

## 甲状腺癌专题

## · 论著 ·

## MCPIP4 诱导甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 周期停滞的机制

周美岑<sup>1</sup> 兰玲<sup>1</sup> 邓微<sup>1</sup> 鹿文葆<sup>2</sup><sup>1</sup>北京积水潭医院 北京大学第四临床医学院内分泌科, 北京 100035; <sup>2</sup>中国医学科学院 & 北京协和医学院 微循环研究所, 北京 100005

通信作者: 鹿文葆, Email: luwenbao\_217@163.com

**【摘要】 目的** 探讨 RNA 结合蛋白——单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 4 (MCPIP4) 在甲状腺乳头状癌细胞中的作用及机制。**方法** 用脂质体转染法分别在甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 细胞中过表达外源性 MCPIP4 或靶向人 MCPIP4 基因的 shRNA, 并筛选稳定表达单细胞克隆; 四甲基偶氮唑蓝 (MTT) 法检测细胞增殖; 流式细胞计量技术检测细胞周期; 实时荧光定量聚合酶链反应 (qPCR) 检测靶基因半衰期; RNA 免疫沉淀法 (RNA-IP) 检测 MCPIP4 结合的靶基因 mRNAs; 荧光素酶报告基因实验检测靶向基因 3' 非编码区的能力。**结果** 甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 中 MCPIP4 mRNA 表达水平显著低于正常甲状腺组织; 过表达 MCPIP4 显著抑制 TPC-1 细胞增殖 ( $P < 0.05$ ), 而敲低 MCPIP4 显著促进该细胞增殖 ( $P < 0.05$ ); 并分别显著增加或降低 G1 期细胞百分比 ( $P < 0.05$ ); MCPIP4 显著降低细胞周期素依赖性激酶 (CDK) 4、CDK6、周期蛋白 D1 和周期蛋白 E1 mRNAs 的半衰期 ( $P$  均  $< 0.01$ ); MCPIP4 结合上述细胞周期相关基因 ( $P < 0.05$ ); MCPIP4 显著降低含不同 3'UTR 的报告基因荧光素酶活性 ( $P < 0.05$ )。**结论** MCPIP4 在甲状腺乳头状癌细胞 TPC-1 中发挥抑癌作用, 诱导细胞周期 G1 期停滞可能是其发挥抑癌功能的机制之一。

**【关键词】** 甲状腺乳头状癌; 单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 4; TPC-1; 细胞周期

**基金项目:** 北京积水潭医院院内青年基金 (QN-201921); 北京积水潭医院自然科学基金培育计划 (ZR-202115); 北京积水潭医院学科骨干人才培养计划 (XKGG202119); 国家自然科学基金面上项目 (81372858)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210605-06008

**The mechanism of RNA binding protein MCPIP4 induces cell cycle arrest in papillary thyroid cancer**

Zhou Meicen<sup>1</sup>, Lan Ling<sup>1</sup>, Deng Wei<sup>1</sup>, Lu Wenbao<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Beijing Jishuitan Hospital, the Fourth Clinical College of Peking University, Beijing 100035, China; <sup>2</sup>Institute of Microcirculation, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) & Peking Union Medical School (PUMC), Beijing 100005, China

Corresponding author: Lu Wenbao, Email: luwenbao\_217@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the functions of monocyte chemotactic protein-induced protein 4 (MCPIP4) in human papillary thyroid cancer cell line TPC-1. **Methods** TPC-1 cells were transfected with GFP-tagged MCPIP4 by Tet-on inducing expression system. Endogenous MCPIP4 was knocked down by stable expressing shRNA. MTT assay was performed to measure the growth of TPC-1 cells after overexpression or knockdown of MCPIP4. FACS method was used to analysis cell cycle in TPC-1 cells. Real-time PCR was used to test the expression of cell cycle-related mRNAs expression and their half-life. RNA-IP experiment was conducted to detect the mRNA directly enriched by MCPIP4. Luciferase assay was performed to determine whether the mRNA decay was mediated through 3'UTR. **Results** The expression of MCPIP4 mRNA in papillary thyroid carcinoma cell line TPC-1 was significantly lower than that in normal thyroid tissue; MCPIP4 overexpression inhibited cell proliferation significantly ( $P < 0.05$ ), while knockdown

MCPIP4 promoted cell proliferation with statistical significance ( $P < 0.05$ ). MCPIP4 induced cell cycle arrest in TPC-1 with statistical significance ( $P < 0.05$ ). MCPIP4 overexpression reduced the half-life of cell cycle mRNAs (CDK4, CDK6, Cyclin D1, Cyclin E1, respectively) with significance (all  $P < 0.01$ ). In addition, cell cycle-related mRNAs were able to be pulled down by GFP-MCPIP4 but not by isotype IgG ( $P < 0.05$ ). Compared with control vector, MCPIP4 significantly suppressed luciferase activities of all four 3'UTR reporters ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** MCPIP4 can function as a tumor suppressor in human papillary thyroid cancer cell line TPC-1 through inducing G1 cell cycle arrest.

**【Keywords】** Papillary thyroid carcinoma; Monocyte chemotactic protein-induced protein 4; TPC-1; Cell cycle

**Fund program:** Beijing Jishuitan Hospital Youth Foundation (QN-201921); Beijing Jishuitan Hospital Nature Science Foundation Cultivation Programme (ZR-202115); Beijing Jishuitan Hospital Elite Young Scholar Programme (XKGG202119); National Nature Science Foundation of China (81372858)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210605-06008

甲状腺癌是内分泌系统中最常见的恶性肿瘤,主要病理分型包括甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡状癌、甲状腺髓样癌及未分化甲状腺癌等<sup>[1]</sup>。近年,全球甲状腺癌发病率逐年上升,在我国的发病率亦呈上升趋势,形势异常严峻<sup>[2]</sup>。然而目前甲状腺癌的发病机制尚不清楚。因此,鉴定与甲状腺癌相关的基因将为阐明甲状腺癌的发生、发展机制提供重要的理论依据。

RNA 结合蛋白 (RNA-binding protein, RBP) 是细胞内一类特异性识别并结合 RNA 的分子,可通过调节 mRNA 的稳定性、细胞核输出以及选择性剪切等活动调控基因表达<sup>[3]</sup>。肿瘤细胞中 RBPs 可调节肿瘤细胞的增殖、凋亡及细胞周期进展等行为从而发挥促癌或抑癌功能<sup>[4]</sup>。最新的研究发现,多种 RBP 分子参与甲状腺癌进展,包括聚 r(C) 结合蛋白 (PCBP) 1、人类抗原 R (Hu-antigen R, HuR)、SMAD 家族成员 3 (SMAD3) 和 AU 富集元件 RNA 结合因子 1 (AUF1) 等<sup>[5-8]</sup>。因此, RBPs 可能是一类防治甲状腺癌的有效靶点。

单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 4 (MCPIP4) 是一种 RBP, 可通过降解靶基因的 mRNA 参与调控炎症反应,最初被认为是一种肿瘤抑制基因,其在散发性肺癌及转化滤泡淋巴瘤中发挥抑癌功能<sup>[9-10]</sup>。此外,研究发现 MCPIP4 的表达与多种癌症的预后相关<sup>[11-14]</sup>,这表明 MCPIP4 参与多种人类癌症进展;然而, MCPIP4 在甲状腺癌进展中的作用仍不清楚, MCPIP4 是否也是甲状腺癌的一种肿瘤抑制基因亟需开展相关研究进行阐明。本研究旨在探索 MCPIP4 在甲状腺乳头状癌细胞周期进展中的作用及其机制,为揭示甲状腺乳头状癌的病因寻找新的基因靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 细胞系 人甲状腺正常细胞株 (Nthy-ori 3-1、HTori-3)、甲状腺乳头状癌细胞株 (TPC-1、K1、BCPAP) 及 HEK293T 细胞 (美国模式培养物包藏所) 培养在含 10% 胎牛血清的高糖 DMEM 完全培养基中,于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 条件下细胞孵箱中培养。

1.1.2 主要试剂 DMEM 培养基、胎牛血清 (美国 Hyclone 公司)、RNA 提取试剂盒与反转录试剂盒 (大连宝生物公司)。引物合成购自上海生工生物公司。Lipofectamine™2000、G418、四甲基偶氮唑蓝 (MTT)、多西环素 (doxycycline) 和放线菌酮 D (actinomycin D, Act. D, Sigma 公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞转染与感染 将细胞接种于 6 孔板,待细胞丰度达到 60% ~ 75% 时,利用 Lipofectamine™2000 运载 shRNA 转染至 HEK293T 细胞内,包装成慢病毒感染靶细胞并用 G418 筛选单克隆细胞。转染表达绿色荧光蛋白 (GFP)-MCPIP4 的诱导表达质粒构建 TPC-1 可诱导过表达细胞系。

1.2.2 MTT 法检测细胞增殖 取对数增殖期细胞,以  $5 \times 10^3$ /孔接种 96 孔板,每孔 100  $\mu$ l,每组设 4 个平行孔对照,过表达以及敲低组细胞每隔 24 h 加入 MTT (5 g/L),过表达组对照细胞为表达 GFP 细胞,敲低组对照细胞为 Scramble 细胞,每孔 20  $\mu$ l,继续培养 4 h,小心弃掉培养基,每孔加入 150  $\mu$ l 二甲基亚砜,摇床震荡 10 min,酶标仪检测,检测波长为 490 nm。

1.2.3 细胞周期检测 MCPIP4 被诱导表达或敲低后,36 h 时收集细胞,磷酸盐缓冲液 (PBS) 清洗 3 次,

70%乙醇固定,4℃保存,采用流式方法检测细胞周期。

1.2.4 总 RNA 的提取,逆转录及 qPCR Trizol 法提取总 RNA,取 1 μg 总 RNA 进行反转录获得 cDNA。将特异性引物, cDNA 以及聚合酶链反应 (PCR) 荧光试剂混合于 ABI-7500 仪上进行分析检测,以 GAPDH 作为内参分析获得靶基因 mRNA 的表达量。RT-PCR 反应条件: 95℃, 5 min; 95℃, 30 s, 58℃, 60 s, 72℃, 30 s, 40 个循环; 72℃, 10 min; 4℃, 12 h。所用引物如下(表 1)。

表 1 引物序列

基因	序列
<i>CDK4</i>	正链 5'-ATGGCTACCTCTCGATATGAGC-3' 负链 5'-CATTGGGGACTCTCAVACTCT-3'
<i>CDK6</i>	正链 5'-CCAGATGGCTCTAACCTCACT-3' 负链 5'-AACTTCCACGAAAAAGAGGCTT-3'
<i>Cyclin D1</i>	正链 5'-CCCTCGGTCTCTACTTCAAA-3' 负链 5'-CACCTCTCTCTCTCTCTCTTC-3'
<i>Cyclin E1</i>	正链 5'-CCATCATGCGGAGGAGC-3' 负链 5'-GGTCACGTTTGCCTTCTCT-3'
<i>GAPDH</i>	正链 5'-AGTGTATGGCATGGACTGTGGTCAT-3' 负链 5'-CATGTTCTGTCATGGGTGTAACCA-3'

1.2.5 mRNA 半衰期检测 使用 Act. D 处理细胞以终止新 mRNA 合成,分别于不同时间点收集总 RNA,用 qPCR 检测不同时间点上细胞周期基因的含量。

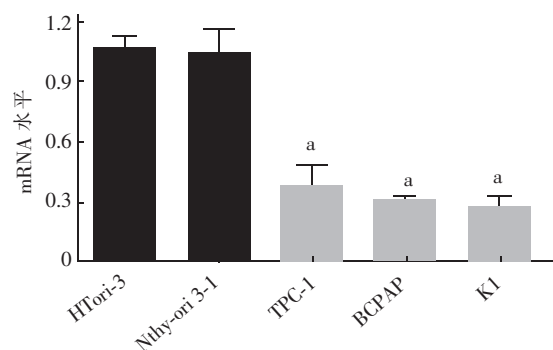
1.2.6 报告子试验 在 HEK293T 细胞中共转染含有不同细胞周期基因 3'UTR 的报告子质粒以及 MCPIP4 质粒或其对照载体,36 h 后收集总蛋白,利用荧光素酶报告子检测系统(Promega 公司)测量荧光素酶活性。以内参基因 β-actin 的 3'UTR 报告子作为阴性对照。

1.2.7 RNA-IP 试验 在 TPC-1 细胞中诱导表达 GFP-MCPIP4 融合蛋白,24 h 后收集细胞裂解液,4℃与 GFP 抗体以及蛋白 A/G 免疫磁珠孵育 4 h,离心,清洗孵育 5 次。用 Trizol 法提取沉淀下来的总 RNA,利用 RT-PCR 方法检测相关基因的表达。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 和 GraphPad Prism 5.0 软件对各实验结果进行统计学分析,每个实验均重复 3 次。结果数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内比较采用 student-t 检验。

## 2 结果

2.1 MCPIP4 在甲状腺乳头状癌细胞中呈低表达 测定正常甲状腺细胞及甲状腺乳头状癌细胞系 MCPIP4 mRNA 表达水平,甲状腺乳头状癌细胞系中 MCPIP4 mRNA 表达水平显著低于正常甲状腺组织(图 1,  $P < 0.01$ )。



注:MCPIP4:单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 4;a:与正常甲状腺组织(Nthy-ori 3-1、HTori-3)比甲状腺乳头状癌细胞系中(TPC-1、K1、BCPAP)MCPIP4 mRNA 表达水平显著降低( $P < 0.01$ )

图 1 人甲状腺正常细胞株及甲状腺乳头状癌细胞株 MCPIP4 mRNA 表达水平

2.2 MCPIP4 抑制甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 增殖 MTT 法检测细胞增殖试验显示:MCPIP4 过表达组甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 增殖速度较慢,MCPIP4 过表达组的甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 增殖能力显著低于对照组( $P < 0.05$ ),见图 2A、图 2C;而 MCPIP4 敲低组的甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 与对照组相比,其增殖能力明显增加( $P < 0.05$ ),见图 2B、图 2D。

2.3 MCPIP4 诱导甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 细胞周期停滞 与对照组相比,MCPIP4 过表达组细胞周期处于 G1 期的细胞百分数显著增加( $P < 0.05$ ),见图 3A、图 3B,MCPIP4 敲低组 G1 期细胞百分数显著降低( $P < 0.05$ ),见图 3C、图 3D;同时,过表达组中处于 S 期细胞百分数显著降低( $P < 0.01$ ),见图 3A、图 3B,而敲低组 S 期细胞百分数明显增加( $P < 0.05$ ),见图 3C、图 3D。

2.4 MCPIP4 降低甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 细胞周期相关基因的半衰期 与对照组相比,过表达 MCPIP4 可显著降低细胞周期相关基因 *CDK4*, *CDK6*, *Cyclin D1*, *Cyclin E1* mRNAs 的半衰期( $P$  均  $< 0.01$ ),见图 4。

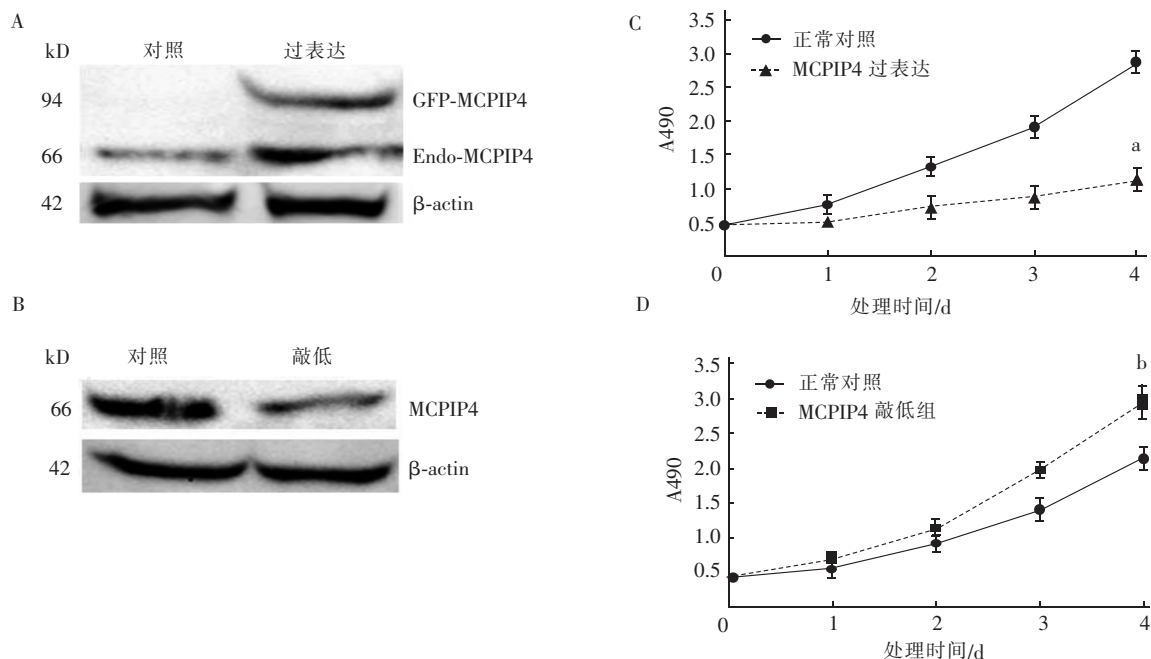
2.5 MCPIP4 直接靶向结合甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 细胞周期基因 mRNA 与同型 IgG 对照组比较,GFP 抗体组可显著富集细胞周期相关基因的 mRNAs( $P < 0.05$ ),见图 5。

2.6 MCPIP4 靶向甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 细胞周期基因的 3'UTR 与空载体对照组相比,MCPIP4 可显著降低含有不同细胞周期基因 3'UTR 的报告子活性( $P < 0.05$ ),β-actin 的 3'UTR 报告子作为阴性对照(图 6)。

### 3 讨论

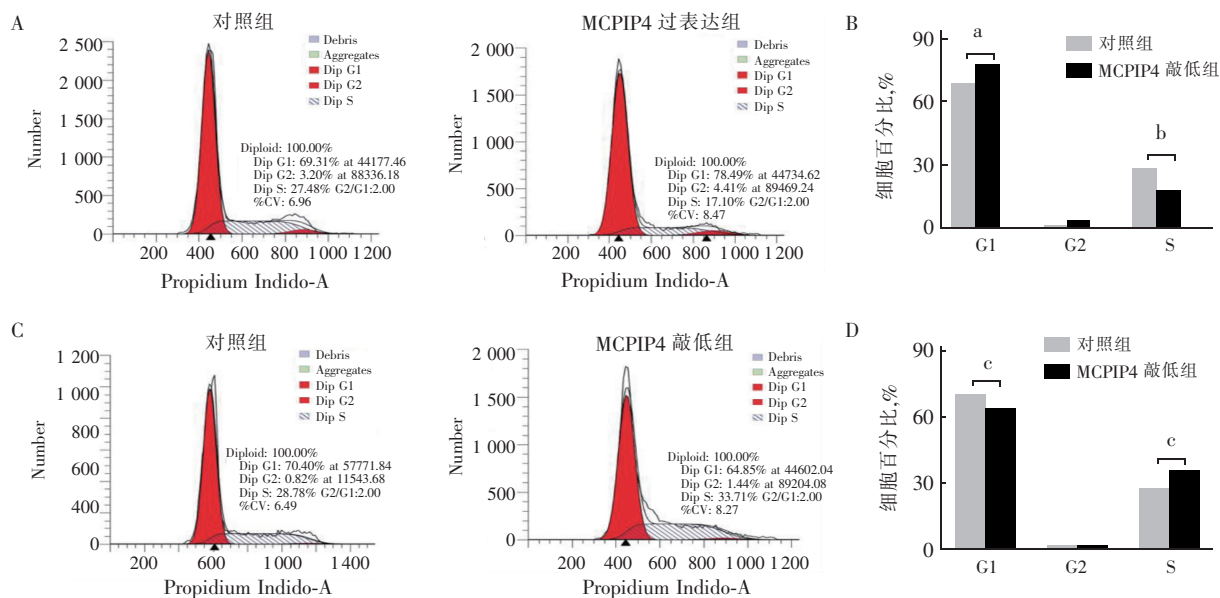
RBP 是细胞生命活动中的一类重要调节分子,可在转录后水平或翻译水平上调节肿瘤相关基因 mRNA 的转录、核输出、选择性剪切及翻译等细胞内活动,进而调控多种肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移等,发挥抑癌或促癌功能<sup>[3-4]</sup>。本研究探讨了

MCPIP4 在甲状腺乳头状癌细胞株 TPC-1 中的作用,发现过表达 MCPIP4 显著抑制甲状腺乳头状癌细胞增殖,并诱导细胞周期停滞,其分子机制是通过直接靶向细胞周期相关基因的 3'UTR 从而去稳定化基因的 mRNAs,这说明 MCPIP4 在甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 细胞中发挥抑癌作用。



注: GFP-MCPIP4 过表达组与对照组免疫印迹试验; B. MCPIP4 敲低组与对照组免疫印迹试验; C. 过表达 MCPIP4 抑制 TPC-1 增殖, 与对照组相比,  $P < 0.05$ ; D. 敲低 MCPIP4 促进 TPC-1 增殖, 与对照组相比,  $P < 0.05$ ; GFP-MCPIP4: 表达绿色荧光蛋白的单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 4; Endo-MCPIP4: 内源性单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 4; MTT: 四甲基偶氮唑蓝

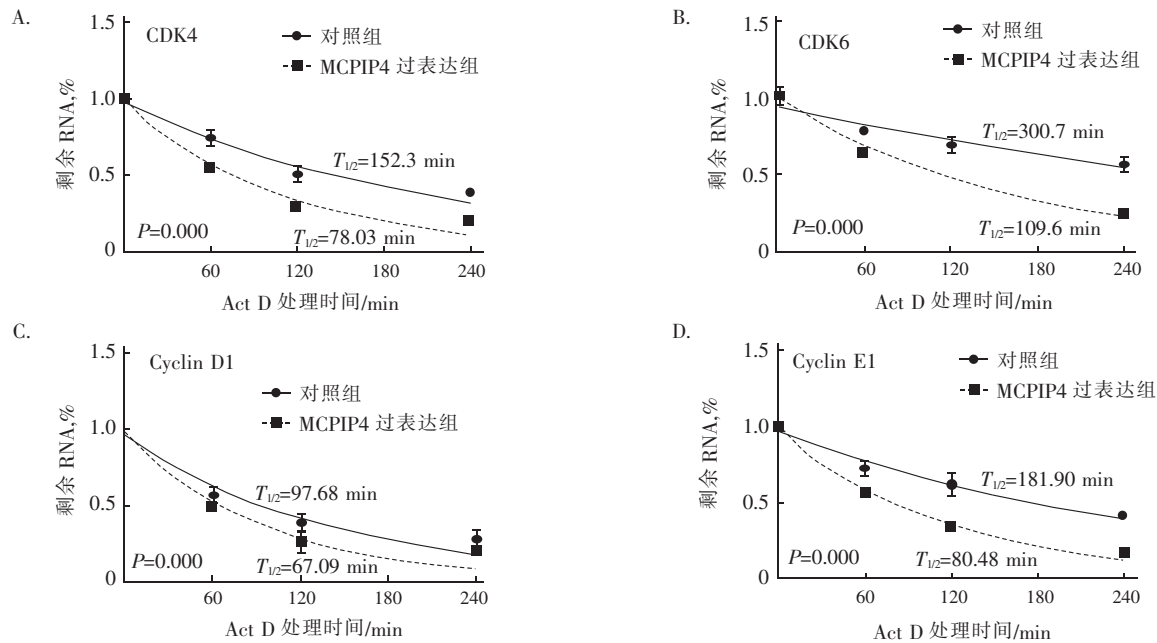
图 2 MTT 法检测甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 各组细胞增殖活性



注: A. 过表达 MCPIP4 的 TPC-1 细胞系细胞周期分析; B. TPC-1 细胞系中过表达 MCPIP4 与正常对照组不同细胞周期细胞百分比分析 (与对照组相比,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); C. 敲低 MCPIP4 的 TPC-1 细胞系细胞周期分析; D. TPC-1 细胞系中 MCPIP4 敲低组与正常对照组不同细胞周期细胞百分比分析 (与对照组相比,  $P < 0.05$ ); MCPIP4: 单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 4

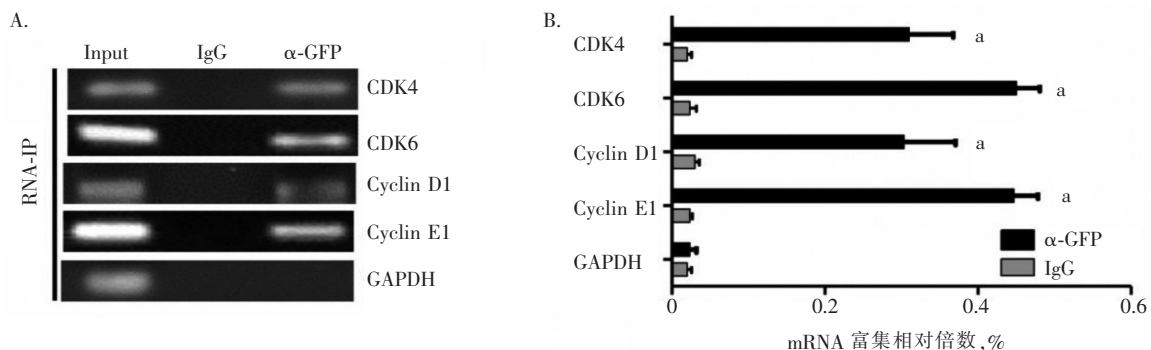
图 3 流式方法检测 MCPIP4 对甲状腺乳头状癌 TPC-1 细胞周期调节能力





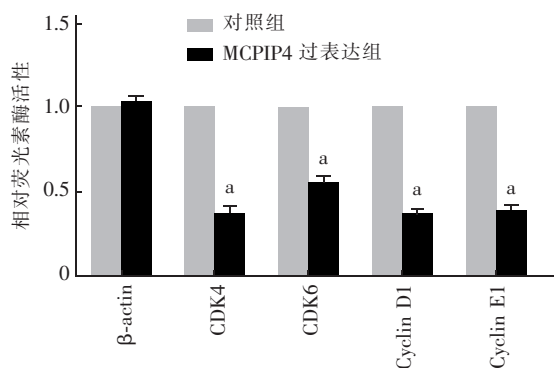
注: A.MCPIP4 过表达组和对照组 CDK4 mRNA 半衰期; B.MCPIP4 过表达组和对照组 CDK6 mRNA 半衰期; C.MCPIP4 过表达组和对照组 Cyclin D1 mRNA 半衰期; D.MCPIP4 过表达组和对照组 Cyclin E1 mRNA; MCPIP4 过表达组和对照组相比  $P<0.001$ ; MCPIP4: 单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 4; CDK: 细胞周期素依赖性激酶; Cyclin: 周期蛋白

图 4 qPCR 检测 MCPIP4 对细胞周期相关基因 mRNA 半衰期的影响



注: A.RNA-IP 试验 pull down 细胞周期相关 mRNAs RT-PCR 分析; B. 细胞周期相关 mRNAs 的定量富集分析; 与对照组 IgG 相比  $^aP<0.05$ ; CDK: 细胞周期素依赖性激酶; Cyclin: 周期蛋白

图 5 RNA-IP 检测各组中沉淀的细胞周期相关基因表达



注: 与对照组相比,  $^aP<0.05$ ; CDK: 细胞周期素依赖性激酶; Cyclin: 周期蛋白; MCPIP4: 单核细胞趋化蛋白诱导蛋白 4

图 6 报告子实验检测 MCPIP4 对甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 细胞周期基因 3'UTRs 的调节

MCPIP4 具有多种调节功能, 包括免疫调节、血管发生调控、miRNA 合成等<sup>[12]</sup>。MCPIP4 可调节多

个靶基因的 mRNA 稳定性, 比如 Bcl-2、BIRC3、BclA1 等从而参与肿瘤进展<sup>[9-11]</sup>。本研究利用 MTT 法检测 MCPIP4 对甲状腺乳头状癌 TPC-1 细胞增殖的影响, 发现 MCPIP4 诱导细胞周期停滞; MCPIP4 调控细胞周期停滞的机制显示, 该分子可直接靶向甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 细胞周期基因的 3'UTR 从而去稳定化其 mRNA 致使细胞周期停滞。

本研究从细胞水平上证明: 过表达 MCPIP4 可下调细胞周期促进基因 *CDK4*、*CDK6*、*Cyclin D1*、*Cyclin E1* mRNA 的表达水平及稳定性, 从而抑制甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 增殖并诱导细胞周期停滞。在体内实验及临床患者中, MCPIP4 与细胞周期相关基因表达水平的相关性仍值得进一步研究,

(下转第 95 页)

- 1325-1335. DOI:10.1001/jama.2015.2274.
- [3] 张瑞芳,王丽媛,郝金翠.老年高尿酸血症患者合并冠心病的风险评估及与冠脉病变的相关性[J].中国老年学杂志,2021,41(5):913-916. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.05.006.
  - [4] Mahalle N, Kulkarni MV, Garg MK, et al. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease[J]. J Cardiol, 2013, 61(4):289-294. DOI:10.1016/j.jjcc.2012.11.009.
  - [5] Rahimi-Sakak F, Maroofi M, Rahmani J, et al. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies of over a million participants[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1):218. DOI:10.1186/s12872-019-1215-z.
  - [6] Carnicelli AP, Clare R, Chiswell K, et al. Comparison of characteristics and outcomes of patients with heart failure with preserved ejection fraction with versus without hyperuricemia or gout[J]. Am J Cardiol, 2020, 127:64-72. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.04.026.
  - [7] Cheng TH, Lin JW, Chao HH, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts[J]. Int J Cardiol, 2010, 139(1):42-49. DOI:10.1016/j.ijcard.2008.09.004.
  - [8] Wang XD, Liu J, Zhang YC, et al. Correlation between the elevated uric acid levels and circulating renin-angiotensin-aldosterone system activation in patients with atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2021, 11(1):50-55. DOI:10.21037/cdt-20-830.
  - [9] Garcia JA, Incerpi EK. Factors and mechanisms involved in left ventricular hypertrophy and the anti-hypertrophic role of nitric oxide[J]. Arq Bras Cardiol, 2008, 90(6):409-416. DOI:10.1590/s0066-782x2008000600010.
  - [10] Park JH, Jin YM, Hwang S, et al. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development[J]. Nitric Oxide, 2013, 32:36-42. DOI:10.1016/j.niox.2013.04.003.
  - [11] Cheng TH, Lin JW, Chao HH, et al. Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts[J]. Int J Cardiol, 2010, 139(1):42-49. DOI:10.1016/j.ijcard.2008.09.004.
  - [12] Puranik R, Celermajer DS. Smoking and endothelial function[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2003, 45(6):443-458. DOI:10.1053/pcad.2003.YPCAD13.
  - [13] Liang WY, Liu WW, Xiang ML, et al. Serum uric acid level and left ventricular hypertrophy in elderly male patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016, 26(7):575-580. DOI:10.1016/j.numecd.2016.03.011.
  - [14] Zhang H, Ma Y, Cao R, et al. Soluble uric acid induces myocardial damage through activating the NLRP3 inflammasome[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(15):8849-8861. DOI:10.1111/jcmm.15523.
  - [15] Yamauchi Y, Fujita SI, Shibata K, et al. Is serum uric acid independently associated with left ventricular mass index, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide among female and male cardiac patients? [J]. Int Heart J, 2017, 58(4):562-569. DOI:10.1536/ihj.16-359.
  - [16] Sung KT, Lo CI, Lai YH, et al. Associations of serum uric acid level and gout with cardiac structure, function and sex differences from large scale asymptomatic Asians [J]. PLoS One, 2020, 15(7):e0236173. DOI:10.1371/journal.pone.0236173.

(收稿日期:2021-11-29)

(上接第 90 页)

另外, Silva 等<sup>[14]</sup>报道, MCPIP4 可作为一种表观遗传学标志物, 用来鉴定血液、唾液及精液等样本; 并有研究提示在晚期子宫内膜癌中 MCPIP4 可作为一个显著的预后因子<sup>[13]</sup>, 而 MCPIP4 在乳头状甲状腺癌中是否可作为特异性诊断和评价预后的临床标志物, 也值得进一步研究探讨。

综上所述, MCPIP4 在甲状腺乳头状癌细胞系 TPC-1 中发挥抑癌基因功能, 其可通过直接靶向 3'UTR 降解细胞周期促进基因的 mRNA, 是该分子发挥抑癌作用的机制之一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 杨蕾, 王宁. 甲状腺癌流行病学研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(8):744-748. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2014.08.021.
- [2] 董芬, 张彪, 单广良. 中国甲状腺癌的流行现状和影响因素[J]. 中国癌症杂志, 2016, (1):47-52. DOI:10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.
- [3] Glisovic T, Bachorik JL, Yong J, et al. RNA-binding proteins and post-transcriptional gene regulation [J]. FEBS Lett, 2008, 582(14):1977-1986. DOI:10.1016/j.febslet.2008.03.004.
- [4] Wurth L, Gebauer F. RNA-binding proteins, multifaceted translational regulators in cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1849(7):881-886. DOI:10.1016/j.bbgrm.2014.10.001.
- [5] Zhang MP, Zhang WS, Tan J, et al. Poly r(C) binding protein (PCBP) 1 expression is regulated at the post-translation level in thyroid carcinoma [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(2):708-714.
- [6] Allegri L, Mio C, Russo D, et al. Effects of HuR downregulation on anaplastic thyroid cancer cells [J]. Oncol Lett, 2018, 15(1):575-579. DOI:10.3892/ol.2017.7289.
- [7] Wang Y, He H, Liyanarachchi S, et al. The role of SMAD3 in the genetic predisposition to papillary thyroid carcinoma [J]. Genet Med, 2018, 20(9):927-935. DOI:10.1038/gim.2017.224.
- [8] Trojanowicz B, Brodauf L, Sekulla C, et al. The role of AUF1 in thyroid carcinoma progression [J]. Endor Relat Cancer, 2009, 16(3):857-871. DOI:10.1677/ERC-08-0234.
- [9] Wang M, Vikis HG, Wang Y, et al. Identification of a novel tumor suppressor gene p34 on human chromosome 6q25.1 [J]. Cancer Res, 2007, 67(1):93-99. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-2723.
- [10] Minagawa K, Yamamoto K, Nishikawa S, et al. Deregulation of a possible tumour suppressor gene, ZC3H12D, by translocation of ICK@ in transformed follicular lymphoma with t(2;6)(p12;q25) [J]. Br J Haematol, 2007, 139(1):161-163. DOI:10.1111/j.1365-2141.2007.06752.x.
- [11] Huang S, Qi D, Liang J, et al. The putative tumor suppressor Zc3h12d modulates toll-like receptor signaling in macrophages [J]. Cell Signal, 2012, 24(2):569-576. DOI:10.1016/j.cellsig.2011.10.011.
- [12] Huang WQ, Yi KH, Li Z, et al. DNA methylation profiling reveals the change of inflammation-associated ZC3H12D in leukoaraisosis [J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10:143. DOI:10.3389/fnagi.2018.00143.
- [13] Wakahashi S, Kawakami F, Wakahashi K, et al. Transformed follicular lymphoma (TFL) predicts outcome in advanced endometrial cancer [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(8):963-969. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-17-0762.
- [14] Silva DSBS, Antunes J, Balamurugan K, et al. Developmental validation studies of epigenetic DNA methylation markers for the detection of blood, semen and saliva samples [J]. Forensic Sci Int Gene, 2016, 23:55-63. DOI:10.1016/j.fsigen.2016.01.017.

(收稿日期:2021-06-05)