



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.11
文章编号: 2095-1264(2022)06-0752-07

miR-10b-5p 通过靶向 SUFU 介导乳腺癌细胞对放疗的敏感性*

覃波, 陆录, 赵涛*

(利川市人民医院肿瘤科, 湖北 利川, 445400)

摘要: **目的** 探讨 miR-10b-5p 在乳腺癌细胞放疗敏感性中的作用及相关机制。**方法** 采用 qPCR 和 Western blotting 检测正常乳腺细胞 MCF-10A 和乳腺癌细胞 MCF-7、SKBR-3、MDA-MB-231 中 miR-10b-5p mRNA、SUFU mRNA 和蛋白的表达。在 MDA-MB-231 细胞中转染 miR-10b-5p inhibitor 对 miR-10b-5p 进行敲减, 6 Gy ^{60}Co γ -射线照射 2 h, 分别采用克隆形成实验和流式细胞术检测细胞的增殖和凋亡水平; 双荧光素酶报告实验验证靶基因 SUFU, 回补实验验证 miR-10b-5p 是否通过靶向 SUFU 介导乳腺癌细胞对放疗的敏感性。**结果** 3 种乳腺癌细胞系中 miR-10b-5p 的表达均显著高于正常乳腺细胞 MCF-10A ($P<0.05$)。与 miR-NC 组相比, miR-10b-5p inhibitor 组细胞增殖水平明显下降 ($P<0.05$), 凋亡水平显著上升 ($P<0.05$)。敲减 miR-10b-5p 可增加野生型 SUFU 3'UTR 的荧光强度 ($P<0.05$), 而对突变型 SUFU 3'UTR 的荧光强度无明显影响 ($P>0.05$)。此外, miR-10b-5p inhibitor 组 SUFU 蛋白表达水平显著高于 miR-NC 组 ($P<0.05$)。与 miR-NC+si-NC 组相比, miR-10b-5p inhibitor+si-NC 组细胞增殖水平显著降低 ($P<0.05$), miR-10b-5p inhibitor+si-SUFU#2 组细胞增殖水平明显回升, 且高于 miR-10b-5p inhibitor+si-NC 组 ($P<0.05$)。**结论** 乳腺癌细胞中 miR-10b-5p 呈高表达, 敲减 miR-10b-5p 可增强乳腺癌细胞对放疗的敏感性, 其机制可能与靶向抑制 SUFU 相关。

关键词: miR-10b-5p; SUFU; 乳腺癌; 放射治疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

miR-10b-5p mediates the sensitivity of breast cancer cells to radiotherapy by targeting SUFU*

QIN Bo, LU Lu, ZHAO Tao*

(Department of Oncology, Lichuan People's Hospital, Lichuan, 445400, Hubei, China)

Abstract: **Objective** To investigate the role and mechanism of miR-10b-5p in radiosensitivity of breast cancer cells. **Methods** The expressions of SUFU mRNA, SUFU protein and miR-10b-5p in normal breast cells MCF-10A and breast cancer cells MCF-7, SKBR-3 and MDA-MB-231 were detected by qPCR and Western blotting. miR-10b-5p in MDA-MB-231 cells was knocked down by transfected with miR-10b-5p inhibitor, and then treated with 6 Gy ^{60}Co γ -ray for 2 h. Cell proliferation and apoptosis levels were detected respectively by clone formation assay and flow cytometry. The dual luciferase reporter assay was used to validate the target gene SUFU, and the remediation experiment was performed to verify whether miR-10b-5p mediated the sensitivity of breast cancer cells to radiotherapy by targeting SUFU. **Results** The expression of miR-10b-5p in the three breast cancer cell lines was significantly higher than in the normal breast cells ($P<$

*基金项目: 2017 年湖北省科技计划项目 (2017FFC216)。

作者简介: 覃波, 男, 主治医师, 研究方向: 肿瘤放化疗。

*通信作者: 赵涛, 男, 副主任医师, 研究方向: 肿瘤放化疗及中西医结合治疗。

0.05)。Compared with the miR-NC group, the cell proliferation of miR-10b-5p inhibitor group was decreased significantly ($P<0.05$), and the cell apoptosis rate was significantly increased in miR-10b-5p inhibitor group ($P<0.05$). The dual luciferase report showed that miR-10b-5p knockdown increased the fluorescence intensity of the wild-type SUFU 3'UTR, but had no effect on the fluorescence intensity of the mutant SUFU 3'UTR. In addition, the SUFU protein expression of miR-10b-5p inhibitor group was significantly higher than that of miR-NC group, with statistically significant difference ($P<0.05$). Compared with miR-NC+si-NC group, the cell proliferation level was significantly decreased in miR-10b-5p inhibitor+si-NC group ($P<0.05$), while it was significantly increased in miR-10b-5p inhibitor+si-SUFU#2 group, which was also higher than in miR-10b-5p inhibitor+ si-NC group ($P<0.05$). **Conclusion** miR-10b-5p is highly expressed in breast cancer cells. Knockdown of miR-10b-5p can enhance the sensitivity of breast cancer cells to radiotherapy, and the mechanism may be related to the targeted inhibition of SUFU.

Keywords: miR-10b-5p; SUFU; Breast cancer; Radiation therapy

前言

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,在全世界范围内的年发病率约为2%。据估计,全球每年确诊的乳腺癌新发病例超过100万,而中国的乳腺癌发病率和死亡率也呈逐年上升趋势^[1-3]。放射治疗通过使用高能光子或粒子杀死肿瘤细胞,常用于乳房切除或肿块切除术,以减少肿瘤的复发,是乳腺癌综合治疗必不可少的部分,也是晚期乳腺癌的主要治疗手段,放射敏感性的差异决定了治疗效果。同时,放疗也是术后辅助治疗的一种方式,可以降低乳腺癌的局部复发率和死亡风险^[4-6]。然而,乳腺癌细胞的放化疗耐药往往可导致复发率增加以及预后不良。患者一旦出现耐药,则常规临床干预手段不再有效,而微小RNA(microRNA, miRNA)的发现为肿瘤耐药的治理提供了新的解决途径和思路^[7]。

miRNAs是一种长度为19~24个核苷酸的小分子非编码RNA,通过靶向靶基因3'非翻译区(3'UTR)参与转录后的基因沉默。miRNA几乎在每个生物过程中发挥至关重要的作用,包括细胞生长、细胞周期调节、细胞分化、凋亡、炎症和应激反应等^[8-9]。此外,miRNAs通过充当肿瘤抑制因子或致癌基因而与肿瘤发生相关,并影响多种肿瘤标志物水平。miRNAs表达失调有助于肿瘤的发生、维持、发展、侵袭和转移^[10-12]。作为miRNA家族成员之一,miR-10b-5p与乳腺癌的发生密切相关。有研究表明,与正常乳腺组织相比,miR-10b-5p在原发性乳腺癌中表达显著上调,在转移性乳腺癌细胞中高表达,且与肿瘤细胞的迁移和侵袭呈正相关^[13]。此外,外泌体介导的miR-10b-5p转移可显著促进乳腺癌细胞的侵袭^[14]。本研究旨在探讨miRNA-10b-5p在乳腺癌细胞放疗敏感性中的作用,并阐明

相关潜在机制。

1 材料与方法

1.1 细胞与试剂 人乳腺癌细胞系MDA-MB-231、SKBR-3、MCF-7,正常人乳腺细胞系MCF-10A均购自美国典型培养物保藏中心。Lipofectamine 2000及逆转录试剂盒(TaKaRa公司,日本),PCR引物序列由浙江格鲁斯特生物科技公司合成。基础培养基和胎牛血清(Biological Industries,美国),miR-10b-5p inhibitor(Sigma公司,美国),青霉素和链霉素(伊力特公司,中国),酶标仪(Invitrogen公司,美国),Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒(生物工程有限公司,美国),SUFU、 β -catenin、Histone H3单克隆抗体(CST公司,美国),甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)一抗和羊抗兔IgG二抗(碧云天公司,中国)。

1.2 细胞培养与转染 将正常乳腺细胞与乳腺癌细胞分别置于含青霉素100 U·mL⁻¹、链霉素100 μ g·mL⁻¹、15%胎牛血清的DMEM培养液中培养。选取对数生长期MDA-MB-231细胞,胰酶消化,用基础培养基调整细胞密度为1×10⁶个/mL。将细胞接种于6孔板,37℃孵育24 h。按照制造商说明书分别使用miR-10b-5p inhibitor、pre-miR-10b-NC靶向SUFU的siRNA及其空白对照siRNA转染细胞,检测转染效率。

1.3 克隆形成实验检测细胞增殖 分别转染miR-10b-5p inhibitor、pre-miR-10b-NC后,将细胞分为miR-10b-5p inhibitor组和miR-NC组;转染后再次进行SUFU siRNA及其空白对照转染,同时选择敲减效率较高的si-SUFU#2进行后续实验,并分为miR-NC+si-NC组、miR-10b-5p inhibitor+si-NC组

和 miR-10b-5p inhibitor+si-SUFU#2 组。将细胞培育至对数生长期,胰酶消化,用基础培养基调整细胞密度为 1×10^6 个/mL。将细胞接种至 6 孔板,37 °C 孵育 24 h,用 6 Gy ^{60}Co γ -射线照射 2 h,培养 1 周。当出现肉眼可见的细胞克隆时,弃培养液,PBS 清洗 3 次,4% 多聚甲醛固定 0.5 h,2% 结晶紫染色 5 min,洗去染色液,肉眼观察并计算克隆数(≥ 50 个细胞为 1 个克隆)。实验重复 5 次。

1.4 流式细胞术检测细胞凋亡 收集 6 Gy ^{60}Co γ -射线照射 2 h 后培育至对数生长期的 MDA-MB-231 细胞,PBS 清洗 3 次,加入 1 mL 1 $\times$ 结合缓冲液和 10 μL Annexin V-FITC,均匀混合后,室温避光孵育 30 min,5 μL PI 染色,使用荧光激活细胞分选 FACS Array 生物分析仪(Biosciences,美国)检测染色强度。

1.5 实时定量 PCR 检测 miR-10b-5p、SUFU 的表

达 取对数生长期 MDA-MB-231 细胞及转染 24 h 的 MDA-MB-231 细胞,采用 TRIzol 法提取组织和细胞总 RNA,紫外分光光度法检测 RNA 浓度和纯度。逆转录体系:1 μg 总 RNA,5 μL 10 $\times$ Mix、1 μL Random 6 primer、1 μL oligo dT Primer,ddH₂O 补充至 20 μL ;逆转录条件:37 °C 30 min、95 °C 15 s,-4 °C 保存,将 1 μg 总 RNA 反转录为 cDNA,用 IDTE 缓冲液(pH=8.0, Integrated DNA Technologies,美国)稀释至 10 ng $\cdot\mu\text{L}^{-1}$ 。qPCR 反应体系:25 μL SYBR Premix Ex Taq II、20 ng cDNA 和上下游引物共 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,ddH₂O 补充至 50 μL 。依据 qPCR 说明书进行检测,反应条件:95 °C 预变性 30 s,95 °C 变性 5 s,60 °C 45 s,70 °C 45 s,共 40 个循环。相应 mRNA 表达量检测以参考基因(U6)进行归一化处理。实验重复 5 次。qPCR 引物见表 1。

表 1 qRT-PCR 实验引物序列
Tab. 1 qRT-PCR experimental primer sequence

基因	正向引物	反向引物
U6	5'-GATTTCTCCCTCATCGCTTACAG-3'	5'-CTGCTTCATGATCGTGTGCTTG-3'
GAPDH	5'-GGTGAAGGTCGGAGTCAACG-3'	5'-CAAAGTTGTCATGGATGHACC-3'
SUFU	5'-GAACTCACACAACGCTCTTTCAC-3'	5'-AAGGGACAGCAAGGCTTAAACAC-3'
miR-10b-5p	5'-CCCTGTAGAACCAATTTGTGTAA-3'	5'-GACCCTGTGACTATTTTAAAAA-3'

1.6 Western blotting 检测 SUFU 蛋白表达 PBS 稀释 40 μg 总蛋白(1:1 000),加热 5 min 变性后上样,120 V Mini-PROTEAN TGX 凝胶电泳(25%, CST 公司,美国)30 min;置于含 15% 甲醇的 Tris-甘氨酸缓冲液中平衡 10 min,35 V 转移至 PVDF 膜(Billerica 公司,美国);置于含 5% 脱脂牛奶的 TBS 中室温封闭 1 h,加入一抗,4 °C 孵育过夜;TBST 清洗 PVDF 膜 4 次,加入羊抗兔 IgG 二抗室温孵育 2 h;TBST 洗涤,加入化学发光试剂 ECL 显影;以 GAPDH 为内参,采用 Image J 软件对蛋白条带进行定量分析。实验重复 5 次。

1.7 双荧光素酶报告实验 取对数生长期细胞接种于 96 孔板,分别转染 miR-10b-5p inhibitor 400 ng、靶基因 SUFU 检验载体 pmirGLO-miR-424-SUFU 3'UTR 800 ng、miR-10b-5p 表达载体与空质粒载体阴性对照 60 pmol $\cdot\text{L}^{-1}$;将 4 μL Lipofectamine 2000 试剂用 100 μL Opti-MEM I 培养基稀释,37 °C 孵育 15 min;混匀稀释后的 Lipofectamine 2000 和待转染 DNA,37 °C 孵育 25 min;将混匀体系加入含 0.8 mL Opti-MEM I 培养基的细胞中振荡混匀,培养

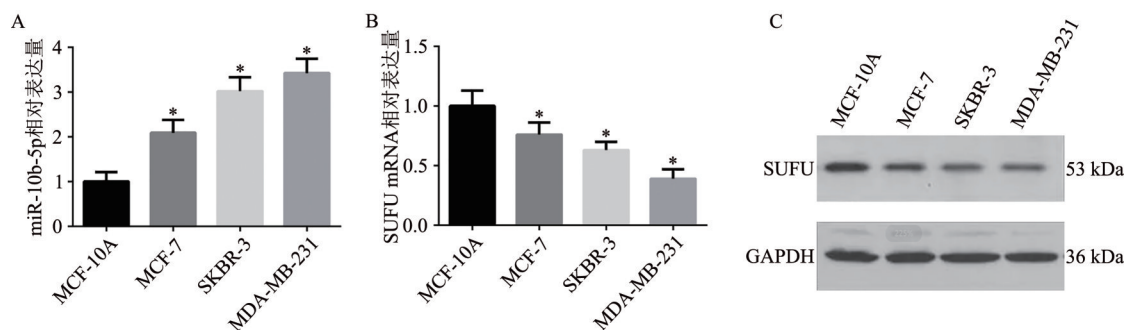
4 h;更换含 15% 胎牛血清但不含抗生素的基础培养基培养 24 h,收集细胞。按照双荧光素酶报告基因试剂盒说明书检测荧光素酶活性,使用酶标仪检测海肾和萤火虫荧光值,以海肾荧光值作为内参。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,多组间比较采用 ANOVA 方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌细胞系中 miR-10b-5p、SUFU 的表达 本研究结果显示,3 种乳腺癌细胞系 MCF-7、SKBR-3、MDA-MB-231 中 miR-10b-5p 表达水平均显著高于正常乳腺细胞 MCF-10A(图 1A)($P < 0.05$);3 种乳腺癌细胞系中 SUFU mRNA 和蛋白的表达水平均显著低于正常乳腺细胞 MCF-10A(图 1B、1C)($P < 0.05$)。因 MDA-MB-231 细胞中 miR-10b-5p 表达水平最高,选择此细胞系开展后续功能实验。

2.2 敲减 miR-10b-5p 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 放射治疗后增殖和凋亡的影响 与 miR-NC 组



注:(A) miR-10b-5p 在 4 种乳腺细胞中的表达;(B) SUFU mRNA 在 4 种乳腺细胞中的表达;(C) SUFU 蛋白在 4 种乳腺细胞中的表达。
* $P<0.05$ 。

Note: (A) The expression of miR-10b-5p in four kinds of breast cells; (B) The expression of SUFU mRNA in four kinds of breast cells; (C) The expression of SUFU protein in four kinds of breast cells.* $P<0.05$.

图 1 乳腺癌细胞系中 miR-10b-5p、SUFU 的表达情况

Fig. 1 The expressions of miR-10b-5p and SUFU in breast cancer cell line

相比, miR-10b-5p inhibitor 组 miR-10b-5p 相对表达量显著降低($P<0.05$)(图 2A),提示 miR-10b-5p 敲减成功。乳腺癌细胞 MDA-MB-231 经 6 Gy ^{60}Co γ -射线照射 2 h 后,克隆形成实验结果显示,与 miR-NC 组比较,miR-10b-5p inhibitor 组细胞增殖水平明显下降($P<0.05$)(图 2B);流式细胞术结果显示,与 miR-NC 组比较,miR-10b-5p inhibitor 组细胞凋亡水平显著增加($P<0.05$)(图 2C)。

2.3 敲减 miR-10b-5p 对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 与 miR-NC 组相比,miR-10b-5p inhibitor 组细胞核中 β -catenin 蛋白表达下调,细胞质中 β -catenin 蛋白表达上调($P<0.05$)(图 3)。

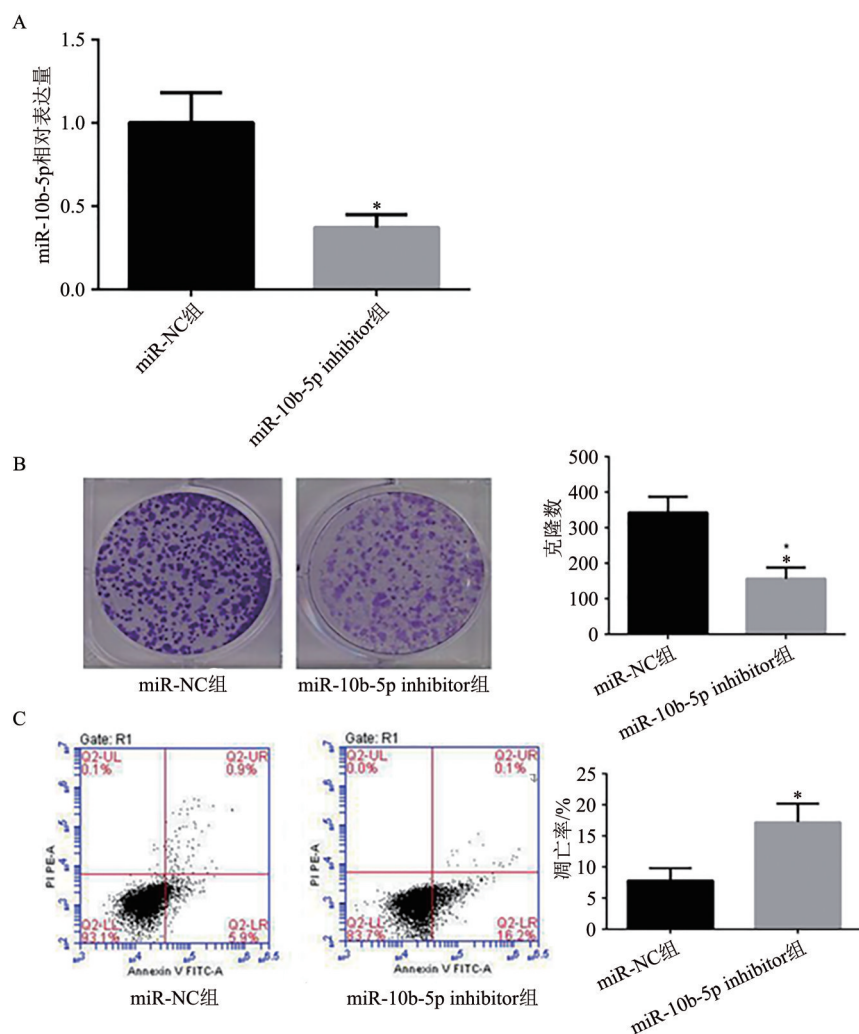
2.4 miR-10b-5p 靶向调控 SUFU TargetScan 网站预测结果表明,SUFU 是 miR-10b-5p 的靶基因(图 4A);双荧光素酶报告实验显示,敲减 miR-10b-5p 可增加野生型 SUFU 3'UTR 的荧光强度($P<0.05$),而对突变型 SUFU 3'UTR 的荧光强度无影响($P>0.05$)(图 4B);Western blotting 结果显示,miR-10b-5p inhibitor 组 SUFU 蛋白表达水平显著高于 miR-NC 组($P<0.05$)(图 4C)。

2.5 miR-10b-5p 通过 SUFU 调控 MDA-MB-231 细胞放射治疗后的增殖水平 本研究结果显示,si-SUFU#1 和 si-SUFU#2 组 SUFU 蛋白表达水平均显著下调($P<0.05$)(图 5A),故选择敲减效率较高的 si-SUFU#2 组进行后续实验。实验分为 miR-NC+si-NC 组、miR-10b-5p inhibitor+si-NC 组和 miR-10b-5p inhibitor+si-SUFU#2 组。克隆形成实验结果显示,放射治疗后,与 miR-NC+si-NC 组比较,miR-10b-5p inhibitor+si-NC 组细胞增殖水平显著

降低($P<0.05$),而 miR-10b-5p inhibitor+si-SUFU#2 组细胞增殖水平明显回升,且高于 miR-10b-5p inhibitor+si-NC 组($P<0.05$)(图 5B),提示敲减 SUFU 可以逆转放疗后 miR-10b-5p 对细胞的增殖抑制作用。

3 讨论

乳腺癌是全世界女性最常见的恶性肿瘤,其发病率迅速上升,给世界各地女性带来了巨大的经济压力和极高的健康风险^[15]。既往研究报道,靶向类固醇受体和肿瘤相关信号转导通路抑制剂在乳腺癌的诊断和治疗上取得了较大进展,但乳腺癌患者的长期生存率仍然不能令人满意。miRNAs 是多种类型人类肿瘤发生和发展过程中的重要调控因子^[16-17],miRNAs 的异常表达在肿瘤发生、发展中发挥重要作用,影响着肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭和凋亡等,且多种 miRNAs 被证实能够增加肿瘤细胞的放疗敏感性^[18-19]。作为 miRNA 家族成员之一,miR-10b 参与调节包括乳腺癌在内多种人类肿瘤的发生和发展^[20]。miR-10b-5p 的表达水平与乳腺癌的恶性程度及细胞迁移和侵袭呈正相关,沉默 miR-10b-5p 可显著抑制小鼠肿瘤模型中肿瘤细胞的迁移;miR-10b-5p 在乳腺癌中过表达,与患者的生存期和预后密切相关;miR-10b-5p 既可以表征为原发性乳腺癌的标志物,也是乳腺癌治疗的关键靶点之一^[21-22],然而,miR-10b-5p 在乳腺癌中的确切生物学作用及其潜在的分子机制仍未明确。因此,更好地了解 miR-10b-5p 在乳腺癌中的生物学作用及其对乳腺癌患者放疗敏感性的潜在影响,可能有



注: (A) qPCR 检测 miR-10b-5p 表达量; (B) 克隆形成实验检测细胞增殖; (C) 流式细胞术检测细胞凋亡。* $P < 0.05$ 。

Note: (A) The expression of miR-10b-5p detected by qPCR; (B) The cell proliferation detected by clone formation assay; (C) The cell apoptosis detected by flow cytometry. * $P < 0.05$.

图 2 敲减 miR-10b-5p 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 放射治疗后增殖和凋亡的影响

Fig. 2 Effects of miR-10b-5p knockdown on proliferation and apoptosis of MDA-MB-231 cells after radiotherapy

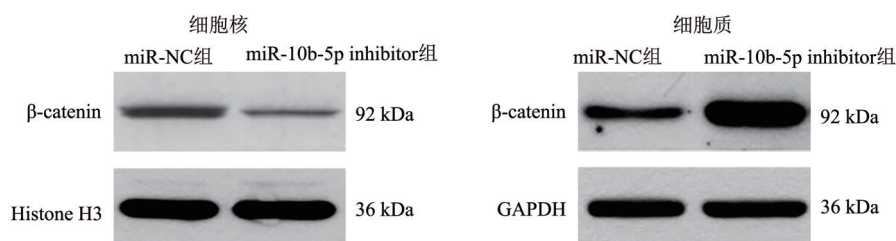


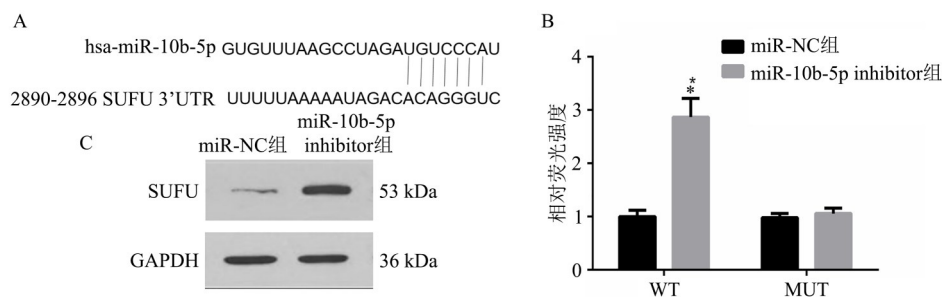
图 3 敲减 miR-10b-5p 对 Wnt/β-catenin 信号通路的影响

Fig. 3 Effects of miR-10b-5p knockdown on Wnt/β-catenin signaling pathway

助于临床探索治疗乳腺癌的新型辅助方法。

Hh 信号通路控制着机体的各种发育过程,包括细胞增殖、分化和存活等^[23]。Hh 通路失调可导致细胞过度增殖,并促进包括肺癌、乳腺癌、胰腺癌和前列腺癌在内多种类型肿瘤的形成和发展。近年来,

Hh 信号通路在乳腺癌中的作用得到了广泛研究。Hh 信号通路通过 Hh 配体与其受体 Patched (PTCH) 结合,在无 Hh 的情况下,PTCH 通过抑制 7 个平滑化跨膜受体 (SMO) 来抑制 Hh 通路活性;与 Hh 结合后,PTCH 对 SMO 的抑制功能被削弱,导致 SMO 被激

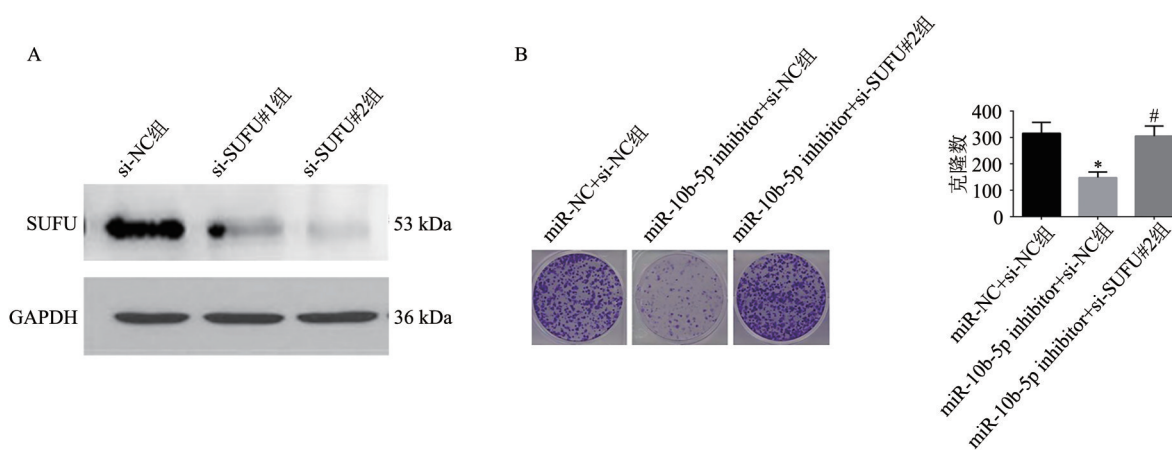


注:(A) miR-10b-5p 与 SUFU 3'UTR 靶向结合;(B)双荧光素酶报告实验结果;(C) Western blotting 检测 SUFU 蛋白的表达。* $P<0.05$ 。

Note: (A) The targeted binding of miR-10b-5p and SUFU 3'UTR; (B) Results of double luciferase reporter assay; (C) SUFU protein expression detected by Western blotting, * $P<0.05$.

图 4 miR-10b-5p 靶向调控 SUFU 表达

Fig. 4 miR-10b-5p targets and regulates the expression of SUFU



注:(A) Western blotting 检测 SUFU 敲减效率;(B)克隆形成实验检测各组细胞增殖水平。与 miR-NC+si-NC 组比较,* $P<0.05$;与 miR-10b-5p inhibitor+si-NC 组比较,# $P<0.05$ 。

Note: (A) The knocking efficiency of SUFU detected by Western blotting; (B) Cell proliferation in each group detected by clone formation assay. Compared with miR-NC+si-NC group, * $P<0.05$; Compared with miR-10b-5p inhibitor+si-NC group, # $P<0.05$.

图 5 miR-10b-5p 通过 SUFU 调控 MDA-MB-231 细胞放射治疗后的增殖水平

Fig. 5 miR-10b-5p regulates the proliferation of MDA-MB-231 cells after radiotherapy via SUFU

活,激活的 SMO 能够通过神经胶质瘤相关癌基因同源物 1 (GLI1) 转录激活因子激活信号转导级联,并调节 Hh 目的基因(包括 GLI1、PTCH)的表达^[24-26]。SUFU 是 Hedgehog 信号级联反应的负调节剂,可通过抑制 Hedgehog 信号通路下游效应子 Gli 的表达,在胰腺癌、膀胱癌、神经胶质瘤和横纹肌肉瘤中发挥抑癌作用,并且生信网站 TargetScan 预测显示,SUFU 是 miR-10b-5p 的靶基因^[27-30]。

本研究通过检测乳腺癌细胞中 miR-10b-5p 的表达及敲减 miR-10b-5p 对⁶⁰Co γ -射线放射治疗后细胞增殖和凋亡的影响,证实 3 种乳腺癌细胞系中 miR-10b-5p 表达水平均显著高于正常乳腺细胞,且敲减 miR-10b-5p 可能通过靶向抑制 SUFU 来增强

乳腺癌细胞对放疗的敏感性。

参考文献

- [1] 杨晓民, 贺赛, 宋张骏, 等. IGF-1R 对乳腺癌细胞株 MDA-MB231 细胞增殖及迁移能力的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(22): 3550-3553. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.22.006.
- [2] 姜朋涛, 胡志芳, 高兴春, 等. p53 在调控 DNA 损伤所致 MDA-MB-231 细胞死亡中的作用及其机制[J]. 癌变·畸变·突变, 2018, 30(5): 349-353. DOI: 10.3969/j.issn.1004-616x.2018.05.004.
- [3] 杨慧慧, 阚全城, 于璐, 等. ANXA2 siRNA 对甲状腺未分化癌细胞凋亡及放疗敏感性的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2018, 53(5): 647-650. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.02.003.
- [4] 何建苗, 赵华洲, 王婷, 等. miR-181a-5p 靶向 Kras 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖及凋亡的调控作用[J]. 解放军

- 医学杂志, 2018, 43(9): 735-739. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2018.09.03.
- [5] 刘娇娇, 张慧变, 于林. 稳定表达 HMGA2 的人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 构建[J]. 山东医药, 2018, 58(31): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.31.004.
- [6] 刘棣, 张寅斌, 闫婉君, 等. miR-200b 对三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的负性调控作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(5): 743-746.
- [7] MASOUD V, PAGÈS G. Targeted therapies in breast cancer: new challenges to fight against resistance [J]. World J Clin Oncol, 2017, 8(2): 120-134. DOI: 10.5306/wjco.v8.i2.120.
- [8] IORIO M V, CASALINI P, PIOVAN C, et al. Breast cancer and microRNAs: therapeutic impact [J]. Breast, 2011, 20(Suppl 3): S63-S70. DOI: 10.1016/S0960-9776(11)70297-1.
- [9] GANDELLINI P, PROFUMO V, FOLINI M, et al. microRNAs as new therapeutic targets and tools in cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2011, 15(3): 265-279. DOI: 10.1517/14728222.2011.550878.
- [10] SINGH R, POCHAMPALLY R, WATABE K, et al. Exosome-mediated transfer of miR-10b promotes cell invasion in breast cancer [J]. Mol Cancer, 2014, 13: 256. DOI: 10.1186/1476-4598-13-256.
- [11] GASCH C, PLUMMER P N, JOVANOVIĆ L, et al. Heterogeneity of miR-10b expression in circulating tumor cells [J]. Sci Rep, 2015, 5: 15980. DOI: 10.1038/srep15980.
- [12] 左华, 陈晓军, 周冬, 等. 血清 miR-574-5p 和 miR-10b 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 河北医药, 2019, 41(8): 1136-1139. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.08.003.
- [13] 舒耀, 吴斌, 宋俊. 乳腺癌患者血清中 miRNA-21、miRNA-210、miRNA-1246 的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(12): 36-42. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.12.006.
- [14] 王治伟, 熊裕民, 赵子龙. miR-574-5p 在乳腺癌患者血清中的水平及与临床病理特征的关系[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(21): 3011-3013. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.21.009.
- [15] 刘雪嘉, 肖区龙, 伍希, 等. siRNA 沉默 Pim-1 基因转染 MDA-MB231 细胞情况对放疗敏感性的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(15): 2318-2320. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2019.15.019.
- [16] KARBASFOROOSHAN H. SIRT1 and microRNAs: the role in breast, lung and prostate cancers [J]. Exp Cell Res, 2018, 367(1): 1-6. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.03.023.
- [17] NASSAR F J, NASR R, TALHOUK R. microRNAs as biomarkers for early breast cancer diagnosis, prognosis and therapy prediction [J]. Pharmacol Ther, 2017, 172: 34-49. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.012.
- [18] MUELLER A K, LINDNER K, HUMMEL R, et al. microRNAs and their impact on radiotherapy for cancer [J]. Radiat Res, 2016, 185(6): 668-677. DOI: 10.1667/RR14370.1.
- [19] 张金花, 杨碎胜, 司婧. 乳腺癌放疗增敏与机制研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(4): 277-284. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2019.04.014.
- [20] 陈波, 李继铭, 诸晨, 等. miR-10b 及其前体和 Dicer 在乳腺癌中的表达[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(1): 12-14. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2016.01.004.
- [21] BIAGIONI F, BOSSEL BEN-MOSHE N, FONTEMAGGI G, et al. The locus of microRNA-10b: a critical target for breast cancer insurgence and dissemination [J]. Cell Cycle, 2013, 12(15): 2371-2375. DOI: 10.4161/cc.25380.
- [22] 林争, 王绎, 明华. Notch1 信号通路调控乳腺癌肿瘤细胞放疗敏感性的机制研究[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(7): 687-691. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.07.B007.
- [23] HAN Y H, SHI Q, JIANG J. Multisite interaction with Sufu regulates Ci/Gli activity through distinct mechanisms in Hh signal transduction [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(20): 6383-6388. DOI: 10.1073/pnas.1421628112.
- [24] VUONG T A, JEONG H J, LEE H J, et al. PRMT7 methylates and suppresses GLI2 binding to SUFU thereby promoting its activation [J]. Cell Death Differ, 2020, 27(1): 15-28. DOI: 10.1038/s41418-019-0334-5.
- [25] MA S H, LIU D, TAN W H, et al. Interference with SMO increases chemotherapy drug sensitivity of A2780/DDP cells by inhibiting the Hh/Gli signaling pathway [J]. J Cell Biochem, 2020, 121(5/6): 3256-3265. DOI: 10.1002/jcb.29593.
- [26] 牛云霞, 张博, 王培礼, 等. 阻断 Hh 信号通路活性增敏 Let-7 抑制三阴性乳腺癌细胞增殖的作用及机制研究[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(20): 3232-3238. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.20.007.
- [27] PACES-FESSY M, BOUCHER D, PETIT E, et al. The negative regulator of Gli, Suppressor of fused (Sufu), interacts with SAP18, Galectin3 and other nuclear proteins [J]. Biochem J, 2004, 378(Pt 2): 353-362. DOI: 10.1042/BJ20030786.
- [28] TARIKI M, WIECZOREK S A, SCHNEIDER P, et al. RIO kinase 3 acts as a SUFU-dependent positive regulator of Hedgehog signaling [J]. Cell Signal, 2013, 25(12): 2668-2675. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.08.037.
- [29] ZHAI E T, CHEN J H, CHEN C Q, et al. Autocrine Sonic hedgehog signaling promotes gastric cancer proliferation through induction of phospholipase Cγ1 and the ERK1/2 pathway [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016, 35: 63. DOI: 10.1186/s13046-016-0336-9.
- [30] MIAO X B, GAO H, LIU S Y, et al. Down-regulation of microRNA-224-inhibits growth and epithelial-to-mesenchymal transition phenotype via modulating SUFU expression in bladder cancer cells [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 106(12): 234-240. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.07.184.

校稿: 于静 王娟

本文引用格式: 覃波, 陆录, 赵涛. miR-10b-5p 通过靶向 SUFU 介导乳腺癌细胞对放疗的敏感性[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(6): 752-758. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.11.

Cite this article as: QIN Bo, LU Lu, ZHAO Tao. miR-10b-5p mediates the sensitivity of breast cancer cells to radiotherapy by targeting SUFU [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(6): 752-758. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.06.11.