doi:10.11659/jjssx.11E022142

·基础研究·

circTRIM33-12调控miR-191/DAB2轴对脑胶质瘤细胞增殖、凋亡及上皮-间质转化的影响

陈 兵,冯 浩,邹成功,唐 辉 (南充市中心医院神经外科,四川 南充 637000)

[摘 要] **目的** 探讨circTRIM33-12通过miR-191/DAB2轴对脑胶质瘤细胞增殖、凋亡及上皮-间质转化(EMT)的影响及其作用机制。**方法** RT-qPCR法检测circTRIM33-12、miR-191和DAB2在脑胶质瘤细胞CHG-5和人正常脑胶质上皮细胞HEB中的表达。将培养的CHG-5细胞进行分组:siRNA NC组、circTRIM33-12 siRNA组、DAB2 siRNA组;mimics NC组、miR-191 mimics组;circTRIM33-12 WT+mimics NC组、circTRIM33-12 WT+miR-191 mimics组、circTRIM33-12 MUT+mimics NC组、circTRIM33-12 MUT+miR-191 mimics组;inhibitor NC组、miR-191 inhibitor组;pcDNA+mimics NC组、pcDNA-TRIM33-12+mimics NC组、pcDNA+miR-191 mimics组、pcDNA-TRIM33-12+miR-191 mimics组;DAB2 WT+mimics NC组、DAB2 WT+miR-191 mimics组、DAB2 MUT+mimics NC组、DAB2 MUT+miR-191 mimics组。CCK-8实验检测circTRIM33-12、miR-191和DAB2的表达对CHG-5细胞增殖能力的影响;流式细胞仪检测circTRIM33-12、miR-191和DAB2的表达对CHG-5细胞凋亡的影响;Western blot检测circTRIM33-12、miR-191和DAB2的表达对CHG-5细胞EMT的影响。TargetScan数据库分析miR-191与DAB2、circTRIM33-12的关系,双荧光素酶报告基因实验验证其关系。RT-qPCR法检测circTRIM33-12通过miR-191对DAB2表达的影响。**结果** 与HEB细胞相比,CHG-5细胞中circTRIM33-12的表达下调($P<0.01$),miR-191表达上调($P<0.01$),DAB2表达下调($P<0.01$)。与siRNA NC组相比,circTRIM33-12 siRNA组和DAB2 siRNA组CHG-5细胞增殖活力、N-cadherin表达明显升高($P<0.01$),细胞凋亡率、E-cadherin表达降低($P<0.01$)。circTRIM33-12靶向miR-191,miR-191靶向DAB2。与inhibitor NC组相比,miR-191 inhibitor组CHG-5细胞增殖活力、N-cadherin表达明显降低($P<0.01$),细胞凋亡率E-cadherin表达升高($P<0.01$)。circTRIM33-12过表达通过miR-191抑制CHG-5细胞增殖与EMT。**结论** circTRIM33-12可能通过miR-191/DAB2轴调控脑胶质瘤细胞的增殖、凋亡与EMT。

[关键词] circTRIM33-12;miR-191;DAB2;CHG-5细胞;增殖;上皮-间质转化
[中图分类号] R739.41 [文献标志码] A [收稿日期] 2022-11-25

Effects of circTRIM33-12 on proliferation,apoptosis and epithelial-mesenchymal transition of brain glioma cells by regulating miR-191/DAB2 axis

CHEN Bing, FENG Hao, ZOU Cheng-gong, TANG Hui (Department of Neurosurgery, Nanchong Central Hospital, Nanchong Sichuan 637000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects and mechanism of circTRIM33-12 on proliferation, apoptosis and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of brain glioma cells by miR-191/DAB2 axis. **Methods** The expressions of circTRIM33-12, miR-191 and DAB2 in brain glioma cell CHG-5 and human normal brain glial epithelial cells HEB were detected by RT-PCR. The cultured CHG-5 cells were divided into the siRNA NC group, the circTRIM33-12 siRNA group, the DAB2 siRNA group; the mimics NC group, the miR-191 mimics group; the circTRIM33-12 WT+mimics NC group, the circTRIM33-12 WT+miR-191 mimics group, the circTRIM33-12 MUT+mimics NC group, the circTRIM33-12 MUT+miR-191 mimics group; the inhibitor NC group, the miR-191 inhibitor group; the pcDNA+mimics NC group, the pcDNA-TRIM33-12+mimics NC group, the pcDNA+miR-191 mimics group, the pcDNA-TRIM33-12+miR-191 mimics group; the DAB2 WT+mimics NC group, the DAB2 WT+miR-191mimis group, the DAB2 MUT+mimics NC group, the DAB2 MUT+miR-191 mimis group. CCK-8 assay was used to detect the effects of the expressions of circTRIM33-12, miR-191 and DAB2 on the proliferation ability of CHG-5 cells; flow cytometry was used to detect the effects of the expressions of circTRIM33-12, miR-191 and DAB2 on the apoptosis of CHG-5 cells; Western blot was used to detect the effects of the expressions of circTRIM33-12, miR-191 and DAB2 on EMT of CHG-5 cells. TargetScan database was used to analyze the correlations among miR-191, circTRIM33-12 and DAB2, and dual luciferase reporter gene assay was used to verify their relationships; RT-qPCR was used to detect the effect of circTRIM33-12 on DAB2 expression through miR-191. **Results** Compared with HEB cells, the expression of circTRIM33-12 in CHG-5 cells was down-regulated ($P<0.01$), the expression of miR-191 was up-regulated ($P<0.01$), and the expression of DAB2 was down-regulated ($P<0.01$). Compared with the siRNA NC group, the proliferation activity and N-cadherin expression of CHG-5 cells in the circTRIM33-12 siRNA group and the DAB2 siRNA group were significantly increased ($P<0.01$), while the apoptosis rate and E-cadherin expression were decreased ($P<0.01$). circTRIM33-12

[基金项目] 四川省卫生健康委员会科研课题(19PJ092)

targeted miR-191, and miR-191 targeted DAB2. Compared with the inhibitor NC group, the proliferation activity and N-cadherin expression of CHG-5 cells in the miR-191 inhibitor group were significantly decreased ($P<0.01$), while the apoptosis rate and E-cadherin expression were increased ($P<0.01$). circTRIM33-12 overexpression inhibited CHG-5 cell proliferation and EMT through miR-191. **Conclusion** circTRIM33-12 may regulate the proliferation, apoptosis and EMT of brain glioma cells through the miR-191/DAB2 axis.

Keywords: circTRIM33-12; miR-191; DAB2; CHG-5 cells; proliferation; epithelial-mesenchymal transition

脑胶质瘤是起源于脑神经胶质细胞的肿瘤，发病率和病死率均较高[1]。目前治疗方案以手术切除为主，并辅以放疗、化疗等。然而脑胶质瘤难以根治，治疗效果欠佳，易复发，患者预后差[2]。因此，迫切需要从分子层面深入研究脑胶质瘤的发病和发展机制[3]。

环状RNA（circular RNA，circRNA）是一类由共价闭环形成的新型内源性非编码RNA分子，有共价闭环的特征和基因调控潜力[4]，没有编码蛋白的能力[5-6]。circRNA的重要生理功能包括miRNA海绵、蛋白质翻译和基因表达调节。有研究发现，circRNA的异常表达在肿瘤的生长、疾病的诊断和治疗等方面发挥了重要的调控与靶向作用[7-8]。circRNA TRIM33-12（circTRIM33-12）的下调与肝癌恶性特征显著相关，是影响肝癌患者术后总生存率和无复发生存率的独立危险因素[9]。但circTRIM33-12在脑胶质瘤细胞中的表达和生物学功能目前尚不清楚。研究发现，miR-191在胶质瘤细胞增殖过程中发挥了重要作用[10]；还有研究通过分析胶质瘤细胞中基因表达谱的变化发现，DAB2在胶质瘤细胞中表达上调[11]，表明miR-191与DAB2在胶质瘤发展中发挥了关键作用。有研究报道，在肝癌细胞中，circTRIM33-12与miR-191具有直接的靶向作用[11]；在乳腺癌细胞中，miR-191与DAB2具有靶向作用[12]。但在脑胶质瘤细胞中，是否通过相同的作用靶点发挥作用尚不清楚，需要进一步研究。上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）是细胞发育过程中的生理性重编程现象，在此过程中，上皮细胞获得间质细胞的特征，细胞运动性和迁移能力增强，与脑胶质瘤的发生发展密切相关，激活EMT是脑胶质瘤转移的关键过程[13]。因此，本研究旨在分析circTRIM33-12通过miR-191/DAB2轴对脑胶质瘤细胞增殖、凋亡和EMT的影响及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要细胞和试剂

脑胶质瘤细胞CHG-5、人正常脑胶质上皮细胞HEB购自上海弘顺生物科技有限公司，SYBR Premix Ex Taq试剂盒购自日本TaKaRa公司，点突变试剂盒购自北京赛百盛基因技术有限公司，siRNA NC、circTRIM33-12 siRNA、miR-191 inhibitor、miR-191 mimics、DAB2 siRNA等质粒由上海Genepharma公司合成，双荧光素酶活性检测试剂盒、RIPA裂解液购自英国Abcam公司，DMEM培养基购自美国Gibco公司，Turbofect购自美国Invitrogen公司。

1.2 细胞培养及细胞转染

CHG-5细胞和HEB细胞使用DMEM培养基于37 ℃、5% CO_2的培养箱中生长并传代培养。显微镜下观察CHG-5细胞密度为70%~80%时，加入10%胎牛血清的DMEM稀释细胞并接种于12孔板，Turbofect试剂进行细胞转染，收集各组细胞进行后续实验。实验分组：①siRNA NC组、circTRIM33-12 siRNA组、DAB2 siRNA组；②mimics NC组、miR-191 mimics组；③circTRIM33-12 WT+mimics NC组、circTRIM33-12 WT+miR-191 mimics组、circTRIM33-12 MUT+mimics NC组、circTRIM33-12 MUT+miR-191 mimics组；④inhibitor NC组、miR-191 inhibitor组；⑤pcDNA+mimics NC组、pcDNA-TRIM33-12+mimics NC组、pcDNA+miR-191 mimics组、pcDNA-TRIM33-12+miR-191 mimics组；⑥DAB2 WT+mimics NC组、DAB2 WT+miR-191 mimics组、DAB2 MUT+mimics NC组、DAB2 MUT+miR-191 mimics组。

1.3 CCK-8测定CHG-5细胞活力

CHG-5细胞用含10%胎牛血清的DMEM稀释，置于96孔板上，在37 ℃、5% CO_2的培养箱中孵育，用Turbofect转染试剂转染各组质粒细胞。于37 ℃、5% CO_2的培养箱中培养48 h后每孔加入10 μL CCK-8溶液，常规孵育4~6 h后，在450 nm波长处检测每孔细胞的光密度（optical density，OD）值。

1.4 双荧光素酶报告基因实验检测荧光素酶活性

TargetScan预测circTRIM33-12与miR-191、miR-191与DAB2的结合位点。构建circTRIM33-12 WT、DAB2 WT、circTRIM33-12 MUT和DAB2 MUT载体。通过Turbofect将circTRIM33-12 WT、circTRIM33-12 MUT分别与miR-191 mimics、mimics NC质粒，DAB2 WT、DAB2 MUT分别与miR-191 mimics、mimics NC共转染至CHG-5细胞，并进行双荧光素酶报告基因活性检测。

1.5 流式细胞仪检测细胞凋亡率

CHG-5细胞进行质粒转染，培养48 h后以900 r/min离心5 min，用PBS清洗沉淀3次，细胞稀释至1×10^6/mL，加入5 μL Annexin V-FITC和10 μL PI，轻轻混匀后在

暗室中孵育15 min,每管加入400 μL 1×Binding Buffer后检测细胞凋亡情况。

1.6 RT-qPCR检测相关基因表达

TRIzol试剂提取各组细胞总RNA,使用PrimeScript™ IV 1st Strand cDNA Synthesis Mix试剂盒说明书将RNA反转录成cDNA。以cDNA为模板,配置相应的体系,每组设置3个复孔,进行RT-qPCR。反应条件:42 ℃ 2 min;37 ℃ 15 min,85 ℃ 5 s,39个循环。实验结果采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法分析。所用引物序列见表1。

表1 引物序列

基因	引物序列
circTRIM33-12	F:5′-GTGAAAGGTTTAATGAATTGG-3′
	R:5′-CTCACAGGTGTGTGAGAATTG-3′
miR-191	F:5′-ACACTCCAGCTGGGCAACGGAATCCCAAAAG-3′
	R:5′-TGGTGTCGTGGAGTCG-3′
DAB2	F:5′-TGTGTCCACTCAGCCCCCAT-3′
	R:5′-AAGTCTGCTCTCCCTTCCGC-3′
GAPDH	F:5′-CAAGGACCTCTACGCCAACAC-3′
	R:5′-TGGAGGCGCGATGATCTT-3′

1.7 Western blot检测蛋白表达

收集细胞,加入蛋白裂解液进行蛋白裂解,使用BCA法测定蛋白浓度,然后进行SDS-PAGE凝胶电泳,浓缩胶75 V 30 min,分离胶120 V 90 min。将蛋白在80 V湿转2 h到PVDF膜上,室温封闭3 h后,将PVDF膜和特异性一抗在4 ℃孵育12 h,与相应二抗置于室温孵育90 min,清洗5次,滴加ECL反应液进行蛋白显影,以GAPDH为内参,计算E-cadherin和N-cadherin表达量。

1.8 统计学处理

采用Graphpad prism软件处理数据。组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用*LSD-t*检验,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHG-5细胞和HEB细胞中circTRIM33-12、miR-191、DAB2的表达

RT-qPCR结果显示,HEB细胞中的circTRIM33-12、DAB2 mRNA表达高于CHG-5细胞,miR-191表达低于CHG-5细胞,差异均有统计学意义($P<0.05$),见图1。

2.2 下调circTRIM33-12表达对CHG-5细胞增殖、凋亡及EMT的影响

siRNA NC组CHG-5细胞circTRIM33-12表达高于circTRIM33-12 siRNA组($P<0.01$),见图2a。流式细胞仪检测结果显示,circTRIM33-12 siRNA组CHG-5细胞凋亡率明显低于siRNA NC组($P<0.01$),见图2b。下调circTRIM33-12表达促进了CHG-5细胞增殖($P<0.05$),见图2c。Western blot结果显示,下调circTRIM33-12表达后,N-cadherin表达升高($P<0.01$),而E-cadherin表达降低($P<0.01$),见图2d。

2.3 circTRIM33-12与miR-191靶向关系的预测和验证

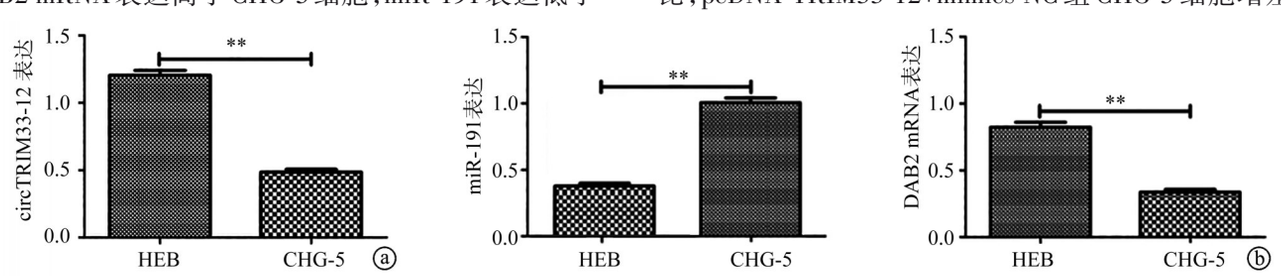
circTRIM33-12可与miR-191靶向结合(图3a)。RT-qPCR结果显示,mimics NC组与miR-191 mimics组中miR-191表达比较,差异有统计学意义($P<0.01$),见图3b。双荧光素酶报告基因检测结果显示,与circTRIM33-12 WT+mimics NC组比较,circTRIM33-12 WT+miR-191 mimics组荧光素酶活性显著降低($P<0.01$);与circTRIM33-12 MUT+mimics NC组比较,circTRIM33-12 MUT+miR-191 mimics组荧光素酶活性变化差异无统计学意义($P>0.05$),见图3c。

2.4 miR-191影响CHG-5细胞的增殖、凋亡及EMT

CCK-8实验结果显示,miR-191 inhibitor组CHG-5细胞增殖能力明显低于inhibitor NC组($P<0.05$),见图4a。Western blot结果显示,下调miR-191表达后,E-cadherin表达升高($P<0.01$),N-cadherin表达降低($P<0.01$),见图4b。流式细胞仪检测结果表示,miR-191 inhibitor组CHG-5细胞凋亡率明显高于inhibitor NC组($P<0.05$),见图4c。

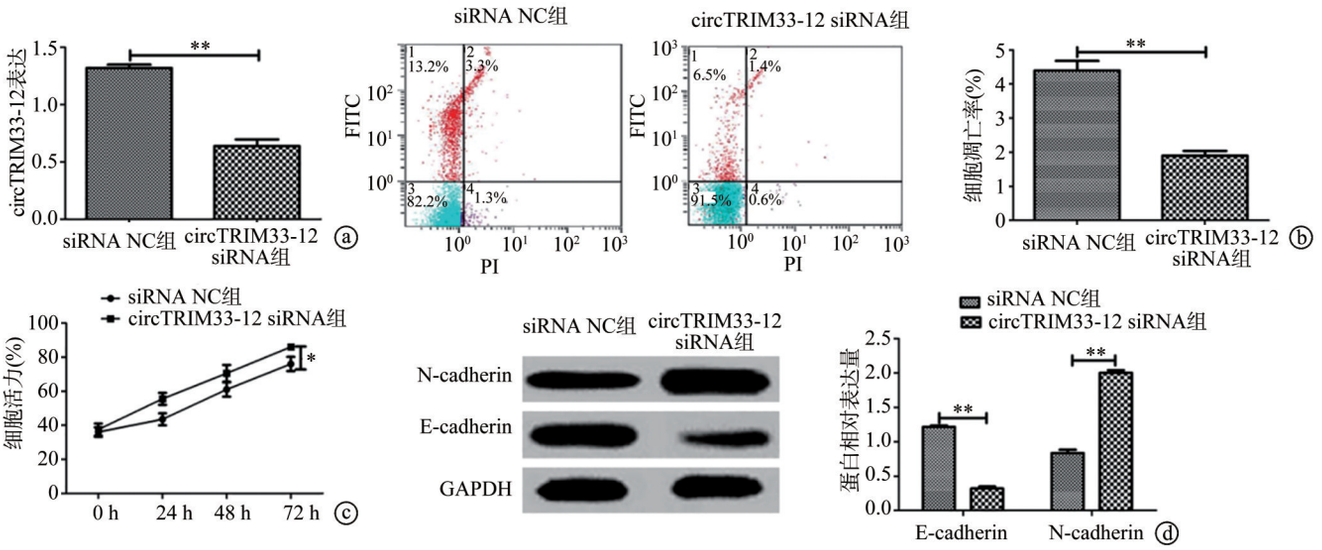
2.5 上调circTRIM33-12通过miR-191对CHG-5细胞增殖、凋亡及EMT的影响

pcDNA-TRIM33-12+mimics NC组CHG-5细胞中circTRIM33-12表达显著高于pcDNA+mimics NC组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与pcDNA+mimics NC组相比,pcDNA-TRIM33-12+mimics NC组CHG-5细胞增殖



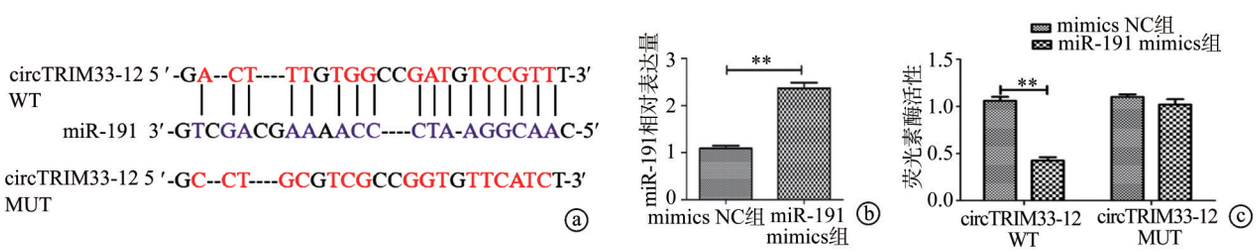
**:$P<0.01$

图1 各细胞中circTRIM33-12、miR-191、DAB2 mRNA表达



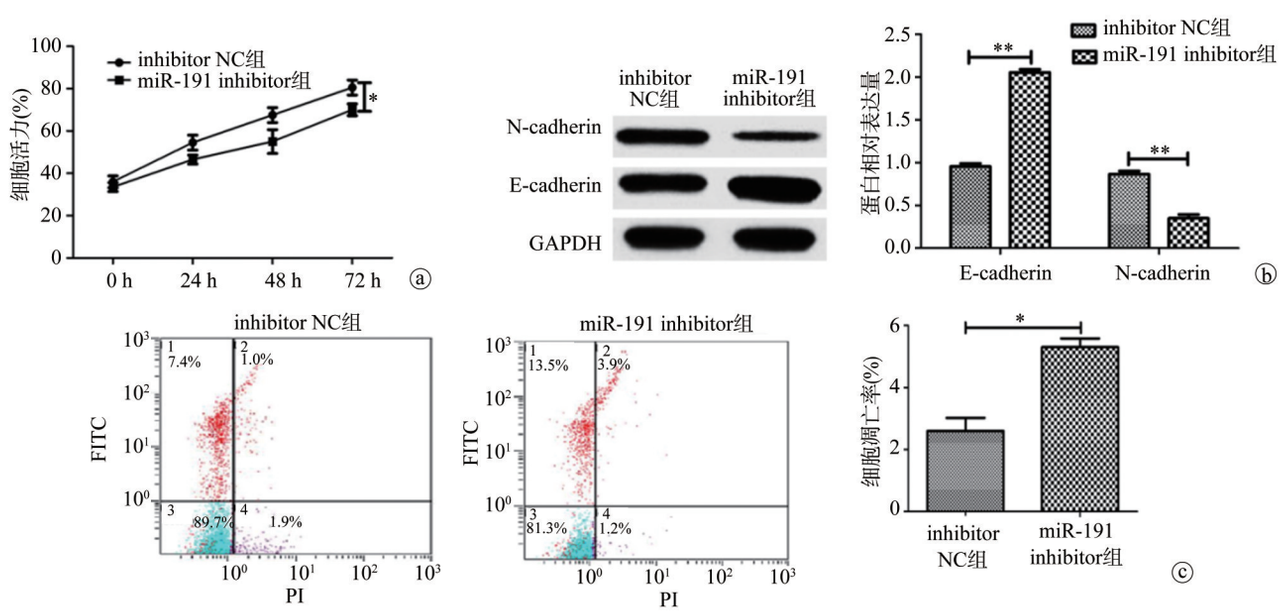
a:RT-qPCR 检测 circTRIM33-12 表达;b:流式细胞仪检测 CHG-5 细胞凋亡率;c:CCK-8 检测 CHG-5 细胞活力;d:Western blot 检测 CHG-5 细胞 EMT 相关蛋白表达　*:P<0.05;**:P<0.01

图 2　下调 circTRIM33-12 表达对 CHG-5 细胞增殖、凋亡及 EMT 的影响



a:circTRIM33-12 与 miR-191 结合靶点的预测;b:RT-qPCR 检测 miR-191 的相对表达;c:双荧光素酶验证 circTRIM33-12 与 miR-191 的关系　**:P<0.01

图 3　circTRIM33-12 与 miR-191 结合位点的预测和验证



a:CCK-8 检测 miR-191 对 CHG-5 细胞增殖的影响;b:Western blot 检测 miR-191 对 CHG-5 细胞 EMT 的影响;c:流式细胞仪检测 miR-191 对 CHG-5 细胞凋亡的影响　*:P<0.05;**:P<0.01

图 4　miR-191 影响 CHG-5 细胞的增殖、凋亡及 EMT

能力和N-cadherin表达降低(P<0.01),E-cadherin表达和细胞凋亡率升高(P<0.05);而pcDNA+miR-191 mimics组CHG-5细胞增殖能力和N-cadherin表达升高(P<0.01),E-cadherin表达和细胞凋亡率降低(P<0.01)。与pcDNA+miR-191 mimics组相比,pcDNA-TRIM33-12+miR-191 mimics组CHG-5细胞增殖能力和N-cadherin表达降低(P<0.01),E-cadherin表达和细胞凋亡率上升(P<0.01),见图5。

2.6　miR-191与DAB2之间的关系

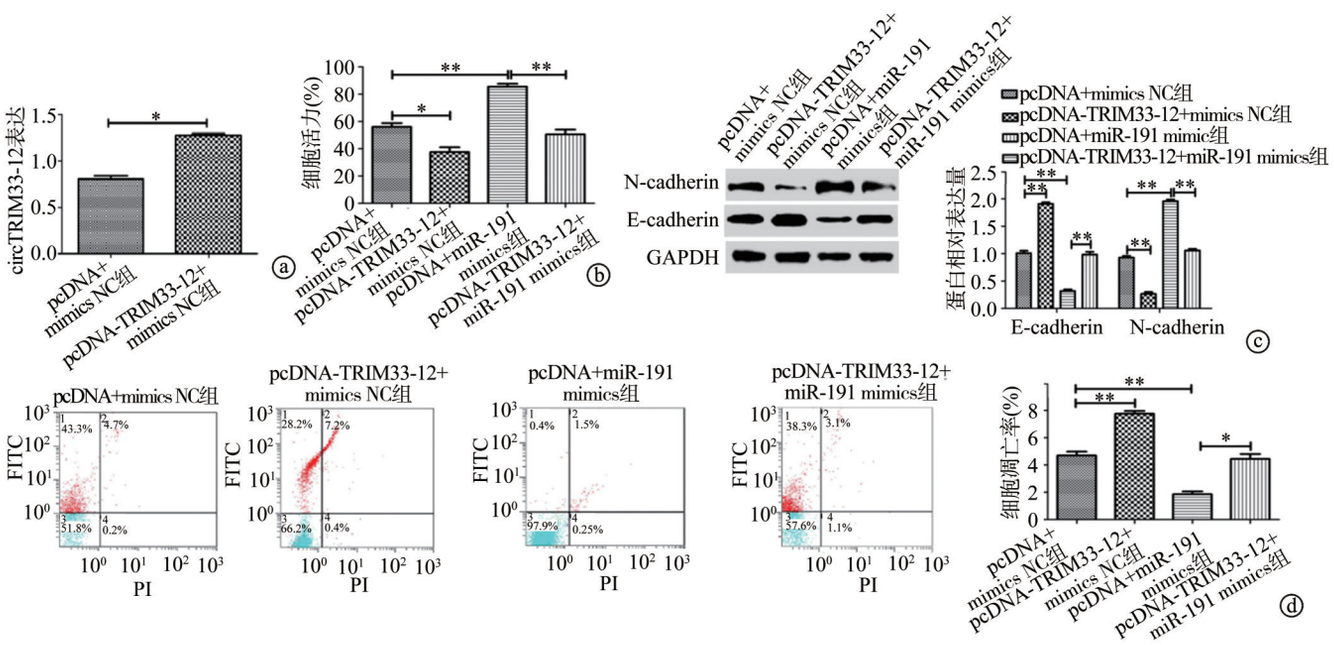
miR-191可与DAB2靶向结合(图6a)。双荧光素酶报告基因检测结果显示,DAB2 WT+miR-191 mimics组细胞荧光素酶活性低于DAB2 WT+mimics NC组(P<0.01);与DAB2 MUT+mimics NC组比较,DAB2 MUT+miR-191 mimics组细胞荧光素酶活性无变化(P>0.05),见图6b。

2.7　下调DAB2表达对CHG-5细胞增殖、凋亡及EMT的影响

与siRNA NC组相比,DAB2 siRNA组CHG-5细胞增殖活力升高(P<0.05),见图7a。Western blot结果显示,下调DAB2后,E-cadherin表达降低(P<0.05),N-cadherin表达升高(P<0.05),见图7b。流式细胞仪检测结果表示,与siRNA NC相比,DAB2 siRNA组CHG-5细胞凋亡率明显降低(P<0.05),见图7c。

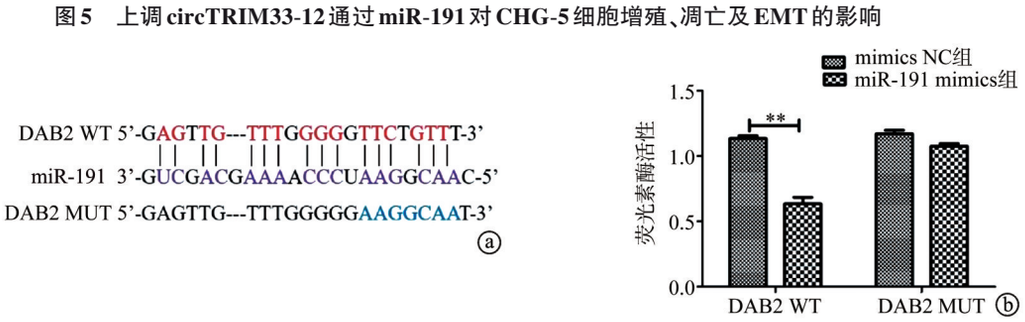
2.8　上调circTRIM33-12靶向miR-191对DAB2表达的影响

RT-qPCR结果显示,pcDNA-TRIM33-12+mimics NC组中DAB2表达明显高于pcDNA+mimics NC组(P<0.01),表明circTRIM33-12与DAB2存在正调控关系。与pcDNA+mimics NC组比较,pcDNA+miR-191 mimics组DAB2表达降低(P<0.01),表明miR-191与DAB2存在负调控关系。pcDNA-TRIM33-12+miR-191



a:RT-qPCR检测circTRIM33-12表达;b:CCK-8检测circTRIM33-12通过miR-191对CHG-5细胞增殖的影响;c:Western blot检测circTRIM33-12通过miR-191对CHG-5细胞EMT的影响;d:流式细胞仪检测circTRIM33-12通过miR-191对CHG-5细胞的凋亡的影响
*:P<0.05;**:P<0.01

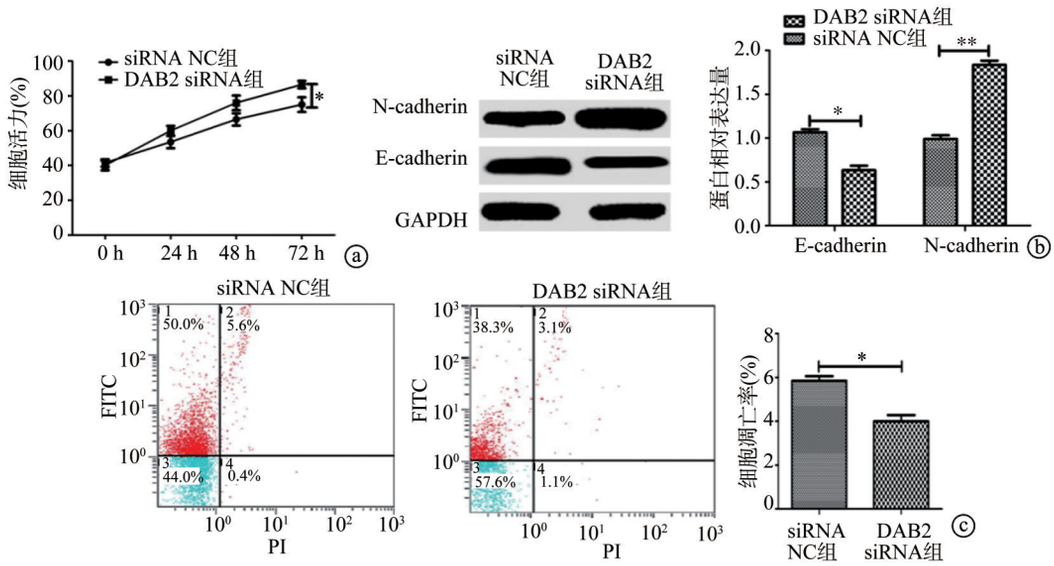
图5　上调circTRIM33-12通过miR-191对CHG-5细胞增殖、凋亡及EMT的影响



a:miR-191与DAB2结合靶点的预测;b:双荧光素酶基因实验验证miR-191与DAB2的关系　**:P<0.01

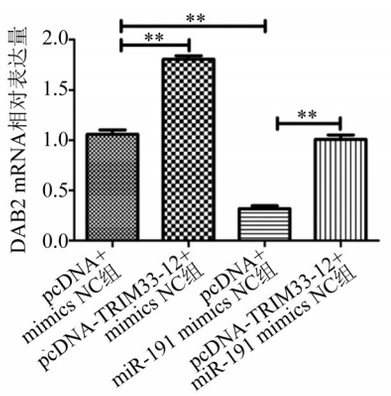
图6　miR-191与DAB2结合位点的预测和验证

mimics 组中 DAB2 表达明显高于 pcDNA+miR-191 mimics 组($P<0.01$),表明 circTRIM33-12 能够通过 miR-191 调控 DAB2 表达,见图 8。



a:CCK-8 检测 DAB2 对 CHG-5 细胞增殖的影响;b:Western blot 检测 DAB2 对 CHG-5 细胞 EMT 的影响 c:流式细胞仪检测 DAB2 对 CHG-5 细胞凋亡的影响 *:$P<0.05$;**:$P<0.01$

图 7 下调 DAB2 表达对 CHG-5 细胞增殖、凋亡及 EMT 的影响



**:$P<0.01$

图 8 RT-qPCR 检测 circTRIM33-12 靶向 miR-191 对 DAB2 表达的影响

3 讨论

目前,circRNA 在肿瘤发生和进展中的作用已引起广泛关注。有研究报道,circMTO1 是肝癌细胞中通过 miR-9 发挥作用的肿瘤相关分子[14];circBCBM1 通过调控 miR-125a/BRD4 轴促进乳腺癌脑转移[15];circDLGAP4 通过调控 microRNA-143/CDK1 轴参与肺癌的发展[16]。因此,circRNA 可能作为具有特异性的生物标志物用于癌症的临床诊断。为了研究 circTRIM33-12 在脑胶质瘤细胞中的表达和生物学功能,本研究采用 RT-qPCR 检测脑胶质瘤细胞和正常脑胶质细胞中 circTRIM33-12 的表达水平,结果显示,circTRIM33-12 在 CHG-5 细胞中的表达明显降低。circTRIM33-12 的异常表达提示该分子可能参与脑胶质瘤的发展。研究表明,EMT 参与肿瘤的侵袭和转移,在癌细胞 EMT 过程中,E-cadherin 和 β-catenin 表达降低[17],而间质标志物 N-cadherin、Vimentin 及 fibronectin 表达增高[18]。因此,可以通过检测 EMT 相关蛋白表达来反映肿瘤的发展进程。本研究结果显示,circTRIM33-12 能够促进 CHG-5 细胞增殖和 EMT,抑制细胞凋亡,提示 circTRIM33-12 在脑胶质瘤细胞中发挥抑癌作用。Zhang 等[11]的研究表明,circTRIM33-12 在肝癌进展中发挥了明显的抑癌作用,本研究结果与之一致,且本研究揭示了 circTRIM33-12 在脑胶质瘤中的作用机制,为进一步深入了解脑胶质瘤的致病机理提供了新的方向。

本研究发现,miR-191 能够识别 circTRIM33-12 并与之结合,但不会促进 circTRIM33-12 的降解。miR-191 是一种癌基因,在乳腺癌中表达上调,参与调控乳腺癌发展[19];同时,miR-191 可通过 TET1 介导的 APC 表观遗传调控子宫内膜癌细胞生长[20];另外,miR-191 还与宫颈癌恶性转化有关[21]。本研究结果显示,miR-191 在胶质瘤细胞 CHG-5 中发挥了明显的癌基因功能;Xue 等[9]研究表明,miR-191 通过直接靶向 NDST1 在原发性胶质母细胞瘤中发挥癌基因的作用,本研究结果与之相符,进一步证实了 miR-191 在胶质瘤发展中的关键作用。此外,本研究还发现,过表达

circTRIM33-12通过下调miR-191表达抑制CHG-5细胞的增殖和EMT,并诱导癌细胞的凋亡,进一步表明circTRIM33-12对CHG-5细胞增殖、凋亡及EMT的调控作用是通过其作用靶点miR-191实现的。有研究表明,miR-191在癌细胞中可能通过mRNA发挥作用,如miR-191通过靶向DICER1促进乳腺癌细胞增殖和转移[22]。miR-19a-3p通过PTEN调节人胃癌细胞增殖水平[23]。本研究发现,DAB2 3′UTR与miR-191特异性结合,且DAB2在CHG-5细胞中表达降低。DAB2又称DOC2,是卵巢癌中的抑癌基因。越来越多的证据表明,DAB2在结直肠癌、前列腺癌、膀胱癌、食管鳞状癌和乳腺癌中亦表达下调[12,24-25]。如DAB2在子宫内膜癌组织中表达下调,与肿瘤组织分化及细胞增殖迁移有关[26]。DAB2通过调节Wnt/β-catenin和Hippo-YAP信号通路抑制胃癌细胞迁移[27]。然而,目前DAB2在脑胶质瘤细胞中的生物学功能还尚不明确。本研究结果表明,下调DAB2显著提高了脑胶质瘤细胞CHG-5的细胞活力,抑制了癌细胞凋亡。同时,circTRIM33-12能够通过miR-191调控DAB2表达。本研究中DAB2在脑胶质瘤中发挥的抑癌作用与其在前列腺癌、膀胱癌等肿瘤中发挥的作用一致,进一步丰富了DAB2的生物学功能,为脑胶质瘤患者提供了一个潜在的诊断生物标志物,也为改善脑胶质瘤患者的不良预后提供了理论基础。

综上,本研究揭示了circTRIM33-12在脑胶质瘤细胞中通过miR-191/DAB2轴调控脑胶质瘤细胞增殖、凋亡和EMT。

[参考文献]

[1] 任胤朋,骆 磊,刘 剑,等. MAC和AAA麻醉方法在脑功能区胶质瘤手术的应用研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2018,17(2):188-189.

[2] 王 莉,孙立新,于学文,等. 中国磁共振波谱诊断胶质瘤术后复发与放射性脑损伤[J]. 中国医学影像学杂志,2014,22(7):535-539. doi:10.3969/j.issn.1005-5185.2014.07.015.

[3] 李 斌,朱海波,宋贵东,等. 脑胶质瘤精准治疗相关分子生物学标志物及信号通路的研究进展[J]. 转化医学电子杂志,2018,5(7):35-38. doi:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.07.007.

[4] Huang A, Zheng H, Wu Z, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification[J]. Theranostics, 2020, 10(8):3503-3517. doi:10.7150/thno.42174.

[5] Chen L, Wang C, Sun H, et al. The bioinformatics toolbox for circRNA discovery and analysis[J]. Brief Bioinform, 2021, 22(2):1706-1728. doi:10.1093/bib/bbaa001.

[6] Zhou WY, Cai ZR, Liu J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):172. doi:10.1186/s12943-020-01286-3.

[7] Rong Z, Xu J, Shi S, et al. Circular RNA in pancreatic cancer: a novel avenue for the roles of diagnosis and treatment[J]. Theranostics, 2021, 11(6):2755-2769. doi:10.7150/thno.56174.

[8] Qiu M, Xia W, Chen R, et al. The circular RNA circPRKCI promotes tumor growth in lung adenocarcinoma[J]. Cancer Res, 2018, 78(11):2839-2851. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-2808.

[9] Zhang PF, Wei CY, Huang XY, et al. Circular RNA circTRIM33-12 acts as the sponge of microRNA-191 to suppress hepatocellular carcinoma progression[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):105-110. doi:10.1186/s12943-019-1031-1.

[10] Xue J, Yang M, Hua LH, et al. MiRNA-191 functions as an oncogene in primary glioblastoma by directly targeting NDST1[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(14):6242-6249. doi:10.26355/eurrev_201907_18443.

[11] Chan DYL, Leung WK, Chen GG, et al. Tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand modulate mRNA expression profile in human glioma cell line A172[J]. Cancer Res, 2005, 65:411.

[12] Tian X, Zhang Z. miR-191/DAB2 axis regulates the tumorigenicity of estrogen receptor-positive breast cancer[J]. IUBMB Life, 2018, 70(1):71-80. doi:10.1002/iub.1705.

[13] Nachiyappan A, Gupta N, Taneja R. EHMT1/EHMT2 in EMT, cancer stemness and drug resistance: emerging evidence and mechanisms[J]. FEBS J, 2022, 289(5):1329-1351. doi:10.1111/febs.16334.

[14] Wang J, Tan Q, Wang W, et al. Mechanism of the regulatory effect of overexpression of circmtol on proliferation and apoptosis of hepatoma cells via miR-9-5p/NOX4 axis[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:3915-3925. doi:10.2147/CMAR.S240719.

[15] Fu B, Liu W, Zhu C, et al. Circular RNA circBCBM1 promotes breast cancer brain metastasis by modulating miR-125a/BRD4 axis[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(12):3104-3117. doi:10.7150/ijbs.58916.

[16] Wang B, Hua P, Zhao B, et al. Circular RNA circDLGAP4 is involved in lung cancer development through modulating microRNA-143/CDK1 axis[J]. Cell Cycle, 2020, 9(16):2007-2017. doi:10.1080/15384101.2020.1786649.

[17] Li Y, Liu C, Zhang X, et al. CCT5 induces epithelial-mesenchymal transition to promote gastric cancer lymph node metastasis by activating the Wnt/β-catenin signalling pathway[J]. Br J Cancer, 2022, 126(12):1684-1694. doi:10.1038/s41416-022-01747-0.

[18] Liu J, Song J, Yang Q, et al. Correlation between lactobacillus and expression of E-cadherin, β-catenin, N-cadherin, and Vimentin in postmenopausal cervical lesions[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(1):135-145. doi:10.21037/apm-21-3581.

[19] Majed SO. RNA sequencing-based total RNA profiling; the oncogenic miR-191 identification as a novel biomarker for breast cancer[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 68(1):177-191. doi:10.14715/cmb/2022.68.1.22.

[20] Yang C, Ota-Kurogi N, Ikeda K, et al. MicroRNA-191 regulates endometrial cancer cell growth via TET1-mediated epigenetic modulation of APC[J]. J Biochem, 2020, 168(1):7-14. doi:10.1093/jb/mvaa014.

[21] Hu YL, Zhang YX, Liu N, et al. LncRNA MIR503HG regulated cell viability, metastasis and apoptosis of cervical cancer via miR-191/CEBPB axis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(8):3200-3210. doi:10.26355/eurrev_202104_25728.

[22] Zhang X, Wu M, Chong QY, et al. Amplification of hsa-miR-191/425 locus promotes breast cancer proliferation and metastasis by targeting DICER1[J]. Carcinogenesis, 2018, 9(12):1506-1516. doi:10.1093/carcin/bgy102.