

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.015

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.015

miR-490-3p通过抑制TGF β R1基因表达进而抑制结肠癌细胞的转移和侵袭

王晓凤, 金红艳

(武汉科技大学附属武汉普仁医院肿瘤科, 武汉 430081)

[摘要] 目的: 研究miR-490-3p在结肠癌细胞(colorectal cancer cell, CRC)转移中的表现和生物功能, 及其调控作用机制。方法: 通过荧光定量PCR测定miR-490-3p在CRC细胞系的表达水平。细胞转染miR-490-3p以及shmiR-490-3p, 观察miR-490-3p的过表达或基因沉默对结肠癌细胞的转移能力是否有影响。miR-490-3p的分子靶标由双荧光素酶报告基因分析和免疫印迹技术进行实验认定。通过划痕实验, Transwell小室基质渗透实验对细胞迁移和侵袭能力进行鉴定。结果: miR-490-3p在CRC细胞系中显著低表达($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$, $n>3$)。过表达miR-490-3p显著降低CRC细胞株的细胞迁移和侵袭能力($P<0.01$, $n>3$)。miR-490-3p的基因沉默显著增加CRC细胞株的细胞迁移和侵袭能力($P<0.01$, $n>3$)。结肠癌细胞细胞系中过表达miR-490-3p显著降低TGF β R1的基因表达($P<0.001$, $n>3$), miR-490-3p基因沉默显著上调TGF β R1的基因表达($P<0.001$, $n>3$)。过表达miR-490-3p抑制TGF β R1的萤光素酶活性($P<0.001$, $n>3$), miR-490-3p基因沉默促进TGF β R1的萤光素酶活性($P<0.001$, $n>3$)。TGF β R1基因沉默减弱shmiR-490介导的细胞迁移和侵袭促进效应($P<0.01$, $n>3$)。结论: miR-490-3p通过抑制TGF β R1的基因表达从而抑制CRC细胞的转移。

[关键词] miR-490-3p; 结肠癌; 转移; 侵袭; TGF β R1

miR-490-3p inhibits colorectal cancer cell migration and invasion by suppressing TGF β R1 gene expression

WANG Xiaofeng, JIN Hongyan

(Department of Oncology, Wuhan Puren Hospital Affiliated Wuhan University of Science, Wuhan 430081, China)

Abstract **Objective:** To investigate the potential role of miR-490-3p on the regulation of colorectal cancer cell (CRC) migration and invasion, as well as the regulatory mechanism. **Methods:** The level of miR-490-3p and TGF β R1 in cells was measured by Real-time PCR. The cell migration and invasion was measured by wound healing experiment and Transwell invasion testing system. The protein level of TGF β R1 was measured by Western blot. The transfection of miR-490-3p mimics was used to make over-expression of miR-490-3p in the CRC cells. The transfection of lent-shmiR-490-3p was used to make gene silence of miR-490-3p in the gastric cells. **Results:** Gene expression of miR-490-3p was significantly inhibited in CRC cells ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$,

收稿日期 (Date of reception): 2016-01-28

通信作者 (Corresponding author): 金红艳, Email: zzh2016778@sina.com

$n>3$). Over-expression of miR-490-3p significantly inhibited the CRC cell migration and invasion ($P<0.01, n>3$). Gene silence of miR-490-3p simulated the CRC cell migration and invasion ($P<0.01, n>3$). Real-time PCR and western blot results indicated over-expression of miR-490-3p inhibited TGF β R1 gene expression ($P<0.001, n>3$), and gene silence of miR-490-3p stimulated TGF β R1 gene expression ($P<0.001, n>3$). Over-expression of miR-490-3p inhibited TGF β R1 derived luciferase activity ($P<0.001, n>3$), and gene silence of miR-490-3p stimulated TGF β R1 derived luciferase activity ($P<0.001, n>3$). The gene silencing of TGF β R1 significantly reduced the shmiR-490 induced promotion of CRC cell migration and invasion ($P<0.01, n>3$). **Conclusion:** MiR-490-3p inhibits colorectal cancer cell migration and invasion by suppressing TGF β R1 gene expression.

Keywords miR-490-3p; colorectal cancer; migration; invasion; TGF β R1

结肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的一种胃肠道恶性肿瘤和全球第三大癌症致死性疾病^[1]。90%的早期CRC可以通过手术治愈。然而,大部分病人往往在肿瘤晚期才确诊,进而影响预后^[2]。寻找CRC治疗新的作用靶点对提高CRC治疗效果具有重要的意义。

CRC的发生和进展中涉及多种致癌基因和抑制基因的表达异常^[3]。在过去的研究中,许多微小RNA(microRNAs, miRNAs)已经证明是肿瘤发生和发展过程中的关键调节因子^[4]。MiRNAs是一系列的范围由18~25 nt的小非编码单链RNA,在后转录水平通过部分互补绑定到靶标mRNA从而导致mRNA的降解以及翻译抑制。miRNAs精确调控着广泛的生物学行为,如细胞增殖、凋亡、迁移和免疫反应^[5-6]。目前已发现某些miRNA的表达失调对肿瘤的发生发展起到关键作用^[7]。miR-490-3p已被确证在卵巢癌、胃癌、肺癌、膀胱癌以及肝癌等癌症的发病过程中发挥重要作用^[8-13]。然而,miR-490-3p对结肠癌的发生发展是否存在调控作用目前尚未明确。因此,本研究着重探讨了miR-490-3p对结肠癌细胞的迁移和侵袭能力的调控作用,以及其具体调控机制。

1 材料与方法

1.1 试剂及仪器

DMEM培养基、胎牛血清(FBS)以及胰蛋白酶均购自美国Hyclone公司。TriZol购自美国Invitrogen公司。蛋白质免疫印迹所用的一抗包括: anti-TGF β R1和anti-GAPDH购自美国Santa Cruz公司, HRP标记的二抗购自英国Abcam公司。miR-490-3p mimics, si-TGF β R1, 以及scrambles均由上海吉玛公司定制合成,慢病毒lenti-shmiR490-3p由美国GeneCopoeia公司定制。转染试剂Liposome 2000以及Polybrene均购自美国Invitrogen

公司。实验仪器包括美国Thermo Scientific公司的CO₂恒温细胞培养箱, Bio Rad公司Mini Protean蛋白质电泳仪。

1.2 细胞培养和细胞转染

人类正常结肠表皮细胞系NCM460, 结肠癌细胞系HT29、SW620、SW480、HCT-15、LS174T、HCT116、LoVo以及DLD-1均采用DMEM培养基(添加10%胎牛血清以及抗生素)进行培养。细胞培养于37 °C、5% CO₂、饱和湿度的恒温细胞培养箱中。

1.3 RNA提取和荧光定量PCR

按照mirVana miRNA Isolation Kit(Ambion, 美国)说明书,从培养细胞中提取总mirRNA。然后按照TaqMan miRNA reverse transcription kit (ABI, 美国)说明书,从5 ng的总miRNA逆转录合成cDNA。所得产物按照miRNA-specific TaqMan MiRNA Assay Kit (ABI, 美国)说明书,在ABI 7500实时定量PCR仪中,以U6小核RNA作为内参,量化miR-490-3p的表达水平。为测量TGF β R1的mRNA水平,按照Trizol reagent(Invitrogen, 美国)说明书提取总RNA,将所得的RNA使用ImPron-II反转录系统(Roche, 美国)逆转录。使用SYBR Green PCR master mix试剂(Roche, 美国)在ABI 7500实时PCR仪中进行荧光实时定量PCR。选取的引物如下: TGF β R1(正向引物: 5'-ACGGCGTTACAGTGTCTCTG-3'; 反向引物: 5'-GCACATACAAACGGCCTATCTC-3'); β -actin基因作为内参(正向引物: 5'-TGGCACCCAGCACAATGAA-3'; 反向引物: 3'-CTAAGTCATAGTCCGCTAGA AGCA-5')。

1.4 细胞转染

LS174T以及HCT116细胞分别种植于12孔板,细胞数为 1×10^5 细胞/孔。细胞孵育12 h后(细

胞约占培养孔面积30%~50%)进行转染。siRNA (50 nM)使用Lipofectamine 2000试剂(Invitrogen, 美国)进行转染, 根据试剂使用说明进行具体操作, 最终转染浓度为20 nM。shmiR-490-3p以及对应的病毒空载体均采用5 μ g/mL Polybrene转染试剂进行转染, 根据试剂使用说明进行具体操作。

1.5 划痕实验

将细胞用DMEM(含有10%FBS)培养在六孔板上, 待细胞融合后, 用sterile pipette枪头沿直线用力划直线。划痕后0~24 h, 分别在不同时间点用反转的Olympus IX50显微镜通过10 \times 物镜和Image-Pro Plus软件捕获和记录细胞迁移的图像。

1.6 Transwell 小室基质渗透实验

2 \times 10⁴个检测细胞种在Transwell小室的碳酸磷脂表面, 上室BioCoat TM包被Matrigel基质胶(BD Biosciences, San Jose, 美国), 37 $^{\circ}$ C培养细胞24 h, 取出上层小室, 将膜下面的侵袭细胞与1%多聚甲醛混合, 用0.2%(w/v)结晶紫溶液染色15 min。用显微镜计数进入膜下的细胞量, 随机取10个视野, 取平均值。每组实验重复3次。

1.7 蛋白质印迹

蛋白质印迹检测根据以前文献^[14]描述进行操作, 使用anti-TGF β 1一抗(Abcam, Cambridge, 美国)以及anti-GAPDH一抗(Sigma, Saint Louis, 美国)。用软件ImageJ(广泛用于对比琼脂凝胶或蛋白质印迹的条带密度), 测量蛋白质印迹相关条带密度, 用样本T1^[15]进行标准化。

1.8 统计学处理

采用Graphpad 6.0统计作图软件, 计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组均数采用 t 检验, 配对的两组均数采用配对 t 检验, 多组均数比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 miR-490-3p 在 CRC 细胞系中低表达

通过荧光定量PCR方法对miR-490-3p的mRNA水平进行定量分析。如图1所示, 相比于对照组人类正常结肠表皮细胞系NCM460, 多个结肠癌细胞系中miR-490-3p出现低表达。具体包括HT29 ($P<0.05$, $n>3$), HCT116 ($P<0.01$, $n>3$), LS174T

($P<0.01$, $n>3$), SW480 ($P<0.001$, $n>3$), HCT-15 ($P<0.001$, $n>3$), LoVo ($P<0.001$, $n>3$), 以及SW620 ($P<0.001$, $n>3$)。

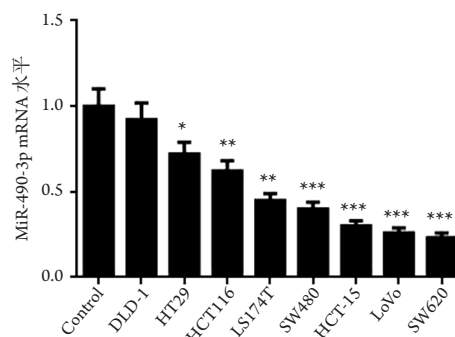


图1 miR-490-3p在结肠癌细胞系中低表达, 包括HT29 ($*P<0.05$, $n>3$), HCT116 ($**P<0.01$, $n>3$), LS174T ($**P<0.01$, $n>3$), SW480 ($***P<0.001$, $n>3$), HCT-15 ($***P<0.001$, $n>3$), LoVo ($***P<0.001$, $n>3$), 以及SW620 ($***P<0.001$, $n>3$)

Figure 1 The decrease of miR-490-3p gene expression in colorectal cancer cells, the gene expressions were measured in cells include: HT29 ($*P<0.05$, $n>3$), HCT116 ($**P<0.01$, $n>3$), LS174T ($**P<0.01$, $n>3$), SW480 ($***P<0.001$, $n>3$), HCT-15 ($***P<0.001$, $n>3$), LoVo ($***P<0.001$, $n>3$), and SW620 ($***P<0.001$, $n>3$)

2.2 过表达 miR-490-3p 抑制 CRC 细胞系的迁移和侵袭

通过对两种CRC细胞系LS174T以及HCT116进行miR-490-3p过表达, 观察过表达miR-490-3p对CRC细胞的迁移和侵袭能力的影响。如图2A-B所示, 划痕实验显示, 24 h的细胞培养后, miR-490-3p过表达组表现出显著降低的划痕修复, 相比scramble组具有显著性差异($P<0.01$, $n>3$)。如图2C-D所示, 通过Transwell实验, 我们发现miR-490-3p过表达组的细胞侵袭能力出现显著下降 ($P<0.01$, $n>3$)。

2.3 miR-490-3p 基因沉默促进 CRC 细胞的迁移和侵袭

通过对两种CRC细胞系LS174T以及HCT116进行miR-490-3基因沉默, 观察miR-490-3p基因沉默对CRC细胞的迁移和侵袭能力的影响。如图3A-B所示, 划痕实验显示, 24 h的细胞培养后, miR-490-3p基因沉默组划痕修复能力显著增加, 相比vector组具有显著性差异($P<0.01$, $n>3$)。如

图3C-D所示, 通过Transwell实验, 我们发现miR-490-3p基因沉默组的细胞侵袭能力出现显著上升($P<0.01$, $n>3$)。

2.4 miR-490-3p 抑制 TGF β R1 基因表达

进一步探索miR-490-3p对CRC细胞的具体调控机制。由于TGF- β 信号通路对CRC细胞的迁移和侵袭能力具有重要的促进调控作用^[16]。因此, 假设miR-490-3p对CRC细胞的TGF- β 信号通路具有抑制效应。本实验分别在miR-490-3p过表达和基因沉默的CRC细胞系中验证TGF- β 信号通路相关基因的表达情况。如图4A所示, 通过荧光定量PCR实验发现, 在miR-490-3p过表达的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGF- β 信号通路的关键因子TGF β R1的基因表达显著下调($P<0.001$, $n>3$)。

在miR-490-3p基因沉默的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGF- β 信号通路的关键因子TGF β R1的基因表达显著上调($P<0.001$, $n>3$)。如图4B所示, 通过蛋白质免疫印迹实验, 我们进一步印证了在miR-490-3p过表达的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGFBR1蛋白表达显著下调。在miR-490-3p基因沉默的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGFBR1蛋白表达显著上调。如图4C所示, 我们进一步通过荧光素酶报告基因系统探讨miR-490-3p是否能直接调控TGF β R1的基因表达。实验结果显示, 在miR-490-3p过表达的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGFBR1介导的荧光素酶活性显著下调($P<0.001$, $n>3$)。在miR-490-3p基因沉默的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGF β R1介导的荧光素酶活性显著上调($P<0.001$, $n>3$)。

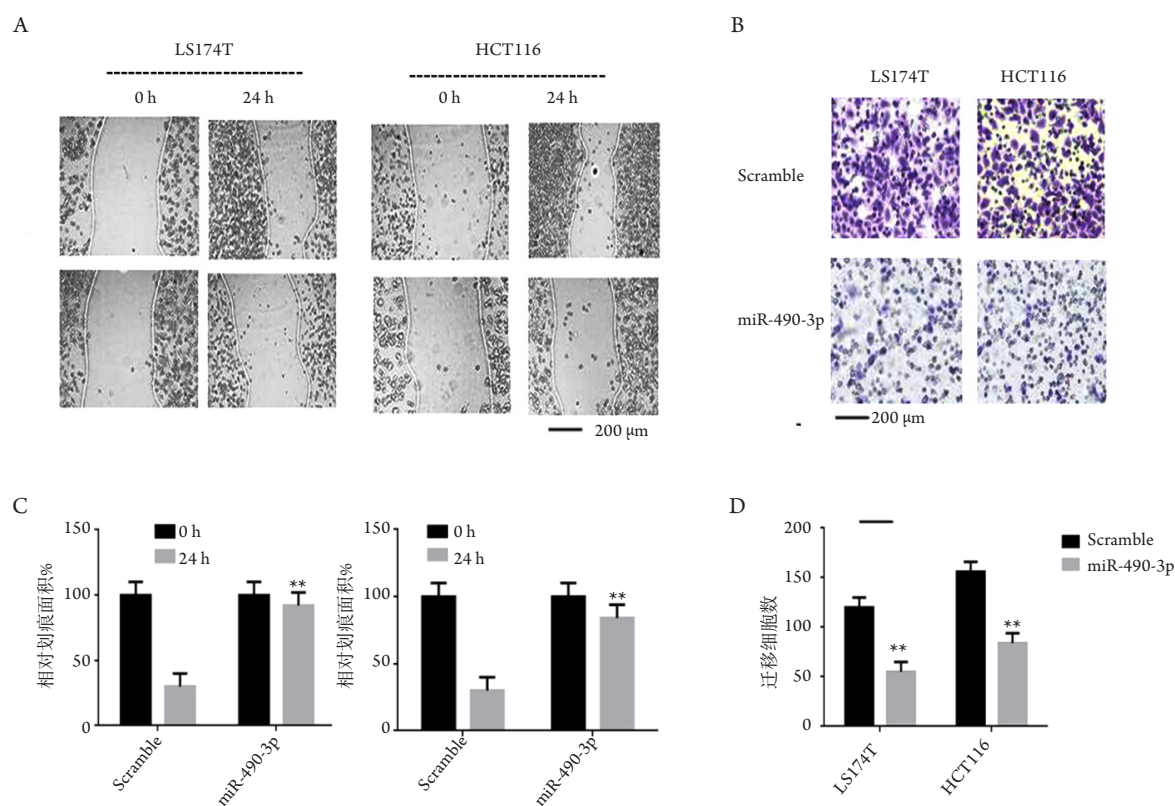


图2 过表达miR-490-3p 抑制CRC细胞系的转移和侵袭

Figure 2 The over-expression of miR-490-3p inhibited cell migration and invasion of colorectal cancer cells

(A-B)划痕实验显示, miR-490-3p过表达组表现出显著降低的划痕修复($**P<0.01$, $n>3$); (C-D)通过Transwell实验显示, miR-490-3p过表达组的细胞侵袭能力出现显著下降($**P<0.01$, $n>3$)。

(A-B) The wound healing experiment indicated that wound healing abilities were reduced by miR-490-3p over-expression ($**P<0.01$, $n>3$); (C-D) the Transwell experiment indicated that the cell invasion abilities were reduced by miR-490-3p over-expression ($**P<0.01$, $n>3$).

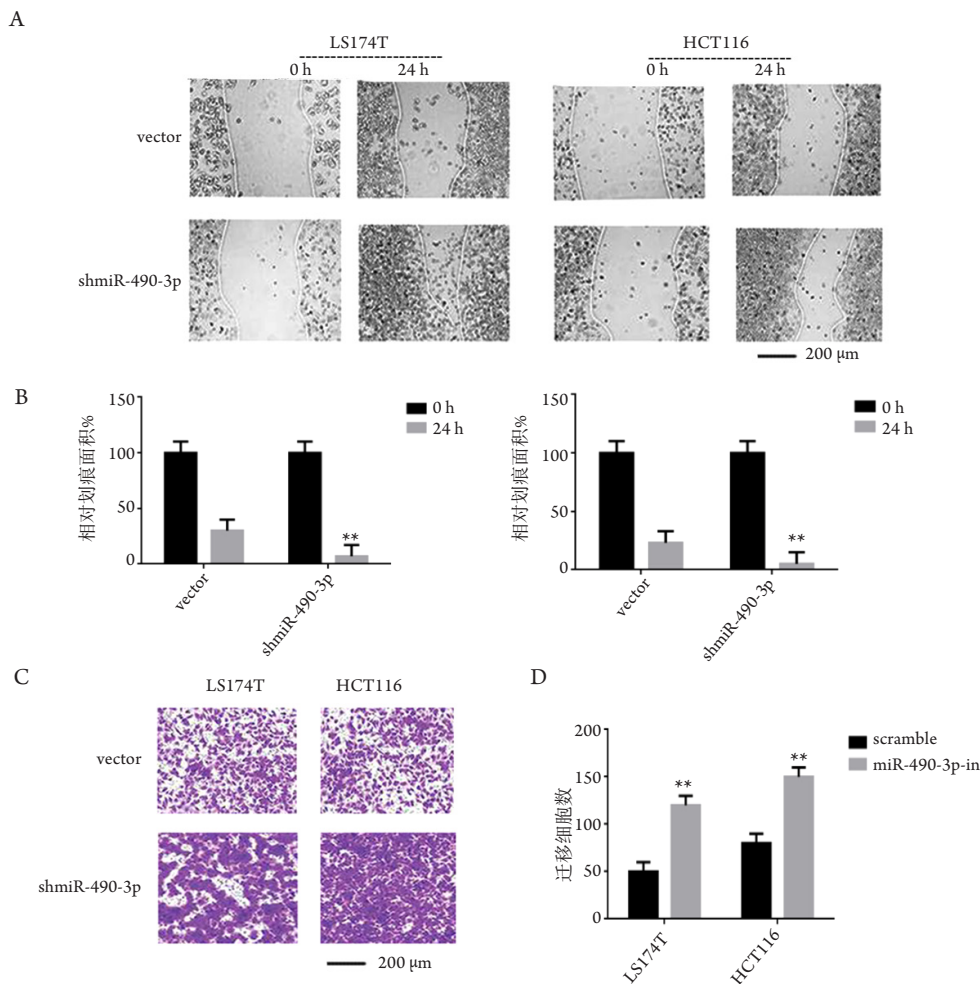


图3 miR-490-3p 基因沉默促进CRC细胞的迁移和侵袭

Figure 3 The gene silencing of miR-490-3p stimulated cell migration and invasion of colorectal cancer cells

(A-B) 划痕实验显示, miR-490-3p 基因沉默组表现出显著增强的划痕修复 (** $P < 0.01$, $n > 3$); (C-D) 通过Transwell实验显示miR-490-3p 基因沉默组的细胞侵袭能力出现显著上升 (** $P < 0.01$, $n > 3$)。

(A-B) The wound healing experiment indicated that wound healing abilities were stimulated by miR-490-3p over-expression (** $P < 0.01$, $n > 3$); (C-D) the Transwell experiment indicated that the cell invasion abilities were stimulated by miR-490-3p over-expression (** $P < 0.01$, $n > 3$).

2.5 TGF β R1 基因沉默减弱 shmiR-490-3p 介导的 CRC 细胞迁移和侵袭效应

在证明了miR-490-3p对TGF β R1基因的直接抑制作用后, 进一步鉴定该抑制效应是否对CRC细胞的迁移和侵袭产生作用。首先, 通过siRNA技术对TGF β R1基因进行沉默。如图5A所示, 运用免疫印迹技术, 发现si-TGF β R1组HCT116细胞其TGF β R1

蛋白质水平显著下降。在此基础上, 对HCT116细胞的迁移和侵袭能力进行鉴定。如图5B所示, 尽管shmiR-490-3p显著促进HCT116细胞的迁移, 然而, 在si-TGF β R1处理下, 该效应受到显著减弱 ($P < 0.01$, $n > 3$)。如图5C所示, 尽管shmiR-490-3p显著促进HCT116细胞的侵袭, 然而, 在si-TGF β R1处理下, 该效应同样受到显著减弱 ($P < 0.01$, $n > 3$)。

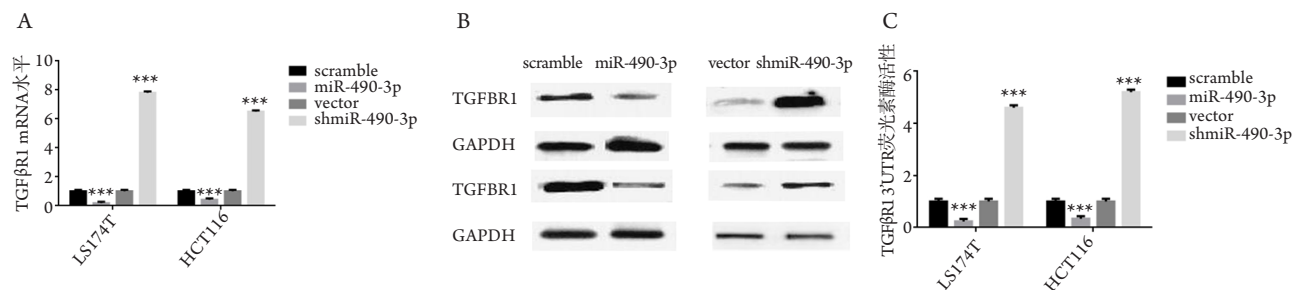


图4 miR-490-3p抑制TGFβR1基因表达

Figure 4 MiR-490-3p inhibited the gene expression of TGFβR1

(A) 荧光定量PCR实验显示在miR-490-3p过表达的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGFβR1的基因表达显著下调 (** $P < 0.001$, $n > 3$)。在miR-490-3p基因沉默的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGFβR1的基因表达显著上调 (** $P < 0.001$, $n > 3$)。 (B) 蛋白质免疫印迹实验进一步印证了在miR-490-3p过表达的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGFβR1蛋白表达显著下调。在miR-490-3p基因沉默的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGFβR1蛋白表达显著上调。 (C) 在miR-490-3p过表达的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGFβR1的3' UTR介导的荧光素酶活性显著下调 (** $P < 0.001$, $n > 3$)。在miR-490-3p基因沉默的CRC细胞系LS174T以及HCT116中, TGFβR1介导的3' UTR荧光素酶活性显著上调 (** $P < 0.001$, $n > 3$)。

(A) Real-time PCR indicated that the over-expression of miR-490-3p decreased gene expression of TGFβR1 in LS174T and HCT116 cells (** $P < 0.001$, $n > 3$); the gene silence of miR-490-3p stimulated gene expression of TGFβR1 in LS174T and HCT116 cells (** $P < 0.001$, $n > 3$). (B) Western blot results indicated that the over-expression of miR-490-3p decreased protein level of TGFβR1 in LS174T and HCT116 cells; the gene silence of miR-490-3p stimulated gene expression of TGFβR1 in LS174T and HCT116 cells. (C) Luciferase assay indicated that the over-expression of miR-490-3p decreased the TGFβR1 3' UTR induced luciferase activity in LS174T and HCT116 cells (** $P < 0.001$, $n > 3$); the gene silence of miR-490-3p stimulated the TGFβR1 3' UTR induced luciferase activity of TGFβR1 in LS174T and HCT116 cells (** $P < 0.001$, $n > 3$).

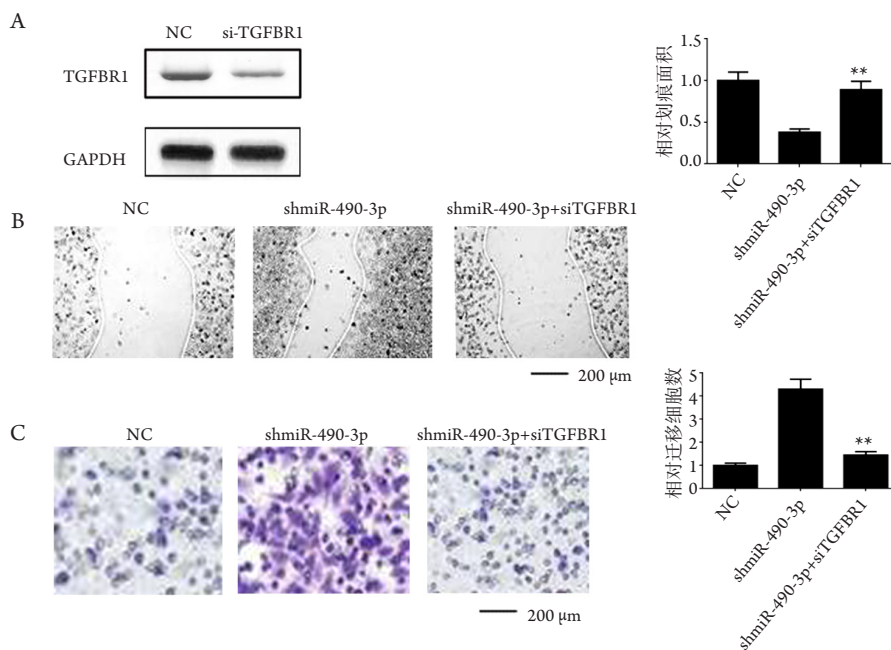


图5 TGFβR1基因沉默减弱shmiR-490-3p介导的CRC细胞迁移和侵袭效应

Figure 5 The gene silencing of TGFβR1 reduced shmiR-490-3p induced promotion of CRC cell migration and invasion

(A) si-TGFβR1显著降低TGFβR1的蛋白质水平; (B) si-TGFβR1显著减弱shmiR-490-3p介导的HCT116细胞迁移促进效应 (** $P < 0.01$, $n > 3$); (C) si-TGFβR1显著减弱shmiR-490-3p介导的HCT116细胞侵袭促进效应 (** $P < 0.01$, $n > 3$)。

(A) si-TGFβR1 reduced the protein level of TGFβR1; (B) si-TGFβR1 reduced shmiR-490-3p induced promotion of HCT116 cell migration (** $P < 0.01$, $n > 3$); (C) si-TGFβR1 reduced shmiR-490-3p induced promotion of HCT116 cell invasion (** $P < 0.01$, $n > 3$).

3 讨论

人类的miR-490-3p基因位于第17号染色体[136903167-136903294(+), GRCh38], 该基因在哺乳动物之间高度保守, 表明它在进化过程中高度保守, 可能在生理活性中具有基本和关键的功能^[15]。然而, 关于miR-490-3p的研究目前仍然非常有限。近期的研究揭示了miR-490-3p与相关疾病, 特别是各种类型的癌症之间的关系。MiR-490-3p可能是卵巢癌^[8]、胃癌^[9]和肺癌细胞^[10]的生长抑制基因, 但相反它可能是肝癌的致癌因素^[12]。这样的双面生物功能在许多miRNA中都有发现, 例如miR-503-5p^[2,17-18]等。在近期的大范围临床样本基因筛选中发现miR-490-3p与CRC具有一定的相关性^[13], 然而, miR-490-3p在CRC的发生发展过程中的具体作用依然未知。本研究着重探讨了miR-490-3p对CRC细胞的迁移和侵袭能力的调控作用及其作用机制。

通过对多种CRC细胞系, 包括HT29、SW620、SW480、HCT-15、LS174T、HCT116、LoVo以及DLD-1进行研究, 结果显示, 相比于正常的结肠上皮细胞, 在CRC细胞系中, miR-490-3p的基因表达量显著降低。该证据预示了miR-490-3p与CRC之间具有相关性。通过对LS174T和HCT116细胞进行miR-490-3p的过表达, 我们发现miR-490-3p的过表达的CRC细胞, 其迁移能力显著下降。同时, 其细胞侵袭能力同样显著降低。通过对LS174T和HCT116细胞进行miR-490-3p的基因沉默, 我们发现miR-490-3p基因沉默的CRC细胞, 其迁移能力显著上升。同时, 其细胞侵袭能力同样显著上升。综合上述实验证据, 我们认为miR-490-3p能显著抑制CRC细胞的迁移和侵袭。在前人研究中^[19]发现, miR-490-3p在子宫内膜癌中为一个抑癌基因, 在内膜癌中下调表达, 其通过靶向抑制TGF α 引起生物学效应, 过表达miR-490-3p可抑制细胞增殖, 诱导G1期阻滞, 促进凋亡, 抑制侵袭和迁移。在骨肉瘤中, miR-490-3p下调表达, 外源性上调miR-490-3p的表达抑制细胞增殖, 诱导细胞周期G1期阻滞, 促进凋亡, 抑制肿瘤发生^[20]。本研究结果与前人类似。

已有研究^[16]表明, 在肿瘤发生的早期阶段TGF- β 信号抑制细胞周期G1/S转变, 但在晚期阶段促进细胞迁移和入侵。因此, TGF- β 信号对CRC细胞的迁移和侵袭功能具有重要促进作用。基于这一事实, 推测miR-490-3p可能通过调控TGF- β 信号从而抑制CRC细胞的迁移和侵袭。TGF β R1蛋

白质是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶膜。当结合到TGF- β 它形成一个符合II型TGF- β 受体的杂聚肽, 从细胞表面转导TGF- β 信号到细胞质中。因此, TGF β R1蛋白是TGF- β 信号通路中重要元件。通过荧光定量PCR实验发现, miR-490-3p过表达能显著下调TGF β R1的mRNA水平, 与此相反, miR-490-3p基因沉默能显著上调TGF β R1的mRNA水平。蛋白质免疫印迹实验显示, miR-490-3p过表达能显著下调TGF β R1的蛋白质水平, 与此相反, miR-490-3p基因沉默能显著上调TGF β R1的蛋白质水平。因此, miR-490-3p显著抑制TGF β R1的基因表达。通过荧光素酶实验, 发现miR-490-3p能显著抑制TGF β R1 3'UTR介导的荧光素酶活性。因此, 本研究认为miR-490-3p能直接调控TGF β R1的基因表达, TGF β R1是miR-490-3p的直接作用靶点。通过对TGF β R1在HCT116细胞进行基因沉默, 我们进一步确证了TGF β R1的基因沉默能显著减弱shmiR-490-3p所带来的HCT116细胞迁移与侵袭促进效应。因此, miR-490-3p对TGF β R1的表达抑制作用是它能抑制CRC细胞迁移和侵袭的重要原因。所以, miR-490-3p通过抑制TGF β R1的基因表达, 从而抑制CRC细胞的迁移和侵袭。

本研究发现了CRC细胞迁移与侵袭的调控新机制, 为CRC发病机制的研究提供了新的线索, 并加深了对CRC发病机制的理解。miR-490-3p可能成为CRC诊断的一种潜在的生物标记物, 并且可能成为CRC治疗的新靶标。

参考文献

1. Purushotham AD, Lewison G, Sullivan R. The state of research and development in global cancer surgery[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 427-432.
2. Chong Y, Zhang J, Guo X, et al. MicroRNA-503 acts as a tumor suppressor in osteosarcoma by targeting L1CAM[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114585.
3. Agüero F, Murta-Nascimento C, Gallén M, et al. Colorectal cancer survival: results from a hospital-based cancer registry[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2012, 104(11): 572-577.
4. Sameer AS. Colorectal cancer: molecular mutations and polymorphisms[J]. *Front Oncol*, 2013, 3: 114.
5. Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor?[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(3-4): 369-378.
6. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.

7. Ambros V. The functions of animal microRNAs[J]. *Nature*, 2004, 431(7006): 350-355.
8. Xuan Y, Yang H, Zhao L, et al. MicroRNAs in colorectal cancer: small molecules with big functions[J]. *Cancer Lett*, 2015, 360(2): 89-105.
9. Chen S, Chen X, Xiu YL, et al. MicroRNA-490-3P targets CDK1 and inhibits ovarian epithelial carcinoma tumorigenesis and progression[J]. *Cancer Lett*, 2015, 362(1): 122-130.
10. Shen J, Xiao Z, Wu WK, et al. Epigenetic silencing of miR-490-3p reactivates the chromatin remodeler SMARCD1 to promote *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(4): 754-765.
11. Li W, Guo F, Wang P, et al. miR-221/222 confers radioresistance in glioblastoma cells through activating Akt independent of PTEN status[J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14(1): 185-195.
12. Li S, Xu X, Xu X, et al. MicroRNA-490-5p inhibits proliferation of bladder cancer by targeting c-Fos[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(4): 976-981.
13. Zhang LY, Liu M, Li X, et al. miR-490-3p modulates cell growth and epithelial to mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by targeting endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment protein 3 (ERGIC3)[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(6): 4035-4047.
14. Schindelin J, Rueden CT, Hiner MC, et al. The ImageJ ecosystem: An open platform for biomedical image analysis[J]. *Mol Reprod Dev*, 2015, 82(7-8): 518-529.
15. Altuvia Y, Landgraf P, Lithwick G, et al. Clustering and conservation patterns of human microRNAs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(8): 2697-2706.
16. Papageorgis P. TGF β signaling in tumor initiation, epithelial-to-mesenchymal transition, and metastasis[J]. *J Oncol*, 2015, 2015: 587193.
17. Ide S, Toiyama Y, Shimura T, et al. MicroRNA-503 promotes tumor progression and acts as a novel biomarker for prognosis in oesophageal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(3): 1447-1451.
18. Yang Y, Liu L, Zhang Y, et al. MiR-503 targets PI3K p85 and IKK- β and suppresses progression of non-small cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(7): 1531-1542.
19. Sun KX, Chen Y, Chen S, et al. The correlation between microRNA490-3p and TGF α in endometrial carcinoma tumorigenesis and progression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 9236-9249.
20. Liu W, Xu G, Liu H, et al. MicroRNA-490-3p regulates cell proliferation and apoptosis by targeting HMGA2 in osteosarcoma[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(20 Pt B): 3148-3153.

本文引用: 王晓凤, 金红艳. miR-490-3p通过抑制TGF β R1基因表达进而抑制结肠癌细胞的转移和侵袭[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(5): 606-613. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.015

Cite this article as: WANG Xiaofeng, JIN Hongyan. miR-490-3p inhibits colorectal cancer cell migration and invasion by suppressing TGF β R1 gene expression[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2016, 36(5): 606-613. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.05.015