

· 论著 ·

LINC00839调节miR-625-5p/MSI1轴对子宫内膜癌细胞恶性生物学行为的影响

黄霁, 邓秀娟, 程显

(江西省九江市妇幼保健院妇科, 江西 九江 332000)

摘要 目的 探究长链非编码RNA LINC00839调节miR-625-5p/MSI1轴对子宫内膜癌(EC)细胞恶性生物学行为的影响。方法 采用实时定量PCR检测EC组织和细胞中LINC00839、miR-625-5p、*MSI1* mRNA表达水平。以Ishikawa细胞为研究对象,采用生物信息学、双萤光素酶报告基因实验、RNA结合蛋白免疫沉淀实验验证LINC00839、MSI1与miR-625-5p的靶向关系;采用CCK-8、集落形成、流式细胞术、Transwell实验检测细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭,采用Western blotting检测MSI1、Bcl-2、Bax、MMP-2、MMP-9蛋白表达水平。体内成瘤实验验证LINC00839对裸鼠移植瘤的影响。结果 EC组织中LINC00839、*MSI1* mRNA表达水平升高,miR-625-5p表达水平下降($P < 0.05$); LINC00839、MSI1可靶向作用于miR-625-5p。LINC00839敲低或miR-625-5p过表达抑制细胞恶性生物学行为($P < 0.05$)。抑制miR-625-5p表达或过表达MSI1,可逆转LINC00839敲低或miR-625-5p过表达对细胞恶性生物学行为的抑制作用($P < 0.05$)。LINC00839敲低可抑制移植瘤的体积和质量,升高miR-625-5p表达水平,抑制MSI1表达水平。结论 LINC00839可靶向调节miR-625-5p/MSI1轴,调控EC细胞的增殖、凋亡、迁移及侵袭。

关键词 子宫内膜癌; 恶性生物学行为; 长链非编码RNA; LINC00839; miR-625-5p; MSI1

中图分类号 R737.33 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2025)02-0121-06

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250115.1123.012>

DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.02.005

Effect of LINC00839 on the malignant biological behavior of endometrial cancer cells by regulating the miR-625-5p/MSI1 axis

HUANG Ji, DENG Xiujuan, CHENG Xian

(Department of Gynecology, Jiujiang Maternal and Child Health Hospital, Jiujiang 332000, China)

Abstract Objective To investigate the effect of long non-coding RNA, LINC00839, on the malignant biological behavior of endometrial cancer (EC) cells via regulating miR-625-5p/MSI1 axis. **Methods** The expression of LINC00839, miR-625-5p, and *MSI1* mRNA in EC tissues and cells was detected by real-time quantitative PCR. Ishikawa cells were selected, and bioinformatics, dual-luciferase reporter gene assay, and RNA-binding protein immunoprecipitation assay were performed to verify the targeting relationship between LINC00839, MSI1, and miR-625-5p. CCK-8, colony formation assay, flow cytometry, and Transwell assay were performed to detect cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion. Western blotting was used to detect the expression of MSI1, Bcl-2, Bax, MMP-2, and MMP-9 protein. In vivo tumor formation experiments were conducted to verify the effect of LINC00839 on transplanted tumors in nude mice. **Results** The expression of LINC00839 and *MSI1* mRNA in EC tissues was higher, whereas the expression of miR-625-5p was lower ($P < 0.05$). LINC00839 and MSI1 targeted miR-625-5p. LINC00839 knockdown or miR-625-5p overexpression suppressed malignant behavior of cells ($P < 0.05$). Inhibition of miR-625-5p expression or overexpression of *MSI1* reversed the inhibitory effect of LINC00839 knockdown or miR-625-5p overexpression on the malignant behavior of cells ($P < 0.05$). LINC00839 knockdown decreased the volume and mass of transplanted tumors, increased the expression of miR-625-5p, and inhibited the expression of MSI1. **Conclusion** LINC00839 can target the miR-625-5p/MSI1 axis and regulate the proliferation, apoptosis, migration, and invasion of EC cells.

Keywords endometrial cancer; malignant biological behavior; long non-coding RNA; LINC00839; miR-625-5p; MSI1

基金项目: 江西省卫生计生委科技计划(20197166)

作者简介: 黄霁(1981-), 女, 副主任医师, 硕士。

通信作者: 黄霁, E-mail: hjwcl1981@126.com

收稿日期: 2023-11-13

网络出版时间: 2025-01-15 16:19:27

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC) 是全世界范围内发病率和死亡率较高的妇科恶性肿瘤之一^[1]。近年来, EC的发病率逐年上升, EC患者因复发和远处转移而预后较差^[2]。因此, 进一步研究EC相关基因是了解EC分子机制的重要方向。长链

非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在多种肿瘤中异常表达, 并与肿瘤的恶性转化密切相关。LINC00839已被证明是多种人类恶性肿瘤的促癌因子, 如LINC00839介导H460肺癌细胞的凋亡、迁移和侵袭^[3], LINC00839还促进结直肠癌进展^[4]。而LINC00839在EC中的表达和作用机制尚不清楚。通过StarBase预测发现, miR-625-5p是LINC00839的靶基因。miR-625-5p在EC组织和细胞中表达水平降低, 参与EC进展^[5]。MSI1是一种神经RNA结合蛋白, 敲低MSI1可抑制EC生长, 提高细胞对辐射的敏感性^[6]。

本研究探讨了LINC00839对EC细胞恶性生物学行为及miR-625-5p/MSI1轴的影响, 以期为EC的治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 临床样本收集

收集2022年3月至2023年9月在我院接受手术治疗的52例EC患者的肿瘤组织和配对的癌旁组织。所有患者术前均未接受放疗或化疗。所有标本切除后立即放入液氮中冻存。本研究经我院医学伦理委员会批准(LLSC-2021-226), 所有患者签署知情同意书。

1.2 细胞系

EC细胞系KLE、HEC-1A、Ishikawa和RL-952以及人子宫内膜上皮细胞系hEEC, 购自ATCC。

1.3 试剂和仪器

LINC00839短发夹RNA (sh-LINC00839) 及其对照 (sh-NC)、miR-625-5p抑制剂 (anti-miR-625-5p) 及其对照 (anti-miR-NC)、miR-625-5p模拟物 (miR-625-5p mimics) 及其对照 (mimics-NC)、MSI1过表达质粒 (pcDNA-MSI1, 后续研究以MSI1表示) 及其对照 (pcDNA), 合成于上海吉玛制药技术有限公司; 反转录试剂盒, 购自沈阳万类生物科技有限公司; 实时定量PCR试剂盒, 购自天根生化科技(北京)有限公司; CCK-8试剂盒, 购自弗元(上海)生物科技有限公司; Annexin V FITC/PI检测试剂盒, 购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司; 双荧光素酶报告基因检测试剂盒, 购自和元李记(上海)生物技术有限公司; RNA结合蛋白免疫沉淀 (RNA-binding protein immunoprecipitation, RIP) 试剂盒, 购自美国Merck公司;

兔源一抗MSI1、Bcl-2、Bax、MMP-2、MMP-9、GAPDH及HRP标记的羊抗兔二抗, 购自英国abcam公司。

1.4 实验方法

1.4.1 细胞培养、转染和分组: 所有细胞均在添加10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的DMEM中培养, 保存于37℃、含5%CO₂的培养箱中。使用Lipofectamine 2000试剂将指定的质粒转染至Ishikawa细胞中, 转染48 h。将细胞分为sh-NC组、sh-LINC00839组、sh-LINC00839+anti-miR-NC组、sh-LINC00839+anti-miR-625-5p组、mimics-NC组、miR-625-5p mimics组、miR-625-5p mimics+pcDNA组、miR-625-5p mimics+MSI1组。

1.4.2 实时定量PCR: 使用TRIzol从组织和细胞中提取RNA, 反转录成cDNA, 使用PCR试剂盒进行实时定量PCR。实时定量PCR反应条件: 95℃初始变性30 s, 随后95℃ 5 s, 60℃ 10 s, 72℃ 15 s, 35~40个循环。以GAPDH、U6为内参, 采用2^{-ΔΔCt}法分析LINC00839、miR-625-5p、MSI1 mRNA相对表达量。引物序列: LINC00839, 正向5'-GCTCTCAAGGCTGTTTTCCC-3', 反向5'-ACATGCACAGAGGGTTGACT-3'; miR-625-5p, 正向5'-CTCTGCTTGACTGTGCTG-3', 反向5'-TACCAAGAACCTAACCAACTG-3'; MSI1, 正向5'-GCTCGACTCCAAAACAATTGACC-3', 反向5'-GGCTGAGCTTTCTTACATTCCAC-3'; U6, 正向5'-AAAGCAAATCATCGGACGACC-3', 反向5'-GTACAACACATTGTTCCTCGGA-3'; GAPDH, 正向5'-GGAGAAGCTGATCATGGGT-3', 反向5'-GGTGGGAGATCTGGTTTCG-3'。

1.4.3 双荧光素酶报告基因实验: 将含有预测miR-625-5p结合位点的野生型 (wildtype, WT) 或突变型 (mutant, MUT) LINC00839序列或来自MSI1 mRNA的WT 3'非翻译区或MUT 3'非翻译区片段插入到pmiRGLO载体中, 构建报告载体LINC00839-WT、LINC00839-MUT、MSI1-WT、MSI1-MUT。将相应载体和miR-625-5p mimics或mimics-NC共转染到Ishikawa细胞中, 孵育48 h, 采用双荧光素酶报告系统评估荧光素酶活性。

1.4.4 RIP实验: 取1×10⁷个Ishikawa细胞, 用RIPA裂解液裂解, 分别与经抗Ago2或IgG偶联的磁珠孵育 (IgG作为阴性对照)。实时定量PCR检测微珠富集的LINC00839、miR-625-5p和MSI1水平。

1.4.5 细胞增殖测定:

1.4.5.1 CCK-8法 将各组Ishikawa细胞接种于96孔板中,37 °C培养24、48和72 h后,加入10 μ L CCK-8,37 °C孵育2 h后,测量450 nm处的光密度(optical density, OD)。

1.4.5.2 集落形成实验 将各组Ishikawa细胞(1×10^3 个)接种于6孔板中约2周,甲醇固定后,0.1%结晶紫染色,计算集落形成数。

1.4.6 细胞凋亡测定:将各组Ishikawa细胞(1×10^6 个)用 $1 \times$ PBS洗涤2次,重悬,在细胞重悬液中加入5 μ L Annexin V-FITC和5 μ L PI,避光孵育30 min。采用流式细胞仪检测凋亡细胞百分比。

1.4.7 细胞侵袭和迁移测定:将各组Ishikawa细胞用胰蛋白酶消化并悬浮在不含胎牛血清的DMEM培养基中,Transwell上室接种 5×10^5 个细胞,下室加入含10%胎牛血清的DMEM,24 h后弃培养基,4%多聚甲醛室温固定细胞10 min,0.5%结晶紫染色20 min。在Leica AM6000显微镜(德国Leica Biosystems公司)下计数迁移细胞数。侵袭实验用基质胶预先包被Transwell小室,其余步骤与上述实验相同。

1.4.8 Western blotting检测蛋白表达:使用RIPA裂解缓冲液提取总蛋白,应用BCA蛋白试剂盒对总蛋白进行定量,将10 μ g蛋白用于SDS-PAGE,并转移到PVDF膜上。5%脱脂乳封闭1 h后,与一抗MSI1、Bcl-2、Bax、MMP-2、MMP-9在4 °C下孵育过夜。加入与辣根过氧化物酶结合的二抗孵育1 h。应用ECL试剂观察蛋白条带,应用ImageJ软件进行定量分析。

1.4.9 体内成瘤实验: BALB/c裸鼠12只,雌性,6周龄,体重(13.8 ± 1.9) g,购自济南朋悦实验动物繁育有限公司,饲养于无特定病原体环境中。1周后,随机分为sh-NC组和sh-LINC00839组,每组6只,分别于右侧腋窝皮下接种稳定转染sh-NC或sh-LINC00839的Ishikawa细胞(1×10^7 个)。每周计算肿瘤体积,4周后处死小鼠,将肿瘤称重并拍照。采用实时定量PCR和免疫组织化学方法检测靶分子的表达水平。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析,两两比较采用SNK-*q*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

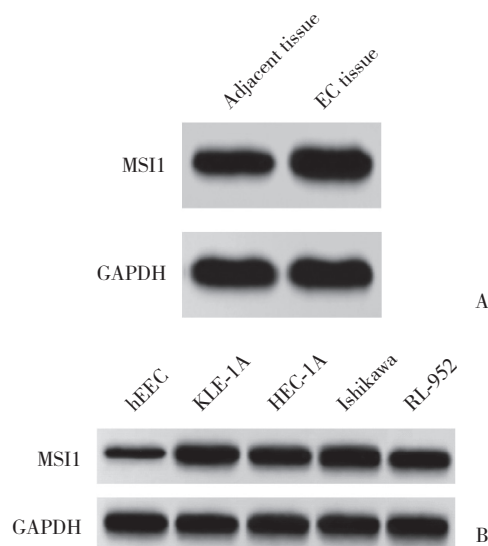
2 结果

2.1 LINC00839、miR-625-5p、MSI1在EC组织和细

胞中的表达

癌旁组织和EC组织中,LINC00839、miR-625-5p、MSI1 mRNA、MSI1蛋白的表达水平分别为 1.00 ± 0.11 和 1.72 ± 0.19 、 1.02 ± 0.11 和 0.45 ± 0.07 、 1.01 ± 0.10 和 1.57 ± 0.17 、 0.45 ± 0.07 和 0.78 ± 0.08 。与癌旁组织比较,EC组织中LINC00839、MSI1 mRNA、MSI1蛋白表达水平升高,miR-625-5p表达水平降低($P < 0.05$)。见图1A。

与hEEC细胞相比,KLE、HEC-1A、Ishikawa、RL-952细胞中LINC00839、MSI1 mRNA、MSI1蛋白表达水平升高,miR-625-5p表达水平降低($P < 0.05$),其中Ishikawa细胞变化最显著,选择Ishikawa细胞进行后续实验。见图1B、表1。



A, expression of MSI1 protein in EC and adjacent tissues; B, expression of MSI1 protein in hEEC, KLE, HEC-1A, Ishikawa, and RL-952 cells.

图1 EC组织和细胞中MSI1蛋白的表达

Fig.1 MSI1 protein expression in EC tissues and cells

2.2 LINC00839靶向调控miR-625-5p表达

StarBase预测发现,LINC00839与miR-625-5p存在结合位点,见图2A。LINC00839-WT中,与mimics-NC组相比,miR-625-5p mimics组相对萤光素酶活性降低($P < 0.05$),见图2B。与IgG组相比,Ago2蛋白富集的LINC00839、miR-625-5p增加($P < 0.05$),见图2C。

Ishikawa细胞中,sh-NC组、sh-LINC00839组、sh-LINC00839+anti-miR-NC组、sh-LINC00839+anti-miR-625-5p组LINC00839表达水平分别为 1.01 ± 0.11 、 0.38 ± 0.04 、 0.35 ± 0.05 、 0.36 ± 0.04 ,miR-625-5p表达水平分别为 1.05 ± 0.14 、 1.71 ± 0.18 、 1.75 ± 0.17 、 0.92 ± 0.10 。

与sh-NC组比较,sh-LINC00839组LINC00839表达水平降低,miR-625-5p表达水平升高($P < 0.05$);与sh-

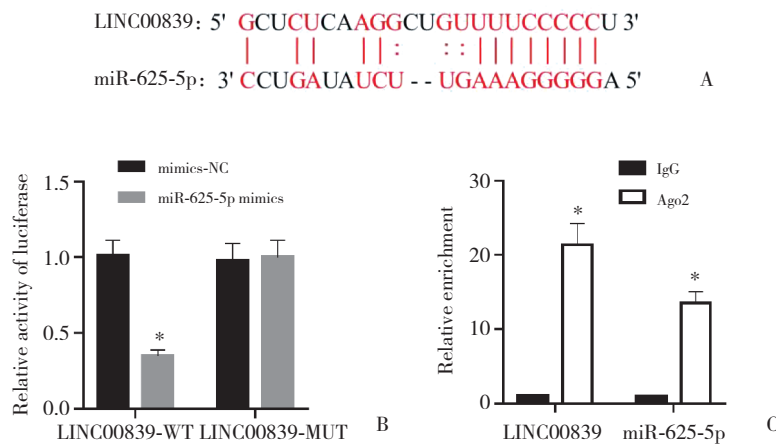
LINC00839+anti-miR-NC组比较,sh-LINC00839+anti-miR-625-5p组miR-625-5p表达水平降低($P < 0.05$)。

表1 5种细胞中LINC00839、miR-625-5p、MSI1 mRNA以及MSI1蛋白表达水平的比较

Tab.1 Comparison of the expression levels of LINC00839, miR-625-5p, MSI1 mRNA, and MSI1 protein in five cell lines

Cell	n	LINC00839	miR-625-5p	MSI1 mRNA	MSI1 protein
hEEC	6	1.00 ± 0.10	1.01 ± 0.10	1.03 ± 0.12	0.42 ± 0.05
KLE	6	1.55 ± 0.16 ¹⁾	0.55 ± 0.07 ¹⁾	1.61 ± 0.18 ¹⁾	1.05 ± 0.11 ¹⁾
HEC-1A	6	1.39 ± 0.15 ¹⁾	0.68 ± 0.06 ¹⁾	1.44 ± 0.15 ¹⁾	0.98 ± 0.10 ¹⁾
Ishikawa	6	1.82 ± 0.20 ¹⁾	0.32 ± 0.04 ¹⁾	1.71 ± 0.18 ¹⁾	1.25 ± 0.13 ¹⁾
RL-952	6	1.63 ± 0.17 ¹⁾	0.46 ± 0.05 ¹⁾	1.69 ± 0.17 ¹⁾	1.10 ± 0.12 ¹⁾

1) $P < 0.05$ vs. hEEC cells.



A, prediction of the relationship between LINC00839 and miR-625-5p targeting; B, results of the dual-luciferase reporter gene assay; C, results of the RIP assay. * $P < 0.05$ vs. mimics-NC or IgG groups.

图2 LINC00839靶向调控miR-625-5p表达

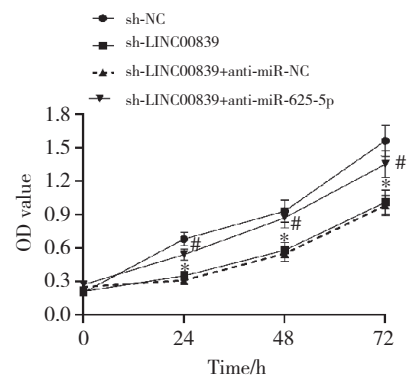
Fig.2 LINC00839 targets and regulates miR-625-5p expression

2.3 LINC00839靶向调控miR-625-5p对Ishikawa细胞生物学行为的影响

与sh-NC组比较,sh-LINC00839组OD值(24、48和72 h)、集落形成数、迁移细胞数、侵袭细胞数、Bcl-2、MMP-2、MMP-9蛋白表达水平降低,凋亡率、Bax蛋白表达水平升高($P < 0.05$);与sh-LINC00839+anti-miR-NC组比较,sh-LINC00839+anti-miR-625-5p组上述指标变化均呈相反趋势($P < 0.05$),见图3、表2。

2.4 miR-625-5p与MSI1靶向关系的验证

StarBase预测发现,miR-625-5p与MSI1存在结合位点,见图4A。MSI1-WT中,与mimics-NC组比较,miR-625-5p mimics组相对萤光素酶活性降低($P < 0.05$),见图4B。



* $P < 0.05$ vs. sh-NC group; # $P < 0.05$ vs. sh-LINC00839+anti-miR-NC group.

图3 LINC00839靶向调控miR-625-5p对Ishikawa细胞OD值的影响
Fig.3 Effect of LINC00839-targeted regulation of miR-625-5p on the OD value of Ishikawa cells

与IgG组相比, Ago2蛋白富集的miR-625-5p、MSH1显著增加 ($P < 0.05$), 见图4C。Ishikawa细胞中, 与mimics-NC组比较, miR-625-5p mimics组miR-625-5p

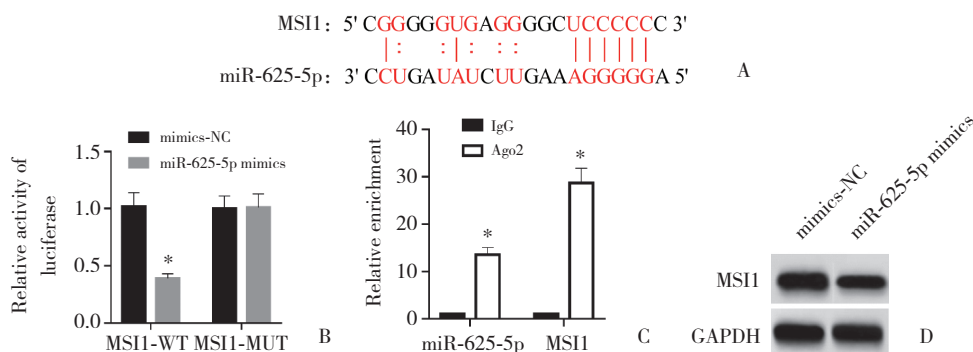
表达水平升高 (1.59 ± 0.16 和 1.00 ± 0.10 , $P < 0.05$), MSH1 mRNA和蛋白表达水平降低 (0.48 ± 0.06 和 1.00 ± 0.11 , 0.68 ± 0.07 和 1.05 ± 0.12 , 均 $P < 0.05$), 见图4D。

表2 LINC00839靶向调控miR-625-5p对Ishikawa细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响

Tab.2 Effect of LINC00839-targeted regulation of miR-625-5p on the proliferation, apoptosis, migration, and invasion of Ishikawa cells

Item	sh-NC group (n = 6)	sh-LINC00839 group (n = 6)	sh-LINC00839+anti-miR-NC group (n = 6)	sh-LINC00839+anti-miR-625-5p group (n = 6)
Number of colony formation	152.37 ± 16.86	86.10 ± 8.72 ¹⁾	85.38 ± 8.42	139.05 ± 13.58 ²⁾
Apoptosis (%)	5.83 ± 0.76	22.57 ± 2.85 ¹⁾	23.16 ± 2.52	8.15 ± 0.92 ²⁾
Number of migrating cells	135.72 ± 14.62	68.45 ± 6.58 ¹⁾	65.73 ± 6.69	112.47 ± 13.50 ²⁾
Number of invading cells	108.25 ± 10.08	47.53 ± 4.82 ¹⁾	48.26 ± 4.38	95.37 ± 9.42 ²⁾
Bcl-2 protein	0.95 ± 0.10	0.42 ± 0.05 ¹⁾	0.45 ± 0.06	0.88 ± 0.09 ²⁾
Bax protein	0.38 ± 0.05	0.85 ± 0.09 ¹⁾	0.89 ± 0.10	0.42 ± 0.06 ²⁾
MMP-2 protein	0.51 ± 0.06	0.27 ± 0.03 ¹⁾	0.25 ± 0.04	0.62 ± 0.07 ²⁾
MMP-9 protein	0.99 ± 0.10	0.42 ± 0.06 ¹⁾	0.40 ± 0.05	0.82 ± 0.09 ²⁾

1) $P < 0.05$ vs. sh-NC group; 2) $P < 0.05$ vs. sh-LINC00839+anti-miR-NC group.



A, prediction of the relationship between miR-625-5p and MSH1 targeting; B, results of the dual-luciferase reporter gene assay; C, results of the RIP assay; D, results of Western blotting. * $P < 0.05$ vs. mimics-NC or IgG groups.

图4 miR-625-5p与MSH1靶向关系的验证

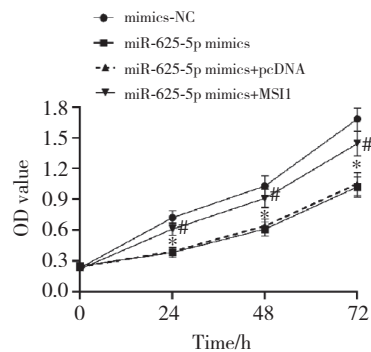
Fig.4 Validation of miR-625-5p and MSH1 targeting relationship

2.5 miR-625-5p靶向调控MSH1对Ishikawa细胞生物学行为的影响

与mimics-NC组比较, miR-625-5p mimics组OD值(24、48、72 h)、集落形成数、迁移细胞数、侵袭细胞数、Bcl-2、MMP-2、MMP-9蛋白表达水平降低, 凋亡率、Bax蛋白表达水平升高 ($P < 0.05$); 与miR-625-5p mimics+pcDNA组比较, miR-625-5p mimics+MSH1组上述指标变化均呈相反趋势 ($P < 0.05$), 见图5、表3。

2.6 LINC00839对裸鼠移植瘤生长的影响

sh-LINC00839组与sh-NC组相比, 小鼠移植瘤体积、移植瘤质量 [(0.48 ± 0.06) g和 (1.55 ± 0.17) g]、



* $P < 0.05$ vs. mimics-NC; # $P < 0.05$ vs. miR-625-5p mimics+pcDNA.

图5 miR-625-5p靶向调控MSH1对Ishikawa细胞OD值的影响

Fig.5 Effect of miR-625-5p-targeted regulation of MSH1 on the OD value of Ishikawa cells

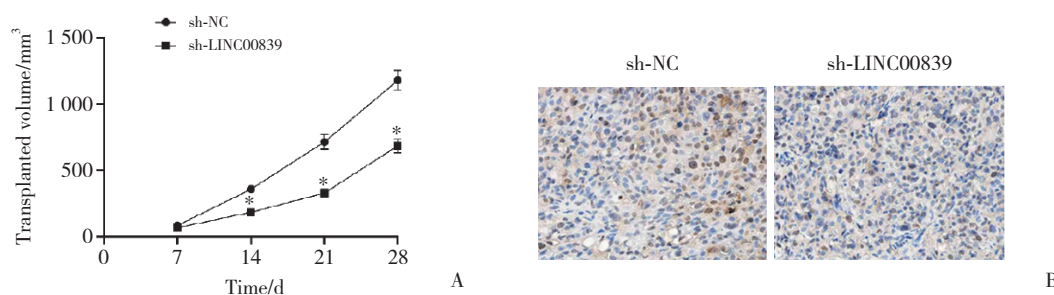
LINC00839表达水平 (0.45 ± 0.06 和 1.00 ± 0.12)、MSI1 阳性率 [$(12.17 \pm 1.63)\%$ 和 $(38.59 \pm 3.48)\%$]降低, miR-625-5p表达水平 (1.57 ± 0.16 和 1.01 ± 0.10) 升高 ($P < 0.05$), 见图6。

表3 miR-625-5p靶向调控MSI1对Ishikawa细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响

Tab.3 Effect of miR-625-5p-targeted regulation of MSI1 on the proliferation, apoptosis, migration, and invasion of Ishikawa cells

Item	mimics-NC group (n = 6)	miR-625-5p mimics group (n = 6)	miR-625-5p mimics+pcDNA group (n = 6)	miR-625-5p mimics+MSI1 group (n = 6)
Number of colony formations	148.22 ± 12.64	88.09 ± 8.92 ¹⁾	86.31 ± 8.95	135.19 ± 14.69 ²⁾
Apoptosis (%)	6.38 ± 0.79	25.74 ± 2.84 ¹⁾	27.35 ± 2.81	8.84 ± 0.91 ²⁾
Number of migrating cells	147.35 ± 15.22	71.43 ± 7.91 ¹⁾	76.38 ± 7.79	125.38 ± 13.74 ²⁾
Number of invading cells	103.62 ± 12.70	51.63 ± 5.29 ¹⁾	53.85 ± 5.81	97.18 ± 9.26 ²⁾
Bcl-2 protein	0.91 ± 0.12	0.38 ± 0.05 ¹⁾	0.40 ± 0.04	0.85 ± 0.09 ²⁾
Bax protein	0.37 ± 0.04	0.93 ± 0.10 ¹⁾	0.90 ± 0.12	0.45 ± 0.05 ²⁾
MMP-2 protein	0.92 ± 0.10	0.51 ± 0.07 ¹⁾	0.55 ± 0.06	0.88 ± 0.09 ²⁾
MMP-9 protein	1.02 ± 0.10	0.48 ± 0.06 ¹⁾	0.45 ± 0.05	0.85 ± 0.10 ²⁾

1) $P < 0.05$ vs. mimics-NC group; 2) $P < 0.05$ vs. miR-625-5p mimics + pcDNA group.



A, effect of silencing LINC00839 on transplanted tumor volume in nude mice; B, expression of MSI1 in transplanted tumor tissues detected by immunohistochemistry ($\times 200$). * $P < 0.05$ vs. sh-NC group.

图6 LINC00839对裸鼠移植瘤生长的影响

Fig.6 Effect of LINC00839 on the growth of transplanted tumors in nude mice

3 讨论

研究^[7]发现, LINC00839敲低通过海绵miR-454-3p来减弱鼻咽癌细胞的侵袭性。沉默LINC00839通过调控miR-338-3p/GLUT1轴, 抑制神经母细胞瘤细胞增殖、迁移、侵袭和糖酵解, 促进细胞凋亡^[8]。本研究发现, EC组织和细胞中LINC00839表达水平升高, 表明LINC00839在EC中异常表达。敲低LINC00839可显著降低EC细胞的体外恶性程度。敲低LINC00839也能抑制EC细胞在体内的成瘤能力。因此, LINC00839在EC中表达上调, 其表达失调参与调控EC的发生和发展。

本研究通过生物信息学工具预测LINC00839与miR-625-5p的潜在结合位点, 发现miR-625-5p是

LINC00839海绵化的直接靶基因。研究发现, miR-625-5p在急性髓系白血病^[9]、宫颈癌^[10]等多种肿瘤中表达水平降低, 发挥抑癌作用。此外, circ-0002577在EC细胞中作为miR-625-5p海绵, 调节下游靶基因IGF1R, 加速EC进展^[5]。本研究发现, EC组织和细胞中miR-625-5p水平下降, 过表达miR-625-5p抑制EC细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭。抑制miR-625-5p表达可以逆转敲低LINC00839对EC细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭的抑制作用, 表明LINC00839可能通过海绵miR-625-5p参与EC的发生和发展。

MSI1被预测为miR-625-5p的潜在靶点。MSI1在结直肠癌细胞中表达上调, 上调MSI1可逆转miR-296-5p过表达对结直肠癌成瘤性的降低作用和对

(下转第132页)