

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

miRNA-125a靶向调控SMURF1对结肠癌生物学行为的影响

邢旻琰, 何美文, 余佳泽, 张超

引用本文:

邢旻琰, 何美文, 余佳泽, 等. miRNA-125a靶向调控SMURF1对结肠癌生物学行为的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(02): 138-143.
XING Minyan, HE Meiwen, YU Jiaze, et al. miRNA-125a Targets SMURF1 to Regulate Biological Behavior of Colon Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2019, 46(02): 138-143.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0958>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

MicroRNA-4465对结肠癌细胞凋亡和侵袭的影响

Effects of MicroRNA-4465 on Apoptosis and Invasion of Colon Cancer Cells

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 778-783 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0050>

那可丁对人结肠癌5-Fu耐药细胞株HT-29/5-Fu、LoVo/5-Fu及SW480/5-Fu耐药性的影响

Effect of Noscaphine on Drug Resistance of 5-Fluorouracil-resistant Human Colon Cancer Cell Lines HT-29/5-Fu, LoVo/5-Fu and SW480/5-Fu

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 696-701 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1927>

miRNA-101通过靶向CDK8调控结肠癌细胞侵袭和Wnt/ β -catenin通路活化

miRNA-101 Regulates Colon Cancer Cell Invasion and Wnt/ β -catenin Pathway Activation Through Targeting CDK8

肿瘤防治研究. 2018, 45(9): 666-671 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1558>

烟酰胺磷酸核糖基转移酶在结肠癌中的表达、功能及生物信息学分析

Expression, Function and Bioinformatic Analysis of Nicotinamide Phosphoribosyl Transferase in Colon Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(12): 991-995 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0928>

miRNA-302b在结肠癌HT-29细胞“干性”维持中的作用

Effect of miRNA-302b on "Stemness" Maintaining of Colon Cancer HT-29 Cells

肿瘤防治研究. 2017, 44(8): 515-519 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0420>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0958

• 临床研究 •

miRNA-125a靶向调控SMURF1对结肠癌生物学行为的影响

邢旻琰, 何美文, 余佳泽, 张超

miRNA-125a Targets SMURF1 to Regulate Biological Behavior of Colon Cancer

XING Minyan, HE Meiwen, YU Jiaze, ZHANG Chao

Department of Oncology, Zhejiang Haining Peoples' Hospital, Haining 314400, China

Abstract: Objective To investigate the effect of miRNA-125a on biological behavior of colon cancer through regulating SMURF1. **Methods** The expression of miRNA-125a and SMURF1 in the serum of colon cancer patients were detected by qRT-PCR and their correlation with clinical indicators related to colon cancer was analyzed. The microRNA target gene database predicted the combination of miRNA-125a target gene and SMURF1 which was also verified by luciferase reporter gene method. qRT-PCR and Western blot were used to detect the effect of miRNA-125a mimic on the mRNA and protein expression of SMURF1. HE staining was used to detect the expression of SMURF1 in colon cancer tissues; CCK-8 method, cell scratch test and flow cytometry were used to identify the effects of SMURF1 on the proliferation, migration and cycle of SW480 cells. The mouse model of colon cancer xenografts was constructed and the effect of miRNA-125a mimics on tumor growth in mice was detected by weighing and PCNA staining. **Results** The expression of miRNA-125a in the serum of patients with colon cancer was negatively correlated with the clinical indicators of colon cancer. The expression of SMURF1 was positively correlated with the clinical indicators of colon cancer. The expression level of miRNA-125a in colon cancer tissues was significantly reduced. The miRNA-125a mimic inhibited SMURF1 mRNA translation and protein levels. The expression of SMURF1 in colon cancer tissues was significantly increased. miRNA-125a mimics could inhibit the proliferation, migration and cell cycle accumulation of SW480 cells. However, this inhibitory effect could be compensated by the increased expression of SMURF1. miRNA-125a mimics inhibited the growth of colon cancer and SMURF1 expression in mice. **Conclusion** miRNA-125a plays an inhibitory role in the development of colon cancer by down-regulating the expression of SMURF1, and it is a potential target for the diagnosis and treatment of colon cancer.

Key words: Colon cancer; miRNA-125a; SMURF1

摘要: 目的 探讨miRNA-125a通过对靶基因SMURF1的调控在结肠癌中的影响。方法 qRT-PCR检测结肠癌患者血清中miRNA-125a和SMURF1表达水平并分析其与结肠癌相关临床指标的相关性; microRNA靶基因数据库预测miRNA-125a靶基因SMURF1并使用荧光素酶报告基因法验证其结合; qRT-PCR和Western blot检测miRNA-125a模拟物对SMURF1 mRNA及蛋白表达的影响; HE染色检测结肠癌组织中SMURF1的表达; CCK-8法、细胞划痕实验及流式细胞法检测miRNA-125a模拟物和SMURF1对SW480细胞增殖、迁移及周期的影响; 构建结肠癌肿瘤异种移植小鼠模型, 采用称重及PCNA染色检测miRNA-125a模拟物对小鼠体内肿瘤生长的影响。结果 结肠癌患者血清中miRNA-125a表达水平与结肠癌相关临床指标呈负相关性, SMURF1表达水平与结肠癌相关临床指标呈正相关性。结肠癌组织中miRNA-125a的表达水平显著降低, miRNA-125a模拟物可抑制SMURF1的mRNA翻译及蛋白水平。结肠癌肿瘤组织中SMURF1表达水平明显升高, miRNA-125a模拟物可以抑制SW480细胞的增殖、迁移和S期细胞周期的聚集, 然而这种抑制效果会因SMURF1表达升高而减弱。miRNA-125a模拟物抑制小鼠体内结肠癌生长及SMURF1的表达。结论 miRNA-125a通过下调SMURF1的表达在结肠癌的发展过程中发挥抑制作用, 具有成为结肠癌诊断及治疗靶点的潜力。

关键词: 结肠癌; miRNA-125a; SMURF1中图分类号: R735.3⁺5

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

结肠癌早期特异性症状不明显, 而术后复发

和转移影响了治疗效果。当前, 阐明结肠癌发生发展的分子机制对寻找新的分子靶点具有重要意义。miRNA是一类非编码小分子RNA。通过与靶基因mRNA 3'-UTR完全或不完全互补配对结合, 导致靶miRNA降解或翻译抑制来调控靶基因的表达。研究证实, 在结肠癌细胞中存在多个miRNA

收稿日期: 2018-08-17; 修回日期: 2018-11-23

作者单位: 314400 海宁, 海宁市人民医院肿瘤科

作者简介: 邢旻琰(1983-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事结肠癌靶向治疗的研究

表达异常, 且与结肠癌患者的分化程度、远处转移等病理特征之间存在相关性, 提示miRNA可能参与结肠癌的发生及发展^[1-2]。SMURF1是HECT型E3泛素连接酶, 参与多个生物学信号通路, 近来研究发现, 其在结肠癌组织中呈现高表达, 并协同泛素蛋白酶系统降解抑癌蛋白, 表现出促癌功能^[3]。miRNA-125a在多种肿瘤的形成和转移中发挥重要作用^[4]。本研究旨在分析miRNA-125a与结肠癌相关临床指标的相关性, 并探寻其通过靶向调控SMURF1在结肠癌的病理过程中所发挥的作用, 为结肠癌的诊断及治疗寻找新靶点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2017年6月至2018年1月在我院收治的50例结肠癌患者, 其中男21例、女29例, 平均年龄(59.72±5.36)岁。所有患者无化疗或放疗史。

1.2 外周血采集

纳入研究的结肠癌患者均于清晨空腹状况下进行外周静脉血抽取, 具体操作如下: 采用一次性血清分离胶管, 抽取外周静脉血约3 ml; 待血清析出后以1 000 g离心10 min, 取上层血清保存至-80℃冰箱待检测。

1.3 qRT-PCR检测外周血miRNA-125a和SMURF1的表达

取0.5 ml血清标本, 采用TRIzol法提取血清总RNA, 实验步骤按照TRIzol试剂盒说明书进行。将提取到的总RNA按照反转录试剂盒说明书进行RNA反转录, 合成cDNA。按照qRT-PCR试剂盒说明书进行PCR反应。miRNA-125a的测序PCR引物为: 上游5'-TGTGTCTCTTTCACAGTGGATC-3'和下游5'-CCATCG TGTGGGTCTCAAG-3'。

1.4 SW480细胞培养

使用含10%胎牛血清、100 u/ml青霉素、100 μg/ml链霉素的DMEM培养基在37℃、5%CO₂饱和湿度培养条件下培养SW480细胞。

1.5 细胞转染

根据转染SW480细胞的转染物进行分组: miR-NC组(转染negative control miRNA mimics), miRNA-125a模拟物转染组(转染miRNA-125a模拟物), miRNA-125a模拟物+SMURF1转染组(转染miRNA-125a模拟物和SMURF1)。

1.6 荧光素酶报告基因法检测miRNA-125a与靶基因SMURF1的结合

利用microRNA靶基因数据库预测miRNA-

125a与SMURF1可能的作用位点。构建SMURF1野生型3'-UTR荧光素酶质粒pMIR-WT和突变型质粒pMIR-Mut: 根据GenBank中登录的human SMURF1基因序列, 上游: 5'-ACTCCTGGTACAGCGACTCCGAAATCCT-3', 下游: 5'-GTCCCTGCACTGTTGTCCTTTGCTCATA-3', 采用Primer Premier 5.0软件设计PCR引物, PCR扩增目的基因片段, 并接入野生型载体, 转化及菌液PCR鉴定, 送南京金斯瑞科技有限公司测序, 测序鉴定正确的重组载体命名为pMIR-WT。突变载体的构建步骤与双荧光素酶载体的构建基本一致, 利用PCR突变法在野生型载体基础上设计突变引物, 引物由南京金斯瑞生物科技有限公司合成。以野生型载体为模板进行扩增, 鉴定正确的重组载体命名为pMIR-Mut。将pMIR-WT、pMIR-Mut与miR-125a模拟物和negative control miRNA mimics共转染进SW480细胞, 荧光素酶检测实验检测各组荧光素酶活性。

1.7 Western blot检测SMURF1蛋白表达

将miRNA-125a模拟物和negative control miRNA mimics分别转染SW480细胞中, 36 h后用IP裂解液收集细胞。按照Western blot操作流程检测SMURF1蛋白的表达水平。

1.8 HE染色

将肿瘤组织经固定液固定, 石蜡包埋, 3~4 μm厚切片, 45℃恒温箱中烘干后进行HE染色。

1.9 CCK-8检测细胞增殖

参照CCK-8试剂盒说明书步骤进行, 各组转染24 h后, 接种于96孔培养板, 每孔加10 μl CCK-8, 37℃培养2 h, 酶标仪上480 nm波长处测定A值。

1.10 细胞划痕实验检测细胞迁移

各组转染48 h后, 细胞经胰酶消化吹打为单细胞悬液, 接种于12孔细胞培养板, 恒温培养24 h。待细胞长成单层(铺满培养板底部)弃去培养液, 在每孔中央划出一个划痕, 洗去死亡细胞, 显微镜下拍照。利用软件测量并计算24 h细胞迁移距离。

1.11 流式细胞法检测细胞周期

悬浮并收集不同时间点细胞, 0.9%氯化钠溶液冲洗细胞两遍, 70%乙醇固定。加入碘化丙啶DNA荧光染色(PI: 50 mg/L, 1% Triton X-100), 4℃冰箱避光染色30 min, 铜网过滤, 取合格的单细胞悬液, 流式细胞仪检测细胞周期。

1.12 构建结肠癌肿瘤异种移植小鼠模型

取分别转染miRNA-125a模拟物和negative control miRNA mimics的结肠癌SW480细胞, 调整

细胞密度至 2×10^8 个/毫升。取0.1 ml细胞悬液注射于每只裸鼠左前肢腋窝皮下，将裸鼠随机分为两组，分别注射转染了miRNA-125a模拟物和转染了negative control miRNA mimics的SW480细胞。每日观察裸鼠皮下肿瘤生长情况，21天后将肿瘤从裸鼠身上分离，PCNA染色分析细胞增殖情况。

1.13 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析，计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，两组样本均数比较采用t检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

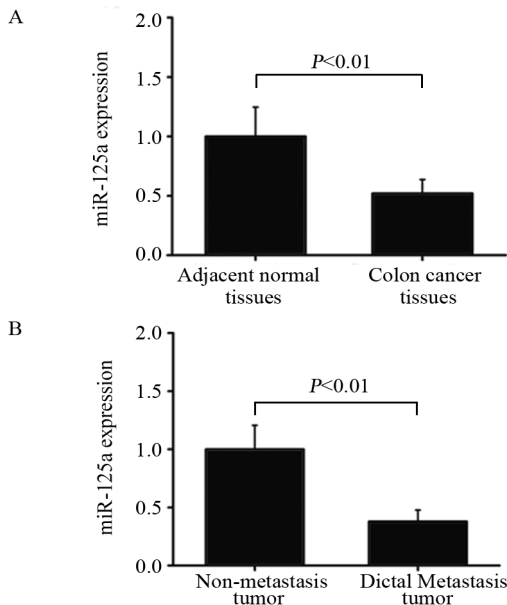
2.1 miRNA-125a在结肠癌和癌旁正常组织的表达

qRT-PCR结果显示，相比癌旁正常组织，结肠癌组织中miRNA-125a的表达水平显著降低，差异有统计学意义($P < 0.01$)，见图1A。同时，miRNA-125a在发生远端转移肿瘤组织中的表达水平显著低于未转移肿瘤组织，差异有统计学意义($P < 0.01$)，见图1B。提示miRNA-125a可能与结肠癌的发生及发展有关。

2.2 miRNA-125a与结肠癌患者临床指标的相关性

分析结果表明，miRNA-125a的表达水平与肿瘤分化程度、淋巴结转移、远端转移、肿瘤浸润深度和肿瘤直径相关(均 $P < 0.01$)，与性别和年龄无关，见表1。

2.3 miRNA-125a通过结合SMURF1的3'-UTR来抑制SMURF1的表达



A: miRNA-125a expression in non-tumor tissues and colon cancer tissues; B: miRNA-125a expression in distal metastatic and non-metastatic tumor tissues

图1 miRNA-125a在结肠癌和癌旁正常组织中的表达
Figure1 miRNA-125a expression in colon cancer and adjacent normal tissues

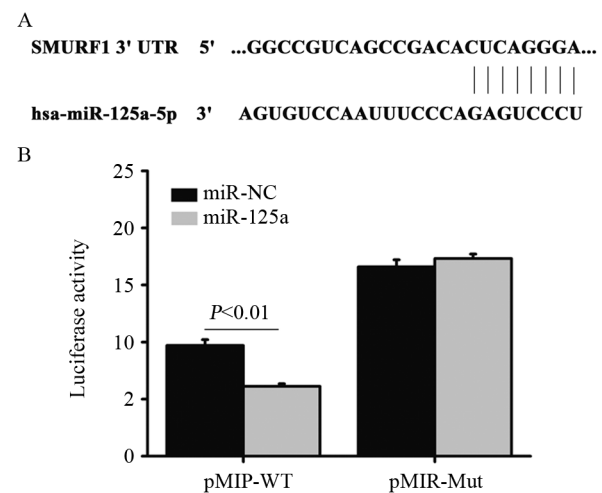
表1 miRNA-125a与结肠癌患者临床指标的关系

Table1 Relationship between miRNA-125a and clinical indicators of patients with colon cancer

Characteristics	n	miRNA-125a expression	t	p
Gender	Male	21	2.33±0.86	0.684 0.4971
	Female	29	2.52±1.04	
Age(years)	>63	17	2.20±0.87	1.293 0.2023
	≤63	33	2.57±1.00	
Tumor differentiation	Well	14	1.67±0.60	4.057 <0.01
	Moderate and poor	36	2.74±0.91	
Lymphatic metastasis	Yes	31	1.92±0.73	6.707 <0.01
	No	19	3.29±0.65	
Distal metastasis	Yes	26	1.89±0.74	5.247 <0.01
	No	24	3.04±0.81	
Tumor invasion	T1+T2	18	3.16±0.69	-4.771 <0.01
	T3+T4	32	2.04±0.86	
Tumor diameter(cm)	>2	21	1.83±0.73	4.499 <0.01
	≤2	29	2.88±0.87	

根据microRNA靶基因数据库预测潜在的miRNA-125a靶基因为SMURF1，见图2A。将miRNA-125a模拟物、negative control miRNA mimics(miR-NC)以及构建的pMIR-WT和pMIR-Mut质粒转染入SW480细胞，36 h后检测荧光素酶活性。结果显示，相比miR-NC组，miRNA-125a模拟物转染组pMIR-WT质粒荧光素酶活性显著降低($P < 0.01$)，而pMIR-Mut质粒荧光素酶活性无明显变化，见图2B。结果显示miRNA-125a可以通过结合SMURF1的3'-UTR进而抑制SMURF1的表达。

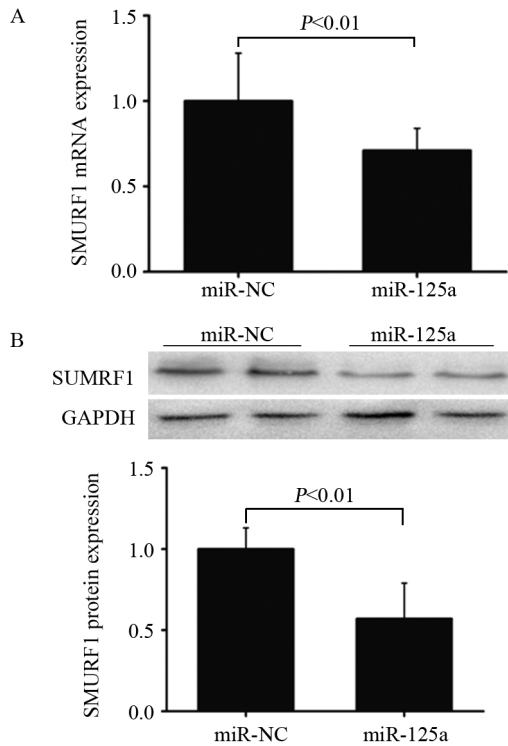
2.4 miRNA-125a抑制SMURF1 mRNA翻译及蛋白水平



A: gene sequences of miRNA-125a and SMURF1; B: luciferase activity of pMIR-WT and pMIR-Mut in miR-NC group and miRNA-125a mimics transfection group

图2 miRNA-125a结合SMURF1的3'-UTR抑制荧光素酶活性
Figure2 miRNA-125a binded 3'-UTR of SMURF1 to inhibit luciferase activity

qRT-PCR检测结果显示miRNA-125a模拟物转染组中SMURF1 mRNA表达水平明显低于miR-NC组,差异有统计学意义 ($P<0.01$),见图3A。Western blot检测结果显示,相比miR-NC组,miRNA-125a模拟物转染组中SMURF1蛋白表达量明显降低,差异有统计学意义 ($P<0.01$),见图3B。



A: SMURF1 mRNA expression in miR-NC group and miRNA-125a mimics transfection group; B: SMURF1 protein expression in miR-NC group and miRNA-125a mimics transfection group

图3 miRNA-125a抑制SMURF1 mRNA和蛋白表达
Figure3 miRNA-125a inhibited mRNA and protein expression of SMURF1

2.5 SMURF1与结肠癌患者临床指标的相关性

统计分析发现, SMURF1的表达水平与肿瘤分化程度、淋巴转移、远端转移、肿瘤浸润深度和肿瘤直径呈正相关 ($P<0.01$), 与性别和年龄无关, 见表2。

2.6 SMURF1在结肠癌组织中的表达

HE染色结果显示, 相比癌旁正常组织, 结肠癌组织中SMURF1表达水平明显升高, 见图4A。而结肠癌患者血清中miRNA-125a表达水平与SMURF1表达水平呈负相关性, 见图4B。

2.7 miRNA-125a和SMURF1与细胞增殖、迁移及周期的相关性

CCK-8检测结果显示, miRNA-125a模拟物转染组A值明显低于miR-NC组, 差异有统计学意义 ($P=0.029$)。而miRNA-125a模拟物+SMURF1转染组A值明显高于miRNA-125a模拟物转染组, 差

表2 SMURF1与结肠癌患者临床指标的关系

Table2 Relationship between SMURF1 and clinical indicators of patients with colon cancer

Characteristics	n	SMURF1	t	P
Gender	Male	21	0.74±0.38	-0.225 0.8233
	Female	29	0.72±0.25	
Age(years)	>63	17	0.77±0.34	-0.653 0.5166
	≤63	33	0.71±0.29	
Tumor differentiation	Well	14	0.92±0.29	-2.846 <0.01
	Moderate and poor	36	0.66±0.29	
Lymphatic metastasis	Yes	31	0.79±0.28	-1.807 <0.01
	No	19	0.63±0.34	
Distal metastasis	Yes	26	0.85±0.29	-3.045 <0.01
	No	24	0.60±0.29	
Tumor invasion	T1+T2	18	0.62±0.27	3.022 <0.01
	T3+T4	32	0.79±0.32	
Tumor diameter(cm)	>2	21	0.87±0.28	-2.870 <0.01
	≤2	29	0.63±0.30	

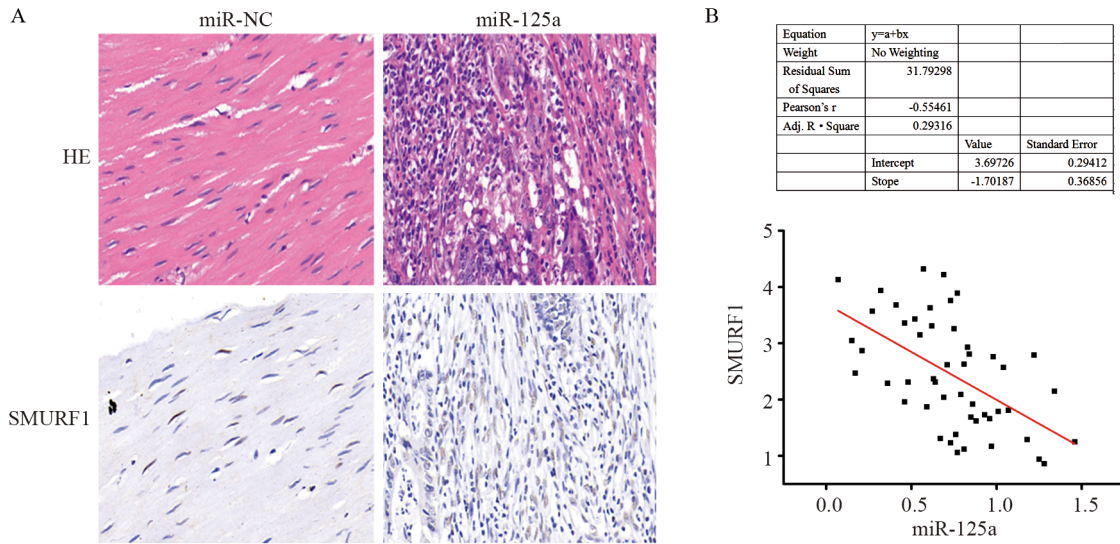
异有统计学意义 ($P=0.006$), 见图5A。流式细胞术检测结果显示, miRNA-125a模拟物转染组的S期细胞比值明显低于miR-NC组, 差异有统计学意义 ($P=0.048$), 而miRNA-125a模拟物+SMURF1转染组的S期细胞比值明显高于miRNA-125a模拟物转染组, 差异有统计学意义 ($P=0.004$), 见图5B。细胞划痕实验检测结果显示, miRNA-125a模拟物转染组的细胞迁移距离明显低于miR-NC组, 差异有统计学意义 ($P=0.031$), 而miRNA-125a模拟物+SMURF1转染组的细胞迁移距离明显高于miRNA-125a模拟物转染组, 差异有统计学意义 ($P=0.002$), 见图5C。

2.8 miRNA-125a抑制小鼠体内肿瘤生长

采用SW480细胞构建结肠癌肿瘤异种移植小鼠模型, 将negative control miRNA mimics (miR-NC), miRNA-125a模拟物转染SW480细胞并注射到裸鼠皮下21 d后, 切除肿瘤并称量, miRNA-125a模拟物转染组肿瘤重量明显低于miR-NC对照组, 差异有统计学意义 ($P=0.003$), 见图6A。PCNA染色结果显示, 相比miR-NC对照组, miRNA-125a模拟物转染组的SW480细胞中SMURF1阳性信号明显减少, 且细胞增殖明显降低, 见图6B。

3 讨论

结肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 具有疾病隐匿、症状不典型且易转移的生物学行为特征。目前虽然大量研究证实TGF- β /Smad^[5]、RhoA^[6]、PI3K/AKT^[7]、Wnt^[8]等信号通路的异常活化或失活与结肠癌的转移密切相关, 但对结肠癌的临床治疗仍未有较为突出的贡献。因此, 从新的生物学层面挖掘其发展机制具有重要意义。miRNA是一类



A: HE staining and immunohistochemical staining of SMURF1 in miR-NC group and miRNA-125a mimics transfection group; B: Correlation analysis between serum miRNA-125a and SMURF1 expression level in patients with colon cancer

图4 SMURF1在肿瘤组织中的表达

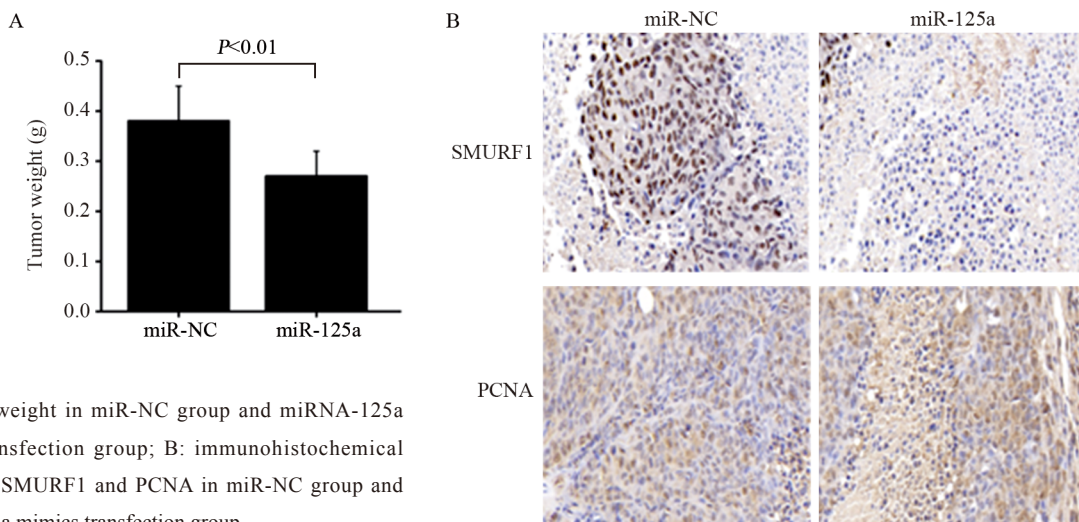
Figure4 Expression of SMURF1 in colon cancer tissues



**: $P < 0.01$, compared with miRNA-125a+SUMRF1 group

图5 miRNA-125a和SMURF1对细胞增殖、迁移及周期的影响

Figure5 Effects of miRNA-125a and SMURF1 on cell proliferation, migration and cell cycle of colon cancer



A: Tumor weight in miR-NC group and miRNA-125a mimics transfection group; B: immunohistochemical staining of SMURF1 and PCNA in miR-NC group and miRNA-125a mimics transfection group

图6 miRNA-125a抑制小鼠体内肿瘤生长

Figure6 miRNA-125a inhibited tumor growth in mice

长度为22~28个核苷酸的内源性非编码单链小分子RNA,与许多恶性肿瘤的发生发展存在密切关系,它参与调控细胞凋亡、增殖、侵袭和转移相关的生物学事件,起着癌基因或抑癌基因的作用。有报

道证实miR-143、miR-145及miR-101在结肠癌中低表达^[9-10],可能是潜在的抑癌因子。miR-106a、miR-181b、miR-203^[11-13]等在结肠癌组织中高表达,提示miRNA在结肠癌的发生及发展过程中发挥重要作用。

Lyu等^[14]发现miRNA-125a可通过抑制ERBB2和ERBB3的表达来抑制乳腺癌细胞的增殖和转移; miRNA-125a表达受EGFR调节,抑制肺癌细胞的转移;此外,miRNA-125a可以抑制ARID3B来负性调节卵巢癌EMT,从而抑制卵巢癌细胞的转移。然而,miRNA-125a在结肠癌中的作用尚未有相关报道。本研究发现miRNA-125a表达量随结肠癌发展程度的加深呈降低趋势,提示miRNA-125a与结肠癌的发生发展密切相关。

SMURF1属于HECT型E3泛素连接酶,参与TGF-β/Smad、Wnt、BMP、MAPK等多种生物学信号通路的调控。SMURF1高表达可以影响肿瘤组织的侵袭、转移,与肿瘤预后关系密切。研究发现SMURF1促进抑癌蛋白的快速降解,是促进结直肠癌发生发展的一个重要因子^[15]。本研究检测到结肠癌患者肿瘤组织中miRNA-125a的表达水平显著降低,且结肠癌患者血清中SMURF1表达水平随结肠癌发展程度(肿瘤分化程度、淋巴转移、远端转移、肿瘤浸润深度和肿瘤直径)加深而呈升高趋势,而miRNA-125a表达水平与SMURF1表达水平呈负相关性。进一步HE染色发现,SMURF1在结肠癌组织中表达水平明显升高,提示SMURF1在结肠癌中发挥促癌作用,与以往研究结果相似^[16]。本研究采用microRNA靶基因数据库预测获得SMURF1为miRNA-125a潜在靶基因,并验证了miRNA-125a可以通过结合SMURF1的3'-UTR进而抑制SMURF1的表达,同样miRNA-125a能够抑制SMURF1的mRNA翻译和SMURF1蛋白水平表达。这些结果提示miRNA-125a可能通过对SMURF1的靶向调控参与到结肠癌的病理过程中。本研究还发现miRNA-125a可通过抑制SMURF1的表达水平从而抑制结肠癌的发展。在本研究中,我们将miRNA-125a模拟物转染的SW480细胞注射到裸鼠皮下,观察到miRNA-125a能够抑制肿瘤生长及SMURF1的表达。这进一步验证了miRNA-125a对结肠癌发挥抑癌作用。

综上所述,miRNA-125a通过结合靶基因SMURF1的3'-UTR,抑制结肠癌促癌因子SMURF1的表达,进而抑制癌细胞的增殖、迁移和S期细胞的聚集,在结肠癌的发展过程中发挥抑制作用。因此,miRNA-125a可能为结肠癌的诊断及治疗提供新的研究方向。

参考文献:

[1] Yong FL, Law CW, Wang CW. Potentiality of a triple microRNA classifier: miR-193a-3p, miR-23a and miR-338-5p for early detection of colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2013, 13: 280.
 [2] Zhou Y, Wan G, Spizzo R, et al. miR-203 induces oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells by negatively regulating ATM

kinase[J]. Mol Oncol, 2014, 8(1): 83-92.
 [3] Nie J, Liu L, Xing G, et al. CKIP-1 acts as a colonic tumor suppressor by repressing oncogenic Smurf1 synthesis and promoting Smurf1 autodegradation[J]. Oncogene, 2014, 33(28): 3677-87.
 [4] 范忠义, 焦顺昌. Mir-125a与相关疾病关系的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(11): 1152-5. [Fan ZY, Jiao SC. Advances in miR-125a and its relative diseases[J]. Jie Fang Jun Yi Xue Yuan Xue Bao, 2015, 36(11): 1152-5.]
 [5] Yu W, Chai H. Inhibition of BAMB1 reduces the viability and motility of colon cancer via activating TGF-β/Smad pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. Oncol Lett, 2017, 14(4): 4793-9.
 [6] Al-Haidari AA, Syk I, Thorlacius H. MiR-155-5p positively regulates CCL17-induced colon cancer cell migration by targeting RhoA[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 14887-96.
 [7] Yang C, Wang MH, Zhou JD, et al. Upregulation of miR-542-3p inhibits the growth and invasion of human colon cancer cells through PI3K/AKT/survivin signaling[J]. Oncol Rep, 2017, 38(6): 3545-53.
 [8] 罗吉, 罗燕, 李勇敏, 等. 健脾消癌方对结肠癌TGF-β/IncRNA-ATB/miR-200a信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 161-6. [Luo J, Luo Y, Li YM, et al. Effect of Jianpi Xiaocai Prescription on TGF-β/IncRNA-ATB/miR-200a Signal Pathway in Colorectal Cancer[J]. Zhongguo Shi Yan Fang Ji Xue Za Zhi, 2018, 24(6): 161-6.]
 [9] Pagliuca A, Valvo C, Fabrizi E, et al. Analysis of the combined action of miR-143 and miR-145 on oncogenic pathways in colorectal cancer cells reveals a coordinate program of gene repression[J]. Oncogene, 2013, 32(40): 4806-13.
 [10] 龙建辰, 赵泉, 杜晓倩, 等. miRNA-101通过靶向CDK8调控结肠癌细胞侵袭和Wnt/β-catenin信号通路活化[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(9): 666-71. [Long JC, Zhao Q, Du XQ, et al. miRNA-101 regulates colon cancer cell invasion and Wnt/β-catenin pathway activation through targeting CDK8[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2018, 45(9): 666-71.]
 [11] Kristina S, Kjetil B, Weum AT, et al. Clinical relevance of microRNA miR-21, miR-31, miR-92a, miR-101, miR-106a and miR-145 in colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2012, 12: 505.
 [12] Pichler M, Winter E, Ress AL, et al. miR-181a is associated with poor clinical outcome in patients with colorectal cancer treated with EGFR inhibitor[J]. J Clin Pathol, 2014, 67(3): 198-203.
 [13] To KK, Leung WW, Ng SS. A novel miR-203-DNMT3b-ABCG2 regulatory pathway predisposing colorectal cancer development[J]. Mol Carcinog, 2016, 56(2): 464-77.
 [14] Lyu H, Huang J, Edgerton SM, et al. Increased erbB3 promotes erbB2/neu-driven mammary tumor proliferation and co-targeting of erbB2/erbB3 receptors exhibits potent inhibitory effects on breast cancer cells[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(6): 6143-56.
 [15] Nie J, Liu L, Xing G, et al. CKIP-1 acts as a colonic tumor suppressor by repressing oncogenic Smurf1 synthesis and promoting Smurf1 autodegradation[J]. Oncogene, 2014, 33(28): 3677-87.
 [16] Liu J, Chen Y, Huang Q, et al. IRAK2 counterbalances oncogenic Smurf1 in colon cancer cells by dictating ER stress[J]. Cell Signal, 2018, 48: 69-80.

[编辑: 安凤; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

邢曼琰: 设计研究、分析数据, 撰写初稿并负责稿件的修改润色
 何美文、余佳泽: 负责qRT-PCR、细胞划痕实验、流式细胞法、HE染色、Western blot等实验
 张超: 对数据进行统计学分析