三磷酸腺苷结合转运蛋白超家族G成员2(ATP-binding cassette transporter G2, ABCG2)^[6], 对化学药物治疗药物敏感性差, 近来亦有学者研究发现CSCs与放疗抵抗有关^[7], 在肿瘤的发生、发展、转移、复发及耐药中均发挥重要作用。

2 Musashi-1 基因的结构及功能

2.1 Musashi-1 基因的结构

Musashi-1位于染色体12q24-31, 含15个外显子, 其编码的Musashi-1蛋白是Drosophila蛋白的同源蛋白, 一种进化上比较保守的神经特异性RNA结合蛋白, 由362个氨基酸组成, 蛋白分子量为39 kD。N端含有2个保守的RNA识别结构域(RNA recognition motif, RRM), 介导Musashi-1与靶RNA结合, 分别定义为RRM1和RRM2, RRM1含20~100个氨基酸残基, RRM2含109~186个氨基酸残基。C端有两个主要的蛋白结构域, 一个可以与LIN28结合, 调节微小RNA的转录后作用; 另一个与polyA尾结合蛋白(PABP)相互作用, 可以阻止PABP结合翻译起始因子eIF4G, 抑制基因的翻译起始^[8]。

2.2 Musashi-1 基因的功能

2.2.1 维持 SC 功能

Musashi-1与靶基因mRNA的3'-UTR结合, 可增强或减弱靶基因的表达、干扰其向细胞质的转运, 参与RNA的剪接、转运、定位、维持稳定和翻译等^[9], 从翻译水平对靶基因起调节作用。Musashi-1参与机体活动的信号通路机制复杂, 目前多数研究认为Musashi-1主要通过Notch和Wnt信号通路发挥作用^[10-12]。在乳腺细胞中, Musashi-1通过proliferin介导的Wnt和Notch通路的激活调节乳腺祖细胞的扩增^[13]。肠上皮SC中Wnt信号通路在Musashi-1的表达中起重要作用, Notch信号的下游因子HES-1蛋白也被发现在Musashi-1阳性的肠上皮SC中表达^[11]。

Musashi-1最早在果蝇中发现, 是果蝇外部感觉器官前体细胞(sensory organ precursor cell, SOP)不对称分裂所必需的。在野生型果蝇中^[14], SOP产生两个前体细胞: 非神经元前体细胞(IIA细胞)和神经元前体细胞(IIB细胞)。而在Musashi-1功能缺失的突变体中, SOP直接产生两个IIA细胞。深入的生化 and 遗传研究表明, Tramtrack69(TTK69)是IIA与IIB命运的关键决定因素, TTK69 mRNA在IIA和IIB细胞中的表达水平相等, 而TTK69蛋白仅表达于IIA细胞中, 在IIB细胞内Musashi-1从翻译水平抑制TTK69蛋白表达, 在神经前体细胞的不对称分裂中发挥作用。在哺乳动物中, Musashi-1在富含神经干/祖细胞的胚胎神经管及出生后大脑

脑室下区高表达, 是神经干/祖细胞的标志物。Potten等^[15]研究显示Musashi-1表达于小鼠和人的肠道再生隐窝基底细胞, 这些细胞被认为是肠上皮SC。在胃炎、肠化生、胃癌组织中也检测出Musashi-1, 且随着病变程度的加重其表达增加, 这说明胃肠道SC突变可能是胃炎、肠化生和胃癌中的SC来源^[16]。此外, Musashi-1还是睾丸SC维持SC特性和减数分裂的关键调控因子, Musashi功能的丧失将破坏生殖SC的更新和分化平衡, 导致生殖SC过早分化和减数分裂缺陷^[17]。总而言之, Musashi-1对SC维持功能发挥重要作用, 可以作为多种组织SC的标志物。

2.2.2 Musashi-1 在体细胞肿瘤中的表达

Musashi-1作为一种CSCs候选基因, 可以调节与细胞增殖、细胞周期和肿瘤发生相关的多个基因的表达, 与多种已知的CSCs标志物如CD133、CD44等在神经胶质瘤^[18]、子宫内膜癌^[19]等肿瘤中共表达, 参与了多种肿瘤发生、发展的各个阶段。在人神经胶质瘤中Musashi-1高表达, 并与肿瘤恶性程度和增殖活性呈正相关。同样地, 在口腔鳞癌、胃腺癌、胆囊腺癌、小肠腺癌、直肠癌等组织中均发现Musashi-1异常表达^[2]。李杰等^[12]在肝细胞癌中的研究提示Musashi-1不仅可以促进肝细胞癌的侵袭性生物学行为并有利于细胞周期的进展。进一步检测发现过表达Musashi-1时, 在细胞增殖启动过程中起重要作用的Cyclin D1和与细胞DNA合成关系密切的PCNA蛋白的表达均增加明显, 而敲除Musashi-1的Huh7-shMSI1细胞系中其表达均显著降低。Musashi-1过表达时, Wnt通路抑制因子(Dickkopf-3, Dkk 3)、抑癌基因APC mRNA及APC蛋白显著下调, 细胞Cyclin D1及C-myc mRNA明显增加, 而敲除Musashi-1、Huh7细胞中上述情况刚好相反。说明Musashi-1促进肝癌细胞的增殖可能是通过正向调控Wnt/ β -catenin信号通路实现的。Liu等^[20]提出Musashi-1与胆管癌的肿瘤大小、病理分期及淋巴结转移密切相关。乳腺上皮细胞中, Musashi-1可以通过增加生长因子(proliferator-1, PLF1)水平以及对Wnt信号通路Dkk 3的抑制, 参与乳腺癌的发生及发展^[21]。Musashi-1还可以抑制紫杉醇诱导的卵巢癌细胞凋亡, 抑制Musashi-1表达可抑制卵巢癌细胞的增殖、促进其凋亡、使细胞迁移及侵袭能力明显下降, 还可以逆转卵巢癌细胞对紫杉醇的耐药性, 敲除Musashi-1基因显著抑制SCID小鼠异种移植瘤的生长^[22]。

3 Musashi-1 在妇科恶性肿瘤中的研究现状

3.1 卵巢癌

卵巢癌易于播散转移, 临床上发现时多已晚期, 即使给予理想的肿瘤细胞减灭术及放射和/或化学药物治疗, 其总体复发率仍高达40%~60%, 且存在较高的铂耐药情况^[23]。有研究提出数量较少的CSCs是导致肿瘤耐药、复发及转移的根源^[24]。但至今尚未分离鉴定出上皮性卵巢癌CSCs。梁军等^[25]利用无血清悬浮培养法培养的SKOV3分选细胞高表达CSCs标记分子CD133及CD117, 具备CSCs的生物学特性, 即自我更新、增殖能力强, 具有较强的血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)形成能力, 基质金属蛋白酶2、9基因和蛋白表达均增高, 为卵巢癌SC的研究提供了重要证据。朱娜娜^[26]首次利用免疫组织化学方法检测了85例卵巢恶性肿瘤和20例卵巢良性肿瘤中Musashi-1蛋白的表达情况, 结果显示卵巢恶性肿瘤中Musashi-1阳性表达率为77%, 较良性肿瘤明显升高, 但该研究未对不同分期、分级的卵巢癌组织进行比较。Chen等^[27]进一步研究表明在无淋巴结转移的临床I期、II期卵巢腺癌患者中, Musashi-1阳性率明显低于临床III期、IV期和淋巴结转移患者。单因素Kaplan-Meier分析显示, Musashi-1表达与总生存率呈负相关。多因素COX回归分析表明, Musashi-1在卵巢腺癌中的阳性表达是预后不良的独立预测因子。Chen等^[22]研究也表明Musashi-1在正常卵巢上皮细胞、卵巢浆液性囊腺瘤、交界性浆液性囊腺瘤和卵巢浆液性囊腺癌中的表达强度呈逐渐上升趋势, 且Musashi-1水平与卵巢癌CA-125水平、FIGO分期、组织分化程度、术后病灶残留、化学药物治疗耐药呈显著的正相关。敲除Musashi-1基因可抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 减少癌细胞的迁移和侵袭。用高度特异性MEK1/2抑制剂U0126处理A2780/紫杉醇细胞, Musashi-1表达受到抑制, 细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)的磷酸化显著抑制, 下游基因P-Bcl-2水平下降, caspase3活性升高, 可以促进卵巢癌细胞对紫杉醇的敏感性。这些数据显示, Musashi-1通过激活ERK信号途径, 增强Bcl-2的激活来抑制紫杉醇诱导的细胞凋亡。提示Musashi-1与卵巢癌的发生发展密切相关, 可能是化学药物治疗耐药的启动子和紫杉醇反应的标志物, 可能成为逆转复发性卵

巢癌紫杉醇耐药的新的治疗靶点。

3.2 宫颈癌

宫颈癌是世界第四大最常见的妇科恶性肿瘤, 尽管高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染是主要病原体, 研究表明CSCs也在疾病的发展、转移、复发和预后中发挥着突出的作用^[28-29]。赵芳等^[28]将Msi1 siRNA转染到人宫颈癌Hela细胞, 发现Musashi-1基因的表达水平显著下降, 细胞的增殖速度明显降低, 增殖周期延长, 形成克隆的能力显著下降。此外, 细胞划痕实验和侵袭实验显示: Msi1 siRNA组Hela细胞的迁移、侵袭能力都明显下降, 这表明沉默Musashi-1基因一方面显著抑制Hela细胞的生长和增殖, 另一方面可以明显降低Hela细胞的迁移和侵袭能力。Hou等^[29]对179例宫颈癌标本中几种可能的SC标志物的检测结果显示: Musashi-1、ALDH1和SOX2的高表达以及CD49f的低表达患者接受术后化学药物治疗的预后较差, 其中Musashi-1(高)/CD49f(低)表达的患者预后最差。

Liu等^[30]首次证明了Musashi-1在宫颈癌中可能的作用机制。从正常宫颈(normal cervix, NC)组织、宫颈原位癌(carcinoma in situ of cervix, CIS)到宫颈浸润性癌和不同的宫颈癌细胞株中Musashi-1水平逐渐上调。通过细胞转染及小鼠体内成瘤实验发现, 过表达Musashi-1的HeLa和SiHa细胞在小鼠体内肿瘤形成速度快, 体积大, 而Musashi-1下调的HaLa-shMsi1和SiHa-shMsi1细胞在小鼠体内成瘤时间明显延长, 且形成肿瘤体积小, 提示Musashi-1蛋白参与促进宫颈癌肿瘤的形成; 进一步检测发现Ki67在HeLa和SiHa细胞形成的肿瘤中高表达, 而在HaLa-shMsi1和SiHa-shMsi1细胞形成的肿瘤中表达减弱, 说明Musashi-1促进宫颈癌细胞的增殖; 细胞周期分析表明, Musashi-1过表达促进宫颈癌细胞从G0/G1期向S期的转变, 而下调Musashi-1则可阻断这种转变。同时, 双荧光素酶报告显示, 在宫颈癌细胞中, Musashi-1可与细胞周期检查点蛋白p21、p27和p53的3'UTRs结合, 直接抑制这些蛋白的翻译, 提示Musashi-1可能通过细胞周期检查点蛋白调节细胞周期, 促进肿瘤形成及发展。然而, Gong等^[31]研究则认为Musashi-1可能不参与肿瘤的发生, 而是参与肿瘤的进展。其对65例NC、27例CIS、93例宫颈浸润癌(cervical carcinoma, CC)组织中Musashi-1的检测结果显示: CC中Musashi-1表达显著升高, 但与NC相比, Musashi-1在CIS中

的表达无显著差异。进一步研究Musashi-1在宫颈癌细胞系中的作用和机制发现沉默Musashi-1对肿瘤的潜伏期及成瘤率无明显相关, 但对体内生长能力、体外迁移和侵袭能力均有影响, 这证实了Musashi-1与肿瘤发生无关, 而参与宫颈癌的肿瘤进展。上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在宫颈癌的进展中起着至关重要的作用, 在SiHa和HeLa细胞中沉默Musashi-1可抑制EMT的间充质标志物Vimentin和关键转录诱导剂Snail、Slug和ZEB 1的表达。沉默Musashi-1可以抑制Wnt信号的活性, 表明Musashi-1是Wnt通路的正调节因子, 这与以往在多种癌症中对Musashi-1的观察结果一致^[12,22]。这些研究表明, Musashi-1可能通过调节细胞周期, 激活Wnt信号通路, 影响EMT在细胞系中的进展促进细胞迁移和侵袭。目前Musashi-1在宫颈癌中的作用及分子信号通路尚不明确, 还需更多大范围的临床研究进一步明确。

3.3 子宫内膜癌

子宫内膜癌发病率逐年上升, 且趋于年轻化, 尽管手术及放射和/或化学药物治疗等方法有效, 但复发及耐药仍是限制内膜癌患者远期生存的重要因素。Götte等^[32]通过对46例子宫内膜样本的检测, 首次证实了Musashi-1在子宫内膜中的表达, 其与SC相关因子Notch-1和端粒酶共表达, 在增殖期子宫内膜中表达细胞的数量较分泌期高, 强调了Musashi-1阳性内膜细胞的增殖特性和祖细胞功能。Musashi-1在子宫内膜癌组织中阳性率较增殖期内膜高, 达75%, 推测Musashi-1在子宫内膜癌发生发展中起促进作用, 并进一步证实Musashi-1通过Notch-1、P21(WAF1/CIP1)等调控癌细胞凋亡。Ma等^[19]用实时RT-PCR法检测35例新鲜子宫内膜腺癌和15例正常子宫内膜组织中Musashi-1 mRNA及CD133 mRNA的表达, 发现子宫内膜腺癌中Musashi-1 mRNA表达水平比正常子宫内膜高2.8倍, 且与CD133 mRNA的表达密切相关。利用免疫组织化学法检测168例子宫内膜腺癌石蜡标本中Musashi-1的表达, 其中有128例呈不同程度的表达, 且高表达与肿瘤的病理分期、组织分级、血管浸润呈正相关, 而与淋巴转移无关, 进一步分析提出Musashi-1的表达是判断子宫内膜腺癌不良预后的独立指标。有趣的是通过Roc曲线比较, Musashi-1曲线下面积(AUC)为0.800, 而FIGO分期为0.682, 分级为0.645, 血管侵犯为0.763, 淋巴转移为0.563。说明Musashi-1对子宫内膜癌预后的敏感性和特异性高于其他临床病理危险因素。

4 Musashi-1 参与肿瘤发生发展的作用机制

4.1 Musashi-1 与 Numb/Notch 信号通路

Notch通路在SC自我更新和细胞命运决定中起着重要作用。在胶质母细胞瘤^[33]、白血病细胞^[34-35]中已经发现典型的Msi1-Numb-Notch轴^[36]。Notch主要通过其膜相关形式的序列蛋白水解被激活为活性的胞内形式(Notch intracellular NIC)发挥转录激活作用。而Numb通过使NIC泛素化并靶向破坏蛋白酶体抑制NIC, 与Notch相互拮抗。Musashi-1可以与Numb mRNA 3'UTR^[19]结合并阻止其翻译。因此, Musashi-1可影响Notch通路的激活, 决定未分化细胞的命运。此外, Musashi-1还可以增强Notch下游HES-1分子启动子的转录激活, 增强细胞的自我更新能力^[37]。当Musashi-1异常表达, 上述信号通路失衡, 有助于肿瘤细胞的异常增殖。Pastò等^[38]通过对原发性、转移性结直肠癌细胞及异种移植细胞的研究发现了一种新型前馈通路, Notch配体Dll 4触发Notch3受体可提高结直肠癌细胞的水平, Musashi-1通过与Numb mRNA结合并阻断其翻译, 负性调节Numb介导的抑制作用而增加Notch 1信号, Dll 4亦可直接激活Notch 1, 活化的Notch 1本身进一步维持Notch 3的转录, 从而加强该回路。用抗Notch 2/3抗体干预结直肠癌细胞, 可显著降低肿瘤细胞球体的形成, 同时增加Numb蛋白, 认为Musashi-1可能通过Notch信号在肿瘤发生发展中发挥重要作用。在恶性胶质瘤的研究中亦发现抑制Notch信号通路, 可以抑制肿瘤细胞增殖、促进细胞凋亡从而消灭CSCs^[39]。Notch信号通路还可以介导肿瘤细胞的EMT, 增加肿瘤细胞的侵袭性及转移^[40]。肿瘤血管的生成在肿瘤的发生发展侵袭转移中起重要作用, 研究发现血管内皮细胞生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、mTOR信号通路、成纤维细胞生长因子等共同参与肿瘤血管生成的调节, Notch信号通路与肿瘤血管生成的关系最为密切, 调节Notch信号通路的转导可促进新生血管的形成^[41], Notch信号通路还可以直接调控VEGF、基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)等来调控肿瘤细胞的侵袭性。此外, Notch 信号通路还与肿瘤的耐药相关通路、因子有密切联系。

4.2 Musashi-1 与 Wnt/ β -catenin 通路

Musashi-1通过Wnt通路促进 β -catenin核定位, 增强 β -catenin/TCF依赖性转录, 对肿瘤的

增殖、侵袭转移发挥重要作用, 与肿瘤的不良预后相关。经典的Wnt信号通路是从胞质水平调节 β -catenin。在没有Wnt刺激的情况下, β -catenin与肿瘤抑制因子轴抑制剂Axin、抑癌基因APC、酪蛋白激酶1 α (casein kinase, CK1 α)、糖原合成酶激酶3(glycogen synthase kinase, GSK3)形成复合体, GSK3及CK1 α 使 β -catenin磷酸化、泛素化, 从而降解 β -catenin。Wnt信号激活后, Wnt配体与卷曲同源物(frizzled homolog, Fz)、低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(LDH receptor related protein 5/6, LRP5/6)结合, 形成Fz-LRP6复合体, 阻止 β -catenin磷酸化, 使 β -catenin在胞质内聚集。当胞质内的 β -catenin积聚达一定水平后由胞质转移至胞核, 与T细胞因子(T-cell factor, TCF)、CREB结合蛋白(CREB binding protein, CBP)等结合, 激活一系列Wnt信号靶基因的转录, 包括DKK1、c-myc、cyclin D1、MMP-7等^[42], 发挥生物学效应促进肿瘤的发生发展。Wang等^[13]的研究首次证明了Musashi-1在乳腺SC/祖细胞增殖中的机制作用, Musashi-1通过自分泌增加增殖素-1(PLF1), 减少Dkk 3的分泌, 从而导致ERK磷酸化, 下调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21cip1, 增强Wnt和Notch信号。PLF1基因是IGF2R的配体, IGF2R激活可增加 β -catenin入核和EMT; DKK3也称为REIC, 是四种同源分泌蛋白中的一种, 该蛋白起肿瘤抑制作用, 可以阻断 β -catenin入核, 在Musashi-1下游起负性调节作用, 但目前具体机制尚不清楚。有学者^[31]通过TOP/FOP-FLASH分析表明, 沉默Musashi-1可抑制Wnt信号的活性, 推测Musashi-1可能通过激活Wnt信号通路促进EMT在宫颈癌细胞系中的进展促进细胞迁移和侵袭。

5 结语

多数研究表明CSCs与妇科恶性肿瘤的发生发展密切相关, 寻找特异性的CSCs 表面标志物, 分离并鉴定CSCs, 有利于早期诊断、判断预后、靶向性杀灭CSCs、减弱其增殖分化能力、减少肿瘤转移及复发, 降低其耐药性。Musashi-1作为一种新发现的潜在CSCs标志物, 目前其生物学功能及其分子机制尚不完全清楚, 但结合其在其他恶性肿瘤中的表达相关性及其分子信号通路, 深入探究Musashi-1表达与妇科恶性肿瘤的临床病理及预后的关系, 将靶向CSCs内信号通路的治疗方法与传统的手术及放射和/或化学药物治疗、免疫治疗等

抗肿瘤技术联合运用, 将为妇科恶性肿瘤的治疗提供新思路。

参考文献

- Nakamura M, Okano H, Blendy JA, et al. Musashi, a neural RNA-binding protein required for Drosophila adult external sensory organ development[J]. *Neuron*, 1994, 13(1): 67-81.
- 王颜, 樊利芳. 干细胞基因Musashi-1研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(4): 269-271.
WANG Yan, FAN Lifang. Research progress of stem cell gene Musashi-1[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2014, 41(4): 269-271.
- 邹雅婷, 陈勃. 肿瘤干细胞与子宫内膜癌的关系研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2017, 44(1): 35-39.
ZOU Yating, CHEN Qing. Research progress of the relationship between cancer stem cells and endometrial cancer[J]. *International Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017, 44(1): 35-39.
- Wang L, Guo H, Lin C, et al. Enrichment and characterization of cancer stemlike cells from a cervical cancer cell line[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6): 2117-2123.
- Allegra A, Alonci A, Penna G, et al. The cancer stem cell hypothesis: a guide to potential molecular targets[J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(9): 470-495.
- 王英泽, 段相林, 李永福, 等. 半分子转运蛋白ABCG2的肿瘤多药耐药性研究及其应用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2009, 36: 1523-1529.
WANG Yingze, DUAN Xianglin, LI Yongfu, et al. Multidrug Resistance Mediated by Half ABC Transporter ABCG2[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2009, 36: 1523-1529.
- 陈梦婷, 黄倩. 肿瘤干细胞与放疗抵抗的研究进展[J]. *肿瘤*, 2016, 36(6): 718-722.
CHEN Mengting, HUANG Qian. The advances in cancer stem cells and radiation resistance[J]. *Tumor*, 2016, 36(6): 718-722.
- Kudinov Alexander E, Karanicolas John, Golemis Erica A, et al. Musashi RNA-Binding Proteins as Cancer Drivers and Novel Therapeutic Targets[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(9): 2143-2153.
- Wang X, Hu JF, Tan Y, et al. cancer stem cell marker Musashi-1 rs2522173 genotype is associated with an increased risk of lung cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e95915.
- 苏克举, 王旭, 何华, 等. 肿瘤干细胞标志物Musashi1与实体肿瘤关系的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2015, 41(2): 429-432.
SU Keju, WANG Xu, HE Hua, et al. Advance research on relationship between tumor stem cell marker Musashi1 and solid tumor[J]. *Journal of Jilin University (Medicine Edition)*, 2015, 41(2): 429-432.
- Okano H, Kawahara H, Toriya M, et al. Function of RNA-binding protein Musashi-1 in stem cells[J]. *Exp Cell Res*, 2005, 306(2): 349-356.
- 李杰, 闫翌, 杨屹, 等. Musashi1正调控肝细胞癌细胞的生长并促进其增殖[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(12): 1436-1442.
LI Jie, YAN Yan, YANG Yi, et al. Musashi-1 positively regulates growth and proliferation of hepatoma cells in vitro[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2019, 39(12): 1436-1442.
- Wang XY, Yin Y, Yuan H, et al. Musashi1 modulates mammary progenitor cell expansion through proliferin-mediated activation of the Wnt and Notch pathways[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(11): 3589-3599.
- Okano H, Imai T, Okabe M. Musashi: a translational regulator of cell fate[J]. *Cell Sci*, 2002, 115(Pt 7): 1355-1359.
- Potten CS, Booth C, Tudor GL, et al. Identification of a putative intestinal stem cell and early lineage marker; musashi-1[J]. *Differentiation*, 2003, 71(1): 28-41.
- Bessède E, Dubus P, Mégraud F, et al. Helicobacter pylori infection and stem cells at the origin of gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(20): 2547-2555.
- Sutherland Jessie M, Siddall Nicole A, Hime Gary R, et al. RNA binding proteins in spermatogenesis: an in depth focus on the Musashi family[J]. *Asian Journal of Andrology*, 2015, 17(4): 529-536.
- Dahlrot RH, Hansen S, Herrstedt J, et al. Prognostic value of Musashi-1 in gliomas[J]. *J Neurooncol*, 2013, 115(3): 453-461.
- Ma L, Xu YL, Ding WJ, et al. Prognostic value of Musashi-1 in endometrioid adenocarcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 4564-4572.
- Liu DC, Yang ZL, Jiang S. Identification of musashi-1 and ALDH1 as carcinogenesis, progression, and poor-prognosis related biomarkers for gallbladder adenocarcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2010, 8(3): 113-121.
- Wang XY, Penalva LO, Yuan H, et al. Musashi1 regulates breast tumor cell proliferation and is a prognostic indicator of poor survival[J]. *Molecular Cancer*, 2010, 9(1): 221.
- Chen H, Liu J, Wang H, et al. Inhibition of RNA-Binding Protein Musashi-1 Suppresses Malignant Properties and Reverses Paclitaxel Resistance in Ovarian Carcinoma[J]. *J Cancer*, 2019, 10(6): 1580-1592.
- Manousakidi S, Guillaume A, Pirou CA, et al. FGF1 induces resistance to chemotherapy in ovarian granulosa tumor cells through regulation of p53 mitochondrial localization[J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(2): 18.
- Regan JL, Schumacher D, Staudte S, et al. Non-Canonical Hedgehog Signaling Is a Positive Regulator of the WNT Pathway and Is Required for the Survival of Colon Cancer Stem Cells[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(10): 2813-2828.
- 梁军, 邢慧敏, 吴小华, 等. 人卵巢癌SKOV3细胞筛选获得的肿瘤干细胞样细胞在血管生成拟态形成中的作用[J]. *南方医科大*

- 学学报, 2019, 39(9): 1065-1070.
- LIANG Jun, XING Huimin, WU Xiaohua, et al. Role of ovarian tumor stem-like cells sorted from human epithelial ovarian cancer SKOV3 cells in vasculogenic mimicry formation[J]. Journal of Southern Medical University, 2019, 39(9): 1065-1070.
26. 朱娜娜. Musashi1在卵巢恶性肿瘤中的表达[D]. 上海交通大学, 2015.
- ZHU Nana. Expression of Musashi1 in malignant tumor of ovary[D]. Shanghai Jiaotong University, 2015.
27. Chen PX, Li QY, Yang Z. Musashi-1 Expression is a Prognostic Factor in Ovarian Adenocarcinoma and Correlates with ALDH-1 Expression[J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(4): 1133-1140.
28. 赵芳, 许春伟, 魏建国, 等. siRNA沉默Msi1表达对宫颈癌Hela细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 浙江医学, 2018, 40(12): 1307-1311+1415.
- ZHAO Fang, XU Chunwei, WEI Jianguo, et al. Effect of Msi1 siRNA on proliferation, migration and invasion of Hela cells[J]. Zhejiang Medical Journal, 2018, 40(12): 1307-1311+1415.
29. Hou T, Zhang W, Tong C, et al. Putative stem cell markers in cervical squamous cell carcinoma are correlated with poor clinical outcome[J]. BMC Cancer, 2015, 15: 785.
30. Liu X, Yang WT, Zheng PS. Msi1 promotes tumor growth and cell proliferation by targeting cell cycle checkpoint proteins p21, p27 and p53 in cervical carcinomas[J]. Oncotarget, 2014, 5(21): 10870-10885.
31. Gong P, Wang Y, Gao Y, et al. Msi1 promotes tumor progression by epithelial-to-mesenchymal transition in cervical cancer[J]. Hum Pathol, 2017, 65: 53-61.
32. Götte M, Wolf M, Staebler A, et al. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma[J]. Pathol, 2008, 215(3): 317-329.
33. Muto J, Imai T, Ogawa D, et al. RNA-binding protein Musashi1 modulates glioma cell growth through the post-transcriptional regulation of Notch and PI3 kinase/Akt signaling pathways[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e33431.
34. Ito T, Kwon HY, Zimdahl B, et al. Regulation of myeloid leukaemia by the cell-fate determinant Musashi[J]. Nature, 2010, 466(7307): 765-768.
35. Kharas MG, Lengner CJ, Al-Shahrou F, et al. Musashi-2 regulates normal hematopoiesis and promotes aggressive myeloid leukemia[J]. Nat Med, 2010, 16(8): 903-908.
36. Nishimoto Y, Okano H. New insight into cancer therapeutics: induction of differentiation by regulating the Musashi/Numb/Notch pathway[J]. Cell Res, 2010, 20(10): 1083-1085.
37. Götte M, Greve B, Kelsch R, et al. The adult stem cell marker Musashi-1 modulates endometrial carcinoma cell cycle progression and apoptosis via Notch-1 and p21WAF1/CIP1[J]. Int J Cancer, 2011, 129(8): 2042-2049.
38. Pastò A, Serafin V, Pilotto G, et al. NOTCH3 signaling regulates MUSASHI-1 expression in metastatic colorectal cancer cells[J]. Cancer Res, 2014, 74(7): 2106-2118.
39. 张奇, 宋鑫. Notch信号通路在肿瘤干细胞中的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(7): 585-590.
- ZHANG Qi, SONG Xin. Progress in Notch Signaling Pathway in Cancer Stem Cells[J]. China Cancer, 2014, 23(7): 585-590.
40. Zhang L, Sha J, Yang G, et al. Activation of Notch pathway is linked with epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer cells[J]. Cell Cycle, 2017, 16(10): 999-1007.
41. Ran QS, Yu YH, Fu XH, et al. Activation of the Notch signaling pathway promotes neurovascular repair after traumatic brain injury[J]. Neural Regen Res, 2015, 10(8): 1258-1264.
42. 丁界先, 张津, 陈永刚, 等. Wnt信号通路与肿瘤发生的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2019, 33(1): 73-77.
- DING Jiexian, ZHANG Jin, CHEN Yonggang, et al. Progress in Wnt signaling pathway and tumorigenesis[J]. Practical Oncology Journal, 2019, 33(1): 73-77.

本文引用: 常红霞, 张三元, 李风艳. Musashi-1在妇科恶性肿瘤发生发展中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(4): 885-891. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.024

Cite this article as: CHANG Hongxia, ZHANG Sanyuan, LI Fengyan. Role of Musashi-1 in the development of gynecological malignancies[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(4): 885-891. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.04.024