

网络出版时间: 2020-12-2 10:44 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20201201.1526.013.html>

miR-455-3p 靶向 HDAC2 对卵巢上皮性癌细胞生长和运动的影响

杨娟¹, 程国梅², 董亚娜¹, 张艳慧¹, 龙文义¹

摘要 目的 研究 miR-455-3p 通过靶向 HDAC2 对卵巢上皮性癌细胞生长和运动的影响。方法 荧光素酶报告实验验证 miR-455-3p 与 HDAC2 靶向关系; 构建 HDAC2 pcDNA 载体过表达 HDAC2, 细胞转染 mimic, 将细胞随机分为 4 组: Control 组、mimic 组、HDAC2 组、mimic + HDAC2 组进行后续实验。BRDU 染色检测细胞增殖; 流式细胞仪检测细胞凋亡; RT-PCR 检测 Ki67、PCNA、c-Myc mRNA 水平; Transwell 检测细胞侵袭; 划痕试验检测细胞迁移; Western blot 检测血管内皮生长因子(VEGF)、波形蛋白(Vimentin)、纤维粘连蛋白(Fibronectin)蛋白表达水平。结果 miR-455-3p 和 HDAC2 存在直接靶向作用关系。与 HDAC2 组相比较, mimic + HDAC2 组 BRDU 阳性细胞数降低($P < 0.05$), 细胞凋亡率升高($P < 0.05$), Ki67、PCNA、c-Myc mRNA 水平降低($P < 0.05$), 侵袭细胞数降低($P < 0.05$), 划痕愈合率降低($P < 0.05$), VEGF、Vimentin、Fibronectin 蛋白水平降低($P < 0.05$)。结论 miR-455-3p 通过靶向 HDAC2 诱导卵巢癌细胞 HO-8910 凋亡, 抑制细胞增殖、侵袭和迁移, 降低运动能力。

关键词 卵巢上皮癌; miR-455-3p; HDAC2; 侵袭和迁移

中图分类号 R 737.31

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)12-1882-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.12.013

卵巢上皮癌(epithelial ovarian carcinoma, EOC)是最常见的卵巢癌组织学类型, 是一种异质性疾病^[1]。目前用于治疗大多数晚期卵巢癌患者的护理标准涉及细胞减灭术和铂类化学疗法, 尽管许多接受初次化疗的患者反应率很高, 但大多数晚期卵巢癌患者最终都会发展出对化疗有抵抗力的复发性疾病^[2]。因此, 鉴定敏感的, 非侵入性的生物标志物以改善早期发现并指导治疗尤为紧急。微小 RNA(MicroRNA, miRNA)在各种类型的人类癌症中可充当癌基因或抑癌基因^[3]。miR-455-3p 在多种

肿瘤中低表达, 作为抑癌基因参与调控各种生物进程, 包括细胞增殖、凋亡、迁移及药物抗性^[4-5]。已有研究^[6]表明 miR-455-3p 通过靶向调控转脂蛋白 4 抑制卵巢癌细胞 SKOV-3 的增殖、迁移及上皮间质转化。然而 miR-455-3p 在卵巢上皮癌中的作用尚不明确。该文旨在研究 miR-455-3p 通过靶向 HDAC2 对卵巢上皮性癌细胞生长和运动的影响。

1 材料与方法

1.1 试验试剂 Roswell Park Memorial Institute 1640(RPMI 1640)培养基、胎牛血清、青-链霉素、胰蛋白酶购自美国 Gibco 公司; BRDU 细胞增殖检测试剂盒、LipoRNAiTM 转染试剂、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; 荧光素酶检测试剂盒购自北京 solarbio 公司; Transwell 购自美国 Corning 公司; Ki67、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、波形蛋白(Vimentin)、纤维粘连蛋白(Fibronectin)购自英国 Abcam 公司。

1.2 细胞培养 人卵巢癌细胞 HO-8910 来源于中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, 将细胞培养于 RPMI1640 培养基中, 添加 10% 胎牛血清和 1% 青-链霉素, 置于 37 °C 含 5% CO₂ 的培养箱中培养, 每 24 h 更换新鲜培养基, 1:2 传代。选用对数生长期细胞为实验用细胞。

1.3 细胞转染与分组 构建 HDAC2 pcDNA 载体过表达 HDAC2, 细胞转染 mimic, 将细胞随机分为 4 组: Control 组、mimic 组、HDAC2 组、mimic + HDAC2 组。

1.4 RT-PCR 取对数生长期 HO-8910 细胞, 将细胞分为 3 组: Control 组、scramble 组和 mimic 组, Control 组不做处理, scramble 组转染 mimic-NC, mimic 组转染 miR-455-3p mimic 检测 miR-455-3p、HDAC2 表达水平。用 TRIzol 法从 HO-8910 细胞中提取总 RNA, 用 Nanodrop 分光光度计测定吸光度(A260/A280), 按照试剂盒说明书进行 cDNA 的合成和 PCR 的扩增, 反应条件为: 94 °C 预变性 5 min;

2020-07-01 接收

基金项目: 2017 年河南省科技厅科技发展项目(编号: 172102310528)

作者单位: ¹ 黄河科技学院医学院, 郑州 450063

² 郑州大学第三附属医院妇产科, 郑州 450052

作者简介: 杨娟, 女, 硕士研究生, 副教授, 副主任医师, 责任作者,

E-mail: yangjuanlunwen@163.com

94 °C 变性 30 s, 55 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 扩增 35 个循环; 72 °C 延长 10 min; 存储在 4 °C 条件下。反应产物用 2% 琼脂糖凝胶电泳分离。

1.5 荧光素酶报告实验 为了检测 HDAC2 是否为 miR-455-3p 的直接下游靶基因, 选用荧光素酶报告分析。构建野生型和突变型 HDAC2 3'-UTR 荧光素酶报告基因质粒。用 PBS 清洗, 倒去洗涤液, 加入 1 × ULB, 在微型振荡器中混匀 5 min, 按照试剂盒说明进行荧光素酶活性检测。

1.6 BrdU 染色 将转染后细胞传代接种于 6 孔板内, 待细胞融合率达 80% 时, 用含 0.4% FBS 的培养液同步化孵育 72 h。加入终浓度为 0.03 μg/ml 的 BrdU 继续孵育 40 min。PBS 洗涤细胞 3 次, 用多聚甲醛固定 10 min, 严格按照说明书进行细胞增殖检测。镜下观察并计数 BrdU 阳性细胞数。

1.7 流式细胞仪检测细胞凋亡 收集悬浮细胞到 10 ml 的离心管中, 每样本细胞数为 3×10^6 /ml, 1 000 r/min 离心 5 min, 弃去培养液, 用孵育缓冲液洗涤 1 次, 1 000 r/min 离心 5 min, 用 100 μl 的标记溶液重悬细胞, 室温下避光孵育 15 min, 1 000 r/min 离心 5 min 沉淀细胞孵育缓冲液洗 1 次, 加入 SA-FLOUS 溶液 4 °C 下孵育 20 min, 避光并不时振动, 流式细胞仪分析: 流式细胞仪激发光波长用 488 nm, 用波长为 515 nm 的通带滤器检测 FITC 荧光, 另一波长大于 560 nm 的滤器检测 PI。

1.8 Transwell 实验 将各组细胞分别接种于 Transwell 上室, 下室为含 10% 胎牛血清的完全培养液, 培养 36 h 后, 苏木精染色封片, 测定穿过孔的细胞数目。

1.9 划痕试验检测细胞迁移 使用 marker 笔在细胞培养板做划线处理, 然后在画线后的细胞培养板中培养各组细胞, 待细胞铺满时, 利用枪头垂直于所画横线进行划痕。划痕后用 PBS 洗涤细胞培养板, 再加入无血清的培养液继续培养细胞。于 0 和 24 h 取样并拍照, 划痕闭合率 = (0 h 划痕宽度 - 24 h 划痕宽度) / 0 h 划痕宽度 × 100%。

1.10 Western blot 实验 收集各组细胞在冰上溶解 25 min。以 12 000 r/min 离心 10 min, 加入含蛋白酶抑制剂的细胞裂解液进行总蛋白提取, 用 BCA 试剂盒测定蛋白质含量。提取等量的蛋白质样品 (20 mg), 在 100 °C 条件下变性 5 min。然后使用 SDS-PAGE 凝胶电泳法分离并转移至 PVDF 膜, 在 4 °C 条件下加入相应一抗 (1 : 1 000) 并孵育过夜, 清洗, 然后在 4 °C 下加入辣根过氧化物酶标记的二

抗 (1 : 10 000), 孵育 2 h, 最后加入发光液, 曝光处理。ImageJ 软件统计灰度值。

1.11 统计学处理 所有对比数据用 SPSS 17.0 软件进行分析。数据表示为 $\bar{x} \pm s$, 各组间进行比较采用方差分析法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-455-3p 与 HDAC2 靶向关系 通过生物信息学软件 TargetScan 对 miR-455-3p 和 HDAC2 的靶向关系进行预测。显示 miR-455-3p 与 HDAC2 存在碱基结合位点, 结果如图 1A 所示, 说明 miR-455-3p 是 HDAC2 的靶向调节基因之一。转染 mimic 后, 采用 RT-PCR 检测 miR-455-3p、HDAC2 表达水平结果如图 1B、C 所示, 与 Control 组比较, mimic 组 miR-455-3p 表达水平升高 ($F = 376.32, P < 0.05$), HDAC2 表达水平降低 ($F = 1452, P < 0.05$); 为明确 miR-455-3p 对 HDAC2 的靶向关系, 采用荧光素酶实验检测, HDAC2 wt 加入 miR-455-3p mimic 处理后荧光素酶活性极降低 ($F = 14.18, P < 0.05$, 图 1D), 结果证明 miR-455-3p 和 HDAC2 存在直接靶向作用关系。

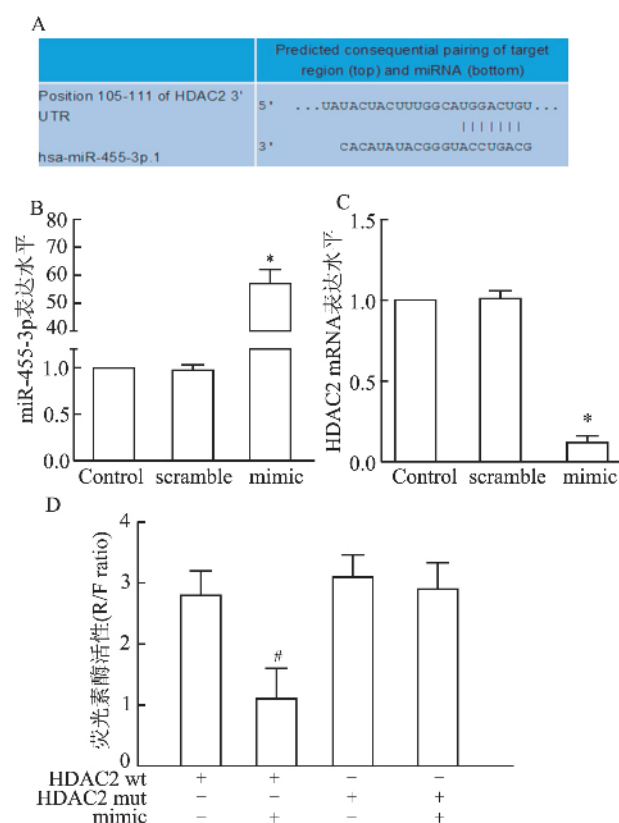


图1 miR-455-3p 与 HDAC2 靶向关系

A: 生物信息学预测; B: miR-455-3p 表达水平; C: HDAC2 表达水平; D: 荧光素酶报告实验; 与 Control 组比较: * $P < 0.05$; 与 HDAC2 wt 组比较: # $P < 0.05$

2.2 miR-455-3p 靶向 HDAC2 抑制卵巢癌细胞 HO-8910 增殖 构建 HDAC2 pcDNA 载体, RT-PCR 检测 HDAC2 表达水平结果如图 2A 所示, 与 Control 组比较, pcDNA-HDAC2 组 HDAC2 表达水平升高 ($F = 75, P < 0.05$); 通过 BrdU 染色检测各组细胞增殖结果如图 2B、C 所示, 与 Control 组比较, mimic 组 BrdU 阳性细胞数降低 ($F = 77.631, P < 0.05$), HDAC2 组 BrdU 阳性细胞数升高 ($F = 24.415, P < 0.05$), mimic + HDAC2 组 BrdU 阳性细胞数低于 HDAC2 组 ($F = 28.605, P < 0.05$)。

2.3 miR-455-3p 靶向 HDAC2 促进卵巢癌细胞 HO-8910 凋亡 通过流式细胞仪检测各组细胞凋亡结果如图 3 所示, 与 Control 组比较, mimic 组细胞凋亡率升高 ($F = 60.736, P < 0.05$), HDAC2 组细胞凋亡率降低 ($F = 0.692, P < 0.05$), mimic + HDAC2 组细胞凋亡率高于 HDAC2 组 ($F = 12.78, P < 0.05$)。

2.4 miR-455-3p 靶向 HDAC2 降低卵巢癌细胞

HO-8910 Ki67、PCNA、c-Myc mRNA 水平 通过 RT-PCR 检测各组细胞 Ki67、PCNA、c-Myc mRNA 水平结果如表 1 所示, 与 Control 组比较, mimic、HDAC2 组 Ki67 ($F = 14.724, 239.188$), PCNA ($F = 18.321, 660.453$), c-Myc ($F = 56.163, 377.893$) mRNA 水平升高 ($P < 0.05$), mimic + HDAC2 组 Ki67 ($F = 59.063$), PCNA ($F = 146.97$), c-Myc ($F = 30.253$) mRNA 水平低于 HDAC2 组 ($P < 0.05$)。

表 1 miR-455-3p 靶向 HDAC2 对卵巢癌细胞 HO-8910 Ki67、PCNA、c-Myc mRNA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, \% , n = 3$)

组别	Ki67 mRNA	PCNA mRNA	c-Myc mRNA
Control	1	1	1
mimic	12.21 $\pm$ 5.06*	24.65 $\pm$ 9.57*	18.61 $\pm$ 4.07*
HDAC2	195.03 $\pm$ 21.73*	209.17 $\pm$ 14.03*	183.38 $\pm$ 16.25*
mimic + HDAC2	89.96 $\pm$ 9.41#	97.22 $\pm$ 7.68#	107.24 $\pm$ 17.63#

与 Control 组比较: * $P < 0.05$; 与 HDAC2 组比较: # $P < 0.05$

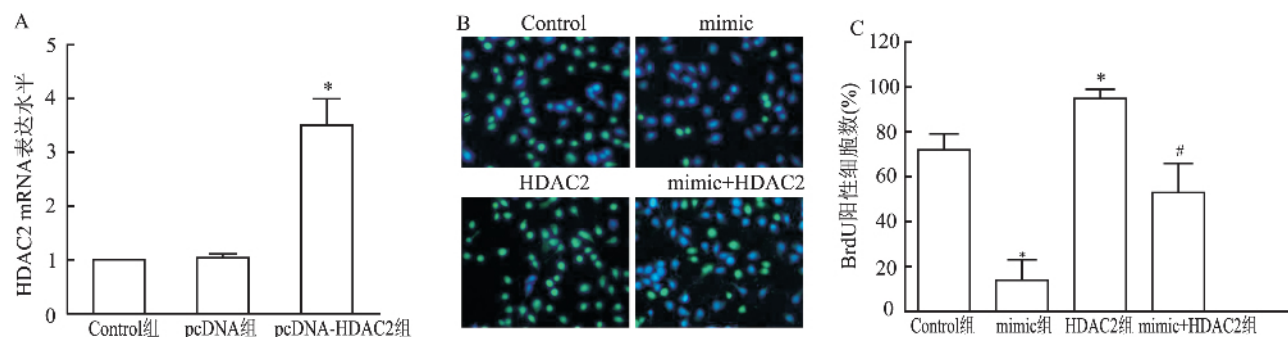


图 2 miR-455-3p 靶向 HDAC2 对卵巢癌细胞 HO-8910 增殖的影响

A: HDAC2 表达水平; B: BrdU 染色 $\times 200$; C: BrdU 阳性细胞数直方图; 与 Control 组比较: * $P < 0.05$; 与 HDAC2 组比较: # $P < 0.05$

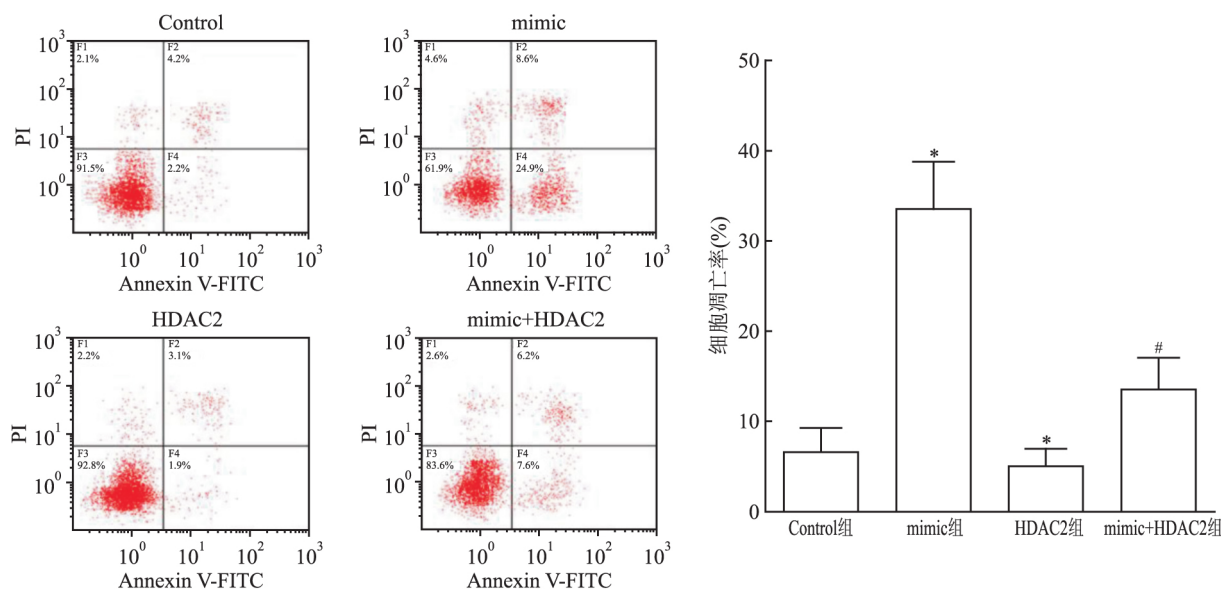


图 3 miR-455-3p 靶向 HDAC2 对卵巢癌细胞 HO-8910 凋亡的影响

与 Control 组比较: * $P < 0.05$; 与 HDAC2 组比较: # $P < 0.05$

2.5 miR-455-3p 靶向 HDAC2 抑制卵巢癌细胞 HO-8910 侵袭 通过 Transwell 检测各组细胞侵袭细胞数结果如图 4 所示,与 Control 组比较,mimic 组侵袭细胞数降低 ($F = 17.983, P < 0.05$),HDAC2 组侵袭细胞数升高 ($F = 17.929, P < 0.05$),mimic + HDAC2 组侵袭细胞数低于 HDAC2 组 ($F = 12.355, P < 0.05$)。

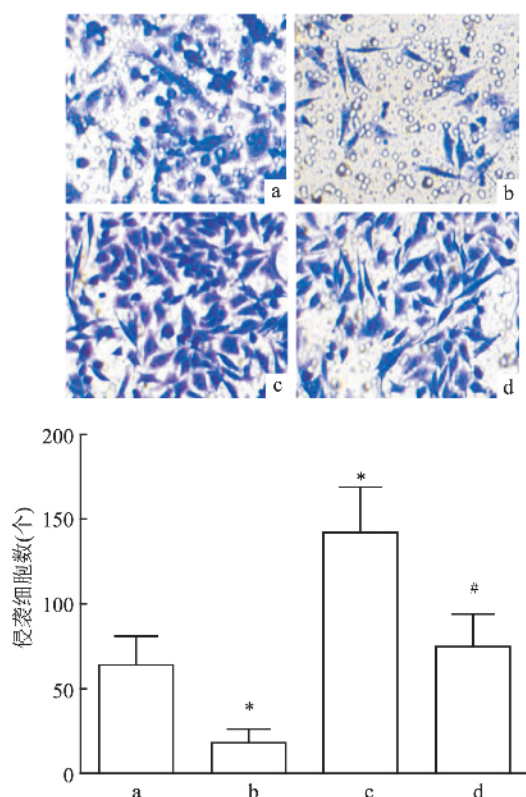


图 4 miR-455-3p 靶向 HDAC2

对卵巢癌细胞 HO-8910 侵袭的影响 ×200

a: Control 组; b: mimic 组; c: HDAC2 组; d: mimic + HDAC2 组; 与 Control 组比较: * $P < 0.05$; 与 HDAC2 组比较: # $P < 0.05$

2.6 miR-455-3p 靶向 HDAC2 抑制卵巢癌细胞 HO-8910 迁移 通过划痕实验检测各组细胞划痕愈合率结果如图 5 所示,与 Control 组比较,mimic 组划痕愈合率降低 ($F = 45.703, P < 0.05$),HDAC2 组划痕愈合率升高 ($F = 3.75, P < 0.05$),mimic + HDAC2 组划痕愈合率低于 HDAC2 组 ($F = 16.673, P < 0.05$)。

2.7 miR-455-3p 靶向 HDAC2 下调卵巢癌细胞 HO-8910 VEGF、Vimentin、Fibronectin 蛋白水平

通过 Western blot 检测各组细胞 VEGF、Vimentin、Fibronectin 蛋白表达水平结果如表 2,图 6 所示,与 Control 组比较,mimic 组 VEGF ($F = 12.165$),Vimentin ($F = 28.604$),Fibronectin ($F = 53.539$) 蛋白水平降低 ($P < 0.05$);HDAC2 组 VEGF ($F = 27.263$),Vimentin ($F = 181.62$),Fibronectin ($F = 134.537$) 蛋白水平升高 ($P < 0.05$);mimic + HDAC2 组 VEGF ($F = 29.967$),Vimentin ($F = 206.929$),Fibronectin ($F = 100.366$) 蛋白水平低于 HDAC2 组 ($P < 0.05$)。

表 2 miR-455-3p 靶向 HDAC2 对卵巢癌细胞 HO-8910 VEGF、Vimentin、Fibronectin 蛋白表达水平的影响 [$\bar{x} \pm s, \%, n = 3$]

组别	VEGF	Vimentin	Fibronectin
Control	12.43 ± 4.90	19.82 ± 4.66	17.29 ± 3.24
mimic	2.46 ± 0.71*	5.09 ± 1.02*	3.05 ± 0.93*
HDAC2	43.11 ± 8.92*	113.13 ± 11.05*	107.92 ± 13.14*
mimic + HDAC2	14.19 ± 2.04#	16.27 ± 3.73#	26.14 ± 5.22#

与 Control 组比较: * $P < 0.05$; 与 HDAC2 组比较: # $P < 0.05$

3 讨论

上皮性卵巢癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,其发生发展是一个多因素、多步骤的过程,与癌基因

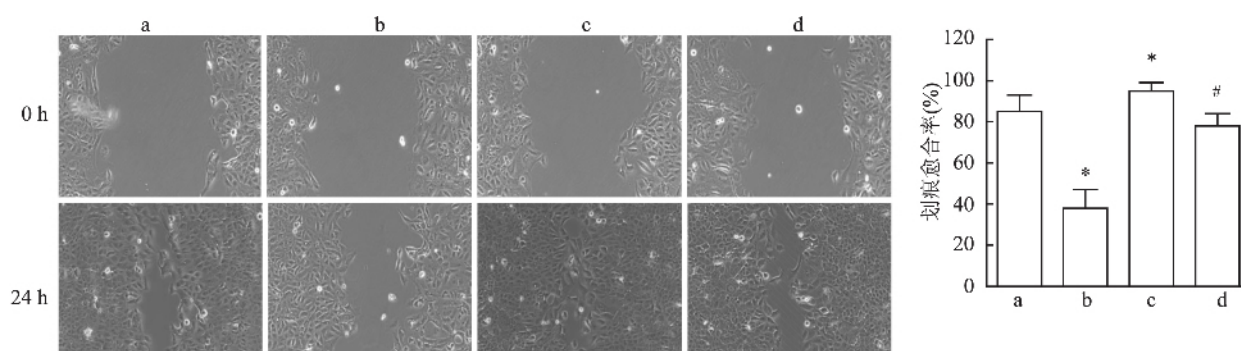


图 5 划痕实验检测 miR-455-3p 靶向 HDAC2 对卵巢癌细胞 HO-8910 迁移的影响 ×200

a: Control 组; b: mimic 组; c: HDAC2 组; d: mimic + HDAC2 组; 与 Control 组比较: * $P < 0.05$; 与 HDAC2 组比较: # $P < 0.05$

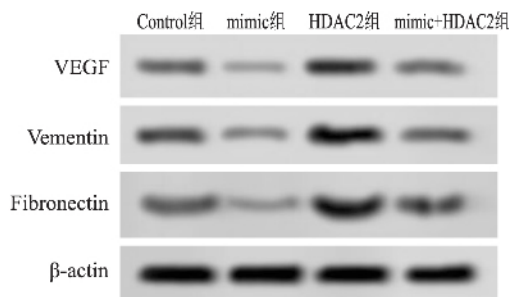


图6 VEGF、Vimentin、Fibronectin 蛋白表达水平

的激活和抑癌基因的失活有关。上皮性卵巢癌通常在晚期被诊断为广泛扩散的腹膜内转移,其5年生存率通常低于30%^[1]。探索卵巢上皮癌的发生和发展的分子机制,确定侵袭和转移的主要因素,对卵巢上皮癌治疗和预后具有重要意义。HDAC-2是HDACs家族的成员,能促进激素和依赖细胞因子的信号转导,并且能维持代谢平衡细胞周期和肿瘤形成的平衡和调节,在上皮性卵巢癌的形成中起重要作用^[2]。通过生物信息学预测,显示miR-455-3p和HDAC2存在直接靶向作用关系。

凋亡是人类癌症中一个重要的病理变化,诱导上皮性卵巢癌凋亡是治疗上皮性卵巢癌的一个重要方式。Zheng et al^[3]研究发现miR-455-3p通过抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡,在HCT116细胞中起抗癌基因的作用。Chai et al^[4]研究发现miR-455-3p过表达抑制了A375细胞的增殖、迁移和侵袭,阻止了细胞周期,诱导了细胞凋亡,可作为黑色素瘤的潜在靶向治疗选择。本研究表明miR-455-3p通过靶向HDAC2具有促进卵巢癌细胞HO-8910凋亡的作用。提示miR-455-3p靶向HDAC2诱导卵巢癌细胞HO-8910凋亡。

细胞增殖在卵巢癌的临床行为和侵袭性中起重要作用。Ki67抗原的高表达与肿瘤的侵袭、血管的侵袭、肿瘤的转移、预后的保留和对化学疗法的不良反应有关。PCNA是一种细胞增殖相关蛋白,可作为上皮性卵巢癌的预后指标。c-Myc属于myc原癌基因家族,是一种核蛋白型基因,有促进细胞增殖作用,导致肿瘤形成,高表达时导致细胞增殖并诱发凋亡,在大部分恶性肿瘤中有的基因扩增和过度表达。miR-455-3p通过靶向HDAC2具有抑制卵巢癌细胞HO-8910增殖,降低Ki67、PCNA、c-Myc mRNA水平的作用。提示miR-455-3p靶向HDAC2抑制卵巢癌细胞HO-8910增殖。

侵袭和转移被认为是恶性肿瘤的最重要的生物

学特征,并且是癌症治疗中的最大挑战。卵巢癌可通过直接侵袭到邻近器官或通过腹水经结肠转移而扩散^[5]。Li et al^[6]研究发现MicroRNA-455-3p通过靶向肿瘤抑制物EI24促进三阴性乳腺癌的侵袭和迁移。刘益娟等^[7]研究发现miR-455-3p mimics可能通过阻断PI3K/AKT信号通路抑制HCT116细胞的迁移及侵袭。miR-455-3p通过靶向HDAC2具有抑制卵巢癌细胞HO-8910侵袭和迁移的作用。提示miR-455-3p靶向HDAC2抑制卵巢癌细胞HO-8910侵袭和迁移。

在卵巢肿瘤形成过程中,肿瘤细胞经历血管生成转换,在那里它们增加促血管生成因子的表达,以促进新血管系统的形成以支持肿瘤生长。血管生成的程度与疾病进展和EOC的生存期有关^[8]。VEGF是最重要的血管生成开关分子之一,对 endothelial 细胞的行为,包括迁移、增殖和分化起着重要的作用^[9]。纤维粘连蛋白是存在于细胞外基质中的一种非胶原糖蛋白,与波形蛋白在上皮性肿瘤中表达增加,与肿瘤的生长、侵袭和不良预后有关,被认为是癌细胞侵袭和转移的必要条件。miR-455-3p通过靶向HDAC2具有降低卵巢癌细胞HO-8910 VEGF、Vimentin、Fibronectin蛋白表达水平的作用。提示miR-455-3p靶向HDAC2降低卵巢癌细胞HO-8910运动能力。

综上所述,miR-455-3p靶向HDAC2具有诱导卵巢癌细胞HO-8910凋亡,抑制细胞增殖、侵袭和迁移,降低运动能力的作用。说明以miR-455-3p为分子靶向治疗可作为上皮性卵巢癌的潜在生物治疗靶点。

参考文献

- [1] Barbolina M V. Molecular mechanisms regulating organ-specific metastases in epithelial ovarian carcinoma [J]. Cancers (Basel), 2018,10(11):444.
- [2] Rojas V, Hirshfield K M, Ganesan S, et al. Molecular characterization of epithelial ovarian cancer: Implications for diagnosis and treatment [J]. Int J Mol Sci, 2016,17(12):2113.
- [3] Ryan B M, Robles A I, Harris C C. Genetic variation in microRNA networks: The implications for cancer research [J]. Nat Rev Cancer, 2010,10(6):389-402.
- [4] Zhan T, Huang X, Tian X, et al. Downregulation of microRNA-455-3p links to proliferation and drug resistance of pancreatic cancer cells via targeting taz [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2010,10:215-26.
- [5] Yang H, Wei Y N, Zhou J, et al. Mir-455-3p acts as a prognostic marker and inhibits the proliferation and invasion of esophageal

- squamous cell carcinoma by targeting fam83f [1]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(14): 3200 – 6.
- [6] 谢婷婷, 苏 瑛, 吴利英, 等. miR-455-3p 通过靶向调控转脂蛋白 4 抑制卵巢癌细胞 SKOV-3 的增殖、迁移及上皮间质转化 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(3): 306 – 11.
- [7] 徐文莉, 林燕华, 罗 艺, 等. 上皮性卵巢癌血浆中 microRNA-30a-5p 含量与分级及分期的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2017, 9(6): 381 – 5.
- [8] Spange S, Wagner T, Heinzel T, et al. Acetylation of non-histone proteins modulates cellular signalling at multiple levels [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(1): 185 – 98.
- [9] Zheng J, Lin Z, Zhang L, et al. MicroRNA-455-3p inhibits tumor cell proliferation and induces apoptosis in hct116 human colon cancer cells [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 4431 – 7.
- [10] Chai L, Kang X J, Sun Z Z, et al. Mir-497-5p, mir-495-5p and mir-455-3p function as tumor suppressors by targeting htert in melanoma a375 cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 989 – 1003.
- [11] Naora H, Montell D J. Ovarian cancer metastasis: Integrating insights from disparate model organisms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(5): 355 – 66.
- [12] Li Z, Meng Q, Pan A, et al. MicroRNA-455-3p promotes invasion and migration in triple negative breast cancer by targeting tumor suppressor ei24 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19455 – 66.
- [13] 刘益娟, 张 琳, 郑建涛, 等. miRNA-455-3p 对 HCT116 结肠癌细胞迁移、侵袭的影响及机制研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(14): 1286 – 90.
- [14] Greenaway J, Henkin J, Lawler J, et al. Abt-510 induces tumor cell apoptosis and inhibits ovarian tumor growth in an orthotopic, syngeneic model of epithelial ovarian cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(1): 64 – 74.
- [15] 邢海霞, 赵明燕, 郭 勇. 乳腺癌患者血清性激素、IGF-I、VEGF 和组织 LOX 水平与淋巴结转移的相关性分析 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(2): 122 – 7.

Effect of miR-455-3p targeting HDAC2 on growth and movement of ovarian epithelial cancer cells

Yang Juan¹, Cheng Guomei², Dong Yana¹, et al

(¹Medical College of Yellow River University of Science and Technology, Zhengzhou 450063;

²Dept of Gynecology and Obstetrics, The Third Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052)

Abstract Objective To investigate the effect of miR-455-3p on the growth and movement of ovarian epithelial cancer cells by targeting HDAC2. **Methods** Luciferase assay was performed to verify the targeting relationship between miR-455-3p and HDAC2. HDAC2 pcDNA vector was constructed to overexpress HDAC2 and the cells were transfected into mimic. The cells were randomly divided into four groups: Control group, mimic group, HDAC2 group and mimic + HDAC2 group for subsequent experiments. BRDU staining was used to detect cell proliferation. Cell apoptosis was detected by flow cytometry. The mRNA levels of Ki67, PCNA and c-Myc were detected by RT-PCR. Transwell detected cell invasion. Cell migration was detected by scratch test. Western blot detected vascular endothelial growth factor (VEGF), Vimentin and Fibronectin protein expression levels. **Results** The results showed that miR-455-3p had directly targets with HDAC2, compared with HDAC2 group, the number of BRDU positive cells in mimic + HDAC2 group significantly reduced ($P < 0.05$), cell apoptosis rate increased significantly ($P < 0.05$), Ki67, PCNA, c-Myc mRNA level decreased significantly ($P < 0.05$), invasive cells significantly reduced ($P < 0.05$), nick healing rate significantly decreased ($P < 0.05$), VEGF, Vimentin and Fibronectin protein levels significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** miR-455-3p can induce HO-8910 apoptosis of ovarian cancer cells by targeting HDAC2, inhibit cell proliferation, invasion and migration, and reduce movement ability. **Key words** epithelial ovarian carcinoma; miR-455-3p; HDAC2; invasion and migration