doi:10.11659/jjssx.11E021076

·基础研究·

miR-483 靶向调控 DLC1 对三阴性乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响

李丕嵩,陈宏甦,程晓宇,朱肖宇 (大连大学附属中山医院乳甲外科,辽宁 大连 116000)

[摘 要] **目的** 探讨 miR-483 靶向调控肝癌缺失基因 1(DLC1)对三阴性乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响。**方法** 将 MDA-MB-231乳腺癌细胞分为对照组、miR-NC 组、miR-483 inhibitor 组、miR-483 mimics 组,各组细胞设 6 个平行样,培养 72 h。采用 MTT 法检测各组细胞活力,结晶紫染色检测细胞单克隆形成数目,流式细胞仪测定细胞凋亡水平,Transwell 小室测定细胞迁移与侵袭水平,RT-qPCR 法及蛋白印迹法测定细胞 miR-483、DLC1 mRNA 和蛋白表达水平。**结果** 与对照组、miR-NC 组比较,miR-483 inhibitor组细胞 OD 值、存活率、单克隆形成数目、穿膜数、miR-483 mRNA 表达水平降低/减少($P<0.05$),miR-483 mimics 组细胞 OD 值、存活率、单克隆形成数目、穿膜数、miR-483 mRNA 表达水平升高/增加($P<0.05$);与 miR-483 inhibitor 组比较,miR-483 mimics 组 OD 值、存活率、单克隆形成数目、穿膜数、miR-483 mRNA 表达水平升高/增加($P<0.05$)。与对照组、miR-NC 组比较,miR-483 inhibitor组凋亡率、DLC1 mRNA 和蛋白表达水平升高($P<0.05$),miR-483 mimics 组凋亡率、DLC1 mRNA 和蛋白表达水平降低($P<0.05$);与 miR-483 inhibitor 组比较,miR-483 mimics 组凋亡率、DLC1 mRNA 和蛋白表达水平降低($P<0.05$)。**结论** miR-483过表达能促进三阴性乳腺癌细胞增殖、侵袭,抑制其凋亡,其机制可能与 miR-483 抑制 DLC1 表达有关。

[关键词] miR-483;肝癌缺失基因 1;三阴性乳腺癌;细胞增殖;细胞迁移;细胞侵袭

[中图分类号] R737.9 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-11-12

Effects of miR-483 targeting DLC1 on the proliferation, migration and invasion of triple negative breast cancer cells

LI Pi-song, CHEN Hong-shen, CHENG Xiao-yu, ZHU Xiao-yu (Department of Breast and Nail Surgery, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian Liaoning 116000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of miR-483 targeting deleted in liver cancer 1 (DLC1) on the proliferation, migration and invasion of triple negative breast cancer cells. **Methods** The MDA-MB-231 breast cancer cells were divided into the control group, the miR-NC group, the miR-483 inhibitor group, and the miR-483 mimics group. Six parallel cells were set up in each group and cultured for 72 hours. MTT assay was used to detect the cell viability of each group, crystal violet staining was used to detect the number of monoclonal formation of cells, flow cytometry was used to determine the level of cell apoptosis, Transwell chamber was used to determine the level of cell migration and invasion, and RT-qPCR and Western blot were used to determine the expression levels of miR-483, DLC1 mRNA and protein in cells. **Results** Compared with the control group and the miR-NC group, the cell absorbance (OD) value, survival rate, number of monoclonal formation, number of penetrating membrane, and the expression level of miR-483 mRNA in the miR-483 inhibitor group decreased ($P<0.05$); the OD value, survival rate, number of monoclonal formation, number of penetrating membrane, and the expression level of miR-483 mRNA in the miR-483 mimics group increased ($P<0.05$). Compared with the miR-483 inhibitor group, the OD value, survival rate, number of monoclonal formation, number of penetrating membrane, and the expression level of miR-483 mRNA in the miR-483 mimics group increased ($P<0.05$). Compared with the control group and the miR-NC group, the apoptosis rate, the expression levels of DLC1 mRNA and protein in the miR-483 inhibitor group increased ($P<0.05$), and the apoptosis rate, the expression levels of DLC1 mRNA and protein in the miR-483 mimics group decreased ($P<0.05$); compared with the miR-483 inhibitor group, the apoptosis rate, the expression levels of DLC1 mRNA and protein in the miR-483 mimics group decreased ($P<0.05$). **Conclusion** The overexpression of miR-483 can promote the proliferation and invasion of triple negative breast cancer cells and inhibit their apoptosis; the mechanism may be related to the inhibition of DLC1 expression by miR-483.

Keywords: miR-483; deleted in liver cancer 1; triple negative breast cancer; cell proliferation; cell migration; cell invasion

乳腺癌是全球女性中最常见的癌症类型,其发病率逐年增加[1]。三阴性乳腺癌是乳腺癌亚型中侵袭性最强的一种,其缺乏 α-雌激素、孕酮和 HER2(erbB2)受体的表达,特征是有丝分裂率高、淋巴细胞浸润增加、病理级别高和肿瘤体积大[2]。寻求有效的分子靶点对治疗三阴性乳腺癌具有重要意义。microRNA(miRNA)是一类长度为 17~24 个核苷酸的非编码 RNA 分子,可调节细胞分化、细胞周期进程和细胞凋亡[3],miRNA 已被证明在机体致癌过程中发挥

[通信作者] 陈宏甦,E-mail:15566821088@163.com

着重要作用[4]。最近有研究发现,IGF2 基因座在第 7 个内含子中有 1 个 miRNA,即 miR-483,在肝母细胞瘤中 IGF2 与 miR-483 表达呈正相关[5]。有研究表明,miR-483 可以作为各种癌症的潜在生物标志物[6-7],但 miR-483表达升高影响癌症发展的机制目前尚不完全清楚。肝癌缺失基因 1(deleted in liver cancer 1,DLC1)最初是作为一种潜在的肿瘤抑制因子被发现,其在肝细胞癌中表达降低,后续研究发现其在其他癌症中也存在表达降低或丢失,如在结直肠癌中miR-483表达的升高可以通过减少 DLC1 介导癌细胞的生物学行为[8]。目前尚未见 miR-483 在三阴性乳腺癌细胞中表达及作用机制的研究报道,因此,本研究通过研究 miR-483 对三阴性乳腺癌细胞的促癌作用并分析其潜在机制,旨在为三阴性乳腺癌的治疗靶点提供进一步的支持。

1 材料与方法

1.1 细胞复苏培养及分组设计

人 MDA-MB-231 乳腺癌细胞购自中国科学院生物化学与细胞生物学研究所,在 Dulbecco 改良的Eagle 培养基(DMEM;美国 Thermo Fisher Scientific Inc;批号:4152032.32)中培养,并补充 10% 胎牛血清(FBS;美国 Thermo Fisher Scientific Inc;批号:BC-41563)、2 μmol/L 谷氨酰胺(美国 Thermo Fisher Scientific Inc;批号:BX-54896)、100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素(美国 Thermo Fisher Scientific Inc;批号:102363、365479)。所有细胞均于37 ℃、5% CO_2 的加湿培养箱中培养。

将细胞分为对照组、miR-NC 组、miR-483 inhibitor 组、miR-483 mimics 组。对照组培养方法:将浓度为 5×10^6/mL的 MDA-MB-231 乳腺癌细胞置于 37 ℃、5% CO_2、含 10% FBS 的 DMEM 中培养。miR-NC 组、miR-483 inhibitor 组、miR-483 mimics 组培养方法:空白载体(miR-NC)、miRNA-483 低表达载体(miR-483 inhibitor)、miRNA-483 过表达载体(miR-483 mimics)均购自广州 RiboBio,其载体序列分别为:5'-TGGCTAGCTGATCGA-TCGTAGCTAGCTAGCTAGCTAGCTAGTCGATCGATCG-3';5'-TCGCGATCGATCGTAGCTAGCTAGCTAGTCGATCGAT-GCTAGCTG-3';根据说明书将 MDA-MB-231 乳腺癌细胞接种在 6 孔板中至 70% 融合,并使用 Lipofectamine 2000(美国 Thermo Fisher Scientific Inc;批号:NB514896)分别转染 miR-NC、miR-483 inhibitor(100 nmol/L)、miR-483 mimics(100 nmol/L),转染 72 h 后,采用逆转录定量聚合酶链反应(reverse transcription quantitative polymerase chain reaction,RT-qPCR)检测 miR-483 的表达。以上各组细胞每孔设 6 个平行样。

1.2 MTT 法检测细胞活力及结晶紫染色检测细胞单克隆形成数目

转染 72 h 后,将各组 MDA-MB-231 乳腺癌细胞(1×10^4)置于 37 ℃的 96 孔板中,再将 20 μL MTT 溶液(5 mg/mL)添加到每个孔中培养 4 h。随后吸出 DMEM,并向每个孔中加入 150 μL DMSO。将 96 孔板置于振荡器上 10 min,然后在 MK-3 酶标仪(美国 Thermo Fisher Scientific Inc)上使用 630 nm 参考波长在 570 nm 处测定吸光度(absorbance,OD)值。细胞存活率 =(处理组 OD 值 - 空白组 OD 值)/(对照组 OD 值 - 空白组 OD 值)。

将各组 MDA-MB-231 乳腺癌细胞用 0.25% 胰蛋白酶消化成单细胞,并以 4×10^5/孔的密度接种到 6 孔板中,24 h 后将 50 个细胞接种于 6 孔板中继续培养 2 周。然后将细胞用结晶紫—福尔马林溶液染色 10 min并计数。

1.3 流式细胞仪测定细胞凋亡水平

使用 AnnexinV-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒(广州 Best Bio 生物科技有限公司;批号:415263)检测细胞凋亡水平。将 MDA-MB-231 乳腺癌细胞(1×10^6/mL)悬浮在 100 μL 的 PBS 中,根据说明书用 AnnexinV-FITC/PI 双染色 15 min。使用 FACSCalibur 流式细胞仪(美国 BD Biosciences)评估细胞凋亡情况,并使用 ModFitLT 2.0 软件分析结果。

1.4 Transwell 小室测定细胞迁移与侵袭水平

使用 24 孔 Transwell 小室(孔径 8 mm;美国 BD Biosciences;批号:202032.6)测定细胞迁移与侵袭情况。在转染 48 h 后收集转染细胞,悬浮在不含 FBS 的培养基中,并以 5×10^4/孔的初始密度接种在上部小室中。下室装有 500 μL DMEM,其中含有 20% FBS 作为化学诱导剂。在37 ℃下孵育 48 h 后,用棉签小心去除未迁移的细胞。迁移后的细胞用 95% 甲醇室温固定 15 min,0.1% 结晶紫—福尔马林溶液室温染色 15 min,用 IX71 倒置显微镜(日本 Olympus Corporation)捕获细胞。

1.5 RT-qPCR 测定细胞 miR-483、DLC1 mRNA 表达水平

使用 TRIzol 试剂(美国 Thermo Fisher Scientific Inc;批号:5213.36)从细胞中分离总 RNA。对于 miR-483表达水平检测,使用 SYBR® Green PCR 试剂盒

(日本 Toyobo Life Science;批号:102302)在 Applied Biosystems Realtime 7500 序列检测系统(美国 Thermo Fisher Scientific Inc)上进行 RT-qPCR。引物序列如下:miR-483 正向,5'-TCGCGATCGATCGATCGATCGTAGCTAGCTAGCTAGCTAGC-3',反向,5'-TGGGGGATCGATGTAGCTAGTCGATCGATCGATGCTAGC-3';U6 正向,5'-TGGCTAGCTAGTGGGCTAGCTAGTCGATCGATCGATCGATCGCC-3',反向,5'-TGGTCGATCGATGCTAGCTAGCTAGTCGATCGATCGATCGCTAGCTAGC-3'。对于 DLC1 mRNA 表达水平检测,使用 PrimeScript RT 试剂盒(大连Takara Biotechnology Co Ltd;批号:1203659.3)进行逆转录,然后使用 SYBR Premix Ex Taq(大连 Takara Biotechnology Co Ltd;批号:MC-320156)进行 RT-qPCR。引物序列如下:DLC1 正向,5'-TCGAGCTAGTCGATCGATCGTAGCAC-3',反向,5'-TGTCGATCGATCGTCGATCGATCGATC-3';β-actin 正向,5'-TGGCTAGCTAGCTAGCTGGGATCGATCGTAGCA-3',反向,5'-GCTGATCCACATCTGCTGGAA-3',将 miR-483 表达标准化为 β-actin 表达,使用 $2^{-\Delta\Delta Cq}$ 法分析相对表达水平。

1.6 蛋白印迹法测定细胞 DLC1 蛋白表达水平

使用含有蛋白酶抑制剂混合物(德国 Mannheim;批号:NB-526363)的 RIPA 裂解液从转染的细胞中分离总蛋白质。用 BCA 蛋白测定法(美国 Thermo Fisher Scientific Inc;批号:#3458965)测量总蛋白的浓度。在 10% SDS-PAGE 上分离等量的蛋白,然后转移到聚偏二氟乙烯膜(美国 Bio-Rad Laboratories Inc;批号:415954)。聚偏二氟乙烯膜的非特异性结合位点用含 0.1% Tween 20(TBST)的 TBS 溶液饱和。随后,将小鼠抗人单克隆 DLC1 一抗(1∶1 000;目录号:sc-276525;美国 Santa Cruz Biotechnology Inc)和小鼠抗人单克隆 GAPDH 抗体(1∶1 000;目录号:sc-15696;美国 Santa Cruz Biotechnology Inc)与聚偏二氟乙烯膜4 ℃孵育过夜。TBST 洗涤 3 次后,将膜与相应辣根过氧化物酶偶联的二抗(1∶10 000;美国 Santa Cruz Biotechnology Inc)室温孵育 2 h,TBST 洗涤 3 次,使用增强型化学发光试剂盒(美国 GE Healthcare;批号:5202363)检测条带水平,DLC1 相对蛋白水平被归一化为 GAPDH。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较使用单因素方差分析(*ANOVA*),多重比较采用 *LSD-t* 检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MDA-MB-231 乳腺癌细胞 OD 值、存活率比较

与对照组、miR-NC 组比较,miR-483 inhibitor 组 OD 值、存活率均降低($P<0.05$),miR-483 mimics 组 OD 值、存活率均升高($P<0.05$);与 miR-483 inhibitor 组比较,miR-483 mimics 组 OD 值、存活率均升高($P<0.05$),见表 1。

表 1 MDA-MB-231 乳腺癌细胞 OD 值、存活率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	复孔数	OD 值	存活率/%
对照组	6	0.74 ± 0.05	78.24 ± 6.58
miR-NC 组	6	0.72 ± 0.07	76.38 ± 7.52
miR-483 inhibitor 组	6	0.43 ± 0.06*#	42.52 ± 7.25*#
miR-483 mimics 组	6	0.89 ± 0.04*#△	90.52 ± 6.36*#△

*:与对照组相比,$P<0.05$;#:与 miR-NC 组相比,$P<0.05$;△:与 miR-483 inhibitor 组相比,$P<0.05$

2.2 MDA-MB-231 乳腺癌细胞单克隆形成数目、凋亡率比较

与对照组、miR-NC 组比较,miR-483 inhibitor 组单克隆形成数目减少、凋亡率升高($P<0.05$),miR-483 mimics 组单克隆形成数目增加、凋亡率降低($P<0.05$);与 miR-483 inhibitor 组比较,miR-483 mimics 组单克隆形成数目增加、凋亡率降低($P<0.05$),见表 2。

表 2 MDA-MB-231 乳腺癌细胞单克隆形成数目、凋亡率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	复孔数	单克隆形成数目/个	凋亡率/%
对照组	6	603.32 ± 63.69	10.62 ± 2.54
miR-NC 组	6	610.52 ± 59.54	10.96 ± 2.94
miR-483 inhibitor 组	6	248.65 ± 43.65*#	18.59 ± 2.51*#
miR-483 mimics 组	6	3 215.63 ± 52.69*#△	5.54 ± 2.69*#△

*:与对照组相比,$P<0.05$;#:与 miR-NC 组相比,$P<0.05$;△:与 miR-483 inhibitor 组相比,$P<0.05$

2.3 MDA-MB-231 乳腺癌细胞迁移能力比较

与对照组、miR-NC 组比较,miR-483 inhibitor 组穿膜数减少($P<0.05$),miR-483 mimics 组穿膜数增加($P<0.05$);与 miR-483 inhibitor 组比较,miR-483 mimics 组穿膜数增加($P<0.05$),见表 3、图 1。

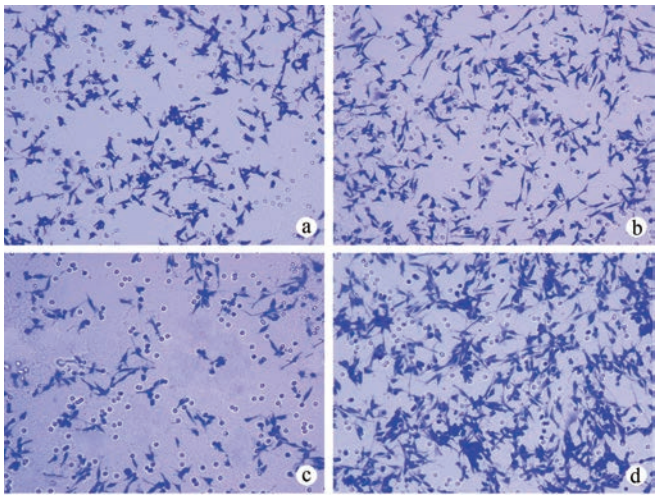
表 3 MDA-MB-231 乳腺癌细胞穿膜数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	复孔数	穿膜数/个
对照组	6	958.96 ± 265.95
miR-NC 组	6	1 056.29 ± 279.65
miR-483 inhibitor 组	6	654.93 ± 223.34*#
miR-483 mimics 组	6	2 156.54 ± 583.63*#△

*:与对照组相比,$P<0.05$;#:与 miR-NC 组相比,$P<0.05$;△:与 miR-483 inhibitor 组相比,$P<0.05$

2.4 MDA-MB-231 乳腺癌细胞 miR-483、DLC1 mRNA 和蛋白表达水平比较

与对照组、miR-NC 组比较,miR-483 inhibitor 组细胞 miR-483 mRNA 表达水平降低、DLC1 mRNA 和蛋白表达水平升高($P<0.05$),miR-483 mimics 组细胞 miR-483 mRNA表达水平升高、DLC1 mRNA 和蛋白表达水平降低($P<0.05$);与 miR-483 inhibitor 组比较,miR-483 mimics 组细胞 miR-483 mRNA 表达水平升高、DLC1 mRNA 和蛋白表达水平降低($P<0.05$),见表4、图2。



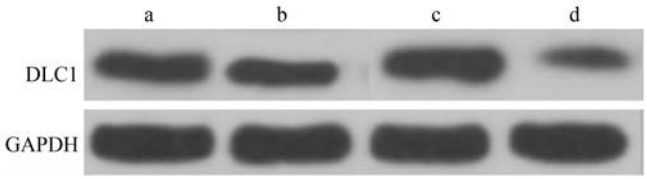
a:对照组;b:miR-NC 组;c:miR-483 inhibitor 组;d:miR-483 mimics 组

图1 MDA-MB-231 乳腺癌细胞穿膜数比较(×200)

表4 MDA-MB-231 乳腺癌细胞 miR-483、DLC1 mRNA 和蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	复孔数	miR-483 mRNA	DLC1 mRNA	DLC1 蛋白
对照组	6	3.91±0.08	2.30±0.31	0.98±0.21
miR-NC 组	6	3.92±0.09	2.31±0.32	0.97±0.27
miR-483 inhibitor 组	6	2.91±0.07*#	3.11±0.33*#	1.38±0.26*#
miR-483 mimics 组	6	5.92±0.06*#△	1.31±0.30*#△	0.39±0.12*#△

*:与对照组相比,$P<0.05$;#:与 miR-NC 组相比,$P<0.05$;△:与 miR-483 inhibitor 组相比,$P<0.05$



a:对照组;b:miR-NC 组;c:miR-483 inhibitor 组;d:miR-483 mimics 组

图2 MDA-MB-231 乳腺癌细胞 DLC1 蛋白表达水平比较

3 讨论

三阴性乳腺癌具有较高的转移倾向和复发率,许多基因和蛋白已被证实在三阴性乳腺癌中表达改变,如表皮生长因子受体、血管内皮生长因子受体、拓扑异构酶Ⅱα[9]。到目前为止,一些标志物已被用于临床诊断及预后分析。然而,绝大多数现有的肿瘤侵袭和进展标志物尚未通过严格的临床前和临床测试。因此,寻找与三阴性乳腺癌相关的新靶点对于治疗三阴性乳腺癌意义重大。

miRNA 通过与目标 mRNA 的3'非翻译区中的互补核苷酸序列相互作用,导致其目标 mRNA 的降解或翻译抑制,从而在基因表达中发挥重要作用。miRNA 参与各种生物过程,包括发育、细胞增殖、细胞周期、细胞凋亡、分化、转移和对化疗药物的抵抗等[10]。基于此,miRNA 可作为癌症诊断、预防和治疗的靶点。研究证明,miRNA 的异常表达可影响人类乳腺癌的增殖、侵袭或转移,如与乳腺癌患者疾病特异性存活率降低显著相关的 HER2 和 HER3(erbB3)可以被 miR-125a或 miR-125b 抑制;miR-146a 和 miR-26a 在三阴性乳腺癌中过表达,而 miR-10b 和 miR-153 与三阴性乳腺癌淋巴结转移的发生显著相关[11]。这些结果再次强调了 miRNA 在乳腺癌中的作用。miR-483 干扰多种肿瘤的进展,可预测结肠癌的无远处转移生存[12]。此外,miR-483 可在体内促进肝细胞癌的肿瘤增殖,同时上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达[13-14]。但 miR-483 在三阴性乳腺癌中的作用尚不清楚。本研究结果显示,与对照组、miR-NC 组比较,miR-483 inhibitor 组 OD 值、存活率降低,单克隆形成数目、穿膜数减少,凋亡率升高;miR-483 mimics 组 OD 值、存活率升高,单克隆形成数目、穿膜数增加,凋亡率降低;与 miR-483 inhibitor 组比较,miR-483 mimics 组 OD 值、存活率升高,单克隆形成数目、穿膜数增加,凋亡率降低,说明 miR-483 可促进三阴性乳腺癌细胞增殖、侵袭,并抑制其凋亡。

有学者在 miR-483 上游的 2kb 片段中检测到 DLC1 启动子活性,表明 miR-483 可能与由 DLC1 启动子驱动的 DLC1 基因共转录[15]。此外,miR-483 和 DLC1 在肝癌组织中表达呈负相关[16]。因此,我们推测 miR-483 可能反向调节宿主 DLC1 的表达。据报道,DLC1 可抑制多种肿瘤的发生发展,包括肾母细胞瘤、肝细胞癌、乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌、结直肠癌等[17]。异常印迹或印迹丢失被广泛认为是 DLC1 抑制癌变的重要机制。有研究发现 DLC1 在三阴性乳腺癌中低表达,DLC1 可以抑制癌细胞增殖,DLC1 低表达标志着癌前病变向恶性癌的转变,雌激素受体阴性乳腺癌患者 DLC1 低表达预示着无复发生存率降

低[18-19]。本研究结果显示,与对照组、miR-NC 组比较,miR-483 inhibitor 组细胞 miR-483 mRNA 表达水平降低,DLC1 mRNA 和蛋白表达水平升高,miR-483 mimics 组细胞 miR-483 mRNA 表达水平升高,DLC1 mRNA 和蛋白表达水平降低;与 miR-483 inhibitor 组比较,miR-483 mimics 组细胞 miR-483 mRNA 表达水平升高、DLC1 mRNA 和蛋白表达水平降低。说明 miR-483负向调控 DLC1 表达,同时也提示 miR-483 体外转染乳腺癌细胞可降低 DLC1 表达,抑制细胞增殖、迁移和侵袭。

综上所述,miR-483 可促进三阴性乳腺癌细胞增殖、侵袭,抑制其凋亡;其机制可能与 miR-483 抑制 DLC1 的表达有关。本研究首次报道了 miR-483 对三阴性乳腺癌细胞的潜在促癌作用和机制,可为研究 miR-483 作为三阴性乳腺癌的治疗靶点提供进一步的支持。

[参考文献]

[1] Coughlin SS. Epidemiology of breast cancer in women[J]. Adv Exp Med Biol,2019,1152:9-29. doi:10.1016/S1470-2045(00)00254-0.

[2] Sporikova Z, Koudelakova V, Trojanec R, et al. Genetic markers in triple-negative breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18(5): e841-e850. doi:10.1016/j.clbc.2018.07.023.

[3] Arzoo Shabbir,王亚文,刘 灿,等.乳头溢液中 miRNA 作为潜在肿瘤标志物的研究进展[J].中国现代普通外科进展,2021,24(3):199-202. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2021.03.007.

[4] 梁 磊,黄 飞,曹芳丽. miR-432-5p 靶向 UCK2 调控乳腺癌细胞 MCF-7 凋亡的研究[J].中国现代普通外科进展,2021,24(7):518-521. doi:10.3969/j.issn.1009-9905.2020.07.004.

[5] Weiss JBW, Wagner AE, Eberherr C, et al. High expression of IGF2-derived intronic miR-483 predicts outcome in hepatoblastoma[J]. Cancer Biomark,2020,28(3):321-328. doi:10.3233/CBM-191390.

[6] 李玲艳,傅 硕,王彦臻,等.人 miRNA-483 与疾病最新研究进展[J].现代生物医学进展,2017,17(35):6969-6971. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2017.35.039.

[7] Lu S, Yu Z, Zhang X, et al. MiR-483 targeted SOX3 to suppress glioma cell migration, invasion and promote cell apoptosis[J]. Onco Targets Ther,2020,13:2153-2161. doi:10.2147/OTT.S240619.

[8] Cui H, Liu Y, Jiang J, et al. IGF2-derived miR-483 mediated oncofunction by suppressing DLC-1 and associated with colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(30): 48456-48466. doi: 10.18632/oncotarget.10309.

[9] Huang X, Lyu J. Tumor suppressor function of miR-483-3p on breast cancer via targeting of the cyclin E1 gene[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(3):2615-2620. doi:10.3892/etm.2018.6504.

[10] Cui K, Zhang H, Wang GZ. MiR-483 suppresses cell proliferation and promotes cell apoptosis by targeting SOX3 in breast cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(5): 2069-2074. doi: 10.26355/eurrev_201903_17248.

[11] Shi D, Li Y, Fan L, et al. Upregulation of miR-153 inhibits triple-negative breast cancer progression by targeting ZEB2-mediated EMT and contributes to better prognosis[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 9611-9625. doi: 10.2147/OTT.S223598.

[12] 刘 媛,蒋菁蕊,吴少亘,等. miR-483 与结直肠癌关系的研究[J].胃肠病学,2014,19(3):151-155. doi:10.3969/j.issn.1008-7125.2014.03.006.

[13] Guo J, Yang Z, Zhou H, et al. Upregulation of DKK3 by miR-483-3p plays an important role in the chemoprevention of colorectal cancer mediated by black raspberry anthocyanins[J]. Mol Carcinog, 2020, 59(2): 168-178. doi: 10.1002/mc.23138.

[14] Zhou W, Yang W, Ma J, et al. Role of miR-483 in digestive tract cancers: from basic research to clinical value[J]. J Cancer, 2018, 9(2): 407-414. doi: 10.7150/jca.21394.

[15] Gailhouste L, Liew LC, Yasukawa K, et al. MEG3-derived miR-493-5p overcomes the oncogenic feature of IGF2-miR-483 loss of imprinting in hepatic cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(8): 553. doi: 10.1038/s41419-019-1788-6.

[16] Wang D, Qian X, Sanchez-Solana B, et al. Cancer-associated point mutations in the DLC1 tumor suppressor and other Rho-GAPs occur frequently and are associated with decreased function[J]. Cancer Res, 2020, 80(17): 3568-3579. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3984.

[17] Zhou X, Jiao D, Dou M, et al. Curcumin inhibits the growth of triple-negative breast cancer cells by silencing EZH2 and restoring DLC1 expression[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(18): 10648-10662. doi: 10.1111/jcmm.15683.

[18] Wu HT, Xie CR, Lv J, et al. The tumor suppressor DLC1 inhibits cancer progression and oncogenic autophagy in hepatocellular carcinoma[J]. Lab Invest, 2018, 98(8): 1014-1024. doi: 10.1038/s41374-018-0062-3.

[19] Gökmen-Polar Y, True JD, Vieth E, et al. Quantitative phosphoproteomic analysis identifies novel functional pathways of tumor suppressor DLC1 in estrogen receptor positive breast cancer[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0204658. doi: 10.1371/journal.pone.0204658.

(编辑:贺绍梅)