

- difference among the stroke-subtypes? [J/OL]. BMC Neurology, 2016, 16(1): 104. DOI: 10.1186/s12883-016-0617-0.
- [23] DEBETTE S, SESHADRI S, BEISER A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline[J]. Neurology, 2011, 77(5): 461-468.
- [24] 崔颖, 佟旭, 王伊龙, 等. 急性缺血性卒中患者阿替普酶静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(12): 925-931.
- [25] MURRAY KN, GIRARD S, HOLMES WM, et al. Systemic inflammation impairs tissue reperfusion through endothelin-dependent mechanisms in cerebral ischemia [J]. Stroke, 2014, 45 (11) : 3412-3419.
- [26] 王冬梅, 胡俊, 傅冬梅. 血浆中血脂类生化指标与脑血管病的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(3): 315-316.
- [27] FAN J, SUN H, UNOKI H, et al. Enhanced atherosclerosis in Lp (a) WHHL transgenic rabbits [J]. Ann N Y Acad Sci, 2001, 947: 362-365.
- [28] CAREY VJ, BISHOP L, LARANJO N, et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low density lipoprotein cholesterol control [J/OL]. Am J Cardiol, 2010, 106: 757-763. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.002.
- [29] 潘晓帆, 秦琳, 韩杨, 等. 阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死早期神经功能恶化的相关危险因素分析[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(2): 140-142, 147.
- [30] 王晓勤, 刘存杰, 郑菊阳, 等. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、肌酐与脑梗死相关性的研究[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(12): 1231-1233.
- [31] 余爱军, 管萍. 阿替普酶静脉溶栓后急性缺血性卒中病人早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(1): 140-142.
- [32] SMITH WS, LEV MH, ENGLISH JD, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA [J]. Stroke, 2009, 40(12): 3834-3840.
- [33] 张幼林, 崔颖, 曾一君, 等. 急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓治疗预后不良因素分析[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(20): 2404-2407.
- (收稿日期: 2020-09-06, 修回日期: 2020-10-27)

引用本文: 黄香春, 谭雪萍, 廖天志. 微小RNA-455-3p下调TRIM27对鼻咽癌细胞增殖、凋亡的影响[J]. 安徽医药, 2022, 26(8): 1632-1636. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.034.

◇ 临床医学 ◇



微小RNA-455-3p下调TRIM27对鼻咽癌细胞增殖、凋亡的影响

黄香春^a, 谭雪萍^a, 廖天志^b

作者单位: 恩施土家族苗族自治州中心医院, ^a耳鼻喉科, ^b中西医结合肿瘤科, 湖北 恩施 445000

通信作者: 廖天志, 男, 副主任医师, 研究方向为中西医结合治疗肿瘤, Email: ljvuu69@163.com

摘要: 目的 研究微小RNA-455-3p(miR-455-3p)对鼻咽癌细胞增殖、凋亡的影响及其机制。方法 运用实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测人鼻咽癌细胞5-8F、CNE-1和鼻咽上皮细胞NP69中miR-455-3p的表达;将miR-NC、miR-455-3p mimics、pcDNA3.1、pcDNA3.1-TRIM27、si-NC、si-TRIM27组、miR-455-3p mimics和pcDNA3.1、miR-455-3p mimics和pcDNA3.1-TRIM27通过脂质体试剂转染到5-8F;四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)、流式细胞术、蛋白质印迹法(Western blotting)检测细胞的增殖、凋亡和TRIM27蛋白表达;双荧光素酶报告基因检测实验检测细胞中miR-455-3p与TRIM27的靶向关系。结果 与鼻咽上皮细胞NP69(1.37±0.06)相比,人鼻咽癌细胞5-8F(0.42±0.02)、CNE-1(0.96±0.05)中miR-455-3p的表达显著降低($F=314.35, P=0.001$)。过表达miR-455-3p可明显抑制5-8F、CNE-1细胞的增殖,促进其凋亡;miR-455-3p可抑制野生型TRIM27细胞的荧光活性,且与TRIM27的表达呈负相关;抑制TRIM27可抑制抑制5-8F细胞的增殖,促进凋亡,过表达TRIM27能够逆转miR-455-3p对鼻咽癌细胞5-8F增殖凋亡的作用。结论 miR-455-3p能够调控鼻咽癌细胞增殖、凋亡的作用机制与其靶向TRIM27相关,将可为鼻咽癌的治疗提供新靶点。

关键词: 鼻咽肿瘤; 微小RNA-455-3p; TRIM27; 增殖; 凋亡

MiR-455-3p regulates the proliferation and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells by down-regulating TRIM27

HUANG Xiangchun^a, TAN Xueping^a, LIAO Tianzhi^b

Author Affiliation: ^aDepartment of Otolaryngology, ^bOncology Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei 445000, China

Abstract: Objective To study the effect of microRNA-455-3p (miR-455-3p) on the proliferation and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells, and to explore its mechanism. **Methods** Real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect the expressions of miR-455-3p in human nasopharyngeal carcinoma cells 5-8F, CNE-1 and nasopharyngeal epithelial cells NP69; miR-NC, miR-455-3p mimics, pcDNA3.1, pcDNA3.1-TRIM27, si-NC, si-TRIM27, miR-455-3p mimics and pcDNA3.1, miR-455-3p mimics and pcDNA3.1-TRIM27 all were transfected into 5-8F. Methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay, flow cytometry, and Western blotting were used to detect cell proliferation, apoptosis, and TRIM27 protein expression. Dual luciferase reporter assay was used to detect the targeting relationship between miR-455-3p and TRIM27. **Results** Compared with nasopharyngeal epithelial cells NP69, the expressions of miR-455-3p in human nasopharyngeal carcinoma cells 5-8F and CNE-1 were significantly decreased [(0.42±0.02), (0.96±0.05) vs. (1.37±0.06), $F=314.35, P=0.001$]. Overexpression of miR-455-3p significantly inhibited the proliferation of 5-8F and CNE-1 cells and promoted apoptosis. MiR-455-3p inhibited the fluorescence activity of wild-type TRIM27 cells and was negatively correlated with the expression of TRIM27. Inhibition of TRIM27 inhibited the proliferation of 5-8F cells and promoted apoptosis. Overexpression of TRIM27 reversed the effect of miR-455-3p on the proliferation and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells 5-8F. **Conclusion** MiR-455-3p regulates the proliferation and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells by targeting TRIM27, which will provide a new target for the treatment of nasopharyngeal carcinoma.

Key words: Nasopharyngeal neoplasms; MiR-455-3p; TRIM27; Proliferation; Apoptosis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是发生在鼻咽黏膜上皮的一种恶性肿瘤,其发病率居耳鼻喉恶性肿瘤之首^[1-3]。鼻咽癌容易发生转移及复发,其预后较差。因此,早期诊断和治疗具有重要意义。miRNA为长度在19~25个核苷酸的内源性稳定的短链非编码RNA,其在人类多种疾病中均具有重要的调控作用,尤其是癌症^[4-5]。miR-455-3p在多种癌症的发生发展中均具有调控作用,但其在鼻咽癌中的作用研究甚少。含有三联基序的27(tripartite motif 27, TRIM27)属于三结构域(TRIM)蛋白家族,其含有由RING指, B盒锌指和卷曲螺旋结构域组成的三联基序^[6-7]。它最初被鉴定为与转染期间排列的RET(rearranged during transfection, RET)原癌基因融合伴侣,其在多种肿瘤中均出现表达异常升高^[8-10]。据报道,TRIM27在舌鳞癌中可被miR-299-3p靶向负调控而参与癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[11]。但TRIM27与miR-455-3p在鼻咽癌中的作用及机制尚未有研究。本研究自2020年1—7月探讨miR-455-3p对5-8F细胞增殖、凋亡的调控机制。

1 材料与方法

1.1 材料 人鼻咽癌细胞5-8F、CNE-1和鼻咽上皮细胞NP69均购自中国科学院细胞库;胎牛血清购自郑州九龙生物制品有限公司;四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)购自上海威奥生物科技有限公司;Lipofectamine™2000购自北京宜科思源科技有限公司;二辛可宁酸(BCA)蛋白定量试剂盒购自北京艾然生物科技有限公司;逆转录试剂盒购自Roche公司;PVDF膜购自日本中兴化成;ECL发光液购自上海信帆生物研究所;双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自北京百奥莱博公司。兔抗TRIM27抗体(ab137638)和羊抗兔HRP标记的IgG(ab205718)购

于Abcam公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 5-8F、CNE-1和NP69的培养:使用DMEM培养基(15%胎牛血清)进行常规培养、传代。

1.2.2 细胞转染与分组 正常培养的人鼻咽癌细胞5-8F、CNE-1、鼻咽上皮细胞NP69分别标记为NP69组、5-8F组、CNE-1组。将miR-NC、miR-455-3p mimics、pcDNA3.1、pcDNA3.1-TRIM27、si-NC、si-TRIM27、miR-455-3p mimics + pcDNA3.1、miR-455-3p mimics + pcDNA3.1-TRIM27用3倍量的脂质体来转染,将其转染至5-8F,转染6 h后,弃去培养液,继续培养48 h,用实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)确认转染的效率如何。转染成功后分别标记为miR-NC组、miR-455-3p组、pcDNA3.1组、pcDNA3.1-TRIM27组、si-NC组、si-TRIM27组、miR-455-3p + pcDNA3.1组、miR-455-3p + pcDNA3.1-TRIM27组,用于后续试验。

1.2.3 qRT-PCR实验检测细胞中miR-455-3p、TRIM27的mRNA的表达 收集待检测的细胞,用RNA抽提试剂盒、反转录试剂盒提取总RNA并合成cDNA。最后用qRT-PCR试剂盒检测其中miR-455-3p、TRIM27的表达。以U6、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miR-455-3p、TRIM27的表达。引物信息(5'-3'): miR-455-3p正向引物CTCAACTGGTGTCTGGAGTCG,反向引物GCAATTCAGTTGAGCGATGTAG; TRIM27正向引物AGCCCATGATGCTCGACTG,反向引物GGGCACGACACGTTAGTCA; GAPDH:正向引物TCC CTC AAG ATT GCT AGC AA,反向引物AGATCCACAACGGATACATT; U6正向引物CTCGCTTCGGCAGCA-

CA,反向引物 AACGCTTCACGAATTTGCGT。

1.2.4 蛋白质印迹法(Western blotting)检测细胞中 TRIM27 的蛋白表达 收集待检测的细胞,用蛋白裂解液在冰上充分裂解,提取总蛋白,用考马斯亮蓝对蛋白进行定量,然后在沸水中煮沸 10 min,进行变性。取变性后的上清液进行蛋白的电泳上样。然后按照蛋白质印迹的常规操作流程进行电泳、转膜、一抗孵育、二抗孵育、显影曝光。我们在进行曝光时选用的是 ECL 发光试剂盒。对图像的分析使用的是 Quantity One 4.62 软件。结果以 TRIM27 条带的灰度与 GAPDH 条带的灰度之比表示 TRIM27 的蛋白表达。

1.2.5 四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)检测细胞的增殖 收集待检测的细胞,取 100 μL 的 5×10⁵ 浓度的细胞在 96 空板上,再加入适量 MTT 溶液(10:1 的比例),培养 4 h,再加入等量 DMSO,使其充分溶解,调整酶标仪吸光值至 490 nm 波长,在此波长下检测细胞的吸光度(A)。

1.2.6 Annexin V-FITC/PI 流式细胞术检测细胞的凋亡 收集待检测的细胞,用 Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒要求处理细胞,依次加入 Annexin V-FITC、PI,反应结束后立即上流式细胞仪检测分析凋亡情况。

1.2.7 生物信息学分析 采用在线靶基因预测库 target scan(<http://www.targetscan.org/>) 预测 miR-455-3p 的靶基因。

1.2.8 双荧光素酶报告基因检测实验检测 miR-455-3p 与 TRIM27 的结合力 将野生型序列(TRIM27-WT)和突变型序列(TRIM27-MUT)克隆至 PUC-T 载体,并纯化。同时将 psiCHECK-2 载体用同样的方法进行处理,再用点击法将 TRIM27-WT、TRIM27-MUT 与 psiCHECK-2 载体插入感受态细胞中,最后用 LB 培养基筛选优势菌株,并扩大,提取质粒 DNA,待用。将 psiCHECK2-TRIM27-WT、psiCHECK2-TRIM27-MUT 分别与 miR-NC、miR-455-3p 共同转染到 5-8F。按双荧光素酶报告基因检测试剂盒说明要求操作,将 psiCHECK2-TRIM27-3'UTR WT 和 psiCHECK2-TRIM27-3'UTR MUT 的表达作为对照,海肾荧光素酶的发光强度与萤火虫荧光素酶发光强度的比值表示 miR-455-3p 与 TRIM27 在细胞中的结合能力。

1.3 统计学方法 实验中所有数据均采用 Graph-Pad Prism 7.0 分析处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多时间点观测资料比较采用重复测量方差法分析,多组间比较采用单因素方差分析和 SNK-*q* 检验,两组比较用独立样本 *t* 检验, *P*<0.05 代表差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 miR-455-3p 在 NP69、5-8F、CNE-1 中的表达 结果显示, NP69 组、5-8F 组、CNE-1 组细胞中 miR-455-3p mRNA 的表达分别为 (1.37±0.06)、(0.42±0.02)、(0.96±0.05), *F* =314.35, *P* =0.001。与 NP69 组相比, 5-8F 组、CNE-1 组细胞中 miR-455-3p 的表达均显著降低 (*P*<0.05)。

2.2 miR-455-3p 过表达对 5-8F、CNE-1 增殖和凋亡的影响 结果显示,与 miR-NC 组相比, miR-455-3p 组 5-8F、CNE-1 中 miR-455-3p 的表达均显著升高 [(1.58±0.11) 和 (0.53±0.04), (1.53±0.11) 和 (1.07±0.06)], 24、48、72 h 时, 5-8F、CNE-1 细胞的活性均显著降低 [(0.41±0.02) 和 (0.76±0.03), (0.63±0.03) 和 (1.16±0.05), (1.25±0.05) 和 (1.86±0.11); (0.51±0.02) 和 (0.74±0.03), (0.73±0.03) 和 (1.08±0.05), (1.25±0.05) 和 (1.53±0.11)], 细胞凋亡率均显著升高 [(19.06±1.26) 和 (7.33±0.51), (12.06±1.03) 和 (7.91±0.66)], *P*<0.05]。

2.3 miR-455-3p 靶向 TRIM27 通过生物信息学分析预测显示, miR-455-3p 与 TRIM27 的 3' UTR 端含 7 个互补的核苷酸序列 GUCAGGU (图 1)。与 miR-NC 组相比, miR-455-3p 组 WT-TRIM27 细胞荧光活性显著降低 (表 1); miR-NC、miR-455-3p、anti-miR-NC、anti-miR-455-3p 组 TRIM27 的蛋白表达量分别为 (0.66±0.04)、(0.31±0.01)、(0.70±0.05)、(1.18±0.06), miR-455-3p 在细胞中的表达量与 TRIM27 的表达量之间呈明显的负调控关系 (*F* =196.65, *P* =0.001)。见图 2。

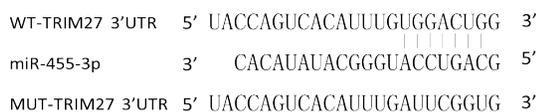


图 1 TRIM27 的 3' UTR 中含有 miR-455-3p 的互补核苷酸序列

表 1 双荧光素酶报告实验 $\bar{x} \pm s$

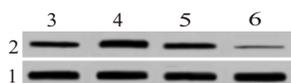
组别	重复次数	WT- TRIM27	MUT- TRIM27
miR-NC	3	1.06±0.06	1.03±0.04
miR-455-3p	3	0.34±0.01	0.96±0.03
<i>t</i> 值		20.50	2.43
<i>P</i> 值		0.000	0.072



注: 1—甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH); 2—TRIM27; 3—miR-NC; 4—miR-455-3p; 5—anti-miR-NC; 6—anti-miR-455-3p。

图 2 蛋白质印迹法检测 miR-455-3p 对 TRIM27 表达的影响

2.4 抑制 TRIM27 表达对鼻咽癌细胞系 5-8F 增殖凋亡的影响 结果如图 3; 表 2, 3 所示, 与 pcDNA3.1 组相比, pcDNA3.1-TRIM27 组 5-8F 细胞中 TRIM27 的 mRNA 和蛋白表达均显著升高, 与 si-NC 组相比, si-TRIM27 组 5-8F 细胞中 TRIM27 的 mRNA 和蛋白表达明显下调, 在 24、48、72 h 时, 细胞的活性明显下调, 凋亡率明显上调 [(20.88±1.32)% 比 (8.03±0.41)%], $t=16.10$, $P=0.001$]; 不同组间、不同时间点间、组间×时间交互作用下的细胞活力(OD490 nm)均差异有统计学意义($P<0.05$)。



注: 1—甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH); 2—TRIM27; 3—pcDNA3.1; 4—pcDNA3.1-TRIM27; 5—si-NC; 6—si-TRIM27。

图3 蛋白质印迹法检测 TRIM27 蛋白的表达

表2 TRIM27 mRNA 和蛋白的表达比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	PCNA mRNA	PCNA 蛋白
pcDNA3.1	3	0.68±0.03	0.72±0.03
pcDNA3.1-TRIM27	3	1.26±0.07 ^①	1.31±0.06 ^①
si-NC	3	0.70±0.04	0.75±0.03
si-TRIM27	3	0.10±0.01 ^②	0.11±0.01 ^②
F 值		358.99	524.42
P 值		0.001	0.001

注: ①与 pcDNA3.1 组比较, $P<0.05$ 。②与 si-NC 组比较, $P<0.05$ 。

表3 抑制 TRIM27 对细胞 5-8F 增殖、凋亡的影响/ $\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	细胞活性(OD490 nm)		
		24 h	48 h	72 h
si-NC	3	0.55±0.03	0.86±0.03	1.44±0.10
si-TRIM27	3	0.34±0.02 ^①	0.45±0.03 ^①	0.62±0.03 ^①
组间比较, F, P 值		1028.16, 0.000		
时间比较, F, P 值		2394.83, 0.000		
交互比较, F, P 值		624.29, 0.000		

注: ①与 si-NC 组比较, $P<0.05$ 。

2.5 过表达 TRIM27 部分逆转了 miR-455-3p 对 5-8F 增殖和凋亡的影响 结果如表 4 所示, 不同组间、不同时间点间、组间×时间交互作用下的细胞活力(OD490 nm)均差异有统计学意义($P<0.05$); 与 miR-NC 组相比, miR-455-3p 组 5-8F 细胞在 24、48、72 h 的细胞活性明显降低, 细胞凋亡率明显升高 [(19.06±1.26)% 比 (7.33±0.51)%]; 与 miR-455-3p + pcDNA3.1 组相比, miR-455-3p + pcDNA3.1-TRIM27 组 5-8F 细胞 24、48、72 h 的活性显著上调, 凋亡率明显降低 [(11.13±1.01)% 比 (19.51±1.18)%], $P<0.05$ 。

3 讨论

miRNA 在癌症中的研究已成为研究的热点, 其通过对靶基因转录和翻译的阻遏而发挥癌基因或

表4 过表达 TRIM27 能够逆转 miR-455-3p 对细胞 5-8F 增殖的作用/ $\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	细胞活性(OD490 nm)		
		24 h	48 h	72 h
miR-NC	3	0.76±0.03	1.16±0.05	1.86±0.11
miR-455-3p	3	0.41±0.02 ^①	0.63±0.03 ^①	1.25±0.05 ^①
miR-455-3p + pcDNA3.1	3	0.43±0.02	0.66±0.04	1.28±0.06
miR-455-3p + pcDNA3.1-TRIM27	3	0.62±0.03 ^②	0.91±0.06 ^②	1.55±0.12 ^②
组间比较, F, P 值		2502.82, 0.000		
时间比较, F, P 值		3437.33, 0.000		
交互比较, F, P 值		15.84, 0.000		

注: ①与 miR-NC 组比较, $P<0.05$ 。②与 miR-455-3p + pcDNA3.1 组比较, $P<0.05$ 。

抑癌基因的作用^[12-14]。miRNA 对肿瘤的调控网络十分复杂, 其除了调控靶基因外, 还可通过各种信号通路调控肿瘤的进展^[15-16]。miR-455-3p 可通过靶向 HOXB5 抑制非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[17], 还可通过 Wnt/ β -连环蛋白和 TGF- β 信号通路减弱食管鳞癌的化疗敏感性^[18], 又可抑制胰腺癌细胞的增殖和耐药能力^[19]。花永虹等^[20]在鼻咽癌的研究中通过 miRNA 基因芯片技术检测发现, miR-455-3p 的表达水平显著降低, 令人遗憾的是, 并未进行深入的对鼻咽癌细胞表型变化的研究。本研究通过 qRT-PCR 法检测了人鼻咽癌细胞 5-8F、CNE-1 和鼻咽上皮细胞 NP69 中 miR-455-3p 的表达发现, miR-455-3p 在鼻咽癌细胞中的表达水平明显降低, 这是首次在鼻咽癌细胞中确定 miR-455-3p 的低表达, 与其在鼻咽癌组织中的低表达相呼应; 进一步研究, 发现过表达 miR-455-3p 可抑制鼻咽癌细胞的增殖、促进凋亡, 这是国内外首次发现 miR-455-3p 对鼻咽癌体外研究的细胞表型变化结果, 为 miR-455-3p 在鼻咽癌中的进一步研究提供依据, 也为 miR-455-3p 在鼻咽癌中的体外研究奠定理论基础; 深入研究, 证实了 miR-455-3p 可靶向负调控 TRIM27 的表达, 我们推测 miR-455-3p 对鼻咽癌细胞的功能可能与 TRIM27 具有一定的相关性。

TRIM27 在各种肿瘤细胞中高表达, TRIM27 的过表达有助于各种肿瘤的发展进展及耐药性^[21-22]。Ma 的研究报道 TRIM27 在卵巢浆液性癌细胞中高表达, 并且 TRIM27 表达的下调在体外和体内均抑制卵巢癌细胞的增殖^[23]。最近, Jiang 等^[24]在卵巢癌的研究中发现, TRIM27 在卵巢癌细胞和异种移植卵巢癌裸鼠中高表达, 抑制 TRIM27 可抑制癌细胞和裸鼠成瘤的进一步恶化, 产生这种作用与 TRIM27

正向的 miR-383-5p 的靶向调控相关。孟易禹等^[25]在鼻咽癌的研究中报道, TRIM27 的表达水平明显的升高, 下调 TRIM27 可抑制鼻咽癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 提示 TRIM27 在鼻咽癌中具有潜在的应用价值。本研究检测了人鼻咽癌细胞 5-8F、CNE-1 和鼻咽上皮细胞 NP69 中 TRIM27 的表达发现, TRIM27 在鼻咽癌中的表达明显升高, 且敲减 TRIM27 可抑制鼻咽癌细胞的增殖, 这均与孟易禹的研究结果相一致, 也再次验证了 TRIM27 在鼻咽癌中的体外调控功能; 除此之外, 还发现敲减 TRIM27 可促进鼻咽癌细胞的凋亡, 这是首次发现 TRIM27 对鼻咽癌细胞的凋亡调控作用, 为探索 TRIM27 在鼻咽癌细胞中的功能提供充分的理论依据; 深入研究发现, 过表达 TRIM27 可逆转 miR-455-3p 对鼻咽癌细胞增殖和凋亡的调控, 说明不仅 miR-455-3p 可靶向调控 TRIM27, 相反, TRIM27 也可逆向调控 miR-455-3p 的表达和功能。这些结果为鼻咽癌的基因治疗和靶向治疗提供了更充分的实验理论依据。

总之, miR-455-3p 抑制鼻咽癌细胞增殖并促进凋亡, 其机制与靶向 TRIM27 有关, 为鼻咽癌的治疗提供新靶点。

参考文献

- [1] SIEW SS, MARTINSEN JI, KJAERHEIM K, et al. Occupational exposure to wood dust and risk of nasal and nasopharyngeal cancer: a case-control study among men in four nordic countries-with an emphasis on nasal adenocarcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141 (12): 2430-2436.
- [2] TURATI F, ROSSI M, PELUCCHI C, et al. Fruit and vegetables and cancer risk; a review of southern European studies [J]. *Br J Nutr*, 2015, 113 (S2): S102-S110.
- [3] EDEFONTI V, NICOLUSSI F, POLESELE J, et al. Nutrient based dietary patterns and nasopharyngeal cancer: evidence from an exploratory factor analysis [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112 (3): 446-454.
- [4] VISHNOI A, RANI S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1509(1): 1-10.
- [5] HE Y, LIN J, KONG D, et al. Current state of circulating microRNAs as cancer biomarkers [J]. *Clin Chem*, 2015, 61 (9): 1138-1155.
- [6] CAO T, SHANNON M, HANDEL MA, et al. Mouse ret finger protein (rfp) proto-oncogene is expressed at specific stages of mouse spermatogenesis [J]. *Dev Genet*, 1996, 19(4): 309-320.
- [7] CAO T, BORDEN KL, FREEMONT PS, et al. Involvement of the rfp tripartite motif in protein-protein interactions and subcellular distribution [J]. *J Cell Sci*, 1997, 110 (Pt 14): 1563.
- [8] SKÁLOVÁ A, VANECEK T, URO CE, et al. Molecular profiling of salivary gland intraductal carcinoma revealed a subset of tumors harboring NCOA4-RET and novel TRIM27-RET fusions: a report of 17 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(11): 1445-1455.
- [9] ZHANG Y, FENG Y, JI D, et al. TRIM27 functions as an oncogene by activating epithelial-mesenchymal transition and p-AKT in colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2): 620-632.
- [10] KATO T, ENOMOTO A, WATANABE T, et al. TRIM27/MRTF-B-dependent integrin $\beta 1$ expression defines leading cells in cancer cell collectives [J]. *Cell Rep*, 2014, 7(4): 1156-1167.
- [11] 王瑾, 张梅君, 练梦竹, 等. miR-299-3p 靶向下调 TRIM27 表达抑制舌鳞状细胞癌细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(9): 983-988.
- [12] RUPAIMOOLE R, SLACK FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 203-222.
- [13] DEBNATH T, DEB N NC, KIM EK, et al. Role of phytochemicals in the modulation of miRNA expression in cancer [J]. *Food Funct*, 2017, 8(10): 3432-3442.
- [14] TUTAR L, TUTAR E, TUTAR Y. MicroRNAs and cancer; an overview [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2014, 15(5): 430-437.
- [15] MISHRA S, YADAV T, RANI V. Exploring miRNA based approaches in cancer diagnostics and therapeutics [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 98: 12-23.
- [16] LUJAMBIO A, LOWE SW. The microcosmos of cancer [J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 347-355.
- [17] GAO X, ZHAO H, DIAO C, et al. miR-455-3p serves as prognostic factor and regulates the proliferation and migration of non-small cell lung cancer through targeting HOXB5 [J]. *Bio Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 1074-1080.
- [18] LIU A, ZHU J, WU G, et al. Antagonizing miR-455-3p inhibits chemoresistance and aggressiveness in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 106.
- [19] ZHAN T, HUANG X, TIAN X, et al. Downregulation of MicroRNA-455-3p Links to Proliferation and Drug Resistance of Pancreatic Cancer Cells via Targeting TAZ [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 10(1): 215-226.
- [20] 花永虹, 胡巧英, 朴永锋, 等. 鼻咽癌相关成纤维细胞 miRNA 表达差异 [J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(6): 472-475.
- [21] ZOUMPOULIDOU G, BROCEÑO C, LI H, et al. Role of the tripartite motif protein 27 in cancer development [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(12): 941-952.
- [22] CAO TY, DUPREZ E, BORDEN KLB, et al. Ret finger protein is a normal component of PML nuclear bodies and interacts directly with PML [J]. *J Cell Sci*, 1998, 111 (10): 1319-1329.
- [23] MA Y, WEI Z, BAST RC, et al. Downregulation of TRIM27 expression inhibits the proliferation of ovarian cancer cells in vitro and in vivo [J]. *Lab Invest*, 2016, 96(1): 37-48.
- [24] JIANG J, XIE C, LIU Y, et al. Up-regulation of miR-383-5p suppresses proliferation and enhances chemosensitivity in ovarian cancer cells by targeting TRIM27 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109(1): 595-601.
- [25] 孟易禹, 王雪, 黄栋栋, 等. 沉默 TRIM27 基因对鼻咽癌 5-8F 细胞增殖、侵袭与迁移的影响 [J]. *中国病理生理学杂志*, 2017, 33(1): 53-59.

(收稿日期: 2020-09-07, 修回日期: 2020-10-25)