

· 基础研究 ·

miR-1254靶向PAX5调控肝癌的迁移、侵袭与血管形成

卢旭, 杨超, 胡元昌, 饶建华, 成峰*

南京医科大学第一附属医院肝胆中心, 中国医学科学院肝移植重点实验室, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨 miR-1254 对肝癌细胞生物学行为的影响及其潜在机制。方法:①RT-qPCR 检测 miR-1254 在肝癌和癌旁组织或细胞系中的表达。②构建过表达和敲低 miR-1254 的肝癌细胞系, Transwell 实验与 HUVEC 体外成管实验研究 miR-1254 对肝癌细胞迁移、侵袭与血管形成的影响。③Target Scan 预测 miR-1254 的靶基因, RT-qPCR 与 Western blot 测定靶基因的表达, 双重萤光素酶报告基因证实 miR-1254 的靶基因。结果:①miR-1254 在肝癌组织和肝癌细胞系中的表达上调($P < 0.01$); ②miR-1254 促进肝癌细胞的迁移、侵袭与血管形成; ③配对盒基因 5 (paired box gene 5, PAX5) 在肝癌组织和细胞系中的表达下调, PAX5 是 miR-1254 的直接靶标, miR-1254 负向调控肝癌中 PAX5 的表达; ④过表达 PAX5 能够逆转过表达 miR-1254 对肝癌细胞进展的促进作用。结论:miR-1254 通过靶向 PAX5 促进肝癌细胞的迁移、侵袭与血管形成, 因而它是肝癌的一个潜在的治疗靶标。

[关键词] 肝癌; miR-1254; 血管形成**[中图分类号]** R735.7**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)05-652-07**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200507

miR - 1254 regulates migration, invasion, and vascular formation of liver cancer by targeting PAX5

LU Xu, YANG Chao, HU Yuanchang, RAO Jianhua, CHENG Feng*

Hepatobiliary Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Key Laboratory of Liver Transplantation, Chinese Academy of Medical Sciences, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study explores the effects and mechanisms of miR-1254 on liver cancer cells. **Methods:** ①RT-qPCR was used to detect the expression of miR-1254 in liver cancer and adjacent tissues or cell lines. ②HUVEC tube -formation assays and transwell assays were used to demonstrate effects of miR-1254 on migration, invasion and vascular formation of liver cancer cells. ③Target Scan was used to predict the target gene of miR-1254. RT-qPCR and western blot were used to measure the expression of the target gene. Dual luciferase reporter assay was used to confirm the target gene. **Results:** ①miR-1254 was up-regulated in liver cancer tissues and cell lines. ②miR-1254 promoted migration, invasion and vascular formation of liver cancer cells. ③The paired box gene 5 (PAX5) was down-regulated in liver cancer tissues and miR-1254 negatively regulated the expression of PAX5, which was confirmed to be the direct target of miR-1254. ④Over-expressing PAX5 could reverse the promotive effects on HCC cells caused by the over-expression of miR-1254. **Conclusion:** miR-1254 promoted migration, invasion and vascular formation of liver cancer cells through targeting PAX5. So miR-1254 might have the value of target therapy in liver cancer.

[Key words] liver cancer; miR-1254; vascular formation

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05): 652-657, 668]

[基金项目] 国家自然科学基金(81270553, 81400650, 81470901)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: docchengfeng@njmu.edu.cn

肝细胞癌是最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率分别位居世界第六和第四^[1]。同时,由于慢性乙型肝炎的流行,肝癌患者在中国更为常见^[2]。由于手术切除和经导管动脉化疗栓塞术的开

展,肝癌的临床结局及预后已逐渐得到改善。然而,复发和转移仍然是影响肝癌患者长期生存的主要问题^[3]。因此,深入研究肝癌的发生和发展,对于改善肝癌的早期诊断和治疗至关重要。

MicroRNA(miRNA)是一类进化保守的小型非编码RNA,由18~25个核苷酸组成。经典研究发现,miRNA与mRNA的3'端的非翻译区(3'-untranslated region,3'-UTR)结合导致其降解或翻译的抑制,从而下调靶mRNA的表达^[4]。大量研究表明miRNA影响癌症的进展,包括肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡^[5]。最近已发现miR-1254能够调节结直肠癌的肿瘤发生和发展^[6]。但是,miR-1254在肝癌中的确切功能仍不清楚。

配对盒(paired box,PAX)基因是一类转录因子家族,它们调节细胞的分化、迁移和增殖。根据结构相似性,该家族分为9个亚类,其中一部分(PAX3、PAX4、PAX6、PAX7)包含完整的同源域,而一些亚类(PAX2、PAX5、PAX8)包含部分同源域,其余的(PAX1和PAX9)则完全不包含同源域^[7]。其中,PAX5在淋巴瘤和淋巴细胞性白血病中被广泛研究,被认为是与B细胞发育缺陷相关的癌基因^[8]。然而,PAX5在非淋巴细胞起源的肿瘤中通常被认为是抑癌基因。研究表明,PAX5介导的p53通路可抑制胃癌的肿瘤发生^[9]。在乳腺癌中,研究人员证明了PAX5通过上调miR-215抑制乳腺癌的进展^[10]。而且,研究发现PAX5通过下调 β -catenin信号通路抑制非小细胞肺癌细胞的增殖和转移^[11]。然而,目前尚无关于肝癌中miR-1254与PAX5之间关系以及其对肝癌发生和发展的报道。

本研究揭示了miR-1254如何影响肝癌细胞的生物学行为及其潜在分子机制,对该调控轴的了解有助于未来寻找治疗肝癌的新策略。

1 对象和方法

1.1 对象

在南京医科大学第一附属医院肝胆中心,从接受肝癌切除手术的50例初诊为肝癌的患者中获得人肝癌组织和配对的癌旁组织。手术切除后,所有组织在液氮中迅速冷冻。病理科进行病理诊断,证实所有肿瘤样本均为肝细胞癌。本研究得到了南京医科大学第一附属医院伦理委员会的批准,并且所有患者在手术前均签署了知情同意书,同意收集组织供科学研究使用。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养

人类肝癌细胞系Hep3B、MHCC97-H、HepG2、SMMC-7721以及人类正常肝细胞系LO2,人脐静脉内皮细胞HUVEC均购自上海中国科学院。所有细胞均在37℃、5%CO₂下,含有10%胎牛血清(Life Technologies公司,美国)和抗生素(100 U/mL青霉素G和100 mg/mL链霉素)的DMEM培养基(Life Technologies公司,美国)中培养。

1.2.2 细胞转染

miR-1254过表达载体(pre-miR-1254)、miR-1254敲低载体(miR-1254-inhibitor)和PAX5过表达载体(lv-PAX5)及其各自的阴性对照载体(negative control,NC),由上海Gene Pharma公司设计并构造。使用pre-miR-1254及NC载体转染Hep3B细胞,miR-1254-inhibitor及NC载体转染SMMC-7721细胞,使用pre-miR-1254和lv-PAX5载体或其阴性对照载体(lv-NC)共转染Hep3B细胞。慢病毒感染肝癌细胞后,再用7 g/mL的嘌呤霉素(Sigma-Aldrich公司,美国)筛选转染成功的细胞。

1.2.3 RNA提取和实时荧光定量PCR(RT-gPCR)

采用TRIzol法(TaKaRa公司,日本)提取肝癌组织及细胞中的总RNA。使用Nanodrop 2000(NanoDrop公司,美国)检测RNA纯度和浓度。miR-1254与U6引物(广州锐博生物技术公司),PAX5与 β -actin引物(南京Realgene公司)序列如下:miR-1254正向5'-AGCCTGGAAGCTGGAGCCTGCAGT-3',反向5'-GCGAGCACAGAATTAATACGAC-3';U6正向5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3';PAX5正向:5'-ACTTGCTCATCAAGGTGTCAG-3';反向5'-TCCTCCAATTACCCAGGCTT-3'; β -actin正向5'-TGACGTGGACATCCGCAAAG-3';反向:5'-TGACGTGGACATCCGCAAAG-3'。miR-1254及U6按照茎环法采用Bulge-LoopTM miRNA qRT-PCR Starter Kit试剂盒(广州锐博生物公司)逆转录,而PAX5与 β -actin的mRNA按照常规方法采用PrimeScript^{RT} Reagent试剂盒(TaKaRa公司,日本)逆转录,逆转录构建cDNA文库后,采用SYBR Green Master(TaKaRa公司,日本)RT-gPCR法检测miR-1254及PAX5的相对表达量,使用ABI StepOnePlus Detection system(ABI公司,美国)进行扩增反应。U6用作检测miR-1254的内参, β -actin用作检测PAX5基因的内参,每组设计3个重复孔,采用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算miR-1254及PAX5的

相对表达量。

1.2.4 Transwell 实验

采用Transwell小室(Millipore公司,美国)测定转染后肝癌细胞的迁移和侵袭能力。进行迁移实验时,将 2×10^4 个转染细胞接种在上腔室中,用100 μ L无血清DMEM培养基培养,在下腔室中用含10%的胎牛血清DMEM培养基进行培养。进行侵袭实验时,将同样的转染细胞按照上述方法接种,但上腔内底部预先涂有1层Matrigel膜(Corning公司,美国)。在培养箱中培养24 h后,取出小室,用无菌棉签拭去上腔内膜表面未迁移的细胞,再用PBS溶液小心地冲洗2次后,甲醛固定后再使用0.1%的结晶紫染色30 min,以上实验均独立重复3次。

1.2.5 HUVEC体外成管实验

如上所述,培养并转染了pre-miR-1254、miR-1254-inhibitor、lv-PAX5载体及其相应对照载体的肝癌细胞。当细胞达到80%汇合度时,将培养基更换为无血清的DMEM培养基。继续培养24 h后,收集上清液作为条件培养基,并保存在 -80°C 。在96孔板的每个孔中预先涂50 μ L Matrigel(Corning公司,美国),使其在 37°C 下聚合30 min。将人脐静脉内皮细胞HUVEC以 2×10^5 个/mL的密度悬浮在不同的上清液中,并将100 μ L的细胞悬浮液添加到每个Matrigel预包被的孔中。4 h后,使用倒相显微镜拍摄成管图像。使用Image Pro Plus软件(Media Cybernetics公司,美国)测量并计算每个孔中HUVEC的成管面积。以上实验均独立重复3次。

1.2.6 Western blot 实验

首先,用RIPA裂解缓冲液(上海碧云天公司)提取细胞总蛋白,然后使用10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(上海碧云天公司)进行电泳,并转移到聚偏二氟乙烯膜上(BioRad公司,美国)。接下来,将膜在Quick Block封闭液(上海碧云天公司)中封闭15 min,然后在 4°C 与特定的一抗孵育过夜。此步骤中使用了PAX5抗体和 β -actin(Biorbyt公司,英国)作为内参,TBST溶液用于洗涤未结合的抗体,每次洗15 min,重复3次。接下来,将膜在室温下于二抗中孵育1 h,再用PBST溶液洗涤3次,每次15 min。最后,使用增强的化学发光检测系统检测目标蛋白。所有抗体稀释浓度均为1:1 000,以上实验均独立重复3次。

1.2.7 双重荧光素酶报告基因实验

委托上海Gene Pharma公司合成PAX5 3'-UTR的野生型(wild type, WT)和突变型(mutant type,

MUT)序列,并将其插入到pmiR-GLO双重荧光素酶载体中。使用Lipofectamine 2000(Invitrogen公司,美国),将WT-PAX5 3'-UTR和MUT-PAX5 3'-UTR转染过表达miR-1254或敲低miR-1254及其对照的肝癌细胞。海肾荧光素酶表达质粒也被转染到细胞中,作为参考对照。48 h后,使用裂解缓冲液(Promega公司,美国)裂解收获的细胞。双重荧光素酶报告基因检测系统(Promega公司,美国)检测萤火虫和海肾荧光素酶活性。

1.3 统计学方法

所有统计数据均使用SPSS22.0软件(IBM公司,美国)进行分析。每个实验重复3次,计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用独立的Student's *t*检验比较两组之间的差异,方差分析比较两组以上的差异。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-1254在肝癌组织和肝癌细胞系中上调

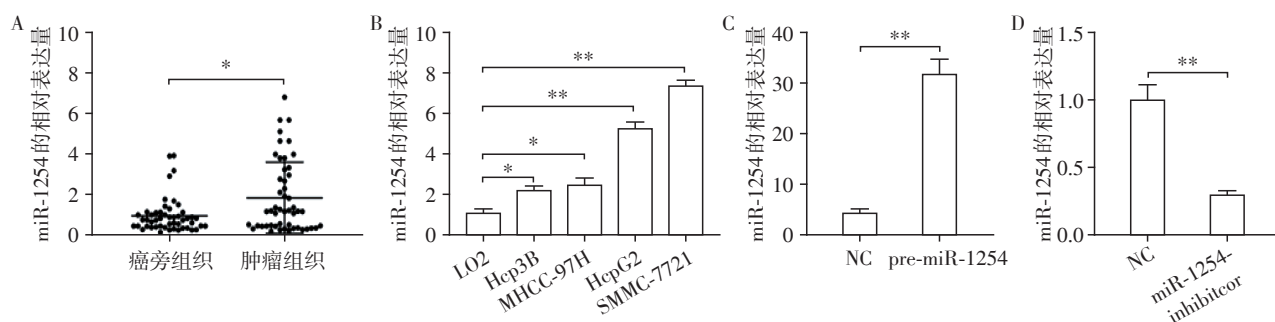
通过RT-qPCR从50例肝癌组织和配对邻近组织中检测了miR-1254的表达。与邻近的组织相比,肝癌组织中的miR-1254表达明显上调($n=50, P < 0.01$,图1A)。此外,与正常肝细胞系LO2相比,肝癌细胞系中miR-1254的表达显著增加($P < 0.01$,图1B)。通过慢病毒载体pre-miR-1254和miR-1254-inhibitor过表达或敲低肝癌细胞中的miR-1254,再采用RT-qPCR来验证转染效果。结果显示,与对照组相比,转染pre-miR-1254载体的Hep3B细胞中miR-1254的表达显著增加($P < 0.001$,图1C),而转染miR-1254-inhibitor载体的SMMC-7721细胞中miR-1254的表达显著降低($P < 0.001$,图1D)。

2.2 miR-1254促进肝癌细胞的迁移、侵袭与血管形成

Transwell实验表明,与对照组相比,过表达miR-1254显著增强了Hep3B细胞的迁移和侵袭能力($P < 0.01$,图2A)。相反,与对照组相比,敲低miR-1254抑制了SMMC-7721细胞的迁移和侵袭($P < 0.01$,图2B)。HUVEC体外成管实验显示,与对照组相比,过表达miR-1254的Hep3B细胞的培养上清液促进了HUVEC的成管过程,而敲低miR-1254的SMMC-7721细胞的培养上清液抑制了HUVEC的成管过程($P < 0.01$,图2C)。

2.3 PAX5是miR-1254在肝癌中的直接靶标

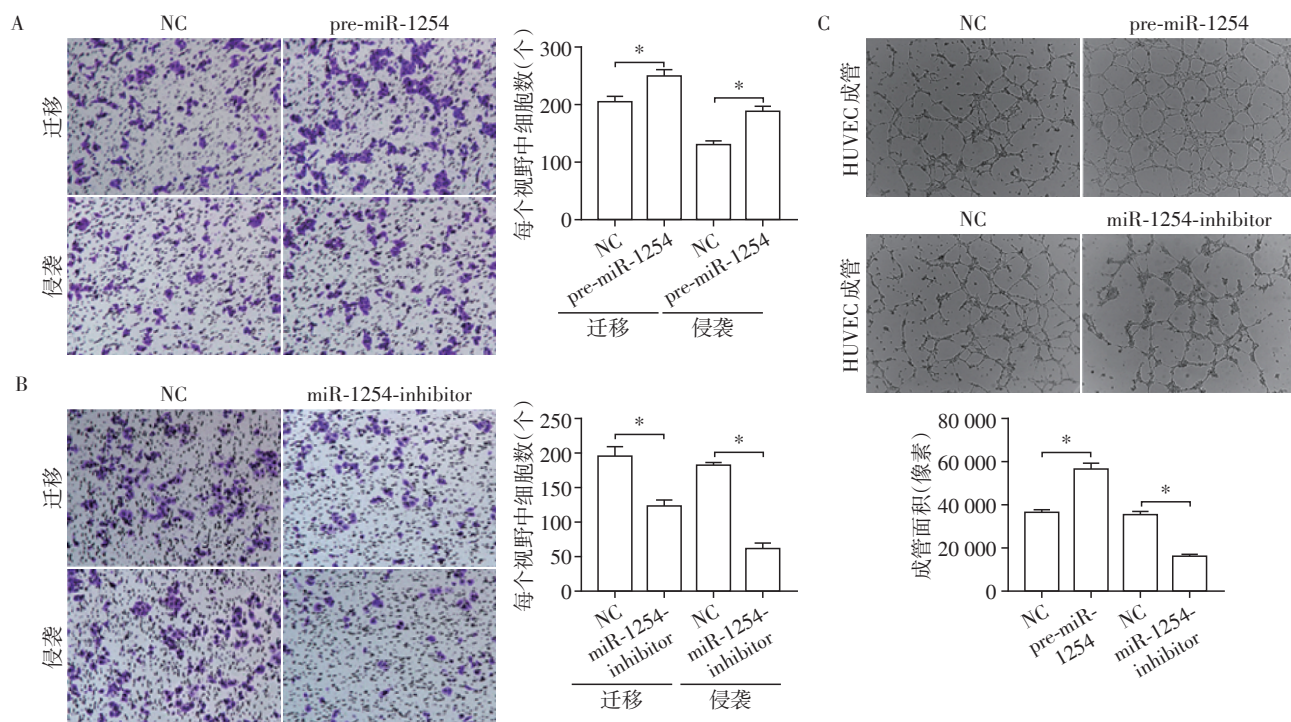
使用Target Scan网站(7.1版;<http://www.tar>



A: 与癌旁组织相比,miR-1254在肝癌组织中的表达增高;B: 与正常肝细胞(LO2)相比,miR-1254在肝癌细胞(Hep3B、MHCC-97H、HepG2、SMMC-7721)中的表达增高;C: 过表达miR-1254载体显著上调Hep3B细胞中miR-1254的表达量;D: 敲低miR-1254载体显著下调SMMC-7721细胞中miR-1254的表达量。两组比较, $P < 0.01$, $**P < 0.001$ 。

图1 miR-1254在肝癌、癌旁组织以及细胞中的表达水平

Figure 1 The expression of miR-1254 in liver cancer tissues, peri-tumor tissues, and cells



A: 过表达miR-1254显著促进Hep3B细胞的迁移与侵袭;B: 敲低miR-1254显著抑制SMMC-7721细胞的迁移与侵袭;C: 过表达miR-1254促进HUVEC的成管,而敲低miR-1254抑制HUVEC的成管。两组比较, $P < 0.01$ 。

图2 miR-1254调节肝癌的迁移、侵袭和血管形成($\times 20$)

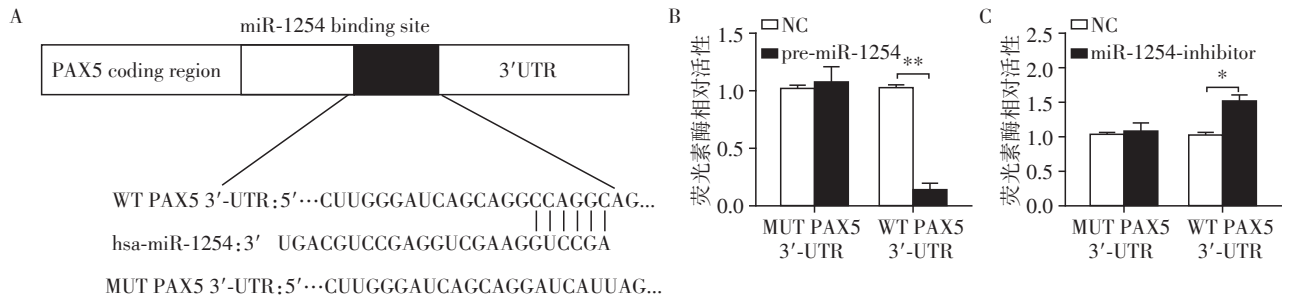
Figure 2 miR-1254 regulates the migration, invasion and vascular formation of liver cancer ($\times 20$)

getscan.org)筛选出PAX5可能是miR-1254的靶向mRNA(图3A)。双重荧光素酶报告基因实验结果表明,与对照组相比,过表达miR-1254降低WT-PAX5 3'-UTR的荧光素酶活性,而不是MUT-PAX5 3'-UTR的荧光素酶活性($P < 0.01$,图3B)。此外,与对照组相比,敲低miR-1254增加了WT-PAX5 3'-UTR的荧光素酶活性,而不增加MUT-PAX5 3'-UTR的荧光素酶活性($P < 0.05$,图3C)。

2.4 miR-1254负向调控PAX5在肝癌中的表达

RT-qPCR测量PAX5在肝癌组织与配对的癌旁

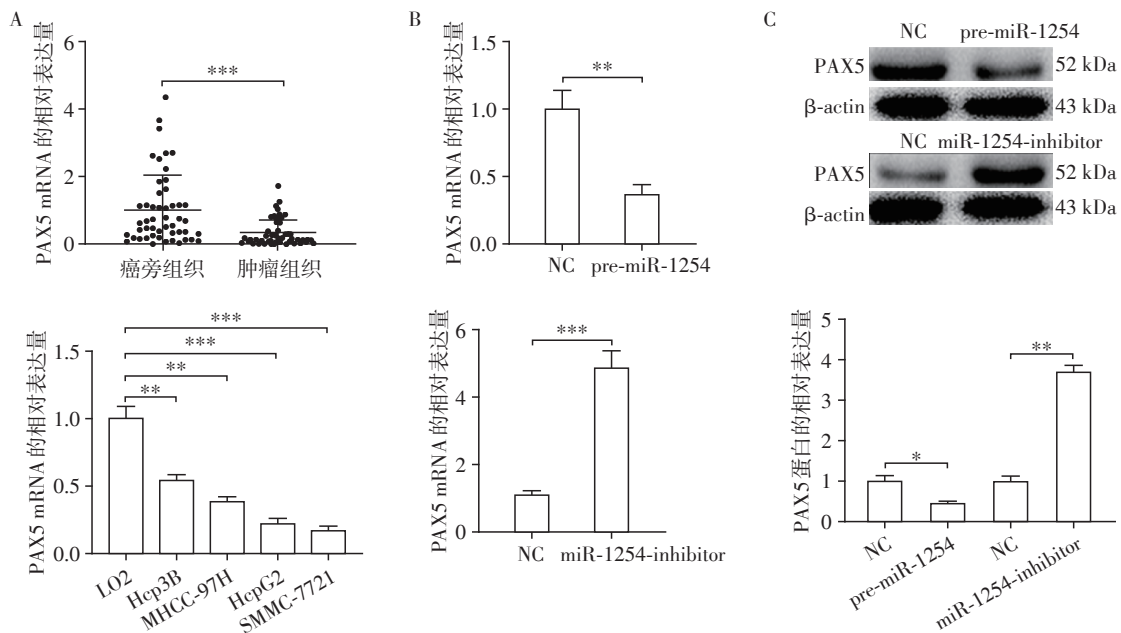
组织、正常肝细胞株LO2、人类肝癌细胞系Hep3B、MHCC97-H、HepG2和SMMC-7721细胞中的表达,结果显示,PAX5在肝癌组织和肝癌细胞株中的表达相对较低($P < 0.01$,图4A)。RT-qPCR测量结果显示,与对照组相比,在Hep3B细胞中过表达miR-1254降低了PAX5的mRNA表达量,相反在SMMC-7721细胞中沉默miR-1254后增加了PAX5的表达($P < 0.01$,图4B)。此外,Western blot也证明了过表达或敲低miR-1254降低或增加肝癌细胞中PAX5的蛋白相对表达量($P < 0.01$,图4C)。



A: 预测的 miR-1254 与 PAX5 直接结合位点; B: 过表达 miR-1254 显著降低野生型组的荧光素酶活性; C: 敲低 miR-1254 增加野生型组的荧光素酶活性。两组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图3 miR-1254在肝癌中的作用靶点

Figure 3 The target of miR-1254 in liver cancer



A: 与癌旁组织相比, PAX5 在肝癌组织中的表达降低; 与正常肝细胞(LO2)相比, PAX5 在肝癌细胞(Hep3B、MHCC-97H、HepG2、SMMC-7721)中的表达降低; B: 过表达或敲低 miR-1254 显著降低或增加 PAX5 的 mRNA 表达水平; C: 过表达或敲低 miR-1254 显著降低或增加 PAX5 的蛋白表达水平。两组比较, * $P < 0.01$, ** $P < 0.001$ 。

图4 miR-1254 负向调控 PAX5 在肝癌细胞中的表达

Figure 4 miR-1254 negatively regulates the expression of PAX5 in liver cancer cells

2.5 过表达 PAX5 逆转过表达 miR-1254 对肝癌细胞的迁移、侵袭和血管形成的促进作用

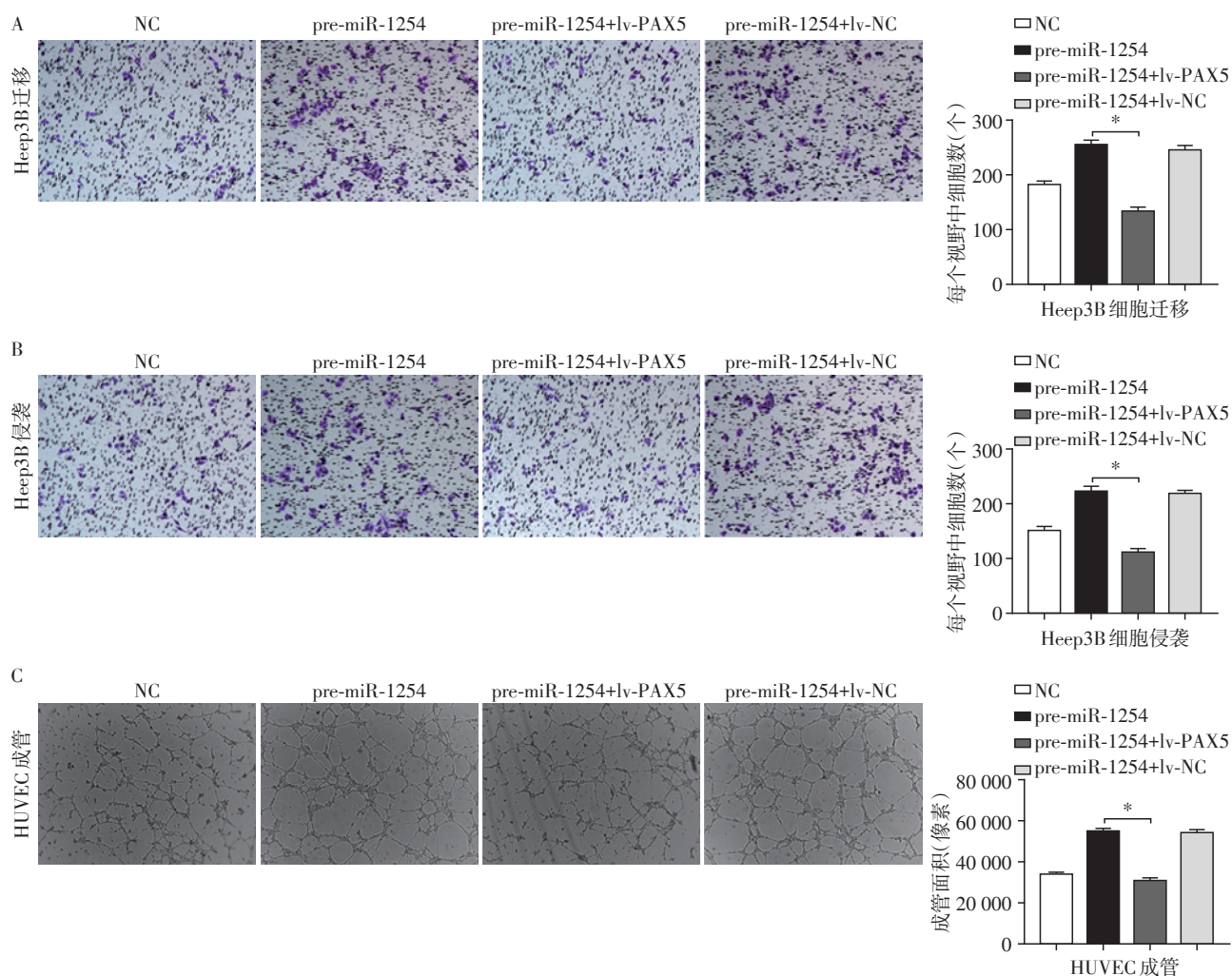
Transwell 实验表明, 与过表达 miR-1254 组相比, 同时过表达 PAX5 降低了 Hep3B 细胞的迁移能力($P < 0.01$, 图 5A)。相应地, 同时过表达 PAX5 也降低了 Hep3B 细胞的侵袭能力($P < 0.01$, 图 5B)。此外, HUVEC 体外成管实验显示, 与过表达 miR-1254 组相比, 同时过表达 PAX5 逆转了 Hep3B 细胞的培养上清液促进 HUVEC 的成管过程($P < 0.01$, 图 5C)。

3 讨论

相关研究表明, miRNA 的异常表达会促进肝癌

细胞的增殖、迁移、侵袭和转移^[12]。miR-1254 被报道通过靶向 CD36 表现出对口腔鳞状细胞癌的抗肿瘤活性^[13]。此外, 研究发现 miR-1254 靶向分泌型卷曲相关蛋白 1(SFRP1) 促进了肺癌细胞的增殖^[14]。但是, miR-1254 对肝癌细胞的生物学功能的影响尚不清楚。本实验证明了 miR-1254 可能是肝癌的一个潜在的治疗靶点。

miRNA 通常靶向下游 mRNA 的 3'-UTR 来调节肿瘤细胞的发生和发展进程。为了进一步研究 miR-1254 对肝癌细胞的生物学作用的机制, 通过生物信息学网站的工具预测了 miR-1254 的潜在靶标。据报道, PAX5 在肝癌中起抑癌作用^[15], 因此本研究对



A: 过表达PAX5抑制高表达miR-1254的Hep3B细胞的迁移; B: 过表达PAX5抑制高表达miR-1254的Hep3B细胞的侵袭; C: 过表达PAX5抑制高表达miR-1254的Hep3B细胞上清液对HUVEC成管的促进作用。两组比较, * $P < 0.01$ 。

图5 过表达PAX5逆转miR-1254对肝癌细胞的作用($\times 20$)

Figure 5 Over-expressing PAX5 reverses the effects of miR-1254 on HCC cells($\times 20$)

筛选出的候选靶标中的PAX5进行了进一步研究。有研究报道,PAX5通过上调被认为是抑癌基因的miR-215来抑制乳腺癌的增殖和迁移^[10]。另外,相关研究发现PAX5抑制了乳腺癌细胞中的miR-155,而miR-155反过来又抑制了PAX5形成了反馈环^[16]。本研究证实了miR-1254通过直接靶向PAX5促进了肝癌细胞的发生和发展,基于以下的证据:①在mRNA水平上,miR-1254在肝癌组织和肝癌细胞系中表达上调,而PAX5的表达量明显地降低,表明miR-1254可能是肝癌的促进因子,而PAX5可能是肝癌的抑制因子。②体外实验证实了miR-1254促进了肝癌细胞的迁移、侵袭与血管形成。③双重荧光素酶报告基因测定表明,miR-1254对WT-PAX5-3'-UTR的荧光素酶活性有影响,对MUT-PAX5-3'-UTR的荧光素酶活性没有影响,这表明PAX5是

miR-1254的直接靶标。④过表达或敲低miR-1254降低或增加了肝癌细胞中PAX5的mRNA和蛋白表达水平。⑤过表达PAX5后能够抑制过表达miR-1254对肝癌细胞的迁移、侵袭和血管形成的促进作用。但是,miR-1254/PAX5轴调控肝癌的具体信号通路机制,本实验并未进行进一步研究,有待未来深入的实验进一步探索。

综上所述,miR-1254在肝癌中高表达,通过靶向作用PAX5抑制其在肝癌中的表达,从而促进肝癌的迁移、侵袭和血管形成,因而miR-1254/PAX5调控轴可以作为未来治疗肝癌的一个潜在靶点。

【参考文献】

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of inci-

(下转第668页)

- 2018, 1093-1094:91-99
- [9] EL-HAGGAR S M, EISSA M A, MOSTAFA T M, et al. The phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline as a novel adjunct to antidepressants in major depressive disorder patients: A proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Psychother Psychosom*, 2018, 87(6):1-9
- [10] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6):716-724
- [11] MATSUDA S, MATSUZAWA D, ISHII D, et al. Perinatal exposure to bisphenol A enhances contextual fear memory and affects the serotonergic system in juvenile female mice[J]. *Horm Behav*, 2013, 63(5):709-716
- [12] MATSUDA S, SAIKA S, AMANO K, et al. Changes in brain monoamine levels in neonatal rats exposed to bisphenol A at low doses[J]. *Chemosphere*, 2010, 78(7):894-906
- [13] WANG W, ABUALNAJA K O, ASIMAKOPOULOS A G, et al. A comparative assessment of human exposure to tetrabromobisphenol A and eight bisphenols including bisphenol A via indoor dust ingestion in twelve countries [J]. *Environ Int*, 2015, 83:183-191
- [14] 郝帅, 胡军, 陈芸. 烟碱对帕金森病模型小鼠多巴胺释放的影响及机制探讨[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(6):686-690
- [15] MATSUDA S, SAIKA S, AMANO K, et al. Changes in brain monoamine levels in neonatal rats exposed to bisphenol A at low doses[J]. *Chemosphere*, 2010, 78(7):894-906
- [16] NAKAMURA K, ITOH K, YOSHIMOTO K, et al. Prenatal and lactational exposure to low-doses of bisphenol A alters brain monoamine concentration in adult mice[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 484(1):66-70
- [17] FOSTER J A, MCVEY NEUFELD K A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression [J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(5):305-312
- [收稿日期] 2019-10-29

(上接第657页)

- dence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424
- [2] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics?[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1):22
- [3] 余辉, 席玮, 陈世晞, 等. 肝动脉化疗栓塞序贯射频消融对原发性肝癌患者的细胞免疫功能影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(12):1591-1593
- [4] TREIBER T, TREIBER N, MEISTER G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1):5-20
- [5] RUKSHA T G. MicroRNAs' control of cancer cell dormancy[J]. *Cell Div*, 2019, 14:11
- [6] HE D, YUE Z, LIU L, et al. Long noncoding RNA ABHD11-AS1 promote cells proliferation and invasion of colorectal cancer via regulating the miR-1254-WNT11 pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7):12070-12079
- [7] ROBSON E J, HE S J, ECCLES M R. A PANorama of PAX genes in cancer and development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(1):52-62
- [8] GU Z, CHURCHMAN M L, ROBERTS K G, et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2):296-307
- [9] LI X, CHEUNG K F, MA X, et al. Epigenetic inactivation of paired box gene 5, a novel tumor suppressor gene, through direct upregulation of p53 is associated with prognosis in gastric cancer patients [J]. *Oncogene*, 2012, 31(29):3419-3430
- [10] LEBLANC N, HARQUAIL J, CRAPOULET N, et al. Pax-5 inhibits breast cancer proliferation through miR-215 up-regulation[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(9):5013-5026
- [11] ZHAO L, LI S, GAN L, et al. Paired box 5 is a frequently methylated lung cancer tumour suppressor gene interfering beta-catenin signalling and GADD45G expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(5):842-854
- [12] 韩国勇, 张龙, 陈志强, 等. miRNA-873促进肝癌细胞的迁移与侵袭[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(9):1076-1080
- [13] CHEN R, ZHANG Y, ZHANG X. MiR-1254 Functions as a tumor suppressor in oral squamous cell carcinoma by targeting CD36[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2019, 18:1078127095
- [14] LI H, YANG T, SHANG D, et al. miR-1254 promotes lung cancer cell proliferation by targeting SFRP1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92:913-918
- [15] LIU W, LI X, CHU E S, et al. Paired box gene 5 is a novel tumor suppressor in hepatocellular carcinoma through interaction with p53 signaling pathway [J]. *Hepatology*, 2011, 53(3):843-853
- [16] HARQUAIL J, LEBLANC N, LANDRY C, et al. Pax-5 inhibits NF-kappaB activity in breast cancer cells through IKKepsilon and miRNA-155 effectors [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2018, 23(3):177-187
- [收稿日期] 2019-12-09