

Molecular Mechanism of MicroRNA-16 Inhibiting the Proliferation and Invasion of Glioma Cells Through Targeted Regulation of COX2

Xiao Dong ZOU ¹, Yu Qiang LU ¹, Xin JIN ¹, Qian ZANG ²,
Li YU ³, Qun Ying CHEN ³, Kong Li HUANG ³*

¹ Internal Medicine-Neurology, Zhejiang Tongde Hospital, Hangzhou,
Zhejiang 310012, China

² Hangzhou Xixi Hospital Affiliated to Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine,
Hangzhou, Zhejiang, 310023, China

³ Department of Nursing, Nanxun District Shuanglin people's Hospital of Huzhou City,
Huzhou, Zhejiang, 313012, China

SUMMARY. Small non-coding RNAs, microRNAs (miRNA), inhibit the translation or accelerate the degradation of message RNA (mRNA) by targeting the 3'-untranslated region (3'-UTR) in regulating growth and survival through gene suppression. Deregulated miRNA expression contributes to disease progression in several cancer types, including glioma. In this study, we defined the expression and function of MicroRNA-16, which we found to be downregulated in glioma samples and glioma cells by qRT-PCR. Following the transfection of miR-149mimics into LN229 and U251 cells, the high expression of miR-149 could inhibit proliferation and invasion of glioma cells. However, the advanced effects of miR-149mimics on the invasion and proliferation of glioma cells were reversed by the overexpression of COX2. Using computational and expression analysis, COX2 was identified as a candidate target of MicroRNA-16. Reporter assay with 3'UTR of COX2 cloned downstream of the luciferase gene showed reduced luciferase activity in the presence of MicroRNA-16. Additional, MicroRNA-16 decreases COX2 mRNA stability. All of these results providing strong evidence that MicroRNA-16 was a direct regulator of COX2. Expression analysis further revealed that COX2 was elevated in glioma tissues and its expression demonstrated a negative correlation with the expression of miR-128. This finding may offer a new potential therapeutic strategy for the treatment of glioma.

RESUMEN. Los pequeños ARN no codificantes, los microARN (miARN), inhiben la traducción o aceleran la degradación del ARN mensaje (ARNm) al apuntar a la región 3'-no traducida (3'-UTR) para regular el crecimiento y la supervivencia mediante la supresión genética. La expresión desregulada de miARN contribuye a la progresión de la enfermedad en varios tipos de cáncer, incluido el glioma. En este estudio, definimos la expresión y función del MicroRNA-16, que encontramos que está regulado negativamente en muestras de glioma y células de glioma mediante qRT-PCR. Tras la transfección de imitadores de miR-149 en células LN229 y U251, la alta expresión de miR-149 podría inhibir la proliferación y la invasión de células de glioma. Sin embargo, los efectos avanzados de los imitadores de miR-149 sobre la invasión y proliferación de células de glioma se revirtieron mediante la sobreexpresión de COX2. Mediante análisis computacional y de expresión, se identificó a la COX2 como un objetivo candidato de MicroRNA-16. El ensayo informador con 3'UTR de COX2 clonado aguas abajo del gen de luciferasa mostró una actividad de luciferasa reducida en presencia de MicroARN-16. Además, el microARN-16 disminuye la estabilidad del ARNm de COX2. Todos estos resultados proporcionan pruebas sólidas de que el MicroRNA-16 era un regulador directo de la COX2. El análisis de expresión reveló además que la COX2 estaba elevada en los tejidos del glioma y su expresión demostró una correlación negativa con la expresión de miR-128. Este hallazgo puede ofrecer una nueva estrategia terapéutica potencial para el tratamiento del glioma.

KEY WORDS: COX2, glioma, invasion, microRNA-16, proliferation

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: Yxia20001@outlook.com