

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.08.005

· 基础研究 ·

miR-124通过靶向 *BECN1* 基因调控细胞自噬抑制食管癌 KYSE170 细胞的侵袭和迁移

刘飞, 刘思桦, 刘世娜, 谷丽娜, 孟令娇, 尹丹静, 张建东, 吴云艳, 桑梅香(河北医科大学第四医院 科研中心, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的:** 探讨 miR-124 通过调控细胞自噬对食管癌 KYSE170 细胞侵袭和迁移能力的影响。**方法:** 食管癌 KYSE170 细胞转染 miR-124 mimic, Transwell 实验检测细胞侵袭和迁移能力的变化, 双荧光素酶报告基因验证 miR-124 对 *BECN1*(Beclin1) 基因的靶向调控作用, Western blotting 分析对 *BECN1*、P62 及 LC3 蛋白表达水平的影响。向 KYSE170 细胞中转染 *BECN1* siRNA 沉默 *BECN1* 的表达, Transwell 法检测细胞侵袭及迁移能力的变化, Western blotting 检测 *BECN1*、P62 及 LC3 蛋白的表达。将 miR-124 mimic 与 *BECN1* 过表达质粒共转染至 KYSE170 细胞, Transwell 实验检测细胞侵袭及迁移能力的变化, Western blotting 检测自噬相关基因表达的变化。**结果:** 转染 miR-124 mimic 后, KYSE170 细胞的侵袭和迁移能力下降($P<0.05$), *BECN1* 蛋白及荧光素酶报告基因活性均明显下调(均 $P<0.01$), 自噬相关蛋白 P62 表达增高, LC3 表达水平明显降低(均 $P<0.01$)。沉默 *BECN1* 表达抑制食管癌细胞侵袭及迁移 ($P<0.01$), 而过表达 *BECN1* 使 miR-124 mimic 对 KYSE170 细胞自噬、侵袭和迁移能力的抑制作用明显减弱($P<0.01$), 自噬相关蛋白 P62 表达降低, LC3 蛋白表达水平明显升高(均 $P<0.01$)。**结论:** miR-124 能够抑制食管癌细胞侵袭及迁移能力, 其机制可能与靶向调控自噬相关基因 *BECN1* 的表达影响细胞自噬有关。

[关键词] miR-124; *BECN1*; 食管癌; KYSE170 细胞; 自噬; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R730.51; R735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)08-0778-07

miR-124 regulates autophagy to inhibit invasion and migration of esophageal cancer KYSE170 cells by targeting *BECN1*

LIU Fei, LIU Sihua, LIU Shina, GU Lina, MENG Lingjiao, YIN Danjing, ZHANG Jiandong, WU Yunyan, SANG Meixiang (Scientific Research Center, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of miR-124 on the invasion and migration of esophageal cancer KYSE170 cells by regulating autophagy. **Methods:** miR-124 mimic was transfected into esophageal cancer KYSE170 cells. Transwell assay was used to detect the change of invasion and migration ability of cells. Dual luciferase reporter gene assay was used to verify the targeted regulation of *BECN1* (Beclin1) by miR-124, and Western blotting was used to analyze the expressions of *BECN1*, P62 and LC3 protein. siRNA targeting *BECN1* was transfected into KYSE170 cells, and then the cell invasion and migration ability was calculated by Transwell assay. The expressions of *BECN1*, P62 and LC3 protein were detected by Western blotting. miR-124 mimic and *BECN1* over-expression plasmid were co-transfected into KYSE170 cells, and then Transwell assay was used to detect the changes of cell invasion and migration ability, and Western blotting to examine the expression levels of autophagy-related gene. **Results:** The invasion and migration ability of KYSE170 cells were significantly inhibited after transfection with miR-124 mimic (All $P<0.05$). The expression of autophagy-related protein P62 was increased, and the expression of *BECN1* and LC3 was significantly decreased (All $P<0.01$); in addition, the activity of luciferase reporter gene was also significantly reduced ($P<0.01$). Silencing *BECN1* expression inhibited the invasion and migration of esophageal cancer KYSE170 cells ($P<0.01$). However, after co-transfection with *BECN1* over-expression plasmids, the effects of miR-124 mimic on the autophagy, invasion and migration of esophageal carcinoma KYSE170 cells were significantly weakened ($P<0.01$), it was also accompanied with lower P62 expression, and higher LC3 expression ($P<0.01$). **Conclusion:** miR-124 mimic can inhibit the invasion and migration of esophageal carcinoma cells. The mechanism may be related to the autophagy-related gene

[基金项目] 河北省卫计委医学科学研究基金资助项目(No. 20180532);河北省杰出青年基金资助项目(No.2016206410)。Project supported by the Medical Science Research Foundation of Health and Family Planning Commission of Hebei (No. 20180532), and the Science Fund for Outstanding Youth of Hebei Province (No.2016206410)

[作者简介] 刘飞(1986-),男,实习研究员,主要从事肿瘤的基础研究,E-mail:kyzxf@hotmail.com

[通信作者] 桑梅香 (SANG Meixiang, corresponding author), 博士,研究员,硕士生导师,主要从事肿瘤的基础研究,E-mail: mxsang@hotmail.com

BECN1 expression.

[Key words] miR-124; *BECN1*; esophageal carcinoma; KYSE170 cell; autophagy; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2018, 25(8): 778-784. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.08.005]

食管癌是全球许多地区最常见的癌症类型之一,特别是中国、南美和西欧国家发病率更高^[1]。食管鳞状细胞癌是食管癌的组织类型之一,也是中国人患食管癌最主要的组织学类型^[2]。虽然最近几年在食管鳞状细胞癌的诊断和治疗方面取得了一些进展,但在过去十年里伴有远处转移的患者的总生存率并没有显著改变。因此,探讨食管鳞状细胞癌扩散转移的相关机制对于延长患者生存时间、改善预后具有重要的临床意义。许多研究^[3-6]表明,miRNA与细胞自噬有关,也有报道^[7]指出在帕金森病患者中miR-124能够调控多巴胺能神经元细胞的凋亡和自噬,并且在APP(amyloid precursor protein)/PS1转基因小鼠中通过下调BACE1 (Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1)影响细胞自噬^[8]。然而,在食管癌中miR-124与自噬间的关系尚未见报道。本研究探讨食管癌细胞中miR-124对自噬的调控作用,并探讨miR-124是否通过调控自噬来影响食管癌细胞的侵袭和迁移能力,为寻求食管癌特异性靶向诊断和治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 细胞株和主要试剂

人食管癌细胞株KYSE170来自于河北医科大学第四医院科研中心。RPMI 1640培养基、胰蛋白酶均购自美国Gibco公司,胎牛血清购自上海依科赛生物制品有限公司,RIPA细胞裂解液购自上海贝博生物公司,TRIzol购自美国Invitrogen公司,Platinum SYBR SuperMix试剂、FuGENE HD、Hiper Fect transfection Reagent转染试剂、pGL3-Promoter质粒和pRL-TK质粒以及双荧光素酶报告基因检测试剂盒均购自美国Promega公司,miR-124模拟物(mimic)及无关小RNA(NC mimics)购自上海吉玛基因公司,pCMV6 Entry-BECN1-Myc-DDK质粒购自ORIGENE公司,PCR引物购自锐博公司和英潍捷基贸易有限公司,定点突变试剂盒购自美国NEB公司,miDETECTA Track™ miRNA qRT-PCR starter kit购自广州锐博生物科技有限公司,兔抗人BECN1单克隆抗体购自美国Cell Signaling公司,兔抗人LC3单克隆抗体购自美国Abcam公司,兔抗人的β-actin、p62单克隆抗体及山羊抗兔二抗购自武汉三鹰生物技术有限公司,Transwell小室(孔径3.0 μm)购自美国Corning公司,Matrigel购自美国BD公司,结晶紫染液购自索莱宝生物技术有限公司,BCA蛋白浓度测定试剂盒均购自上海威奥生物科技有限公司。

1.2 生物信息学方法预测 miR-124 对 *BECN1* 的靶向调控作用

检索生物信息学工具网站<http://www.TargetScan.org>,分析表明miR-124与BECN1 3'UTR具有结合位点。人miR-124模拟物(mimic)和其阴性对照(negative control, NC)均由上海吉玛制药技术有限公司合成。

1.3 细胞培养及转染

KYSE170细胞用含10%胎牛血清、100 U/ml青霉素和100 μg/ml链霉素的DMEM培养基培养,置于37 °C、CO₂体积分数为5%的培养箱中培养。miRNA转染前1 d将KYSE170细胞分别接种到6孔板中,待细胞汇合度为60%~70%时,按Hiper Fect transfection Reagent转染试剂说明书操作。转染时,各组片段的终浓度均为100 nmol/L。转染6 h后,换为正常的完全培养液继续培养48或72 h,用于后续实验。

1.4 Western blotting 法检测 miR-124 对 KYSE170 细胞中 *BECN1* 蛋白及自噬相关蛋白表达水平的影响

收集miR-NC、miR-124 mimic、miR-124 mimic + vector、miR-124 mimic + *BECN1* 转染组KYSE170细胞。用RIPA蛋白裂解液裂解细胞,冰浴条件下用超声细胞粉碎机持续超声裂解蛋白约5 min,冰上静置30 min,离心后取上清液。BCA法进行蛋白定量,取蛋白质30 μg/孔进行10% SDS-PAGE,将电泳分离后的蛋白质电转移至硝化纤维素膜上,用脱脂奶粉封闭1~3 h;加入兔抗人BECN1、p62、LC3及β-actin单克隆抗体(体积稀释比例为1:1 000),4 °C反应过夜,TBST漂洗3次(每次10 min);然后加入山羊抗兔IgG(体积稀释比例为1:5 000),室温反应2 h,TBST漂洗3次(每次10 min)。ECL化学发光,用Image J灰度分析软件进行分析,实验重复3次。

1.5 双荧光素酶报告基因实验检测 miR-124 对 *BECN1* 基因的靶向作用

由英潍捷基贸易有限公司合成*BECN1*基因的3'UTR,上下游引物序列分别为5'-CCGCTCGAGAATGACTTTTTTCCTTAGG-3'和5'-GCTCTAGAATAGATGGCATGTTGTAGC-3'(含Xba I和Xho I酶切位点)。以KYSE170细胞cDNA为模板,PCR获得*BECN1*基因3'UTR中含miR-124结合位点的片段(198 bp),经Xba I和Xho I酶切并插入pGL3-Promoter质粒载体中。测序鉴定插入序列准确无误后,将该重组质粒命名为pGL3-BECN1-3'UTR WT。此外,利用定点突变将*BECN1*基因3'UTR的miR-124

潜在结合部位UGCCUUA突变为UCGGUUA并将该重组质粒命名为pGL3-BECN1-3'UTR-MUT。

将食管癌细胞KYSE170培养至对数生长末期,用胰蛋白酶消化细胞,反复吹打制备成单细胞悬液,经细胞计数后均匀接种于96孔板中(每孔 2×10^4 个细胞,200 μ l)。第2天,分别向KYSE170细胞中转染miR-124 mimic及miR-NC。第3天,将0.2 μ g pGL3-BECN1-3'UTR-WT或pGL3-BECN1-3'UTR-MUT与0.02 μ g pRL-TK质粒共转染至细胞中,培养12 h后,弃去旧培养液,添加新鲜的含10%胎牛血清的DMEM培养液,继续培养36 h。细胞经PBS洗涤3次后,弃尽洗液,每孔中加入200 μ l细胞裂解液,振荡裂解细胞15 min,于4 $^{\circ}$ C条件下 $1\ 000 \times g$ 离心5 min,吸出上清液并加到空白不透明的96孔板中。按双荧光素酶活性检测试剂盒说明书提供的方法,在多功能酶标仪上检测,计算相对荧光素酶活性。相对荧光素酶活性=萤火虫荧光素酶活性值/海肾荧光素酶活性值。实验重复3次。

1.6 Transwell实验检测miR-124对KYSE170细胞侵袭及迁移能力的影响

Transwell细胞侵袭实验将4 $^{\circ}$ C过夜溶解的Matrigel胶用无血清的培养基在冰上按1:7的比例稀释。将带有8 μ m微孔聚碳酸酯膜的Transwell小室置于无菌24孔板中,由此形成上下两个小室,向上室中加入25 μ l Matrigel胶,快速晃动24孔板,使其均匀

铺满小室底面,避免产生气泡,37 $^{\circ}$ C无菌保持过夜,确保Matrigel胶充分聚合。Transwell细胞迁移实验不铺Matrigel胶。分别收集转染了miR-NC、miR-124 mimic、siNC、siBECN1、miR-124 mimic + BECN1 NC及miR-124 mimic + BECN1的KYSE170细胞。培养24 h后,用胰蛋白酶消化细胞,制成单细胞悬液并计数。将各组细胞分别加入Transwell小室的上室(1.5×10^5 个/小室),下室中加入650 μ l含10%胎牛血清的RPMI DMEM培养液,常规培养48 h,用棉签擦净上室细胞,PBS清洗后,结晶紫染色,于倒置相差显微镜下($\times 200$)观察并拍照,随机观察5个视野,计数穿膜细胞数。实验重复3次。

1.7 统计学处理

应用SPSS13.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间的均数比较采用t检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 转染miR-124 mimic抑制食管癌KYSE170细胞侵袭及迁移

Transwell细胞侵袭实验结果(图1A)显示,转染miR-124 mimic后,与对照组相比KYSE170细胞穿膜数明显减少($t=7.376, P < 0.01$);Transwell细胞迁移实验结果(图1B)显示,转染miR-124 mimic后,KYSE170细胞穿膜数也明显低于对照组($t=13.36, P < 0.01$)。

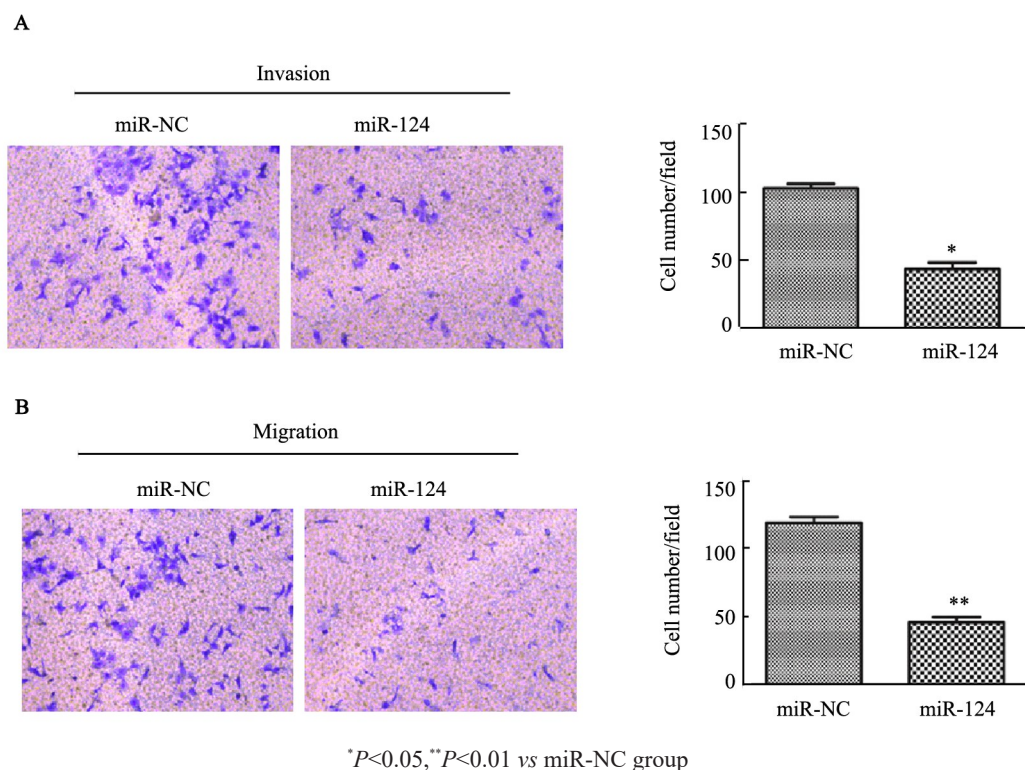
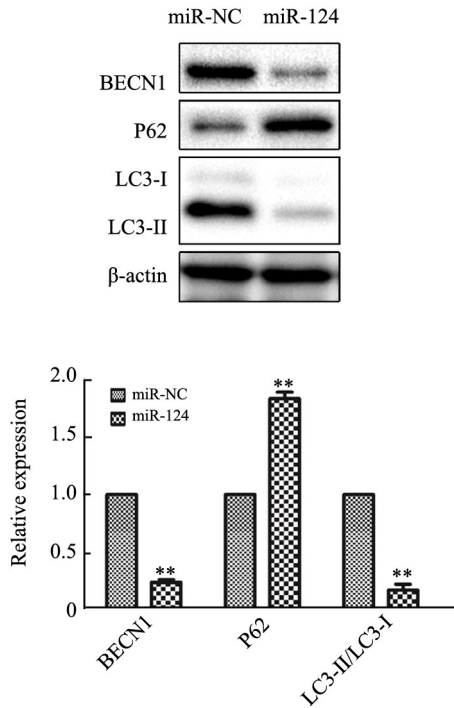


图1 miR-124过表达抑制食管癌KYSE170细胞的侵袭、迁移(结晶紫染色, $\times 200$)

Fig.1 Inhibition effects of miR-124 over-expression on migration and invasion of esophageal cancer KYSE170 cells (Crystal violet staining, $\times 200$)

2.2 转染 miR-124 mimic 能够降低食管癌 KYSE170 细胞自噬水平

Western blotting 检测结果(图2)显示,转染 miR-124 mimic 后 *BECN1* 表达量减少($P<0.01$),自噬标记蛋白 P62 表达升高($P<0.01$),作为自噬发生指标的 LC3-II/LC3-I 比值也显著下降($P<0.01$)。



** $P<0.001$ vs miR-NC group

图2 转染 miR-124 后 KYSE170 细胞中 *BECN1*、P62 及 LC3 蛋白的表达水平

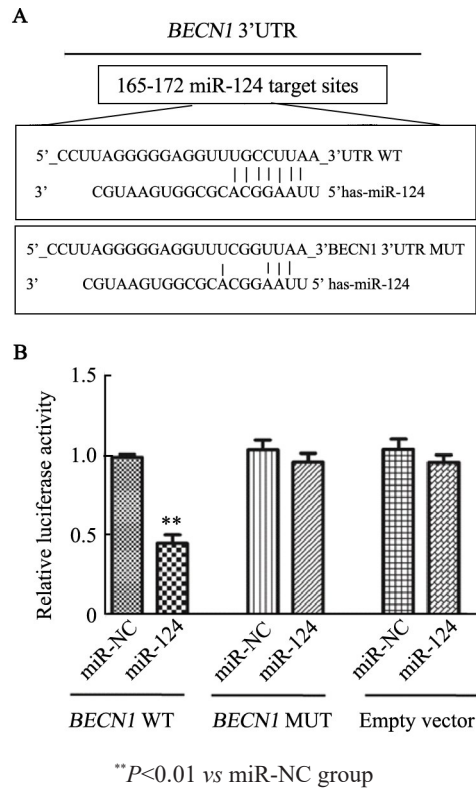
Fig.2 Expression level of *BECN1*, P62 and LC3 protein in KYSE170 cells after transfection with miR-124 mimics

2.3 miR-124 能够靶向结合 *BECN1*

生物信息学软件分析发现, *BECN1* 基因的 3'UTR 上存在潜在的 miR-124 结合位点(图3A)。双荧光素酶报告基因分析结果证明 miR-124 转染组 *BECN1* 相对荧光强度明显低于对照组($t=17.99, P<0.01$), *BECN1* 3'UTR 中的 miRNA124 结合位点发生突变后, miR-124 mimic 对报告基因的抑制作用消失,即 miR-124 mimic 转染组与 miR-NC 组相比, *BECN1* 相对荧光强度的差异无统计学意义($t=1.272, P>0.05$; 图3B)。

2.4 沉默 *BECN1* 抑制食管癌 KYSE170 细胞侵袭及迁移

转染 *BECN1* siRNA 沉默细胞中 *BECN1* 的表达后, Transwell 细胞侵袭实验结果(图4)显示,与对照组相比 KYSE170 细胞穿膜数均明显降低(侵袭: $t=6.210, P<0.01$; 迁移: $t=13.45, P<0.01$)。



** $P<0.01$ vs miR-NC group

图3 miR-124 能够靶向结合 *BECN1* 3'UTR

Fig.3 miR-124 could target binding *BECN1* 3'UTR

2.5 miR-124-*BECN1* 通过调控细胞自噬影响食管癌 KYSE170 细胞侵袭及迁移能力

Western blotting 检测结果(图5)显示, miR-124 mimic 联合 *BECN1* 过表达质粒转染 KYSE170 细胞后,与仅转染 miR-124 mimic 组细胞相比,自噬标记蛋白 P62 表达降低($P<0.01$), LC3-II/LC3-I 比值升高($P<0.01$)。

Transwell 实验结果(图6)显示,侵袭实验中, miR-124 联合 *BECN1* 过表达质粒转染食管癌 KYSE170 细胞后,与 miR-124 联合空载体对照组相比 KYSE170 细胞穿膜数明显增加($t=6.369, P<0.05$)。同样,迁移实验中 miR-124 联合 *BECN1* 过表达质粒转染组 KYSE170 细胞穿膜数也明显增高($t=17.06, P<0.01$)。

3 讨论

研究^[9-11]表明, miRNA 功能失调在调节不同肿瘤细胞侵袭及转移过程中扮演着重要的作用,但其具体分子作用机制还不是十分清楚。miR-124 与多种肿瘤的发生发展密切相关,例如在宫颈癌细胞中, miR-124 通过靶向作用于 IGF2BP1 (insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 1) 抑制宫颈癌细胞的增殖和转移^[12]。ZHANG 等^[13]在体内外的实验结果也表明, miR-124 通过靶向作用于 PDCD6 (programmed cell

death protein 6)抑制乳腺癌细胞远处转移。XIAO等^[14]研究表明,miR-124通过调控Notch信号通路,影响胃癌细胞的增殖及侵袭能力。也有研究^[15]表明,

miR-124能够抑制食管鳞癌TE1细胞侵袭及增殖能力。而在食管癌细胞中miR-124对细胞侵袭及迁移能力影响的作用机制尚未见报道。

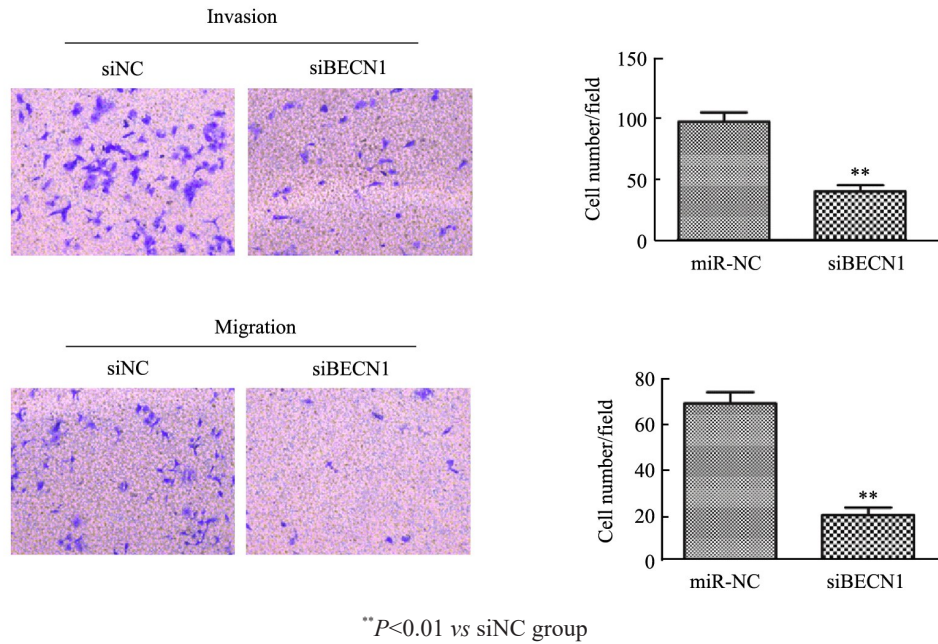


图4 沉默 *BECN1* 抑制 KYSE170 细胞的侵袭及迁移(结晶紫染色, ×200)

Fig.4 *BECN1* knockdown inhibited migration and invasion of KYSE170 cells (Crystal violet staining, ×200)

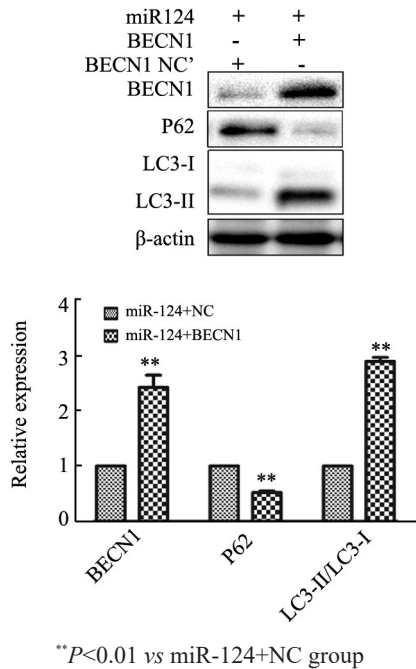


图5 miR-124过表达联合 *BECN1* 基因过表达对 *BECN1*、P62及LC3蛋白表达的影响

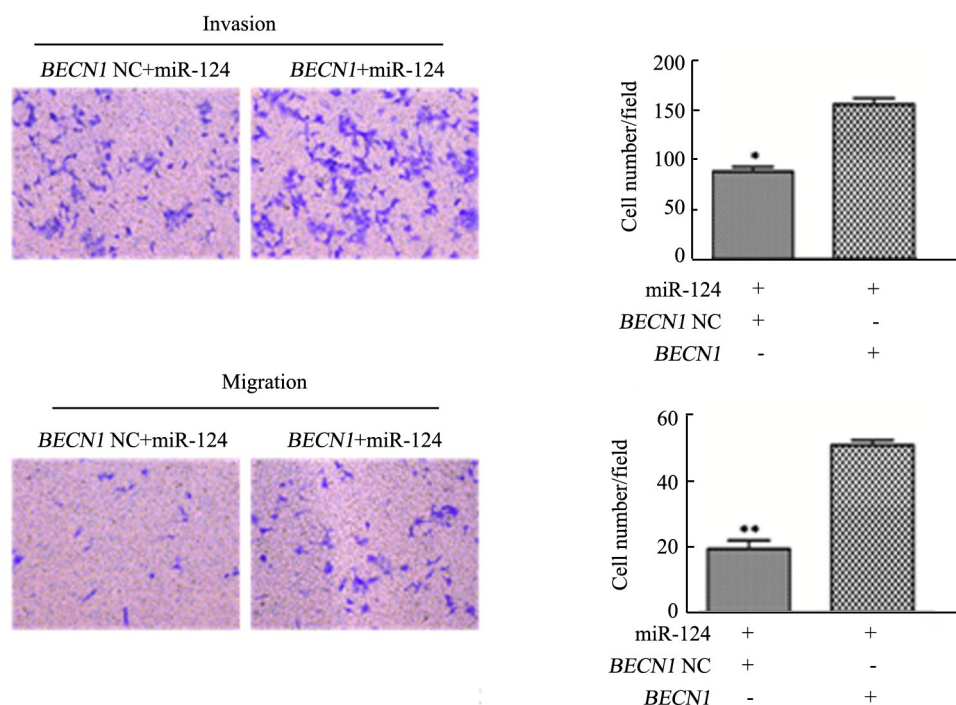
Fig.5 Effect of co-transfection of miR-124 mimics and *BECN1* over-expression vectors on the protein expression of *BECN1*, P62 and LC3

自噬是一种进化上保守的分解代谢过程,通过形成自噬小体来吞噬细胞内大分子物质和细胞器,

导致它们在与溶酶体融合后分解^[16]。自噬通过清除受损的蛋白质和细胞器帮助细胞正常的内环境稳态。*BECN1*(Beclin1)是酵母自噬基因 *Atg6/Vps30* 的同源基因,是自噬发生的触发器,*BECN1* 表达增加能够促进 P62 蛋白降解,并且使 LC3-II/LC3-I 比率增加^[17],在自噬和肿瘤过程中发挥重要作用^[18]。越来越多的研究^[19]表明,自噬在肿瘤转移过程中扮演着重要作用,它可以通过促进转移的各个步骤来促进肿瘤细胞转移。有研究^[3]表明,抑制 miR-23a 的表达通过促进自噬促进皮肤黑色素瘤的转移。XIU 等^[20]研究发现,miR-30a 通过靶向抑制自噬相关基因 *BECN1* 和 *ATG5* 的表达抑制自噬介导的肝细胞转移。而关于食管癌细胞中 miR-124 与自噬及侵袭间的关系目前尚未见报道。

本研究发现 miR-124 能够抑制食管癌细胞侵袭及迁移能力,进一步研究发现 miR-124 与 *BECN1* 在食管癌细胞侵袭及迁移能力方面具有相反功能。生物信息学软件分析表明 miR-124 与 *BECN1* 3' UTR 存在结合位点,通过双荧光素酶报告基因实验证明 miR-124 直接与 *BECN1* 基因的 3' UTR 结合而抑制其表达。转染 miR-124 mimic 的 KYSE170 细胞 *BECN1* 蛋白表达降低,自噬标记蛋白 P62 表达增高,LC3-II/LC3-I 比值降低,表明 miR-124 能够通过抑制 *BECN1* 表达抑制 KYSE170 细胞。进一步通过 miR-124 mim-

ic 联合 *BECN1* 过表达质粒转染 KYSE170 细胞后, *BECN1* 能够部分逆转 miR-124 对食管癌 KYSE170 细胞自噬、侵袭及迁移能力。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs miR-124+*BECN1* NC group

图6 miR-124过表达联合 *BECN1* 基因过表达促进 KYSE170 细胞的侵袭及迁移(结晶紫染色, $\times 200$)
Fig. 6 Co-transfection of miR-124 mimics and *BECN1* over-expression vectors promoted the invasion and migration of KYSE170 cells(Crystal violet staining, $\times 200$)

总之, 本研究发现 miR-124 具有抑制食管癌 KYSE170 细胞侵袭及迁移能力, 这种抑制作用主要是通过靶向作用于自噬相关基因 *BECN1* 影响细胞自噬来实现的, 提示 miR-124 能够通过靶向抑制 *BECN1* 的表达抑制细胞自噬进而抑制食管癌细胞的侵袭和迁移能力。本研究结果为进一步探索 miR-124 及细胞自噬在食管癌进展过程中的作用机制提供了实验基础。

[参考文献]

- [1] PICKENS A, ORRINGER M B. Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer[J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76: S1367-S1369.
- [2] ZHANG J, JIANG Y, WU C, et al. Comparison of clinicopathologic features and survival between eastern and western population with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(10): 1780-1786. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.39.
- [3] GUO W, WANG H, YANG Y, et al. Down-regulated miR-23a contributes to the metastasis of cutaneous melanoma by promoting autophagy[J]. *Theranostics*, 2017, 7(8): 2231-2249. DOI: 10.7150/thno.18835.
- [4] REN Y, CHEN Y, LIANG X, et al. MiRNA-638 promotes autophagy and malignant phenotypes of cancer cells via directly suppressing DACT3[J/OL]. *Cancer Lett*, 2017, 390: 126-136[2018-04-13]. [https://www.cancerletters.info/article/S0304-3835\(17\)30032-0/fulltext](https://www.cancerletters.info/article/S0304-3835(17)30032-0/fulltext). DOI:10.1016/j.canlet.2017.01.009.
- [5] HU J L, HE G Y, LAN X L, et al. Inhibition of ATG12-mediated autophagy by miR-214 enhances radiosensitivity in colorectal cancer [J/OL]. *Oncogenesis*, 2018, 7(2): 16[2018-04-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833763/>. DOI:10.1038/s41389-018-0028-8.
- [6] WU J, GAO F, XU T, et al. miR-503 suppresses the proliferation and metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by triggering autophagy via PKA/mTOR signaling[J/OL]. *Int J Oncol*, 2018, Epub ahead of print[2018-04-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5873897/>. DOI:10.3892/ijo.2018.4320.
- [7] GONG X, WANG H, YE Y, et al. miR-124 regulates cell apoptosis and autophagy in dopaminergic neurons and protects them by regulating AMPK/mTOR pathway in Parkinson's disease[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(5): 2127-2137[2018-04-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891425/>.
- [8] DU X, HUO X, YANG Y, et al. miR-124 downregulates BACE 1 and alters autophagy in APP/PS1 transgenic mice[J/OL]. *Toxicol Lett*, 2017, 280: 195-205[2018-04-14]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427417312717?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.toxlet.2017.08.082.
- [9] LIU N, SUN Q, CHEN J, et al. MicroRNA-9 suppresses uveal melanoma cell migration and invasion through the NF-kappaB1 pathway

- [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(3): 961-968. DOI:10.3892/or.2012.1905.
- [10] DYNOODT P, SPEECKAERT R, DE WEVER O, et al. miR-145 overexpression suppresses the migration and invasion of metastatic melanoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(4): 1443-1451. DOI: 10.3892/ijo.2013.1823.
- [11] BOREGOWDA R K, OLABISI O O, ABUSHAHBA W, et al. RUNX2 is overexpressed in melanoma cells and mediates their migration and invasion[J]. *Cancer Lett*, 2014, 348(1/2): 61-70. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.03.011.
- [12] WANG P, ZHANG L, ZHANG J, et al. MicroRNA-124-3p inhibits cell growth and metastasis in cervical cancer by targeting IGF2BP1 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1385-1393. DOI: 10.3892/etm.2017.5528.
- [13] ZHANG L, CHEN X, LIU B, et al. MicroRNA-124-3p directly targets PDCD6 to inhibit metastasis in breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 984-990. DOI:10.3892/ol.2017.7358.
- [14] XIAO H J, JI Q, YANG L, et al. In vivo and in vitro effects of miRNA-124 on human gastric cancer by targeting JAG1 through the Notch signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(3): 2520-2534. DOI:10.1002/jcb.26413.
- [15] 张玉虹, 李皓, 叶婷, 等. miR-124 抑制食管鳞癌细胞 TE-1 增殖及侵袭的研究[J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31(3): 232-237.
- [16] MARTINET W, DE MEYER G R. Autophagy in atherosclerosis: a cell survival and death phenomenon with therapeutic potential[J]. *Circ Res*, 2009, 104(3): 304-317. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.108.188318.
- [17] YU J, LAN L, LEWIN S J, et al. Identification of novel small molecule Beclin 1 mimetics activating autophagy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51355-51369. DOI:10.18632/oncotarget.17977.
- [18] JIN S, WHITE E. Role of autophagy in cancer: management of metabolic stress[J]. *Autophagy*, 2007, 3(1): 28-31.
- [19] MOWERS E E, SHARIFI M N, MACLEOD K F. Autophagy in cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(12): 1619-1630. DOI: 10.1038/onc.2016.333.
- [20] FU X T, SHI Y H, ZHOU J, et al. MicroRNA-30a suppresses autophagy-mediated anoikis resistance and metastasis in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Cancer Lett*, 2018, 412: 108-117[2018-04-15]. [https://www.cancerletters.info/article/S0304-3835\(17\)30646-8/full-text](https://www.cancerletters.info/article/S0304-3835(17)30646-8/full-text). DOI:10.1016/j.canlet.2017.10.012.

[收稿日期] 2018-04-30

[修回日期] 2018-06-20

[本文编辑] 黄静怡