

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.001

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.001>

· 论著 ·

MiR-139-5p通过靶向NFAT抑制卵巢癌SKOV3细胞的生长、集落形成、侵袭和迁移

朱军义¹, 郭哲¹, 王双双¹, 邓巧子²

(1. 南阳市中心医院妇科一病区, 河南 南阳 473000; 2. 河南科技大学第一附属医院新区医院妇产科, 河南 洛阳 471000)

[摘要] 目的: 探究miR-139-5p对卵巢癌SKOV3细胞的生长、集落形成、侵袭能力以及迁移能力的影响及其机制。方法: 采用qRT-PCR检测卵巢癌患者癌组织和卵巢癌细胞SKOV3中miR-139-5p表达情况。MiR-139-5p mimic转染SKOV3细胞, WST比色实验、集落形成实验和Transwell实验分别检测细胞的活性、集落形成、侵袭和迁移能力。采用TargetScan在线软件筛选miR-139-5p的潜在靶基因NFAT, 并进一步验证。结果: MiR-139-5p在卵巢癌组织和SKOV3细胞中表达异常降低。MiR-139-5p过表达显著抑制SKOV3细胞的生长、集落形成、迁移及侵袭能力。NFAT是miR-139-5p的靶基因。过表达NFAT能逆转miR-139-5p过表达对SKOV3细胞集落形成、侵袭能力以及迁移能力与侵袭的抑制作用。结论: MiR-139-5p通过抑制靶基因NFAT来抑制卵巢癌SKOV3细胞的生长、集落形成、侵袭和迁移能力。

[关键词] miR-139-5p; NFAT; 卵巢癌; 生长; 转移

MiR-139-5p inhibits the growth, colony formation, invasion and migration of ovarian cancer SKOV3 cells by targeting NFAT

ZHU Junyi¹, GUO Zhe¹, WANG Shuangshuang¹, DENG Qiaozi²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanyang City Center Hospital, Nanyang Henan 473000; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang Henan 471000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effects of miR-139-5p on the growth, cell colony formation, invasion and migration ability of ovarian cancer SKOV3 cells and its mechanism. **Methods:** qRT-PCR was used to detect the expressions of miR-139-5p in ovarian cancer tissues and ovarian cancer cells SKOV3. miR-139-5p mimic was transfected into SKOV3 cells, cell viability, cell colony formation, invasion and migration were detected by WST colorimetric assay, colony formation assay and Transwell assay, respectively. TargetScan online software was used to screen the potential target NFAT of miR-139-5p, and further verify. **Results:** MiR-139-5p expression were abnormally

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-14

通信作者 (Corresponding author): 邓巧子, Email: 976275778@qq.com

基金项目 (Foundation item): 洛阳市应用技术研究及开发基金项目 (1201052A-2)。This work was supported by the Luoyang Applied Technology Research and Development Fund Project, China (1201052A-2).

decreased in human ovarian cancer tissues and SKOV3 cells. MiRNA-139-5p overexpression significantly reduced the growth, cell colony formation, migration and invasion of SKOV3 cells. NFAT was a target gene for miR-139-5p. Overexpression of NFAT could reverse the inhibition of miR-139-5p overexpression on SKOV3 cell colony formation, invasion ability, invasion and migration. **Conclusion:** MiR-139-5p inhibits the growth, cell colony formation, invasion and migration of ovarian cancer SKOV3 cells by targeting NFAT.

Keywords miR-139-5p; NFAT; ovarian cancer; growth; metastasis

卵巢癌是最致命的妇科恶性肿瘤之一, 5年生存率仅为30%^[1-2]。大多数卵巢癌患者早期无明显的临床症状, 确诊时已是中晚期^[3]。随着医疗技术的进步, 虽然卵巢癌患者的生活质量已明显改善, 但其病死率仍居高不下^[4]。迫切需要科研人员研究其发病机制及治疗措施。

微小RNA(miRNA)通过转录后调控靶基因的表达参与肿瘤细胞的增殖、侵袭以及迁移等生物学作用^[5-6]。据报道, miR-139-5p可以调节胃癌、前列腺癌和肝细胞癌的发生和进展^[7-9]。然而, miR-139-5p在卵巢癌中的作用和治疗潜力探索尚少。MiR-139-5p在人卵巢癌细胞中表达如何, 对癌细胞的增殖、细胞集落形成能力、侵袭能力以及迁移能力如何影响等, 亟待我们探索。

活化T细胞核因子(nuclear factor activated T cells, NFAT)家族由5个成员组成: NFAT1, NFAT2, NFAT3, NFAT4和NFAT5, 其中前4个NFAT通过钙调神经磷酸酶/NFAT信号转导途径调节NFAT转录因子活性^[10-12]。大量研究表明: NFAT1和NFAT2在调节肿瘤转化和肿瘤进展方面起关键作用^[13], 且两者在恶性上皮肿瘤中过度表达, 与高度恶性的表型有关^[14]。有研究^[15]报道: miR-139-5p通过抑制NFAT信号通路, 减弱神经母细胞瘤的迁移和侵袭性。而在人卵巢癌中, NFAT表达情况以及miR-139-5p与NFAT是否具有联系尚未可知。因此, 本研究探究miR-139-5p对人卵巢癌SKOV3细胞的增殖、集落形成、侵袭及迁移能力的影响, 并分析miR-139-5p与NFAT的关系。

1 材料与方法

1.1 临床样本获取

收集40例期卵巢癌患者癌组织和癌旁组织, 其中T分期I-II和T分期III-IV期各20例。癌旁组织为正常组织。将样品快速冷冻并储存在-80℃, 备用。本研究通过南阳市中心医院医学伦理委员会

批准。

1.2 细胞培养

卵巢癌SKOV3, A2780细胞和人正常宫颈上皮HCerEpiC细胞购自美国ATCC。在37℃和5%CO₂的条件下, SKOV3和HCerEpiC细胞均培养在含有10%胎牛血清(美国Hyclone公司)、100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素(美国Invitrogen公司)的Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM)中。

1.3 MiR-139-5p 转染

根据说明书步骤, 分别用10 μmol的mimic-NC(阴性对照)和miR-139-5p mimic(上海GenePharma公司)经Lipofectamine 2000(美国Invitrogen公司)转染至SKOV3细胞。48 h后, 收集细胞经RT-qPCR鉴定转染效率后, 备用。

1.4 MiR-139-5p 与 NFAT 共转染

取SKOV3细胞, 先采用lipofectamine 2000辅助转染miR-139-5p mimic 6 h后, 在采用lipofectamine 2000辅助转染pcDNA3.1-NFAT(上海GenePharma公司)6 h, 然后更换含有10%胎牛血清的DMEM培养基培养48 h。收集细胞备用。

1.5 qRT-PCR 检测 miR-139-5p 表达

使用RNeasy试剂盒(美国Qiagen公司)从卵巢癌组织、癌旁组织、SKOV3细胞A2780细胞以及HCerEpiC细胞中提取总RNA。每样本取1 μg提取的RNA并利用Omniscript RT试剂盒(美国Qiagen公司)反转录为cDNA。然后根据Taq PCR Master Mix试剂盒(美国Qiagen公司)说明书步骤, 以cDNA为模板并和miR-139-5p引物、U6引物一起进行qRT-PCR分析。miR-139-5p正向引物5'-ACA CTCCAGCTGGGTCTACAGTGACGTGTC-3', 反向引物5'-TGGTGTCGTGGAGTCG-3'; U6正向引物5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', 反向引物

5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。qRT-PCR循环条件95℃ 20 s, 然后40个循环的95℃ 15 s, 58℃ 1 min。U6用作内部对照, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法评估各样品miR-139-5p的相对表达量。

1.6 细胞增殖测定

取SKOV3细胞、已转染mimic-NC或miR-139-5p mimic的SKOV3细胞、miR-139-5p与NFAT共转染的SKOV3细胞, 以3000个/孔的细胞密度接种于96孔细胞培养板, 并分别培养1~4 d。参照WST-1比色法定量试剂盒(上海信帆生物科技有限公司)说明书步骤, 采用分光光度计分别测定各个时间点于450 nm处的吸光度值, 并根据吸光度值绘制细胞增殖曲线。

1.7 集落形成测定

取SKOV3细胞、已转染mimic-NC或miR-139-5p mimic的SKOV3细胞、miR-139-5p与NFAT共转染的SKOV3细胞, 以200个/孔的细胞密度接种于12孔细胞培养板, 然后在37℃下培养10 d。之后用PBS洗涤细胞并用甲醇固定, 最后用结晶紫染色5 min。显微镜下拍照并随机采取5个视野的图像。

1.8 细胞迁移和侵袭测定

采用Transwell评估miR-139-5p mimic转染或miR-139-5p与NFAT共转染对SKOV3细胞迁移和侵袭的影响。取SKOV3细胞、已转染mimic-NC或miR-139-5p mimic的SKOV3细胞、miR-139-5p与NFAT共转染的SKOV3细胞, 用无血清培养基制备细胞悬液(5×10^4 细胞/mL), 并分别取100 μ L接种于Matrigel(美国BD公司)包被的8 μ m孔径的Transwell室(美国Corning公司)上室(用于侵袭检测)或直接接种于8 μ m孔径的Transwell室(美国Corning公司)上室(用于迁移检测)。将700 μ L含10%胎牛血清的培养基置于下室。然后, 将细胞培养12 h。将上室下表面的细胞用冰醋酸固定15 min后, 结晶紫染色30 min, 显微镜下拍照并随机采取5个视野进行细胞计数。

1.9 双荧光素酶报告基因分析

使用TargetScan 7.2版预测的miR-139-5p与NFAT结合序列, 并由上海吉玛基因公司根据结合序列构建野生型(wild type, WT)和突变型(mutant type, MUT)的NFAT荧光载体质粒。然后采用lipofectamine 2000辅助转染miR-139-5p mimic和/或

WT和MUT的NFAT荧光载体质粒、mimic-NC和/或WT和MUT的NFAT荧光载体质粒于SKOV3细胞。转染48 h后加入底物, 测定荧光值。

1.10 蛋白质印迹法

取已转染mimic-NC或miR-139-5p mimic的SKOV3细胞, 在4℃下利用RIPA(江苏碧云天生物科技有限公司)裂解萃取蛋白质。蛋白质定量后, 采用SDS-PAGE法对蛋白质样品进行分离。分离的蛋白质经电转移到硝酸纤维素膜上, 经常规封闭后, 按抗体说明书的稀释比例, 在4℃下孵育NFAT抗体(美国Santa Cruz公司)过夜。洗膜后, 在室温下孵育HRP偶联的二抗(江苏碧云天生物科技有限公司)1.5 h。通过增强的化学发光试剂(江苏碧云天生物科技有限公司)显影。以GAPDH为内部参照, 利用Image J软件分析NFAT相对表达量。

1.11 统计学处理

采用GraphPad Prism 6软件进行数据分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组之间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MiR-139-5p 在卵巢癌细胞 SKOV3 及卵巢癌组织中低表达

与正常组织比较, miR-139-5p在卵巢癌组织中表达降低($P < 0.01$, 图1A)。与I~II比较, III~IV期卵巢癌组织中miR-139-5p表达降低($P < 0.01$, 图1B)。同时与人正常宫颈上皮细胞HCerEpiC比较, 卵巢癌SKOV3和A2780细胞中miR-139-5p表达降低($P < 0.01$, 图1C)。

2.2 MiR-139-5p 对 SKOV3 细胞的活性、集落形成、侵袭及迁移的影响

MiR-139-5p mimic转染SKOV3细胞见图2。WST比色结果(图3A)显示: 与mimic-NC组比较, 过表达miR-139-5p的SKOV3细胞生长明显变缓($P < 0.001$)。集落形成实验(图3B)显示: 与mimic-NC组比较, 过表达miR-139-5p的SKOV3细胞集落形成能力明显降低($P < 0.01$)。Transwell实验显示: 与mimic-NC组比较, 过表达miR-139-5p的SKOV3细胞侵袭(图3C)与迁移(图3D)能力均明显降低

($P < 0.01$)。

2.3 NFAT 是 miR-139-5p 的靶基因

TargetScan 在线软件预测 NFAT 与 miR-139-5p 存在结合序列 (图 4A)。双荧光素酶报告基因实验显示: NFAT 是 miR-139-5p 的靶基因之一 (图 4B)。蛋白质印迹法检测结果显示: 与 mimic-NC 组比较, 过表达 miR-139-5p 的 SKOV3 细胞 NFAT 表达明显降低 ($P < 0.01$, 图 4C)。

2.4 miR-139-5p 通过靶向 NFAT 影响 SKOV3 细胞集落形成、侵袭和迁移

集落形成实验 (图 5A) 显示: 与 miR-139-5p mimic 组比较, miR-139-5p mimic+NFAT 共转染的 SKOV3 细胞集落形成能力明显增强 ($P < 0.01$, 图 5A)。Transwell 实验显示: 与 miR-139-5p mimic 组比较, miR-139-5p mimic+NFAT 共转染的 SKOV3 细胞侵袭 (图 5B) 与迁移 (图 5C) 能力均明显升高 ($P < 0.01$)。

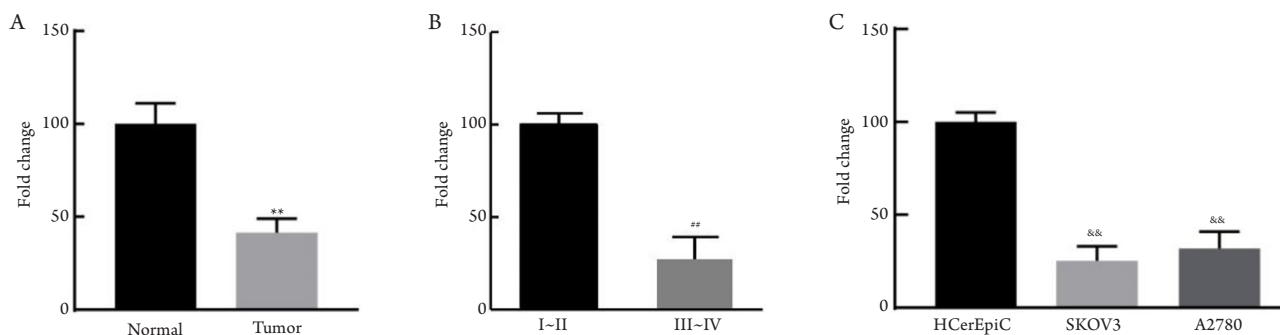


图1 miR-139-5p在卵巢癌患者癌组织中表达

Figure 1 Expression of miR-139-5p in ovarian cancer tissues

(A) MiR-139-5p 在卵巢癌组织和癌旁正常组织表达。与 Normal 组比较, $**P < 0.01$; $n = 40$ 。(B) MiR-139-5p 在各期卵巢癌患者癌组织表达。与 I~II 期对比, $**P < 0.01$; $n = 20$ 。(C) MiR-139-5p 在 HCerEpiC, SKOV3 和 A2780 细胞中表达。与 HCerEpiC 细胞比较, $&&P < 0.01$; $n = 3$ 。

(A) Expression of miR-139-5p in ovarian cancer tissues. $**P < 0.01$ vs Normal group; $n = 40$. (B) Expression of miR-139-5p in different stages of ovarian cancer tissues. $**P < 0.01$ vs I-II stage group; $n = 20$. (C) Expression of miR-139-5p in HCerEpiC, SKOV3 and A2780 cells, $&&P < 0.01$ vs HCerEpiC cells; $n = 3$.

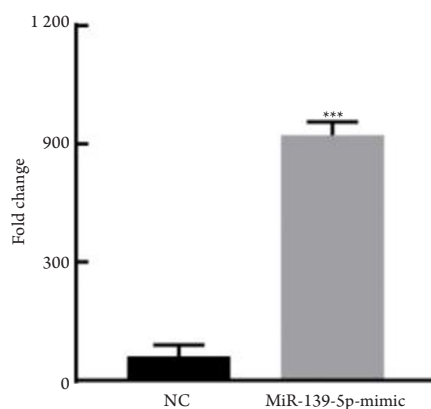


图2 MiR-139-5p mimic在SKOV3细胞的转染效率鉴定

Figure 2 Identification of miR-139-5p mimic transfection efficiency in SKOV3 cells

与 NC 组比较, $***P < 0.001$; $n = 3$ 。

$***P < 0.001$ vs NC group; $n = 3$.

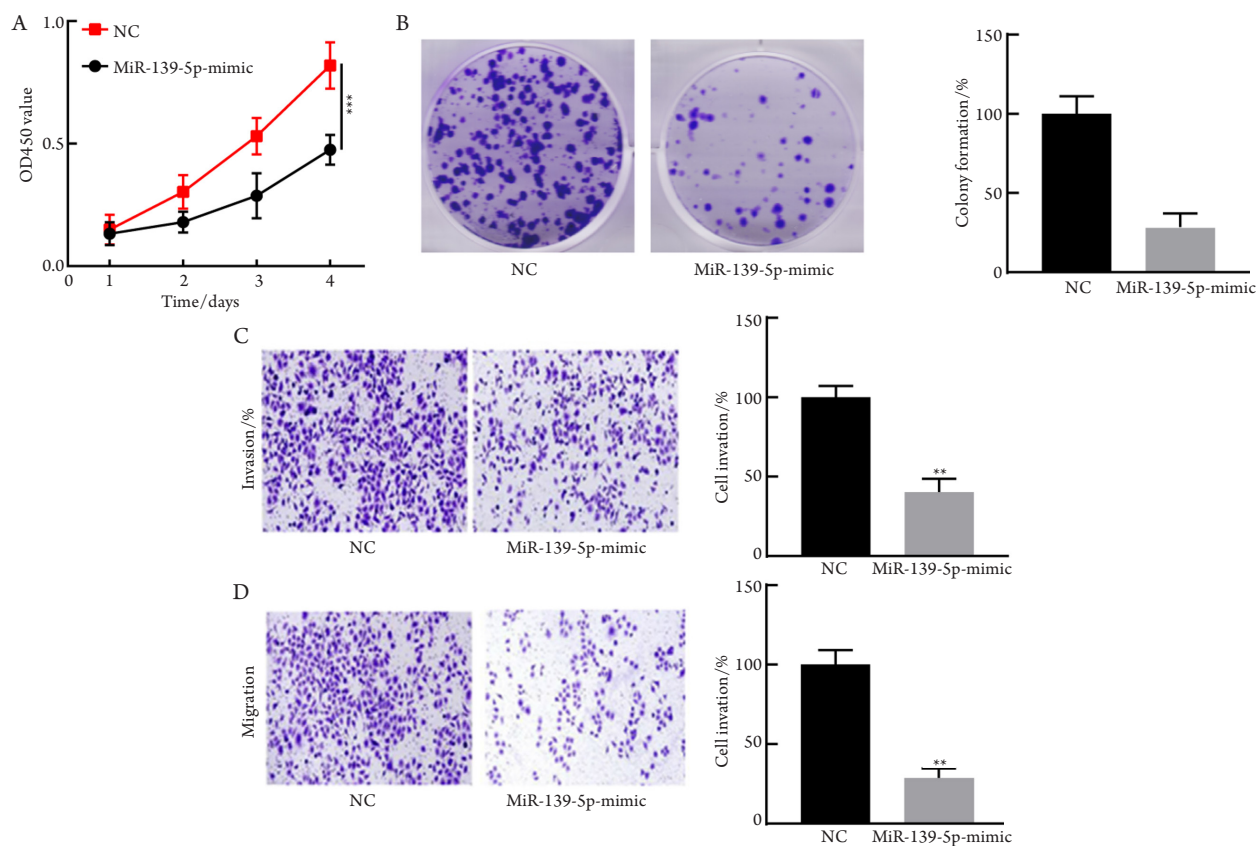


图3 MiRNA-139-5p 对SKOV3细胞生长、集落形成、侵袭及迁移的影响

Figure 3 Effect of miR-139-5p on growth, colony formation, invasion and migration of in SKOV3 cells

(A)WST法检测细胞活力；(B)集落形成实验检测细胞集落形成能力(×40)；(C)Transwell实验检测细胞侵袭(×100)；(D)Transwell实验检测细胞迁移(×100)。与NC组比较，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ ； $n = 3$ 。

(A) Cell viability was measured by WST assay; (B) Colony formation capacity was detected by colony formation assay (×40); (C) Invasion was detected by Transwell assay (×100); (D) Migration was detected by Transwell assay (×100). ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs NC group, $n = 3$.

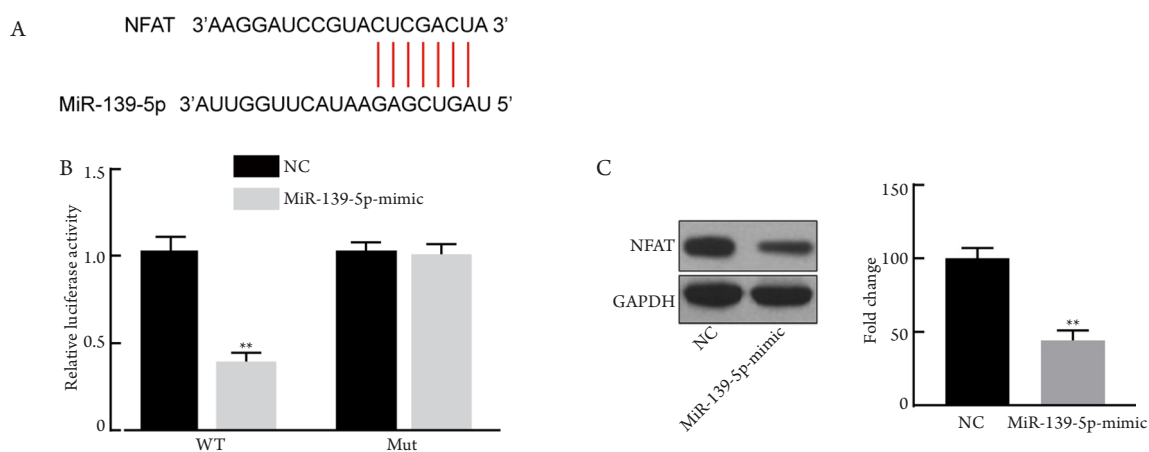


图4 MiR-139-5p与NFAT基因的靶点验证

Figure 4 Target validation of miR-139-5p and NFAT genes

(A) NFAT为miR-139-5p的潜在靶基因；(B)WT和Mut的相对荧光素酶活性；(C)NFAT在mimic-NC和 miR-139-5p mimic转染的SKOV3细胞中的表达。与NC组比较，** $P < 0.01$ ； $n = 3$ 。

(A) Identification of NFAT as potential target of miR-139-5p; (B) Relative luciferase activity of WT and Mut; (C) Expression of NFAT in NC and miR-139-5p mimic transfected SKOV3 cells. ** $P < 0.01$ vs NC group, $n = 3$.

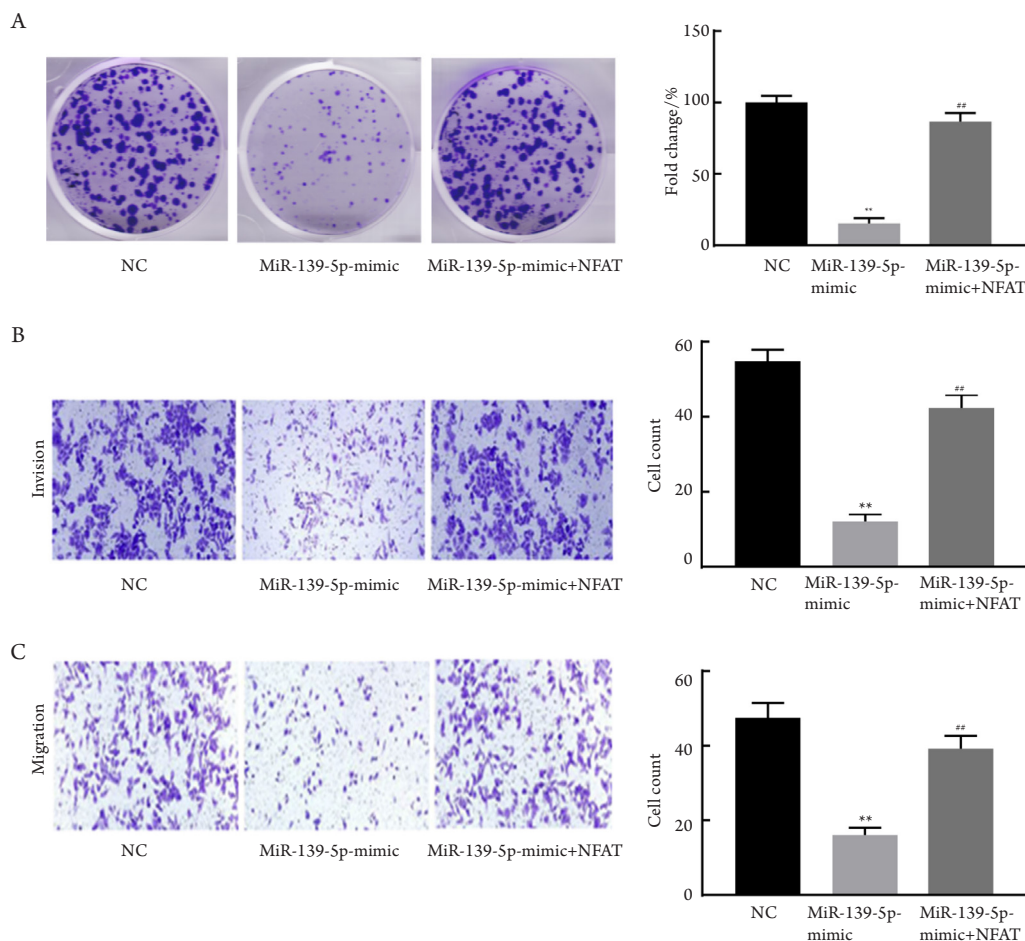


图5 MiR-139-5p通过靶向NFAT影响SKOV3细胞的集落形成、侵袭及迁移能力

Figure 5 miR-139-5p affects colony formation, invasion and migration of SKOV3 cells by targeting NFAT

(A)集落形成实验检测细胞集落形成能力($\times 40$); (B)Transwell实验检测细胞侵袭($\times 100$); (C)Transwell实验检测细胞迁移($\times 100$)。与NC组比较, $**P < 0.01$; 与miR-139-5p mimic组比较, $**P < 0.01$; $n=3$ 。

(A) Colony formation capacity was detected by colony formation assay ($\times 40$); (B) Invasion was detected by Transwell assay ($\times 100$); (C) Migration was detected by Transwell assay ($\times 100$). $**P < 0.01$ vs NC group, $**P < 0.01$ vs miR-139-5p-mimic group, $n=3$.

3 讨论

MiRNA可以作为肿瘤抑制因子或癌基因发挥作用。如miR-139-5p在乳腺癌、神经胶质瘤及胃癌中可以通过靶向不同类型的多种癌基因起到抑制肿瘤作用^[16-18]。而关于miR-139-5p在卵巢癌中的作用的研究不多。本研究发现在卵巢癌组织中miR-139-5p的表达量低于癌旁正常组织; 同时还发现III~IV期卵巢癌组织中miR-139-5p表达低于I~II期; 提示miR-139-5p可能参与卵巢癌进展。且本研究发现过表达miR-139-5p能抑制SKOV3细胞生长、集落形成、侵袭与迁移, 提示miR-139-5p在卵巢癌中发挥抑制作用。MiRNA是通过靶基因发挥其作用。本研究发现NFAT是miR-139-5p的靶基因。

NFAT在恶性肿瘤中过度表达, 能促进肿瘤发生与进展^[13-14]。此前, miR-139-5p可通过抑制NFAT信号通路, 减弱神经母细胞瘤的迁移和侵袭^[15]以及抑制骨骼肌中肌球蛋白重链I和IIa的表达^[19], 进一步验证了本研究结果。既然NFAT是卵巢癌细胞中miR-139-5p的潜在靶基因, 那么miR-139-5p是否是通过靶向NFAT来抑制卵巢癌细胞的集落形成能力、侵袭能力以及迁移能力, 尚不清楚。因此, 本研究首先研究了miR-139-5p mimic对NFAT表达的影响, 发现过表达miR-139-5p能抑制NFAT表达; 并且发现相比于单纯过表达miR-139-5p的SKOV3细胞, miR-139-5p-mimic+NFAT共转染的SKOV3细胞的细胞集落形成、侵袭以及迁移能力得到明显的恢复。提示miR-139-5p是通过抑制靶基因NFAT来

发挥对SKOV3细胞生长、集落形成、侵袭与迁移的抑制作用。

综上所述, miR-139-5p通过靶向NFAT抑制卵巢癌细胞的生长、细胞集落形成、侵袭以及迁移。miR-139-5p可能是治疗卵巢癌的潜在靶点。

参考文献

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972): 977-1010.
- Ebell MH, Culp MB, Radke TJ. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer[J]. *Am J Prev Med*, 2016, 50(3): 384-394.
- 陈建英, 张俊辉, 张艳, 等. lncRNA-GAS5在上皮性卵巢癌转移患者体内的表达及其临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(18): 4276-4278.
CHEN Jianying, ZHANG Junhui, ZHANG Yan, et al. Expression of lncRNA-GAS5 in patients with metastasis of epithelial ovarian cancer and the clinical significance[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2018, 33(18): 4276-4278.
- Van Roosbroeck K, Calin GA. Cancer hallmarks and microRNAs: the therapeutic connection [J]. *Adv Cancer Res*, 2017, 135: 119-149.
- Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 203-222.
- Yang B, Zhang W, Sun D, et al. Downregulation of miR-139-5p promotes prostate cancer progression through regulation of SOX5[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2128-2135.
- Li P, Xiao Z, Luo J, et al. MiR-139-5p, miR-940 and miR-193a-5p inhibit the growth of hepatocellular carcinoma by targeting SPOCK1[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2475-2488.
- Jiang Y, Jiang J, Jia H, et al. Recovery of miR-139-5p in ovarian cancer reverses cisplatin resistance by targeting C-Jun[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(1): 129-141.
- 王建, 柴嘉穗, 张雅敏, 等. 活化T细胞核因子与肿瘤关系的研究进展[J]. *实用器官移植电子杂志*, 2017, 5(4): 315-320.
WANG Jian, CHAI Jiasui, ZHANG Yamin, et al. Research progress on the relationship between activated T nuclear factor and tumor[J]. *Practical Journal of Organ Transplantation. Electronic Version*, 2017, 5(4): 315-320.
- Jin SW, Markle TJ, Anmole G, et al. Modulation of TCR-dependent NFAT signaling is impaired in HIV-1 Nef isolates from elite controllers[J]. *Virology*, 2019, 530: 39-50.
- Ma R, Xu Y, Zhou H, et al. Participation of the AngII/TRPC6/NFAT axis in the pathogenesis of podocyte injury in rats with type 2 diabetes[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(3): 2421-2430.
- 龙丽, 段赵宁, 蔡海贝, 等. NFATc1对裸鼠上皮性卵巢癌移植瘤脉管生成的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(2): 193-200.
LONG Li, DUAN Zhaoning, CAI Haibei, et al. NFATc1 promotes vascular generation of epithelial ovarian cancer trans-planted tumor by regulating CXCR2, FGF-2 and PDGF-BB[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2016, 32(2): 193-200.
- Fernandez-Zapico ME, Ellenrieder V. NFAT transcription factors, the potion mediating "Dr. Jekyll-Mr. Hyde" transformation of the TGFbeta pathway in cancer cells[J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(19): 3838-3839.
- 吴卫东, 韦宁仙, 王立晖, 等. MicroRNA-139-5p对多形性胶质母细胞瘤细胞增殖和细胞周期的影响及其机制研究[J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(3): 1-3.
WU Weidong, WEI Ningxian, WANG Lihui, et al. MicroRNA-139-5p acts as a tumor suppressor by targeting ELTD1 and regulating cell cycle in glioblastoma multiforme[J]. *Clinical Research and Practice*, 2016, 1(3): 1-3.
- Zhang HD, Sun DW, Mao L, et al. MiR-139-5p inhibits the biological function of breast cancer cells by targeting Notch1 and mediates chemosensitivity to docetaxel[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(4): 702-713.
- Li J, Li Q, Lin L, et al. Targeting the Notch1 oncogene by miR-139-5p inhibits glioma metastasis and epithelial-mesenchymal transition (EMT)[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 133.
- Sun K, Hu P, Xu F. LINC00152/miR-139-5p regulates gastric cancer cell aerobic glycolysis by targeting PRKAA1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1296-1302.
- Xu M, Chen X, Huang Z, et al. MicroRNA-139-5p suppresses myosin heavy chain I and IIa expression via inhibition of the calcineurin/NFAT signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(4): 930-936.

本文引用: 朱军义, 郭哲, 王双双, 邓巧子. MiR-139-5p通过靶向NFAT抑制卵巢癌SKOV3细胞的生长、集落形成、侵袭和迁移[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 807-813. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.001

Cite this article as: ZHU Junyi, GUO Zhe, WANG Shuangshuang, DENG Qiaozi. MiR-139-5p inhibits the growth, colony formation, invasion and migration of ovarian cancer SKOV3 cells by targeting NFAT[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(4): 807-813. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.001