

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.12.002

· 基础研究 ·

富脯氨酸蛋白 11 在食管癌组织中的表达及其对 TE-2 细胞恶性生物学行为的影响

陈洁¹, 亢春彦¹, 周慧聪², 牛朝霞¹, 杨红梅¹ (1. 河南医学高等专科学校, 河南 郑州 450000; 2. 郑州大学第二附属医院 消化内科, 河南 郑州 450000)

[摘要] **目的:** 探讨富脯氨酸蛋白 11 (PRR11) 在食管癌组织中的表达及其在体外对人食管癌 TE-2 细胞侵袭和迁移能力的影响。**方法:** 选取 2016 年 10 月至 2018 年 10 月郑州大学第二附属医院胸外科经病理确诊为食管癌患者 80 例, 收集其手术切除的食管癌组织及相应的癌旁组织标本。用 qPCR 检测食管癌组织或细胞系中 PRR11 mRNA 的表达水平, Log-rank Test 法分析食管癌组织中 PRR11 mRNA 的表达与患者一般资料、组织学分级、淋巴结转移、浸润深度及 TNM 分期的关系, Kaplan-Meier 曲线分析法分析 PRR11 mRNA 与食管癌患者预后的关系。以慢病毒 shRNA 表达载体感染食管癌 TE-2 细胞, 构建敲低 PRR11 的细胞系及相应的对照细胞系作为本研究的 shPRR11#1、shPRR11#2 及对照组, qPCR 及 WB 实验分别验证细胞株中 PRR11 mRNA 及蛋白的表达水平, MTT 实验检测感染后细胞的增殖能力, Transwell 实验检测其侵袭和迁移能力。**结果:** PRR11 mRNA 在食管癌组织中的表达高于癌旁组织 ($P < 0.05$), PRR11 mRNA 的过表达与食管癌的组织学分级、淋巴结转移、浸润深度及 TNM 分期均显著相关 (均 $P < 0.05$), PRR11 高表达与食管癌患者预后不良显著相关 ($P < 0.05$); shPRR11#1、shPRR11#2 组细胞中 PRR11 mRNA 及蛋白表达显著低于对照组细胞 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。shPRR11#1、shPRR11#2 组细胞的增殖能力低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), Transwell 侵袭及迁移实验结果显示, shPRR11#1、shPRR11#2 组平均每个视野内细胞数均显著低于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:** PRR11 高表达于食管癌组织中, 与食管癌的发生、进展及患者预后密切相关; 体外实验也证明了敲低 PRR11 表达可以抑制食管癌的增殖、侵袭和迁移能力, 是潜在的食管癌靶标。

[关键词] 富脯氨酸蛋白 11; 食管癌; TE-2 细胞; 侵袭; 迁移

[中图分类号] R392.12; R735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)12-1305-06

Expression of proline rich protein 11 in esophageal cancer tissues and its effect on malignant biological behaviors of TE-2 cells

CHEN Jie¹, KANG Chunyan¹, ZHOU Huicong², NIU Zhaoxiao¹, YANG Hongmei¹ (1. Henan Medical College, Zhengzhou 450000, Henan, China; 2. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the expression of proline-rich protein 11 (PRR11) in esophageal carcinoma (EC) tissues and to study its effect on the proliferation and metastasis of human EC TE-2 cells *in vitro*. **Methods:** Eighty patients were pathologically diagnosed with EC the Department of Thoracic Surgery of the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from October 2016 to October 2018, and their surgically resected cancer tissues and corresponding para-cancerous tissues were collected for this study. qPCR was used to detect the expression of PRR11 mRNA in tissues or cells. Log-rank Test was used to analyze the relationship between the expression of PRR11 in EC tissues and general data, histological type, lymphatic metastasis, depth of invasion and TNM stage of the EC patients. Kaplan-Meier plot was used to analyze the association between PRR11 mRNA and patients' prognosis. TE-2 cells were transfected with lentivirus shRNA to construct cell line with PRR11 knockout and corresponding control cell lines, as shPRR11#1, shPRR11#2 and control group. qPCR and WB assays were used to verify the mRNA and protein expressions of PRR11 in cell lines respectively. MTT was used to examine the proliferation of transfected cells, and Transwell experiments were used to detect cell invasion and migration. **Results:** The expression of PRR11 mRNA in EC was higher than that in para-cancer tissues ($P < 0.05$). There was sig-

[基金项目] 河南省高等学校青年骨干教师培养计划资助项目 (No.2016GGJS-261); 河南省科技攻关资助项目 (No.192102310103)。Project supported by the Youth Backbone Teacher Training Program of Colleges and Universities in Henan Province (No.2016GGJS-261), and the Science and Technology Research Funding of Henan Province (No.192102310103)

[作者简介] 陈洁 (1977-), 女, 硕士, 副教授, 主要从事肿瘤发病机制及临床防治的研究, E-mail: chjchj77@163.com

[通信作者] 杨红梅 (YANG Hongmei, corresponding author), 硕士, 教授, 主要从事肿瘤的发病机制及临床治疗的研究, E-mail: yyd19982@163.com

nificant correlation between PRR11 over-expression and histological type, lymphatic metastasis, depth of invasion and TNM stage (all $P < 0.05$), and high PRR11 expression was significantly related with the poor prognosis of EC patients ($P < 0.05$). The mRNA and protein expressions of PRR11 in cells of shPRR11#1 and shPRR11#2 groups were significantly lower than those in control group (all $P < 0.05$). MTT assay showed that the proliferation of cells in shPRR11#1 and shPRR11#2 groups was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The results of Transwell invasion and migration assays showed that the average number of cells with in each field of view in shPRR11#1 and shPRR11#2 groups was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** PRR11 is over-expressed in EC tissues and PRR11 over-expression is closely related to the occurrence, progression and prognosis of esophageal cancer. *In vitro* experiments have also demonstrated that knockdown of PRR11 can inhibit the proliferation, invasion and migration of EC. PRR11 can be used as a potential molecule marker and drug targets for EC.

[Key words] proline-rich protein 11 (PRR11); esophageal cancer (EC); TE-2 cell; invasion; migration

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(12): 1305-1310. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.12.002]

食管癌为高发于消化道的恶性肿瘤, 约占全部恶性肿瘤发病率的2%^[1-2], 并且其发病率和病死率逐年上升, 已成为严重威胁人类生命健康的重大疾病之一^[3]。由于食管癌起病隐匿, 病程进展较快, 当患者出现症状并就诊时肿瘤已进展至中晚期, 病灶有可能已发生局部浸润或远处转移^[4], 这不仅为治疗带来巨大代价, 也影响治疗效果^[5-6]。因此, 寻找食管癌组织所含有的特异性肿瘤标志物对其早期诊断及治疗具有重要意义。富脯氨酸蛋白11 (proline-rich protein 11, PRR11) 基因位于人类染色体17q22区, 由10个内含子和9个外显子组成, 其表达产物因富含脯氨酸而得名, 相对分子量为40 085^[7-8]。近些年研究^[9]发现, 该分子具有癌基因的潜能, 参与了多种肿瘤的发生、发展, 如PRR11在肺癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌等肿瘤组织中高表达, 是这些肿瘤进展的危险因素。然而PRR11与食管癌之间的关系尚未见报道, 本研究通过分析食管癌组织中PRR11的表达情况及其是否影响食管癌患者的临床病理特征和预后, 并采用体外构建慢病毒干扰PRR11的表达以观察食管癌TE-2细胞恶性生物学行为的变化, 为食管癌的早期诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2015年6月至2018年10月郑州大学第二附属医院胸外科经病理确诊为食管癌患者80例, 收集其手术切除的食管癌组织及相应的癌旁组织标本, 采用4%多聚甲醛及液氮罐保存。患者组成: 男性45例, 女性35例, 年龄30~77岁, 中位年龄53.3岁; 组织学分级: 高分化18例、中分化47例、低分化15例; 淋巴结转移: 阳性34例, 阴性46例; 浸润深度: 深肌层及以内29例, 穿深肌层51例; TNM分期: I期14例, II期44例, III期22例。所有食管癌患者无肿瘤病史、初发、术前未接受化疗、放疗或其他治疗等, 均可以提供完整的病例资料。本研究所有标本在进行试验前均获得了患者和家属的知情同意, 并上报医

院医学伦理委员会批准。

1.2 细胞系与主要试剂

人食管癌细胞系TE-2及293T细胞购自中国科学院上海生命研究院细胞资源中心。胎牛血清及DMEM高糖培养基购自Invitrogen公司, 青霉素-链霉素溶液购自北京鼎国生物试剂公司, 0.25%胰蛋白酶、细胞裂解液、DMSO、SDS样本缓冲液和结晶紫均购自上海索莱宝公司, ROX Reference Dye购自北京博凌科为生物科技有限公司, RNA TRIzol提取试剂盒、TRIzol试剂、逆转录和qPCR试剂盒、SYBR Green荧光染料和MTT试剂盒均购自重庆蒙博生物科技有限公司, PCR引物购自上海吉玛公司, 嘌呤霉素购自美国Sigma公司, Polybrene和脂质体转染试剂Lipofectamine RNAiMax购自Invitrogen公司, 含PRR11 shRNA的慢病毒及空载体慢病毒购自中国GenePharma公司, 病毒包装载体pHelper1.0和pHelper2.0购自美国TaKaRa公司, Transwell小室购自Millipore公司, Matrigel基质胶购自美国BD公司, SuperSignal West Dura发光试剂盒购自美国TaKaRa公司, BCA蛋白定量试剂盒购自美国Invitrogen公司, 脱脂奶粉购自荷兰Globemilk公司, 硝酸纤维薄膜购自德国Millipore公司, 兔抗人PRR11抗体、GAPDH内参抗体、羊抗兔IgG二抗购自Sigma公司。

1.3 qPCR实验检测食管癌组织和细胞系中PRR11 mRNA的表达水平

取待测组织或细胞于液氮中进行研磨, 离心去上清液, 加入1 ml TRIzol试剂和氯仿-异丙醇-乙醇溶液提取待测细胞的总RNA, 酶标仪检测其浓度和纯度, 然后按照反转录试剂盒说明合成cDNA。向反应管中加入10 μ l SYBR Green荧光染料、2 μ l上下游引物、2 μ l cDNA模板、6.8 μ l RNase-free水以及0.2 μ l平衡溶液ROX Reference Dye, 以cDNA为模板、 β -actin为内参, 对底物进行扩增, 反应条件为: 95 $^{\circ}$ C 30 s预变性; 95 $^{\circ}$ C 5 s变性, 60 $^{\circ}$ C 30 s退火, 72 $^{\circ}$ C 5 min延伸(45个循环)。PCR产物经琼脂凝胶电泳分离, 并采用自动电泳凝胶成像分析仪对图像进行扫描和分

析,PRR11引物序列F:5'-GCTGTACTTCCTGCCA-CACT-3',R:5'-CCAGCCTGAAGTGTTTTGGC-3'; β -actin引物序列F:5'-TGA CT TCAACACGCCG-CACCCA-3',R:5'-CAC CCTCGTTCGCTCGTAC-GCCAAA-3'。用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算PRR11 mRNA的相对表达量, ΔCT 值=样本 $_{CT}$ 值- β -actin $_{CT}$ 值。

1.4 细胞培养及转染

体外采用慢病毒转染shRNA表达载体,在食管癌TE-2细胞中构建敲低PRR11细胞系及相应对照细胞系作为本研究的shPRR11#1、shPRR11#2及对照组。食管癌组织中PRR11 mRNA表达水平 >0.135 为高表达组, ≤ 0.135 为低表达组。取对数生长期且状态良好的细胞,0.25%的胰酶消化,于转染前24 h接种至六孔板中,每孔加入2 ml含10%胎牛血清的DMEM高糖培养液,待细胞贴壁生长密度达80%时,按Lipofectamine RNAiMax转染试剂的说明书,将含PRR11 shRNA的慢病毒及空载体慢病毒分别与病毒包装载体pHelper1.0和pHelper2.0共转染293T细胞,培养48 h后,收集含病毒颗粒的上清液。取9 μ l重组病毒液感染6孔板的食管癌TE-2细胞,干扰组含有沉默靶基因的嘌呤霉素抗性siRNA慢病毒,对照组含有等量的嘌呤霉素抗性阴性对照siRNA慢病毒,并在培养基中加入5 μ g/ml polybrene增强感染效率,转染12 h后换含1%青霉素-链霉素溶液的正常培养基,继续培养。引物序列shPRR11#1 F:5'-ACG-CAGGCCUUAAGGAGAATT-3',R:5'-UUCUCCUUAAGGCCUGCGUTT-3';shPRR11#2 F:5'-GACA-CAGAGUUUAGAUGAAUU-3',R:5'-AAUUCAUCU-AAACUCUGUGUC-3';shPRR11阴性对照F:5'-UU-CUCCGAACGUGUCACGUTT-3',R:5'-TTAAGAG-GAAUUCGGACGCA-3'。3 d后在光学显微镜下观察细胞生长状态和感染效率。

1.5 WB检测细胞中PRR11蛋白质的表达水平

取对数生长期且状态良好的shPRR11#1、shPRR11#2及对照组细胞,加入细胞裂解液在冰上裂解20 min,12 000 $\times g$ 离心10 min,取上清液,BAC法测定蛋白浓度,然后将样品进行10%的SDS-PAGE并转移至硝酸纤维薄膜上。用含5%脱脂奶粉的Tris缓冲生理盐水(TBS)Tween-20封闭膜60 min,加入一抗(1:2 000)在4 $^{\circ}$ C孵育过夜,然后使用生物素标记的羊抗兔二抗(1:2 000)室温孵育1 h。最后采用SuperSingal West Dura发光试剂盒孵育后,在chemiDoc XRS发光显影,以GAPDH(1:2 000)作为内参蛋白。

1.6 MTT实验检测细胞增殖能力

选择成功转染慢病毒且生长状态良好的shPRR11 TE-2细胞以及对照细胞,胰蛋白酶消化后

制成悬液,以 1×10^4 /孔的细胞密度接种于96孔板中,每组设3个平行复孔,在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂的温箱中分别培养0、24、48、72及96 h后,更换培养液,向每孔中加入10 μ l MMT溶液温育2 h,弃上清液,每孔再加入100 μ l DMSO,然后用酶标仪检测不同时间细胞在波长为450 nm处光密度(D)值,并计算细胞增殖能力。

1.7 Transwell实验检测细胞的侵袭及迁移能力

将Transwell小室模型置于24孔板中,以不含血清的DMEM高糖培养基1:5稀释Matrigel基质胶后,加入50 μ l到预冷的Transwell上室,于37 $^{\circ}$ C培养箱放置约4 h使Matrigel胶凝固;下室中加入500 μ l含10% FBS的DMEM培养基,温箱中晾干。将转染细胞悬浮于无血清的细胞培养液中,然后在铺基质胶小室的上层加入含 1×10^4 个细胞/100 μ l,每组细胞重复3个小室。37 $^{\circ}$ C温箱中培养24 h后,取出小室,PBS冲洗干净,1%多聚甲醛固定20 min,继而用0.1%的结晶紫染色150 min后,用棉签清除小室上层的细胞,冲洗后晾干,于显微镜下随机选取5个视野观察并记录穿过膜细胞数,取均值,比较干扰组和对照组细胞的侵袭能力。迁移实验在未铺胶的小室中进行,余步骤同上。

1.8 统计学处理

qPCR、WB、MTT、Transwell等实验均重复3次。采用SPSS21.0对数据进行统计分析,用GraphPad Prism 7软件绘制图片。计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,显著性分析采用 t 检验,计数资料采用率表示,显著性分析采用 χ^2 检验;Log-rank Test检验及Kaplan-Meier曲线分析PRR11表达与患者预后的关系,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PRR11 mRNA在食管癌组织中呈高表达

qPCR实验检测结果(见图1)显示,食管癌组织中PRR11 mRNA表达水平(0.171 ± 0.010)显著高于80例癌旁组织(0.090 ± 0.006),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 PRR11 mRNA表达水平与食管癌患者临床特征的关系

Log-rank Test法检测食管癌组织中PRR11 mRNA的表达水平与患者临床特征的关系,结果(见表1)显示,PRR11 mRNA表达水平与食管癌的组织学分级、淋巴结转移、浸润深度及TNM分期具有相关性(均 $P<0.05$),而与患者性别、年龄和体质量不相关(均 $P>0.05$)。

2.3 PRR11 mRNA表达水平与患者预后不良相关

Kaplan-Meier生存曲线结果显示,PRR11 mRNA

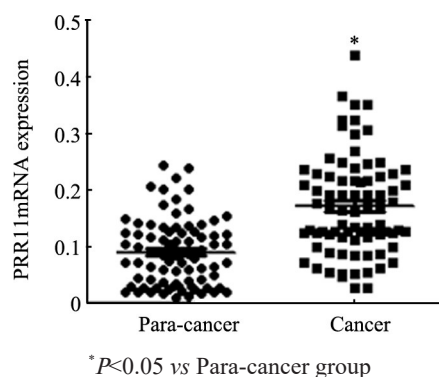
高表达患者与低表达患者相比,总生存率显著降低,差异有统计学意义($HR=1.68, P<0.01$)。见图2。

2.4 shPRR11#1、shPRR11#2 组 PRR11 mRNA 呈低表达

qPCR 检测结果(图3)显示,shPRR11#1、shPRR11#2 组 PRR11 mRNA 的表达水平显著低于对照组[(0.253±0.034、0.331±0.028) vs (1.000±0.091) ($P<0.01$)]。

2.5 shPRR11#1、shPRR11#2 组细胞 PRR11 蛋白呈低表达

WB 实验检测结果(图4)显示,shPRR11#1、shPRR11#2 组细胞 PRR11 蛋白的相对表达水平显著低于对照组[(0.288±0.047、0.352±0.048) vs (1.000±0.077) ($P<0.01$)]。



* $P<0.05$ vs Para-cancer group
图1 PRR11 mRNA 在食管癌组织及癌旁组织中的表达
Fig.1 Expression of PRR11 mRNA in esophageal cancer and para-cancer tissues

表1 PRR11 mRNA 表达水平与患者临床病理特征的关系(n)

Tab.1 The relationship between PRR11 expression level and clinicopathological data of patients(n)

Clinical feature	N	PRR11 mRNA expression level		χ^2	P
		High expression (n=37)	Low expression (n=43)		
Gender				0.288	0.591
Male	45	22	23		
Female	35	15	20		
Age (t/a)				0.250	0.617
>60	37	16	21		
≤60	43	21	22		
Histological classification				5.447	0.020
High and medium	65	26	39		
Low	15	11	4		
Lymph node metastasis				10.890	<0.001
With	34	23	11		
Without	46	14	32		
Depth invasion				4.236	0.041
Superficial muscularis	29	9	20		
Deep muscularis	51	28	23		
TNM stage				5.871	0.015
I~II	58	22	36		
III	22	15	7		

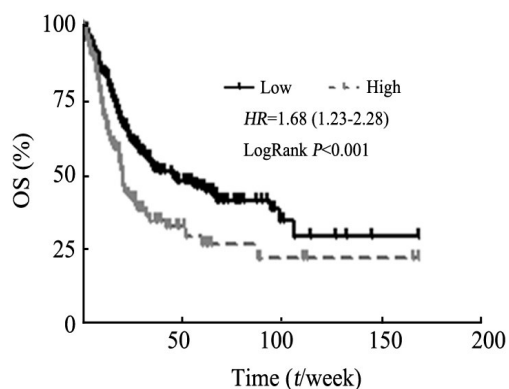
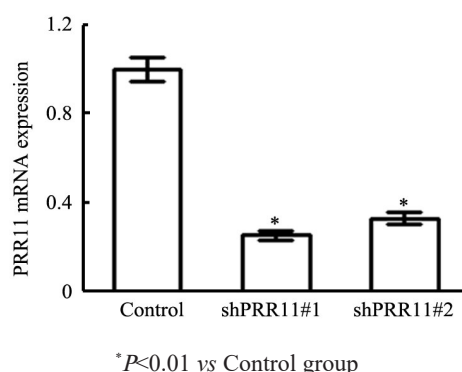


图2 PRR11 mRNA 高表达与食管癌患者预后的关系
Fig.2 High expression of PRR11 mRNA was significantly associated with poor prognosis in esophageal cancer patients



* $P<0.01$ vs Control group
图3 shPRR11#1、shPRR11#2 组和对照组 PRR11 mRNA 的表达水平
Fig.3 Expression of PRR11 mRNA in cells of shPRR11#1,shPRR11#2 and control groups

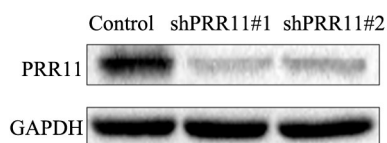


图4 shPRR11#1、shPRR11#2组和对照组细胞 PRR11 蛋白的表达水平

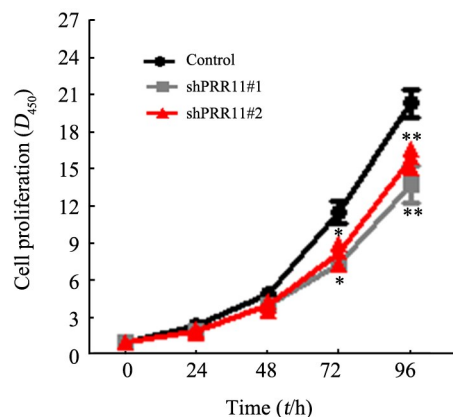
Fig.4 Expression of PRR11 protein in cells of shPRR11 #1, shPRR11 #2 and control groups

2.6 shPRR11#1、shPRR11#2 组细胞增殖能力明显降低
MTT 法检测结果 (图 5) 显示, shPRR11#1、shPRR11#2 组 72、96 h 细胞增殖能力显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.7 shPRR11#1、shPRR11#2 组细胞侵袭和迁移能力降低

Transwell 实验检测结果 (图 6) 显示, shPRR11#1、shPRR11#2 组侵袭细胞数明显低于对照组 [(32.9 ± 5.3) 、 (41.4 ± 4.7) vs (65.6 ± 5.9) 个, $P < 0.05$], shPRR11#1、

shPRR11#2 组迁移细胞数明显低于对照组 [(77.4 ± 7.5) 、 (90.3 ± 7.9) vs (142.1 ± 11.7) 个, $P < 0.05$]。



* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs Control group

图5 shPRR11#1、shPRR11#2组和对照组细胞的增殖能力

Fig.5 Cell viability in shPRR11#1, shPRR11#2 and control groups

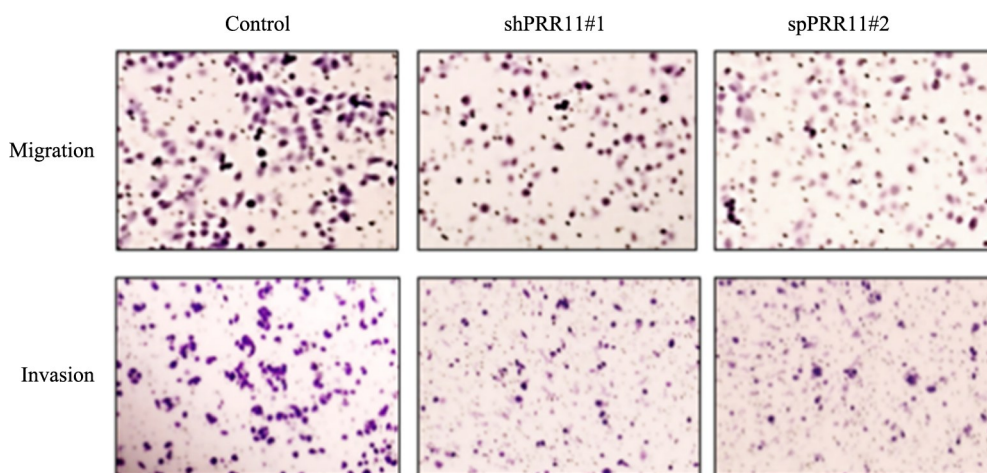


图6 shPRR11#1、shPRR11#2及对照组侵袭及迁移细胞数($\times 100$)

Fig.6 Number of invasive and migrated cells in shPRR11#1, shPRR11#2 and control groups($\times 100$)

3 讨论

PRR11 蛋白包含 1 个锌指结构域、1 个二联核定位信号和 2 个脯氨酸富集区域。由于其结构的特殊性, 脯氨酸富集区可与细胞内蛋白质分子 SH3 结构域相连接, 调节胞内蛋白质之间的相互作用, 而锌指结构域可与双链 DNA 结合, 调节基因的转录过程, 该分子的异常表达可以从多个方面改变细胞的生物学行为^[10-11]。多项研究表明, PRR11 在多种肿瘤组织中表达显著上调, 与肿瘤的发生、发展、转移和预后相关。苏宝威等^[12]观察到胆囊癌组织中 PRR11 的表达明显高于癌旁组织和慢性胆囊炎组织, 同时 Nevein 分期中 III~V 期 PRR11 阳性表达率高于 I~II 期, 低分化癌组织中的表达高于高分化癌组织中的表达, 此

外有淋巴结转移组高于无淋巴结转移组, 提示 PRR11 可能参与胆囊癌的发生、侵袭及转移的过程。JI 等^[9]和 ZHANG 等^[13]研究表明, PRR11 在肺癌细胞中呈高表达, 且与肺癌的预后呈负相关; 在沉默癌细胞中 PRR11 表达后, 导致肺癌细胞周期阻滞, 增殖减慢, 侵袭转移能力减弱。ZHOU 等^[14]研究发现, PRR11 的表达增加与乳腺癌的进展相关, 并且 PRR11 蛋白水平在乳腺癌中显著升高。CHENG 等^[15]在人体胆管癌 QBC939 细胞株中下调 PRR11 表达后, 微阵列分析显示参与细胞增殖、黏附和迁移的相关基因在 PRR11 敲除细胞中发生改变, 细胞的侵袭、迁移能力降低。WANG 等^[16]研究结果证明, PRR11 mRNA 的表达在人舌鳞状细胞癌 (tongue squamous cell carcinomas, TSCC) 组织中显著上调, PRR11 参与 TSCC 的发生和

进展,并可作为 TSCC 的预后标志物和治疗有效靶点。TAN 等^[17]研究结果显示,PRR11 基因在胰腺癌组织中的表达水平显著高于正常胰腺组织,PRR11 的过表达与胰腺癌的侵袭、疾病和组织分化阶段呈正相关,PRR11 是胰腺癌发展和预后的不良因素。SONG 等^[18]研究发现,PRR11 过表达与胃癌的临床病理学特征如肿瘤侵袭,肿瘤分化和疾病阶段显著相关,PRR11 是胃癌发展和进展的重要癌基因。因此,PRR11 基因对多种肿瘤的发生、发展及生物学行为产生了影响。但到目前为止,尚未见 PRR11 在食管癌中的相关研究。本研究检测了食管癌和癌旁组织中 PRR11 的表达,分析其与食管癌的病理特征以及预后的关系,并且通过体外实验探究了 PRR11 对食管癌细胞侵袭、迁移能力的影响。

本研究结果显示,与癌旁组织相比,食管癌组织中 PRR11 mRNA 的表达显著升高,PRR11 mRNA 高表达与患者的肿瘤组织学分级、淋巴结转移、浸润深度以及总生存率密切相关;同时,Log-rank Test 检验及 Kaplan-Meier 曲线分析结果也发现,PRR11 mRNA 高表达患者较低表达者总生存期短,由此推测 PRR11 表达水平与食管癌恶性进展及预后密切相关,其可能参与调节食管癌细胞增殖、侵袭和转移能力,促进食管癌进一步恶化。为了验证这一结果,本研究采用体外慢病毒转染实验敲降食管癌 TE-2 细胞中 PRR11 的表达后,发现细胞的增殖、侵袭和迁移能力显著减弱,证明 PRR11 是食管癌细胞中的一类特异性分子,可以促进食管癌细胞的侵袭和转移。

综上所述,PRR11 是食管癌 TE-2 细胞生物学调控的关键基因,其可以作为食管癌潜在的分子标志物及药物靶点;然而 PRR11 参与食管癌侵袭转移以及相关的分子机制有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] ZHANG Y W. Epidemiology of esophageal cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(34): 5598. DOI:10.3748/wjg.v19.i34.5598.
- [2] NAPIER K J, SCHEERER M, MISRA S. Esophageal cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, staging work up and treatment modalities[J]. *世界胃肠肿瘤学杂志英文版(电子版)*, 2014, 6(5): 112-120. DOI: 10.4251/wjgo.v6.i5.112.
- [3] 吴波, 杨鲸蓉, 朱捷. MicroRNA 与食管癌化疗关系的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(23): 66-69.
- [4] QIAO Z, DANG C X, ZHOU B, et al. Down regulation of O-linked N-acetylglucosamine transferase by RNA interference decreases MMP9 expression in human esophageal cancer cells[J/OL]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5): 3317-3323[2019-09-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4840913/>. DOI:10.3892/ol.2016.4428.
- [5] KIM J Y, NELSON R A, KIM J, et al. How well does pathologic stage predict survival for esophageal adenocarcinoma after neoadjuvant therapy?[J/OL]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(4): 734-739[2019-09-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419330/>. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.30.
- [6] WANG C, CHENG J C, TSAIC L, et al. Pathological stage after neoadjuvant chemoradiation and esophagectomy superiorly predicts survival in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2015, 115(1): 9-15. DOI:10.1016/j.radonc.2015.03.019.
- [7] OLSEN V, BLAGOEV B, GNAD F, et al. Global, in vivo, and site-specific phosphorylation dynamics in signaling networks[J]. *Cell*, 2006, 127(3): 635-648. DOI:10.1016/j.cell.2006.09.026.
- [8] LELED S, TALAT S, KUMARI S, et al. Understanding the importance of glycosylated threonine and stereospecific action of drosocin, a proline rich antimicrobial peptide[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 92: 637-647. DOI:10.1016/j.ejmech.2015.01.032.
- [9] JI Y, XIE M Y, LAN H, et al. PRR11 is a novel gene implicated in cell cycle progression and lung cancer[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(3): 645-656. DOI:10.1016/j.biocel.2012.12.002.
- [10] BALL J, KÜHNE R, SCHNEIDER-MERGENE J, et al. Recognition of proline-rich motifs by protein-protein-interaction domains [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2005, 44(19): 2852-2869. DOI: 10.1002/anie.200400618.
- [11] SERA T. Zinc-finger-based artificial transcription factors and their applications[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61(7/8): 513-526. DOI: 10.1016/j.addr.2009.03.012.
- [12] 苏宝威, 白明辉, 刘海潮. 富含脯氨酸蛋白 11 在胆囊癌组织中的表达及意义[J]. *天津医药*, 2018,46(10): 1067-1070.
- [13] ZHANG C D, ZHANG Y, LI Y, et al. PRR11 regulates late-S to G2/M phase progression and induces premature chromatin condensation (PCC)[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(3): 501-508. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.01.139.
- [14] ZHOU F H, LIU H T, ZHANG X, et al. Proline-rich protein 11 regulates epithelial-to-mesenchymal transition to promote breast cancer cell invasion[J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12): 8692-8699 [2019-09-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4314043/>.
- [15] CHEN Y, CHAZ S, FANG W Z, et al. The prognostic potential and oncogenic effects of PRR11 expression in hilar cholangiocarcinoma [J/OL]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20419-20433[2019-09-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4653015/>. DOI:10.18632/oncotarget.3983.
- [16] WANG C Y, YU L, HU F C, et al. Upregulation of proline rich 11 is an independent unfavorable prognostic factor for survival of tongue squamous cell carcinoma patients[J/OL]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4527-4534[2019-09-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5649564/>. DOI:10.3892/ol.2017.6780.
- [17] TAN S, JIANG Z H, HOU A H, et al. Expression of PRR11 protein and its correlation with pancreatic cancer and effect on survival[J/OL]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 4117-4122[2019-09-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5453032/>. DOI: 10.3892/ol.2017.5974.
- [18] SONG Z C, LIU W Y, XIAO Y, et al. PRR11 is a prognostic marker and potential oncogene in patients with gastric cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0128943[2019-09-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4529228/>. DOI:10.1371/journal.pone.0128943.

[收稿日期] 2019-09-10

[修回日期] 2019-11-23

[本文编辑] 王映红