

网络出版时间: 2020-9-4 09:42 网络出版地址: https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20200903.1447.009.html

miR-214-3p 对人卵巢癌细胞顺铂耐药及 EGR1 表达的影响

李艳¹, 黄萱¹, 肖兰², 张英², 陈颖², 石小燕³

摘要 目的 探讨微小 RNA-214-3p (miR-214-3p) 与人卵巢癌细胞顺铂耐药的的关系, 并分析 miR-214-3p 对早期生长反应因子 1 (EGR1) 表达影响。方法 脂质体方法行瞬时转染, CCK-8 法检测细胞增殖能力和顺铂半数抑制浓度 (IC₅₀); 流式细胞术检测细胞凋亡率; 实时定量 PCR (qRT-PCR) 分析 miR-214-3p 及 EGR1 表达; 蛋白质印迹法检测细胞 EGR1 及着色性干皮病基因 (XPD) 蛋白表达。结果 人卵巢癌顺铂敏感细胞 OV2008 中 miR-214-3p 表达高于人卵巢癌顺铂耐药细胞 C13K ($P < 0.001$)。转染 48 h, miR-214-3p 在 OV2008 inhibitor 组细胞 (0.11 ± 0.09)、C13K mimics 组细胞 (22.42 ± 4.27) 与 OV2008 空白对照组细胞 (7.92 ± 2.22) 及 C13K 空白对照组细胞 (0.33 ± 0.16) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); C13K mimics 组细胞增殖减慢, 细胞凋亡上升, 细胞对顺铂敏感性增加, OV2008 inhibitor 组细胞增殖加快, 细胞凋亡下降, 对顺铂敏感性降低 ($P < 0.01$); miR-214-3p 上调后 EGR1 在 mRNA 及蛋白水平表达升高, XPD 蛋白降低; miR-214-3p 下调使 EGR1 在 mRNA 及蛋白水平表达降低, XPD 蛋白升高。结论 miR-214-3p 与卵巢癌细胞顺铂耐药有关, EGR1 蛋白可能是 miR-214-3p 的下游靶点。

关键词 microRNA-214-3p; 早期生长反应因子 1; 卵巢癌; 顺铂耐药

中图分类号 R 737.31

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)10-1525-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.10.009

卵巢癌是妇科三大恶性肿瘤之一, 死亡率居妇科恶性肿瘤之首^[1]。miRNA 是一类长约 20~25 个核苷酸的内源性非编码单链 RNA。miRNA 通过和靶基因 mRNA 碱基配对, 促使靶 mRNA 降解或阻遏靶 mRNA 翻译, 已有研究^[2]表明 miRNA 在增殖、凋

亡、侵袭转移和耐药中发挥重要作用。miR-214 位于人 1 号染色体, 由 Dicer 酶将其环状前体剪切形成 miR-214-3p 以及 miR-214-5p, 在多种癌症中表达异常, 可与多种癌基因及抑癌基因相互作用^[3]。早期生长反应因子 1 (early growth response protein 1, EGR1) 属于早期生长反应基因家族^[4], 可对生长因子的刺激做出快速反应, 该基因在中枢神经系统、内分泌系统及肿瘤等疾病中均起着重要作用。该研究用脂质体瞬时转染上调/下调 miR-214-3p 在人卵巢癌细胞中表达, 通过细胞增殖、药物敏感性及凋亡实验等探讨 miR-214-3p 对人卵巢癌细胞顺铂敏感性影响, 并分析 EGR1 作为其潜在靶点的可能。

1 材料与方法

1.1 细胞株与试剂 细胞株: 人卵巢癌顺铂耐药细胞株 C13K 及顺铂敏感株 OV2008 为本室保存。顺铂购自山东齐鲁制药有限公司; Lipofectamine 2000 购自美国 Invitrogen 公司; Annexin V-FITC 试剂盒购自南京凯基生物技术有限公司; SYBR Green Master Mix 及反转录试剂盒购自日本 TaKaRa 公司; EGR1 鼠抗购自英国 Abcam 公司; 着色性干皮病基因 (xeroderma pigmentosum, XPD) 多克隆兔抗购自美国 CST 公司; CCK-8 检测试剂盒购自上海碧云天公司; miR-214-3p mimics (模拟物)、miR-214-3p inhibitor (抑制剂)、negative control (NC)、U6 及 miR-214-3p 茎环引物均购自上海吉玛公司, 相关序列见表 1; 流式细胞仪购自美国 Becton-Dickinson 公司。

表 1 miR-214-3p mimics、inhibitor、NC、EGR1 及 U6 序列

目的基因	引物序列 (5'-3')
miR-214-3p	F: ACAGCAGGCACAGACAGGCAGU R: UGCCUGUCUGGCCUGUGUU
mimics	F: UUCUCCGAACGUGUCACGUTT R: ACGUGACACGUCGGAGAATT
inhibitor	F: ACTGCCTGTCTGTGCCTGCTGT R: CAGTACTTTTGTGTAGTACAA
U6	F: ATTGGAACGATACAGAGAAGATT R: CGAACGCTTCACGAATTTG
EGR1	F: CTGACCGCAGAGTCTTTTCCTG R: TGGGTGCCGCTGAGTAAATG

1.2 方法

2020-05-27 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81603138); 安徽省高校优秀拔尖人才培养项目 (编号: gxgwfk2019006)

作者单位: ¹ 江汉大学医学院病理生理教研室, 武汉 430056

² 安徽医科大学第一附属医院妇产科, 合肥 230022

³ 华中科技大学同济医学院, 武汉中心医院中心实验室, 武汉 430014

作者简介: 李艳, 女, 高级实验师;

石小燕, 女, 副教授, 副主任医师, 责任作者, E-mail: sxxy_70@sina.com

1.2.1 细胞培养 C13K 和 OV2008 细胞于含 15% 小牛血清 1640 培养液, 5% CO₂ 浓度、饱和湿度及 37 °C 培养条件下孵育培养。

1.2.2 细胞转染及分组 取对数生长期细胞, 弃上层培养液, C13K 和 OV2008 细胞分别转染 miR-214-3p mimics(mimics 组)、miR-214-3p inhibitor(inhibitor 组) 以及 miR-214-3p negative control(NC 组) 试剂, 未转染 OV2008 及 C13K 细胞为空白对照组。细胞分组: OV2008 空白对照组、OV2008 NC 组、OV2008 inhibitor 组、C13K 空白对照组、C13K NC 组及 C13K mimics 组; 按说明书将 miR-214-3p mimics、inhibitor、mimics 及 inhibitor 各自 NC 稀释至 20 μmol/L, 4 °C 保存备用。具体操作按 Lipofectamine 2000 说明书进行。6 h 后 PBS 冲洗 2 遍, 更换培养基, 每孔加入含 15% 小牛血清 1640 培养液 2 ml 继续培养 48 h。

1.2.3 CCK-8 检测细胞存活率及顺铂 IC₅₀ 以 1 × 10⁴/ml 细胞浓度铺 96 孔板, 每孔 100 μl, 继续培养 24 h。IC₅₀ 检测: 弃旧培养基, DDP(0 ~ 200 μmol/L) 培养 24 h, 更换新鲜培养基, 加入 10 μl 的 CCK-8, 继续培养 4 h, 检测 450 nm 波长各孔细胞吸光度值(optical density, OD), 计算细胞生长抑制率, 抑制率(%) = (1 - 实验组 OD 值/对照组 OD 值) × 100%。根据细胞生长抑制率计算顺铂对细胞 IC₅₀。细胞增殖: DDP(60 μmol/L) 培养 24 h, 加入 10 μl 的 CCK-8, 再培养 4 h, 450 nm 波长处检测各孔 OD 值。实验均重复 3 次, 取平均值。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡 顺铂 10 μmol/L 及顺铂 50 μmol/L 分别作用于各组 OV2008 和 C13K 细胞 24 h 后 0.25% 胰酶消化细胞, 0.01 mol/L 冰 PBS 0.5 ml 重悬细胞, 1 000 r/min 离心 5 min 去培养基, PBS 洗涤 1 次, 去上清液, 收集细胞。200 μl Binding Buffer 重悬细胞, 加入 10 μl Annexin V-FITC 和 5 μl PI, 室温中避光孵育 30 min, 加入 300 μl Binding Buffer, 1 h 内上机检测细胞凋亡, Cell Quest 软件分析, 实验重复 3 次。

1.2.5 实时荧光定量 PCR 检测 RNA 试剂盒提取细胞 RNA, 反转录合成 cDNA。以 U6 为内参照, 每组设 3 个复孔。PCR 反应在 ABI7300 反应平台上进行, 以 2^{-ΔΔCt} 法计算各组细胞中 miR-214-3p 及 EGR1 mRNA 相对量, 实验重复 3 次。

1.2.6 免疫印迹 以 GAPDH 水平作为等量蛋白质上样对照, 取 50 μg 蛋白质样品进行 SDS-PAGE 电泳, 转至硝酸纤维素膜上; 室温封闭 2 h, 含 0.05%

Tween-20 的 TBS 缓冲液(TBST) 漂洗 3 次, 每次 10 min; 加入相应 EGR1 一抗(1 : 1 000) 及 XPD 一抗(1 : 1 000) 4 °C 孵育过夜, TBST 漂洗 3 次后加入相应辣根过氧化物酶标记二抗(1 : 5 000) 37 °C 摇床温育 2 h, 增强化学发光显色系统显色, 凝胶分析系统分析蛋白表达。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用配对资料 *t* 检验和单因素方差分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两株卵巢癌细胞 miR-214-3p 相对表达 实时定量 PCR(图 1) 显示 miR-214-3p 在 OV2008 中表达显著高于其顺铂耐药细胞株 C13K(*F* = 267.915, *P* < 0.001); miR-214-3p 相对量在 OV2008 NC 组和 OV2008 inhibitor 组表达分别为(10.6 ± 1.87) 和(0.33 ± 0.16), OV2008 inhibitor 组与其空白对照组比较 miR-214-3p 相对量减少(*F* = 79.517, *P* < 0.001); C13K NC 组及 C13K mimics 组 miR-214-3p 相对量分别为(0.11 ± 0.09) 及(22.42 ± 4.27), C13K mimics 组与其空白对照组比较 miR-214-3p 相对量增加(*F* = 378.625, *P* < 0.001); 两株细胞 NC 组及空白对照组 miR-214-3p 差异均无统计学意义(*F* = 3.173, *F* = 2.925, *P* > 0.05)。

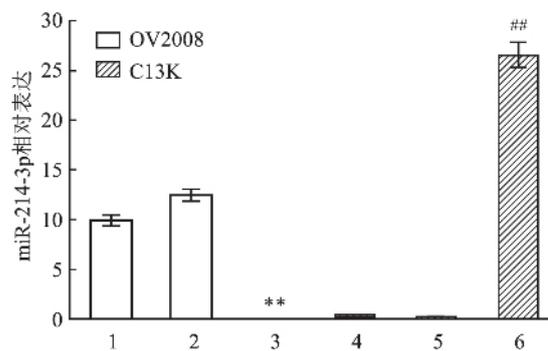


图 1 各组细胞 miR-214-3p 相对表达量
1: OV2008 空白对照组; 2: OV2008 NC 组; 3: OV2008 inhibitor 组; 4: C13K 空白对照组; 5: C13K NC 组; 6: C13K mimics 组; 与 OV2008 空白对照组比较: ** *P* < 0.001; 与 C13K 空白对照组比较: ## *P* < 0.001

2.2 转染对细胞增殖率影响 miR-214-3p inhibitor 转染后 OV2008 细胞增殖能力增加, 与其空白对照组相比, 差异有统计学意义(*F* = 22.722, *P* < 0.01); miR-214-3p mimics 转染使 C13K 细胞增殖能力减弱, 与其

空白对照组相比,差异有统计学意义($F = 19.825, P < 0.01$) 两株细胞 NC 组及空白对照组增殖率变化均无统计学意义($F = 1.575, F = 1.728, P > 0.05$) ,见图 2。

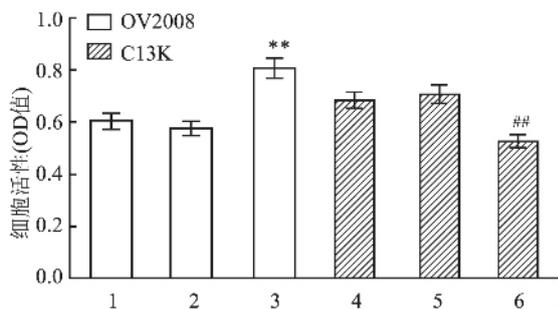


图 2 各组细胞增殖活性

1: OV2008 空白对照组; 2: OV2008 NC 组; 3: OV2008 inhibitor 组; 4: C13K 空白对照组; 5: C13K NC 组; 6: C13K mimics 组; 与 OV2008 空白对照组比较: ** $P < 0.01$; 与 C13K 空白对照组比较: ## $P < 0.01$

2.3 转染对细胞顺铂 IC₅₀影响 顺铂 IC₅₀显示 转染 miR-214-3p inhibitor 抑制了 OV2008 中内源性 miR-214-3p 表达,使顺铂对 OV2008 细胞杀伤减弱,与其空白对照组相比,差异有统计学意义($F = 35.56, P < 0.01$); 转染 miR-214-3p mimics 致 C13K 过表达 miR-214-3p,使顺铂对 C13K 细胞杀伤增加,与其空白对照组比较,差异有统计学意义($F = 41.751, P < 0.01$),两株细胞 NC 组及空白对照组 IC₅₀变化均无统计学意义($F = 1.876, F = 1.993, P >$

0.05) ,见图 3。

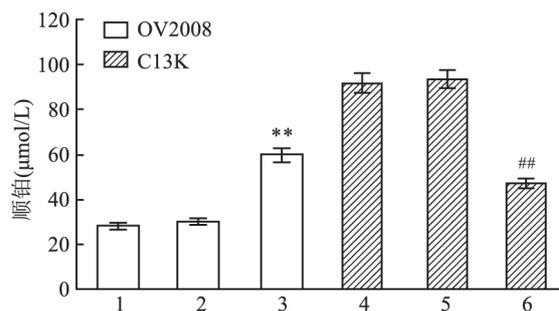


图 3 CCK-8 法检测各组细胞顺铂 IC₅₀

1: OV2008 空白对照组; 2: OV2008 NC 组; 3: OV2008 inhibitor 组; 4: C13K 空白对照组; 5: C13K NC 组; 6: C13K mimics 组; 与 OV2008 空白对照组比较: ** $P < 0.01$; 与 C13K 空白对照组比较: ## $P < 0.01$

2.4 转染后细胞凋亡情况 顺铂作用 24 h , OV2008 inhibitor 组细胞凋亡率为 (5.6 ± 1.5) % , C13K mimics 组细胞凋亡率为 (11.9 ± 2.2) % ,与两株细胞各自空白对照组比较,凋亡率发生明显改变($F = 45.722, F = 50.475, P < 0.01$) ,见图 4。

2.5 转染后 EGR1 基因表达改变 OV2008 空白对照组、OV2008 NC 组、OV2008 inhibitor 组、C13K 空白对照组、C13K NC 组及 C13K mimics 组 EGR1 相对量分别为(0.84 ± 0.16)、(1.06 ± 0.12)、(0.21 ± 0.10)、(0.15 ± 0.09)、(0.22 ± 0.17)和(3.12 ± 0.87) ; C13K mimics 组与其空白对照组相比 EGR1

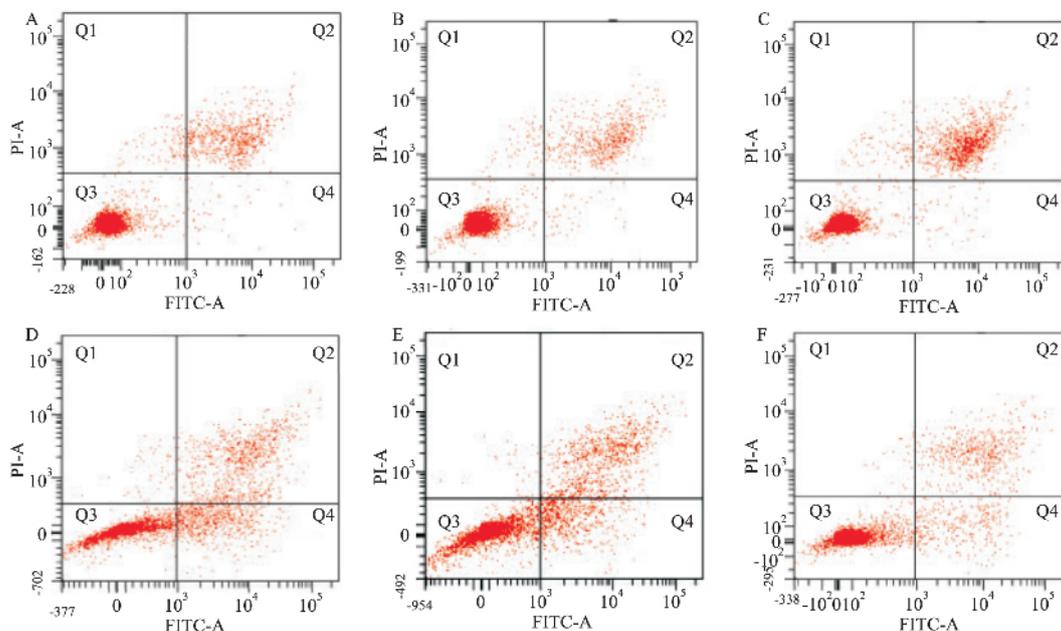


图 4 各组细胞凋亡情况

A: OV2008 空白对照组; B: OV2008 NC 组; C: OV2008 inhibitor 组; D: C13K 空白对照组; E: C13K NC 组; F: C13K mimics 组

相对量增加($F = 66.321, P < 0.01$)。OV2008 inhibitor 组与其空白对照组相比 EGR1 相对量减少($F = 112.429, P < 0.01$)。两株细胞 NC 组及空白对照组 EGR1 水平差异均无统计学意义($F = 1.396, F = 1.567, P > 0.05$)，见图 5。

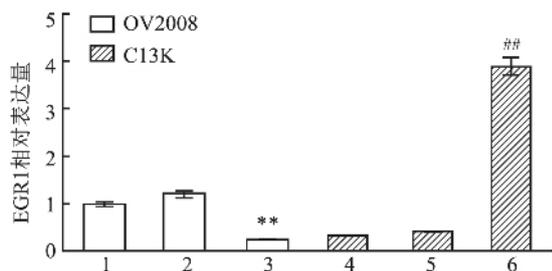


图 5 各组细胞 EGR1 相对表达量

1: OV2008 空白对照组; 2: OV2008 NC 组; 3: OV2008 inhibitor 组; 4: C13K 空白对照组; 5: C13K NC 组; 6: C13K mimics 组; 与 OV2008 空白对照组比较: ** $P < 0.01$; 与 C13K 空白对照组比较: ## $P < 0.01$

2.6 转染后 EGR1 及 XPD 蛋白表达改变 C13K NC 组及空白对照组则为 EGR1 表达水平较低, XPD 表达水平较高; OV2008 NC 组及空白对照组 EGR1 表达水平较高, XPD 表达水平较低。miR-214-3p mimics 转染使 C13K 中 EGR1 水平增加, XPD 蛋白水平下降; miR-214-3p inhibitor 转染使 OV2008 中 EGR1 水平下降, XPD 水平上升, 见图 6。

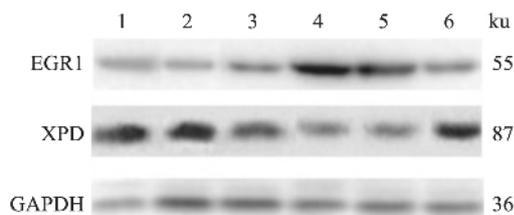


图 6 各组细胞 EGR1 及 XPD 蛋白表达

1: C13K 空白对照组; 2: C13K NC 组; 3: C13K mimics 组; 4: OV2008 空白对照组; 5: OV2008 NC 组; 6: OV2008 inhibitor 组

3 讨论

铂类药物是目前治疗卵巢癌一线化疗药物之一, 但许多患者对铂类药物发生耐药常导致治疗失败, 因此研究其耐药相关因素及机制, 寻找能够有效逆转耐药的靶点意义重大。miRNAs 是人体内一类非编码双链 RNA, 在转录后水平调控靶基因的表达, 并且近年越来越多研究^[5]表明 miRNA 的异常表达与肿瘤细胞的化疗药物耐药有关。miR-214-3p 是细胞内重要的 miRNA 之一, 在多种恶性肿瘤中发挥重要作用^[6-7], 目前卵巢癌相关研究主要集中于 miR-214^[8-9], 而有关 miR-214-3p 与卵巢癌顺铂耐

药的研究国内外均尚未见报道。

本研究拟通过抑制及过表达 miR-214-3p, 了解 miR-214-3p 与卵巢癌细胞顺铂耐药关系及其可能作用机制, 从而为卵巢癌诊断和治疗提供新的分子靶标。研究显示 miR-214-3p 在卵巢癌顺铂耐药细胞系 C13K 表达明显低于其顺铂敏感细胞系 OV2008, 推测 miR-214-3p 可能参与卵巢癌细胞的顺铂耐药。进一步瞬时转染证实过表达 miR-214-3p 可抑制卵巢癌细胞增殖, 增加顺铂诱导的细胞凋亡, 并部分恢复细胞对顺铂敏感性; miR-214-3p 拮抗剂则促进卵巢癌细胞增殖, 抵抗顺铂诱导的细胞凋亡, 导致细胞对顺铂敏感性降低。

EGR1 是一种锌指结构转录因子, 其在不同的组织中发挥不同的作用, 即其既有促瘤作用又有抑瘤作用。许多研究^[10]表明 EGR1 在多种恶性肿瘤中表达缺失, 而在卵巢癌组织中 EGR1 可促进卵巢癌的进展^[11]。EGR1 通过促进乏氧诱导的自噬导致肝癌细胞的化疗耐受^[12]; 在肺癌耐药细胞中 PTEN 和 EGR1 基因的表达均减少^[13]。另有学者发现卵巢癌中 miR-152 及 EGR1 低表达与卵巢癌顺铂耐药有关^[14]。miR-214-3p 在卵巢癌中顺铂耐药是否与 EGR1 有关尚不明确。着色性干皮病基因可编码解螺旋, 为核苷酸切除修复途径的必需成分, 是预测细胞顺铂敏感性重要指标之一。本研究结果显示上调 miR-214-3p 后, 细胞中 EGR1 升高, XPD 表达降低; 反之, 随着 miR-214-3p 表达下调, EGR1 表达下降, XPD 表达升高。说明 miR-214-3p 对卵巢癌细胞顺铂敏感性的影响机制与 miR-214-3p 调控 EGR1 表达有关。

综上, miR-214-3p 在卵巢癌顺铂耐药细胞株 C13K 中低表达, 上调(下调) miR-214-3p 表达能够提高(降低)人卵巢癌细胞对顺铂药物敏感性。miR-214-3p 可能通过作用于 EGR1 参与卵巢癌顺铂耐药, 本研究为卵巢癌顺铂耐药的研究提供一条新的线索, 其具体调控作用机制尚需进一步研究。

参考文献

[1] Alexandrov L B, Nik-Zainal S, Wedge D C, et al. Signatures of mutational processes in human cancer [J]. Nature, 2013, 500(7463): 415-21.

[2] Di Leva G, Garofalo M, Croce C M. MicroRNAs in cancer [J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 287-314.

[3] Sharma T, Hamilton R, Mandal C C. miR-214: a potential biomarker and therapeutic for different cancers [J]. Future Oncol, 2015, 11(2): 349-63.

- [4] Wang L F , Liu Y S , Yang B , et al. The extracellular matrix protein mindin attenuates colon cancer progression by blocking angiogenesis via Egr-1-mediated regulation [J]. *Oncogene* , 2018 , 37 (5) : 601 - 15.
- [5] Boac B M , Xiong Y , Marchion D C , et al. Micro-RNAs associated with the evolution of ovarian cancer cisplatin resistance [J]. *Gynecol Oncol* 2016 , 140(2) : 259 - 63.
- [6] 李玉龙, 杨阳, 常素娥. miR-214-3p 对肺癌细胞增殖的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2018 , 49(11) : 1292 - 5.
- [7] Yang Y , Li Z , Yuan H , et al. Reciprocal regulatory mechanism between miR-214-3p and FGFR1 in FGFR1-amplified lung cancer [J]. *Oncogenesis* , 2019 , 8 (9) : 50.
- [8] Xu C X , Xu M , Tan L , et al. MicroRNA miR-214 regulates ovarian cancer cell stemness by targeting p53/Nanog [J]. *J Biol Chem* , 2016 , 291 (43) : 22851.
- [9] Wang Z , Yin H , Zhang Y , et al. miR-214-mediated downregulation of RNF8 induces chromosomal instability in ovarian cancer cells [J]. *Cell Cycle* , 2014 , 13 (22) : 3519 - 28.
- [10] Zhong J T , Wang H J , Yu J , et al. Correlations of the expressions of c-Jun and Egr-1 proteins with clinicopathological features and prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Biomark* , 2017 , 19 (2) : 213 - 20.
- [11] Singha B , Gatla H R , Manna S , et al. Proteasome inhibition increases recruitment of IkappaB kinase beta (IKKbeta) , S536P-p65 , and transcription factor EGR1 to interleukin-8 (IL-8) promoter , resulting in increased IL-8 production in ovarian cancer cells [J]. *J Biol Chem* , 2014 , 289 (5) : 2687 - 700.
- [12] Peng W X , Xiong E M , Ge L , et al. Egr-1 promotes hypoxia-induced autophagy to enhance chemo-resistance of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Exp Cell Res* , 2016 , 340 (1) : 62 - 70.
- [13] Maeda M , Murakami Y , Watari K , et al. CpG hypermethylation contributes to decreased expression of PTEN during acquired resistance to gefitinib in human lung cancer cell lines [J]. *Lung Cancer* , 2015 , 87 (3) : 265 - 71.
- [14] He J , Yu J J , Xu Q , et al. Downregulation of ATG14 by EGR1-MIR152 sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin-induced apoptosis by inhibiting cyto-protective autophagy [J]. *Autophagy* , 2015 , 11(2) : 373 - 84.

Effect of miR-214-3p on cisplatin resistant of human ovarian cancer cells and EGR1 expression

Li Yan¹ , Huang Xuan¹ , Xiao Lan² , et al

(¹Dept of Pathology and Pathophysiology , School of Medicine , Jiangnan University , Wuhan 430056;

²Dept of Gynaecology and Obstetrics , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the influence on cisplatin resistant of ovarian cancer regulating the expression of miR-214-3p and analyze the effects of miR-214-3p on early growth response protein 1 (EGR1) . **Methods** Lipofection transfection technology was used for transient inhibition or increasing of miR-214-3p expression. Cell viability and the half concentration (IC₅₀) of DDP were determined by CCK-8 method. Cell apoptosis was detected by flow cytometry. The mRNA expressions of miR-214-3p and EGR1 , the protein levels of EGR1 and xeroderma pigmentosum (XPD) were measured by using Real-time quantitative PCR (qRT-PCR) and Western blot , respectively. **Results** miR-214-3p in C13K cells was down-regulated than those in OV2008 cells ($P < 0.001$) . After 48 h of transfection , qRT-PCR results revealed that the expression of miR-214-3p was higher in mimics groups C13K cells (22.42 ± 4.27) compared to the blank control C13K cells (0.33 ± 0.16) ($P < 0.001$) . The expression of miR-214-3p in inhibitor groups OV2008 cells (0.11 ± 0.09) was lower than that of blank control OV2008 cells (7.92 ± 2.22) ($P < 0.001$) . The decreasing cell proliferation and promoted apoptosis in C13K cells after transfected with miR-214-3p mimics was detected ($P < 0.01$) , while the increasing of cell proliferation and decreasing of apoptosis in OV2008 cells after transfected with miR-214-3p inhibitor was detected in the same time ($P < 0.01$) . The IC₅₀ of DDP in mimics group C13K cells was decreased , while was promoted in inhibitor group OV2008 cells after transfected ($P < 0.01$) . With increased miR-214-3p expression by mimics transfected , the mRNA and protein expressions of EGR1 greatly increased , and the protein levels of XPD decreased in C13K cells. By down-regulation of miR-214-3p , the mRNA and protein expressions of EGR1 greatly decreased , and the protein levels of XPD increased in OV2008 cells. **Conclusion** miR-214-3p plays the role of ovarian cancer cisplatin resistant. EGR1 protein is a possible downstream target of miR-214-3p in ovarian cancer cells.

Key words microRNA-214-3p; early growth response protein 1; ovarian cancer; cisplatin resistant