doi:10.11659/jjssx.03E024085

·基础研究·

miR-330-5p靶向调控OY-TES-1抑制胶质母细胞瘤的迁移

梁 国[1],赵振凯[1],曾婴月[1],张庆梅[1],农蔚霞[1],谢小薰[1],李希圣[2]（1.广西医科大学基础医学院组织学与胚胎学教研室,广西 南宁 530021;2.广西医学科学院·广西壮族自治区人民医院颅脑肿瘤创伤功能神经外科,广西 南宁 530021）

［摘 要］ **目的** 探究胶质母细胞瘤中miR-330-5p对OY-TES-1的靶向调控关系以及miR-330-5p/OY-TES-1轴对胶质母细胞瘤的迁移能力的影响。**方法** 生物信息学分析胶质母细胞瘤患者中miR-330-5p的表达水平及其对患者预后生存的影响。将胶质母细胞瘤细胞U251分为miR-330-5p minics组、minics-NC组和miR-330-5p+OY-TES-1过表达组(miR-330-5p minics+pcDNA3.1-OY-TES-1)。使用双荧光素酶报告基因实验检测miR-330-5p对OY-TES-1 3′UTR区域活性的影响;使用qRT-PCR检测OY-TES-1 mRNA表达;采用Transwell迁移实验检测miR-330-5p/OY-TES-1轴对胶质母细胞瘤细胞迁移能力的影响。**结果** 胶质母细胞瘤组织中miR-330-5p的表达明显低于非瘤脑组织和低级别胶质瘤组织($P<0.05$)。高表达miR-330-5p的胶质母细胞瘤患者生存期显著长于低表达miR-330-5p患者($P<0.05$)。过表达miR-330-5p后OY-TES-1 3′UTR区域活性下降($P<0.05$)。与minics-NC组相比,miR-330-5p minics组U251和U87MG细胞中OY-TES-1 mRNA表达水平显著降低($P<0.01$)。与minics-NC组相比,miR-330-5p minics组及miR-330-5p+OY-TES-1过表达组迁移细胞数显著减少($P<0.05$);与miR-330-5p minics组相比,miR-330-5p+OY-TES-1过表达组迁移细胞数显著增加($P<0.01$)。**结论** miR-330-5p靶向调控OY-TES-1抑制胶质母细胞瘤的迁移。

［关键词］miR-330-5p;OY-TES-1;胶质母细胞瘤;细胞迁移

［中图分类号］R392.12 ［文献标志码］A ［收稿日期］2024-03-16

MiR-330-5p targets OY-TES-1 to inhibit the migration of glioblastoma

LIANG Guo[1], ZHAO Zhen-kai[1], ZENG Zhao-yue[1], ZHANG Qing-mei[1], NONG Wei-xia[1], XIE Xiao-xun[1], LI Xi-sheng[2]（1. Department of Histology and Embryology, School of Basic Medicine, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi 530021, China; 2. Department of Traumatic Neurosurgery, Guangxi Academy of Medical Sciences·the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning Guangxi 530021, China）

Abstract: Objective To explore the targeted regulatory relationship of miR-330-5p on OY-TES-1 in glioblastoma and the effect of miR-330-5p/OY-TES-1 axis on the migration ability of glioblastoma. **Methods** Bioinformatics analysis was performed to analyze the expression level of miR-330-5p in patients with glioblastoma and its influence on prognosis and survival of patients. The glioblastoma cells U251 were divided into miR-330-5p minics group, minics-NC group, and miR-330-5p+OY-TES-1 overexpression group (miR-330-5p minics+pcDNA3.1-OY-TES-1). The effect of miR-330-5p on the activity of OY-TES-1 3′UTR region was detected by double luciferase reporter

［基金项目］南宁市青秀区科技计划项目(2019037)

［通信作者］谢小薰,E-mail:xiaoxunxie59@foxmail.com;李希圣,E-mail:lxssky@hotmail.com

[4] 刘春晖,张 新,李储忠,等.神经内镜经鼻前方外侧入路颈静脉孔区解剖学研究及临床应用体会[J].中华神经外科杂志,2022,38(2):133-138.doi:10.3760/cma.j.cn112050-20210811-00398.

[5] 陈穗俊,张志钢,郑亿庆,等.颈静脉孔区肿瘤显微外科手术治疗54例疗效分析[J].中华显微外科杂志,2015,38(4):334-337.doi:10.3760/cma.j.issn.1001-2036.2015.04.007.

[6] 高宝成,张永发,太 柏,等,枕下远外侧入路手术切除颅颈交界区腹侧及腹外侧肿瘤[J].中国临床神经外科杂志,2019,24(4):193-196.doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.04.001.

[7] 卢云鹤,曹依群.神经内镜经鼻入路在颅底外科中的应用进展[J].中华神经外科杂志,2019,35:92-95.doi:10.3760/cma.j.cn.Issn.1011-2046.2019.01.024.

[8] Marzouki H,Nujoom M,Fagih SN,et al.Surgical parapharyngeal space tumor analysis with case series study[J].Comput Intell Neurosci,2022,2022:7083240.doi:10.1155/2022/7083240.

[9] 王晓敏,陈德尚,陆兆屹,等.高位咽旁间隙良性肿瘤的手术治疗[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(23):1804-1808.doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.23.009.

[10] 王永功,崔广庆.三种下颌骨截骨术式切除舌根及咽旁肿瘤临床分析[J].中国医药,2008,3(10):621-622.doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.2008.10.022.

[11] Psychogios GV,Michali MC,Litsou EV,et al.Resection of primary and recurrent parapharyngeal space pleomorphic adenomas via a combined transcervical-transparotid approach:asase series[J].Cureus,2023,15(5):e39700.doi:10.7759/cureus.39700.

[12] 陈明浩,张秋航,侯佳蒙,等.经口三种入路切除咽旁间隙肿瘤的应用分析[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2023,37(2):26-32.doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.066.

[13] Constanzo F,Pinto J,Ledermann C,et al.Leukocyte-Rich and Platelet-Rich fibrin for skull base reconstruction after endoscopic endonasal skull base surgery[J].Neurosurgery,2023,92(4):787-794.doi:10.1227/neu.0000000000002270.

（编辑:魏 源）

gene experiment. The expression of OY-TES-1 mRNA was detected by qRT-PCR. The effect of miR-330-5p/OY-TES-1 axis on the migration ability of glioblastoma cells was detected by Transwell migration assay. **Results** The expression of miR-330-5p in glioblastoma tissue was significantly lower than those in non-tumor brain tissue and low-grade glioma tissue (P<0.05). The survival time of glioblastoma patients with high expression of miR-330-5p was significantly longer than that of patients with low expression of miR-330-5p (P<0.05). After overexpression of miR-330-5p, the activity of OY-TES-1 3′UTR region was decreased (P<0.05). Compared with minics-NC group, the expression levels of OY-TES-1 mRNA of U251 and U87MG cells in miR-330-5p minics group were significantly decreased (P<0.01). Compared with minics-NC group, the numbers of migrating cells in miR-330-5p minics group and miR-330-5p+OY-TES-1 overexpression group were significantly decreased (P<0.05). Compared with miR-330-5p minics group, the number of migrating cells in miR-330-5p+OY-TES-1 overexpression group was significantly increased (P<0.01). **Conclusion** MiR-330-5p targets OY-TES-1 to inhibit the migration of glioblastoma.

Keywords: miR-330-5p; OY-TES-1; glioblastoma; cell migration

胶质瘤是颅内恶性肿瘤,具有侵袭性强、易复发、病死率高的特点[1-2]。目前,胶质瘤的治疗仍以手术切除为主,辅以放疗和化疗,虽然能缓解患者部分症状,但未能明显改善患者生存质量[3]。其中胶质母细胞瘤为最高级别的胶质瘤,患者的相对5年生存率不到5%[4],临床预后不容乐观,故寻找新的治疗靶点至关重要。非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是表观遗传调控的重要机制之一,可在转录或转录后水平对mRNA产生调控作用。miRNA属于ncRNA,可通过破坏靶mRNA的稳定性、抑制靶mRNA的翻译对靶mRNA发挥调控作用,从而发挥其生理病理功能。目前,大量研究发现miRNA的异常表达与胶质母细胞瘤的恶性增殖密切相关[5-8],因此,在胶质母细胞瘤中miRNA的调控网络有着重要作用。miR-330-5p属于miR-326家族,由前体miR330产生。研究发现,miR-330-5p可通过抑制胰腺癌细胞中致癌黏蛋白MUC1的表达,从而抑制胰腺癌的侵袭与迁移[9];其在结直肠癌中低表达并通过调节ITGA5表达影响结直肠癌的发生[10]。而在胶质母细胞瘤中miR-330-5p如何发挥作用及其下游靶基因目前尚不清楚。因此,本研究通过数据库miRWalk2.0、omicstudio预测miR-330-5p的下游靶基因,筛选出胶质母细胞瘤中差异表达的靶基因进行后续研究。OY-TES-1又名CT23或ACRBP[11],本课题组前期实验发现OY-TES-1在胶质瘤等多种肿瘤组织中高表达[12-15];因此,本研究根据生物信息学分析结果与前期构建胶质母细胞瘤调控网络,发现胶质母细胞瘤中miR-330-5p与OY-TES-1可能存在靶向调控关系,通过生物信息学分析miR-330-5p在胶质母细胞瘤中的表达情况和患者预后,并验证miR-330-5p/OY-TES-1的调控关系,初步探究miR-330-5p/OY-TES-1轴对胶质母细胞瘤迁移能力的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

人胶质母细胞瘤细胞U251和U87MG、人胚胎肾细胞HEK-293T均购自中国科学院上海生命科学研究院。胎牛血清购自加拿大Wisent。RNA提取试剂盒FastPure® Cell/Tissue Total RNA Isolation Kit和逆转录试剂盒HiScript® Ⅱ Q RT SuperMix for qPCR(+gDNA wiper)均购自南京诺唯赞生物科技有限公司。qRT-PCR的引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。荧光素酶报告基因载体购自上海GenePharm公司。OY-TES-1过表达质粒载体pcDNA3.1-OY-TES-1由生工生物工程(上海)股份有限公司构建。

1.2 生物信息学分析

采用dbDEMC数据库(数据集ID:EXP00450、EXP00487、EXP00495,www.biosino.org)分析胶质母细胞瘤中miR-330-5p的表达;采用CGGA数据库(数据集ID:microRNA_198,http://www.cgga.org.cn/)对91例胶质母细胞瘤患者进行生存预后分析(*cutoff*=0.5);miRWalk2.0(http://miRWalk.umm.uni-heidelberg.de)和omicstudio在线云(www.omicstudio.cn)预测miR-330-5p的下游靶基因;GEPIA2数据库筛选胶质母细胞瘤中差异表达基因($|Log\,FC|$>0.5, P<0.01);TargetScanhuman 8.0预测miR-330-5p和OY-TES-1 3′UTR区域结合位点。

1.3 细胞培养

将人胶质母细胞瘤细胞U251和U87MG、人胚胎肾细胞HEK-293T加入DMEM完全培养基(含10%胎牛血清和1%青霉素/链霉素双抗),置于37 ℃、含5%CO_2的培养箱中培养。细胞按1∶3传代,经过2次传代后,选择处于对数生长期和状态良好的细胞进行后续实验。

1.4 细胞转染

将U251和U87MG细胞以3×10^{5}个/孔接种于6孔板中,并置于培养箱中培养,待细胞融合度为70%左右时,更换新鲜无血清培养基,加入Lipo3000转染试剂(美国Invitrogen公司)与minics的转染复合物,孵育6 h后更换新鲜完全培养基,继续培养48 h后收集细胞,进行干扰效率确认及后续实验检测。miR-330-5p minics[生工生物工程(上海)股份有限公司]正向5′-UCUCUGGGCCUGUGUCUUAGGC-3′,反向5′-CUAAGACACAGGCCCAGAGAUU-3′;阴性对照minics正向

5′-UUGUACUACACAAAAGUACUG-3′，反向5′-GUACUUUUGUGUAGUACAAUU-3′。

1.5 双荧光素酶报告基因实验

OY-TES-1 3′UTR野生型（OY-TES-1-3′UTR-WT）和突变型（OY-TES-1-3′UTR-MUT）荧光素酶报告基因载体由上海GenePharm公司构建，分别与miR-330-5p minics、阴性对照minics共转染HEK-293T和U251细胞。转染48 h后，采用荧光素酶试剂盒[普洛麦格（北京）生物技术有限公司]在荧光酶标仪上进行测定，并计算各组相对荧光素酶活性。

1.6 qRT-PCR

采用细胞或组织总RNA提取试剂盒抽提人胶质母细胞瘤的总RNA，检测所提取RNA的浓度和纯度，使用HiScript® Ⅱ Q RT SuperMix for qPCR试剂盒将RNA逆转录为cDNA。然后，置于LightCycler480 Ⅱ荧光定量PCR仪中进行qPCR，每个样品做3个复孔。反应体系：2×ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 10 μL，正反向引物各0.4 μL，cDNA模板2 μL，用ddH_2O定容至总体积20 μL。反应条件：95 ℃预变性30 s；95 ℃变性10 s，60 ℃退火延伸30 s，共40个循环。OY-TES-1特异性引物序列：正向5′-CAGTGACAGAACGCCAGACCTTC-3′，反向5′-CCTTGCTCCTGCTTGTGCTCTG-3′。以GAPDH为内参，引物序列：正向5′-GCACCGTCAAGGCTGAGAAC-3′，反向5′-TGGTGAAGACGCCAGTGGA-3′。采用$2^{-\triangle\triangle Ct}$法计算OY-TES-1 mRNA的相对表达量。

1.7 Transwell迁移实验

将胶质母细胞瘤细胞U251分为miR-330-5p minics组、minics-NC组和miR-330-5p+OY-TES-1过表达组（miR-330-5p minics+pcDNA3.1-OY-TES-1）。转染后，培养箱培养24 h，用无血清DMEM培养基重悬计数，将细胞以4×10^4个/孔接种于Transwell小室，下室为20%血清浓度培养基。24 h后，以多聚甲醛固定，0.1%结晶紫染色30 min，轻轻擦去上室细胞，镜下对不同视野进行细胞计数。

1.8 统计分析

数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。所有统计分析和图形表示均使用GraphPad Prism 9.0软件进行。两组间差异采用单样本t检验，检验标准$\alpha=0.05$，$P<0.05$为差异有统计学意义。

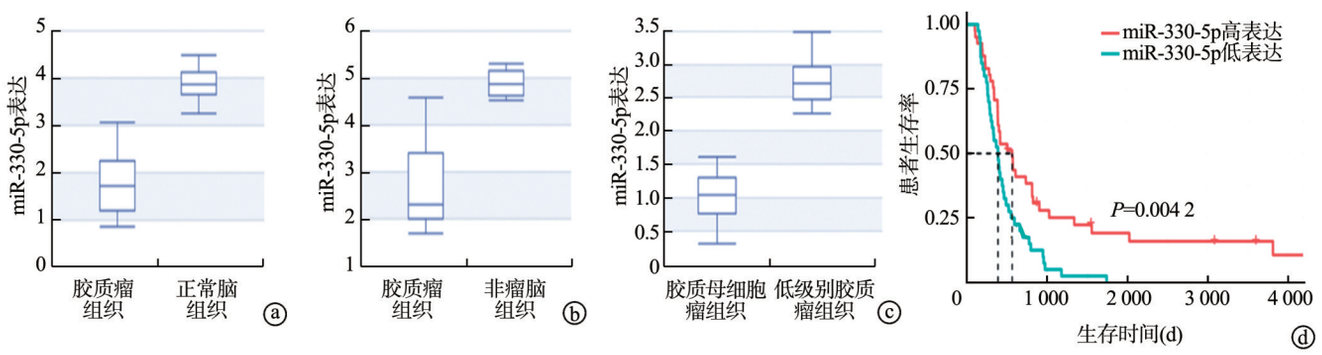
2 结果

2.1 miR-330-5p在胶质母细胞瘤中低表达

dbDEMC数据库结果显示：胶质瘤组织中miR-330-5p表达低于正常脑组织及非瘤脑组织，见图1a、b；胶质母细胞瘤组织中miR-330-5p的表达明显低于低级别胶质瘤组织（$P<0.05$），见图1c。进一步CGGA数据库分析结果显示：高表达miR-330-5p的胶质母细胞瘤患者生存期显著长于低表达miR-330-5p患者（$P<0.05$），见图1d。

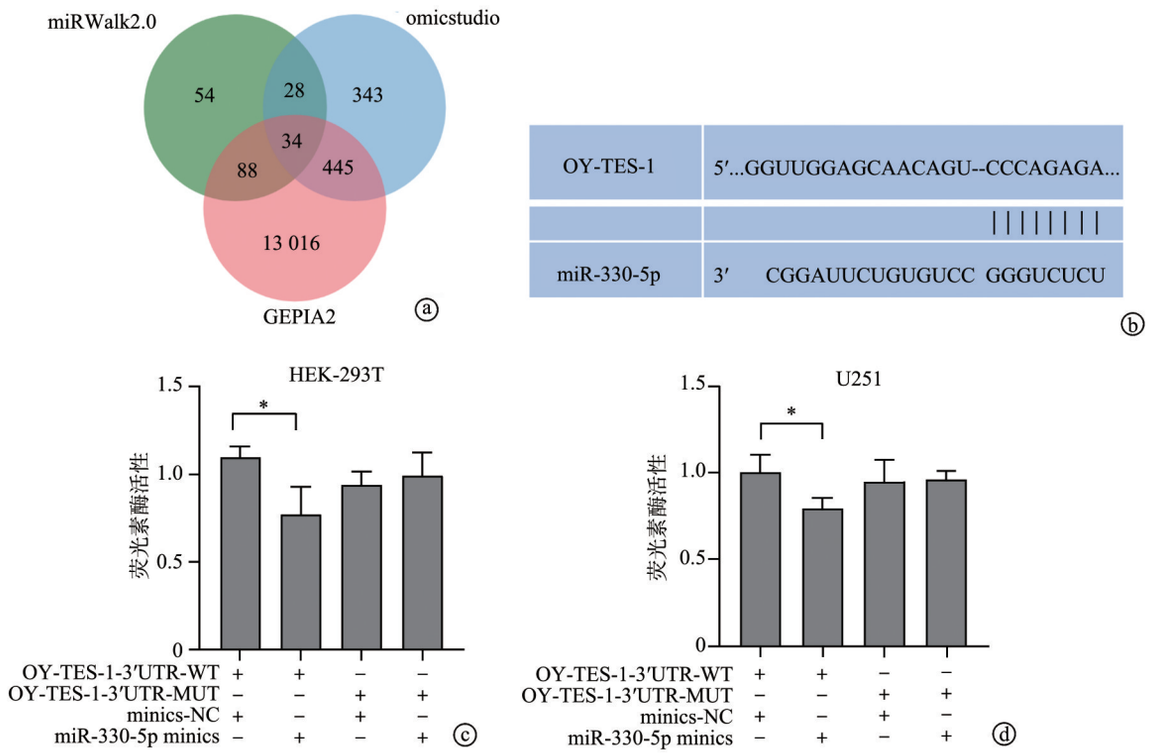
2.2 胶质母细胞瘤中miR-330-5p靶向调控OY-TES-1 3′UTR区域活性

使用miRWalk2.0数据库和omicstudio在线云对miR-330-5p下游靶基因进行预测，将其62个共同结果与GEPIA2中胶质母细胞瘤中差异表达基因取交集得到34个基因（图2a），其中包含我们前期研究的OY-TES-1。由于miRNA常通过靶基因mRNA的3′UTR区域发挥转录后水平对靶基因的调控作用，故本研究进一步通过TargetScanhuman 8.0数据库确认OY-TES-1的3′UTR与miR-330-5p种子序列的特异性结合位点，见图2b；双荧光素酶实验结果显示，miR-330-5p minics能显著抑制HEK-293T和U251细胞中OY-TES-1-3′UTR-WT的荧光素酶活性（$P<0.05$），而对OY-TES-1-3′UTR-MUT的荧光素酶活性无明显影响（$P>0.05$），见图2c、d。



a：dbDEMC数据库中胶质瘤组织与正常脑组织miR-330-5p的表达；b：dbDEMC数据库中胶质瘤组织与非瘤脑组织miR-330-5p的表达；c：dbDEMC数据库中胶质母细胞瘤组织与低级别胶质瘤组织miR-330-5p的表达；d：CGGA数据库分析不同miR-330-5p表达的原发性胶质母细胞瘤患者的生存时间

图1 miR-330-5p在胶质母细胞瘤中的表达及对患者预后的影响



a:miRWalk2.0、omicstudio分析miR-330-5p在胶质母细胞瘤中差异表达的下游靶基因;b:TargetScanhuman 8.0预测miR-330-5p与OY-TES-1 3′UTR的结合;c、d:双荧光素酶检测HEK-293T和U251细胞中miR-330-5p对OY-TES-1 3′UTR区域活性的影响 *:P<0.05

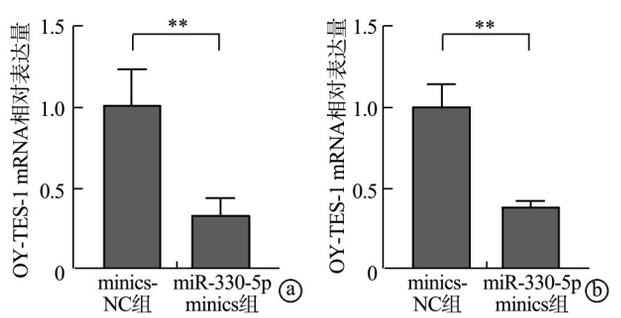
图2 miR-330-5p对OY-TES-1 3′UTR区域活性的影响

2.3 胶质母细胞瘤中miR-330-5p可抑制OY-TES-1 mRNA表达

qRT-PCR结果显示,与minics-NC组相比,miR-330-5p minics组U251和U87MG细胞中OY-TES-1 mRNA表达水平显著降低(P<0.01),见图3。

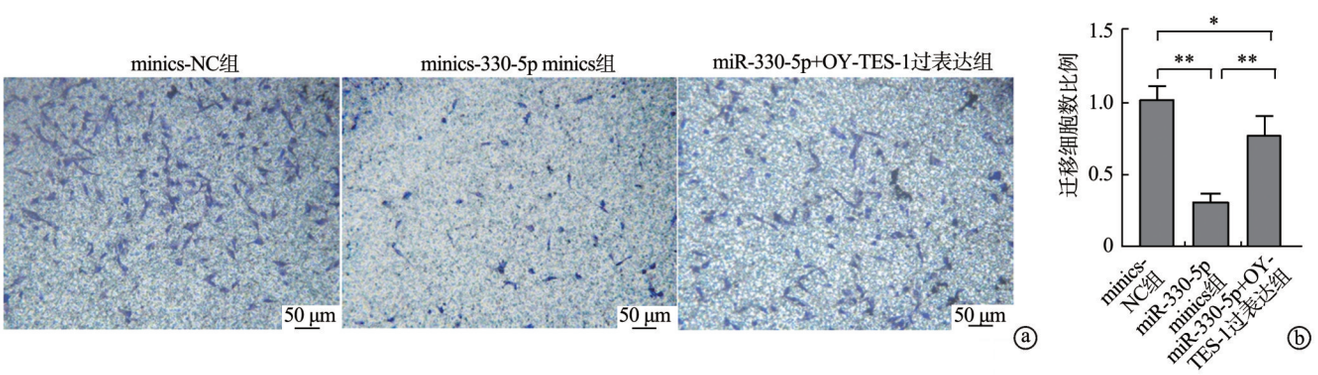
2.4 miR-330-5p可通过OY-TES-1影响胶质母细胞瘤细胞的迁移能力

Transwell迁移实验测定结果显示,与minics-NC组相比,miR-330-5p minics组及miR-330-5p+OY-TES-1过表达组的迁移细胞数显著减少(P<0.05);与miR-330-5p minics组相比,miR-330-5p+OY-TES-1过表达组的迁移细胞数显著增加(P<0.01),见图4。



a:U87MG细胞中OY-TES-1 mRNA表达;b:U251细胞中OY-TES-1 mRNA表达 **:P<0.01

图3 qRT-PCR检测各组细胞OY-TES-1 mRNA表达



a:光镜下观察各组迁移的胶质母细胞瘤细胞;b:各组相较对照组迁移细胞数比例 *:P<0.05;**:P<0.01

图4 各组细胞迁移能力比较

3 讨论

脑胶质瘤是颅内常见的恶性肿瘤,起源于中枢神经系统,约占中枢神经系统肿瘤的45%,目前仍采取以手术切除为主、放化疗为辅的治疗手段[3]。其中胶质母细胞瘤是颅内侵袭性和破坏性最高的原发性恶性脑肿瘤,术后复发率较高,治疗效果不佳[2,16-17]。因此,除了手术及放化疗之外,迫切需要寻找新的治疗手段,了解胶质母细胞瘤中的分子调节和功能,进一步阐明脑胶质瘤的发病机制,寻找新的特异性靶标,以改善胶质母细胞瘤患者的预后。

miRNA是一种小的内源性非编码RNA分子,其具有多种基因负调控功能,可与靶基因的3-UTR区域结合,在转录或转录后水平抑制基因的翻译[18-21]。miRNA的异常表达与各种人类癌症的进展有关[22-23]。miR-330首次由Pang等[24]在前列腺癌中发现;研究表明,miR-330-5p在乳腺癌[25]、膀胱癌[26]、胰腺癌[27]、卵巢癌[28]等多种恶性肿瘤中呈低表达,且与细胞的增殖、迁移密切相关,可能具有抑癌基因作用。

癌-睾丸抗原在多种肿瘤组织中有不同程度的表达,而在正常组织中限制性表达(仅表达于睾丸),被视为肿瘤免疫治疗的理想靶点[29]。经过我们前期对胶质母细胞瘤表达的癌-睾丸抗原进行筛选,OY-TES-1引起了我们的关注。OY-TES-1在胶质瘤中的表达与其病理分级呈正相关,而与胶质瘤的预后呈负相关,提示OY-TES-1是胶质瘤的一个预后因子;当下调OY-TES-1后,胶质瘤细胞的增殖能力降低,细胞周期阻滞和细胞凋亡增加,迁移和侵袭能力下降,表明OY-TES-1与胶质瘤细胞的恶性增殖密切相关[13]。为探究miR-330-5p与OY-TES-1是否存在调控关系,前期研究中,使用多数据库对胶质瘤调控网络进行分析并建立了lncRNA-miRNA-OY-TES-1调控网络。在调控网络中发现了差异显著的lnc-RPPH1/miR-330-5p/OY-TES-1调控轴,我们聚焦于后半部分调控轴,首先验证miR-330-5p是否起到RNAi作用下调OY-TES-1从而抑制胶质母细胞瘤的迁移能力。进一步揭示和完善miR-330-5p参与胶质瘤恶性生物学行为的分子机制,以期为胶质瘤的免疫治疗提供新的靶点和思路。

本研究通过在线数据库dbDEMC分析发现,胶质母细胞瘤组织中miR-330-5p的表达明显低于正常脑组织,而在CGGA数据库中高表达miR-330-5p的胶质母细胞瘤患者较低表达miR-330-5p患者的生存期更长,miR-330-5p的表达与胶质瘤分级和胶质母细胞瘤患者预后呈负相关,可能发挥抑癌基因的作用。Saproo等[30]研究发现,miR-330-5p在肺腺癌中直接调控RNA聚合酶Ⅰ同样发挥抑癌基因的作用。本研究通过miRWalk2.0数据库和omicstudio在线云对miR-330-5p的下游靶基因进行预测,共得到62个靶基因,将其与GEPIA2数据库胶质母细胞瘤患者中差异表达的基因取交集,最终得到34个差异表达靶基因,而结果中属于癌-睾丸抗原家族的仅有OY-TES-1。后续使用TargetScanhuman 8.0对miR-330-5p与OY-TES-1的3′UTR区域进行预测,根据预测结合区域设计OY-TES-1-3′UTR-WT和OY-TES-1-3′UTR-MUT,使用miR-330-5p minics共转染后,双荧光素酶实验检测发现miR-330-5p minics能抑制OY-TES-1-3′UTR-WT的荧光素酶活性,而对OY-TES-1-3′UTR-MUT的荧光素酶活性无明显影响,表明miR-330-5p可以抑制OY-TES-1 3′UTR区域的活性,同时降低OY-TES-1 mRNA表达水平,提示miR-330-5p可以靶向抑制OY-TES-1的表达。有研究发现,miR-330-5p在结肠癌中靶向抑制热休克转录因子4,从而抑制结直肠癌的侵袭能力[31];在正常角质细胞中miR-330-5p通过靶向Pdia3抑制细胞的增殖和迁移[32],以上均说明miR-330-5p与细胞迁移能力密切相关。本研究结果显示,过表达miR-330-5p减少了迁移细胞数,表明miR-330-5p同样抑制胶质母细胞瘤细胞的迁移能力,而同时过表达OY-TES-1后,部分逆转了miR-330-5p对胶质母细胞瘤细胞迁移能力的抑制作用,miR-330-5p可以通过靶向OY-TES-1来降低胶质母细胞瘤的迁移能力。

综上所述,在胶质母细胞瘤中,miR-330-5p的表达明显低于正常脑组织,且与患者生存期呈正相关,miR-330-5p靶向调控OY-TES-1 3′UTR区域活性并降低其mRNA表达水平,miR-330-5p可通过靶向OY-TES-1抑制胶质母细胞瘤的迁移。但本研究仍有一些不足之处,未来可在以下几个方面继续研究:①在胶质母细胞瘤中,miR-330-5p靶向OY-TES-1对胶质母细胞瘤其他恶性生物学行为的影响;②胶质母细胞瘤中,miR-330-5p对于其他下游靶基因的作用,完善构建调控网络,进一步了解miR-330-5p在胶质母细胞瘤中的作用机制。

[参考文献]

[1] Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(9): 714-736. doi: 10.1093/jnci/djr077.

[2] Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2011-2015[J]. Neuro Oncol, 2018, 20(suppl_4): iv1-

iv86. doi:10.1093/neuonc/noy131.
[3] Julka PK, Sharma DN, Mallick S, et al. Postoperative treatment of glioblastoma multiforme with radiation therapy plus concomitant and adjuvant temozolomide :a mono-institutional experience of 215 patients [J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(3): 381-386. doi: 10.4103/0973-1482.119310.
[4] Morgan LL. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review [J]. Neuro Oncol, 2015, 17(4): 623-624. doi: 10.1093/neuonc/nou358.
[5] Dai L, Liang W, Shi Z, et al. Systematic characterization and biological functions of non-coding RNAs in glioblastoma[J]. Cell Prolif, 2023, 56(3): e13375. doi: 10.1111/cpr.13375.
[6] Li Y, Xu J, Chen H, et al. Comprehensive analysis of the functional microRNA-mRNA regulatory network identifies miRNA signatures associated with glioma malignant progression[J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(22): e203. doi: 10.1093/nar/gkt1054.
[7] Sumazin P, Yang X, Chiu HS, et al. An extensive microRNA-mediated network of RNA-RNA interactions regulates established oncogenic pathways in glioblastoma [J]. Cell, 2011, 147(2): 370-381. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.041.
[8] Yan C, Kong X, Gong S, et al. Recent advances of the regulation roles of MicroRNA in glioblastoma[J]. Int J Clin Oncol, 2020, 25(7): 1215-1222. doi: 10.1007/s10147-020-01685-y.
[9] Yoo HI, Kim BK, Yoon SK. MicroRNA-330-5p negatively regulates ITGA5 expression in human colorectal cancer[J]. Oncol Rep, 2016, 36(5): 3023-3029. doi: 10.3892/or.2016.5092.
[10] Tréhoux S, Lahdaoui F, Delpu Y, et al. Micro-RNAs miR-29a and miR-330-5p function as tumor suppressors by targeting the MUC1 mucin in pancreatic cancer cells[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1853(10 Pt A): 2392-2403. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.05.033.
[11] Tammela J, Uenaka A, Ono T, et al. OY-TES-1 expression and serum immunoreactivity in epithelial ovarian cancer[J]. Int J Oncol, 2006, 29(4): 903-910.
[12] Fan R, Huang W, Luo B, et al. Cancer testis antigen OY-TES-1: analysis of protein expression in ovarian cancer with tissue microarrays [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2015, 36(3): 298-303.
[13] Li X, Yan J, Fan R, et al. Serum immunoreactivity of cancer/testis antigen OY-TES-1 and its tissues expression in glioma [J]. Oncol Lett, 2017, 13(5): 3080-3086. doi: 10.3892/ol.2017.5799.
[14] Luo B, Yun X, Fan R, et al. Cancer testis antigen OY-TES-1 expression and serum immunogenicity in colorectal cancer: its relationship to clinicopathological parameters [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 6(12): 2835-2845.
[15] 范 蓉,肖绍文,黄 巍,等. 肝细胞癌中OY-TES-1基因mRNA的表达[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(7): 810-812. doi: 10.3971/j.issn.1000-8578.2010.07.020.
[16] Pierscianek D, Ahmadipour Y, Oppong MD, et al. Blood-based biomarkers in high grade gliomas: a systematic review [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(9): 6071-6079. doi: 10.1007/s12035-019-1509-2.
[17] Young JS, Dayani F, Morshed RA, et al. Immunotherapy for high-grade gliomas: a clinical update and practical considerations for neurosurgeons [J]. World Neurosurg, 2019, 124: 397-409. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.222.
[18] Dehaini H, Awada H, El-Yazbi A, et al. MicroRNAs as potential pharmaco-targets in ischemia-reperfusion injury compounded by diabetes[J]. Cells, 2019, 8(2): 152. doi: 10.3390/cells8020152.
[19] Si W, Shen J, Zheng H, et al. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1): 25. doi: 10.1186/s13148-018-0587-8.
[20] Chen R, Wang G, Zheng Y, et al. Drug resistance-related microRNAs in osteosarcoma: translating basic evidence into therapeutic strategies [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2280-2292. doi: 10.1111/jcmm.14064.
[21] Qi Y, Wang X, Kong X, et al. Expression signatures and roles of microRNAs in inflammatory breast cancer[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 23. doi: 10.1186/s12935-018-0709-6.
[22] Sun G, Cao Y, Shi L, et al. Overexpressed miRNA-137 inhibits human glioma cells growth by targeting Rac1 [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2013, 28(4): 327-334. doi: 10.1089/cbr.2012.1380.
[23] Cavallo F, De Giovanni C, Nanni P, et al. 2011: the immune hallmarks of cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2011, 60(3): 319-326. doi: 10.1007/s00262-010-0968-0.
[24] Pang Y, Young CY, Yuan H. MicroRNAs and prostate cancer[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2010, 42(6): 363-369. doi: 10.1093/abbs/gmq038.
[25] Wang MH, Liu ZH, Zhang HX, et al. Hsa_circRNA_000166 accelerates breast cancer progression via the regulation of the miR-326/ELK1 and miR-330-5p/ELK1 axes[J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2424515. doi: 10.1080/07853890.2024.2424515.
[26] Chen L, Yang X, Zhao J, et al. Circ_0008532 promotes bladder cancer progression by regulation of the miR-155-5p/miR-330-5p/MTGR1 axis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 94. doi: 10.1186/s13046-020-01592-0.
[27] Xu S, Lei SL, Liu KJ, et al. circSFMBT1 promotes pancreatic cancer growth and metastasis via targeting miR-330-5p/PAK1 axis [J]. Cancer Gene Ther, 2021, 28(3-4): 234-249. doi: 10.1038/s41417-020-00215-2.
[28] Cheng H, Wang N, Tian J, et al. Circular RNA Circ_0025033 promotes the evolvement of ovarian cancer through the regulation of miR-330-5p/KLK4 Axis [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 2753-2765. doi: 10.2147/cmar.S241372.
[29] Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, et al. Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy [J]. Immunol Rev, 2002, 188: 22-32. doi: 10.1034/j.1600-065x.2002.18803.x.
[30] Saproo S, Sarkar SS, Gupta E, et al. MiR-330-5p and miR-1270 target essential components of RNA polymerase I transcription and exhibit a novel tumor suppressor role in lung adenocarcinoma[J]. Cancer Gene Ther, 2023, 30(2): 288-301. doi: 10.1038/s41417-022-00544-4.
[31] Liu J, Yue K, Yang J, et al. miR-330-5p suppress cell growth and invasion via disrupting HSF4-mediated MACC1/STAT3 pathway in colorectal cancer[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(2): 53. doi: 10.31083/j.fbl2902053.
[32] Kim BK, Yoo HI, Choi K, et al. miR-330-5p inhibits proliferation and migration of keratinocytes by targeting Pdia3 expression[J]. FEBS J, 2015, 282(24): 4692-4702. doi: 10.1111/febs.13523.

(编辑:贺绍梅)