



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.08

文章编号: 2095-1264(2022)02-0191-06

TUSC3 在宫颈癌组织中的表达及其对宫颈癌细胞上皮间质转化、迁移和侵袭的影响

龙金晶, 刘星娅, 徐 美

(成都市双流区第一人民医院 妇产科, 四川 成都, 610200)

摘要: **目的** 探讨 TUSC3 在宫颈癌组织中的表达及其对宫颈癌细胞上皮间质转化、迁移和侵袭的影响。**方法** 采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测宫颈癌组织中的 TUSC3 表达水平, 分析其表达与宫颈癌临床病理特征的关系。构建 TUSC3 过表达的慢病毒载体 (LV11-TUSC3) 及对照载体 (LV11-NC), 选取过表达 TUSC3 的 SiHa 细胞作为 LV11-TUSC3 组, 感染对照载体的 SiHa 细胞作为 LV11-NC 组, 未感染慢病毒的 SiHa 细胞作为 Con 组。采用 qRT-PCR 检测各组细胞中 TUSC3 的 mRNA 表达水平, 蛋白质免疫印迹法检测 TUSC3、E-cadherin、N-cadherin、GRP78、ATF6 的蛋白表达水平, MTT 实验检测细胞增殖情况, 划痕实验检测细胞迁移能力, Transwell 实验检测细胞侵袭能力。**结果** 宫颈癌组织中 TUSC3 mRNA 表达水平显著低于癌旁组织 ($P < 0.05$)。TUSC3 表达水平与宫颈癌患者的年龄、肿瘤体积、宫颈浸润深度无关 ($P > 0.05$), 而与 FIGO 分期、淋巴结转移有关 ($P < 0.05$)。与 Con 组和 LV11-NC 组相比较, LV11-TUSC3 组细胞 TUSC3 mRNA 和蛋白表达水平升高, E-cadherin 表达上调, N-cadherin 表达下调, 细胞增殖、迁移和侵袭能力降低, 内质网应激水平降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** TUSC3 在宫颈癌组织中表达下调, 上调其表达可抑制人宫颈癌 SiHa 细胞的增殖、上皮间质转化、迁移和侵袭、内质网应激。TUSC3 可能成为宫颈癌治疗的潜在靶点。

关键词: TUSC3; 宫颈癌; 上皮间质转化; 迁移; 侵袭; 内质网应激

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A

Expression of TUSC3 in cervical cancer tissues and its effects on the epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of cervical cancer cells

LONG Jinjing, LIU Xingya, XU Mei

(Department of Obstetrics and Gynecology, the First People's Hospital of Shuangliu District in Chengdu, Chengdu, Sichuan, 610200, China)

Abstract: **Objective** To explore the expression of TUSC3 in cervical cancer tissues and its effects on the epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of cervical cancer cells. **Methods** Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression level of TUSC3 in cervical cancer tissue, and the relationship between its expression and clinicopathological characteristics was analyzed. TUSC3 overexpressing lentiviral vector (LV11-TUSC3) and control vector (LV11-NC) were constructed. SiHa cells overexpressing TUSC3 were selected as the LV11-TUSC3 group, SiHa cells infected with the control vector as the LV11-NC group, and those not infected with the lentivirus as the Con group. qRT-PCR was used to detect the mRNA expression of TUSC3. Western blotting was used to detect the protein expression of TUSC3, E-cadherin, N-cadherin, GRP78 and ATF6. MTT test was used to detect the proliferation of SiHa cells. Scratch test was used to detect the migration ability of SiHa cells, and Transwell test was used to detect the invasion ability of SiHa cells.

作者简介: 龙金晶, 女, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤。

Results The expression level of TUSC3 mRNA was lower in cervical cancer tissue than in tumor-adjacent tissue ($P<0.05$). The expression level of TUSC3 had no relation with the age, tumor volume and depth of cervical infiltration of patients ($P>0.05$), but was related to the FIGO stage and lymph node metastasis of patients ($P<0.05$). Compared with Con group and LV11-NC group, the mRNA and protein expressions of TUSC3 in cells of LV11-TUSC3 group were increased, the expression of E-cadherin was up-regulated, the expression of N-cadherin was down-regulated, the cell proliferation, migration and invasion were reduced, and the level of endoplasmic reticulum stress was decreased ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of TUSC3 was down-regulated in cervical cancer tissues. Up-regulation of TUSC3 expression can inhibit the proliferation, migration, invasion and endoplasmic reticulum stress of human cervical cancer SiHa cells. TUSC3 may become a potential target for cervical cancer treatment.

Keywords: TUSC3; Cervical cancer; Epithelia-mesenchymal transition; Migration; Invasion; Endoplasmic reticulum stress

前言

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,全球每年新增病例约 50 万,死亡病例超过 20 万,我国新增病例约占全球的 1/3^[1-2]。由于早期诊断技术的进步和手术策略的改善,近年来,早期和中期宫颈癌患者的死亡率呈现下降趋势,但晚期宫颈癌的预后仍然很差,主要与其较高的复发和转移率有关^[3]。因此,了解宫颈癌发生发展的作用机制对于开发针对性治疗措施非常必要。

肿瘤抑制候选基因 3 (tumor suppressor candidate 3, TUSC3) 也被称作 M33、N33、MRT7,于 1996 年被发现,位于人类染色体 8p22,可编码含 348 个氨基酸的蛋白,主要表达于内质网与细胞膜上^[4-5]。研究发现,TUSC3 基因缺失或突变与精神发育迟滞、前列腺癌等疾病的发生有关^[6-7]。然而,TUSC3 基因与宫颈癌的关系目前尚无报道,本研究拟探讨 TUSC3 在宫颈癌组织中的表达及其对宫颈癌细胞生物学行为的影响。

1 资料与方法

1.1 研究资料

1.1.1 临床资料 收集 2017 年 3 月至 2019 年 12 月期间我院妇产科收治的 68 例接受宫颈癌根治术患者的癌组织及癌旁组织标本。所有患者术前均未接受过放化疗,临床病理资料完整。术中获取的组织标本立即用液氮冷冻,随后置于 -80°C 冰箱中保存,用于后续实验。本研究已获本院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.1.2 细胞系 3 种人宫颈癌细胞 HeLa、SiHa、CaSki 和人正常宫颈细胞 Ect1/E6E7 均购于中国科学院上海细胞库,使用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,置于 37°C 、5% CO_2 细胞培养箱中进行培养。

1.1.3 主要试剂 胎牛血清、DMEM 培养基、G418 购自美国 Gibco 公司; TRIzol 试剂购自德国 QIAGEN 公司; 逆转录试剂盒购自美国 ABI 公司; SYBR premix Ex Taq II 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司; RIPA 裂解液、BCA 蛋白定量试剂盒、ECL 显色液购自上海碧云天生物技术有限公司; PVDF 膜购自美国 Millipore 公司; MTT 购自美国 Sigma 公司; Transwell 小室购自美国 Corning Costar 公司; BD Matrigel 基质胶购自美国 BD 公司; 抗 TUSC3 抗体、抗 E-cadherin 抗体、抗 N-cadherin 抗体、抗 GRP78 抗体、抗 ATF6 抗体购自英国 Abcam 公司。

1.2 研究方法

1.2.1 TUSC3 过表达慢病毒载体的构建及实验分组 设计合成 TUSC3 基因片段,将其克隆重组至慢病毒质粒 LV11 中,构建含目的基因 TUSC3 的重组质粒 LV11-TUSC3。上述实验由上海吉玛制药技术有限公司完成。将重组质粒 LV11-TUSC3 和空白质粒 LV11-NC 分别与包装质粒共转染至 293T 细胞进行病毒包装,并测定滴度。采用过表达载体 (LV11-TUSC3) 和对照载体 (LV11-NC) 分别转染人宫颈癌 SiHa 细胞,通过 G418 筛选获得稳转细胞,采用实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 和蛋白质免疫印迹法 (western blotting, WB) 分别检测 TUSC3 mRNA 和蛋白质的表达水平。选取过表达 TUSC3 的 SiHa 细胞作为 LV11-TUSC3 组,感染对照载体的 SiHa 细胞作为 LV11-NC 组,未感染慢病毒的 SiHa 细胞作为 Con 组。

1.2.2 qRT-PCR 检测组织和细胞中 TUSC3 mRNA 表达 采用 TRIzol 法提取组织和细胞中的 RNA,逆转录试剂盒将其反转录为 cDNA,然后采用 SYBR premix Ex Taq II 试剂盒进行 PCR 反应。PCR 反应条件: 95°C 预变性 30 s; 95°C 15 s, 60°C 30 s,共进行 40 个循环。TUSC3 基因引物序列:上游 5'-

AGACGGATAATTTGCCTAGTGGG-3', 下游 5'-AGTGCCATGGTCCAAATCACA-3'; 内参 GAPDH 的引物序列: 上游 5'-TGGACTCCACGACGTACTCAG-3', 下游 5'-CGGGAAGCTTGTCAATCAATGGAA-3'。

1.2.3 WB 检测细胞中 TUSC3、E-cadherin、N-cadherin、GRP78、ATF6 蛋白表达 向收集的细胞中加入 RIPA 裂解液充分裂解后, 10 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 收集上清液进行 BCA 蛋白定量。取 30 μg 蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳, 将目的蛋白电转印至 PVDF 膜上, 室温封闭 1 h, 加入 1:1 000 稀释的一抗, 4 °C 孵育过夜。次日, 加入二抗室温孵育 1 h, 洗涤后进行 ECL 显色, 凝胶电泳仪下曝光和拍照。使用 Image J 软件进行灰度值定量。

1.2.4 MTT 实验检测细胞增殖情况 将各组细胞以 3×10³ 个/孔接种至 96 孔板, 分别培养 1、3、5 d 后, 避光加入 10 μL MTT 试剂, 置于培养箱中孵育 4 h, 吸弃培养液, 加入 150 μL DMSO 溶解结晶物, 用酶联免疫检测仪在 492 nm 波长处测定光密度(optical density, OD)值。

1.2.5 划痕实验检测细胞迁移能力 将各组细胞接种至 6 孔板, 培养至融合度 80%, 吸弃培养液, PBS 洗涤, 用 10 μL 枪头沿孔中线划线, 加入无血清培养液继续培养 24 h, 分别在划线后 0 h 和 24 h 时用倒置显微镜观察和拍照。

1.2.6 Transwell 实验检测细胞侵袭能力 将 BD Matrigel 胶置于 4 °C 下融化后, 与无血清培养液按照 1:4 的比例混合, 取 30 μL 加入 Transwell 上室, 置于培养箱中过夜。向上室中加入 100 μL 密度为 10⁴ 个/mL 的细胞悬液, 向下室中加入 500 μL 含 15% 胎牛血清的 DMEM 培养液, 置于培养箱中培养 48 h。吸弃下室培养液, PBS 洗涤, 4% 多聚甲醛固定, 结晶紫染色 30 min, 倒置显微镜下观察和拍照。

1.3 统计学分析

数据处理采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 检验, 以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TUSC3 在宫颈癌组织中的表达 宫颈癌组织中 TUSC3 mRNA 相对表达量为 (0.35±0.11), 低于癌旁组织的 (1.29±0.14), 差异具有统计学意义

(*t*=43.540, *P*<0.001)(图 1)。

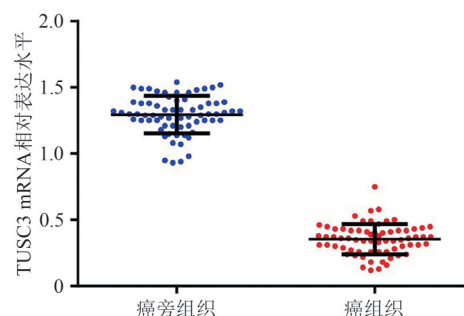


图 1 TUSC3 在宫颈癌组织中的表达水平

Fig. 1 Expression levels of TUSC3 in cervical cancer tissues

2.2 TUSC3 表达与宫颈癌患者临床病理特征的关系 宫颈癌患者癌组织中 TUSC3 表达水平与年龄、肿瘤大小、宫颈浸润深度无关(*P*>0.05), 而与 FIGO 分期、淋巴结转移有关(*P*<0.05)。FIGO 分期高、有淋巴结转移的患者癌组织中 TUSC3 表达水平低于 FIGO 分期低、无淋巴结转移的患者, 差异具有统计学意义(*P*<0.05), (表 1)。

表 1 TUSC3 表达与宫颈癌患者临床病理特征的关系

Tab. 1 Relationship between TUSC3 expression and clinicopathological characteristics of cervical cancer patients

临床病理特征	例数	相对表达量	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄			1.073	0.287
<45 岁	32	0.37±0.13		
≥45 岁	36	0.34±0.10		
肿瘤大小			0.717	0.476
<4 cm	31	0.34±0.13		
≥4 cm	37	0.36±0.10		
FIGO 分期			2.595	0.012
I b- II a	29	0.39±0.11		
II b- III a	39	0.32±0.11		
淋巴结转移			2.384	0.020
无	46	0.38±0.11		
有	22	0.31±0.12		
宫颈浸润深度			1.791	0.078
<2/3	31	0.38±0.12		
≥2/3	37	0.33±0.11		

2.3 TUSC3 在宫颈癌细胞系中的表达 3 种人宫颈癌细胞系中的 TUSC3 mRNA 相对表达量[HeLa (0.53±0.21)、SiHa (0.26±0.12)、CaSki (0.35±0.16)]均低于人正常宫颈细胞株 Ect1/E6E7 (1.00±0.17), 差异具有统计学意义(*F*=38.480, *P*<0.001); 3 种人宫

颈癌细胞系中的 TUSC3 蛋白相对表达量[HeLa (0.49±0.24)、SiHa(0.23±0.15)、CaSki(0.33±0.16)]亦低于 Ect1/E6E7 (1.00±0.22), 差异具有统计学意义 ($F=30.390$, $P<0.001$) (图 2)。

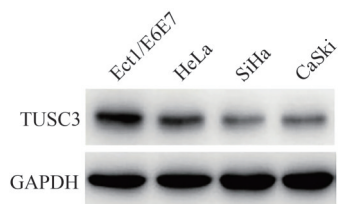


图 2 TUSC3 蛋白在各宫颈癌细胞系中的表达

Fig. 2 Expression of TUSC3 protein in cervical cancer cell lines

2.4 TUSC3 在 SiHa 细胞中的表达 选取 TUSC3 相对表达量最低的 SiHa 细胞进行后续研究。LV11-TUSC3 组 TUSC3 mRNA 相对表达量 (4.25 ± 0.31) 高于 LV11-NC 组 (0.96 ± 0.18) 和 Con 组 (1.00 ± 0.15), 差异具有统计学意义 ($F=708.200$, $P<0.001$)。LV11-TUSC3 组 TUSC3 蛋白相对表达量 (4.80 ± 0.53) 高于 LV11-NC 组 (1.05 ± 0.22) 和 Con 组 (1.00 ± 0.19) 细胞, 差异具有统计学意义 ($F=390.100$, $P<0.001$) (图 3)。

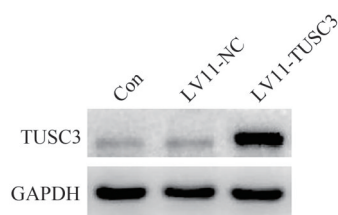
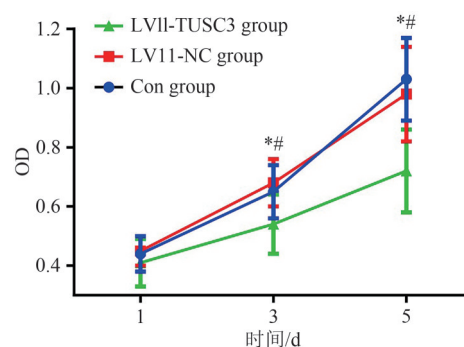


图 3 SiHa 细胞中 TUSC3 蛋白相对表达量

Fig. 3 Expression of TUSC3 protein in three groups of SiHa cells

2.5 上调 TUSC3 表达抑制 SiHa 细胞增殖 细胞培养第 3、5 d 时, LV11-TUSC3 组 SiHa 细胞的 OD 值分别为 (0.54 ± 0.10)、(0.72 ± 0.14), 均低于 Con 组 [(0.65 ± 0.09) 、(1.03 ± 0.14)] 和 LV11-NC 组 [(0.68 ± 0.08) 、(0.98 ± 0.16)], 差异具有统计学意义 ($F=6.653$, $P=0.005$; $F=12.820$, $P<0.001$) (图 4)。

2.6 上调 TUSC3 表达抑制 SiHa 细胞上皮间质转化 LV11-TUSC3 组 SiHa 细胞的 E-cadherin 表达量 (4.63 ± 0.52) 高于 Con 组 (1.00 ± 0.17) 和 LV11-NC 组 (0.94 ± 0.20), N-cadherin 表达量 (0.29 ± 0.15) 低于 Con 组 (1.00 ± 0.18) 和 LV11-NC 组 (1.04 ± 0.22), 差异具有统计学意义 ($F=394.900$, $P<0.001$; $F=51.700$, $P<0.001$) (图 5)。



注: LV11-TUSC3 组与 Con 组比较, $*P<0.05$; LV11-TUSC3 组与 LV11-NC 组比较, $#P<0.05$ 。

Note: Comparison between LV11-TUSC3 group and Con group, $*P<0.05$; Comparison between LV11-TUSC3 group and LV11-NC group, $#P<0.05$.

图 4 上调 TUSC3 表达对 SiHa 细胞增殖的影响

Fig. 4 Effects of up-regulated TUSC3 expression on proliferation of SiHa cells

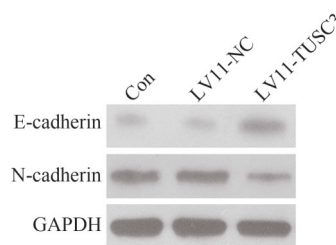
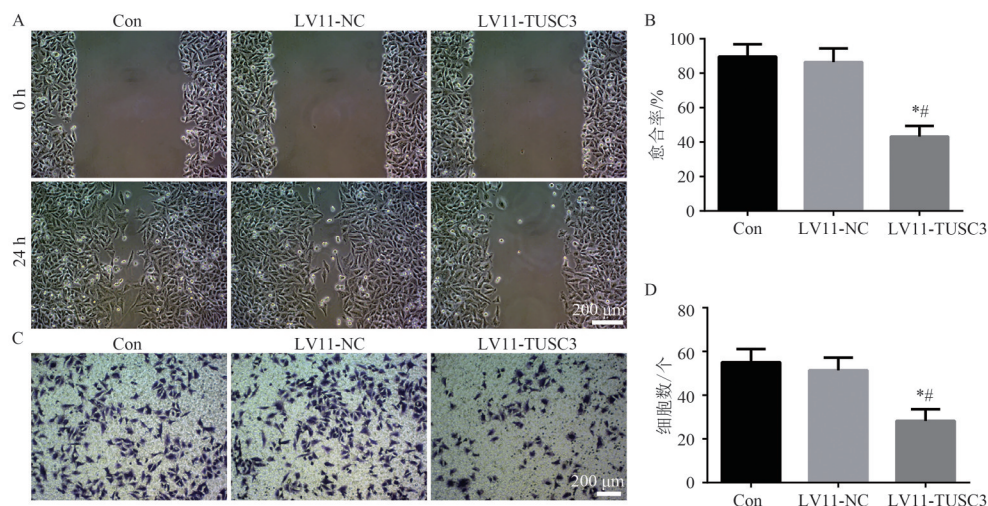


图 5 上调 TUSC3 表达对 SiHa 细胞上皮间质转化的影响

Fig. 5 Effects of up-regulated TUSC3 expression on epithelial-mesenchymal transition of SiHa cells

2.7 上调 TUSC3 表达抑制 SiHa 细胞的迁移和侵袭 24 h 时, LV11-TUSC3 组、Con 组、LV11-NC 组 SiHa 细胞的划痕愈合率分别为 (43.22 ± 6.13)%、(89.60 ± 7.15)%、(86.44 ± 7.90)%, LV11-TUSC3 组显著低于 Con 组和 LV11-NC 组, 差异具有统计学意义 ($F=133.300$, $P<0.001$) (图 6A、6B)。LV11-TUSC3 组、Con 组、LV11-NC 组穿过基底膜的 SiHa 细胞数分别为 (28.26 ± 5.33)、(55.00 ± 6.08)、(51.38 ± 5.80) 个, LV11-TUSC3 组明显少于 Con 组和 LV11-NC 组, 差异具有统计学意义 ($F=63.760$, $P<0.001$) (图 6C、6D)。

2.8 上调 TUSC3 表达抑制 SiHa 细胞的内质网应激 LV11-TUSC3 组 GRP78、ATF6 相对表达量分别为 (0.35 ± 0.13)、(0.40 ± 0.15), 均低于 Con 组 [(1.00 ± 0.22) 、(1.00 ± 0.19)] 和 LV11-NC 组 [(1.04 ± 0.23) 、(0.98 ± 0.16)], 差异均具有统计学意义 ($F=38.080$, $P<0.001$; $F=41.380$, $P<0.001$) (图 7)。



注:(A)细胞划痕实验检测 SiHa 细胞迁移能力;(B)各组划痕愈合率;(C) Transwell 实验检测 SiHa 细胞侵袭能力;(D)各组穿过基底膜细胞数。LV11-TUSC3 组与 Con 组比较, * $P<0.05$; LV11-TUSC3 组与 LV11-NC 组比较, ^{##} $P<0.05$ 。

Note: (A) The migration ability of SiHa cells detected by scratch test; (B) Comparison of healing rates; (C) The invasion ability of SiHa cells detected by Transwell test; (D) Comparison of cells across basement membrane. Comparison between LV11-TUSC3 group and Con group, * $P<0.05$; Comparison between LV11-TUSC3 group and LV11-NC group, ^{##} $P<0.05$.

图 6 上调 TUSC3 表达对 SiHa 细胞迁移和侵袭的影响

Fig. 6 Effects of up-regulated TUSC3 expression on migration and invasion of SiHa cells

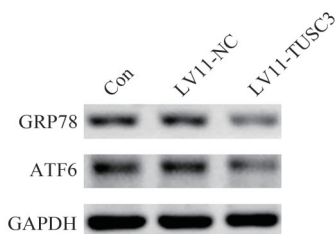


图 7 上调 TUSC3 表达对 SiHa 细胞内质网应激的影响

Fig. 7 Effects of up-regulated TUSC3 expression on endoplasmic reticulum stress in SiHa cells

3 讨论

TUSC3 基因含有 349 435 个核苷酸,编码的蛋白质分子量为 39.7 kD,广泛表达于脑、心脏、肝脏等组织器官。TUSC3 蛋白被认为是酵母寡糖基转移酶(oligosaccharyl transferase, OST)复合物的一个亚基,参与调节内质网 N-糖基化过程,在折叠、稳定等蛋白质翻译后修饰中发挥重要作用^[8]。早期研究发现, TUSC3 基因缺失或突变是常染色体隐性精神发育迟滞的重要因素;进一步机制研究证实, TUSC3 可通过蛋白磷酸酶 1 调节镁离子转运系统,从而影响了学习记忆功能^[9]。近年来, TUSC3 与人类癌症相关性的报道逐渐增多。TUSC3 在大部分肿瘤组织中表达下调,包括前列腺癌、肝癌、肾癌等,且与患者不良预后密切相关,被认为是一种抑癌基因^[10-11]。

然而,在部分肿瘤类型中却发现了相反的结果,如在大肠癌、非小细胞肺癌中, TUSC3 表达水平显著升高^[12-13]。迄今为止, TUSC3 基因在宫颈癌中的作用尚无报道,因此,本研究分别从临床组织及体外细胞两个层面探讨 TUSC3 与宫颈癌的关系。

本研究首先通过 qRT-PCR 检测到宫颈癌组织中 TUSC3 mRNA 表达水平显著低于癌旁组织,并与宫颈癌患者的 FIGO 分期、淋巴结转移有关,提示 TUSC3 可能在宫颈癌中发挥抑癌作用。为进一步探讨 TUSC3 对宫颈癌细胞生物学功能的影响,本研究构建了 TUSC3 过表达慢病毒载体,并选取相对表达量最低的 SiHa 细胞作为研究对象,结果显示,上调 TUSC3 表达可抑制 SiHa 细胞增殖、上调上皮标志物 E-cadherin 的表达、下调间质标志物 N-cadherin 的表达、抑制细胞迁移和侵袭,提示 TUSC3 在宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭中发挥着重要的调控作用。

关于 TUSC3 表达下调在宫颈癌中的病理机制,我们推测可能与蛋白质糖基化不足导致的内质网应激相关。内质网 N-糖基化过程紊乱在肿瘤发生发展中发挥重要作用,主要表现为糖基化靶蛋白的合成受到影响,包括大量免疫调节因子、细胞表皮生长因子受体及细胞外基质受体等,严重干扰下游信号转导通路,使正常细胞发生转化或癌细胞失去控制^[14]。此外, TUSC3 蛋白表达水平降低可使细胞

无法释放未折叠蛋白质,堆积于内质网中,导致内质网应激长期存在,进而通过细胞凋亡、自噬等途径影响癌细胞的生物学功能^[15-16]。本研究结果显示,上调 TUSC3 表达可抑制内质网应激标志蛋白 GRP78 和 ATF6 表达,表明内质网应激可能是 TUSC3 蛋白介导宫颈癌生物学行为的机制。

本研究还有一些科学问题尚待进一步解决和完善:(1)导致 TUSC3 表达下调的上游机制仍不清楚,且在不同类型癌细胞中的调节机制不同。例如,在前列腺癌中,TUSC3 基因的纯合或杂合缺失是关键原因,但在卵巢癌中,其主要机制是 TUSC3 启动子区域的高度甲基化^[17-18]。(2)本研究仅开展了体外细胞学实验,结论尚缺乏动物实验数据支持,未来需要构建移植瘤裸鼠模型,进一步验证本研究结论。

综上所述,本研究通过检测 TUSC3 mRNA 在宫颈癌及癌旁组织中的表达,并分析其表达水平与临床病理特征的关系,证实 TUSC3 在宫颈癌组织中表达异常降低,与 FIGO 分期、淋巴结转移有关。更为重要的是,通过构建 TUSC3 过表达慢病毒载体并转染宫颈癌细胞,发现上调 TUSC3 表达可抑制人宫颈癌 SiHa 细胞的增殖、上皮间质转化、迁移和侵袭、内质网应激。本研究结果提示,TUSC3 在宫颈癌发生发展中发挥抑制效应,可能成为宫颈癌治疗的潜在靶点。

参考文献

- [1] PIMPLE S A, MISHRA G A. Global strategies for cervical cancer prevention and screening [J]. *Minerva Ginecol*, 2019, 71 (4): 313-320. DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04397-1.
- [2] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] ZHENG J J, HE Y, LIU Y, et al. Novel role of PAF1 in attenuating radiosensitivity in cervical cancer by inhibiting IER5 transcription [J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 131. DOI: 10.1186/s13014-020-01580-w.
- [4] 陈彦玲, 罗静静, 李冠武. TUSC3 基因的研究进展[J]. *汕头大学学报(自然科学版)*, 2017, 32(2): 47-51.
- [5] YU X S, ZHAI C J, FAN Y J, et al. TUSC3: a novel tumour suppressor gene and its functional implications [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9): 1711-1718. DOI: 10.1111/jcmm.13128.
- [6] VAŠÍČKOVÁ K, HORAK P, VAŇHARA P. TUSC3: functional duality of a cancer gene [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(5): 849-857. DOI: 10.1007/s00018-017-2660-4.
- [7] AL-AMRI A, SAEH A A, AL-MAMARI W, et al. Homozygous single base deletion in TUSC3 causes intellectual disability with developmental delay in an Omani family [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(7): 1826-1831. DOI: 10.1002/ajmg.a.37690.

- [8] YUAN J, YU X S, WANG A H, et al. Tumor suppressor candidate 3: a novel grading tool and predictor of clinical malignancy in human gliomas [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5655-5661. DOI: 10.3892/ol.2018.8082.
- [9] ZHANG M J, XING L X, CUI M, et al. Association of TUSC3 gene polymorphisms with non-syndromic mental retardation based on nuclear families in the Qinba Mountain area of China [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5022-5030. DOI: 10.4238/2015.May.12.5.
- [10] SHENG X R, XING S G, WANG R D, et al. Low levels of tumor suppressor candidate 3 predict poor prognosis of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 909-917. DOI: 10.2147/OTT.S153381.
- [11] YAN Y J, CHEN Z J, LIAO Y X, et al. TUSC3 as a potential biomarker for prognosis in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5073-5079. DOI: 10.3892/ol.2019.10161.
- [12] GU Y, WANG Q, GUO K, et al. TUSC3 promotes colorectal cancer progression and epithelial-mesenchymal transition (EMT) through WNT/ β -catenin and MAPK signalling [J]. *J Pathol*, 2016, 239(1): 60-71. DOI: 10.1002/path.4697.
- [13] FENG S Y, ZHAI J X, LU D, et al. TUSC3 accelerates cancer growth and induces epithelial-mesenchymal transition by up-regulating claudin-1 in non-small-cell lung cancer cells [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 373(1-2): 44-56. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.08.012.
- [14] JIANG Z F, GUO M, ZHANG X T, et al. TUSC3 suppresses glioblastoma development by inhibiting Akt signaling [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12039-12047. DOI: 10.1007/s13277-016-5072-4.
- [15] HORAK P, TOMASICH E, VAŇHARA P, et al. TUSC3 loss alters the ER stress response and accelerates prostate cancer growth *in vivo* [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 3739. DOI: 10.1038/srep03739.
- [16] KRATOCHVÍLOVÁ K, HORAK P, EŠNER M, et al. Tumor suppressor candidate 3 (TUSC3) prevents the epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits tumor growth by modulating the endoplasmic reticulum stress response in ovarian cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(6): 1330-1340. DOI: 10.1002/ijc.29502.
- [17] BURGERMEISTER E, HÖDE P, BETGE J, et al. Epigenetic silencing of tumor suppressor candidate 3 confers adverse prognosis in early colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (49): 84714-84728. DOI: 10.18632/oncotarget.20950.
- [18] DUPPEL U, WOENCKHAUS M, SCHULZ C, et al. Quantitative detection of TUSC3 promoter methylation: a potential biomarker for prognosis in lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4): 3004-3012.

收稿日期: 2020-06-10 校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 龙金晶, 刘星娅, 徐美. TUSC3 在宫颈癌组织中的表达及其对宫颈癌细胞上皮间质转化、迁移和侵袭的影响[J]. *肿瘤药*, 2022, 12(2): 191-196. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.08.

Cite this article as: LONG Jinjing, LIU Xingya, XU Mei. Expression of TUSC3 in cervical cancer tissues and its effects on the epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of cervical cancer cells [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(2): 191-196. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.08.