

MiR-202 靶向调节 EGFR 介导的 PI3K/AKT 信号通路在紫杉醇治疗卵巢癌中的机制研究

黄红丽¹, 李 静¹, 宋 玉¹, 李 蓁²

(1.武汉市第三医院,湖北 武汉 430074;2.武汉大学中南医院,湖北 武汉 430074)

摘要: [目的] 探讨 miR-202 靶向调节 EGFR 介导的 PI3K/AKT 信号通路在紫杉醇治疗卵巢癌中的作用机制。 [方法] 以人卵巢癌细胞株 A2780 细胞作为研究对象, 分别转染 miR-NC、miR-202 mimics 及 shEGFR。采用 MTT 和 Transwell 实验检测各组细胞增殖、迁移及侵袭能力。采用 qRT-PCR 检测细胞中 miR-202 和 EGFR mRNA 表达量。采用 Western blot 检测 EGFR、p-PI3K、PI3K、p-AKT 和 AKT 蛋白水平。 [结果] qRT-PCR 结果显示, 与正常人卵巢上皮细胞 HOSEpiC 相比, miR-202 在卵巢癌细胞 A2780/WT 及 A2780/PTX 中明显低表达 ($P<0.05$); EGFR mRNA 水平显著性上调 ($P<0.05$)。转染 miR-202 mimics 后, 卵巢癌细胞中 miR-202 相对表达量显著性高于 miR-NC 组和 shEGFR 组 ($P<0.05$); 而 miR-202 mimics 组和 shEGFR 组 EGFR mRNA 含量显著性低于 miR-NC 组 ($P<0.05$)。过表达 miR-202 及转染 shEGFR 后, miR-202 mimics 组和 shEGFR 组细胞增殖能力较 miR-NC 组均显著性降低 ($P<0.05$); 迁移细胞和侵袭数目也随之减少 ($P<0.05$); 且对紫杉醇的半数抑制浓度 IC_{50} 降低 ($P<0.05$)。免疫印迹测定结果显示, miR-202 mimics 组和 shEGFR 组中 EGFR 蛋白、p-PI3K/PI3K 及 p-AKT/AKT 磷酸化水平较 miR-NC 组明显下调 ($P<0.05$)。 [结论] miR-202 能靶向调节 EGFR 表达, 并且影响卵巢癌细胞的增殖、迁移及侵袭过程, 其作用机制是通过抑制 EGFR 下游 PI3K/AKT 信号通路从而发挥抑癌作用, 为临床治疗提供了新方向。

关键词: EGFR; PI3K/AKT 信号通路; 卵巢癌; miR-202

中图分类号: R737.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)09-0803-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.09.B010

Research on Mechanism of Targeted Adjustment of the MiR-202 for EGFR Mediated PI3K/AKT Signaling Pathway in the Treatment of Ovarian Cancer with Paclitaxel

HUANG Hong-li¹, LI Jing¹, SONG Yu¹, LI Zhen²

(1. Wuhan Third Hospital, Wuhan 430074, China; 2. Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430074, China)

Abstract: [Objective] To explore the mechanism of targeted adjustment of miR-202 for EGFR mediated PI3K/AKT signaling pathway in the treatment of ovarian cancer with paclitaxel. [Methods] The human ovarian cancer cell lines -A2780 cells were selected as the research objects, and transfected with miR-NC, miR-202 mimics and shEGFR. MTT and Transwell experiments were used to determine the cell proliferation, migration and invasion ability in different groups. qRT-PCR was employed to detect the miR-202 level and EGFR mRNA expression. Meanwhile, Western blot was used to test EGFR, p-PI3K, PI3K, p-AKT and AKT protein levels. [Results] qRT-PCR results showed that miR-202 levels in A2780/WT and A2780/PTX clearly decreased compared with normal ovarian epithelial cells HOSEpiC ($P<0.05$), and EGFR mRNA levels increased significantly ($P<0.05$). After transfecting with miR-202 mimics, miR-202 expression in ovarian cancer cells was significantly higher than that in miR-NC group and shEGFR group ($P<0.05$). However, EGFR mRNA expression in miR-202 mimics and shEGFR groups were significantly higher than that in miR-NC group ($P<0.05$). Due to the overexpression of miR-202 and transfection shEGFR, the cell proliferation ability of miR-202 mimics and shEGFR groups cell were significantly lower than that in miR-NC group ($P<0.05$). Moreover, the IC_{50} of paclitaxel obviously decreased ($P<0.05$). There were less migration and invasion cells ($P<0.05$). Western blot results showed that EGFR protein, p-PI3K/PI3K and p-AKT/AKT phosphorylation levels in miR-202 mimics and shEGFR groups were significantly lower than that in miR-NC group ($P<0.05$). [Conclusion] miR-202 target adjusts the expression of EGFR to affect cell proliferation, migration and attack process of ovarian cancer, which functions mainly via inhibiting EGFR downstream of PI3K/AKT signaling pathways and thus plays a role in tumor suppressor, which provides a new direction for clinical treatment.

Subject words: EGFR; PI3K/AKT signaling pathway; ovarian cancer; miR-202

基金项目: 湖北省自然科学基金(1606220100625)

通信作者: 李蓁, 副主任医师, 博士; 武汉大学中南医院妇科, 湖北省武汉市武昌区东湖路 169 号(430071);

E-mail: 21914069@qq.com

收稿日期: 2019-11-20; **修回日期:** 2020-02-08

卵巢癌对女性患者的生命健康造成巨大威胁^[1], 目前, 临床上卵巢癌治疗以手术切除和放、化疗为主, 其中紫杉醇作为一线化疗药物发挥了重要作用, 然而部分患者长期使用紫杉醇治疗后易出现耐药, 导致预后较差^[2-3]。因此, 深入研究卵巢癌及紫杉醇耐药性的调控机制, 对靶向治疗具有重要意义。前期研究证实, EGFR/PI3K/Akt 信号通路在乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、卵巢癌等肿瘤疾病中发挥了重要作用^[4-5]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 磷酸化可使磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)活化, 进而激活通路下游信号分子, 促进肿瘤细胞增殖、浸润和转移, 从而增强对化疗药物的抵抗, 产生耐受性^[6-7]。MicroRNA(miRNA)可通过与靶基因 3'非编码区结合诱导 mRNA 降解, 进而调控肿瘤发生、发展进程, 扮演抑癌基因或促癌基因的角色^[8-9]。本研究探讨 miR-202 通过下调 EGFR, 靶向介导 PI3K/Akt 信号通路发挥抗癌作用, 从而抑制卵巢癌的发生、发展。

1 材料与方法

1.1 细胞及培养

人卵巢癌野生型细胞 A2780/WT 及其耐紫杉醇细胞 A2780/PTX、正常人卵巢上皮细胞 HOSEpiC 均购自中科院上海细胞库, 并在 37℃、5%CO₂ 恒温培养箱条件下培养于 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养基(含 100U/ml 青霉素和 100μg/ml 链霉素)。

1.2 试剂

胎牛血清、RPMI 1640 培养基均购自 Gibco 公司; 0.25%胰蛋白酶购自海门碧云天生物有限公司; 紫杉醇粉末购自山东齐鲁制药有限公司; MTT 试剂盒购自武汉碧云天生物有限公司; Transwell 小室购自美国 BD 公司; 蛋白提取试剂盒和 SDS-PAGE 凝胶快速制备试剂盒均购自美国 Bio-Rad 公司, 免疫印迹一抗(抗-EGFR、PI3K、p-PI3K、p-Akt 和 Akt 抗体)均购自美国 Abcam 公司; β-actin 抗体购买于安特捷公司; Trizol 试剂盒购买于北京碧云天生物技术有限公司; qPCR PowerUp™ SYBR® Green Master Mix qPCR 试剂盒购自 Applied Biosystems 公司。miR-202 mimics 及其阴性对照、shEGFR 由上海吉玛公司设计合成, Lipo-2000 转染试剂盒购自美国 Invitro-

gen 公司。

1.3 细胞转染及分组

取对数生长期的 A2780/PTX 细胞, 胰酶消化后继续培养, 将细胞接种于 6 孔板, 每个孔板加 2ml 细胞悬液于 37℃、5%CO₂ 恒温培养箱中培养 24h。当细胞融合 80%时, 参照 HiperFect transfection Reagent 转染试剂说明书进行 miR-202 mimics 及其阴性对照 miR-NC、shEGFR 转染, 取转染成功细胞进行后续实验。根据转染情况不同分成 miR-NC 组、miR-202 mimics 组和 shEGFR 组三个组。

1.4 MTT 检测细胞增殖实验

收集对数生长期 A2780/PTX 细胞, 调整细胞个数为 1×10^5 个/ml, 接种于 48 孔板中, 于 37℃、5%CO₂ 恒温培养箱中培养 0h、24h、48h 和 72h 后, 每个孔加入 20μl MTT 溶液, 孵育 4~6h 后取上清液, 溶于 150μl 二甲亚砜, 酶标仪测定 570nm 处光密度(OD)值, 计算细胞增殖水平。

取培养 48h 细胞加入不同浓度梯度含紫杉醇的培养液溶液, 设定空白对照, 同 MTT 步骤测定 OD 值, 测定 OD 值以计算细胞抑制率。抑制率 = $1 - (\text{实验孔} / \text{不加药孔}) \times 100\%$, 然后应用软件统计半数抑制浓度(IC₅₀)。

1.5 Transwell 迁移、侵袭实验

胰酶消化后收集各组细胞, 将 3×10^4 个细胞置于 Transwell 上室中, 下室填充无血清 RPMI 1640 培养基, 细胞在 Transwell 小室中培养 48h 后测定迁移情况, 对被 1%结晶紫染色的迁移细胞进行计数。侵袭实验则将融化的基质胶与血清培养基混匀后加入 24 孔 Transwell 小室, 其余步骤同迁移实验, 染色后显微镜下计细胞数。

1.6 qRT-PCR 检测细胞 miR-202 及 EGFR mRNA

利用 Trizol 裂解法提取细胞中总 RNA, 检测 RNA 浓度及纯度后, 采用 All-in-One™ miRNA First-Strand cDNA Synthesis Kit (miRNA 逆转录试剂盒) 进行逆转录获得 cDNA。以 GAPDH 为内参, 进行 qRT-PCR (设备 LightCycler@480, Roche 公司) 测定 miR-202 及 EGFR mRNA 水平, 引物由上海吉玛基因公司提供。反应条件如下: 95℃预变性 3min, 95℃变性 20s, 52℃退火 30s, 72℃延伸 15s; 循环 40 次。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 mRNA 相对表达量。

GAPDH 引物序列 F: 5'-CGCTAACATCAAA-TGGGGTG-3', R: 5'-TTGCTGACAATCTTGAGGGAG-3'。

miR-202引物序列 F:5'-GCTGGAGAGCTATAGGGC-3', R:5'-CCTCAAGAGAGCTTGGTTGGG-3'。EGFR 引物序列 F:5'-GGTCTTGAAGGCTGTCCAACG-3', R:5'-CCTCAAGAGAGCTTGGTTGGG-3'。

1.7 Western blot 检测各组细胞 EGFR、PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT 蛋白表达

取各组细胞用 PBS 冲洗,加入含有蛋白酶和碱性磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液。4℃孵育 30min,收集细胞裂解液,10 000r/min 离心 10min 取上清。采用 BCA 试剂盒(武汉拜意尔公司)测定上清液蛋白含量后定量处理,加入 5×上样染料沸水浴 10min。取 15μl 样品上样进行 10%SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-聚丙烯酰胺试剂盒,武汉拜意尔公司)跑胶分离蛋白,电湿法转膜,5%脱脂奶粉封闭 1h。再分别加入 TBST 稀释的 EGFR、PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT、β-actin 抗体,4℃孵育过夜,TBST 洗膜 3~5 次后,加入 HRP 标记的二抗室温孵育,TBST 洗膜 ECL 化学发光显影,获得条带分析蛋白含量。

1.8 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件处理实验数据。所有实验独立重复 3 次,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,多组间数据比较采用单因素方差分析。应用 GraphPad Prism 7 对实验数据进行相关图片的绘制。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-202 及 EGFR 在各细胞系中的表达

qRT-PCR 结果表明,与正常人卵巢上皮细胞 HOSEpiC 相比,miR-202 在卵巢癌细胞 A2780/WT 及 A2780/PTX 中呈现明显低表达($P < 0.05$);同时,EGFR mRNA 水平在卵巢癌细胞 A2780/WT 及 A2780/PTX 中显著性上调($P < 0.05$)。A2780/PTX 中 miR-202 表达相对较低,而 EGFR mRNA 相对较高(Figure 1)。

2.2 miR-202 mimics 及 shEGFR 检测结果

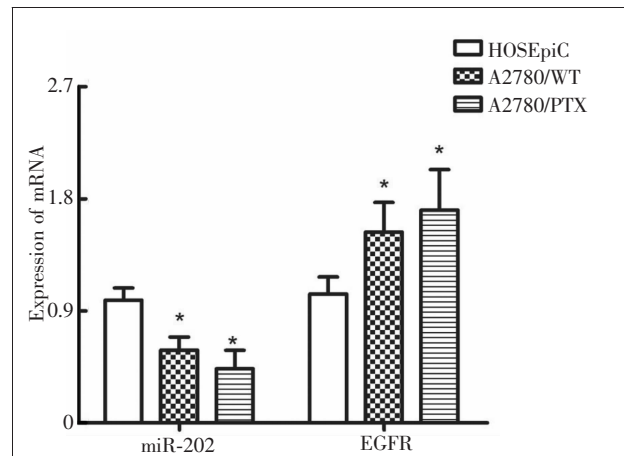
qRT-PCR 检测发现,转染 miR-202 mimics 的卵巢癌细胞中 miR-202 相对表达量显著性高于 miR-NC 组和 shEGFR 组($P < 0.05$)(Figure 2),说明 miR-202 mimics 转染成功。同时,miR-202 mimics 组和 shEGFR 组 EGFR mRNA 含量显著性低于 miR-NC 组($P < 0.05$);免疫印迹测定蛋白表达进一步显示,EGFR 在 miR-202 mimics 组和 shEGFR 组中的蛋白表达较 miR-

NC 组明显降低($P < 0.05$, Figure 3)。

2.3 MTT 检测细胞增殖和 Transwell 实验测定细胞迁移及侵袭结果

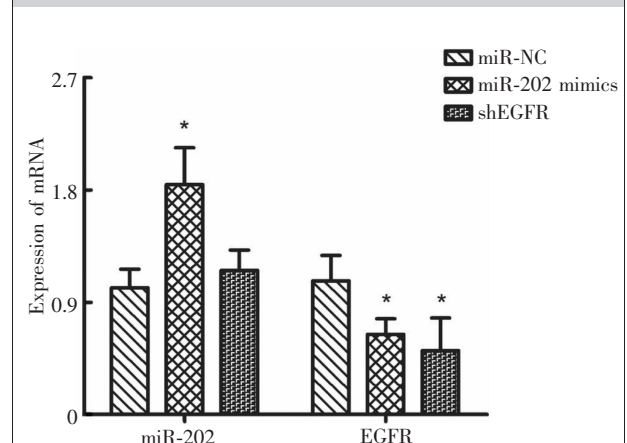
培养 24h、48h 和 72h 后,各种细胞 OD 值较 0h 明显增加。过表达 miR-202 及转染 shEGFR 后,miR-202 mimics 组和 shEGFR 组细胞增殖能力在培养后 24h、48h 和 72h 后较 miR-NC 组均显著性降低($P < 0.05$, Figure 4A)。

miR-202 mimics 组和 shEGFR 组迁移细胞数分别为(145.71±33.75)和(138.84±25.86),较 miR-NC 组(205.66±31.27)明显减少。此外,miR-202 mimics 组和 shEGFR 组侵袭细胞数为(174.62±30.18)和(160.49±27.74),明显少于 miR-NC 组(278.37±46.68),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。



Compared with HOSEpiC group, * $P < 0.05$

Figure 1 MiR-202 and EGFR mRNA expression in HOSEpiC and different ovarian cancer cells



Compared with miR-NC group, * $P < 0.05$

Figure 2 MiR-202 and EGFR mRNA expression in miR-NC group, miR-202 mimics group and shEGFR group

2.4 过表达 miR-202 及转染 shEGFR 后细胞对紫杉醇的敏感性

MiR-NC 组 A2780/PTX 细胞对紫杉醇的 IC_{50} 为 $(33.24 \pm 2.01) \mu\text{g/ml}$; miR-202 mimics 组和 shEGFR 组 IC_{50} 则分别降低至 $(18.43 \pm 2.86) \mu\text{g/ml}$ 和 $(17.75 \pm 2.24) \mu\text{g/ml}$, 说明过表达 miR-202 及转染 shEGFR 有助于促进 A2780/PTX 对紫杉醇的敏感性 (Figure 4B)。

2.5 miR-202 靶向调控 EGFR 介导 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白的表达

免疫印迹测定各蛋白结果显示, miR-202 mimics 组和 shEGFR 组 p-PI3K/PI3K 及 p-AKT/AKT 蛋白水平比值显著性低于 miR-NC 组 ($P < 0.05$), 磷酸化水平降低 (Figure 3)。

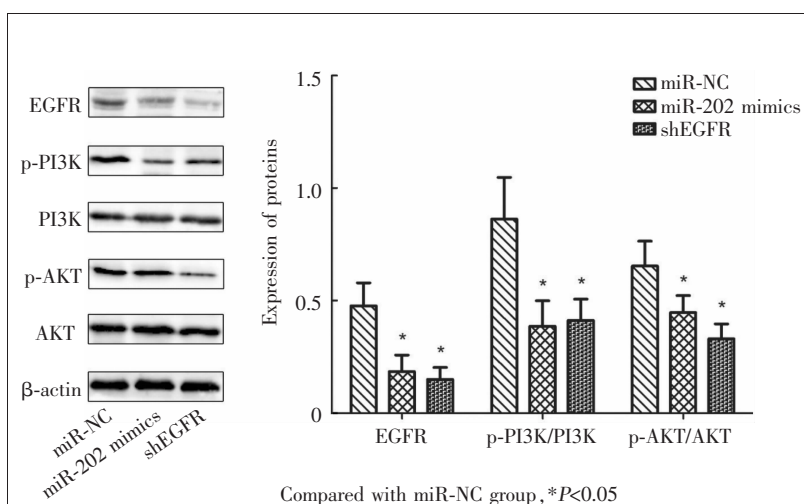


Figure 3 MiR-202 targeted EGFR-mediated expression of PI3K/AKT signaling pathway-related proteins

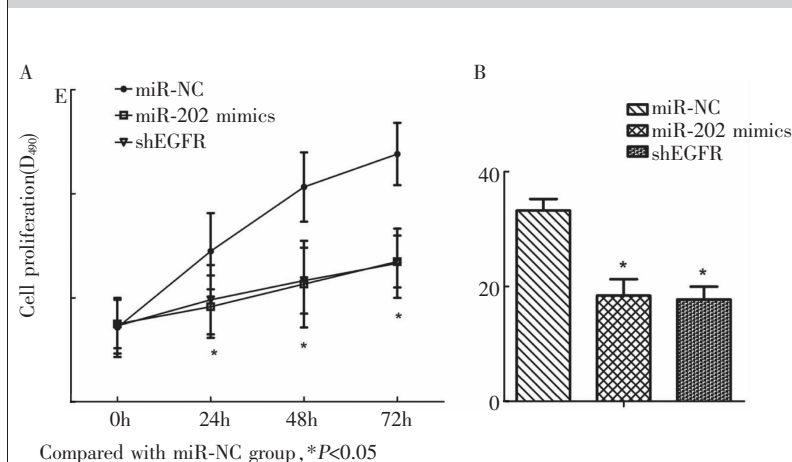


Figure 4 MTT detection results of cell proliferation (A) and paclitaxel sensitivity (B)

3 讨论

MiRNA 作为非编码小分子短序列单链 RNA, 可通过与目标 mRNA 的碱基互补配对抑制翻译或转录水平, 从而参与肿瘤细胞的分化、增殖及迁移等过程^[10-11]。既往研究报道, miR-202 在胰腺癌、食管癌、肺癌中可靶向调控 EGFR, 从而发挥抑癌作用^[12-13]。

本研究从 qRT-PCR 结果发现, 与正常人卵巢上皮细胞 HOSEpiC 相比, miR-202 在卵巢癌细胞 A2780/WT 及 A2780/PTX 中呈明显低表达 ($P < 0.05$); 而 EGFR mRNA 水平则显著性上调 ($P < 0.05$), 且耐紫杉醇卵巢癌细胞 A2780/PTX 中 miR-202 表达相对较低, 而 EGFR mRNA 相对较高, 提示耐药癌细胞

中 EGFR 活性更高, EGFR 作为原癌基因 c-erbB1 的表达产物, 可激活下游 PI3K/AKT 信号通路, 进一步促进肿瘤细胞的增殖及迁移等过程^[14-16]。本研究通过转染 miR-202 mimics 构建了 miR-202 过表达模型, 结果显示转染 miR-202 mimics 后, 耐紫杉醇卵巢癌细胞中, EGFR mRNA 含量和阳性对照 shEGFR 组同样表现为显著下降。免疫印迹实验进一步证实, miR-202 过表达可显著性下调卵巢癌细胞中 EGFR 蛋白水平, 提示 miR-202 在卵巢癌中可靶向调控 EGFR 的表达。肿瘤细胞大量增殖后会向周围组织侵袭, 即肿瘤细胞降解细胞外基质向局部邻近组织的浸润; 与此同时, 肿瘤细胞突破血管膜或淋巴管膜迁移。本文 MTT 和 Transwell 实验也论证了 miR-202 参与了卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭过程。miR-202 mimics 组和 shEGFR 组在过表达 miR-202 及转染 shEGFR 后, 细胞增殖能力较 miR-NC 组均显著性降低, 且迁移细胞和侵袭数目也随之减少 ($P < 0.05$), 下调 miR-202 和 EGFR 表达活性后, 细胞迁移和侵袭能力明显减弱。此外, 对紫杉醇的半数抑制浓度 IC_{50} 明显降低, 表明 miR-202 通过靶向调控 EGFR 表达,

抑制了卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并且提高了卵巢癌细胞对紫杉醇的敏感性。

为进一步分析 miR-202 影响卵巢癌 A2780/PTX 细胞增殖、侵袭的分子机制,采用免疫印迹法检测了 p-PI3K、PI3K、p-AKT 和 AKT 蛋白水平,结果发现,miR-202 过表达和敲低 EGFR 能下调 p-PI3K/PI3K 及 p-AKT/AKT 的磷酸化 ($P<0.05$),证实 miR-202 通过靶向调节 EGFR 表达,抑制了卵巢癌 PI3K/AKT 信号通路,进而阻断下游肿瘤相关因子的转录和翻译过程,最终发挥抑癌作用,与报道一致^[17-18]。

综上所述,miR-202 能靶向调节 EGFR 表达,进而影响卵巢癌细胞的增殖、迁移及侵袭过程,主要是通过抑制 EGFR 下游 PI3K/AKT 信号通路发挥抑癌作用。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Yuan L, Zhou Q, Xu FL, et al. Reversal effect of phosphatidylinositol 3'-kinase inhibitor LY294002 during chemotherapy on paclitaxel resistance of ovarian cancer cell lines[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 39(6): 301-304. [袁犁, 周琦, 徐发良, 等. PI3K 特异性抑制剂 LY294002 对卵巢癌紫杉醇耐药细胞株逆转作用的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(6): 301-304.]
- [3] Wang Y. Study on the relationship between EGFR, COX-2, Caspase-3, Bcl-2, MMP and chemotherapy resistance of patients with ovarian cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2018, 33(5): 721-723, 727. [王英. EGFR、COX-2、Caspase-3、Bcl-2 及 MMP 与卵巢癌患者化疗耐药的关系[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5): 721-723, 727.]
- [4] Du FF, Liu YJ, Jiang L, et al. Effects of PI3K inhibitor LY294002 on human paclitaxel-resistant ovarian cancer cell proliferation and migration[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2013, 29(12): 1771-1772. [杜芳芳, 刘艳君, 姜丽, 等. PI3K 抑制剂 LY294002 抑制人卵巢癌耐紫杉醇细胞的增殖与迁移 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(12): 1771-1772.]
- [5] Xiang FY, Jiang SL, Cheng XY. Cepharranthine induces autophagy via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer SKOV3 cells[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2019, 35(5): 940-944, 949. [项福英, 江胜林, 程贤鸷. 千金藤素通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导卵巢癌 SKOV3 细胞自噬 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(5): 940-944, 949.]
- [6] Zhou Y, Qiao YH, Guo RX, et al. The impact of PI3K/PKB signaling pathway block on proliferation and apoptosis of OVACA-3 ovarian cancer cell[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2017, 18(4): 350-353. [周艳, 乔玉环, 郭瑞霞, 等. 阻断 PI3K/PKB 通路对卵巢癌 OVACA-3 细胞株增殖和凋亡的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(4): 350-353.]
- [7] Ge SN, Duan ZZ. Exogenous hydrogen sulfide promotes the proliferation, invasion and cisplatin resistance of human ovarian cancer cells through EGFR/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science), 2018, 38(3): 244-253. [葛顺娜, 段峥峥. 外源性硫化氢通过 EGFR/PI3K/Akt 信号通路促进人卵巢癌细胞增殖、侵袭和顺铂耐药[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2018, 38(3): 244-253.]
- [8] Du CX, Wang Y, Wu HY. Over-expression of miR-141-3p promotes malignant biological behaviors of ovarian cancer A2780 cells by down-regulating PTEN and activating PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2019, 26(5): 563-568. [杜趁香, 王焱, 武海英. 过表达 miR-141-3p 通过靶向下调 PTEN 并激活 PI3K/Akt 信号通路促进卵巢癌 A2780 细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(5): 563-568.]
- [9] Sun LB, Li GH, Cao DH. The impact of EGFR gene by miR-7 targeted adjustment on proliferation and apoptosis of SKOV3 ovarian cancer cell[J]. Progress of Anatomical Sciences, 2017, 23(4): 360-362, 366. [孙连碧, 李广海, 曹东华. miR-7 靶向调节 EGFR 基因对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖和侵袭的影响 [J]. 解剖科学进展, 2017, 23(4): 360-362, 366.]
- [10] Fang Y, Guan XY, Cai TH, et al. Knockdown of ANXA1 suppresses the biological behavior of human NSCLC cells in vitro[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(5): 3858-3866.
- [11] Lian S, Shi R, Huang X, et al. Artesunate attenuates glioma proliferation, migration and invasion by affecting cellular mechanical properties[J]. Oncol Rep, 2016, 36(2): 984-990.
- [12] Li Y, Tang XH, Lu MS. Regulation of autophagy in ovarian cancer cells by signaling pathways of EGFR[J]. Journal of International Obstetrics and Gynecology, 2017, 44 (2): 133-136. [李嫣, 汤小哈, 卢美松. 表皮生长因子受体信号通路对卵巢癌细胞自噬的调控 [J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(2): 133-136.]
- [13] Farhana L, Dawson MI, Fontana JA, et al. Down regulation of miR-202 modulates Mxd1 and Sin3A repressor complexes to induce apoptosis of pancreatic cancer cells [J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(1): 115-124.
- [14] Jia Y, Yun CH, Park E, et al. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors [J]. Nature, 2016, 534(7605): 129-132.
- [15] Meng QR, Li N, Yan X. The adjustment of CXCR 4 on PI3K/Akt and Erk signaling pathways promotes SKOV3 cell epithelial mesenchymal transformation in ovarian cancer [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, 36 (22): 5547-5549. [孟巧绒, 李楠, 闫旭. 趋化因子受体 4 调节 PI3K/Akt 和 Erk 信号通路促进卵巢癌 SKOV3 细胞上皮细胞-间充质转化 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22): 5547-5549.]
- [16] Zhang LQ, Xu JJ, Yang GD, et al. miR-202 inhibits cell proliferation, migration, and invasion by targeting epidermal growth factor receptor in human bladder cancer [J]. Oncol Res, 2018, 26(6): 949-957.
- [17] Zhang H, Deng T, Liu R, et al. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15016.
- [18] Li X, Ishihara S, Yasuda M, et al. Lung cancer cells that survive ionizing radiation show increased integrin $\alpha 2 \beta 1$ - and EGFR dependent invasiveness [J]. PLoS One, 2013, 8 (8): e70905.