DOI:10.16016/j.1000-5404.201907034

PRR11 在结直肠癌中的表达及其对结直肠癌侵袭和转移的影响

唐 瑶[1],向德兵[2],王 杰[2],孙贵银[1,2] 606000 四川 泸州,西南医科大学附属医院肿瘤科[1];402260 重庆,重庆市江津区中心医院肿瘤科[2]

[摘要] **目的** 检测富含脯氨酸蛋白 11(proline-rich protein 11,PRR11)在结直肠癌中的表达,探讨其对结直肠癌侵袭和转移的影响。**方法** 应用免疫组织化学检测 2015 年 1 月至 2018 年 3 月重庆市江津区中心医院 136 例结直肠癌组织与 68 例癌旁组织中 PRR11 的表达;Western blot、RT-PCR 及免疫荧光检测 PRR11 及 EMT 相关信号分子在结直肠癌细胞中的表达;细胞划痕实验、Transwell 小室法检测细胞的迁移、侵袭能力。**结果** 结直肠癌组织中 PRR11 阳性表达率高于癌旁组织(60.29% *vs* 1.47%,$P<0.01$),且与结直肠癌的远处转移、瘤体大小、TNM 分期有关($P<0.05$);相比于正常结直肠上皮细胞,PRR11 在结直肠癌细胞中高表达($P<0.05$);过表达 PRR11 后,癌细胞 HT29 的迁移和侵袭能力增强,同时伴随明显的 β-catenin 核转位,且显著增强 β-catenin 和 Vimentin 的表达,抑制 E-cadherin 的表达($P<0.05$);相反,沉默 PRR11 后,HT29 的迁移和侵袭能力减弱,且显著抑制 β-catenin 和 Vimentin 的表达,增强 E-cadherin 的表达($P<0.05$)。**结论** PRR11 在结直肠癌中高表达,且可能通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路,促进 β-catenin 核转位,从而促进结直肠癌的侵袭和转移。

[关键词] 富含脯氨酸蛋白 11;结直肠癌;Wnt/β-catenin;肿瘤侵袭;肿瘤转移
[中图法分类号] R341; R730.23; R735.35 [文献标志码] A

Proline-rich protein 11 is highly expressed in colorectal cancer to promote cancer cell invasion and metastasis

TANG Yao[1], XIANG Debing[2], WANG Jie[2], SUN Guiyin[1,2] [1]Department of Oncology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan Province, 606000; [2]Department of Oncology, Jiangjin District Central Hospital, Chongqing, 402260, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression of proline-rich protein 11 (PRR11) in colorectal cancer and its role in regulating the invasion and metastasis of colorectal cancer. **Methods** The expression of PRR11 was detected using immunohistochemical SP method in 136 specimens of colorectal cancer tissues and 68 adjacent tissues collected from Jiangjin District Central Hospital between January, 2015 and March, 2018. We also examined the expression of PRR11 and epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related signal molecules in 3 colorectal cancer cell lines (SW480, HT29 and HCT116) and normal human rectal epithelial cells (HCoEpiC) using Western blotting, RT-PCR and immunofluorescence assay; cell scratch assay and Transwell assay were used to compare the migration and invasion abilities of the colorectal cancer cells. **Results** The positive expression rate of PRR11 was significantly higher in colorectal cancer tissue than in the adjacent tissues (60.29% *vs* 1.47%, $P<0.01$). PRR11 expression was significantly correlated with tumor differentiation, distant metastasis, tumor size and tumor staging ($P<0.05$). Compared

[基金项目] 重庆市卫生和计划生育委员会科研项目(2012-1-106)
[通信作者] 孙贵银,E-mail:sunriseok@126.com

with normal colorectal epithelial cells, the colorectal cancer cell lines expressed high levels of PRR11. Overexpression of PRR11 in HT29 cells significantly enhanced the cell migration and invasion ability, caused obvious β-catenin nuclear translocation, significantly up-regulated the expression of β-catenin and vimentin, and decreased the expression of E-cadherin ($P<0.05$). Silencing PRR11 significantly lowered the migration and invasion ability of HT29 cells, decreased the expression of β-catenin and vimentin, and increased the expression of E-cadherin ($P<0.05$). **Conclusion** PRR11 is highly expressed in colorectal cancer to promote tumor invasion and metastasis possibly by promoting the nuclear translocation of β-catenin *via* activating the Wnt/β-catenin signaling pathway.

[**Key words**] proline-rich protein 11; colorectal cancer; Wnt/β-catenin; neoplasm invasion; neoplasm metastasis

Supported by the Scientific Research Project of Chongqing Municipal Health and Family Planning Commission (2012-1-106). Corresponding author: SUN Guiyin, E-mail: sunriseok@126.com

结肠直肠癌(colorectal cancer,CRC)是常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率逐年上升,也是癌症相关死亡的第3大原因。虽然在治疗CRC方面取得了巨大的成就,但是由于其转移的频繁,CRC的预后仍然很差[1-2]。新型肿瘤相关基因富含脯氨酸蛋白11(proline-rich protein 11,PRR11)位于染色体17q22上,编码360个氨基酸的蛋白质。生物信息学分析显示PRR11含有2个富含脯氨酸区域和1个锌指结构域,其中锌指结构域可以结合双链DNA并调节基因转录。研究发现PRR11在结直肠癌组织中高表达,且与结直肠癌的发生、发展存在明显的相关性[3-4]。一项新的研究还表明:PRR11在细胞周期进程中受到严格调控,并在人肺癌来源的H1299细胞中诱导过早的染色质浓缩。PRR11是细胞周期依赖性的,与各种肿瘤的发生、发展密切相关,并且在肺癌、肝门胆管癌和胃癌等细胞中高表达,敲除PRR11可导致细胞周期停滞和细胞增殖、迁移和侵袭的抑制[5-9]。本研究分析PRR11在结直肠癌中的表达和临床意义,以及RNA干扰和过表达对结直肠癌细胞侵袭和迁移的影响,探讨PRR11对结直肠癌的作用,为探究其分子机制打下基础。

1 材料与方法

1.1 组织及细胞来源

选取2015年1月至2018年3月在重庆市江津区中心医院病理科经甲醛固定和石蜡包埋的结直肠癌组织切片136例和对应癌旁组织68例,患者术前均未接受过任何抗肿瘤治疗。1株人正常结直肠上皮细胞HCoEpiC和3株人结直肠癌细胞SW480、HT29、HCT116购于中国科学院上海细胞库。

1.2 试剂

主要试剂:PRR11鼠抗人单克隆抗体(TA800457)、山羊抗鼠IgG、山羊抗兔IgG、DAB显色试剂盒购于美国OriGene公司;PRR11鼠抗人单克隆抗体(OTL1C1)购于美国Invitrogen公司;E-cadherin鼠抗人单克隆抗体(ab1416)、Vimentin兔抗人单克隆抗体(ab92547)、β-catenin兔抗人单克隆抗体(ab32572)购于美国Abcam公司;总RNA提取试剂盒Total RNA Kit、反转录试剂盒GoScript™ Reverse Transcription System Kit和荧光定量PCR试剂盒GoTaq® qPCR Master Mix Kit购于美国Promega公司;Transwell小室购于上海玉博生物科技有限公司;BD Matrigel基质胶购于美国Corning公司;PRR11sh-RNA和si-RNA慢病毒由上海吉凯基因化学技术有限公司设计合成。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学检测 将选取的蜡块进行3 μm连续切片,严格按照S-P试剂盒说明书操作,一抗PRR11(1∶50)在4 ℃中孵育过夜,二抗孵育后DAB染色,苏木精复染,最后封片。以PBS代替一抗作为阴性对照。染色结果判定:以胞浆和胞核出现棕黄色或棕褐色颗粒为阳性。染色强度评分:无染色为0分;弱阳性染色为1分;适度颗粒状染色为2分;强烈弥散和均匀的阳性染色为3分。阳性细胞百分率计分:无阳性细胞为0分;<10%为1分;10%~50%为2分;>50%~75%为3分;>75%为4分。以阳性细胞百分率与染色强度乘积判断:0~3分为阴性,>3分为阳性。同一切片由2位经验丰富的病理科医师独立确定。

1.3.2 细胞培养 采用RPMI1640培养基(10%胎牛血清),培养于细胞培养箱(5%CO_2、37 ℃)中。

1.3.3 总蛋白提取和 Western blot 检测 采用 RIPA 裂解缓冲液从培养的细胞(HCoEpiC、SW480、HT29、HCT116)中提取蛋白质,BCA 法测定蛋白浓度,10%的 SDS-PAGE 分离胶电泳分离蛋白质裂解物,用湿转方法将蛋白转至 PVDF 膜,5%BSA 溶液封闭 2 h 后,将 PVDF 膜置于 PRR11 单克隆抗体稀释液(1∶1 000)中,4 ℃下孵育过夜,TBST 脱洗 3 次、5 min/次,然后与辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗在室温下孵育 1 h,TBST 脱洗,最后采用 Super Singal West Dura 发光试剂盒检测蛋白信号,X 胶片曝光。以 β-actin 作为内参蛋白,所用稀释比例为 1∶5 000。同样方法检测 PRR11 过表达和沉默后 PRR11 和 EMT 相关信号分子蛋白水平的变化,所用一抗稀释比例 β-catenin(1∶5 000)、E-cadherin(1∶50)、Vimentin(1∶2 000),山羊抗鼠 IgG、山羊抗兔 IgG 均为(1∶5 000)。

1.3.4 总 RNA 提取和 RT-PCR 检测 PRR11、GAPDH 引物购于生工生物工程(上海)股份有限公司,内参 GAPDH 上游引物:5′-CAGCCTCAAGATCATCAGCA-3′,下游引物:5′-TGTGGTCATGAGTCCTTCCA-3′,产物长度为 106 bp;PRR11 上游引物:5′-GAAGCTGGCTAACATCATCCTG-3′,下游引物:5′-CTCTGGGTTATGCAGTTCTGG-3′,产物长度为 118 bp。采用 TRIzol 试剂从培养的细胞中提取总 RNA 并测定其浓度和 $D(260)/D(280)$ 比值,使用反转录试剂盒 GoScript™ Reverse Transcription System Kit 将总 RNA 逆转录为 cDNA,最后使用荧光定量 PCR 试剂盒 GoTaq® qPCR Master Mix Kit 进行定量 PCR 检测。反应体系为 20 μL,反应程序为:95 ℃预变性 10 min,95 ℃变性 15 s,60 ℃退火 10 s,95 ℃延伸 15 s,共计 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对基因表达。

1.3.5 慢病毒转染 LV-PRR11 和 LV-PRR11-RNAi 慢病毒转染:选取对数生长期、状态好的结直肠癌细胞 HT29 做慢病毒转染,以 4×10^5 个细胞铺于 6 孔板,设置 LV-PRR11、LV-PRR11-RNAi、LV-PRR11 NC 和 LV-PRR11-RNAi NC 组,根据转染说明书,在感染时加入感染增强液 HiTransG P 8 μg/mL。转染后 72 h,用荧光显微镜观察转染效率,嘌呤霉素用于筛选稳定的细胞系。

1.3.6 细胞划痕修复实验 取转染后稳定表达的各组细胞以 1×10^6/孔的密度接种于 6 孔板,并在培养箱中培养过夜。每孔用 200 μL 无菌枪头在正中及两侧划 3 条平行的直线,PBS 洗 3 次,用无血清培养基进行饥饿培养,沿划痕在 0~72 h 观察并记录细胞迁移情况。

1.3.7 Transwell 实验 测定 HT29 细胞的迁移和侵袭能力。将 Transwell 小室置于 24 孔板中,先用 BD Matrigel 基质胶 60 μL 包被 Transwell 小室,再将重悬于无血清培养基中的转染后 HT29 细胞以 1×10^5/孔接种于 Transwell 小室中,并将 600 μL RPMI1640(含 10%FBS)加入 Transwell 小室下层。在细胞培养箱($5\%CO_2$、37 ℃)中培养 24 h 后,用湿棉签擦拭残留于上层的细胞和基质胶,甲醛固定 15 min,PBS 洗小室 2 次,再用 0.5%结晶紫染色 20 min,PBS 洗 2 次,固定后用倒置显微镜成像观察,随机选择 5 个区域(100×)计数侵入的细胞数量。根据相同的方法,在没有基质胶的 Transwell 小室中研究细胞迁移能力。

1.3.8 免疫荧光观察 取转染后的各组细胞在 6 孔板中进行细胞爬片,将已爬好细胞的玻片用 PBS 浸洗 3 次后,用 4%多聚甲醛固定爬片 15 min,PBS 洗 3 次,0.5%Triton X-100 室温通透 20 min,PBS 洗 3 次后用山羊血清封闭 30 min,再加入 β-catenin(1∶250)一抗,4 ℃孵育过夜,用 TBST 洗涤爬片 3 次,并在室温下与荧光染料偶联的二抗(1∶500)孵育 1 h 后,滴加 DAPI 进行核复染,最后用含荧光淬灭剂的封片液封片。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异采用独立样本 t 检验,PRR11 的表达与临床病理参数之间的关系采用 χ^2 检验。检验水准:$\alpha=0.05$。

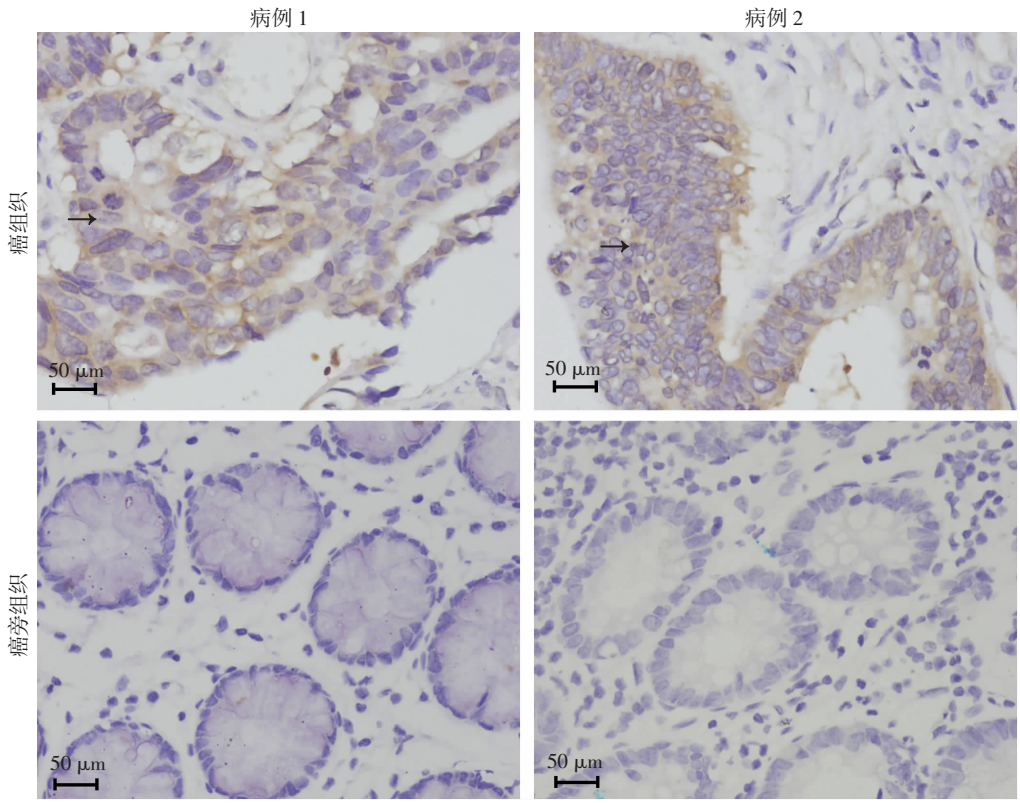
2 结果

2.1 PRR11 在结直肠癌组织中的表达及其与结直肠癌患者临床特征的关系

PRR11 的表达定位于细胞质/细胞膜内,结直肠癌组织中的阳性表达率显著高于癌旁组织($P<0.01$,表 1、图 1)。PRR11 的表达与临床因素包括远处转移、肿瘤大小和肿瘤分期有关($P<0.05$),而与年龄、性别、分化程度、肿瘤浸润深度和淋巴结转移无关(表 2)。

表 1 PRR11 在结直肠癌组织中的表达

组织	n	PRR11 阳性表达[例(%)]
癌组织	136	82(60.29)
癌旁组织	68	1(1.47)
χ^2 值		65.000
P 值		<0.01



箭头示结直肠癌细胞

图 1 PRR11 在结直肠癌组织及癌旁组织中的表达 (S-P)

表 2 PRR11 与结直肠癌患者临床特征之间的关系

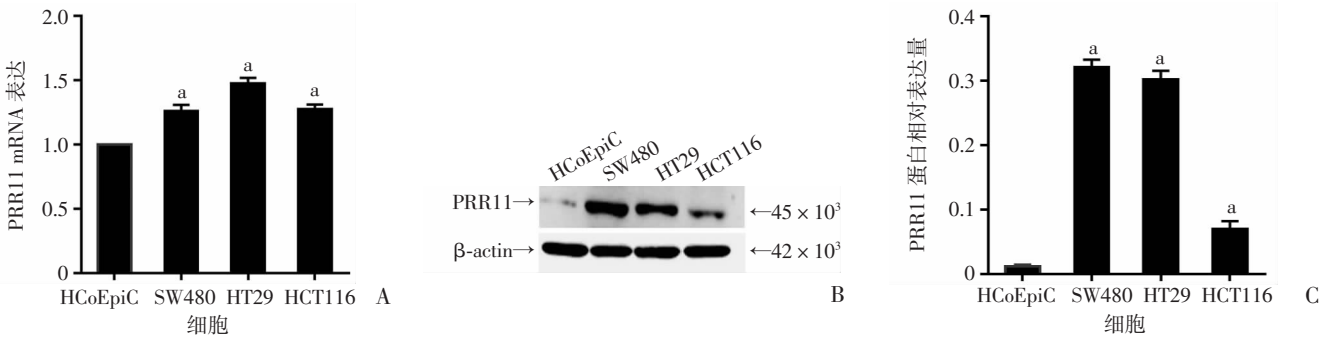
临床特征	*n*	PRR11 表达		χ^2 值	*P* 值
		高表达	低表达		
年龄/岁					
≥60	79	52	27	2.407	0.121
<60	57	30	27		
性别					
男	76	48	28	0.590	0.442
女	60	34	26		
肿瘤分化程度					
低分化	48	30	18	0.151	0.698
中、高分化	88	52	36		
肿瘤浸润深度					
肌层以内	23	9	14	3.270	0.071
肌层以外	113	73	40		
淋巴结转移					
阳性	72	48	24	2.595	0.107
阴性	64	34	30		
远处转移					
阳性	23	19	4	5.758	0.016
阴性	113	63	50		
肿瘤长径/mm					
≥50	86	58	28	4.992	0.025
<50	50	24	26		
肿瘤分期					
Ⅰ/Ⅱ	64	31	33	7.099	0.008
Ⅲ/Ⅳ	72	51	21		

2.2 PRR11 在结直肠癌细胞中的表达

在 HCoEpiC、SW480、HT29 和 HCT116 细胞中,RT-PCR 检测结果显示,3 种癌细胞(SW480、HT29 和 HCT116)中 PRR11 mRNA 的表达显著高于正常结直肠上皮细胞 HCoEpiC($P<0.05$),且 PRR11 在 HT29 细胞中表达最高(图 2A);Western blot 检测结果表明:3 种癌细胞中 PRR11 蛋白的表达显著高于正常结直肠上皮细胞($P<0.05$),且在 SW480 和 HT29 细胞中表达量相对较高(图 2B、C)。

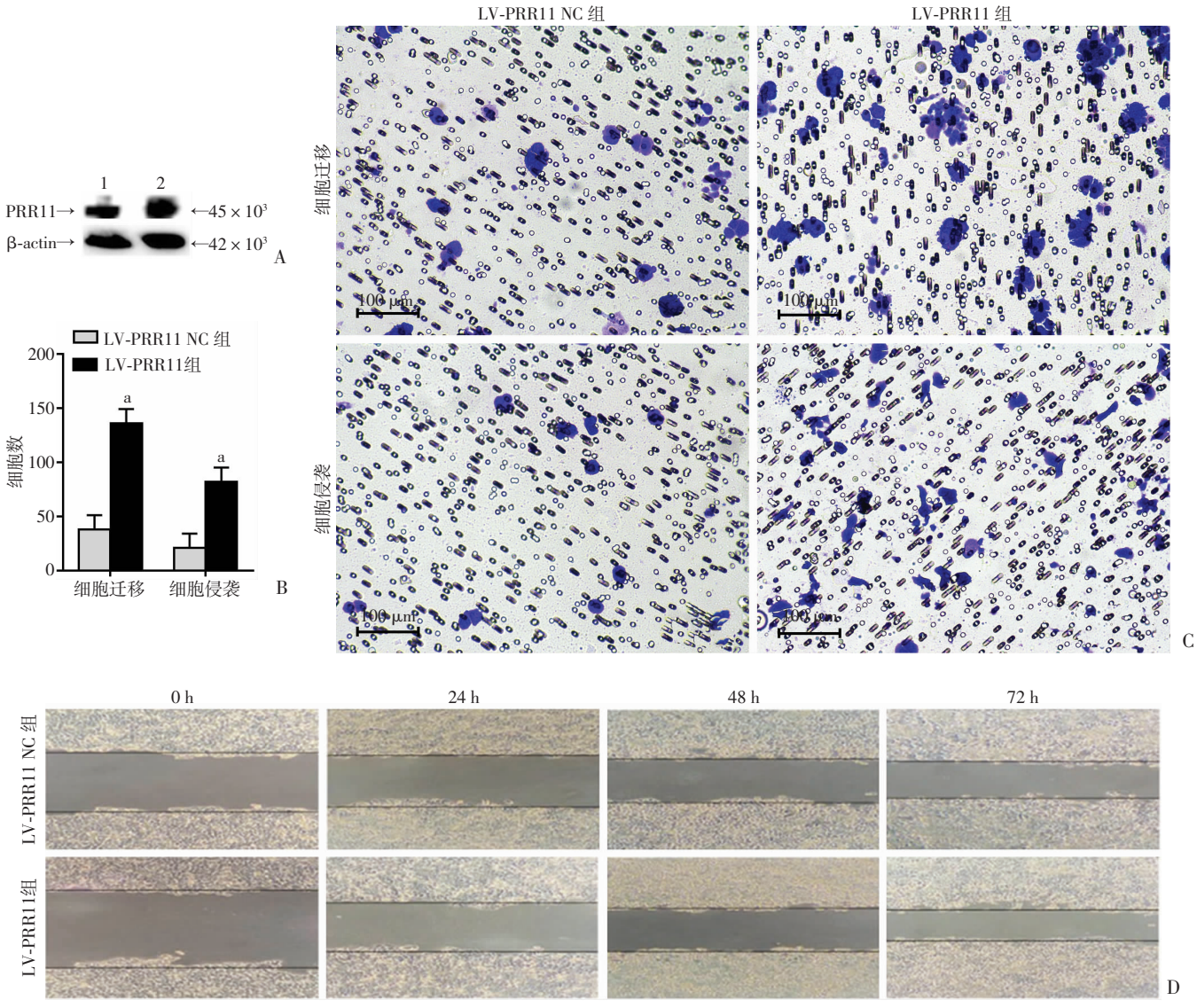
2.3 过表达 PRR11 促进 HT29 细胞的迁移和侵袭

LV-PRR11 慢病毒瞬时转染 HT29 细胞,筛选稳定的细胞系后,Western blot 检测结果显示:LV-PRR11 组蛋白表达明显高于 LV-PRR11 NC 组(0.75 ± 0.14 *vs* 0.43 ± 0.11,$P<0.05$,图 3A),表明靶向 PRR11 的 LV-PRR11 能在蛋白水平有效过表达 PRR11;Transwell 实验结果显示:LV-PRR11 组的细胞较 LV-PRR11 NC 组有更强的迁移和侵袭能力($P<0.05$,图 3B、C);划痕试验结果显示:LV-PRR11 组的细胞迁移能力较 LV-PRR11 NC 组强(图 3D)。表明 PRR11 在结直肠癌细胞 HT29 中过表达可能对促进其迁移和侵袭能力有着重要作用。



A:RT-PCR 检测各组细胞中 PRR11 mNNA 的表达　a:$P<0.05$,与 HCoEpiC 比较;B:Western blot 检测各组细胞中 PRR11 蛋白的表达;C:PRR11 在各组细胞中的相对蛋白表达量　a:$P<0.05$,与 HCoEpiC 比较

图 2　PRR11 在结直肠癌细胞和正常结直肠上皮细胞中的表达

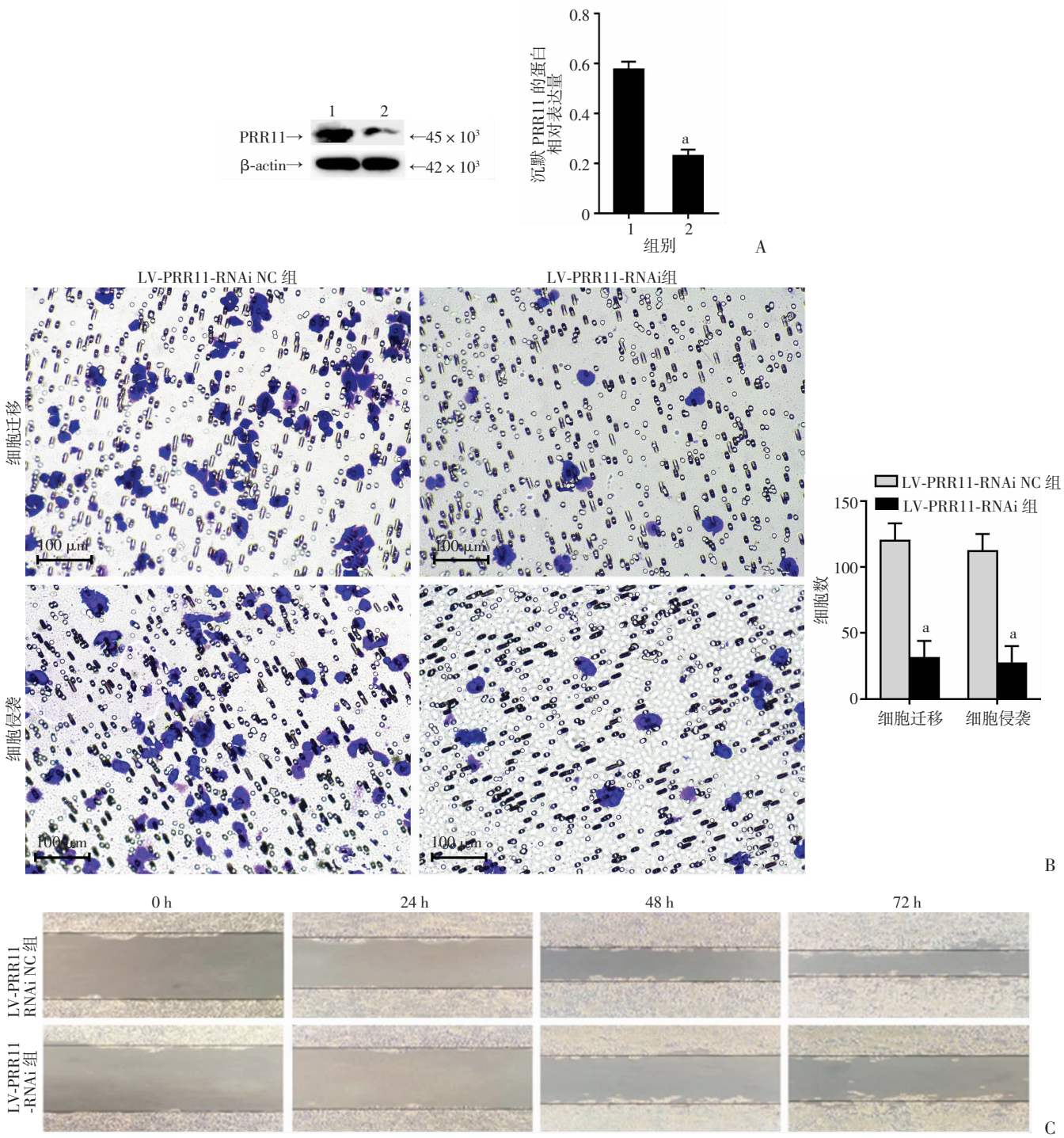


A: Western blot 检测 PRR11 在蛋白水平有效过表达　1:LV-PRR11 NC 组;2:LV-PRR11 组;B、C: PRR11 过表达对 HT29 细胞迁移和侵袭的影响　a:$P<0.05$,与 LV-PRR11 NC 组比较; D:PRR11 过表达后细胞划痕实验(×50)

图 3　PRR11 过表达促进 HT29 细胞的迁移和侵袭

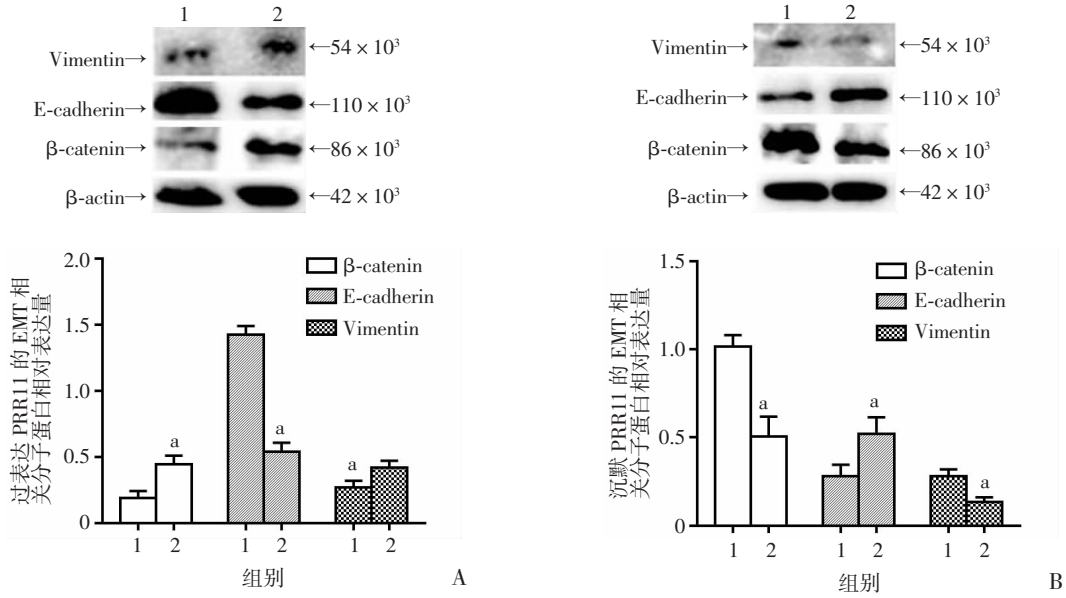
2.4　沉默 PRR11 抑制 HT29 细胞的迁移和侵袭

LV-PRR11 慢病毒瞬时转染 HT29 细胞,筛选稳定的细胞系后,Western blot 检测结果显示:LV-PRR11-RNAi 组蛋白表达明显低于 LV-PRR11-RNAi NC 组,表明靶向 PRR11 的 LV-PRR11-RNAi 能在蛋白水平有效沉默 PRR11($P<0.05$,图 4A);Transwell 试验结果显示:LV-PRR11-RNAi 组的细胞较 LV-PRR11-RNAi NC 组有更弱的迁移和侵袭能力($P<0.05$,图 4B);划痕试验结果显示:LV-PRR11-RNAi 组的细胞迁移能力较 LV-PRR11-RNAi NC 组弱(图 4C)。结果表明:PRR11 可能在结直肠癌细胞 HT29 迁移和侵袭过程中起重要作用。



A:Western blot 检测 PRR11 在蛋白水平有效沉默　1:LV-PRR11-RNAi NC 组;2:LV-PRR11-RNAi 组;a:$P<0.05$,与 LV-PRR11-RNAi NC 组比较;B:PRR11 沉默后对 HT29 细胞迁移和侵袭的影响　a:$P<0.05$,与 LV-PRR11-RNAi NC 组比较;C:PRR11 沉默后细胞划痕实验(×50)

图 4　PRR11 沉默抑制 HT29 细胞的迁移和侵袭

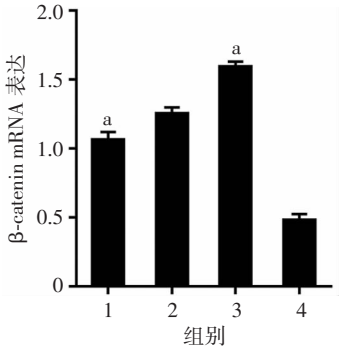


A:过表达 PRR11 后 HT29 细胞 EMT 相关信号分子的表达 1:LV-PRR11-RNAi NC 组;2:LV-PRR11-RNAi 组;a:$P<0.05$,与 LV-PRR11 NC 组比较;B:沉默 PRR11 后 HT29 细胞 EMT 相关信号分子的表达 1:LV-PRR11-RNAi NC 组;2:LV-PRR11-RNAi 组;a:$P<0.05$,与 LV-PRR11-RNAi NC 组比较

图 5 Western blot 检测过表达和沉默 PRR11 后 HT29 细胞 EMT 相关信号分子的表达

2.5 过表达和沉默 PRR11 后 HT29 细胞 EMT 相关信号分子的表达

Western blot 检测结果显示:PRR11 过表达后,与 LV-PRR11-RNAi NC 组比较,LV-PRR11 组的 EMT 相关转录因子 β-catenin 明显上调,上皮细胞标志分子 E-cadherin 下调,间质细胞标志分子 Vimentin 较 LV-PRR11 NC 组上调($P<0.05$,图 5A);反之,PRR11 沉默后,与 LV-PRR11-RNAi NC 组比较,LV-PRR11-RNAi 组 β-catenin 和 Vimentin 明显下调,E-cadherin 明显上调($P<0.05$,图 5B)。



1:LV-PRR11 NC 组;2:LV-PRR11-RNAi NC 组;3:LV-PRR11 组;4:LV-PRR11-RNAi 组;a:$P<0.05$,与 LV-PRR11 NC 组比较

图 6 RT-PCR 检测 HT29 细胞中过表达和沉默 PRR11 后 β-catenin 的表达

在 RNA 水平上,PRR11 过表达后,β-catenin 明显表达上调;PRR11 沉默后,β-catenin 明显表达下调($P<0.05$,图 6)。免疫荧光结果显示,PRR11 过表达后,LV-PRR11 组的结直肠癌细胞中 β-catenin 具有明显的核转位现象,其荧光强度明显强于 LV-PRR11 NC 组;PRR11 沉默后,LV-PRR11-RNAi 组的 β-catenin 无明显核转位现象,其荧光强度弱于 LV-PRR11-RNAi NC 组(图 7)。

3 讨论

CRC 的发病率和死亡率虽然在世界范围内有显著不同,但根据世界卫生组织 GLOBOCAN 数据,在全球范围内,CRC 仍然是男性第 3 大常见的恶性肿瘤,女性中的第 2 位癌症[10]。CRC 的发病机制复杂,多数学者认为 CRC 是由于遗传异常积累的结果,癌症防御机制的失活和致癌途径的激活是导致肿瘤的重要原因,而肿瘤的复发和转移往往是导致 CRC 治疗失败和患者死亡的主要原因。既往研究已发现了几种基因是 CRC 转移的调节因子,如 QI 等[11]研究发现 BOP1、CKS2 和 NFIL3 作为 Wnt 信号通路的新靶点影响小鼠 CRC 的转移;miR-224 被证明可以通过抑制 CRC 中的 SMAD4 来充当转移的启动子[12]。然而,CRC 转移的具体机制仍有待进一步探索。

新型基因 PRR11 在癌症的发生、发展中起着重要的作用。然而,PRR11 在癌症中的分子机制尚不清楚。

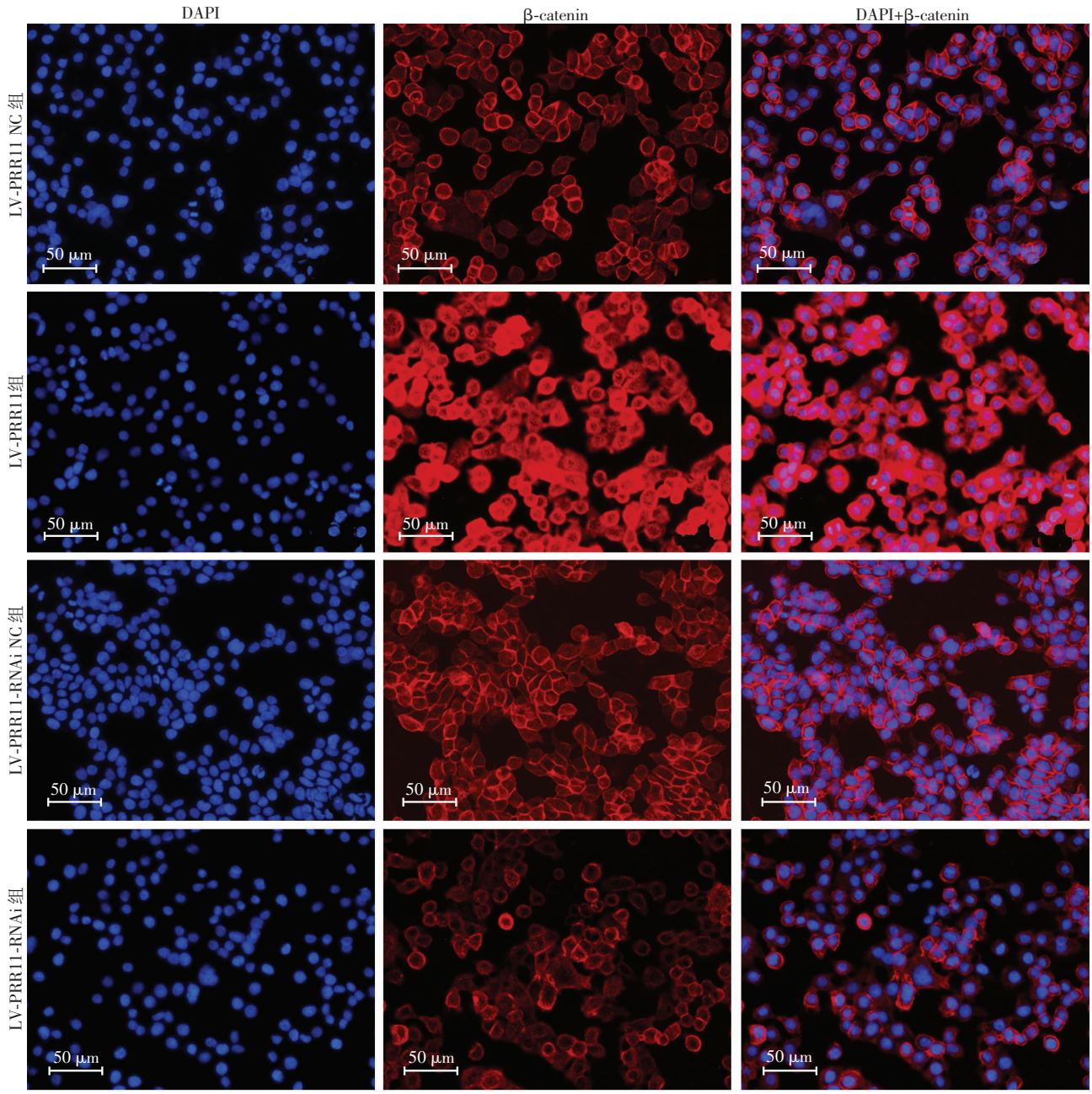


图 7 免疫荧光检测过表达和沉默 PRR11 后 β-catenin 在 HT29 细胞中的表达

研究证明:Wnt 蛋白能与膜受体卷曲蛋白 Fz 和辅助受体低密度脂蛋白 LRP5/6 受体家族结合,来启动 Wnt/β-catenin 通路。在食管癌中,PRR11 高表达组显示出比低表达组更低的 5 年无病生存率,且 PRR11 可能通过破坏 Wnt/β-catenin 途径的负调节来激活 Wnt/β-catenin 信号通路,他们推测 PRR11 可能与破坏性复合物(APC,GSK-3β 和 AXIN2)相互作用激活 Wnt/β-catenin 途径[13]。在卵巢癌细胞中,PI3K/AKT/β-catenin 信号通路有助于 PRR11 介导其增殖、迁移和侵袭[14]。在非小细胞肺癌(NSCLC)中,敲除 DLX6-AS1 和 PRR11 显著抑制 NSCLC 细胞增殖、迁移和侵袭以及诱导细胞凋亡,PRR11 过表达逆转了这种作用[15]。有研究发现:PRR11 在肝癌细胞系中的沉默可以显著降低 β-catenin 的表达,且明显抑制肝癌细胞增殖、集落形成以及细胞的迁移和侵袭,表明 PRR11 可能通过 Wnt/β-catenin 信号通路在肝癌的进展中起着致癌作用[16]。然而,PRR11 在 CRC 中的表达及其与侵袭和转移之间的关系仍需探明。

本研究采用慢病毒转染的方法,过表达和沉默 PRR11 后监测细胞侵袭和转移能力的变化。结果显示:PRR11 在结直肠癌组织和细胞中的表达较癌旁组织和正常结直肠上皮细胞高,且过表达 PRR11 后,结

直肠癌细胞 HT29 的侵袭和迁移能力增强;相反,沉默 PRR11 后,HT29 的侵袭和迁移能力减弱。EMT 相关信号分子表达情况结果显示:PRR11 过表达随着 EMT 相关转录因子 β-catenin 和间质细胞标志分子 Vimentin 的表达上调,上皮细胞标志分子 E-cadherin 的表达下调,伴随 β-catenin 明显的核转位;PRR11 沉默促进 EMT 相关转录因子 β-catenin 和间质细胞标志分子 Vimentin 的表达下调,上皮细胞标志分子 E-cadherin 的表达上调,且 β-catenin 核转位不明显。我们推测:PRR11 在结直肠癌中可能通过调节 Wnt/β-catenin 信号通路来调控肿瘤的侵袭和转移能力,靶向 Wnt/β-catenin 信号通路可以为癌症患者的治疗提供一个新的临床治疗方法。

综上所述,PRR11 在结直肠癌中的高表达,且在肿瘤的侵袭和迁移中有着重要作用,PRR11 通过调节 Wnt/β-catenin 信号通路,促进 β-catenin 核转位来促进结直肠癌转移。然而,PRR11 启动 Wnt/β-catenin 途径是通过与破坏性复合物结合还是作用于 Wnt 蛋白与受体的结合过程等具体分子机制,仍需要后续相关实验进一步探索。

参考文献:

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.

[2] SIEGEL R, DESANTIS C, JEMAL A. Colorectal cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(2): 104-117. DOI: 10.3322/caac.21220.

[3] 明畅畅. 富含脯氨酸蛋白 11 和 Ki-67 在直肠癌中的表达及临床意义[D]. 福州: 福建医科大学, 2017.
MING C C. The expression and clinical significance of proline rich protein 11 and ki-67 in rectal cancer[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2017.

[4] 李燕. PRR11 和 CTHRC1 蛋白在结直肠癌组织中的表达情况及相关性研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
LI Y. Expression and correlation of PRR11 and CTHRC1 in colorectal cancertissues[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2019.

[5] HUANG Y J, NI R, WANG J, *et al*. Knockdown of lncRNA DLX6-AS1 inhibits cell proliferation, migration and invasion while promotes apoptosis by downregulating PRR11 expression and upregulating miR-144 in non-small cell lung cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1851-1859. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.151.

[6] SONG Z C, LIU W Y, XIAO Y, *et al*. PRR11 is a prognostic marker and potential oncogene in patients with gastric cancer[J]. PLoS ONE, 2015, 10(8): e0128943. DOI: 10.1371/journal.pone.0128943.

[7] CHEN Y, CHA Z S, FANG W Z, *et al*. The prognostic potential and oncogenic effects of PRR11 expression inhilar cholangiocarcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(24): 20419-20433. DOI: 10.18632/oncotarget.3983.

[8] 张莲. 非小细胞肺癌细胞中沉默 PRR11 基因抑制细胞增殖并诱发自噬的分子机理[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
ZHANG L. Silencing of PRR11 suppresses cell proliferation and induces autophagy in NSCLC cells[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2018.

[9] 张莲, 张春冬, 卜友泉, 等. PRR11 调节肺癌细胞系 A549 侵袭迁移的分子机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(5): 662-666. DOI: 10.13406/j.cnki.cyxb.001692.
ZHANG L, ZHANG C D, BU Y Q, *et al*. Silencing PRR11 inhibits the migration and invasion of lung cancer A549 cells[J]. J Chongqing Med Univ, 2018, 43(5): 662-666. DOI: 10.13406/j.cnki.cyxb.001692.

[10] BRENNER H, KLOOR M, POX C P. Colorectalcancer[J]. Lancet, 2014, 383(9927): 1490-1502. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)61649-9.

[11] QI J J, YU Y, AKILLI ÖZTÜRK Ö, *et al*. New Wnt/β-catenin target genes promote experimental metastasis and migration of colorectal cancer cells through different signals[J]. Gut, 2016, 65(10): 1690-1701. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307900.

[12] WANG Z Z, YANG J, DI J B, *et al*. Downregulated USP3 mRNA functions as a competitive endogenous RNA of SMAD4 by sponging miR-224 and promotes metastasis in colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4281. DOI: 10.1038/s41598-017-04368-3.

[13] ZHOU L, DENG Z Z, LI H Y, *et al*. Overexpression of PRR11 promotes tumorigenic capability and is associated with progression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. OncoTargets Ther, 2019, 12: 2677-2693. DOI: 10.2147/OTT.S180255.

[14] ZHU J, HU H, WANG J, *et al*. PRR11 overexpression facilitates ovarian carcinoma cell proliferation, migration, and invasion through activation of the PI3K/AKT/β-catenin pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(2): 696-705. DOI: 10.1159/000493034.

[15] HUANG Y J, NI R, WANG J, *et al*. Knockdown of lncRNA DLX6-AS1 inhibits cell proliferation, migration and invasion while promotes apoptosis by downregulating PRR11 expression and upregulating miR-144 in non-small cell lung cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1851-1859. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.151.

[16] QIAO W, WANG H Y, ZHANG X Z, *et al*. Proline-rich protein 11 silencing inhibits hepatocellular carcinoma growth and epithelial-mesenchymal transition through β-catenin signaling[J]. Gene, 2019, 681: 7-14. DOI: 10.1016/j.gene.2018.09.036.

(收稿:2019-07-14;修回:2019-09-11)
(编辑 汪勤俭)