

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.001

• 基础研究 •

MiR-1-3p 通过抑制 CAPRN1 调控胰腺癌发生发展 *

杨晴晴¹ 曹婉悦² 赵秋燕³ 贾雪冰¹ 陈立晓^{4Δ}

(1 上海交通大学附属第一人民医院肿瘤科 上海 201600; 2 上海交通大学附属第一人民医院甲乳外科 上海 201600;

3 上海交通大学附属第一人民医院消化科 上海 201600; 4 上海交通大学附属第一人民医院耳鼻喉头颈外科 上海 201600)

摘要 目的:探讨 miR-1-3p 在胰腺癌发生发展中的分子机制。**方法:**以 MIA-PaCa-2, SW 1990 为研究目标,通过 qRT-PCR 技术检测 miR-1-3p 的表达量,利用 TargetScan 和 miRDB 数据库预测 miR-1-3p 的下游靶基因及结合位点,并通过构建双荧光素酶报告基因,进一步确认 miR-1-3p 与靶基因的结合。利用 CCK8 细胞增殖实验及平板克隆形成实验检测过表达 miR-1-3p 及敲低 CAPRN1 对细胞增殖的作用;利用流式检测细胞周期;利用蛋白质免疫印迹方法检测 miR-1-3p 对 CAPRN1 及其下游基因的影响;通过流式来确认,过表达 miR-1-3p 及敲减 CAPRN1 基因对细胞周期的影响。**结果:**miR-1-3p 在胰腺癌细胞 MIA-PaCa-2, SW 1990 中低表达;miR-1-3p 直接与 CAPRN1 的 3'-untranslated region (3'-UTR) 结合;过表达 miR-1-3p 或抑制 CAPRN1 基因的表达可明显抑制胰腺癌细胞的增殖能力,同时也产生细胞周期阻滞。**结论:**miR-1-3p 通过抑制 CAPRN1 基因表达,而产生细胞周期阻滞进而抑制胰腺癌细胞的增殖能力。

关键词:miR-1-3p; CAPRN1; 细胞周期; 胰腺癌**中图分类号:**R-33; R576; R735.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)18-3401-07

MiR-1-3p Regulates the Development of Pancreatic Cancer via Inhibiting CAPRN1*

YANG Qing-qing¹, CAO Wan-yue², ZHAO Qiu-yan³, JIA Xue-bing¹, CHEN Li-xiao^{4Δ}

(1 Department of Oncology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 201600, China;

2 Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 201600, China;

3 Department of Gastroenterology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 201600, China;

4 Department of Otolaryngology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 201600, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the molecular mechanism of mir-1-3p in the development and progression of pancreatic cancer.

Methods: With MIA-PACA-2 and SW 1990 as the research target, the expression level of mir-1-3p was detected by qRT-PCR technology, and the downstream target genes and binding sites of mir-1-3p were predicted by TargetScan and miRDB databases, and the double luciferase reporter gene was constructed, the binding of miR-1-3p to target genes was further confirmed. CCK8 cell proliferation assay and plate clonal formation assay were used to detect the effects of overexpression of miR-1-3p and knockdown CAPRN1 on cell proliferation. Western blot was used to detect the effect of miR-1-3p on CAPRN1 and its downstream genes. Finally, the effects of miR-1-3p overexpression and CAPRN1 knockdown on cell cycle were confirmed by flow cytometry. **Results:** In pancreatic cancer cells MIA-PACA-2, SW 1990, miR-1-3p was low in mRNA level. Mir-1-3p directly binds to the 3'-untranslated region (3'-UTR) of CAPRN1. Overexpression of miR-1-3p or inhibition of CAPRN1 gene expression can significantly inhibit the proliferation of pancreatic cancer cells, and also induce cell cycle arrest. **Conclusion:** MiR-1-3p inhibits the proliferation of pancreatic cancer cells by inhibiting the expression of CAPRN1 gene, resulting in cell cycle arrest.

Key words: MiR-1-3p; CAPRN1; Cell cycle; Pancreatic cancer**Chinese Library Classification (CLC):** R-33; R576; R735.9 **Document code:** A**Article ID:** 1673-6273(2022)18-3401-07

前言

胰腺癌是发达国家五种最常见的癌症死亡原因之一。胰腺

癌的发病率及死亡率很高,90%的胰腺癌是腺癌,10%的患者有家族倾向^[1]。胰腺癌早期无症状,难以发现,侵袭性强,可迅速扩散到周围器官^[2]。尽管近年来胰腺癌的检测和治疗有了一定的

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81800893)

作者简介:杨晴晴(1995-),女,硕士研究生,研究方向:肿瘤表观遗传,E-mail: 2938693859@qq.com

Δ 通讯作者:陈立晓(1987-),男,医师,研究方向:头颈肿瘤,E-mail: chenlixiao1201@163.com

(收稿日期:2022-03-12 接受日期:2022-04-07)

进展,但其5年生存率仍然很低,并在近40年里没有明显变化^[3]。到目前为止,尽管已经确定了某些风险因素,如吸烟、肥胖、基因、糖尿病、饮食和缺乏运动^[4,5],但胰腺癌的发病机制尚不清楚。

MicroRNAs (miRNAs)是一种保守的小非编码RNA,通过与靶基因3'UTR的不完全互补结合负向调节基因表达,可作为翻译抑制分子。miRNA可以影响许多生物学过程,如细胞增殖、侵袭、转移、分化、代谢和凋亡^[6,7]。miRNA-1(主要指miR-1-3p)是所谓myomiRs的肌肉特异性miR-1家族成员,在心肌和骨骼肌的发育中发挥重要作用;同时miR-1-3p在肿瘤的发生发展中也扮演重要角色,miR-1-3p可抑制E2F5和PFTK1调控前列腺癌细胞的侵袭^[8]。miR-1-3p也可通过抑制C-MET信号和上皮-间质转化(EMT),增加肺癌细胞对吉非替尼耐药的敏感性^[9]。在肝癌中,miR-1-3p通过靶向结合SRY(性别决定区Y)-box 9(SOX9)抑制肝癌的增殖^[10]。在食管癌中,miR-1-3p通过转移相关肺腺癌转录t1(MALAT1)抑制肿瘤生长和上皮间质转化^[11]。然而,miR-1-3p在胰腺癌中的具体机制尚不清楚。

细胞周期相关蛋白(CAPRIN1)是一种新的高度保守的与细胞周期相关的细胞质磷蛋白。该基因位于人类11号染色体(11p13)的长臂上,编码一个709个氨基酸的蛋白质,分子量为116 kDa^[12-14]。CAPRIN1参与多种细胞类型的细胞增殖和迁移,可直接或选择性地与MYC和CCND2 RNA结合,并且抑制CAPRIN1可导致细胞增殖速度减慢和细胞G1期延长^[15]。在前列腺癌中,CAPRIN1的上调提高了癌细胞存活和多西紫杉醇耐药^[16]。大多数关于该蛋白在癌症中的研究都与MicroRNAs(miRNAs)家族有关。在肝癌中,过表达miR-621可抑制CAPRIN1的表达,诱导细胞周期阻滞至G1期,从而抑制肝癌细胞的增殖^[17]。micro-199a-5P可通过靶向CAPRIN1抑制结直肠癌细胞的生长^[18,19]。miR-223通过直接靶向CAPRIN1抑制癌细胞的增殖和侵袭;同时,miR-223和CAPRIN1的表达水平可用于预测乳腺癌患者的癌症状态^[20]。然而,该蛋白是否在胰腺癌的发生发展中发挥作用尚未见报道。

miR-1-3p在胰腺癌的研究甚少,其作用机理也不得而知,本课题主要了解和阐明miR-1-3p调控胰腺癌进展的分子机制,为更精确指导临床上胰腺癌的治疗提供新的依据。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

从ATCC细胞库购入细胞株HEK293T和人类胰腺癌细胞株PANC-1、MIA PaCa-2、SW 1990和胰腺正常细胞系HPDE6-C7,上述细胞采用DMEM高糖培养基培养,并加入10%胎牛血清和1%青霉素链霉素,放入37℃、5% CO₂细胞培养箱进行培养。

1.2 质粒转染

用慢病毒载体构建质粒LV-hsa-miR-1-3p(pre-miR-1-3p)、LV-hsa-miR-1-3p-NC(miR-1-3p-NC)、LV-CAPRIN1、LV-CAPRIN1-NC及Control-shRNA和CAPRIN1-shRNA,并采用Lipofectamine 2000转染试剂按照标准方案转染HEK293T中。用加8 μg/mL聚苯乙烯的病毒感染胰腺癌细胞。选择转染后稳定的细胞株,使用2 μg/mL的嘌呤霉素及潮霉素进行筛选。

1.3 RNA的提取及实时qRT-PCR分析

总RNA采用Trizol试剂按照厂家说明提取。用TaqMan RT reagent Kit逆转录cDNA。应用Quantitative SYBR Green PCR Kit对Applied Biosystems 7500 System进行定量PCR,以GAPDH基因表达量作为内源性对照。结果经2% DNA琼脂糖凝胶电泳显示。引物序列:

Hsa-miR-1-3p: F- GCGCGTGGGAATGTAAAGAAGT, R- AGTGCAGGGTCCGAGGTATT

Hsa-U6: F- GCTCGCTTCGGCAGCACATATAC, R- AGTGCAGGGTCCGAGGTATT。

1.4 细胞增殖实验

采用细胞计数试剂盒-8(CCK-8)法检测细胞增殖。将不同的被感染的胰腺癌细胞接种于96孔板中。24小时后开始用含10% CCK8的新鲜细胞培养基代替100 μL的细胞营养培养基。细胞再孵育2-4小时,然后在酶标仪中以450 nm的波长读取吸光度。每天检测一次,连续检测7天。

1.5 克隆形成实验

克隆形成实验中,500个细胞接种在6孔板上,培养14天。然后用4%多聚甲醛固定液固定细胞20分钟,再用5%结晶紫染色液染色20分钟。最后,计数可见克隆以评估细胞增殖情况。

1.6 蛋白质印迹分析

将胰腺组织和细胞系的蛋白质按分子量分别在8%的SDS-PAGE凝胶上分离,然后转移到PVDF膜上。将膜与适当的一抗和辣根过氧化物酶偶联的二抗在4℃孵育一夜。GAPDH被用作内部对照。

1.7 流式细胞学技术

转染细胞接种于6孔板,消化后用70%乙醇在4℃固定过夜。用500 μL PBS清洗细胞后,用500 μL PI染色液对细胞进行染色30分钟。然后,用BD Accuri® C6流式细胞仪对染色后的细胞进行分析。用BD C6软件分析细胞在G1期、S期和G2/M期的比例。

1.8 双荧光素酶报告基因实验

TargetScan7.2和miRDB预测了miR-1-3p在CAPRIN1 3'UTR中的潜在结合位点。构建CAPRIN1 3'UTR野生型(WT)和突变型(MUT)质粒。我们在转染前一天将每孔5×10⁵个细胞植入24孔板中。然后,使用Lipofectamine 3000将荧光素酶报告质粒与miR-1-3p mimic和miR-1-3p-NC共转染。转染6h后更换培养基。转染24h后,采用双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测荧光素酶活性。

1.9 统计分析

采用SPSS 23.0统计软件进行统计学分析。数据以集落形成和细胞增殖三个独立实验的平均值±SEM表示。数据表示为细胞存活试验的平均值 $\bar{x} \pm SD$ (n=6)。采用Kaplan-Meier检验分析生存率。采用配对t检验、 χ^2 检验和方差分析(ANOVA)评价差异有统计学意义(*, P<0.05; **, P<0.01; ***, P<0.001, ns:不显著)。

2 结果

2.1 MiR-1-3p可抑制胰腺癌细胞的增殖细胞周期进程

通过qRT-PCR检测,与正常胰腺细胞HPDE6-C7相比,SW1990和MIA PACA-2中miR-1-3p的表达水平降低(图1A)。然后,将pre-miR-1-3p转染SW 1990和MIA PACA-2,通

过 qRT-PCR 验证其表达效果(图 1 B)。我们通过 CCK8 实验验证 pre-miR-1-3p 处理后胰腺癌细胞的增殖能力。根据 CCK8 结果(图 1 C)及克隆形成实验(图 1 D),过表达 miR-1-3p 分别抑制 SW 1990/MIA PaCa-2 的生长。通过流式细胞仪检验,SW

1990 /MIA PaCa-2 细胞数量在 G0/G1 期显著增加(图 1 E)。这些数据说明 MiR-1-3p 在胰腺癌细胞中不仅抑制细胞增殖,还导致细胞周期阻滞。

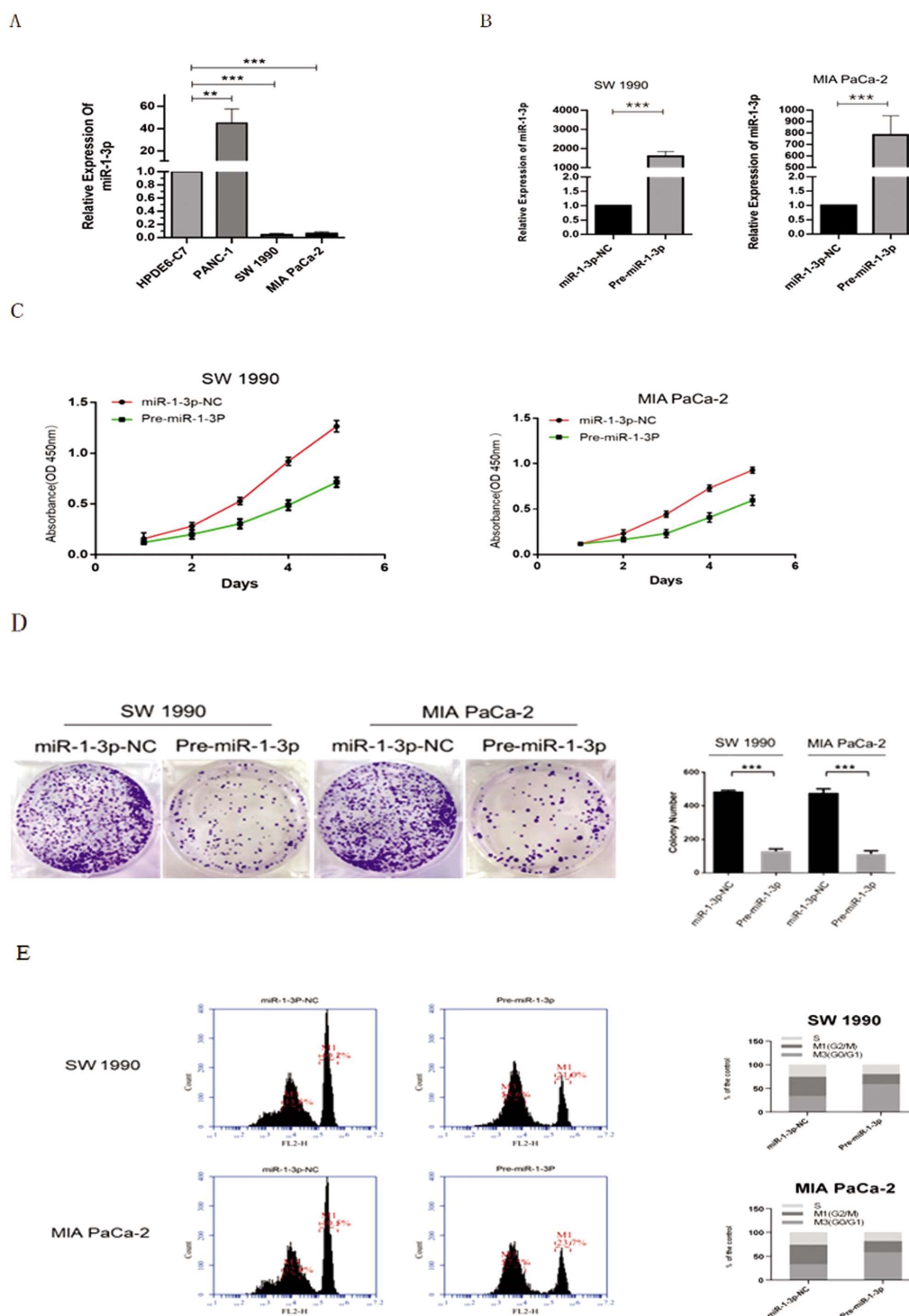


图 1 MiR-1-3p 可抑制胰腺癌细胞的增殖和细胞周期进程

A, MiR-1-3p 在正常 HPDE6-C7 细胞和胰腺细胞系中的表达水平。B, SW1990 和 MIA PaCa-2 细胞感染过表达 pre-miR-1-3p 的慢病毒。阴性对照(NC)细胞包含一个非靶向序列。采用 qRT-PCR 分析 miR-1-3p 的表达水平。C 和 D, 在 SW1990 和 MIA PaCa-2 过表达 miR-1-3p 细胞中 CCK-8 测定和集落形成测定。E, 流式细胞仪检验在 SW1990 和 MIA PaCa-2 过表达 miR-1-3p 后细胞周期。所有数据以 $\bar{x} \pm SD$ 均值表示; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ns: 不显著。

Fig.1 MiR - 1-3 p inhibits the proliferation and cell cycle progression of pancreatic cancer cells

A, MiR-1-3p expression level in normal HPDE6 - C7 and pancreas cell lines. B, Pre-miR-1-3p overexpressing in SW 1990 and MIA PaCa-2 cells. Negative control (NC) cells contain an untargeted sequence. The expression level of miR-1-3p was analyzed by qRT-PCR. C and D, CCK-8 and colony formation assay performed in SW 1990 and MIA PaCa-2 with overexpressing miR-1-3p cells. E, Flow cytometry verified the cell cycle in SW 1990 and MIA PaCa-2 with overexpressing miR-1-3p cells. All data were expressed as mean $\bar{x} \pm SD$; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ns: not significant.

2.2 miR-1-3p 在胰腺癌细胞中直接与 CAPRIN1 结合

为了进一步研究 miR-1-3p 抑制细胞增殖和细胞周期的机制, 我们通过 TargetScan 生物信息学数据库(bioinformatics Databases) 预测 miR-1-3p 的下游靶基因为 CAPRIN1 (图 2 A, B)。双荧光素酶结果也直接证明了 miR-1-3p 与 CAPRIN1 直接

结合(图 2 C)。采用 Western blotting 检测 CAPRIN1 在不同胰腺细胞中的表达情况。CAPRIN1 的表达在 SW 1990 和 MIA PACA-2 细胞中显著增加(图 2 D)。并且 western blotting 结果显示, 过表达 miR-1-3p 后, CAPRIN1 明显下降(图 2 E)。

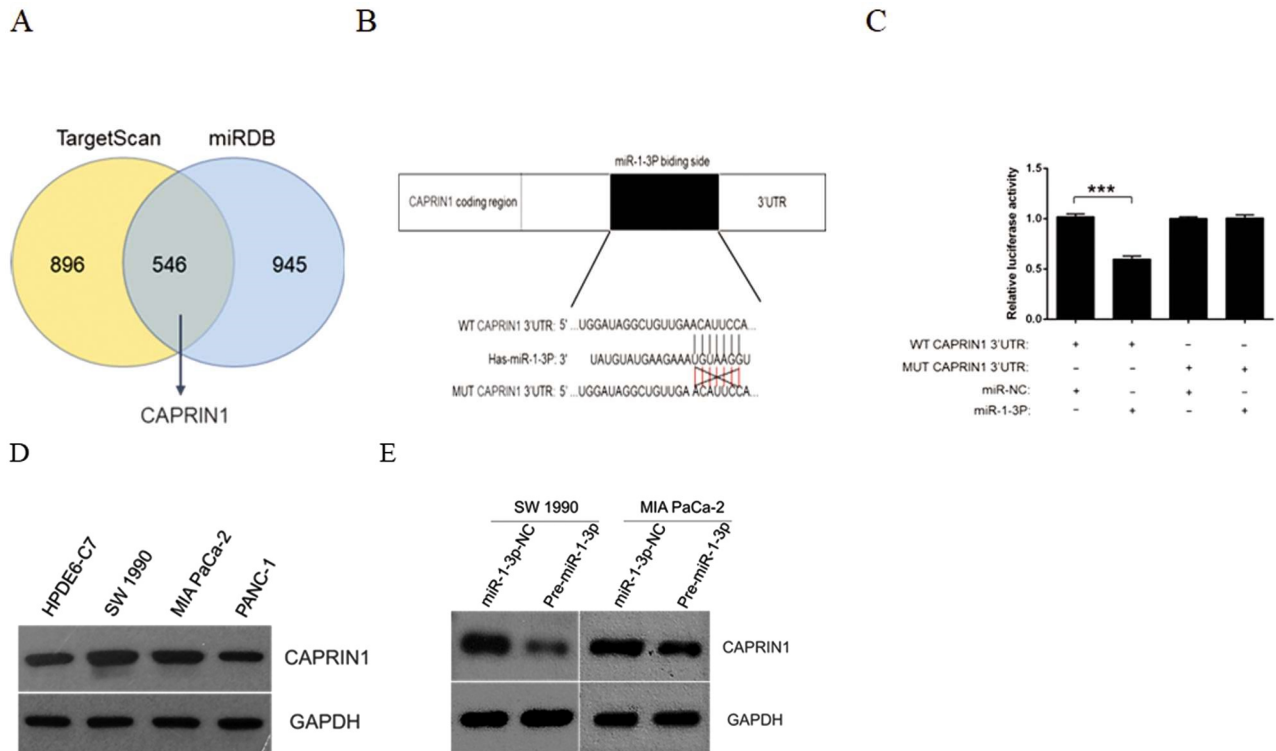


图 2 胰腺癌细胞中 miR-1-3p 直接与 CAPRIN1 结合

A 和 B, 两种不同的预测算法(TargetScan 和 miRDB)预测 miR-1-3p 靶向 CAPRIN1 的图表。C, 双荧光素酶报告检测转染 WT CAPRIN1 3' UTR 或 MUT CAPRIN1 3' UTR 的细胞, 以及 50 nM 的 miR-1-3p 模拟或阴性对照。D, HPDE6-C7、PANC-1、SW 1990、MIA PaCa-2 细胞中 CAPRIN1 表达水平的 western blotting 分析。E, Western blotting 分析感染 pre-miR-1-3p 或 miR-1-3p-NC 的 SW 1990、MIA PaCa-2 细胞中 CAPRIN1 的表达水平。所有数据以 $\bar{x} \pm SD$ 均值表示; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ns: 不显著。

Fig.2 MiR-1-3p directly combined with CAPRIN1 in pancreatic cancer cells

A and B, two different prediction algorithm (TargetScan and miRDB) predict miR-1-3p targeted CAPRIN1 chart. C, Dual luciferase reports assayed cells transfected with WT CAPRIN1 3'UTR or MUT CAPRIN1 3'UTR, and mir-1-3p mimics at 50 nM or negative controls. D, Western blotting analysis of CAPRIN1 expression levels in HPDE6-C7, PANC-1, SW 1990 and MIA PaCa-2 cells. E, Western blotting analysis of CAPRIN1 expression level in SW 1990, MIA PaCa-2 cells infected with pre-miR-1-3p or miR-1-3p-NC. All data were expressed as mean $\bar{x} \pm SD$; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ns: not significant.

2.3 抑制 CAPRIN1 可以通过细胞周期阻滞抑制胰腺癌细胞的增殖

为了进一步证明 CAPRIN1 在胰腺癌细胞中的作用, 根据有关研究报道, CAPRIN1 通过结合 c-MYC 和 CCND2 mRNA 调控细胞增殖和细胞周期 [15,25]。我们分别在 SW 1990 和 MIA PACA-2 中构建了 CAPRIN1 敲低稳定细胞系, 并利用 western blot 实验, 检验 CAPRIN1 及其下游靶基因 c-MYC 和 CCND2 的表达量(图 3 A)。CCK8 和克隆形成实验表明, 敲低 CAPRIN1 抑制 SW 1990 和 MIA PACA-2 细胞的增殖和克隆集落的形成(图 3 B, C)。流式细胞仪检测, 在 CAPRIN1 基因下调的稳定细胞株中, G0/G1 期的 SW 1990 和 MIA PACA-2 数量显著增加(图 3 E), 提示 CAPRIN1 可以通过靶向结合 c-MYC 和 CCND2 而影响 SW 1990 和 MIA PACA-2 细胞周期, 从而进一步降低细胞增殖。

2.4 CAPRIN1 的恢复逆转了 miR-1-3p 对胰腺癌细胞的作用

为了研究 CAPRIN1 是否参与 miR-1-3p 在胰腺癌中的抗肿瘤作用, 我们在 miR-1-3p 过表达的稳转细胞株 SW 1990 中, 感染 LV-CAPRIN1 慢病毒, 并通过 western blotting 验证感染效率(图 4 A)。根据 CCK-8、克隆形成实验结果表明, 恢复 CAPRIN1 可以逆转 miR-1-3p 对胰腺癌细胞增殖的抑制作用(图 4 B, C)。此外, 流式细胞仪的检测结果显示, 在 SW 1990 细胞中, CAPRIN1 过表达消除了 miR-1-3p 上调引起的细胞周期阻滞(图 4 D)。综上所述, CAPRIN1 的恢复可以中和 miR-1-3p 对胰腺癌细胞的影响。

3 讨论

胰腺癌由于进展速度快, 临床治疗手段有限, 至今仍是一种高死亡率的癌症 [22]。近年来, 随着 miRNAs 研究的深入,

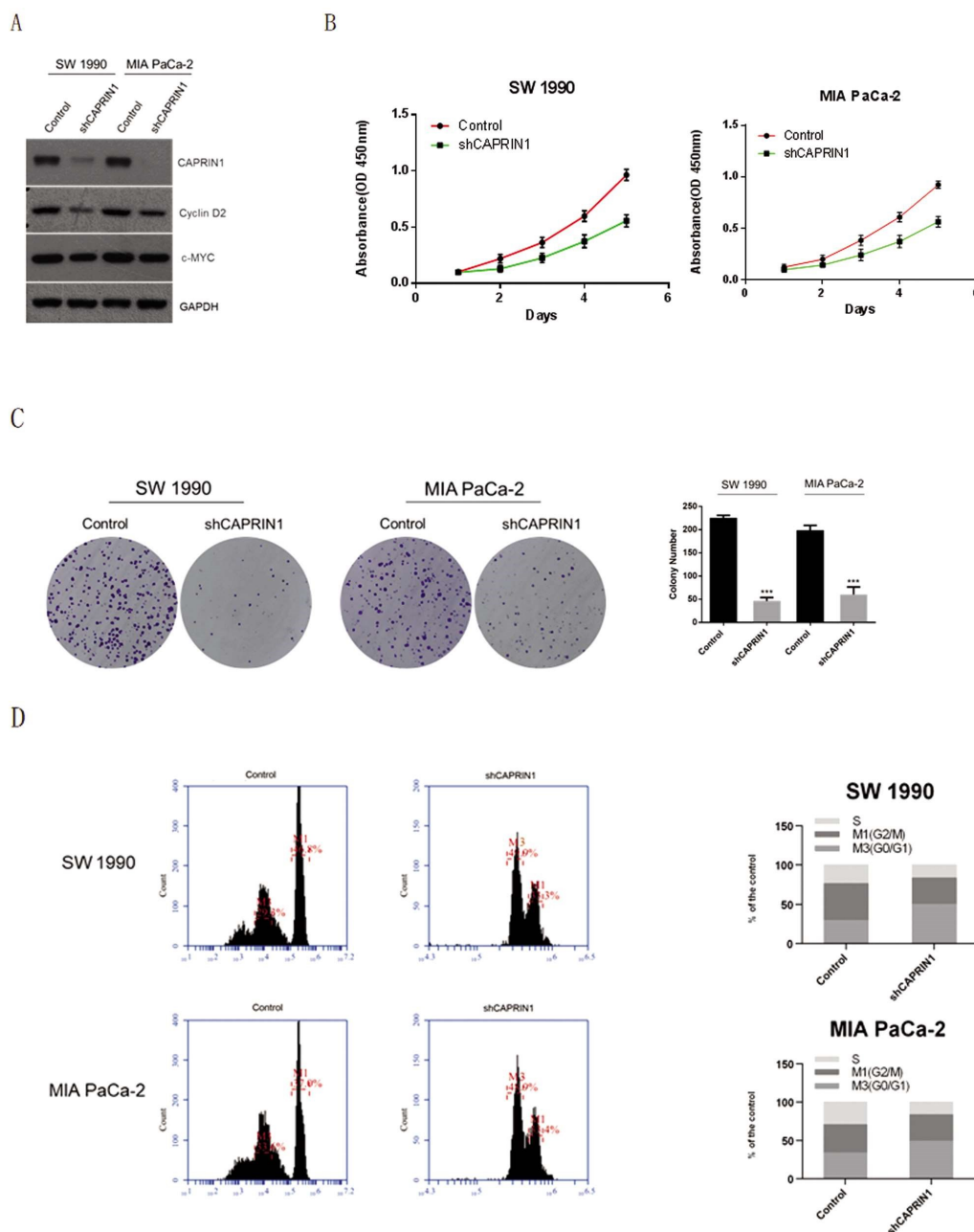


图3 敲低 CAPRIN1 可以通过细胞周期阻滞抑制胰腺癌细胞的增殖

A, Control-shRNA、CAPRIN1-shRNA 的慢病毒转染 SW 1990 和 MIA PaCa-2 细胞后, 用 western blotting 分析 CAPRIN1、CCND2 和 c-MYC 的表达水平。B 和 C, CCK-8 和克隆形成实验, 验证敲低 CAPRIN1 后, SW 1990 和 MIA PaCa-2 稳转细胞株的增殖。D, 流式细胞仪检测 SW1990 和 MIA PaCa-2 细胞中, CAPRIN1 敲除后细胞周期。所有数据以 $\bar{x} \pm SD$ 均值表示; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ns: 不显著。

Fig.3 Knockdown CAPRIN1 inhibits pancreatic cancer cell proliferation through cell cycle arrest

A, Western blotting analysis of the expression levels of CAPRIN1, CCND2 and c-MYC after transfection of SW 1990 and MIA PaCa-2 cells with Control-shRNA and CAPRIN1-shRNA lentiviruses. B and C, CCK-8 and colony formation assay verified the proliferation of SW 1990 and MIA PaCa-2 stable cell lines after knockdown CAPRIN1. D, Flow cytometry detected the cell cycle after CAPRIN1 knockout in SW1990 and MIA PaCa-2 cells. All data were expressed as mean $\bar{x} \pm SD$; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, ns: not significant.

miRNAs 在胰腺癌中的临床应用也越来越多, 如血清中 miR-192 水平的升高是胰腺癌潜在的高度敏感的生物标志物^[21]。肿瘤切除后 miR-186 表达水平降低^[22]。因此, 研究 miRNAs 在胰腺癌发病机制中的作用, 对胰腺癌的诊断、治疗和预后检测都有很大的帮助。

miR-1-3p 作为 miRNAs 家族成员, 在胃癌中可通过 3'-UTR 靶向与 STC2 结合, 抑制细胞增殖和侵袭^[23]。在肝癌中,

ORC6 被 miR-1-3p 负调控, 促进肝癌细胞的增殖、迁移和细胞周期^[24]。然而, MiR-1-3p 在胰腺癌发生发展中的分子机制尚不清楚。我们的研究显示 miR-1-3p 在胰腺癌细胞和组织中的表达下调。在胰腺癌细胞中, 过表达 miR-1-3p 可抑制细胞增殖并延长细胞 G0/G1 期, 这些数据都证明 miR-1-3p 具有肿瘤抑制作用, 其下调在胰腺癌的发生发展中发挥一定作用。

根据数据库给出的预测靶基因, 选择 CAPRIN1 作为下游

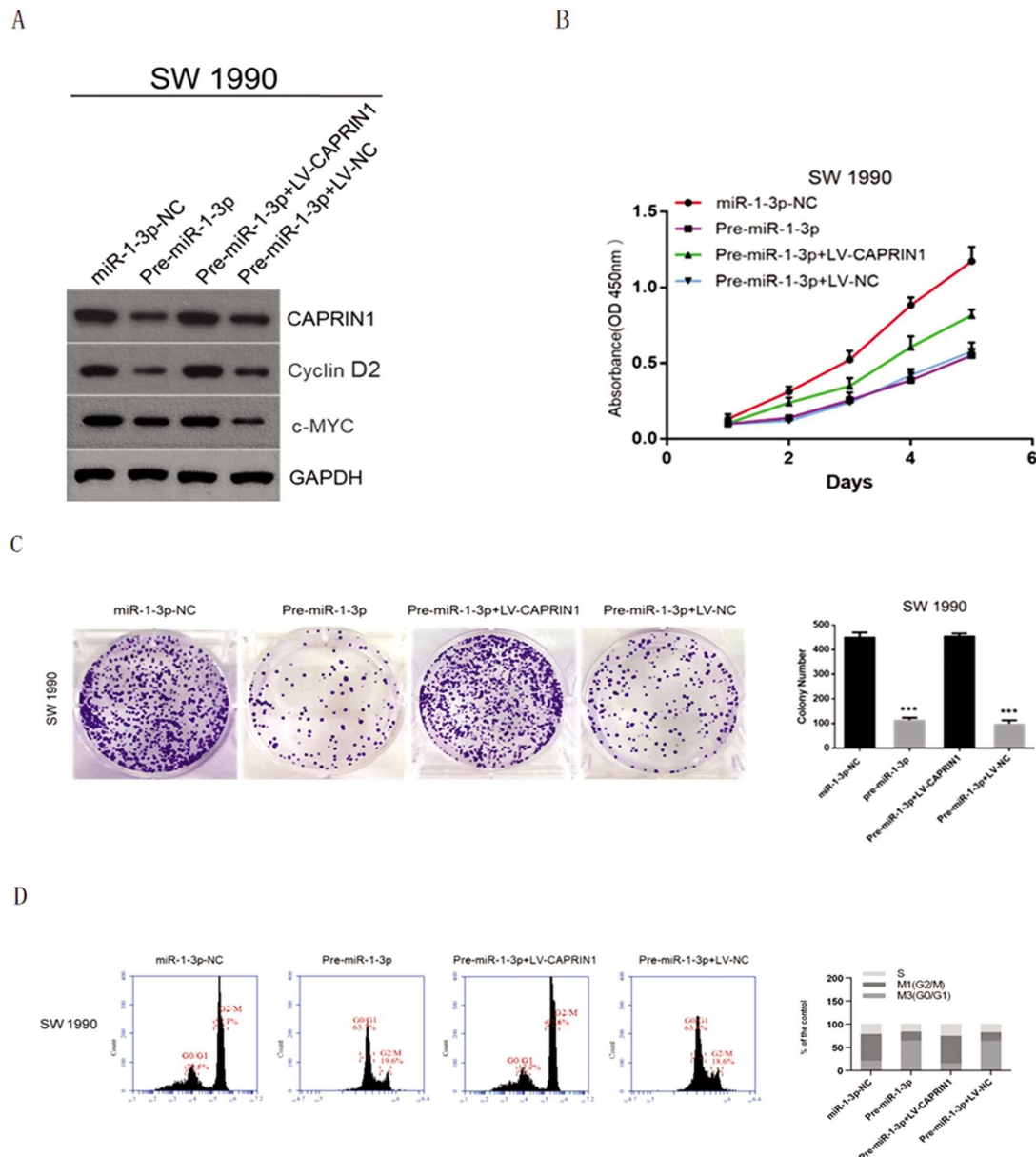


图4 CAPRN1 的恢复逆转了 miR-1-3p 对胰腺癌细胞的作用

A, 用 western blotting 分析, 感染 LV-CAPRN1 和 LV-NC 的 SW 1990 的稳转细胞株中的 CAPRN1、CCND2 和 c-MYC 的表达水平。B 和 C, CCK-8 和克隆形成实验, 感染 LV-NC 和 LV-CAPRN1 慢病毒的 SW 1990-pre-miR-1-3p 细胞增殖能力。D, 流式细胞仪检验感染 LV-NC 和 LV-CAPRN1 慢病毒的 SW 1990-pre-miR-1-3p 细胞周期。所有数据以 $\bar{x} \pm SD$ 均值表示; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ns: 不显著。

Fig.4 Recovery of CAPRN1 reversed the effect of miR-1-3p on pancreatic cancer cells

A, Expression levels of CAPRN1, CCND2, and c-MYC in stable cell lines SW 1990 infected with LV- CAPRN1 and LV-NC were analyzed by western blotting. B and C, CCK-8 and colony formation assay examined the proliferation of SW 1990-pre-miR-1-3p cells infected with LV- CAPRN1 and LV-NC lentivirus. D, Reversal of cell cycle arrest in SW 1990-pre-miR-1-3p infected with LV- CAPRN1 and LV-NC lentivirus. All data were expressed as mean $\bar{x} \pm SD$; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ns: not significant.

靶基因。CAPRN1 是一个高度保守的蛋白家族, 参与癌细胞的循环和增殖。Wang 等人证明了 CAPRN1 对正常细胞增殖至关重要^[13,19,26]。Grill 等人发现抑制 CAPRN1 的表达延长了细胞周期 G1 期, 进一步抑制了细胞增殖^[27,29]。Drougat L 等报道了 CAPRN1 通过羧基端 RGG 富集区与 CCND2 和 C-myc mRNA 结合^[19,28]。C-myc 癌基因在许多人类癌症的发生发展中起重要作用, CCND2 通过诱导 G0/G1 抑制细胞增殖^[28,30]。Western blot 和 QRT-PCR 结果显示 pre-miR-621 组 C-MyC 和 CCND2 表达降低。然而, 我们的研究也存在一些局限性。肿瘤样本量

小, 细胞类型有限, 需要扩大相应样本量进行进一步研究。虽然我们在胰腺癌中证实了 miR-1-3p 与 CAPRN1 的关系, 但不排除是否有其他 miRNAs 发挥同样的作用, 这需要进一步研究。综上所述, miR-1-3p 具有肿瘤抑制作用, 可抑制胰腺癌的进展。miR-1-3p 高表达可通过抑制 CAPRN1 的表达诱导 G0/G1 细胞周期阻滞, 从而影响胰腺细胞增殖。了解和阐明 miR-1-3p 在胰腺癌中的抑制作用, 可以指导更精确的治疗和推动临床治疗进展。

参 考 文 献(References)

- [1] Goral V. Pancreatic Cancer: Pathogenesis and Diagnosis[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2015, 16(14): 5619-5624
- [2] Masoudi S, Momayez Sanat Z, Mahmud Saleh A, et al. Menstrual and reproductive factors and risk of pancreatic cancer in women [J]. Middle East J Dig Dis, 2017, 9(3): 146-149
- [3] Bardou M, Le Ray I. Treatment of pancreatic cancer: A narrative review of cost-effectiveness studies [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2013, 27, 881-892
- [4] Li S M, Wu H L, Yu X, et al. The putative tumour suppressor miR-1-3p modulates prostate cancer cell aggressiveness by repressing E2F5 and PFTK1[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 219
- [5] Jiao D, Chen J, Li Y, et al. miR-1-3p and miR-206 sensitizes HGF-induced gefitinib-resistant human lung cancer cells through inhibition of c-Met signalling and EMT [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2018, 22(7): 3526-3536
- [6] Jamieson NB, Morran DC, Morton JP, et al. MicroRNA molecular profiles associated with diagnosis, clinicopathologic criteria, and overall survival in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2012, 15, 534-545
- [7] Liu J, Huang Y, Cheng Q, et al. miR-1-3p suppresses the epithelial-mesenchymal transition property in renal cell cancer by downregulating Fibronectin 1[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 5573-5587
- [8] Zhang H, Zhang Z, Gao L, et al. miR-1-3p suppresses proliferation of hepatocellular carcinoma through targeting SOX9 [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 2149-2157
- [9] Li Q, Dai Z, Xia C, et al. Suppression of long non-coding RNA MALAT1 inhibits survival and metastasis of esophagus cancer cells by sponging miR-1-3p/CORO1C/TPM3 axis [J]. Mol Cell Biochem, 2020, 470(1-2): 165-174
- [10] Hunter MP, Ismail N, Zhang X, et al. Detection of microRNA Expression in Human Peripheral Blood Microvesicles [J]. PLoS ONE, 2008, 3: e3694
- [11] Li X, Zhang Y, Zhang H, et al. miRNA-223 Promotes Gastric Cancer Invasion and Metastasis by Targeting Tumor Suppressor EPB41L3[J]. Mol. Cancer Res, 2011, 9: 824-833
- [12] Guo L, Chen F. A challenge for miRNA: Multiple isomiRs in miRNAomics[J]. Gene, 2014, 544: 1-7
- [13] Wang B, MD David, JW Schrader. Absence of caprin-1 results in defects in cellular proliferation [J]. Journal of Immunology, 2005, 175 (7): 4274-4282
- [14] Shi Q, Zhu Y, Ma J, et al. Prostate Cancer-associated SPOP mutations enhance cancer cell survival and docetaxel resistance by upregulating Caprin1-dependent stress granule assembly [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 170
- [15] Zhang Y, You W, Zhou H, et al. Downregulated miR-621 promotes cell proliferation via targeting CAPRIN1 in hepatocellular carcinoma [J]. American Journal of Cancer Research, 2018, 8(10): 2116-2129
- [16] Tan N, Dai L, Liu X, et al. Upregulation of caprin1 expression is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(12): 1563-1567
- [17] Yu X, He Y, Wang Y, et al. MicroRNA-199a-5p suppresses the cell growth of colorectal cancer by targeting oncogene Caprin1 [J]. 3 Biotech, 2020, 10(10): 453
- [18] Gong B, Hu H, Chen J, et al. Caprin-1 is a novel microRNA-223 target for regulating the proliferation and invasion of human breast cancer cells[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(7): 629-636
- [19] Qiu YQ, Yang CW, Lee YZ, et al. Targeting a ribonucleoprotein complex containing the caprin-1 protein and the c-Myc mRNA suppresses tumor growth in mice: an identification of a novel oncotarget [J]. Oncotarget, 2015, 6(4): 2148-2163
- [20] Teng Y, Ren Y, Hu X, et al. MVP-mediated exosomal sorting of miR-193a promotes colon cancer progression[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14448
- [21] Halkova T, Cuperkova R, Minarik M, et al. MicroRNAs in Pancreatic Cancer: Involvement in Carcinogenesis and Potential Use for Diagnosis and Prognosis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2015, 2015: 892903
- [22] Zhang ZL, Bai ZH, Wang XB, et al. miR-186 and 326 predict the prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma and affect the proliferation and migration of cancer cells [J]. PLoS One, 2015, 10 (3): e0118814
- [23] Ke J, Zhang BH, Li YY, et al. MiR-1-3p suppresses cell proliferation and invasion and targets STC2 in gastric cancer[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(20): 8870-8877
- [24] Chen H, Bao L, Hu J, et al. ORC6, Negatively Regulated by miR-1-3p, Promotes Proliferation, Migration, and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 652292
- [25] Dang CV. MYC on the path to cancer[J]. Cell, 2012, 149(1): 22-35
- [26] Liu XY, Li M, Dong B, et al. Caprin1 targeted by circular circ_0000885 in the tumor progression of osteosarcoma [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(9): 4665-4670
- [27] Grill B, Wilson GM, Zhang KX, et al. Activation/division of lymphocytes results in increased levels of cytoplasmic activation/proliferation-associated protein-1: prototype of a new family of proteins [J]. J Immunol, 2004, 172: 2389-2400
- [28] Li L, Sarver AL, Alamgir S, et al. Downregulation of microRNAs miR-1, -206 and -29 stabilizes PAX3 and CCND2 expression in rhabdomyosarcoma[J]. Lab Invest, 2012, 92(4): 571-583
- [29] Yang ZS, Qing H, Gui H, et al. Role of caprin-1 in carcinogenesis[J]. Oncol Lett, 2019, 18(1): 15-21
- [30] Mermelshtein A, Gerson A, Walfisch S, et al. Expression of D-type cyclins in colon cancer and in cell lines from colon carcinomas[J]. Br J Cancer, 2005, 93(3): 338-345