

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002461

miR-206通过调控 PDCD10 抑制前列腺癌细胞增殖、侵袭和迁移

聂永莉¹, 彭芳², 汤世敏¹, 许涛³, 毛永荣⁴(1. 国药汉江医院内三科, 丹江口 442700; 2. 长江大学机能学部, 荆州 434023;
3. 十堰市人民医院肿瘤科, 十堰 442000; 4. 湖北省肿瘤医院病理科, 武汉 430079)

【摘要】目的:探讨 miR-206 通过调控程序性细胞死亡因子 10(programmed cell death 10, PDCD10)对前列腺细胞增殖、侵袭和迁移的影响。**方法:**选取国药汉江医院手术切除的前列腺癌标本 61 例, 另选 40 例良性前列腺增生组织作为对照, 采用原位杂交检测 miR-206 和 PDCD10 表达水平, 分别分析 miR-206 和 PDCD10 的表达与前列腺癌患者临床病理参数间的关系; 双荧光素酶实验检测 miR-206 和 PDCD10 在前列腺癌细胞中的相互作用; 选取前列腺癌 PC3 细胞, 分别转染 miR-206 mimics+PDCD10 pcDNA 过表达载体、miR-206 mimics、PDCD10 pcDNA 过表达载体、mimics NC 组和 mimics NC+PDCD10 pcDNA 组。采用实时荧光定量 PCR 法检测 PDCD10 mRNA 的表达量, Western blot 检测 PDCD10 蛋白的表达量; 通过 MTT、Transwell 迁移和侵袭检测前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。**结果:**原位杂交实验染色显示, miR-206 在前列腺癌组织中的阳性表达率(24.59%, 15/61)明显低于良性前列腺增生组织的阳性表达率(87.5%, 35/40)($\chi^2=38.248, P=0.000$)。PDCD10 在前列腺癌组织中的阳性表达率(73.77%, 45/61)明显高于良性前列腺增生组织的阳性表达率(27.5%, 11/40)($\chi^2=20.397, P=0.000$)。miR-206 与 PDCD10 均与 TNM 临床分期、Gleason 评分等有关($P<0.05$), 与患者年龄、术前 PSA 水平等均无关($P>0.05$)。线性回归与相关性分析发现, miR-206 表达与 PDCD10 表达呈明显的负相关性($r=-0.9594, P<0.001$)。miR-206 mimic 与 PDCD10 野生型报告载体共转后, 细胞中荧光素酶的活性降低($P<0.01$)。miR-206 mimics 组 PDCD10 mRNA 和蛋白表达水平最低。过表达 miR-206 可显著抑制 PC3 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。过表达 PDCD10 可显著提高 PC3 细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 且过表达 PDCD10 可逆转 miR-206 对 PC3 细胞增殖、迁移和侵袭能力的抑制作用。**结论:**miR-206 可抑制前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭, 其作用机制与靶向负调控 PDCD10 的表达有关。

【关键词】miR-206; 程序性细胞死亡因子 10; 前列腺癌; 增殖; 侵袭; 迁移**【中图分类号】**R737.25**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-11-26

The miR-206 inhibits proliferation, migration and invasion of prostate cancer cells by targeting PDCD10

Nie Yongli¹, Peng Fang², Tang Shimin¹, Xu Tao³, Mao Yongrong⁴

(1. The Third Section of Internal Medicine, Sinopharm Hanjiang Hospital; 2. Department of Functionology, Yangtze University; 3. Department of Oncology, Shiyan People's Hospital; 4. Department of Pathology, Hubei Cancer Hospital)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of miR-206 on proliferation, invasion and migration of prostate cells by regulating programmed cell death 10(PDCD10). **Methods:** Prostate cancer specimens of 61 cases in Sinopharm Hanjiang Hospital were selected and 40 benign prostatic hyperplasia tissues were selected as controls. Expression levels of miR-206 and PDCD10 were detected by in situ hybridization, and the relationship between expressions of miR-206 or PDCD10 and clinicopathological parameters of patients with prostate cancer was analyzed. The interaction between miR-206 and PDCD10 were verified by dual luciferase reporter gene assay. Prostate cancer PC3 cells were transfected into miR-206 mimics+PDCD10 pcDNA overexpression vector, miR-206 mimics, PDCD10 pcDNA overexpression vector, the mimics NC group and the mimics NC+PDCD10 pcDNA group, respectively. The expression of PDCD10 mRNA was detected by RT-qPCR and the expression of PDCD10 protein was detected by Western blot. The proliferation, migration and invasion of prostate cancer cells were detected by MTT and Transwell. **Results:** In situ hy-

作者介绍: 聂永莉, Email: nieyongli88@163.com,

研究方向: 肿瘤内科临床研究。

基金项目: 湖北省十堰市科学技术局科学技术研究与开发资助项目
(编号: 16Y46)。优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200427.1459.006.html>
(2020-04-27)

bridization showed that the positive expression rate of miR-206 in prostate cancer tissues (24.59%, 15/61) was significantly lower than that in benign prostatic hyperplasia tissues (87.5%, 35/40) ($\chi^2=38.248, P=0.000$). The positive expression rate of PDCD10 in prostate cancer tissues (73.77%, 45/61) was significantly higher than that in benign prostatic hyperplasia tissues (27.5%, 11/40) ($\chi^2=20.397, P=0.000$). Both miR-206 and PDCD10 were associated with TNM clinical stage and Gleason score ($P<0.05$), and were not associated with age and preoperative PSA levels ($P>0.05$). Linear regression and correlation analysis showed that miR-206 expression had a significant negative correlation with PDCD10 expression ($r=-0.959, P<0.001$). After co-transfection of miR-206 mimic with the PDCD10 wild-type reporter vector, the luciferase activity in cells was decreased ($P<0.01$). The expression level of PDCD10 mRNA and protein was the lowest in the miR-206 mimics group. Overexpression of miR-206 significantly inhibited the proliferation, migration and invasion of PC3 cells. Overexpression of PDCD10 was able to significantly increase the proliferation, migration and invasion of PC3 cells, and overexpression of PDCD10 was able to reverse the inhibitory effect of miR-206 on the cell proliferation, migration and invasion abilities of PC3 cells. **Conclusion:** The miR-206 can inhibit the proliferation, migration and invasion of prostate cancer cells, whose mechanism is related with the targeted negative regulation of PDCD10 expression.

[Key words] miR-206; PDCD10; prostate cancer; proliferation; invasion; migration

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是男性第二大常见癌症, 仅次于肺癌。近年来, 随着医疗技术的发展, PCa 的预后略有改善, 但死亡率居高不下^[1]。因此, 探究 PCa 的发病及发展机制是目前研究的热点和难点。miR-206 是近年来新发现的一类非编码基因, 在 PCa 组织中呈低表达, 具有类似抑癌基因的活性^[2-3]。程序性细胞死亡因子 10 (programmed cell death 10, PDCD10) 基因也被称为 TF-1 细胞凋亡相关基因 15 (TF-1 cell apoptosis-related gene 15, TFAR15) 和大脑海绵样畸形 3 (cerebral cavernous malformation 3, CCM3), 在 PCa 组织中呈高表达, 具有类似原癌基因的活性^[4-5]。生物信息学筛查发现, PDCD10 可能是 miR-206 的靶基因。为了进一步证实 miR-206 在 PCa 发生发展中的作用及作为治疗靶点的潜力, 本研究深入探讨了 miR-206 靶向调控 PDCD10 介导前列腺癌 PC3 的生物学行为。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 1 月 2 日至 2018 年 9 月 2 日国药汉江医院手术切除的 PCa 组织蜡块 61 例, 制作厚度 4 μm 的连续切片, 用于原位杂交检测。所有患者年龄 55~79 岁, 平均年龄 (65.23 $\pm$ 6.45) 岁; 据 AJCC 前列腺癌 TNM 分期标准 (2010 年版), T1~T2 期 33 例, T3~T4 期 28 例; N0 期 31 例, N1 期 30 例; Gleason 评分 <7 分 19 例, ≥ 7 分 42 例, 术前前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 水平 $\leq 10 \text{ g/mL}$ 37 例, PSA 水平 >10 g/mL 24 例。另选取 40 例良性前列腺增生病理标

本, 所有患者年龄 56~78 岁, 平均年龄 (64.52 $\pm$ 7.12) 岁。

1.2 主要试剂

miR-206 和 PDCD10 原位杂交试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; miR-206 mimics、PDCD10 pcDNA 过表达载体购于 Biomics 公司; 兔抗人 PDCD10 单克隆抗体、HRP 标记的兔二抗购自英国 Abcam 公司; 蛋白提取试剂盒、DAB 免疫组织化学显色试剂盒、BCA 试剂盒、发光试剂盒购自生工生物工程 (上海) 股份有限公司; 荧光素酶报告基因检测试剂盒购于 Promega 公司; 前列腺癌 PC3 细胞购自上海研生实业有限公司; RPMI1640 培养、胎牛血清、Transwell 小室和基质胶均购自美国 Sigma 公司。

1.3 原位杂交检测染色及结果判读

1.3.1 原位杂交检测染色 组织切片常规脱蜡和水化, 1% H_2O_2 的甲醛溶液处理 30 min, 暴露出 mRNA 核酸片段。用 4% 的甲醛溶液固定 30 min, 将切片置于 41 $^\circ\text{C}$ 下预杂交 4 h, 洗去多余液体。地高辛标记 miR-206 探针/PDCD10 探针于 4 $^\circ\text{C}$ 孵育过夜。次日, 加封闭液封闭, 之后依次滴加生物素化鼠抗地高辛、SABC 和生物素化过氧化物酶, 漂洗后 DAB 显色, 苏木素复染封片, 中性树脂封片, 镜下观察并获得图像。

1.3.2 结果判定 以胞质出现浅黄色至棕褐色者为阳性, 染色强度评分标准为: 基本不着色记 0 分, 浅黄色记 1 分, 棕黄色记 2 分, 棕褐色记 3 分; 阳性细胞所占比例评分标准为: 0% 记 0 分, 1%~25% 记 1 分, 26%~50% 记 2 分, 51%~75% 记 3 分, 76%~100% 记 4 分。2 项指标评分相乘, 判定结果如下: 0~3 分为阴性, 4~12 分为阳性。以不含一抗探针的标本作为阴性对照。

1.4 荧光素酶报告基因的检测

将 PDCD10 的野生型 3'-UTR 和突变型 (不能再与 miR-206 结合) 3'-UTR 片段分别连接到 pmir-GLO 荧光素酶载体, 最后获得重组野生型质粒和突变型质粒。在 6 孔板中培养 PC3 后, 用上述质粒分别与 miR-206 mimics (含有目的序

列)或 mimics NC(含有无义序列)应用 Lipofectmine 2000 脂质体共转染 PC3 细胞,在转染 24 h 后应用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测 PC3 细胞的荧光素酶活性。

1.5 细胞分组

将 PC3 细胞以 2×10^4 个/孔接种于 24 孔中,培养 24 h 后。参照 Lipofectamine 2000 说明书进行转染操作,转染率 60% 以上进行如下实验。分为 miR-206 mimics+PDCD10 pcDNA 过表达载体组(以下简称 miR-206+PDCD10 联合组)、miR-206 mimics 组、PDCD10 pcDNA 过表达载体组、mimics NC 组和 pcDNA 过表达空载体组。转染 24 h 后收集细胞备用。

1.6 MTT 实验

将各组转染后 PC3 细胞以 2×10^3 个/孔接种于 96 孔中,分别作用 24 h、48 h、72 h,每孔加入 MTT 溶液 10 μ L,继续培养 4 h,弃上清,加 DMSO,使结晶物充分溶解,酶联免疫检测仪于波长为 490 nm 处检测各孔光密度(optical density, OD)值,根据结果计算各组细胞增殖率。增殖率(%)=(实验组 OD 值-本底组 OD 值)/(对照组 OD 值-本底组 OD 值) $\times 100\%$ 。

1.7 Transwell 迁移和侵袭实验

细胞迁移实验:取各组转染后 10^4 个细胞加入上室内,再取 600 μ L 含血清的培养基加入下室,常规培养过夜。次日,取出小室,用棉签擦去上室内的细胞,PBS 洗涤 3 次,甲醇固定 30 min,用 0.1%结晶紫浸染迁移至下室细胞。显微镜观察细胞并拍照。

细胞侵袭实验:只需在小室上表面涂抹适量厚度基质胶,其余步骤与上述迁移实验一致。

1.8 qRT-PCR

Trizol 抽提各组转染后细胞的 RNA,利用反转录试剂盒进行反转录后进行荧光 PCR 实验。PDCD10 上游引物:5'-ATGGGAGCTTATCAGCAGTTT-3',下游引物:5'-GGCCCA-GTATACGAAAGGCT-3',以 GAPDH 为内参。miR-206 上游引物:5'-TGCTTCCCGAGGCCACATGCT-3',下游引物:5'-CACTTGCCGAAACCACACACTT-3',以 U6 为内参。反应体系:含 25 μ L GoTaq[®] qPCR Master Mix,250 μ mol/L 上/下游引物、1 μ L cDNA、用 ddH₂O 补足 50 μ L。

1.9 Western blot 实验

收集各组转染后细胞裂解,用 BCA 定量裂解的蛋白进行 SDS-PAGE 电泳,转至 PVDF 膜,用含 5%脱脂奶粉封闭。用一抗在室温下孵育 2 h、洗膜;用羊抗兔 HRP 二抗在室温下孵育 1 h、洗膜,ECL 显影。化学发光系统拍照。

1.10 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的计量资料,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组比较采用单因素方差分析;计数资料用百分比(%)表示,组间率的比较采用卡方检验;采用 Pearson 相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 PCa 和良性前列腺增生组织 miR-206 和 PDCD10 表达

原位杂交实验染色显示,miR-206 在 PCa 组织中的阳性表达率(24.59%,15/61)明显低于良性前列腺增生组织的阳性表达率(87.5%,35/40)($\chi^2=38.248, P=0.000$)。PDCD10 在 PCa 组织中的阳性表达率(73.77%,45/61)明显高于良性前列腺增生组织的阳性表达率(27.50%,11/40)($\chi^2=20.937, P=0.000$),如图 1、图 2 所示。

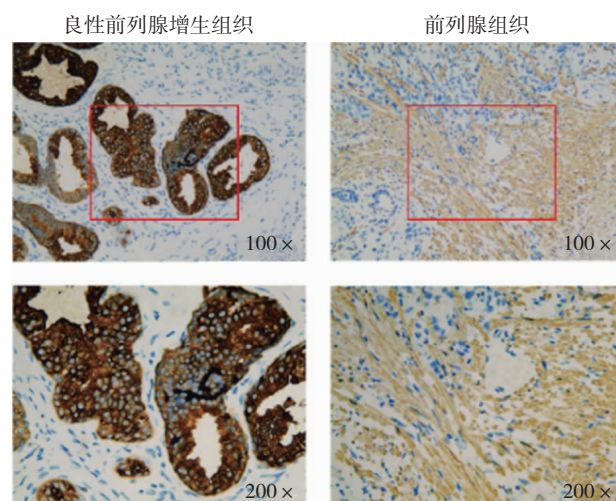


图 1 miR-206 原位杂交染色图

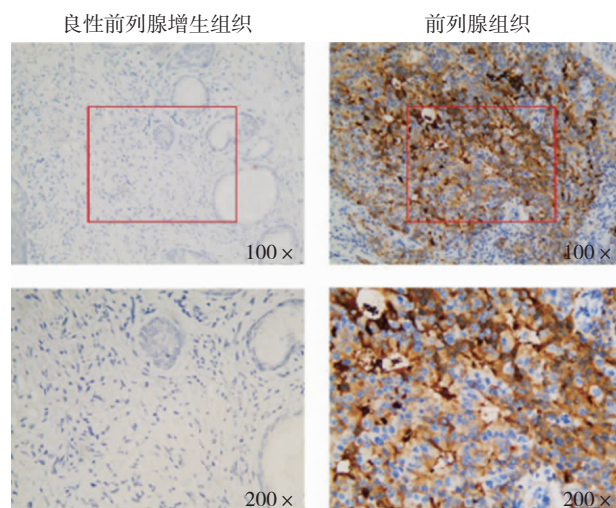


图 2 PDCD10 原位杂交染色图

2.2 miR-206 和 PDCD10 表达与 PCa 患者临床病理特征的关联性

miR-206 和 PDCD10 的表达均与 TNM 临床分期、Gleason 评分等有关($P<0.05$),与患者年龄、术前 PSA 水平等均无关($P>0.05$)。其中 TNM 临床分期和 Gleason 评分越高,miR-206 阳性率越低,而 PDCD10 阳性率越高(表 1)。

2.3 PCa 组织中 miR-206 与 PDCD10 的相关性

miR-206 与 PDCD10 在 PCa 组织中的表达分别为 1.70 ± 0.17 和 7.90 ± 0.35 。线性回归与相关性分析发现,miR-206 表达与 PDCD10 表达呈明显的负相关性 ($r=-0.959, P=0.000$),如图 3 所示。

2.4 PDCD10 是 miR-206 的靶基因

通过 Starbase 软件对 miR-206 的靶基因进行分析,发现

PDCD10 可能是 miR-206 的潜在靶点。双荧光素酶报告基因检测提示,miR-206 mimic 与 PDCD10 野生型报告载体共转后,细胞中荧光素酶的活性由 1.01 ± 0.01 降至 0.48 ± 0.06 ($P<0.001$)。miR-206 mimic 与 PDCD10 突变型报告载体共转后,细胞中荧光素酶的活性无变化($P>0.05$)(图 4)。由此证明 PDCD10 是 miR-206 的靶基因。

表 1 miR-206 和 PDCD10 表达与 PCa 患者临床病理特征的关联性 (n,%)

参数	例数	miR-206蛋白表达		χ^2 值	P 值	PDCD10蛋白表达		χ^2 值	P 值
		阴性	阳性			阴性	阳性		
年龄/岁				1.320	0.251			0.091	0.763
<65	21	14(66.67)	7(33.33)			6(28.57)	15(71.43)		
≥ 65	40	32(80.00)	8(20.00)			10(25.00)	30(75.00)		
Gleason 评分				32.125	0.000			28.653	0.000
≥ 7	42	41(97.62)	1(2.38)			2(4.76)	40(95.24)		
<7	19	5(26.32)	14(73.68)			14(73.68)	5(26.32)		
T 分期				12.331	0.000			4.560	0.033
T1~T2	33	19(57.58)	14(42.42)			5(15.15)	28(84.85)		
T3~T4	28	27(96.43)	1(3.57)			11(39.29)	17(60.71)		
N 分期				10.227	0.001			15.993	0.000
N0	31	18(58.06)	13(41.94)			15(48.39)	16(51.61)		
N1	30	28(93.33)	2(6.67)			1(3.33)	29(96.67)		
术前 PSA/g·mL ⁻¹				1.631	0.202			2.597	0.107
≥ 10	37	30(81.08)	7(18.92)			7(18.92)	30(81.08)		
10	24	16(66.67)	8(33.33)			9(37.50)	15(62.50)		

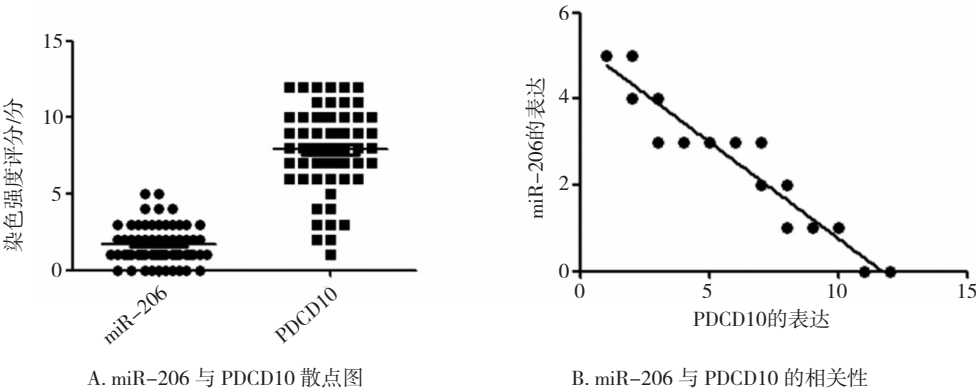


图 3 PCa 组织中 miR-206 与 PDCD10 的相关性

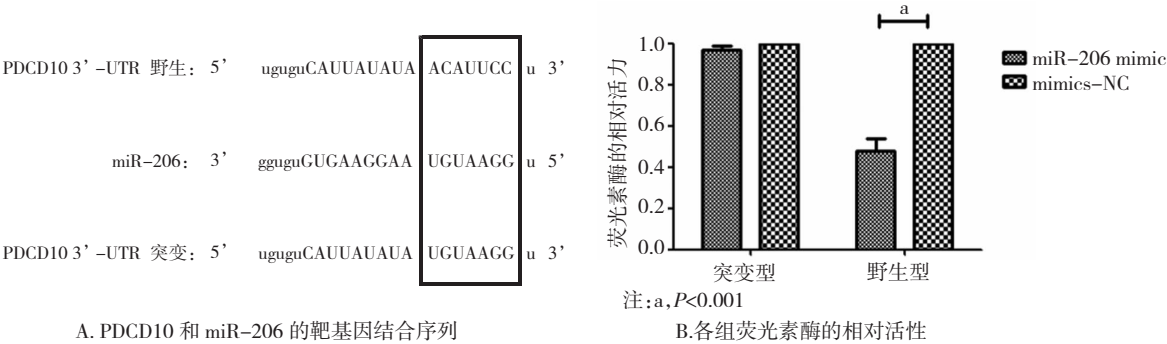


图 4 PDCD10 是 miR-206 的靶基因

2.5 miR-206 mimics 转染效率

qRT-PCR 检测结果表明,miR-206 mimics 组 PC3 细胞中 miR-206 mRNA 水平为 2.59 ± 0.09 ,mimics-NC 组 PC3 细胞中 miR-206 mRNA 水平为 1.63 ± 0.08 。由此可知 miR-206 mimics 的转染效率为 $(62.85 \pm 0.12)\%$ 。

由荧光显微镜进行拍摄,利用 Image J 统计所有细胞数和同视野下绿色荧光转染数,由此可知转染率为 $(62.06 \pm 0.14)\%$ (图 5)。

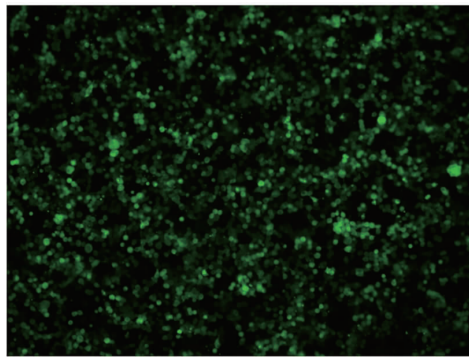


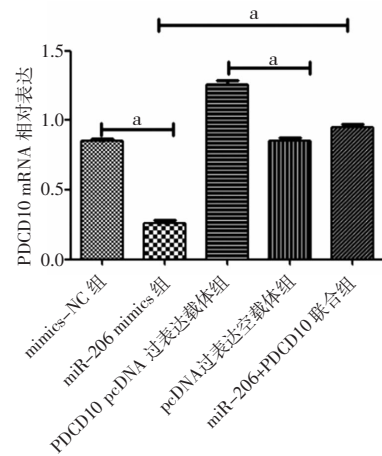
图 5 荧光显微镜下 miR-206 表达情况

2.6 过表达 miR-206 对 PDCD10 表达的影响

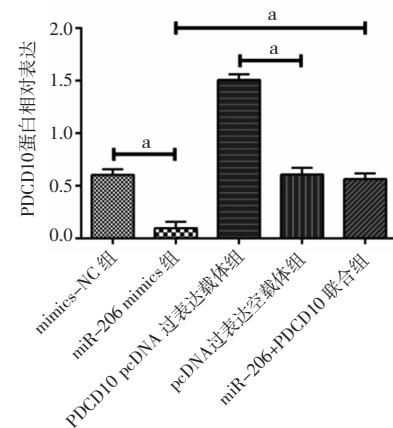
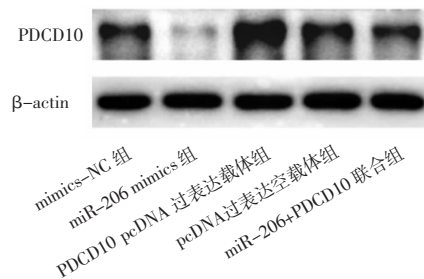
qRT-PCR 和 Western blot 实验结果显示,miR-206 mimics 组 PC3 细胞中 PDCD10 mRNA (0.26 ± 0.05) 和蛋白 (0.09 ± 0.03) 表达水平与 mimics-NC 组 (mRNA: 0.85 ± 0.04 ; 蛋白: 0.60 ± 0.03) 相比降低,PDCD10 pcDNA 过表达载体组 PC3 细胞中 PDCD10 mRNA (1.26 ± 0.06) 和蛋白 (1.51 ± 0.03) 表达水平与空载组 (mRNA: 0.85 ± 0.06 ; 蛋白: 0.61 ± 0.04) 相比升高 ($P < 0.001$)。miR-206+PDCD10 联合组 (mRNA: 0.95 ± 0.05 ; 蛋白: 0.56 ± 0.03) 与 miR-206 mimics 组相比升高 ($P < 0.001$)。由此可知,miR-206 的表达可降低 PDCD10 mRNA 和蛋白表达水平(图 6)。

2.7 过表达 PDCD10 对 PCa 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

与 mimics-NC 组相比,miR-206 mimics 组在 24 h (45.02 ± 1.93)、48 h (38.21 ± 1.62)、72 h (19.09 ± 1.24) 时的细胞增殖能力明显降低 ($P < 0.05$)。此外,细胞的迁移和侵袭数量也明显降低 ($P < 0.05$)。由此可知,过表达 miR-206 抑制 PCa 细胞增殖、迁移和侵袭。PDCD10 pcDNA 过表达载体组与 pcDNA 过表达空载体组相比,PDCD10 pcDNA 过表达组在 24 h (89.09 ± 1.93)、48 h (69.09 ± 2.93)、72 h (52.05 ± 2.13) 时细胞增殖能力明显升高 ($P < 0.05$)。此外,细胞的迁移和侵袭数量也明显升高 ($P < 0.05$)。由此可知,过表达 PDCD10 促进 PCa 细胞增殖、迁移和侵袭。与 miR-206 mimics 组相比,miR-206+PDCD10 联合组在 24 h (63.05 ± 2.33)、48 h (49.09 ± 1.63)、72 h (41.09 ± 1.48) 时细胞增殖能力明显升高 ($P < 0.05$)。此外,细胞的迁移和侵袭数量也明显升高 ($P < 0.05$) (图 7~9)。由此可知,过表达 PDCD10 逆转了 miR-206 对 PCa 细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。



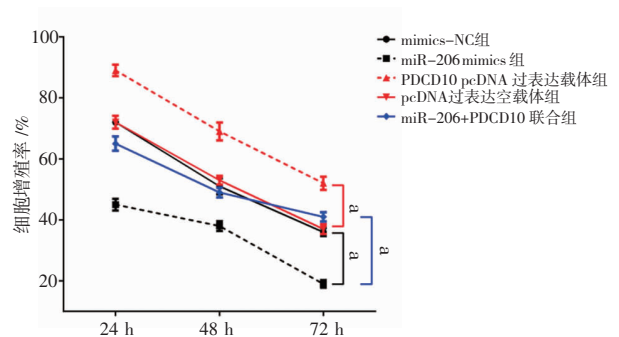
A. 过表达 miR-206 或者 PDCD10 对 PDCD10 mRNA 表达影响



注: a, $P < 0.001$

B. 过表达 miR-206 或者 PDCD10 对 PDCD10 蛋白表达影响

图 6 过表达 miR-206 对 PDCD10 表达的影响



注: a, $P < 0.001$

图 7 过表达 miR-206 或者 PDCD10 对 PCa 细胞增殖的影响

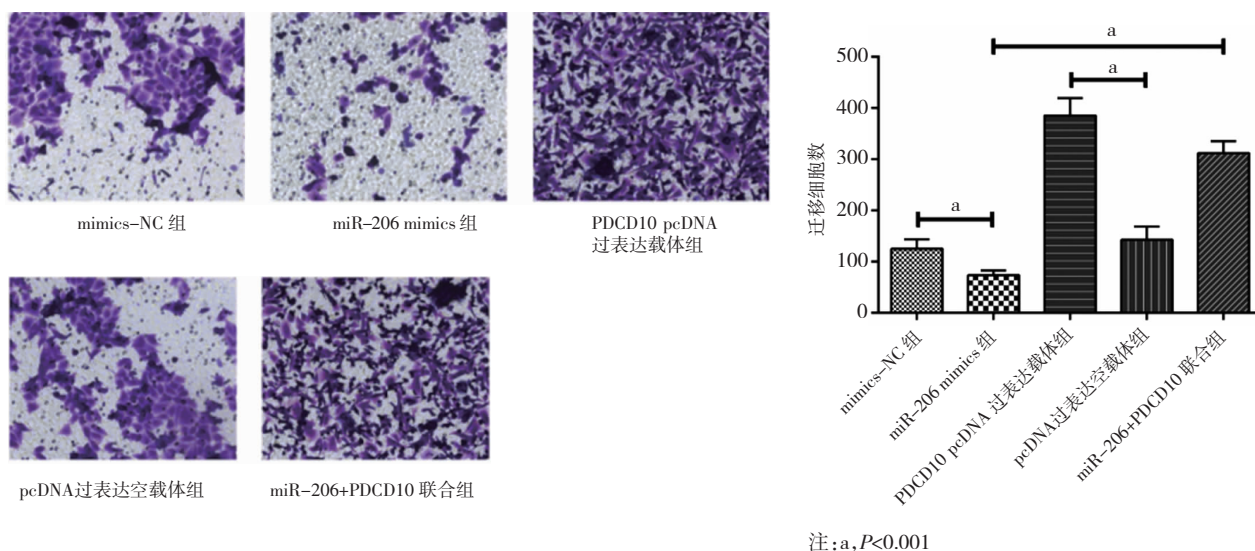


图 8 过表达 miR-206 或者 PDCD10 对 PCa 细胞迁移的影响

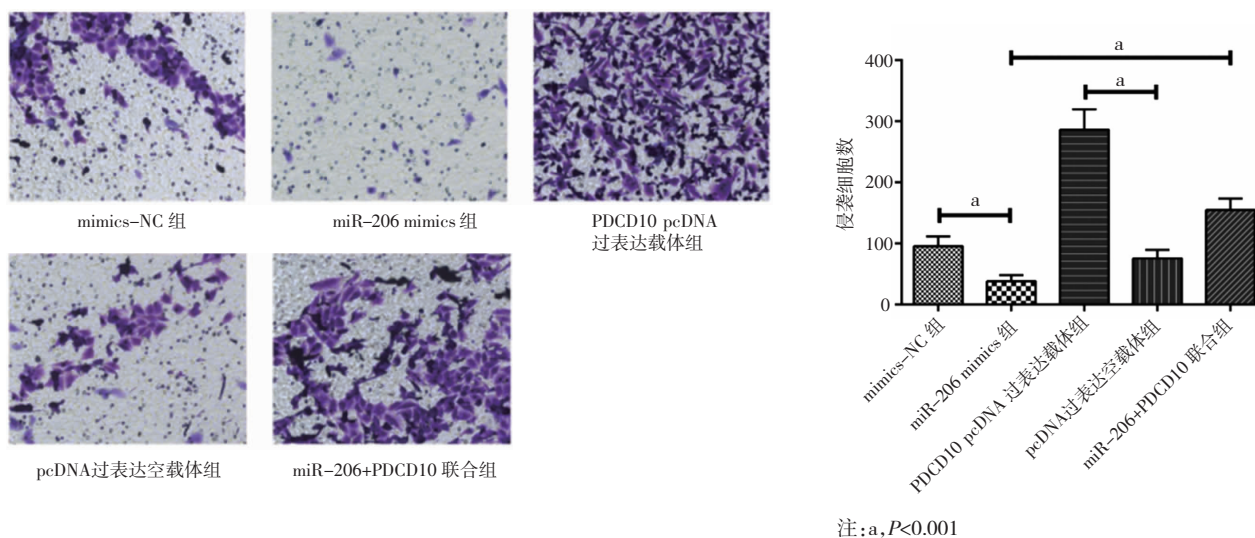


图 9 过表达 miR-206 或者 PDCD10 对 PCa 细胞侵袭的影响

3 讨论

越来越多的研究表明,miRNA 的异常表达与肿瘤细胞的增殖、转移、侵袭、凋亡等生物学行为有关,在肿瘤的发生发展中起着重要作用^[6-7]。研究发现,miR-206 在儿童急性髓系白血病血清中低表达,与患者的临床病理特征和预后密切相关^[8]。在宫颈癌组织中,与癌症浸润深度、病理分级、淋巴结转移有关。随访 5 年结果显示,miR-206 低表达患者生存时间 $[(38.1 \pm 8.2)$ 个月]低于高表达患者生存时间 $[(55.3 \pm 5.1)$ 个月]^[9]。在乳腺癌和卵巢癌组织中

miR-206 低表达,可作为乳腺癌和卵巢癌患者的预后标志物^[10-12]。本研究发现,PCa 组织中 miR-206 的表达水平明显低于良性前列腺增生组织,且与 TNM 临床分期、Gleason 评分等有关,与患者年龄、术前 PSA 水平等均无关。为了进一步检测 miR-206 在 PCa 细胞中的作用,通过用 miR-206 mimics 或 mimics NC 质粒转染 PC3 细胞,MTT、Transwell 实验结果表明,在 PC3 中 miR-206 的过表达可抑制细胞的增殖、迁移及侵袭能力,说明 miR-206 抑制了 PCa 的发展。这与 Wang Y^[2]、Yang N^[3]等的研究结果一致。他们在研究中指出,在 PC3 中 miR-206 的过表达调控膜联蛋白 A2 (annexin A2, ANXA2) 或趋化因子 11

(chemokine ligand 11, CXCL11)抑制细胞的增殖、迁移及侵袭能力。这表明 miR-206 在 PCa 发展中调控机制复杂,具体机制需要进一步探究。

PDCD10 作为细胞凋亡调控因子,能够调控机体细胞的凋亡过程^[13]。研究发现,在结直肠癌组织中,PDCD10 mRNA 高于正常组织,与患者 TNM 分期、是否伴肝转移、出现淋巴结转移有关^[14]。在膀胱癌中,PDCD10 是 miRNA-26a-5p 和 miR-26b-5p 的直接靶标,miR-103 过表达下调 PDCD10 表达,抑制 PCa 细胞的增殖、侵袭,同时抑制 PCa 细胞周期由 G₁ 期向 S 期转变^[15]。本研究发现,PDCD10 在 PCa 组织中的阳性表达率明显高于癌旁组织,且与 TNM 临床分期、Gleason 评分等有关,与患者年龄、术前 PSA 水平等均无关。线性回归与相关性分析还发现,miR-206 表达与 PDCD10 表达呈明显的负相关性($r=-0.959, P=0.000$)。为了进一步检测 miR-206 与 PDCD10 在 PCa 中的关系,通过 Starbase 软件对 miR-206 的靶基因进行分析,发现 PDCD10 可能是 miR-206 的潜在靶点。应用双荧光素酶实验,验证了 miR-206 对 PDCD10 有靶向调控作用。miR-206 mimics 转染前列腺癌 PC3 细胞后,细胞中 PDCD10 表达水平明显下调;将 miR-206 mimics 和 PDCD10 pcDNA 共转染 PCa 细胞发现,miR-206 对前列腺癌 PC3 细胞的增殖、迁移和侵袭能力的抑制作用得到逆转。结果表明,在 PCa 细胞中,miR-206 的下调可能促进 PDCD10 在转录后水平的表达,进而促进 PCa 的发展。

综上所述,miR-206 可抑制 PCa 细胞增殖、迁移与侵袭,其作用机制与靶向负调控 PDCD10 的表达有关。这为 miR-206 靶向治疗 PCa 提供了理论依据。

参 考 文 献

- [1] 陈本川. 治疗前列腺癌新药——阿帕鲁胺(apalutamide)[J]. 医药导报,2018,37(10):1295-1301.
- [2] Wang Y, Xu H, Si L, et al. MiR-206 inhibits proliferation and migration of prostate cancer cells by targeting CXCL11[J]. Prostate, 2018, 78(7):479-490.
- [3] Yang N, Wang L, Liu J, et al. MicroRNA-206 regulates the epithelial-mesenchymal transition and inhibits the invasion and metastasis of prostate cancer cells by targeting annexin A2 [J]. Oncol Lett, 2018, 15(6):8295-8302.
- [4] Zhang H, Ma X, Peng S, et al. Differential expression of MST4, STK25 and PDCD10 between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11):8105-8111.
- [5] Fu X, Zhang W, Su Y, et al. MicroRNA-103 suppresses tumor cell proliferation by targeting PDCD10 in prostate cancer[J]. Prostate, 2016, 76(6):543-551.
- [6] 李欣, 罗小玲. miRNA 调控肿瘤微环境的研究进展[J]. 现代免疫学, 2019, 39(3):245-248.
- [7] 赵琳, 朱亚生, 孙颖浩. microRNA 在前列腺癌中的研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(5):595-600.
- [8] Liu H, Wu H, Qin X. MicroRNA-206 serves as a tumor suppressor in pediatric acute myeloid leukemia by targeting cyclin D1[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(10):152554.
- [9] 李春茹, 胡长青, 战扬. 宫颈癌组织中 miR-206、BAG3 表达水平与临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(12):1171-1174, 1178.
- [10] Mobini K, Tamaddon G, Fardid R, et al. Aryl hydrocarbon-estrogen alpha receptor-dependent expression of miR-206, miR-27b, and miR-133a suppress cell proliferation and migration in MCF-7 cells[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2019, 19:e22304.
- [11] Dai C, Xie Y, Zhuang X, et al. MiR-206 inhibits epithelial ovarian cancer cells growth and invasion via blocking c-Met/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104:763-770.
- [12] Sheng N, Xu YZ, Xi QH, et al. Overexpression of KIF2A is suppressed by miR-206 and associated with poor prognosis in ovarian cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(3):810-822.
- [13] Kim JW, Jeong JM, Bae JS, et al. First description of programmed cell death 10(PDCD10) in rock bream(*Oplegnathus fasciatus*): potential relations to the regulation of apoptosis by several pathogens[J]. Dev Comp Immunol, 2016, 55:51-55.
- [14] 吴云, 沙琳琳. MTDH 和 PDCD10 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2017, 20(9):677-679, 683.
- [15] Wu K, Mu XY, Jiang JT, et al. miRNA-26a-5p and miR-26b-5p inhibit the proliferation of bladder cancer cells by regulating PDCD10 [J]. Oncol Rep, 2018, 40(6):3523-3532.

(责任编辑:冉明会)