

Overexpression of E2F6 suppresses DC maturation through epigenetics silencing of miR-193a in ovarian cancer

Speaker: Ching-Wen, Lin

Advisor: Dr. Michael Chan

Date:2018.06.01

Abstract

Ovarian cancer is one of most lethal cancer; however, how cancer cell escapes immunosurveillance is not fully understood. Our previous study showed that miR-193a is epigenetically silenced by binding of repressive complex containing E2F6 in ovarian cancer cells. On the other hand, computational and biological experiments confirmed that E2F6 mRNA is a target of miR-193a. To decipher the complexity of this E2F6 feedback loop, RNA-Seq in E2F6 and EZH2 knockdown cells identified PBX1, a transcriptional activator of the immunosuppressive cytokine IL-10, as another target of miR-193a. We, therefore, hypothesize that E2F6 may promote the expression of IL-10 in the suppression of differentiation and maturation of monocytes-derived dendritic cells through epigenetic silencing of miR-193a in ovarian cancer. In this regard, we utilized a panel of ovarian cancer cell lines including Kuramochi and OVCAR-3 derived from high grade serous ovarian cancer patients. Our results showed that, overexpression of E2F6 3'UTR but not miR-193a MRE mutant, increased the expression of PBX1 and IL-10 in the cells. Luciferase promoter assay confirmed that PBX1 transactivated the expression of IL-10. In addition, differentiation and T cell activating function of monocytes-derived dendritic cells was inhibited by conditioned media from ovarian cancer cells overexpressing E2F6 3'UTR but not MRE mutant. Taken together, our results may explain how E2F6 promote immunoevasion through combine epigenetic and ceRNA mechanism. Intervention of the epigenetic silencing of miR-193a may be able to restore anti-tumor immune response in ovarian cancer.

在卵巢癌中 E2F6 的過度表達透過靜默 miR-193a 的表達進而抑

制樹突細胞的成熟

講者:林靖雯 指導教授:陳永恩 教授 報告日期:2018.06.01

摘要

卵巢癌對於女性來說是相當致命的癌症，然而目前還不清楚癌細胞是如何逃脫免疫的監控。我們實驗室先前的研究已經證實在卵巢癌細胞中 E2F6 會結合到 miR-193a 並且透過表觀遺傳學的方式將其靜默。另外一方面，我們也透過電腦模擬分析以及生物實驗發現到 E2F6 的 mRNA 是 miR-193a 的目標基因。而為了破解在卵巢癌中 E2F6 和 miR-193a 之間複雜的關係，我們透過在卵巢癌細胞移除 E2F6 以及 EZH2 的 RNA-Seq 中，找到另一個 miR-193a 的目標基因 PBX1，它在這些細胞中的表現量有下降的現象，也發現到它會活化免疫抑制細胞激素 IL-10。因此，我們假設在卵巢癌中 E2F6 可能會透過表觀遺傳學的方式將 miR-193a 靜默，進一步可以提升 IL-10 的表達，並抑制由單核球細胞誘導分化之樹突細胞的成熟。為了驗證我們的結果，首先在實驗當中我們選擇高級漿液性卵巢癌的細胞株 Kuramochi 以及 OVCAR-3 當作研究對象。從我們的結果發現在大量表達含有 miR-193a 結合位的 E2F6 3' UTR 細胞中，均增加了 PBX1 以及 IL-10 的表現，而 miR-193a 結合位突變的 E2F6 3' UTR 細胞中則沒有看到相同的情形。另外我們也將利用螢光素酶檢測法確認 PBX1 是否會直接的結合到 IL-10 啟動子上。除此之外，我們也會利用卵巢癌細胞大量表達 E2F6 3' UTR 的培養液與單核球細胞共同培養，檢測是否會因為 IL-10 的增加而抑制其分化成樹突細胞，進一步也抑制 T 細胞的活化。綜合以上結果，我們或許可以解釋 E2F6 會結合表觀遺傳學以及 ceRNA 的機制來提升免疫脫逃的現象。而未來在卵巢癌中或許我們可以透過干涉 miR-193a 在表觀遺傳學上的靜默來恢復抗腫瘤免疫反應的機制。