

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.11.011

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250721.1501.015\(2025-07-21\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250721.1501.015(2025-07-21))

PTTG3P/miR-146a-3p/PTTG1 通路在前列腺癌 去势抵抗中的作用*

黄盛权,贾 民,周 春,支 轶,李为兵[△]

(重庆医科大学附属第三医院泌尿外科,重庆 401120)

[摘要] **目的** 探讨垂体瘤转化假基因 3(PTTG3P)/微 RNA-146a-3p(miR-146a-3p)/垂体瘤转化基因 1(PTTG1)通路在前列腺癌(PCa)去势抵抗转化中的作用。**方法** qPCR 检测 PTTG3P 在雄激素依赖性 PCa 细胞 LNCaP 与去势抵抗性 PCa(CRPC)细胞 PC3、DU145,初治 PCa 组织与 CRPC 组织间的表达差异。构建过表达 PTTG3P 载体及 PTTG1 干扰载体(shPTTG1),转染 LNCaP 细胞,将细胞分为 LNCaP 组(对照)、LNCaP/PTTG3P 组(转染过表达 PTTG3P 载体)、LNCaP/PTTG3P/shPTTG 组(转染过表达 PTTG3P 载体+shPTTG),qPCR 检测细胞或组织 PTTG3P mRNA、miR-146a-3p 的表达水平;体外细胞存活实验检测各组 LNCaP 细胞生长状态;克隆形成实验检测各组 LNCaP 细胞成瘤能力;Western blot 检测各组 LNCaP 细胞 PTTG1 蛋白表达水平;为检测 PTTG3P/PTTG1 通路在 miR-146a-3p mimic 细胞系中的作用,利用 miR-146a-3p mimic 转染 LNCaP 细胞构建 miR-146a-3p mimic 细胞,在此基础上转染 PTTG3P 过表达质粒,构建 miR-146a-3p mimic+PTTG3P 细胞。荧光素酶报告实验验证 PTTG3P、miR-146a-3p 与 PTTG1 间的关系。**结果** 相较于雄激素依赖性 PCa 细胞 LNCaP 和初治 PCa 组织,PTTG3P mRNA 在 CRPC 细胞 PC3、DU145 和组织中表达水平更高($P<0.05$)。在去势条件下,LNCaP/PTTG3P 组的细胞存活率及克隆形成能力均较 LNCaP 组升高($P<0.05$);而 LNCaP/PTTG3P/shPTTG 组较 LNCaP/PTTG3P 组的细胞存活率及克隆形成能力均降低($P<0.05$);miR-146a-3p 在 CRPC 中表达低于初治 PCa 组织($P<0.05$)。过表达 miR-146a-3p 可抑制 LNCaP 细胞 PTTG1 表达,过表达 PTTG3P 可以逆转这一作用($P<0.05$)。**结论** 过表达 PTTG3P 可通过 miR-146a-3p/PTTG1 通路促进 PCa 向 CRPC 进展,其机制可能是 PTTG3P 通过竞争性结合 miR-146a-3p,上调 PTTG1 表达水平来实现。

[关键词] 垂体瘤转化假基因 3;miR-146a-3p;垂体肿瘤转化基因 1;激素依赖性前列腺癌;去势抵抗性前列腺癌

[中图法分类号] R737

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)11-2544-08

Role of the PTTG3P/miR-146a-3p/PTTG1 pathway in castration-resistant progression of prostate cancer*

HUANG Shengquan, JIA Min, ZHOU Chun, ZHI Yi, LI Weibing[△]

(Department of Urology, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of the pituitary tumor-transforming gene 3 (PTTG3P)/microRNA-146a-3p (miR-146a-3p)/pituitary tumor-transforming gene 1 (PTTG1) pathway in the castration-resistant transformation of prostate cancer (PCa). **Methods** Real-time quantitative PCR (qPCR) was used to detect the differences in PTTG3P mRNA expression between androgen-dependent PCa cells LNCaP and castration-resistant PCa (CRPC) cells PC3 and DU145, as well as between primary PCa tissues and CRPC tissues. PTTG3P overexpression vectors and PTTG1 interference vectors (shPTTG1) were constructed and transfected into LNCaP cells. The cells were divided into the LNCaP group (control), LNCaP/PTTG3P group (transfected with PTTG3P overexpression vector), and LNCaP/PTTG3P/shPTTG group (transfected with

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2021jcyj-msxmX0117、CSTB2022NSCQ-MSX0962);重庆市渝中区基础研究与前沿探索项目(20210126)。 [△] 通信作者,E-mail:650191@hospital.cqmu.edu.cn。

PTTG3P overexpression vector and shPTTG). Under castrated conditions, qPCR was used to detect the expression levels of PTTG3P mRNA and miR-146a-3p in each group of LNCaP cells. Cell viability assays in vitro were conducted to assess the growth status of each group of LNCaP cells, colony formation assays were performed to evaluate the tumorigenic ability of each group of LNCaP cells, and Western blotting was used to detect PTTG1 protein expression levels in each group of LNCaP cells. To investigate the role of miR-146a-3p in the PTTG3P/PTTG1 pathway, LNCaP cells were transfected with a miR-146a-3p mimic to establish a miR-146a-3p mimic cell line, and then transfected with the PTTG3P overexpression plasmid to create a miR-146a-3p mimic + PTTG3P cell line. A luciferase reporter assay was conducted to verify the relationship between miR-146a-3p and PTTG1. **Results** Compared with androgen-dependent PCa cells LNCaP and treatment-naïve PCa tissues, PTTG3P mRNA expression was higher in CRPC cells PC3, DU145, and tissues ($P < 0.05$). Under castration conditions, the cell viability and colony formation ability of the LNCaP/PTTG3P group were higher than those of the LNCaP group ($P < 0.05$); cell viability and colony formation ability in the LNCaP/PTTG3P/shPTTG group were lower than those in the LNCaP/PTTG3P group ($P < 0.05$); miR-146a-3p expression was lower in CRPC than in treatment-naïve PCa tissues ($P < 0.05$). Overexpression of miR-146a-3p inhibited PTTG1 expression in LNCaP cells, and overexpression of PTTG3P reversed this effect ($P < 0.05$). **Conclusion** Overexpression of PTTG3P promotes the progression of PCa to CRPC through the miR-146a-3p/PTTG1 pathway. The mechanism may involve PTTG3P competitively binding to miR-146a-3p, thereby upregulating PTTG1 expression.

[Key words] PTTG3P; miR-146a-3p; pituitary tumor-transforming gene 1; androgen-dependent prostate cancer; castration-resistant prostate cancer

前列腺癌 (prostatic cancer, PCa) 是全球男性第二大常见恶性肿瘤, 也是癌症相关死亡的主要原因之一^[1-3]。雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT) 用于治疗晚期 PCa 的理念提出已有 70 多年。尽管手术或药物去势治疗在多数患者中可暂时抑制肿瘤生长, 但其疗效具有时限性, 几乎所有患者最终会进展至致命阶段, 即去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 阶段^[4-6]。CRPC 的临床治疗面临重大挑战, 深入解析其复发生物学机制至关重要。

目前已知, ADT 耐药性的产生涉及多种机制, 包括: 雄激素受体 (androgen receptor, AR) 非依赖性通路的旁路激活, 去分化机制 [如 POU III 类同源框 2 (POU class 3 homeobox 2, BRN2) 介导的神经内分泌 PCa 转分化], 低雄激素水平下 AR 信号再激活, 前列腺癌干细胞 (prostate cancer stem cells, PCSCs) 的作用^[7-8]。然而, CRPC 的核心分子机制仍未被完全阐明。近年来, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 被发现可作为 PCa 的新型诊断标志物及 CRPC 的关键调控因子^[9-11], 但其在 CRPC 进展中的具体作用机制尚不明确。因此, 揭示 lncRNAs 在 CRPC 中的功能将为开发新型治疗策略提供理论依据。

垂体瘤转化假基因 3 (pituitary tumor-transfor-

ming 3 pseudogene, PTTG3P) 是垂体瘤转化基因 (pituitary tumor-transforming, PTTG) 家族成员之一, 与 PTTG1 及 PTTG2 具有高度同源性, 由 CHEN 等^[12]于 2000 年首次鉴定。已有研究表明, PTTG1 和 PTTG2 在多种肿瘤中发挥促癌作用^[13-15], 但 PTTG3P 的生物学功能长期被认为是“无功能假基因”^[16-17]。近期研究发现, PTTG3P 在胃癌患者中通过促进细胞增殖和侵袭成为不良预后的独立预测因子^[18]; 在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中, 其表达水平与肿瘤大小、TNM 分期及患者生存率明显相关, 过表达 PTTG3P 可增强肿瘤细胞的体外增殖迁移能力及体内成瘤转移潜能^[19]。然而, PTTG3P 在 PCa 中的作用尚未见报道。本研究首次系统探索 PTTG3P 在 CRPC 进展中的功能, 并进一步解析其通过调控 PTTG1 影响 PCa 去势抵抗转化的分子机制。

1 材料与方法

1.1 材料、仪器与试剂

采集本院泌尿外科留存的 10 例新鲜 CRPC 组织及 10 例原发性初治 PCa 组织标本为研究对象。所有标本保存于 $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温液氮环境, 供后续实验使用。人源激素依赖性 PCa 细胞 LNCaP 与 CRPC 细胞 PC3、DU145 购自美国典型培养物保藏中心; TRIzol 试剂、Lipofectamine2000 试剂盒购于美国 Invitrogen

公司; PrimeScriptRT 试剂盒和 SYBR Green real time PCR 试剂盒购自日本 TaKaRa 公司; PTTG3P 过表达质粒购自上海吉玛制药技术有限公司。PT-TG1(1:3 000), β -actin(1:3 000)一抗购自美国 Abcam 公司; Apollo 染液、Giemsa 染液购自广州市锐博生物科技有限公司; 双荧光素酶活性检测试剂盒和转染试剂购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。1.0、2.5、5.0 μ mol/L 比卡鲁胺购自美国 Sigma-Aldrich Corporation 公司。本研究已通过重庆医科大学伦理审查委员会批准(审批号:2020.04.01)。

1.2 方法

1.2.1 细胞转染与分组

为探究 PTTG3P 在 CRPC 进展中的作用,本研究通过重组慢病毒感染构建 PTTG3P 过表达的 LNCaP 稳定转染细胞系,命名为 LNCaP/PTTG3P 组;另将 LNCaP/PTTG3P 组细胞用靶向 PTTG1 的互补 shRNA 进行处理,命名为 LNCaP/PTTG3P/shPTTG1 组。以父本 LNCaP 细胞为对照(LNCaP 组)。

1.2.2 qPCR

使用 TRIzol 试剂(美国 Invitrogen 公司)提取组织或细胞总 RNA, PrimeScriptRT 试剂盒经反转录合成 cDNA。PCR 反应引物序列如下, PTTG3P: 正向 5'-AAA CGA AGA ACC AGG CAT CCT T-3', 反向 5'-GGG AGC ATC GAA TGT TTT GCC-3'; GAPDH: 正向 5'-CGC TGA GTA CGT CGT GGA GTC-3', 反向 5'-GCT GAT GAT CTT GAG GCT GTT GTC-3'; miR-146a-3p 正向 5'-TGG AGA AGC AGG GCA CGT G-3', 反向 5'-GTG CAG GGT CCG AGG T-3'; U6: 正向 5'-CTC GCC TTC GGC AGC ACA-3', 反向 5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。采用 SYBR Green real time PCR 试剂于 StepOne-Plus qPCR 仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)进行扩增。反应程序:95 $^{\circ}$ C 预变性 1 min;95 $^{\circ}$ C 变性 15 s,60 $^{\circ}$ C 退火 15 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 45 s,共 40 个循环。设置无模板阴性对照, PTTG3P 以 GAPDH 为内参基因,miR-164-3p 以 U6 为内参基因标准化目的基因表达水平。

1.2.3 体外细胞存活实验

将细胞以 1×10^5 /孔的密度接种于 12 孔板,使用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基常规培养 24 h 后,换用含梯度浓度比卡鲁胺(1.0、2.5、5.0 μ mol/L)的培养基处理。48 h 后胰酶消化计数活细胞。

1.2.4 克隆形成实验

将细胞以等密度(1 000/孔)接种于 6 孔板,分别使用含 5.0 μ mol/L 比卡鲁胺的完全培养基或含 10%

去雄激素血清(美国 Gibco 公司)的培养基连续培养 14 d(每 7 天换液 1 次)。实验结束后,PBS 洗涤细胞,0.5% 结晶紫+4% 多聚甲醛溶液染色 30 min,计数 > 50 个细胞的克隆团。

1.2.5 蛋白免疫印迹(Western blot)

使用含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液裂解细胞,取等量蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)分离后转印至聚偏氟乙烯膜(德国 Merck Millipore 公司)。膜片经含 5% 脱脂奶粉(经含 0.1% Tween-20 的 PBST 溶解)室温封闭 2 h 后,4 $^{\circ}$ C 孵育一抗(PTTG1、 β -actin)过夜。随后于 37 $^{\circ}$ C 与辣根过氧化物酶标记的二抗孵育 1 h,采用 Image Quant LAS-4000 生物成像系统(瑞典通用电气医疗集团)显影分析膜上条带灰度值,以 β -actin 为内参。

1.2.6 荧光素酶报告实验

将野生型 PTTG1 3'-UTR 报告载体(pISO-PTTG1)或突变型报告质粒(pISO-mutPTTG1)与海肾荧光素酶对照质粒(pRL-TK)共转染至 96 孔板的 LNCaP 细胞,同时加入 miR-146a-3p mimics 或阴性对照(广州市锐博生物科技有限公司)。转染 24 h 后,使用双荧光素酶检测系统(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)测定萤火虫/海肾荧光素酶活性比值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析或 Student's *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PTTG3P mRNA 表达水平在 CRPC 细胞及组织中升高

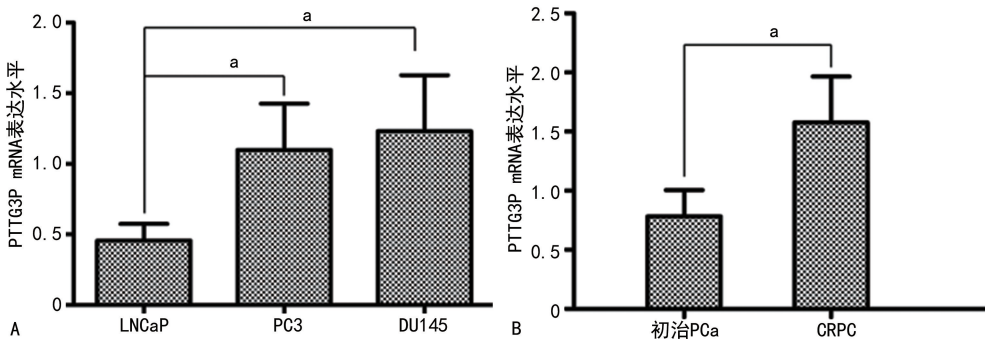
与 LNCaP 细胞比较,PC3 和 DU145 细胞中 PTTG3P mRNA 表达水平升高($P < 0.05$),见图 1A。进一步检测 10 例 CRPC 患者及 10 例初治 PCa 患者的癌组织标本,发现与初治 PCa 组织比较,CRPC 组织中 PTTG3P mRNA 表达水平明显升高($P < 0.05$),图 1B。

2.2 过表达 PTTG3P 增强 LNCaP 细胞对雄激素剥夺的抵抗

qPCR 结果表明 LNCaP/PTTG3P 组 PTTG3P mRNA 表达水平高于 LNCaP 组,证实 PTTG3P mRNA 在稳定转染细胞中成功过表达,见图 2A。体外存活实验结果表明,随着比卡鲁胺浓度升高,两组细胞存活率均逐渐降低;但各浓度比卡鲁胺的 LNCaP/PTTG3P 组细胞存活率均高于 LNCaP 组,见图 2B。

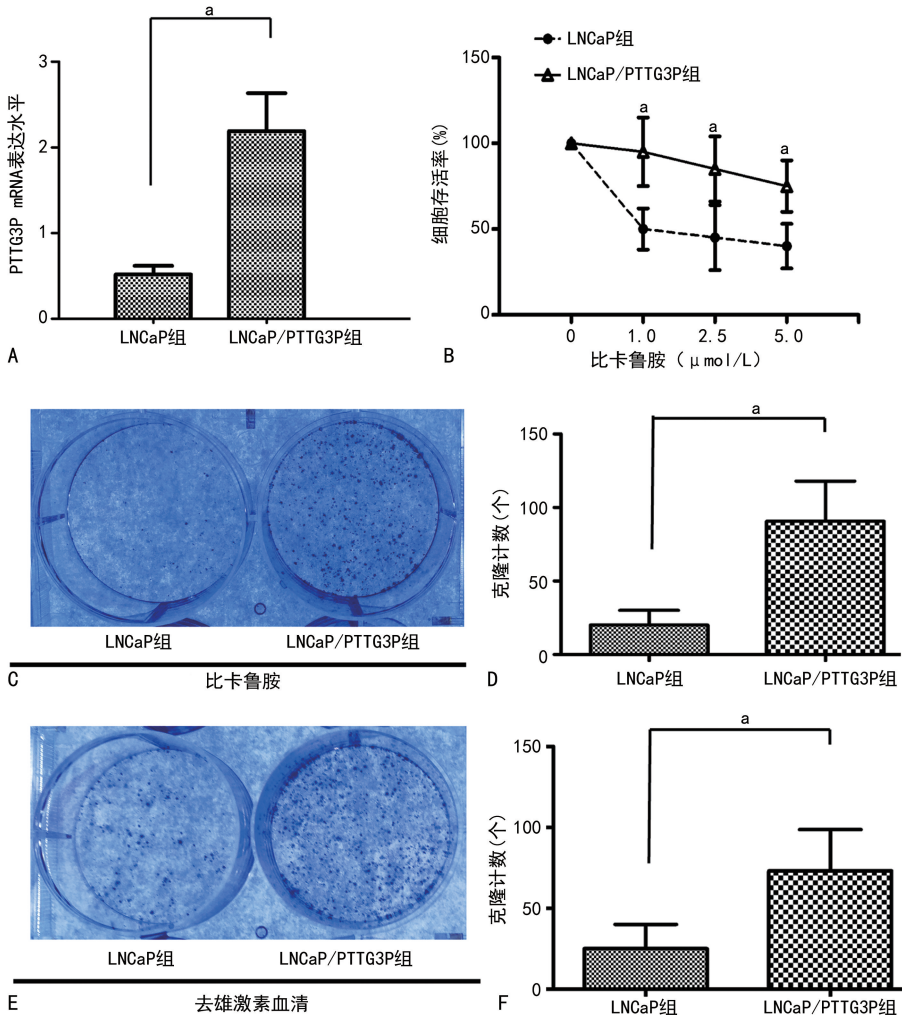
克隆形成实验结果表明,在 5.0 $\mu\text{mol/L}$ 比卡鲁胺或去雄激素血清处理下,LNCaP/PTTG3P 组细胞克隆

数明显多于 LNCaP 组,见图 2C~F。



A:qPCR 检测 PTTG3P mRNA 表达水平在 LNCaP、PC3、DU145 细胞中的比较;B:qPCR 检测 PTTG3P mRNA 在初治 PCa 组织和 CRPC 组织中的表达水平比较;^a: $P<0.05$ 。

图 1 PTTG3P mRNA 在 CRPC 和非 CRPC 细胞及组织中的表达水平比较



A:qPCR 验证 LNCaP/PTTG3P 稳定转染细胞中 PTTG3P mRNA 成功过表达;B:梯度浓度比卡鲁胺处理 LNCaP 细胞后的体外细胞存活实验定量分析;C~F:比卡鲁胺或去雄激素血清处理 LNCaP 细胞后的细胞克隆形成实验及定量分析;^a: $P<0.05$,与 LNCaP 组比较。

图 2 PTTG3P 过表达诱导 LNCaP 细胞抵抗雄激素剥夺

2.3 PTTG3P 通过 PTTG1 依赖性机制促进 PCa 细胞雄激素剥夺抵抗

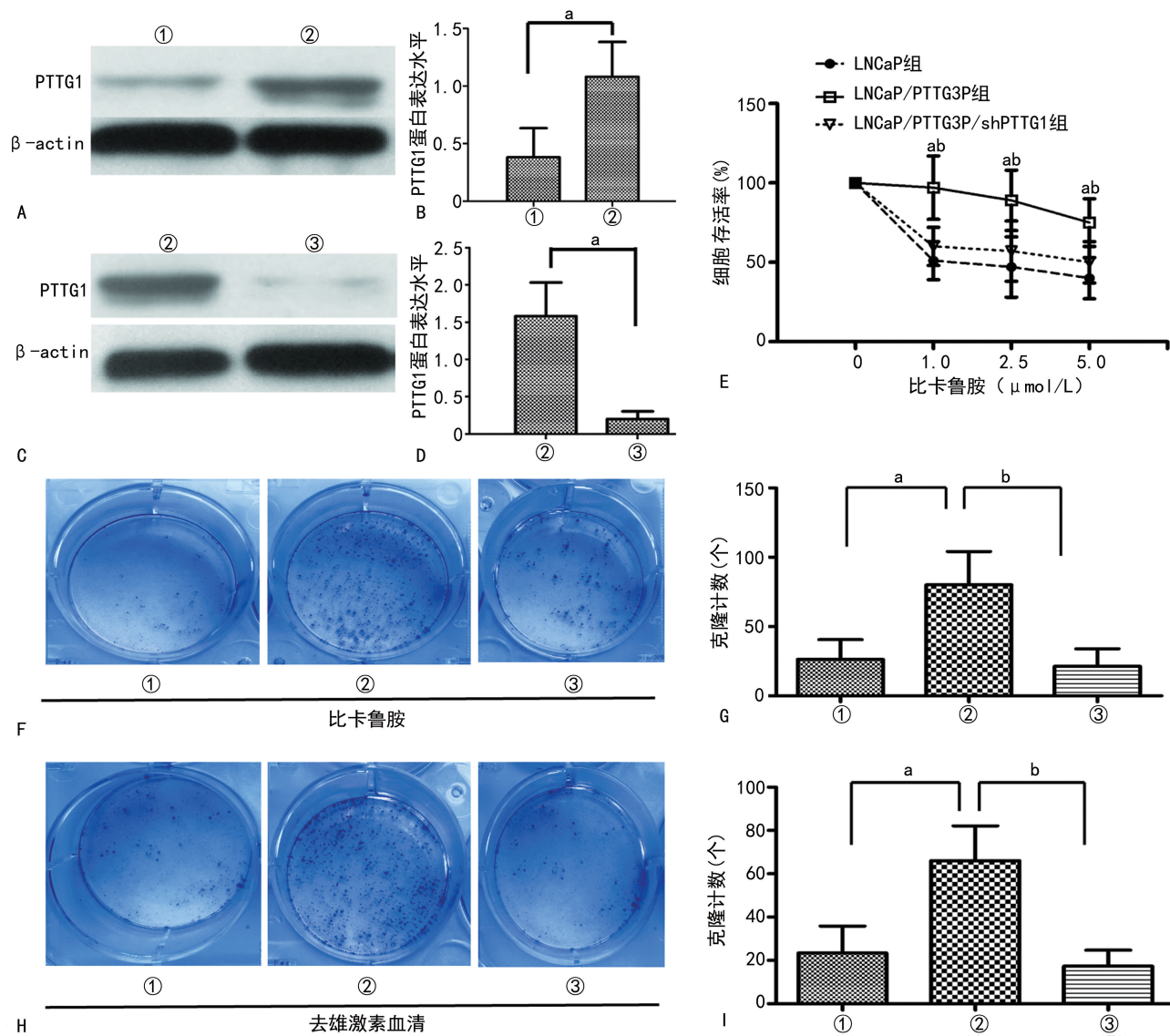
Western blot 结果显示:LNCaP/PTTG3P 组 PTTG1 蛋白表达水平较 LNCaP 组升高,LNCaP/

PTTG3P/shPTTG1 组 PTTG1 蛋白表达水平较 LNCaP/PTTG3P 组降低,见图 3A、B。在 LNCaP/PTTG3P 细胞中转染 shPTTG1 后,PTTG1 蛋白表达水平受抑制,见图 3C、D。体外存活实验结果显示,加入

1.0、2.5、5.0 $\mu\text{mol/L}$ 比卡鲁胺, LNCaP/PTTG3P/shPTTG 组细胞存活率较 LNCaP/PTTG3P 组明显下降($P<0.05$), 恢复至接近 LNCaP 组的水平, 见图 3E, 说明干扰 PTTG1 表达逆转了 PTTG3P 介导的细胞存活率升高的优势。克隆形成实验结果表明, LNCaP/PTTG3P 组细胞克隆数较 LNCaP 组升高, LNCaP/PTTG3P/shPTTG 组细胞克隆数较 LNCaP/PTTG3P 组降低($P<0.05$), 见图 3F~I, 说明干扰 PTTG1 表达逆转了 PTTG3P 介导的克隆形成数增多的优势。

2.4 PTTG3P 通过吸附 miR-146a-3p 解除其对 PT-

TG1 的抑制
CRPC 组织及 PC3、DU145 细胞中 miR-146a-3p 表达水平分别明显低于初治 PCa 组织及 LNCaP 细胞, 见图 4A、B。Western blot 结果显示, 过表达 miR-146a-3p 可抑制 LNCaP 细胞中 PTTG1 蛋白的表达, 而 PTTG3P 过表达可逆转该效应, 见图 4C、D。荧光素酶报告实验显示, miR-146a-3p 可特异性抑制含 PTTG1 野生型 3'-UTR 报告载体的荧光素酶活性(下降约 60%), 而 PTTG3P 共表达可部分恢复其活性; 突变型 3'-UTR 报告载体荧光素酶活性不受影响, 见图 4E、F。



A、B: Western blot 证实过表达 PTTG3P 明显上调 LNCaP 细胞中 PTTG1 蛋白表达水平; C、D: Western blot 证实 shPTTG1 可有效敲低 LNCaP/PTTG3P 细胞中 PTTG1 蛋白表达; E: 体外细胞存活实验证实干扰 PTTG1 表达后, LNCaP/PTTG3P/shPTTG1 组细胞对比卡鲁胺(1.0、2.5、5.0 $\mu\text{mol/L}$)的敏感性恢复至接近 LNCaP 组水平; F~I: 克隆形成实验; 5 $\mu\text{mol/L}$ 比卡鲁胺或去雄激素血清使 LNCaP/PTTG3P/shPTTG1 组细胞的克隆形成能力明显低于 LNCaP/PTTG3P 组, 恢复至 LNCaP 组水平; ①: LNCaP 组; ②: LNCaP/PTTG3P 组; ③: LNCaP/PTTG3P/shPTTG1 组; ^a: $P<0.05$, 与 LNCaP 组比较; ^b: $P<0.05$, 与 LNCaP/PTTG3P/shPTTG1 组比较。

图 3 敲低 PTTG1 逆转 PTTG3P 介导的雄性激素剥夺抵抗效应

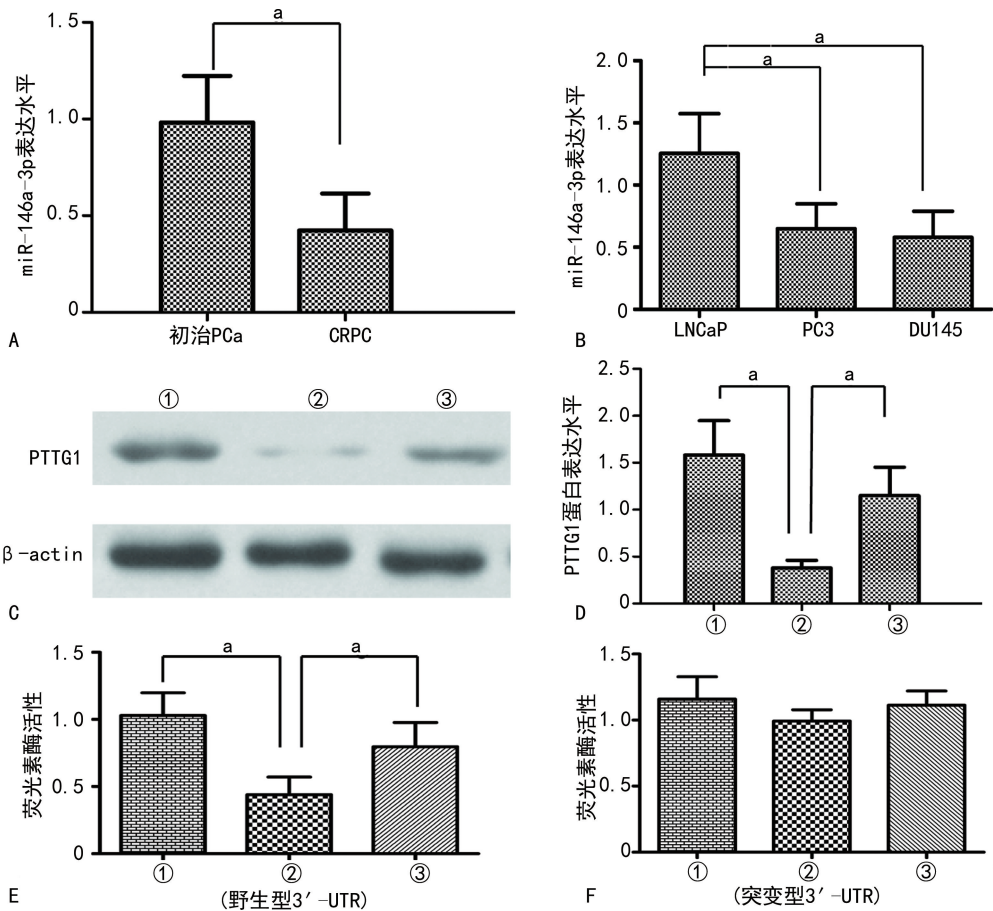


图4 PTTG3P通过竞争性结合miR-146a-3p调控PTTG1表达

3 讨论

PTTG3P作为促癌lncRNAs,在多种肿瘤进展中的作用已获广泛证实,但其在PCa中的功能机制尚不明确。本研究发现:相较于雄激素依赖性PCa细胞系LNCaP及初治PCa组织,CRPC细胞系PC3、DU145及CRPC组织中PTTG3P表达水平上调;过表达PTTG3P可明显增强LNCaP细胞在雄激素剥夺下的存活率、克隆形成能力。机制层面揭示,PTTG3P作为miRNA“吸附海绵”,竞争性结合miR-146a-3p,抑制miR-146a-3p和PTTG1的结合,进而上调PTTG1表达水平,从而驱动CRPC进展。这些结果表明PTTG3P通过调控PTTG1促进PCa细胞雄激素剥夺抵抗效应,提示其可能成为CRPC基因治疗的潜在靶点。

CRPC作为PCa治疗的关键瓶颈,阐明其发生机制至关重要。目前主流观点认为AR再激活是主要机制^[20-21],但近年研究发现肿瘤干细胞及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)亦发挥重要作用^[22-23]。作者前期工作发现,作为IL-6/信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activa-

tor of transcription 3, STAT3)通路下游靶基因,PTTG1可通过诱导EMT及增强PCSCs特性促进雄激素剥夺抵抗效应^[24];但阻断IL-6/STAT3通路对PTTG1的调控效果有限,提示CRPC中PTTG1表达可能受其他通路调控。

PTTG3P于2000年首次被报道,定位于8q13.1染色体,与人垂体肿瘤转化基因(human pituitary tumor-transforming gene, hPTTG)基因高度同源但无蛋白编码功能^[12]。传统观点认为假基因无生物学功能,但近年研究发现其可作为新型调控性lncRNAs参与病理生理过程^[25]。在胃癌中,PTTG3P高表达与患者不良预后明显相关^[18];肝癌中PTTG3P不仅与临床分期呈负相关,其过表达还可促进肿瘤形成与转移^[19]。本研究结果表明,CRPC中PTTG3P表达水平明显升高,且其过表达可诱导雄激素依赖性PCa细胞产生雄激素剥夺抵抗效应,提示PTTG3P具有促进PCa恶性进展的功能。

研究表明,假基因可通过调控亲本基因表达参与疾病进程。例如:PTENP1通过稳定第10号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(phosphatase and

tensin homolog deleted on chromosome Ten, PTEN) mRNA 抑制肿瘤发生^[26]; 肿瘤抑制候选基因 2 假基因 (tumor suppressor candidate 2 pseudogene, TUSC2P) 通过上调肿瘤抑制候选基因 2 (tumor suppressor candidate 2, TUSC2) 抑制食管鳞癌进展^[27]。在肝癌中, PTTG3P 可通过上调亲本基因 PTTG1 促进细胞增殖、抑制凋亡并诱导 EMT^[19]。本研究发现, PTTG3P 过表达可明显上调 LNCaP 细胞 PTTG1 表达水平, 而敲低 PTTG1 表达, 可逆转 PTTG3P 介导的雄性激素剥夺抵抗效应, 证实 PTTG3P 通过 PTTG1 依赖性机制发挥作用。

miR-146a-3p (定位于 5 号染色体) 在众多癌症中均表现抑癌功能^[28-29]; 在甲状腺癌中靶向 Piwi 样 RNA 介导的基因沉默 2 (Piwi like RNA-mediated gene silencing 2, PIWIL2) 抑制肿瘤生长^[30]; 在 PCa 中靶向凋亡蛋白酶激活因子-1 (apoptotic protease-activating factor-1, Apaf-1) 抑制肿瘤进展^[31]; 在膀胱癌中通过抑制 PTTG1 延缓肿瘤进展^[32]。本研究发现, 与初治 PCa 组织 LNCaP 细胞比较, CRPC 组织及 PC3、DU145 细胞中 miR-146a-3p 表达水平明显降低, 且其可特异性抑制 PTTG1 的表达, 而 PTTG3P 过表达可逆转该效应。进一步机制研究表明, PTTG3P 作为内源性竞争 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNA) 通过吸附 miR-146a-3p 解除其对 PTTG1 mRNA 的抑制作用, 该调控模式与子宫内膜癌中 NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 K 反义 RNA1 (NOP2/Sun RNA methyltransferase family member K antisense 1, NIFK-AS1)/miR-146a-3p/Notch 同源蛋白 1 (Notch homolog 1, Notch1) 通路^[33]及非小细胞肺癌中小核仁 RNA 宿主基因 16 (small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16)/miR-146a-3p 通路调控网络^[34]具有相似性。

综上所述, 本研究发现 lncRNA PTTG3P 通过 ceRNA 机制吸附 miR-146a-3p, 解除其对 PTTG1 的转录后抑制, 进而促进 PCa 细胞雄性激素剥夺抵抗效应。PTTG3P/miR-146a-3p/PTTG1 通路的发现为 CRPC 治疗提供了新靶点。

参考文献

- [1] COOPERBERG M R, BRAUN A E, BERLIN A, et al. When is prostate cancer really cancer? [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2025, 117(3): 402-405.
- [2] WILSON T K, ZISHIRI O T. Prostate cancer: a review of genetics, current biomarkers and personalised treatments [J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2024, 7(10): e70016.
- [3] KULAC I, ROUDIER M P, HAFFNER M C. Molecular pathology of prostate cancer [J]. *Clin Lab Med*, 2024, 44(2): 161-180.
- [4] MOUL J W. The changing face of castrate resistant prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2025, 28(3): 535-536.
- [5] NINDRA U, LIN P, BECKER T, et al. Current state of theranostics in metastatic castrate-resistant prostate cancer [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2024, 68(4): 412-420.
- [6] KULASEGARAN T, OLIVEIRA N. Metastatic castration-resistant prostate cancer: advances in treatment and symptom management [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, 25(7): 914-931.
- [7] PORNOUR M, JEON H, RYU H, et al. USP11 promotes prostate cancer progression by up-regulating AR and c-Myc activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(31): e2403331121.
- [8] QIN J, LIU X, LAFFIN B, et al. The PSA(-/lo) prostate cancer cell population harbors self-renewing long-term tumor-propagating cells that resist castration [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(5): 556-569.
- [9] CHEN S, WENG M, LIN R, et al. The inhibition effect of psoralen on prostate cancer PC3 cells via down-regulation of long non-coding RNA ENST00000510619 [J]. *Transl Androl Urol*, 2024, 13(10): 2294-2306.
- [10] WU Y, CHENG S, ZHANG T, et al. A novel lncRNA FLJ promotes castration resistance in prostate cancer through AR mediated autophagy [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 255.
- [11] CHEN K, ZHANG Y, LI C, et al. Clinical value of molecular subtypes identification based on anoikis-related lncRNAs in castration-resistant prostate cancer [J]. *Cell Signal*, 2024, 117: 111104.
- [12] CHEN L, PURI R, LEFKOWITZ E J, et al. Identification of the human pituitary tumor transforming gene (hPTTG) family: molecular structure, expression, and chromosomal localization [J]. *Gene*, 2000, 248(1/2): 41-50.
- [13] PARK S, LEE S S, KIM S, et al. The PTTG1/VASP axis promotes oral squamous cell carcinoma metastasis by modulating focal adhesion and actin filaments [J]. *Mol Oncol*, 2025, 19(5): 1517-1531.
- [14] RAKOCZY K, SZYMAŃSKA N, STECKO J, et al. The role of RAC2 and PTTG1 in cancer biology [J]. *Cells*, 2025, 14(5).
- [15] ZHANG H, CHANG Z, WANG C, et al. SKA3/PTTG1/c-MYC signal loop drives the progression of colorectal cancer [J]. *Clin Transl Med*,

- 2024,14(6):e1730.
- [16] WANG J, HE X, YAO Q, et al. LncRNA PT-TG3P promotes tumorigenesis and metastasis of NSCLC by binding with ILF3 to maintain mRNA stability and form a positive feedback loop with E2F1[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 19(13):4291-4310.
- [17] BI M, SHI J, ZHAO Y. LncRNA PTTG3P induced aberrant glycosylated IgA1 production and B cell growth in IgA nephropathy[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(40):56606-56614.
- [18] WENG W, NI S, WANG Y, et al. PTTG3P promotes gastric tumour cell proliferation and invasion and is an indicator of poor prognosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12):3360-3371.
- [19] HUANG J L, CAO S W, OU Q S, et al. The long non-coding RNA PTTG3P promotes cell growth and metastasis via up-regulating PT-TG1 and activating PI3K/Akt signaling in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):93.
- [20] HAN D, LABAF M, ZHAO Y, et al. Androgen receptor splice variants drive castration-resistant prostate cancer metastasis by activating distinct transcriptional programs[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(11):e168649.
- [21] ZHANG Y, MING A, WANG J, et al. PROTACs targeting androgen receptor signaling: potential therapeutic agents for castration-resistant prostate cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 205:107234.
- [22] LÓPEZ-MONCADA F, CASTELLÓN E A, CONTRERAS H R. The transcription factors zeb1 and snail induce cell malignancy and cancer stem cell phenotype in prostate cells, increasing androgen synthesis capacity and therapy resistance [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1393:51-64.
- [23] LEE J E, LIM Y H, KIM J H. UCH-L1 and UCH-L3 regulate the cancer stem cell-like properties through PI3K/Akt signaling pathway in prostate cancer cells [J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2021, 25(5):312-322.
- [24] HUANG S, LIU Q, LIAO Q, et al. Interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 promotes prostate cancer resistance to androgen deprivation therapy via regulating pituitary tumor transforming gene 1 expression [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(3):678-687.
- [25] CHEN B, WANG C, ZHANG J, et al. New insights into long noncoding RNAs and pseudogenes in prognosis of renal cell carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18:157.
- [26] ZHANG R, GUO Y, MA Z, et al. Long non-coding RNA PTENP1 functions as a ceRNA to modulate PTEN level by decoying miR-106b and miR-93 in gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16):26079-26089.
- [27] 尹俊, 谭黎杰. 局部晚期食管鳞癌新辅助免疫治疗的研究进展[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(10):1290-1294.
- [28] WAN H, GAO X, YANG Z, et al. Exosomal circMFN2 enhances the progression of pituitary adenoma via the miR-146a-3p/TRAF6/NF- κ B pathway [J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2025, 86(2):135-147.
- [29] LU X, ZHU Q, DU H, et al. Correction: PIWIL2 restrains the progression of thyroid cancer via interaction with miR-146a-3p [J]. *BMC Endocr Disord*, 2024, 24(1):255.
- [30] LU X, ZHU Q, DU H, et al. PIWIL2 restrains the progression of thyroid cancer via interaction with miR-146a-3p [J]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23(1):184.
- [31] WANG N, LI R, JIA H, et al. Apaf-1 interacting protein, a new target of microRNA-146a-3p, promotes prostate cancer cell development via the ERK1/2 pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(7):1156-1168.
- [32] XIANG W, WU X, HUANG C, et al. PTTG1 regulated by miR-146a-3p promotes bladder cancer migration, invasion, metastasis and growth[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1):664-678.
- [33] ZHOU Y, ZHAO W, MAO L, et al. Long non-coding RNA NIFK-AS1 inhibits M2 polarization of macrophages in endometrial cancer through targeting miR-146a[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 104:25-33.
- [34] HAN W, DU X, LIU M, et al. Increased expression of long non-coding RNA SNHG16 correlates with tumor progression and poor prognosis in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121:270-278.