

微小RNA-27a 在子宫颈癌中的表达变化及作用机制

仇红平¹ 李峰^{1*} 牛占杰²

(1.聊城市妇幼保健院妇产科,山东 聊城 252000; 2.聊城市人民医院妇产科,山东 聊城 252000)

[摘要] 目的 探讨微小 RNA(miR)-27a 靶向调控 F 框/WD-40 域蛋白 7(FBXW7)对子宫颈癌细胞的增殖、凋亡及侵袭的影响。方法 30 例宫颈癌组织和癌旁组织、30 例正常宫颈组织新鲜标本用于实验。Real-time PCR 检测宫颈癌、癌旁组织、正常宫颈组织以及宫颈癌细胞(SiHa、Caski、HeLa、HCC94)、宫颈鳞状上皮永生化细胞 H8 中 miR-27a 的表达。应用脂质体转染法将 miR-27a 抑制剂(inhibitor)及其阴性对照转染至 SiHa 细胞,CCK-8 法、流式细胞术、Transwell 法分别检测 miR-27a 对 SiHa 细胞增殖活性、细胞周期、凋亡率和侵袭能力的影响。生物学信息法预测 miR-27a 的靶向基因,双荧光素酶报告基因实验结合 Western blotting 验证 miR-27a 对 FBXW7 的靶向调控作用。结果 与癌旁组织和正常宫颈组织相比,宫颈癌组织中 miR-27a 高表达($P<0.05$);与宫颈鳞状上皮永生化细胞 H8 相比,宫颈癌细胞 SiHa、Caski、HeLa、HCC94 中 miR-27a 高表达($P<0.05$)。抑制 SiHa 细胞中 miR-27a 的表达,能够明显降低细胞的增殖活性($P<0.05$),提高 G₀/G₁ 期细胞比例($P<0.05$),降低 S 期和 G₂/M 期细胞比例($P<0.05$),提高细胞凋亡率($P<0.05$),抑制细胞的侵袭能力($P<0.05$)。生物学信息法预测 FBXW7 可能是 miR-27a 的靶向调控基因;双荧光素酶报告基因实验显示,miR-27a 可以与 FBXW7 基因的 3' UTR 区特异性结合($P<0.05$),并负调控 FBXW7 蛋白的表达($P<0.05$)。结论 MiR-27a 在宫颈癌的发生发展中起着癌基因的作用,抑制 miR-27a 表达能够明显抑制宫颈癌细胞的恶性生物学行为,其机制可能与靶向调控 FBXW7 的表达有关。

[关键词] 微小 RNA-27a;子宫颈癌;F 框/WD-40 域蛋白 7;实时定量聚合酶链反应;流式细胞术;免疫印迹法;人

[中图分类号] R737.33 [文献标志码] A [DOI] 10.16098/j.issn.0529-1356.2021.01.012

Expression and mechanism of microRNA-27a in cervical cancer

ZHANG Hong-ping¹, LI Feng^{1*}, NIU Zhan-jie²

(1.Department of Obstetrics and Gynecology, Liaocheng Maternal and Child Health Hospital, Shandong Liaocheng 252000, China;
2.Department of Obstetrics and Gynecology, Liaocheng People's Hospital, Shandong Liaocheng 252000, China)

[Abstract] Objective To investigate the effects of microRNA (miR)-27a on proliferation, apoptosis and invasion of cervical cancer cells by targeting F-box and WD repeat domain containing protein 7 (FBXW7) expression. Methods Thirty cases of cervical cancer and paracancerous tissues and 30 cases of normal tissues were used in the experiment. The expression of miR-27a in cervical cancer, paracancerous tissue, normal cervical tissue, cervical cancer cells (SiHa, Caski, HeLa, HCC94) and cervical squamous epithelial immortalized cell H8 were detected by Real-time PCR. MiR-27a inhibitor and its negative control were transfected into SiHa cells by liposome transfection. CCK-8 assay, flow cytometry and Transwell assay were used to detect the effects of miR-27a on the proliferation, cell cycle, apoptotic rate and invasive ability of SiHa cells. Bioinformatics was used to predict the targeting gene of miR-27a. Double luciferase reporter gene assay combined with Western blotting was used to verify the targeting regulation of miR-27a on FBXW7. Results Compared with the normal cervical tissues and the adjacent tissues, the expression of miR-27a was higher in cervical cancer tissues ($P<0.05$); Compared with the cervical squamous epithelial immortalized cells H8, the expression of miR-27a in cervical cancer cells SiHa, Caski, HeLa and HCC94 was higher ($P<0.05$). Inhibiting the expression of miR-27a in SiHa cells could significantly reduce the proliferation activity of cells ($P<0.05$), increase the proportion of G₀/G₁ cells ($P<0.05$), decrease the proportion of G₂/M cells ($P<0.05$), increase the apoptosis rate ($P<0.05$), and inhibit the invasive ability of cells ($P<0.05$). Bioinformatics predicted that FBXW7 might be a target regulatory gene of miR-27a. Double luciferase reporter gene assay showed that miR-27a could specifically bind to the 3' UTR region of FBXW7 ($P<0.05$), and negatively regulate the expression of FBXW7 protein ($P<0.05$). Conclusion MiR-27a plays an oncogene

[收稿日期] 2020-05-28 [修回日期] 2020-09-04
[作者简介] 仇红平(1979—),女(汉族),山东省聊城市人,主治医师,硕士。
* 通讯作者(To whom correspondence should be addressed)
E-mail: dr_wangli@yeah.net Tel: (0635)5058920

role in the occurrence and development of cervical cancer. Inhibiting the expression of miR-27a can significantly inhibit the malignant biological behavior of cervical cancer cells, and its mechanism may be related to targeted regulation of FBXW7 expression.

[Key words] Micro RNA-27a; Cervical cancer; F-box and WD repeat domain containing protein 7; Real-time PCR; Flow cytometry; Western blotting; Human

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是近年来新发现的一类内源性短链非编码 RNA, 参与调控多种重要的生物学过程, 如细胞增殖、分化、凋亡等^[1]。随着对宫颈癌发病机制研究的深入, 目前, 发现许多异常表达的 miRNA 可能在宫颈癌的发生进展中发挥着重要作用^[2]。miR-27a 位于人 19 号染色体上, 近年来研究发现, miR-27a 在许多恶性肿瘤中表达失调, 参与恶性肿瘤的发生发展^[3]。但至今 miR-27a 在宫颈癌中的作用尚不清楚, 本研究旨在观察 miR-27a 在宫颈癌中的表达水平变化及对宫颈癌细胞肿瘤生物学功能的影响及可能的作用机制, 为寻找宫颈癌新的治疗靶点提供实验依据。

材料和方法

1. 材料

30 例宫颈癌组织和癌旁组织、30 例正常宫颈组织新鲜标本均来自于 2017 年 10 月~2018 年 8 月在聊城市妇幼保健院行手术治疗的宫颈癌或子宫肌瘤患者。组织标本在-80℃冰箱保存待测。患者术前均未行放化疗, 标本均经两位以上高年资病理医师确诊。本研究经所有受试者知情同意, 并经本院医学伦理委员会批准[编号: 伦审第(2017024-06)号]。宫颈癌细胞 SiHa、Caski、HeLa、HCC94 和宫颈鳞状上皮永生化细胞 H8 均购自中国科学院上海细胞库。Trizol 试剂购自天根生化科技(北京)有限公司; DMEM/F12 培养基、RPMI1640 培养基购自美国 Gibco 公司; Lipofectamine™ 2000 购自美国 Invitrogen 公司; PCR 引物由上海吉玛公司设计合成; miR-27a 反义寡核苷酸(miR-27a inhibitor)及反义 miR-27a 阴性对照(NC-inhibitor)购自上海吉玛制药技术公司; Real-time PCR 相关试剂盒购自日本 Takara 公司; CCK-8 试剂盒购自日本 Dojindo 公司; 基质胶购自美国 BD 公司; Transwell 小室购自美国 Corning 公司; 双荧光素酶活性检测试剂盒购自美国 Promega 公司; 野生型 F 框/WD-40 域蛋白 7(F-box and WD repeat domain containing protein 7, FBXW7) 荧光素酶报告基因质粒(FBXW7-wt)、突变型 FBXW7 荧光素酶报告基因质粒(FBXW7-mut)均购自广州锐博生物技术有限公司; 一抗 FBXW7 购自美国 Abcam 公司; HRP 标记的二抗购自美国 Santa Cruz 公司; Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒购

自上海贝博生物科技公司。

2. 细胞培养、分组及转染

SiHa、Caski、HeLa、HCC94 用含 10% FBS 的 DMEM/F12 培养基常规培养, H8 用含 10% FBS 的 RPMI1640 培养基常规培养。收集对数生长期 SiHa 细胞于转染前 1 d 接种于 6 孔板, 细胞汇合度大于 50%, 将细胞随机分为正常对照抑制剂(normal control-inhibitor, NC-inhibitor)组和 miR-27a inhibitor 组, NC-inhibitor 组转染 NC-inhibitor, miR-27a inhibitor 组转染 miR-27a inhibitor, 所有转染操作均严格按照 Lipofectamine™ 2000 说明书进行。

3. Real-time PCR

依据 Trizol 说明书要求进行提取组织标本或细胞中的总 RNA, 紫外分光光度计检测其纯度及浓度。取总 RNA 依据反转录试剂盒说明书操作反转录生成 cDNA, 配置 Real-time PCR 反应体系, 行 PCR 反应。反应条件: 95℃ 15 min, 94℃ 20 s, 55℃ 30 s, 72℃ 30 s, 扩增 45 个循环。引物序列如下: miR-27a 正向序列: 5'-ACAGGCTAGCGCCGCTAAC-3', 反向序列: 5'-CCTTAAGGCCCAAGATTACG-3'; U6 正向序列: 5'-TCGCTTCGGCAGCACATATAC-3', 反向序列: 5'-TATGGAACGCTTCACGAATTTG-3'。miR-27a 的表达以 U6 作为内参照, 采用 2^{-ΔΔCt} 法计算相对表达量。

4. 细胞增殖指标检测

4.1 CCK-8 实验: 收集转染后 24 h 的消化接种于 96 孔板中, 置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养, 设置空白孔进行调零, 每组设置 6 个复孔, 每 24 h 使用 CCK-8 试剂盒鉴定各组细胞在转染后 24 h、48 h、72 h、96 h 4 个时点的细胞活力, 使用酶标仪测定 450 nm 波长处各孔的吸光度(absorbance, A) 450 nm (A_{450 nm}) 值。

4.2 细胞周期: 取转染后 24 h 细胞, 以 0.25% 胰蛋白酶溶液(不含 EDTA)消化细胞, 70% 乙醇固定过夜, 离心弃上清液, 结合缓冲液重悬, 采用含 RNA 酶(1 mg/L)的碘化丙啶(PI)染液 4℃ 避光孵育 1 h, 用流式细胞仪对各组细胞进行细胞周期分析。

5. 细胞凋亡检测

取转染后 24 h 细胞, 以 0.25% 胰蛋白酶溶液(不含 EDTA)消化收集细胞, 加入 500 μl 结合缓冲液重悬悬浮细胞, 加入 5 μl Annexin V-FITC 混匀后

避光孵育 15 min,再加入 5 μ l PI 混匀,同等条件下避光孵育 15 min,1 h 内用流式细胞仪对各组细胞进行细胞凋亡情况检测。

6. Transwell 实验

在 Transwell 上室膜表面均匀预先铺基质胶。取转染后 24 h 的细胞常规 0.25%胰蛋白酶消化,无血清培养液重悬制备单细胞悬液,取 200 ml 细胞悬液接种至 Transwell 小室上室,下室中加入含 10% FBS 的培养基 600 ml,常规培养 24 h 后,取出小室终止培养,棉签擦去小室上室面细胞,4%多聚甲醛固定,倒置,室温风干,1%结晶紫染液染色。风干后于高倍光学显微镜下随机选取 5 个高倍视野计算细胞总数,取平均值。

7. 双荧光素酶报告基因

收集细胞接种于 24 孔板中,将细胞浓度调整至 2×10^5 /孔,将 FBXW7-wt 质粒、FBXW7-mut 质粒分别与 miR-27a inhibitor (或 NC-inhibitor) 应用 Lipofectamine™2000 共转染至 SiHa 细胞,将转染后细胞置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中继续培养 24 h 收集细胞,按照双荧光素酶活性检测试剂盒说明书操作检测 SiHa 细胞的相对荧光素酶活性。

8. Western blotting 检测

收集转染后 24 h 的细胞,应用细胞裂解缓冲液

裂解细胞,12 000 r/min 离心 10 min,收集上清液,BCA 法测定蛋白浓度。取 25 μ g 蛋白经 10% SDS-PAGE 电泳分离,湿转印至 PVDF 膜上,5%脱脂奶粉封闭,分别加入一抗:鼠抗人 FBXW7 单克隆抗体 (1:1000) 和鼠抗人 GAPDH 单克隆抗体 (1:2000) 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,再加入 HRP 标记的二抗:羊抗鼠 IgG (1:1000) 室温孵育,ECL 发光剂显影、定影。图像分析软件进行胶片扫描,分析条带灰度值。

9. 统计学分析

所有数据应用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,计量资料以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验进行组间比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 宫颈癌组织和细胞中 miR-27a 的表达水平

结果如图 1A 所示,与正常宫颈组织和癌旁组织比较,宫颈癌组织中 miR-27a 异常高表达 ($P<0.05$),但是癌旁组织中 miR-27a 的表达与正常宫颈组织比较差异无显著性 ($P>0.05$)。与子宫颈鳞状上皮永生化细胞 H8 相比,宫颈癌细胞 SiHa、Caski、Hela、HCC94 中 miR-27a 异常高表达 ($P<0.05$,图 1B),其中 SiHa 细胞中 miR-27a 表达水平最高,因此,选择 SiHa 细胞作为后续实验的细胞。

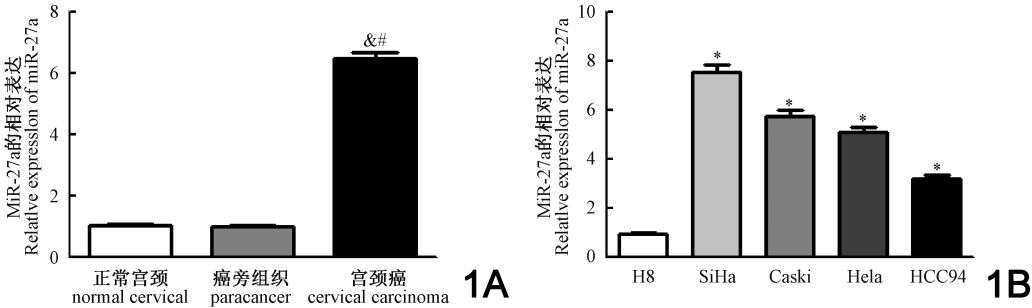


图 1 Real-time PCR 检测宫颈癌组织和细胞中 miR-27a 的相对表达水平
与正常宫颈组织比较,& $P<0.05$;与癌旁组织比较,# $P<0.05$;与 H8 比较,* $P<0.05$
Fig.1 Relative expression levels of miR-27a in cervical cancer tissues and cells were detected by Real-time PCR
Compared with the normal cervical tissue, & $P<0.05$;Compared with the adjacent tissues,# $P<0.05$;Compared with the H8, * $P<0.05$

2. miR-27a 对 SiHa 细胞增殖活性的影响

转染后 24 h,应用 Real-time PCR 检测转染效率,结果如图 2A 所示,与 NC-inhibitor 组比较,miR-27a inhibitor 组 SiHa 细胞 miR-27a 的表达明显降低 ($P<0.05$),证明转染效果良好。CCK-8 结果显示,miR-27a inhibitor 组 SiHa 细胞 $A_{450\text{nm}}$ 值明显低于 NC-inhibitor 组 ($P<0.05$) (图 2B),提示抑制 miR-27a 能够明显降低 SiHa 细胞的增殖活性。

3. miR-27a 对 SiHa 细胞周期的影响

PI 单染检测细胞周期,结果如图 3 所示,与 NC-inhibitor 组比较,miR-27a inhibitor 组 SiHa 细胞 G₀/G₁

期细胞比例明显升高 ($P<0.05$),S 期和 G₂/M 期细胞比例明显降低 ($P<0.05$),提示抑制 miR-27a 能够将 SiHa 细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期。

4. miR-27a 对 SiHa 细胞凋亡率的影响

Annexin V-FITC/PI 双染法检测细胞凋亡,结果如图 4 所示,与 NC-inhibitor 组比较,miR-27a inhibitor 组 SiHa 细胞凋亡率明显升高 ($P<0.05$),提示抑制 miR-27a 能够明显提高 SiHa 细胞的凋亡率。

5. miR-27a 对细胞侵袭能力的影响

Transwell 实验结果显示,结果如图 5 所示,与 NC-inhibitor 组比较,miR-27a inhibitor 组 SiHa 细胞

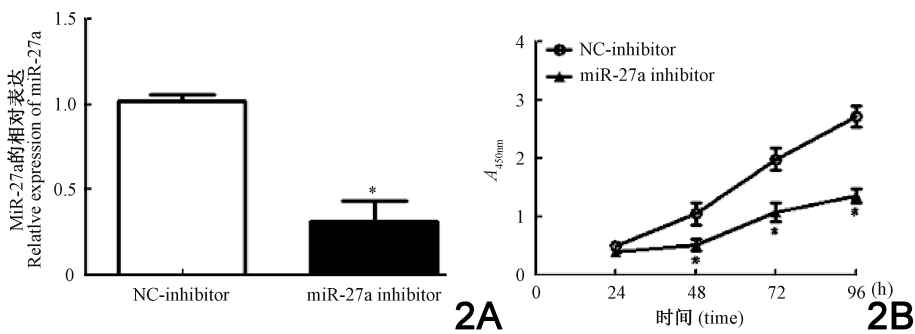


图2 miR-27a 对 SiHa 细胞增殖活性的影响;与 NC-inhibitor 比较, **P*<0. 05
A. Real-time PCR 检测转染效率;B.CCK-8 检测增殖活性
Fig.2 Effect of miR-27a on proliferation of SiHa cells; Compared with the NC-inhibitor, **P*<0. 05
A, Transfection efficiency was detected by Real-time PCR; B, Proliferation activity was detected by CCK-8

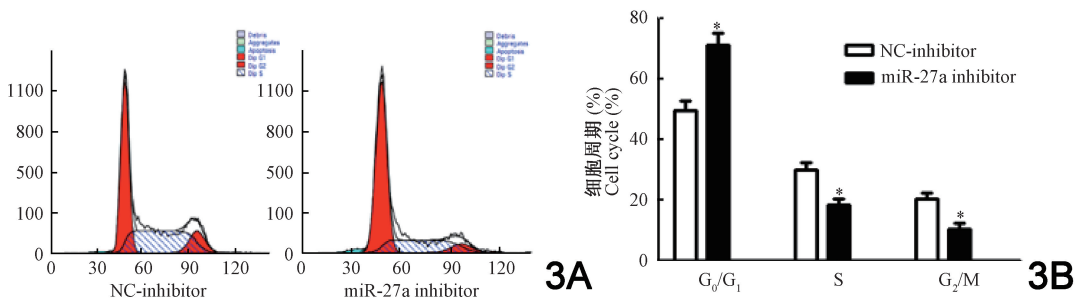


图3 MiR-27a 对 SiHa 细胞周期的影响;与 NC-inhibitor 比较, **P*<0. 05
Fig.3 Effects of miR-27a on cell cycle of SiHa cells; Compared with the NC-inhibitor, **P*<0. 05

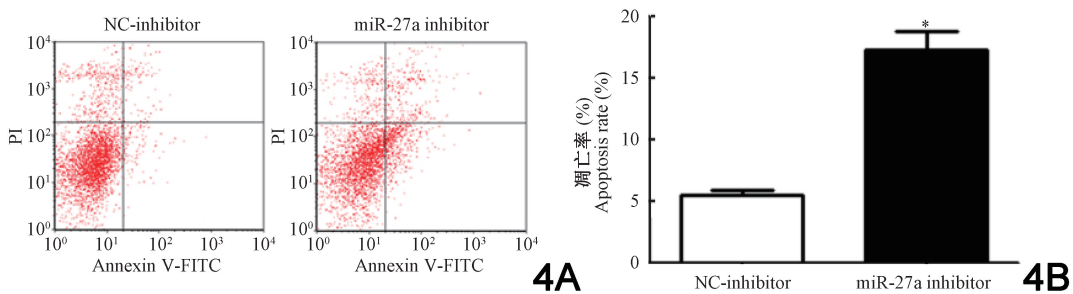


图4 MiR-27a 对 SiHa 细胞凋亡率的影响;与 NC-inhibitor 比较, **P*<0. 05
Fig.4 Effects of miR-27a on apoptotic rate of SiHa cells; Compared with the NC-inhibitor, **P*<0. 05

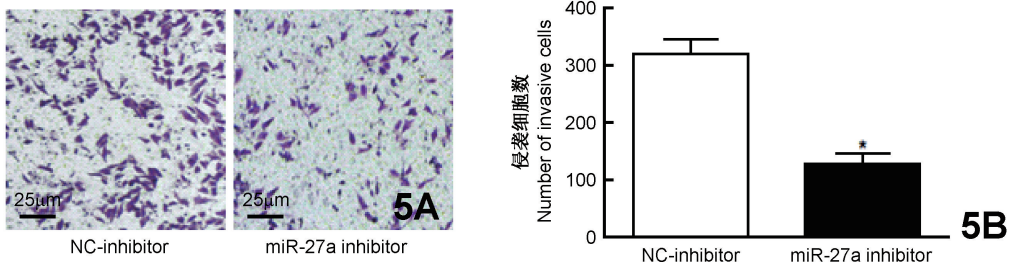


图5 MiR-27a 对 SiHa 细胞侵袭能力的影响
A. 结晶紫染色 标尺示 25 μm; B. 与 NC-inhibitor 比较, **P*<0. 05
Fig.5 Effects of miR-27a on invasive ability of SiHa cells
A, Crystal violet staining Bar=25 μm; B, Compared with the NC-inhibitor, **P*<0. 05

侵袭穿膜细胞数目明显降低 (*P*<0. 05), 提示抑制 miR-27a 能够明显抑制 SiHa 细胞的侵袭能力。
6. miR-27a 对 FBXW7 3' UTR 荧光素酶活性的影响

应用 miRNA 在线靶基因预测网站 miRanda (www. microrna. org) 和 TargetScan (http://www. targetscan.org/vert_72/), 并结合基因的功能分析, 预测 FBXW7 可能是 miR-27a 的直接作用靶基因, 因为

miR-27a 与 FBXW7 的 3' UTR 区存在理论上的种子序列互补的结合位点。并且双荧光素酶报告基因结果如图 6 所示,与共转染 FBXW7-wt 质粒的 NC-inhibitor 组比较,共转染 FBXW7-wt 质粒的 miR-27a inhibitor 组 SiHa 细胞荧光素酶活性明显降低 ($P<0.05$)。但是与共转染 FBXW7-mut 质粒的 NC-inhibitor 组比较,共转染 FBXW7-wt 质粒的 miR-27a inhibitor 组 SiHa 细胞荧光素酶活性无明显差异 ($P>0.05$),提示 miR-27a 可以特异性结合 FBXW7 3' UTR 区。

7. MiR-27a 对 FBXW7 蛋白表达的影响

Western blotting 结果如图 7 所示,与 NC-inhibitor 组比较,miR-27a inhibitor 组 SiHa 细胞

FBXW7 蛋白的表达水平明显升高 ($P<0.05$),提示 miR-27a 能够靶向调控 SiHa 细胞 FBXW7 的表达。

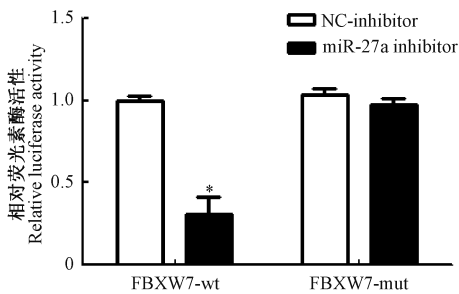


图 6 MiR-27a 对 FBXW7 3' UTR 荧光素酶活性的影响;与 NC-inhibitor 比较, * $P<0.05$

Fig. 6 Effects of miR-27a on fluorescein activity of FBXW7 3' UTR; Compared with the NC-inhibitor, * $P<0.05$

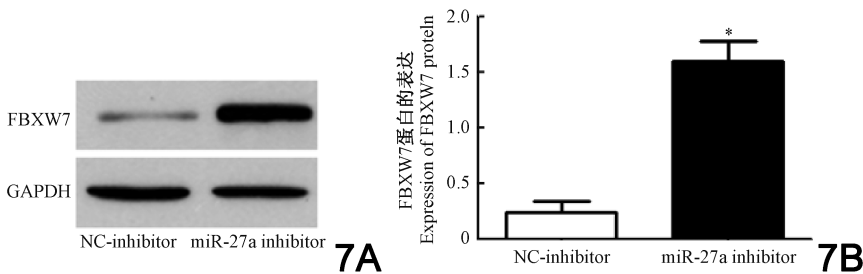


图 7 MiR-27a 对 FBXW7 蛋白表达的影响;与 NC-inhibitor 比较, * $P<0.05$

Fig.7 Effects of miR-27a on the expression of FBXW7 protein; Compared with the NC-inhibitor, * $P<0.05$

讨 论

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤之一,约占女性恶性肿瘤的 15%,发病率居高不下并且逐年升高,是导致发展中国家女性肿瘤相关性死亡的主要原因^[4]。虽然高危型人乳头瘤病毒的持续感染是宫颈癌发生发展中的先决条件,然而,研究证实,众多基因遗传事件变异的发生在宫颈癌的发生发展中同样起着极其重要的作用。

MiRNA 是一种长度为 21~25 个核苷酸的小分子非编码 RNA,自从 1993 年在秀丽新小杆线虫中发现的第 1 个 miRNA 以来,至今已经有上千个 miRNA 被发现,miRNA 通过与靶基因特定序列的结合调控其降解或阻止其翻译,使得靶基因蛋白表达下降,从而调控机体的生物学功能^[1]。研究发现,miRNA 可以参与调控人体内大约 1/3 的编码基因^[5]。随着近年来对 miRNA 的研究不断深入,很多 miRNA 的功能被逐渐发现,目前,已证实许多 miRNA 与肿瘤的发生进展有关,并起着极其重要的作用,为肿瘤的基因治疗提供了新的研究方向^[6,7]。

近年来,miRNA 在宫颈癌中的研究越来越多,也发现了许多在宫颈癌中表达异常,可能起着重要作用的 miRNA。Zhang 等^[8]在研究中发现,宫颈癌细胞 miR-425-5p 表达异常增高,下调 miR-425-5p 能

够通过靶向调控 AIFM1 基因抑制宫颈癌细胞的恶性生物学行为。Wang 等^[9]报道,宫颈癌组织和细胞中 miR-26a 表达异常降低,作为抑癌基因发挥作用,并且与患者的不良预后有关。Kong 等^[10]发现,血清 miR-92a 水平可以作为宫颈癌患者早期诊断的生物学标志物。miR-27a 属于 miR-23a-24-27a 簇,研究已证实其在卵巢癌^[11]、前列腺癌^[12]、结肠癌^[13]、胃癌^[14]、喉癌^[15]及骨肉瘤^[16]等多种恶性肿瘤中表达上调,促进恶性肿瘤的发生进展,起着促癌基因的作用。近期 Gocz 等^[17,18]在检测石蜡包埋的宫颈癌组织中异常表达的 miRNAs 时发现,miR-27a 在宫颈癌组织中高表达。本研究应用 Real-time PCR 检测了新鲜宫颈癌组织、癌旁组织及正常宫颈组织、宫颈癌细胞 SiHa、Caski、HeLa、HCC94 和宫颈鳞状上皮永生化细胞 H8 中的 miR-27a 的表达,结果也显示,miR-27a 在宫颈癌组织和细胞中异常高表达,但是至今 miR-27a 在宫颈癌中的作用机制尚不清楚。

无限增殖、凋亡受阻、侵袭转移是恶性肿瘤细胞基本的生物学特性,为了探索 miR-27a 在宫颈癌发生发展中可能的作用机制,我们选择 miR-27a 表达水平最高的 SiHa 细胞作为后续研究细胞,通过脂质体转染法将 miR-27a 抑制物 miR-27a inhibitor 转染至 SiHa 细胞成功降低了细胞中 miR-27a 的表达水

平,通过 CCK-8 实验、流式细胞术及 Transwell 侵袭实验分别检测抑制 miR-27a 对 SiHa 细胞增殖活性、细胞周期、凋亡率及侵袭能力的影响,结果显示,抑制 SiHa 细胞中 miR-27a 的表达,能够明显降低细胞的增殖活性,提高 G₀/G₁ 期细胞比例,降低 G₂/M 期细胞比例,提高细胞凋亡率,抑制细胞的侵袭能力,提示 miR-27a 能够通过影响宫颈癌细胞的增殖活性、细胞周期、细胞凋亡及侵袭能力参与其发生进展,起着癌基因的作用。

研究显示,miRNA 对机体的生物学功能主要取决于其靶向调控的下游分子通路的生物学功能。为了进一步探索 miR-27a 在宫颈癌中作用的可能下游靶向通路,我们应用 miRNA 在线靶基因预测网站 miRanda 和 TargetScan,并结合基因的功能分析,预测 FBXW7 可能是 miR-27a 的直接作用靶基因,双荧光素酶报告基因实验显示,miR-27a 可以与 FBXW7 基因的 3' UTR 区特异性结合从而使其荧光素酶活性明显降低,并且 Western blotting 显示,miR-27a 能够负向调控 FBXW7 蛋白的表达,证实 FBXW7 是 miR-27a 的直接调控靶基因。研究已证实,在乳腺癌^[19]、肾细胞癌^[20]和食管癌^[21]中 miR-27a 也是通过靶向调控 FBXW7 从而影响肿瘤细胞的生物学行为。FBXW7 是 F-box 蛋白家族的重要成员之一,又称 FBW7、AGO,位于人染色体 4q31,是目前研究较成熟的肿瘤抑癌基因,已经被证实在宫颈癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、结肠癌等众多恶性肿瘤中发挥肿瘤抑制作用,能够识别参与多种癌基因蛋白如 c-Jun、mTOR、Notch、cyclin E 等的泛素化及降解从而发挥肿瘤抑制的生物学功能,及抑制肿瘤细胞的生长和转移^[22]。研究已经证实,FBXW7 在宫颈癌中表达降低,并且与宫颈癌的恶性进展转移及不良预后有关^[23]。FBXW7 作为抑癌基因能够抑制宫颈癌细胞的增殖及侵袭转移,并促进其凋亡^[24]。

总之,miR-27a 在宫颈癌中异常高表达;抑制 miR-27a 表达能够明显抑制宫颈癌细胞的增殖、侵袭等恶性生物学行为,其机制可能与靶向调控 FBXW7 的表达有关。

参 考 文 献

[1] Leva GD, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 287-314.
[2] Wang JY, Chen LJ. The role of microRNAs in the invasion and metastasis of cervical cancer [J]. Biosci Rep, 2019, 39 (3): BSR20181377.
[3] Sun YD, Zhou J, Zhao ZhQ, et al. Advances in the study of microRNA-27a in regulating vascular system diseases [J]. Chinese Journal of Vascular Surgery (Electronic Edition), 2018, 10(2): 150-153, 160. (in Chinese)
孙羽东,周建,赵志青,等. miR-27a 参与调控血管系统疾病研究进展[J]. 中国血管外科杂志(电子版),2018,10(2): 150-153, 160.
[4] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics

2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424.
[5] Farh KK, Grimson A, Jan C, et al. The widespread impact of mammalian MicroRNAs on mRNA repression and evolution [J]. Science, 2005, 310(5755): 1817-1821.
[6] Ji W, Sun B, Su C. Targeting microRNAs in cancer gene therapy [J]. Genes (Basel), 2017, 8(1): 21.
[7] Li ChF, Jing W, Xiang DSh, et al. Expression of microRNA-613 in human glioma and its effect on proliferation and metastasis [J]. Acta Anatomica Sinica, 2018, 49 (5): 579-583. (in Chinese)
李传芬,荆文,向冬生,等. MicroRNA-613 在人胶质瘤中的表达及其对增殖与转移的影响[J]. 解剖学报, 2018, 49 (5): 579-583.
[8] Zhang Y, Yang Y, Liu R, et al. Downregulation of microRNA-425-5p suppresses cervical cancer tumorigenesis by targeting AIFM1[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(5): 4032-4038.
[9] Wang L, Wang W, Wu Y. MicroRNA-26b acts as an antioncogene and prognostic factor in cervical cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 17 (3): 3418-3424.
[10] Kong Q, Tang Z, Xiang F, et al. Diagnostic value of serum hsa-mir-92a in patients with cervical cancer[J]. Clin Lab, 2017, 63 (2): 335-340.
[11] Zhang LY, Chen Y, Jia J, et al. MiR-27a promotes EMT in ovarian cancer through active Wnt/ β -catenin signalling by targeting FOXO1[J]. Cancer Biomark, 2019, 24(1): 31-42.
[12] Gao W, Hong Z, Huang H, et al. miR-27a in serum acts as biomarker for prostate cancer detection and promotes cell proliferation by targeting Sprouty2[J]. Oncol Lett, 2018, 16(4): 5291-5298.
[13] Ba S, Xuan Y, Long ZW, et al. MicroRNA-27a promotes the proliferation and invasiveness of colon cancer cells by targeting SFRP1 through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(5): 1920-1933.
[14] Wu F, Li J, Guo N, et al. MiRNA-27a promotes the proliferation and invasion of human gastric cancer MGC803 cells by targeting SFRP1 via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(3): 405-416.
[15] Chen S, Sun YY, Zhang ZX, et al. Transcriptional suppression of microRNA-27a contributes to laryngeal cancer differentiation via GSK-3 β -involved Wnt/ β -catenin pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 14708-14718.
[16] Lin T, Ma Q, Zhang Y, et al. MicroRNA-27a functions as an oncogene in human osteosarcoma by targeting CCNG1 [J]. Oncol Lett, 2018, 15(1): 1067-1071.
[17] Gocze K, Gombos K, Juhasz K, et al. Unique microRNA expression profiles in cervical cancer[J]. Anticancer Res, 2013, 33(6): 2561-2567.
[18] Gocze K, Gombos K, Kovacs K, et al. MicroRNA expressions in HPV-induced cervical dysplasia and cancer[J]. Anticancer Res, 2015, 35(1): 523-530.
[19] Jiang G, Shi W, Fang H, et al. miR 27a promotes human breast cancer cell migration by inducing EMT in a FBXW7 dependent manner[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(6): 5417-5426.
[20] Liu Z, Liu X, Liu S, et al. Cholesterol promotes the migration and invasion of renal carcinoma cells by regulating the KLF5/miR-27a/FBXW7 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 502 (1): 69-75.
[21] Wu XZ, Wang KP, Song HJ, et al. MiR-27a-3p promotes esophageal cancer cell proliferation via F-box and WD repeat domain-containing 7 (FBXW7) suppression [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 15556-15562.
[22] Yeh CH, Bellon M, Nicot C. FBXW7: a critical tumor suppressor of human cancers[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 115.
[23] Xu Y, Yu J, Liu T, et al. Loss of FBXW7 is related to the susceptibility and poor prognosis of cervical squamous carcinoma [J]. Biomarkers, 2016, 21(4): 379-385.
[24] Zhou C, Shen L, Mao L, et al. miR-92a is upregulated in cervical cancer and promotes cell proliferation and invasion by targeting FBXW7[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 458(1): 63-69.