

hsa-miR-877-3p 通过靶向MCM10 调控卵巢癌细胞迁移和活性氧产生

彭 琴¹, 崔小波¹, 孙冰纯², 罗 辉³, 莫 坚^{1*}, 吴斌华^{3*}, (1. 广东医科大学附属医院麻醉科, 广东湛江 524001; 2. 广东医科大学附属医院妇产科, 广东湛江 524001; 3. 南方海洋科学与工程广东省实验室(湛江), 广东湛江 524000)

摘 要: **目的** 探讨has-miR-877-3p 调控卵巢癌细胞迁移和活性氧(ROS)产生的作用机制。**方法** 运用生物信息学分析hsa-miR-877-3p 在卵巢癌组织中表达, RT-qPCR 检测卵巢癌细胞株中hsa-miR-877-3p 表达。构建hsa-miR-877-3p 过表达及抑制SKOV3 细胞, RNA 干扰技术敲低SKOV3 细胞中MCM10 基因, 划痕实验及流式细胞术分别检测细胞迁移、ROS 水平。**结果** hsa-miR-877-3p 在卵巢癌中表达低于正常组织($P<0.01$), 其在卵巢癌细胞株SKOV3、A2780、A1847 和8910 中表达也降低($P<0.01$)。hsa-miR-877-3p 过表达抑制SKOV3 细胞迁移、增加ROS 水平($P<0.01$), 而抑制hsa-miR-877-3p 表达增加SKOV3 细胞迁移($P<0.01$)。MCM10 基因沉默抑制SKOV3 细胞迁移、促进ROS 表达($P<0.01$)。**结论** hsa-miR-877-3p 可以通过调控MCM10 基因抑制SKOV3 细胞迁移并提高其活性氧水平。

关键词: 卵巢癌; hsa-miR-877-3p; MCM10; 活性氧

中图分类号: Q 291; Q 74 **文献标志码:** A

文章编号: 2096-3610 (2023) 03-0259-07

Hsa-miR-877-3p regulates cell migration and reactive oxygen species production of ovarian cancer by targeting MCM10

PENG Qin¹, CUI Xiao-bo¹, SUN Bing-chun², LUO Hui³, MO Jian^{1*}, WU Bin-hua^{3*} (1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 3. Guangdong Provincial Laboratory of Southern Marine Science and Engineering, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the regulatory mechanism of has-miR-877-3p on cell migration and reactive oxygen species (ROS) of ovarian cancer. **Methods** Expression of hsa-miR-877-3p in ovarian cancer tissue and cell lines was analyzed by bioinformatics and RT-qPCR, respectively. The hsa-miR-877-3p overexpressed and downexpressed SKOV3 cells were constructed, and MCM10 gene knockdown in SKOV3 cells was performed by RNA interference. The migration and ROS level of SKOV3 cells were detected by scratch test and flow cytometry, respectively. **Results** Expression of hsa-miR-877-3p was decreased in ovarian cancer tissue and cell lines including SKOV3, A2780, A1847, and 8910 ($P<0.01$). Overexpressed hsa-miR-877-3p inhibited migration and enhanced ROS level of SKOV3 cells, while downexpressed hsa-miR-877-3p increased cell migration ($P<0.01$). MCM10 gene silencing suppressed migration and reinforced ROS production of SKOV3 cells ($P<0.01$). **Conclusion** Hsa-miR-877-3p can decrease migration and increase ROS content of SKOV3 cells by regulating MCM10 gene.

Key words: ovarian cancer; hsa-miR-877-3p; MCM10; reactive oxygen species

卵巢癌是妇科最为常见恶性肿瘤之一, 由于其早期症状隐匿、进展迅速、复发率高等特点, 且目前医疗水平缺乏针对性治疗, 卵巢癌的病死率高居妇科肿瘤首位^[1]。

患者往往因癌细胞转移而失去最佳手术治疗时机, 因此亟待找寻用于诊断的新的生物标志物以及研究卵巢癌侵袭转移的机制。目前已有大量研究结果表明miRNA

收稿日期: 2022-12-26

基金项目: 湛江市科技研究计划项目(2020B01027、2021B01031), 南方海洋科学与工程广东省实验室(湛江)资助项目(ZJW-2019-007), 广东医科大学大学生创新实验项目(ZYZF007)

作者简介: 彭 琴(1996-), 女, 在读硕士研究生, 住院医师, E-mail: 912759701@qq.com

通信作者: 莫 坚, 主任医师, E-mail: 1127350246@qq.com

吴斌华, 博士, 讲师, E-mail: woobinhua@qq.com

可作为潜在的生物标记物用于癌症的临床诊断和治疗^[2-4]。研究发现 hsa-miR-877-3p 在 SKOV3 细胞中低表达,它可以通过靶向 Minichromosome Maintenance 10 (MCM10) 基因调控 SKOV3 细胞的侵袭转移和活性氧水平。本研究是探讨 hsa-miR-877-3p 调控卵巢癌细胞迁移和活性氧(ROS)的具体作用机制。

1 材料和方法

1.1 试剂

高糖DMEM 培养液和血清均购自 Gibco 公司(美国), hsa-miR-877-3p 购自安徽通用生物公司, 脂质体 zeta 购自 zeta 公司。兔抗人即 MCM10 和 Tubulin 多克隆抗体购自 Sab 公司, 通用型辣根过氧化物酶标记的人抗小鼠抗体或人抗兔抗体二抗双荧光素酶报告基因检测试剂盒购自碧云天生物公司, DAB 显色剂为福州迈新公司产品, hsa-miR-877-3p 和 hsa-miR-877-3p inhibitor 由安徽通用生物公司合成, PCR 引物由上海生工公司合成。其他试剂均为国产分析纯。

1.2 细胞培养

卵巢癌细胞株 SKOV3、A2780、A1847、8910 和正常卵巢上皮细胞 HOSEPiC 由本实验室保种。培养细胞前配制用高糖 DMEM 培养液、胎牛血清双抗 10% 胎牛血清培养基, 培养条件为 37 °C, 5% CO₂。

1.3 数据来源和临床信息

用 Kaplan-Meier 分别分析 hsa-miR-877-3p 与 MCM10 的表达与卵巢癌生存率的相关性 (<http://kmplot.com/analysis/>), 并计算 95% 置信区间和对数秩 P 值的风险比 (HR)。采用基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 数据库中的基因表达综合数据集 (GSE53829 和 GSE14407) 分别计算卵巢癌组织和正常组织中 hsa-miR-877-3p 和 MCM10 的差异表达。

1.4 细胞转染

以脂质体 zeta 将 hsa-miR-877-3p 转染入卵巢癌细胞, 操作按说明书进行。将 SKOV3 细胞分为 2 组: 阴性对照组 (negative contrl, NC) 和 hsa-miR-877-3p 组, 分别转种于 6 孔板, 在汇合度达 70 % 时转染。hsa-miR-877-3p 组的操作方法为: 以 6 μg hsa-miR-877-3p 和 6 μL 脂质体 zeta、500 μL 无血清 DMEM 培养基分别加入 1.5 mL EP 管中混合均匀, 代替在室温下孵育 20 min 后加入 6 孔板中。4 h 后换用全培, 置于 37 °C CO₂ 培养箱中培养 24-48 h 后进行实验。NC 组则以 miR-NC hsa-miR-877-3p, 其余操作步骤与 hsa-miR-877-3p 组一致。hsa-miR-877-3p inhibitor 与 siMCM10

的转染操作与 hsa-miR-877-3p 一致。

1.5 以 RT-qPCR 检测转染细胞 hsa-miR-877-3p 及 MCM10 的 mRNA 转录水平

各组细胞以 2×10^5 / L 起始水平接种于 6 孔板, 按上述培养方法转染 hsa-miR-877-3p。24 h 后, 胰酶消化离心收集。利用 TRIzol 抽提纯细胞总 RNA, RT-qPCR 法测定 MCM10 mRNA 转录水平, GAPDH 为内参照。MCM10 引物序列如下: 上游引物 5' - CCC CTA CAG ACG ATT TCT CGG - 3', 下游引物 5' - CAG ATG GGT TGA GTC GTT TCC - 3'; GAPDH: 上游引物为 5' - GGA GCG AGA TCC CTC CAA AAT - 3', 下游引物 5' - GGC TGT TGT CAT ACT TCT CAT GG - 3'。采用茎环法^[5]检测 hsa-miR-877-3p 在卵巢癌细胞中的表达, 其中以 U6 作内参。这两个基因的引物序列分别为: hsa-miR-877-3p 的逆转录引物为 5' - GTC GTA TCC AGT GCA GGG TCC GAG GTA TTC GCA CTG GAT ACG ACC TGG GA - 3', 上游引物 5' - GAG TGT TCC TCT TCT CCC TCC - 3', 下游引物 5' - GCA GGG TCC GAG GTA TTC - 3'。U6 上游引物: 5' - CTC GCT TCG GCA GCA CA - 3', 下游引物: 5' - AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT - 3'。qPCR 反应程序为 95 °C 预变性 2 min; 95 °C 变性 10 s, 55 °C 退火 30 s, 65 °C 延伸 30 s, 40 个循环; 72 °C 2 min。

1.6 划痕实验

将相应转染处理的细胞加至 6 孔板中进行划痕试验测定。随后, 用无菌塑料微量移液管尖端在细胞单层中创建一个均匀的划痕。用 PBS 洗涤细胞并在 37 °C, 5% CO₂ 条件下培养 24 h。然后, 用倒置相差显微镜在划痕后 0、24 h 对细胞进行成像。采用 Image J 软件测量划痕后两条细胞边缘之间的垂直距离。

1.7 靶向 MCM10 基因的 siRNA 序列的设计与合成

设计一条靶向 MCM10 的 siRNA (siRNA MCM10, 简称 siMCM10), 位点为其 mRNA 的 320-342 碱基, 序列为 5' - GAG TGA GGA TGA AGAAGA T - 3'。该 siRNA 由上海吉玛公司合成。将其转染入 SKOV3 细胞 24 h 后, 收集卵巢癌细胞提取总 RNA, 检测 siMCM10 对 MCM10 mRNA 转录水平。

1.8 双荧光素酶报告基因实验

以双荧光素酶实验明确 MCM10 是 hsa-miR-877-3p 的靶点。通过 targetscan、miRDB 和 miRwalk 等生物信息学数据库, 我们初步确定了其靶向 MCM10 基因 mRNA 的 3' 末端非编码区 (3' - untranslated region, 3' UTR) 的确切位点。根据 MCM10 mRNA (NM_014891.6) 序列,

将其3'-UTR克隆到报告基因载体pmir GLO Luciferase Reporter Vectors上,构建pmir GLO-MCM10-3' UTR荧光素酶基因报告载体。然后将hsa-miR-877-3p与MCM10 mRNA相应的预测结合位点进行突变,构建突变型荧光素酶基报告载体 pmirGLO-MCM10-3' UTR-Mut。将hsa-miR-877-3p表达质粒分别与pmirGLO-MCM10-3' UTR和pmirGLO-MCM10-3' UTR-Mut共转染,同时细胞中转入pRL-TK(海肾荧光素酶报告载体)作为内对照。检测萤火虫荧光素酶和海肾荧光素酶活性,以确定hsa-miR-877-3p精确调控MCM10基因表达的作用位点。

1.9 蛋白质印迹法检测MCM10蛋白表达提取

细胞培养48 h后收集,检测MCM10蛋白表达情况。然后测定蛋白质浓度,在非还原的条件下经12%的SDS-PAGE凝胶进行电泳分离,转移至硝酸纤维素膜上,在含5%脱脂奶粉的PBS中4℃孵育过夜,加入1:1500兔抗人MCM10多克隆抗体,室温下作用1 h,与1:1000辣根过氧化物酶标记的羊抗兔IgG作用1 h, ECL显影,压片,观察结果。

1.10 统计学处理

采用GraphPad Prism 9.3进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 hsa-miR-877-3p在卵巢癌中的表达受到抑制

hsa-miR-877-3p在卵巢癌中表达低于正常组织(图1A, $P < 0.01$) (图1B)。hsa-miR-877-3p在卵巢癌SKOV3、A2780、A1847和8910细胞株的表达低于正常卵巢上皮细胞株HOSEPiC(图1C, $P < 0.01$)。

2.2 成功构建hsa-miR-877-3p过表达细胞群

将hsa-miR-877-3p转染进SKOV3细胞24 h后,hsa-miR-877-3p组细胞中hsa-miR-877-3p的转录水平高于NC组($P < 0.01$),表明hsa-miR-877-3p过表达细胞群构建成功,见图2。

2.3 转染hsa-miR-877-3p后卵巢癌SKOV3细胞迁移距离缩短

划痕实验结果显示hsa-miR-877-3p组卵巢癌细胞的迁移距离较NC组短[(0.96 ± 0.06) cm vs (0.76 ± 0.06) cm, $P < 0.01$],见图3。

2.4 转染hsa-miR-877-3p后卵巢癌SKOV3细胞ROS表达水平上调

将hsa-miR-877-3p转染SKOV3细胞24 h后,hsa-miR-877-3p组中的ROS水平高于NC组(75.3% vs 22.9%, $P < 0.01$),见图4。

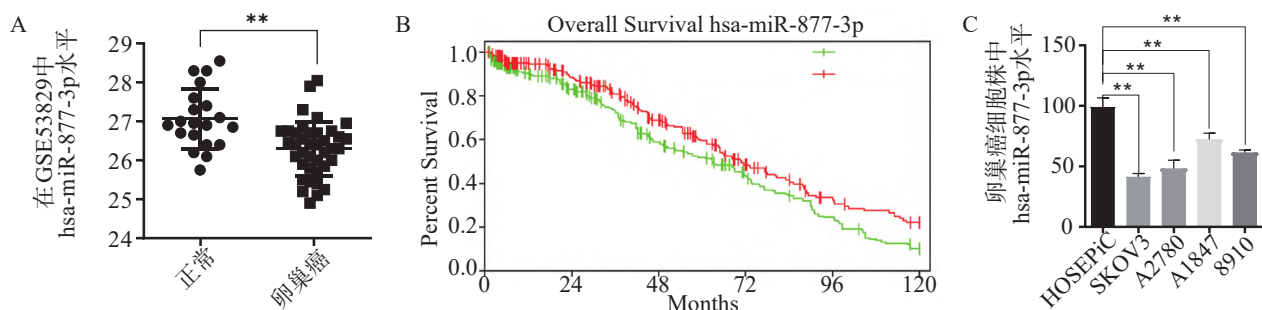


图1 hsa-miR-877-3p在卵巢癌与正常组织中的表达 A. 在GSE53829数据集中,卵巢癌细胞中hsa-miR-877-3p的表达显著低于正常组织(** $P < 0.01$); B. 用Kaplan-Meier分析hsa-miR-877-3p的表达与卵巢癌生存率的相关性(<http://kmplot.com/analysis/>); C. qPCR结果提示hsa-miR-877-3p在卵巢癌细胞株中低表达(** $P < 0.01$)

图1 hsa-miR-877-3p在卵巢癌与正常组织中的表达

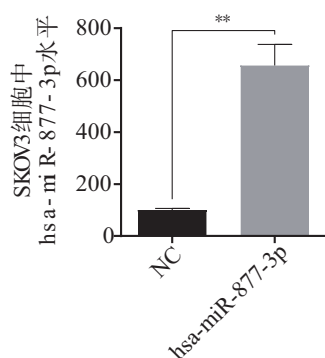


图2 hsa-miR-877-3p转染卵巢癌细胞后 hsa-miR-877-3p水平(** $P < 0.01$)

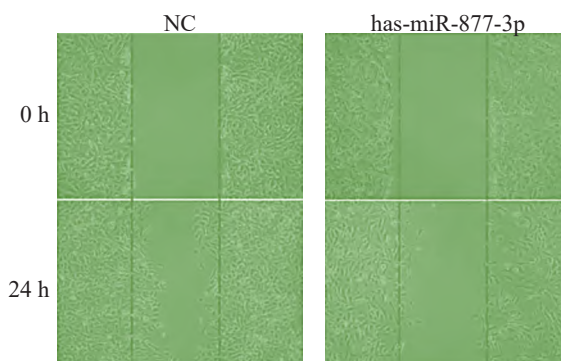


图3 转染hsa-miR-877-3p后卵巢癌SKOV3细胞迁移距离

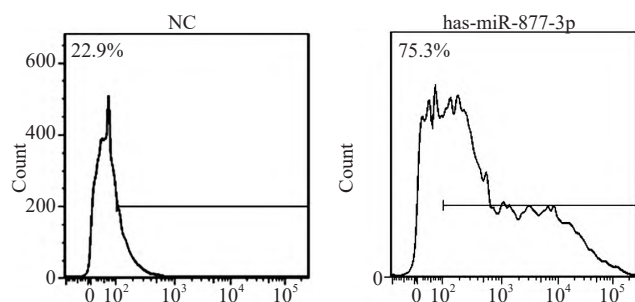


图4 转染hsa-miR-877-3p后卵巢癌SKOV3细胞ROS水平

2.5 成功构建hsa-miR-877-3p表达抑制细胞群

将 hsa-miR-877-3p inhibitor 转染 SKOV3 细胞 24 h 后, hsa-miR-877-3p inhibitor 组细胞 hsa-miR-877-3p 转录水平低于 NC 组 ($P<0.01$), 见图 5。

2.6 转染 hsa-miR-877-3p inhibitor 后, 卵巢癌 SKOV3 细胞的迁移距离增宽

转染 hsa-miR-877-3p inhibitor 24 h 后, hsa-miR-877-3p 组卵巢癌 SKOV3 细胞的迁移距离大于 NC 组 [(2.37 ± 0.09) cm vs (0.96 ± 0.02) cm, $P<0.01$], 见图 6。

2.7 hsa-miR-877-3p 靶向 MCM10 发挥调控作用

采用生物信息学网络工具 Targetscan 和 miRDB 对 hsa-miR-877-3p 可能的靶点进行了预测, 发现 MCM10 基因 mRNA 中 3' UTR 区域的 108-114 位点可能是 hsa-miR-877-3p 的潜在靶点 (图 7A)。再以 qPCR 技术检测 hsa-miR-877-3p 对 MCM10 转录水平的调控情况, 结果表明在转染 hsa-miR-877-3p 进 SKOV3 细胞 24 h 后, MCM10 的 mRNA 水平下调超过 60% ($P<0.01$, 图 7B)。双荧光素酶实验结果显示 hsa-miR-877-3p 和 pmirMCM10-3' UTR 载体共转染时荧光强度显著下调, 但将其与 pmirMCM10-3' UTR-Mut 载体共转染后, 荧光强度未有明显改变 (图 7C)。western blot 法结果显示, 与 NC 组相比, hsa-miR-877-3p 组 MCM10 的蛋白表达水平下调 (图 7D)。这些结果明确了 hsa-miR-877-3p 的靶点是 MCM10 基因。

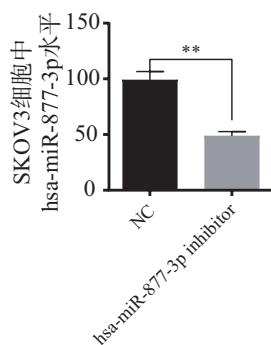


图5 hsa-miR-877-3p inhibitor 转染卵巢癌细胞后 hsa-miR-877-3p 的表达 (** $P<0.01$)

2.8 MCM10 在卵巢癌中高表达并提示预后较差

在 GEO 数据集 GSE14407 中, MCM10 在卵巢癌组织中高表达, 是正常组织的 4.88 倍 ($P<0.01$, 图 8A)。MCM10 基因在卵巢癌中的生存曲线存在显著性差异, 在卵巢癌中的表达越高, 患者的预期生存期越短, 提示其是促卵巢癌基因 (图 8B)。

2.9 沉默 MCM10 在卵巢癌细胞中的表达

设计并合成 MCM10 的 RNA 干扰序列 siMCM10, 并成功转染进卵巢癌 SKOV3 细胞中 (图 9A)。western blot 法结果显示, RNA 干扰技术成功沉默 MCM10 基因的表达, 水平下调达 40% 以上 (图 9B, $P<0.01$)。

2.10 沉默 MCM10 表达抑制卵巢癌 SKOV3 细胞迁移能力

划痕实验显示转染 siMCM10 24 h 后, siMCM10 组 SKOV3 细胞的迁移距离显著短于 NC 组 [(0.26 ± 0.04) cm vs (0.96 ± 0.06) cm, $P<0.01$], 见图 10。

2.11 沉默 MCM10 在卵巢癌细胞中的表达可诱导其产生 ROS

沉默 SKOV3 细胞中 MCM10 基因后, 以流式细胞技术分析其对细胞中 ROS 水平的影响。检测结果显示, siMCM10 组细胞中的 ROS 水平高于 NC 组 [$(21.99\pm2.99)\%$ vs $(4.77\pm0.42)\%$, $P<0.01$], 见图 11。

3 讨论

卵巢癌的发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌, 病死率居女性生殖系统恶性肿瘤的首位。由于卵巢体积小, 且处于盆腔深处, 早期的卵巢癌缺乏典型的临床症状和诊断手段^[6]。

微小 RNA (miRNA) 是长度在 20 nt 左右大小的非编码 RNA。大量研究结果表明肿瘤的发生发展过程与 miRNA 密切相关, 包括增殖、血管新生、侵袭和转移^[7]。其主要作用机制是 miRNA 以序列特异性识别并结合靶 mRNA, 从而抑制靶基因的表达。近年来的研

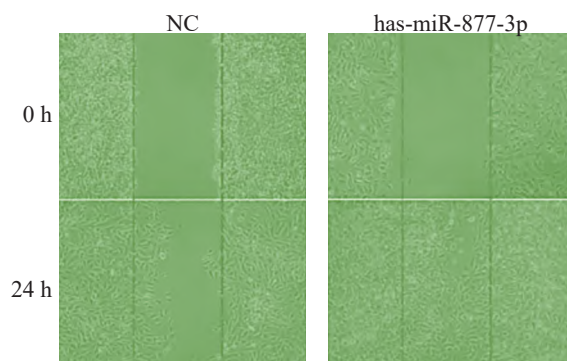
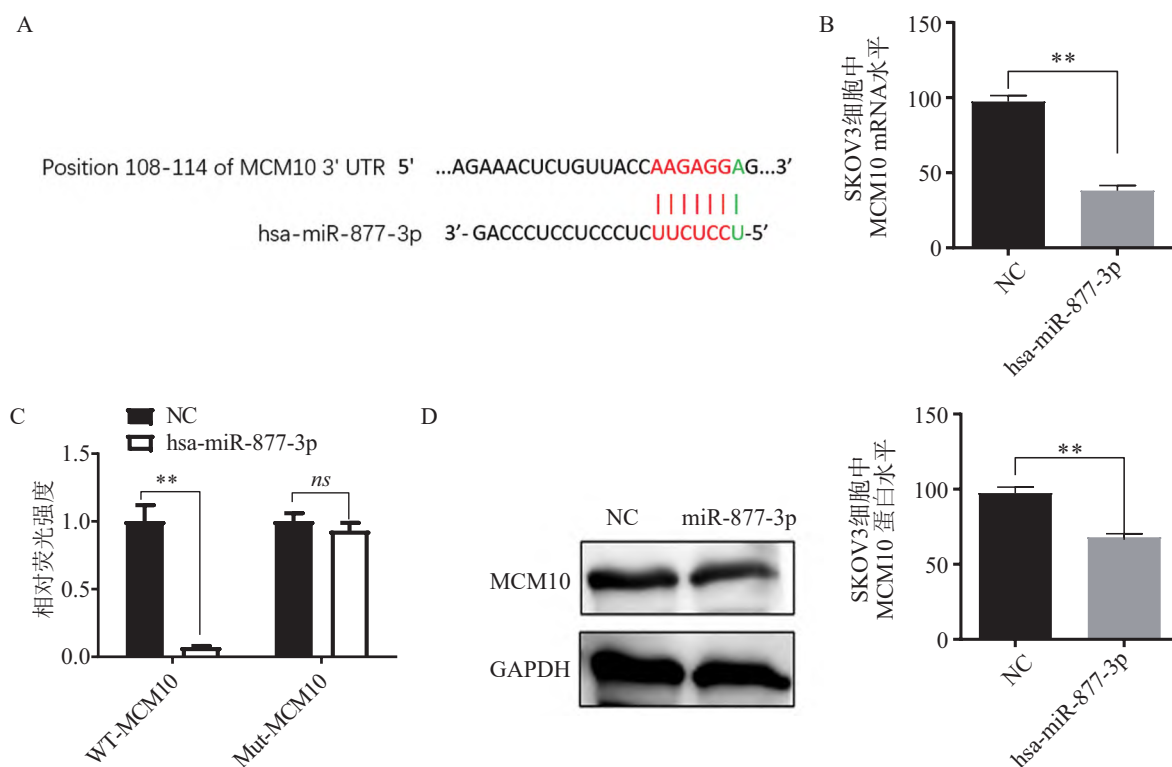
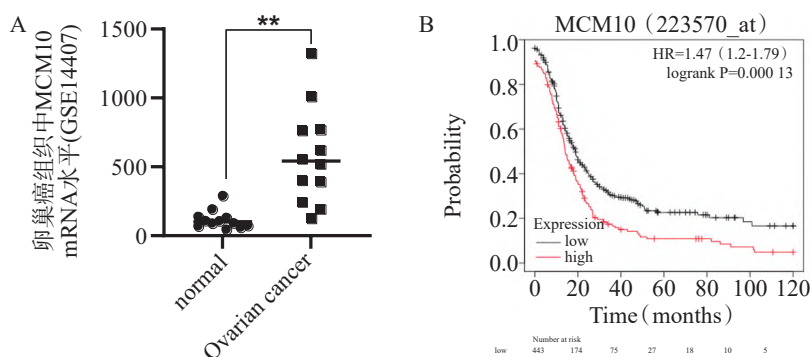


图6 转染 hsa-miR-877-3p inhibitor 后卵巢癌 SKOV3 细胞迁移距离



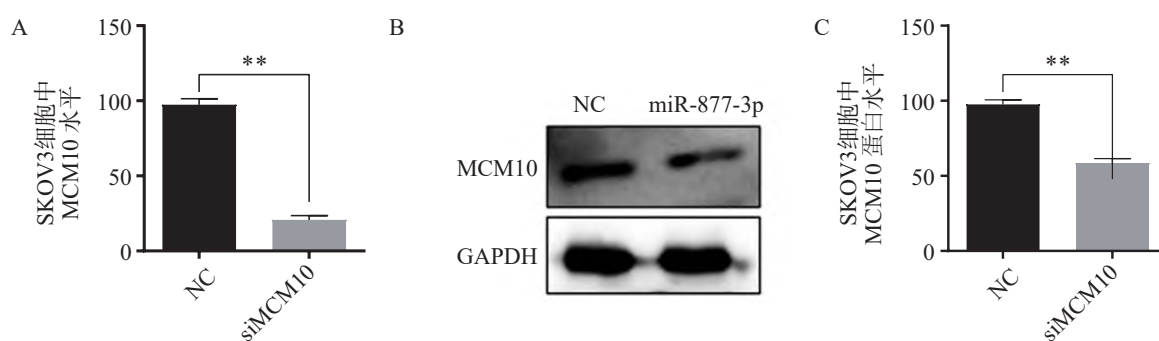
A. hsa-miR-877-3p 靶向MCM10 基因mRNA 中 3' UTR 区域的 108-114 位点; B. hsa-miR-877-3p 显著下调MCM10 基因mRNA 水平 ($P<0.01$); C. 双荧光素酶报告基因实验; D. hsa-miR-877-3p 下调MCM10 基因的蛋白表达水平; 与NC 组比较: $**P<0.01$

图 7 miR-877-3 通过靶向MCM10 基因发挥作用



A.MCM10 在GEO 数据库中的GSE14407 数据集中高表达; B. 用Kaplan-Meier 分析MCM10 的表达与卵巢癌生存率的相关性 (<http://kmplot.com/analysis/>); 与normal 比较: $**P<0.01$

图 8 MCM10 在卵巢癌中高表达并提示较差预后



A. siMCM10 显著下调MCM10 基因mRNA 水平 ($**P<0.01$); B. siMCM10 显著下调MCM10 基因蛋白表达水平; 与NC 组比较: $**P<0.01$

图 9 siMCM10 沉默MCM10 的表达

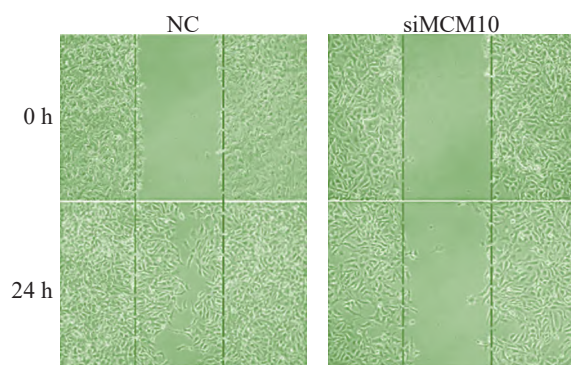


图10 沉默MCM10可抑制卵巢癌SKOV3细胞迁移能力

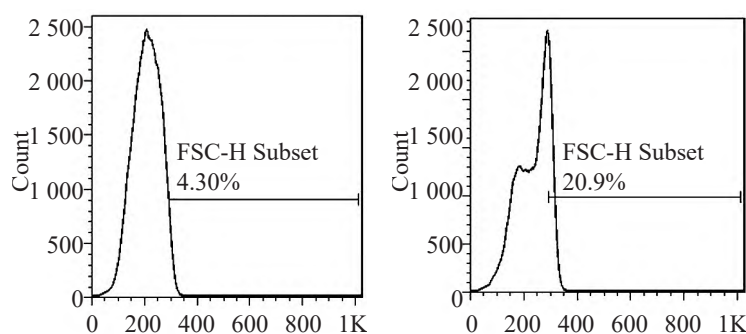


图11 MCM10的表达抑制后卵巢癌SKOV3细胞ROS水平上调

究发现miRNA可能具有原癌基因或抑癌基因的功能。miRNA与多种恶性肿瘤相关,包括胃癌^[8]、乳腺癌^[9]、结直肠癌^[10]、骨肉瘤^[10]、神经胶质瘤^[11]等。本课题研究的hsa-miR-877-3p参与了肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭等病理过程,已有研究结果证明hsa-miR-877-3p的抗肿瘤功能^[12-13],但目前关于hsa-miR-877-3p与卵巢癌相关性的研究较少。

本研究旨在阐明hsa-miR-877-3p在卵巢癌发生发展中扮演的具体角色,以及其对肿瘤细胞迁移能力和ROS水平的影响。qPCR实验结果显示,与正常卵巢上皮细胞相比,卵巢癌细胞中的hsa-miR-877-3p表达量明显下调,生存期检测进一步表明hsa-miR-877-3p是卵巢癌的抑癌基因。这一结果提示该miRNA可望成为卵巢癌的特异性标志物。

肿瘤转移是指个别瘤细胞能脱离原发肿瘤,通过浸润在周围间质中生长,通过淋巴管或血管转移至其他部位继续增殖生长,形成与原发肿瘤同性质的继发肿瘤的全过程。在本研究中,培养24 h后,hsa-miR-877-3p组的SKOV3细胞的细胞迁移距离显著增大($P<0.01$);反之,miR-877-3p inhibitor组的SKOV3细胞的细胞迁移距离则显著缩短($P<0.01$)。说明hsa-miR-877-3p具有调控卵巢癌细胞SKOV3中迁移的功能,高表达状态下能抑制该肿瘤细胞的迁移能力,说明miR-877-3p参与卵巢癌转移的调控。

ROS是指机体氧化反应过程中产生的有害化合物,具有强氧化性。目前研究结果证明,氧自由基和氧化还原反应对于癌细胞的产生有着重要影响,可以影响癌细胞的表型及其相应的治疗策略。有研究表明通过增加肿瘤细胞内的氧自由基应激水平,可以抑制癌细胞的产生和肿瘤的发展^[14-15]。ROS水平的升高可以通过持续增加细胞周期抑制来抑制肿瘤的生长。此外,ROS水平升高可通过内源性和外源性途径诱导细胞凋亡。当卵巢癌细胞SKOV3细胞中转染了hsa-miR-877-

3p过表达质粒后,ROS表达水平明显升高,这一结果进一步说明了hsa-miR-877-3p可抑制卵巢癌的发展。

为了阐明hsa-miR-877-3p调控卵巢癌SKOV3细胞迁移及ROS水平的机制,本研究发现其下游作用基因是MCM10基因。MCM10基因属于MCM家族成员,该基因在多种恶性肿瘤中高表达,包括前列腺癌^[16]、乳腺癌^[17]、食管鳞状上皮癌^[18]、肺癌^[19]等。Mahadevappa等^[20]发现MCM10促进乳腺癌的进展,是一种新的预后生物标志和潜在的治疗靶标。本研究中,qPCR实验结果显示hsa-miR-877-3p组的SKOV3细胞中MCM10的mRNA含量明显下降($P<0.01$),western blot结果同qPCR结果趋势一致,但不及qPCR结果下降明显。基因的表达分为转录和翻译两个步骤,即mRNA水平和蛋白水平,两者发生的时间和位点存在时空间隔,所以翻译水平和转录水平不一定一致,mRNA水平的高低不代表蛋白水平的高低。其次,qPCR检测mRNA的灵敏程度高,理论上只要存在一个拷贝基因即可检测。为了进一步验证MCM10基因在SKOV3细胞中发挥的作用,本研究构建了siMCM10的RNA干扰片段并将其转进SKOV3细胞中,划痕实验结果及流式结果说明,抑制MCM10基因的表达,该肿瘤细胞的侵袭迁移能力明显受到抑制,并上调ROS水平。

综上所述,hsa-miR-877-3p在SKOV3细胞中表达水平较低。笔者推测,增强hsa-miR-877-3p的表达将通过靶向MCM10基因发挥抑制卵巢癌SKOV3细胞的迁移及上调ROS的表达,这为卵巢癌的发生、发展及治疗靶点提供理论和实验依据。但目前实验结果仅局限于体外细胞实验,有待进一步探索,完善相关结论。

参考文献:

[1] VESCARELLI E, GERINI G, MEGIORNI F, et al. MiR-200c

- sensitizes Olaparib-resistant ovarian cancer cells by targeting Neuropilin 1[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 3.
- [2] BARBIER J, CHEN X, SANCHEZ G, et al. An NF90/NF110-mediated feedback amplification loop regulates dicer expression and controls ovarian carcinoma progression[J]. *Cell Res*, 2018, 28(5): 556-571.
- [3] YANG Z, WANG W, ZHAO L, et al. Plasma cells shape the mesenchymal identity of ovarian cancers through transfer of exosome-derived microRNAs[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(9): eabb0737.
- [4] CAI J, GONG L, LI G, et al. Exosomes in ovarian cancer ascites promote epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer cells by delivery of miR-6780b-5p[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 210.
- [5] CHEN C. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(20): e179.
- [6] BARKAL A A, BREWER R E, MARKOVIC M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy[J]. *Nature*, 2019, 572(7769): 392-396.
- [7] 张攀扬, 何明敏, 曾园媛, 等. 高级别浆液性卵巢癌复发相关的潜在功能性关键miRNA-mRNA: 基于生物信息学方法[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43 (1): 8-16.
- [8] DING L, LI Q, CHAKRABARTI J, et al. MiR130b from Schlafen4+ MDSCs stimulates epithelial proliferation and correlates with preneoplastic changes prior to gastric cancer[J]. *Gut*, 2020, 69(10): 1750-1761.
- [9] WANG J, WANG Q, GUAN Y, et al. Breast cancer cell-derived microRNA-155 suppresses tumor progression via enhancing immune cell recruitment and antitumor function[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(19): e157248.
- [10] ÖNER M G, ROKAVEC M, KALLER M, et al. Combined inactivation of TP53 and MIR34A promotes colorectal cancer development and progression in mice via increasing Levels of IL6R and PAI1[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6): 1868-1882.
- [11] HE Z, RUAN X, LIU X, et al. FUS/circ_002136/miR-138-5p/SOX13 feedback loop regulates angiogenesis in Glioma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 65.
- [12] LU J, WANG Y H, YOON C, et al. Circular RNA circ-RanGAP1 regulates VEGFA expression by targeting miR-877-3p to facilitate gastric cancer invasion and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 38-48.
- [13] CHEN M, LI Z, CAO L, et al. miR-877-3p inhibits tumor growth and angiogenesis of osteosarcoma through fibroblast growth factor 2 signaling[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8174-8186.
- [14] WANG W, DONG X, LIU Y, et al. Itraconazole exerts anti-liver cancer potential through the Wnt, PI3K/AKT/mTOR, and ROS pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110661.
- [15] WANG L, WANG C, TAO Z, et al. Curcumin derivative WZ35 inhibits tumor cell growth via ROS-YAP-JNK signaling pathway in breast cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 460.
- [16] CUI F, HU J, NING S, et al. Overexpression of MCM10 promotes cell proliferation and predicts poor prognosis in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2018, 78(16): 1299-1310.
- [17] MURAYAMA T, TAKEUCHI Y, YAMAWAKI K, et al. MCM10 compensates for Myc-induced DNA replication stress in breast cancer stem-like cells[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(3): 1209-1224.
- [18] TIAN J, LU Z, NIU S, et al. Aberrant MCM10 SUMOylation induces genomic instability mediated by a genetic variant associated with survival of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(6): e485.
- [19] YANG X, WANG C, NIE H, et al. Minichromosome maintenance gene family: Potential therapeutic targets and prognostic biomarkers for lung squamous cell carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(22): 9167-9185.
- [20] MAHADEVAPPA R, NEVES H, YUEN S M, et al. DNA replication licensing protein MCM10 promotes tumor progression and is a novel prognostic biomarker and potential therapeutic target in breast cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9): 282.

版权声明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊编辑部已将《广东医科大学学报》的文献数据在中国知网、万方数据—数字化期刊群等以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播,其作者文章著作权使用费与本刊稿酬一次性给付(在收取发表费时折扣),作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我编辑部上述声明。

本刊编辑部