

miR-324-5p/HuR 轴调控前列腺癌细胞增殖的分子机制研究

景亚男¹, 郑俊斌², 李沐天³, 李西¹

(1.温州医科大学 附属康宁医院;浙江省精神卫生临床医学研究中心 浙江 温州 325007; 2.玉环市人民医院 泌尿外科, 浙江 台州 317600; 3.温州肯恩大学 理学院, 浙江 温州 325060)

摘要:探究前列腺癌细胞 PC-3 中 miR-324-5p 调控 HuR 的表达及其介导 PC-3 的增殖和凋亡。通过 Western Blot 和 RT-PCR 检测在 PC-3 细胞中高表达或抑制 miR-324-5p、敲降 HuR 后的凋亡相关蛋白和基因的表达水平。通过 CCK-8 检测 miR-324-5p 或 Inhibitor, HuR siRNA 干扰处理后 PC-3 的细胞增殖水平。通过荧光素酶报告基因系统论证 miR-324-5p 结合 HuR 的 3'UTR 的特定区域并调控其活性。结果发现:miR-324-5p 可能通过结合 HuR 的 3'UTR 区域,调控 BAX、Bcl-2 和 Cleaved Caspase3 的表达水平,从而显著降低前列腺癌细胞的增殖并促进其凋亡。研究为前列腺癌的发病机制提供了新的见解,为研发治疗药物提供了新思路。

关键词:前列腺癌;PC-3 细胞;miR-324-5p;HuR;细胞增殖;凋亡

中图分类号:Q513.2

文献标志码:A

文章编号:1000-2367(2026)01-0114-07

前列腺癌(prostate cancer, PCa)作为男性中最常见的恶性肿瘤之一,其全球发病率在男性恶性肿瘤中位居第二,死亡率居高不下,严重威胁男性健康^[1]。深入探究其风险因素可知,年龄和家族史是不可忽视的关键因素^[2]。其中,年龄是前列腺癌最重要的风险因素,随着年龄的增长,患病风险会显著上升,75%的前列腺癌患者年龄在 80 岁以上^[2];有前列腺癌家族史的男性,其患病风险也会相应增加,一级亲属有前列腺癌家族史的情况比对照组更常见(比值比为 3.10;95%置信区间为 2.32~4.15)^[3]。此外生活方式和饮食习惯是可改变的风险因素,肥胖和缺乏体育锻炼与前列腺癌风险增加有关^[4],高饱和动物脂肪和红肉的摄入也可能增加患病风险^[2]。众多的风险因素交织使得前列腺癌的发病机制极为复杂,涉及了遗传、炎症、激素、细胞凋亡的抑制、细胞周期的失调和代谢的改变等多个方面^[5]。因此,深入研究前列腺癌的复杂机制,有助于我们更清晰地理解前列腺癌的发病机制,从而为开发更有效的预防和治疗方法奠定基础。

基因表达的转录后调控作用对于前列腺癌的发病机制有新的解释,主要包括非编码 RNA 和 RNA 结合蛋白(RBP)的转录后增加 mRNA 稳定性促进或者抑制癌细胞的增殖和凋亡^[6]。HuR(human antigen R)作为一种广泛表达的 RBP,是基因表达转录后调控的核心分子,通过与特异性结合富含 AU 元件(AREs)的 mRNA,参与 mRNA 的稳定、翻译及定位等过程^[7]。许多与肿瘤发生相关的基因,如生长因子、细胞周期调控因子和转录调控蛋白的 mRNA,都含有 AREs,这些元件可以被 HuR 识别并结合, HuR 通过稳定这些基因的 mRNA,从而促进癌细胞的生长、增殖、转移和抗凋亡^[8]。比如 HuR 能够促进乳腺癌的肿瘤发生,包括侵袭和转移^[9];HuR 在结直肠癌组织中表达升高,通过上调 CDC6(细胞分裂周期 6)基因的表达提高结直肠癌

收稿日期:2025-06-04;**修回日期:**2025-08-27.

基金项目:国家自然科学基金(31501164);台州市科技局项目(22ywb147)。

作者简介:景亚男(1996—),男,宁夏固原人,温州医科大学附属康宁医院研究助理,研究方向为细胞命运调控机制, E-mail:jingyanan1203@163.com.

通信作者:李西(1983—),男,温州医科大学附属康宁医院研究员,博士,研究方向为基因突变、遗传、分子生物学, E-mail: xili_ihb@126.com.

引用本文:景亚男,郑俊斌,李沐天,等.miR-324-5p/HuR 轴调控前列腺癌细胞增殖的分子机制研究[J].河南师范大学学报(自然科学版),2026,54(1):114-120.(Jing Yanan, Zheng Junbin, Li Mutian, et al. Molecular mechanisms of the miR-324-5p/HuR axis in regulating prostate cancer cell proliferation[J]. Journal of Henan Normal University(Natural Science Edition), 2026, 54(1): 114-120. DOI:10.16366/j.cnki.1000-2367.2025.06.04.0001.)

细胞的耐药性^[10];而针对前列腺癌的研究显示,对前列腺癌组织和非肿瘤腺体中 HuR 表达分析发现,与正常腺体相比,前列腺癌组织中的细胞质 HuR 高表达促进前列腺癌进展和复发.因此,HuR 可能是恶性肿瘤和临床结果的独立诊断和预后标志物^[11].

microRNA(miRNA)作为另一类重要的转录后调控分子,通过与靶基因 mRNA 的 3'UTR 互补配对,抑制 mRNA 翻译或促进其降解,从而在细胞增殖、分化、凋亡及肿瘤发生中发挥作用^[12].已有研究表明,miRNA 参与多种癌细胞的增殖、凋亡和转移过程^[13],如在结直肠癌细胞中,miR-324-5p 的表达上调可以抑制细胞的增殖和侵袭^[14];在肝细胞癌中,miR-324-5p 通过下调 ETS1 和 SP1 来抑制细胞的侵袭,从而减少细胞外基质的降解^[15];胃癌细胞中,miR-324-5p 的高表达预示着不良预后,并促进肿瘤进展^[16];miRNA 数据集的荟萃分析显示 miR-324-5p 在前列腺癌中是常见的上调 miRNA 基因,其可能作为复发性 PCa 的候选预测标志物^[17].经典理论认为,miRNA 与 RBP 存在相互调控作用——miRNA 可通过靶向 RBP 的 3'UTR 抑制其表达,而 RBP 也可通过结合 miRNA 前体影响其加工成熟^[18].但 miR-324-5p 是否通过靶向 HuR 的 3'UTR 调控其表达,进而影响前列腺癌的进展,尚未见报道.

基于上述研究背景,结合前列腺癌发病机制的复杂性,本研究聚焦于 miRNA 对 HuR 的转录后调控,旨在探讨 miR-324-5p 是否通过结合 HuR 的 3'UTR 区,调控凋亡相关基因的表达,进而影响前列腺癌细胞的增殖与凋亡,揭示 miR-324-5p 与 HuR 在前列腺癌中的靶向调控关系,为前列腺癌发生机制提供新视角,有望为前列腺癌的诊断和靶向治疗提供新的理论依据.

1 材料和方法

1.1 细胞培养

人前列腺癌细胞系 PC-3(prostate cancer-3)细胞株购自中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所.细胞在含体积分数 10%胎牛血清的 DMEM 培养基中培养,置于 37℃、含体积分数 5% CO₂ 的恒温恒湿培养箱中,定期更换培养基以维持细胞的正常生长.

1.2 瞬时转染

转染根据 Lipofectamine 3000 试剂(L3000001,赛默飞)的操作步骤在六孔板中进行.每个孔中质粒与转染试剂的比例为 75 pmol:1 μL,siRNA 浓度为 25 nmol/L 溶于 250 μL Opti-MEM 培养基中,再加入 2 mL 培养基,转染 48h 后收取细胞样本.HuR 的 siRNA 序列(3'-5')如下:正义:UACCAGUUUCA AUGGU-CAUAA,反义:UUAUGACCAUUGAAACUGGUA(siHuR).阴性对照 siRNA(siNC)序列为:正义:UUCUCCGAACGUGUCACGUTT,反义:ACGUGACACGUUCGGAGAATT.miRNA 阴性对照(miR-NC)、miR-324-5p 类似物、miR-324-5p 抑制剂、siNC、siHuR 均由上海吉玛制药技术有限公司合成并纯化.

1.3 Western Blot

转染 48 h 后,从含有蛋白酶抑制剂混合物(PIC)的 RIPA 裂解缓冲液中提取 PC-3 细胞总蛋白,采用 BCA 试剂盒(上海碧云天生物)测定蛋白浓度.蛋白样品经质量分数为 12%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离后,转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜(Millipore)上.质量分数为 5%脱脂奶粉封闭后,分别用以下一抗孵育:抗体稀释比例均为体积分数,BAX(# 50599-2-Ig,1 : 1 000;Proteintech);Cleaved Caspase3(# 66470-2-Ig,1 : 1 000;Proteintech)、HuR(# sc-5261,1 : 1 000;Santa Cruz)和 Vinculin(# ab129002,1 : 1 000;Abcam),然后用辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔或山羊抗鼠二抗(# 1460 31430,1 : 10 000;赛默飞)在室温下孵育 1 h.最后,用化学发光(ECL)检测蛋白条带,用 Image J 软件定量分析条带强度.

1.4 定量实时聚合酶链反应(qRT-PCR)

采用 Trizol 试剂(Sigma-Aldrich)从 PC-3 细胞(转染 48 h 后)中提取总 RNA,然后用 PrimeScriptTM RT Master Mix(Takara)或 Mir-X miRNA First-Strand Synthesis Kit(Takara)逆转录为 cDNA.以 cDNA 为模板,通过 SYBR[®] Premix Ex TaqTM(Takara)进行基因定量分析,操作按照试剂盒说明书进行.引物序列如下(5'-3'): ELAVL1-F: GTCCTCGTGGATCAGACTAC; ELAVL1-R: TCATGTGATCGACGCCCATG;

BAX-F: CGGGTTGTCGCCCTTTTCTA; BAX-R: GGAGACAGGGACATCAGTCG; BCL2-F: CTTT-GAGTTCGGTGGGGTCA; BCL2-R: GGGCCGTACAGTTCCACAAA; CASPASE3-F: ATGGAGAA-CAACAAAACCTCAGT; CASPASE3-R: TTGCTCCCATGTATGGTCTTTAC; CASPASE8-F: TGCTT-GGACTACATCCCACAC; CASPASE8-R: TGCAGTCTAGGAAGTTGACCA; CASPASE9-F: TCCTGG-TACATCGAGACCTTG; CASPASE9-R: AAGTCCCTTTCGCAGAAACAG; RPLP0-F: GTCCAAC-TACTTCCTCAAGATCATCCA; RPLP0-R: ACATGCGGATCTGCTGCAT.以 RPLP0 作为内参基因.

1.5 CCK-8 实验

采用细胞计数试剂盒 8(CCK-8,上海碧云天)测定细胞增殖水平.将 PC-3 细胞以每孔 2 000 个细胞的密度接种于 96 孔板中.按照实验设计将不同载体转染到细胞中.转染后在指定的时间向每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液,孵育 1 h,测量每孔在 450 nm 处的吸光度.

1.6 双荧光素酶报告基因

利用 TargetScan 数据库 (https://www.targetscan.org/mamm_31/) 在 HuR mRNA 3' 非翻译区 (UTR)中鉴定出 miR-324-5p 结合位点.通过同源重组的方法将 HuR 的 3'UTR MUT 克隆到 pmirGLO vector 质粒载体中,包含预测的结合位点,酶切位点为 PmeI,SacI(武汉转导生物实验室).将 miR-324-5p 模拟物或 miR-NC 与 HuR 3'UTR WT 或 HuR 3'UTR MUT 载体共转染到 PC-3 细胞中.转染 48 h 后,使用双荧光素酶报告分析系统测定荧光素酶活性.

1.7 统计分析

采用 GraphPad Prism 9.3.1 统计软件进行数据分析.所有数据以均值 $\pm$ 标准误差(SEM)表示.根据需要,采用双尾 *t* 检验或方差分析中的 Dunnett 多重比较检验.

2 结果

2.1 敲低 HuR 抑制前列腺癌细胞增殖并促进其凋亡

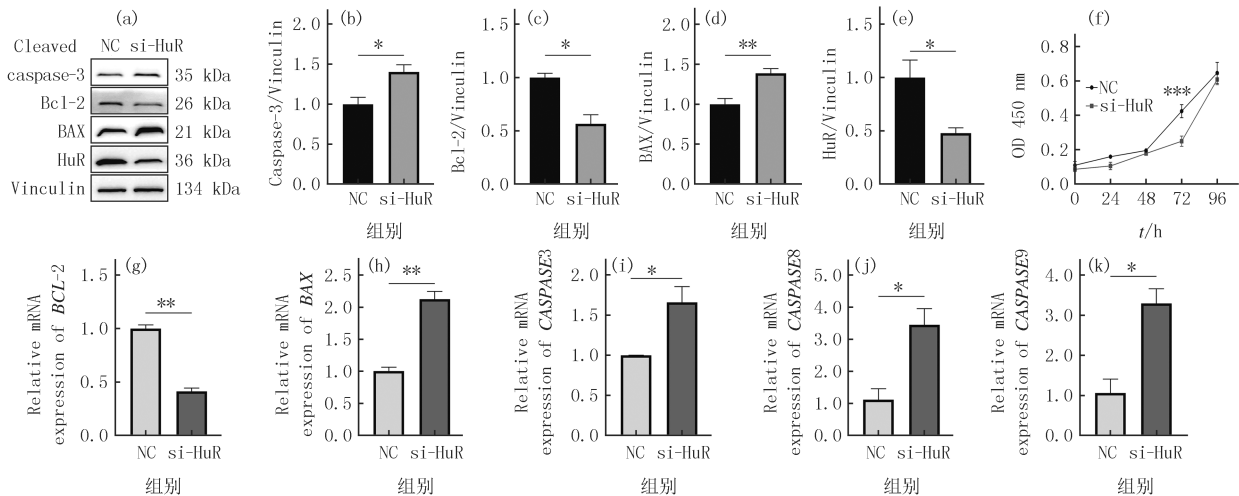
为了研究 HuR 对前列腺癌细胞凋亡和增殖的影响,将 siRNA 转染到 PC-3 细胞中敲低 HuR.Western Blot 结果显示,与阴性对照组 (NC)相比,siHuR 组中抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达下调,促凋亡蛋白 BAX 和 Cleaved Caspase3 表达显著上调(图 1(a-e)).qRT-PCR 分析表明,siHuR 组中促凋亡基因 (BAX、CASPASE3、CASPASE 8 和 CASPASE 9)mRNA 水平升高,而抗凋亡基因 BCL-2 的 mRNA 表达降低(图 1(f)).此外,CCK-8 实验显示,siHuR 组的细胞生长速率较 NC 组明显减慢,表明 HuR 缺失能够抑制细胞增殖(图 1(g-k)).

2.2 过表达 miR-324-5p 抑制 HuR 的表达水平

为了进一步验证 HuR 与 miR-324-5p 之间的相互作用,将原始序列 (HuR 3'UTR WT)和突变序列 (HuR 3'UTR MUT)都克隆到双荧光素酶报告载体中.qRT-PCR 分析显示,在 PC-3 细胞中过表达 miR-324-5p 类似物可显著降低 HuR mRNA 水平(图 2(a)).同时过表达 miR-324-5p 类似物显著抑制 HuR 3'UTR WT 的荧光素酶活性,而对 HuR 3'UTR MUT 的活性无显著影响,证实 miR-324-5p 可能靶向 HuR 3'UTR (图 2(b)).

2.3 miR-324-5p 抑制前列腺癌细胞增殖并促进其凋亡

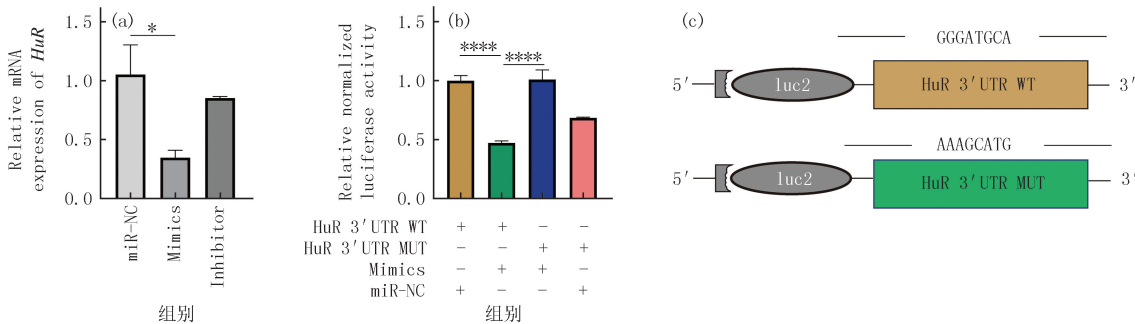
在验证了 miR-324-5p 通过结合前列腺癌细胞中 HuR 的 3'UTR 来调节其表达的作用后,探究了转染 miR-324-5p 类似物对 PC-3 细胞增殖和凋亡水平的影响.CCK-8 实验表明,与 miR-NC 组和抑制剂组相比,转染 miR-324-5p 类似物显著抑制 PC-3 细胞增殖,而 miR-NC 组与抑制剂组间无显著差异(图 3(a)).Western Blot 结果显示,转染 miR-324-5p 类似物后,PC-3 细胞中 HuR 和 Bcl-2 蛋白表达下调,而促凋亡蛋白 BAX 和 Cleaved Caspase3 表达显著上调(图 3(b-f)).此外,qRT-PCR 分发现,miR-324-5p 类似物处理组的基因表达与 HuR 敲低组相似,促凋亡基因 (BAX、CASPASE3、CASPASE 8 和 CASPASE 9)表达上调,抗凋亡基因 BCL-2 表达下调(图 3(g-k)).这些结果表明,在前列腺癌细胞中过表达 miR-324-5p 抑制 HuR 表达,从而导致前列腺癌细胞 PC-3 增殖减少和凋亡增加.



(a-e)HuR敲低对PC-3细胞中Bcl-2、BAX和Cleaved Caspase3蛋白表达的影响;(f)HuR敲低对PC-3细胞凋亡相关基因mRNA表达的影响;(g-k)HuR敲低对PC-3细胞增殖的影响。 $P<0.05$; $**P<0.01$; $***P<0.001$ 。

图1 敲低HuR 对前列腺癌细胞的影响

Fig.1 The effects of HuR knockdown on prostate cancer cells



(a)miR-324-5p对HuR mRNA表达的调控作用;(b)miR-324-5p靶向调控HuR 3'UTR的荧光素酶报告基因分析。棕色柱,HuR 3'UTR WT和miR-NC共转染;绿色柱,HuR 3'UTR WT和miR-324-5p类似物共转染;蓝色柱,HuR 3'UTR MUT和miR-324-5p类似物共转染;红色柱,HuR 3'UTR MUT和miR-NC共转染;+,-代表共转染组别的有和无;(c)两个荧光素酶的报告基因质粒结构示意图。突变序列信息:WT(棕色),-GGGATGCA-;MUT(绿色),-AAAGCATG-。 $*P<0.05$; $****P<0.0001$ 。

图2 过表达miR-324-5p对HuR的影响

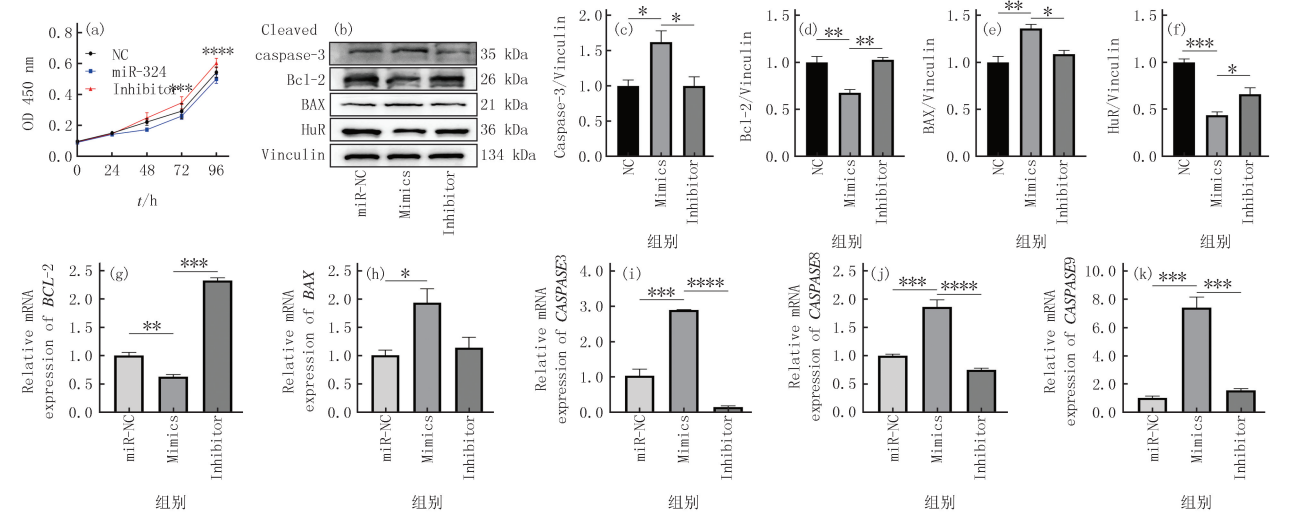
Fig.2 The effects of miR-324-5p overexpression on HuR

3 讨论

随着研究的不断深入,HuR 在肿瘤发生与发展进程中的关键作用愈发凸显,越来越多的研究聚焦于HuR 功能调节作为抗癌治疗的靶点^[19].HuR 在多种肿瘤细胞中呈现高表达状态,其异常表达能够调控肿瘤的生物学过程,包括细胞增殖、凋亡、侵袭和转移等.本研究观察到在PC-3 细胞中,siRNA 干扰HuR 或者过表达miR-324-5p,均能有效诱导细胞凋亡增加,同时显著抑制细胞增殖.双荧光素酶报告基因检测结果进一步证实,miR-324-5p 可通过与HuR 的3'UTR 特异性结合参与调控前列腺癌细胞的增殖和凋亡,这为后续开发以miR-324-5p/HuR 轴为靶向的前列腺癌治疗药物提供了新的理论依据与思路.

HuR 作为一种RNA 结合蛋白(RBP),参与mRNA 的稳定性、翻译和定位等过程,从而影响基因表达^[20],所以它的表达影响多种生物学过程,包括了与肿瘤相关的表型,主要表现为在肿瘤细胞中表达增加^[8],参与肿瘤的发生发展.例如,在前列腺癌中HuR 特异性结合miRNA 抑制癌细胞存活^[21];在结直肠癌(CRC)中,HuR 的高表达与CRC 的恶性程度显著相关,并且HuR 通过与miRNA 的相互作用,调控了多个肿瘤基因的表达^[22].此外卵巢癌细胞中,HuR 通过调节TIMM44 mRNA 的稳定性促进癌细胞增殖^[23].在本研究中,利用siRNA 技术下调PC-3 细胞中HuR 的表达后,前列腺癌细胞增殖能力明显减弱,同时凋亡水平

显著上升.这一结果与在其他多种肿瘤类型中的研究发现相一致,进一步支持了 HuR 在肿瘤发展中扮演促癌角色的观点,同时丰富了前列腺癌研究中 HuR 发挥何种作用的理论基础.



(a) miR-324-5p对PC-3细胞增殖的影响; (b-f) miR-324-5p对PC-3细胞凋亡相关蛋白表达的影响; (g-k) miR-324-5p对PC-3细胞凋亡相关基因mRNA表达的影响. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$.

图3 miR-324-5p对前列腺癌细胞的影响
Fig. 3 The effects of miR-324-5p on prostate cancer cells

HuR 和 miRNA 的相互作用在肿瘤的发生发展中扮演何种角色尚待阐明.研究发现, HuR 拮抗前列腺癌细胞中 miR-331-3p 对 ERBB-2 基因表达的抑制,表现出抑制癌细胞增殖的作用^[21]. HuR 可以通过影响 miR-21、miR-31 和 miR-143 的表达或活性,调控 CRC 的发生发展^[22]. HuR 升高可促进胃癌进展^[24],而 miR-34a 可以靶向胃癌细胞中发挥调控作用,表现为以负向调节生存素蛋白的表达,并抑制胃癌细胞的增殖和侵袭^[25]. 这些研究提示 HuR 和 miRNA 之间的相互作用形成复杂的调控网络,调控肿瘤细胞的增殖、存活、转移和肿瘤微环境.由于 miRNA 与 HuR 相互作用在基因调控中表现出复杂性和多样性^[26],进一步明确 miRNA 与 HuR 之间的互作关系有助于对前列腺癌发生机制的理解.本研究中,荧光素酶实验结果显示, miR-324-5p 可能通过与 HuR 的 3'UTR 结合,降低 HuR 的表达水平,这一作用模式符合经典的 miRNA 对靶基因的调控机制.后续功能实验进一步表明,过表达 miR-324-5p 类似物能够显著抑制前列腺癌细胞的增殖,并诱导细胞凋亡,其作用效果与敲低 HuR 表达相似.近年来, miRNA 作为潜在治疗药物的临床试验已逐步开展^[27],结合以上研究结果为以 miR-324-5p/HuR 开发为前列腺癌治疗干预手段提供了一定的理论基础.

雄激素受体(AR)是核转录因子类固醇激素受体家族的成员,主要分布在性器官、肾脏、骨骼肌、肾上腺、皮肤、神经系统^[28]等.在许多疾病中,特别是前列腺癌中,已发现 AR 功能异常.在前列腺癌中,AR 信号通路异常激活,导致肿瘤的发生和发展,尤其是去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的发生、发展过程中^[29].初始阶段,雄激素剥夺疗法(ADT)通常能够有效抑制前列腺癌细胞生长,但几乎所有患者最终都会发展为 CRPC,这一过程往往伴随着 AR 信号通路的持续激活^[30].而 AR 信号通路的激活主要源于雄激素(如睾酮和二氢睾酮, DHT)与 AR 的结合,随后 AR 在细胞核内与 DNA 上的雄激素反应元件(ARE)结合,调控靶基因的转录过程,进而激活凋亡通路调节前列腺癌细胞命运^[31].除了以上与配体结合发挥作用外,AR 还能够激活细胞质中的信号通路,如 MAPK 和 PI3K/AKT 通路,从而快速调控细胞功能^[32].此外已有研究揭示, miRNA 与 AR 之间存在复杂的相互作用,且这种相互作用与前列腺癌的发生发展相关^[28],而本研究发现 miR-324-5p 可能结合 HuR 的 3'UTR 区域,调控 HuR 的表达调控前列腺癌细胞命运,那么 AR/miR-324-5p/HuR 之间是否存在交互作用是本研究未来要进一步探究的方向,明确 AR 交互作用的机制有助于开发新的联合治疗策略和优化生物标志体系.

鉴于 AR 信号通路在前列腺癌中的关键作用,结合本研究主题,后续我们将进行深入探究.一方面,深入

研究 AR 与 miR-324-5p/HuR 轴的交互作用,有助于全面理解前列腺癌的发病机制.AR 信号通路的激活状态可能影响 miR-324-5p 和 HuR 的表达及功能,反之,miR-324-5p 对 HuR 的调控也可能反馈调节 AR 信号通路.在其他癌症类型中,已发现 miRNA 通过调控关键蛋白影响激素受体信号通路^[33].因此,在前列腺癌中,探究 AR 与 miR-324-5p/HuR 轴的交互作用,可能揭示新的分子调控机制,为前列腺癌治疗提供潜在的联合治疗靶点.另一方面,由于雄激素在前列腺癌发展中起关键作用^[29],开展雄激素刺激/剥夺实验有助于明确该轴是否依赖雄激素环境.因此,结合本研究进一步明确 miR-324-5p/HuR 轴与雄激素环境的关系,有助于解析前列腺癌发生发展过程中的分子事件,为临床治疗策略的选择提供依据,期望后续工作能够通过探索进一步完善对前列腺癌分子机制的理解.

综上,本研究应用相关分子生物学的方法发现了 miR-324-5p 可能结合 HuR 的 3'UTR 区域,调控 HuR 的表达,从而调控前列腺癌细胞命运,具体表现为抑制前列腺癌细胞的增殖而促进其凋亡.

参 考 文 献

- [1] SARTOR O,DE BONO J,CHI K N,et al.Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer[J].New England Journal of Medicine,2021,385(12):1091-1103.
- [2] RYBAK J,MAGIERA B,MAGIERA K.Prostate cancer-risk factors and prevention strategies[J].Journal of Education,Health and Sport,2023,21(1):197-211.
- [3] LAMY P J,TRÉTARRE B,REBILLARD X,et al.Family history of breast cancer increases the risk of prostate cancer:results from the EPICAP study[J].Oncotarget,2018,9(34):23661-23669.
- [4] BERENGUER C V,PEREIRA F,CÂMARA J S,et al.Underlying features of prostate cancer:statistics,risk factors,and emerging methods for its diagnosis[J].Current Oncology,2023,30(2):2300-2321.
- [5] AL-RASHIDI R R,NORALDEEN S A M,KAREEM A K,et al.Malignant function of nuclear factor-kappaB axis in prostate cancer: Molecular interactions and regulation by non-coding RNAs[J].Pharmacological Research,2023,194:106775.
- [6] YANG L,YING J M,TAO Q,et al.RNA N6-methyladenosine modifications in urological cancers:from mechanism to application[J].Nature Reviews Urology,2024,21(8):460-476.
- [7] LI W,DENG X L,CHEN J J.RNA-binding proteins in regulating mRNA stability and translation:roles and mechanisms in cancer[J].Seminars in Cancer Biology,2022,86(Pt 2):664-677.
- [8] FINAN J M,SUTTON T L,DIXON D A,et al.Targeting the RNA-binding protein HuR in cancer[J].Cancer Research,2023,83(21):3507-3516.
- [9] WU X Q,GARDASHOVA G,LAN L,et al.Targeting the interaction between RNA-binding protein HuR and FOXQ1 suppresses breast cancer invasion and metastasis[J].Communications Biology,2020,3:193.
- [10] CAI J,WANG H M,JIAO X D,et al.The RNA-binding protein HuR confers oxaliplatin resistance of colorectal cancer by upregulating CDC6[J].Molecular Cancer Therapeutics,2019,18(7):1243-1254.
- [11] WU X Q,XU L.The RNA-binding protein HuR in human cancer:a friend or foe[J].Advanced Drug Delivery Reviews,2022,184:114179.
- [12] NASR M A,SALAH R A,ABD ELKODOUS M,et al.Dysregulated microRNA fingerprints and methylation patterns in hepatocellular carcinoma,cancer stem cells,and mesenchymal stem cells[J].Frontiers in Cell and Developmental Biology,2019,7:229.
- [13] HSIEH Y H,YU F J,NASSEF Y,et al.Targeting of mcl-1 expression by MiRNA-3614-5p promotes cell apoptosis of human prostate cancer cells[J].International Journal of Molecular Sciences,2022,23(8):4194.
- [14] GU C J,ZHANG M Y,SUN W L,et al.Upregulation of miR-324-5p inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer cells by targeting ELAVL1[J].Oncology Research,2019,27(5):515-524.
- [15] CAO L Q,XIE B H,YANG X W,et al.MiR-324-5p suppresses hepatocellular carcinoma cell invasion by counteracting ECM degradation through post-transcriptionally downregulating ETS1 and SP1[J].PLoS One,2015,10(7):e0133074.
- [16] ZHENG Z,LI J,AN J Y,et al.High miR-324-5p expression predicts unfavorable prognosis of gastric cancer and facilitates tumor progression in tumor cells[J].Diagnostic Pathology,2021,16(1):5.
- [17] PASHAEI E,PASHAEI E,AHMADY M,et al.Meta-analysis of miRNA expression profiles for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy[J].PLoS One,2017,12(6):e0179543.
- [18] VAN KOUWENHOVE M,KEDDE M,AGAMI R.MicroRNA regulation by RNA-binding proteins and its implications for cancer[J].Nature Reviews Cancer,2011,11(9):644-656.
- [19] WEI L J,KIM S H,ARMALY A M,et al.RNA-binding protein HuR inhibition induces multiple programmed cell death in breast and prostate cancer[J].Cell Communication and Signaling,2024,22(1):580.
- [20] MAJUMDER M,CHAKRABORTY P,MOHAN S,et al.HuR as a molecular target for cancer therapeutics and immune-related disorders

[J].Advanced Drug Delivery Reviews,2022,188:114442.

[21] EPIS M R,BARKER A,GILES K M,et al.The RNA-binding protein HuR opposes the repression of ERBB-2 gene expression by microRNA miR-331-3p in prostate cancer cells[J].Journal of Biological Chemistry,2011,286(48):41442-41454.

[22] YADAV V,SINGH T,SHARMA D,et al.Unraveling the regulatory role of HuR/microRNA axis in colorectal cancer tumorigenesis[J].Cancers,2024,16(18):3183.

[23] YU X H,LI Y J,DING Y M,et al.HuR promotes ovarian cancer cell proliferation by regulating TIMM44 mRNA stability[J].Cell Biochemistry and Biophysics,2020,78(4):447-453.

[24] WANG H,CHEN Y G,GUO J,et al.Dysregulation of tristetraprolin and human antigen R promotes gastric cancer progressions partly by upregulation of the high-mobility group box 1[J].Scientific Reports,2018,8:7080.

[25] CAO W G,FAN R,WANG L F,et al.Expression and regulatory function of miRNA-34a in targeting survivin in gastric cancer cells[J].Tumor Biology,2013,34(2):963-971.

[26] SUN L,WAN A,ZHOU Z L,et al.RNA-binding protein RALY reprogrammes mitochondrial metabolism via mediating miRNA processing in colorectal cancer[J].Gut,2021,70(9):1698-1712.

[27] SCHMIDT M F.miRNA targeting drugs:the next blockbusters[J].Methods in Molecular Biology,2017,1517:3-22.

[28] BIELSKA A,SKWARSKA A,KRETOWSKI A,et al.The role of androgen receptor and microRNA interactions in androgen-dependent diseases[J].International Journal of Molecular Sciences,2022,23(3):1553.

[29] ZHOU T Y,FENG Q.Androgen receptor signaling and spatial chromatin organization in castration-resistant prostate cancer[J].Frontiers in Medicine,2022,9:924087.

[30] QUISTINI A,CHIERIGO F,FALLARA G,et al.Androgen receptor signalling in prostate cancer:mechanisms of resistance to endocrine therapies[J].Research and Reports in Urology,2025,17:211-223.

[31] KHAN S,BALIGAR P,TANDON C,et al.Molecular heterogeneity in prostate cancer and the role of targeted therapy[J].Life Sciences,2024,336:122270.

[32] ASIM M.Decoding androgen receptor signalling:Genomic vs.non-genomic roles in prostate cancer[J].Neoplasia,2024,58:101066.

[33] WANG X F,YANG D.The regulation of RNA metabolism in hormone signaling and breast cancer[J].Molecular and Cellular Endocrinology,2021,529:111221.

Molecular mechanisms of the miR-324-5p/HuR axis in regulating prostate cancer cell proliferation

Jing Yanan¹, Zheng Junbin², Li Mutian³, Li Xi¹

(1. Kangning Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University; Zhejiang Clinical Research Center for Mental Health, Wenzhou Medical University,Wenzhou 325007, China; 2. Department of Urology, Yuhuan City People's Hospital, Taizhou 317600, China; 3. College of Science, Wenzhou-Kean University, Wenzhou 325060, China)

Abstract: This study aimed to investigate the regulation of HuR expression by miR-324-5p and its role in mediating the proliferation and apoptosis of PC-3 prostate cancer cells. The expression levels of apoptosis-related proteins and genes were detected by Western Blot and RT-PCR after miR-324-5p overexpression or inhibition, or after HuR knockdown in PC-3 cells. Cell proliferation was assessed using the CCK-8 assay following treatment with miR-324-5p mimic or inhibitor, or HuR siRNA. The binding of miR-324-5p to a specific region of the HuR 3'untranslated region(3'UTR) and its regulatory effect on HuR activity were confirmed using a luciferase reporter gene system. The results demonstrated that miR-324-5p potentially binds to the 3'UTR of HuR, modulates the expression levels of BAX, Bcl-2, and Cleaved Caspase-3, significantly inhibits the proliferation of prostate cancer cells, and promotes their apoptosis. This research provides new insights into the pathophysiology of prostate cancer and suggests a novel strategy for the development of therapeutic agents.

Keywords: prostate cancer; PC-3 cells; miR-324-5p; HuR; cell proliferation; apoptosis

[责任编辑 刘洋 赵晓华]