

结直肠癌组织中COL1A1、miR-143的表达水平和临床意义以及两者的相关性

程伟, 田畅, 陶伦, 罗晓红, 舒武英*

大理大学临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2024年10月29日; 录用日期: 2024年11月23日; 发布日期: 2024年12月3日

摘要

目的: 探讨COL1A1和miR-143在结直肠癌中的表达水平和临床意义以及两者的相关性。方法: 收集80例结直肠癌患者的组织蜡块和50例结直肠癌患者的新鲜标本, 分别用IHC和qRT-PCR检测COL1A1和miR-143的表达水平, 并利用统计学方法分析两者表达水平的相关性及与患者临床病理参数的关系。结果: 在结直肠癌组织中, COL1A1的表达高于癌旁组织($P < 0.001$), miR-143的表达低于癌旁组织($P < 0.001$), 两者的相对表达量呈显著负相关且都与肿瘤直径、分化程度、淋巴结转移、TNM分期相关(P 值 < 0.05); 结论: 1) 在结直肠癌组织中, COL1A1的表达升高, miR-143的表达降低, 且miR-143表达低时, COL1A1 mRNA表达高, 反之亦然; 2) 两者表达水平都与肿瘤的直径、分化程度、淋巴结转移和TNM分期相关。

关键词

结直肠癌, COL1A1, miR-143, 临床意义

The Expression Levels, Clinical Significance, and Correlation of COL1A1 and miR-143 in Colorectal Cancer Tissues

Wei Cheng, Chang Tian, Lun Tao, Xiaohong Luo, Wuying Shu*

Clinical Medicine School of Dali University, Dali Yunnan

Received: Oct. 29th, 2024; accepted: Nov. 23rd, 2024; published: Dec. 3rd, 2024

*通讯作者。

文章引用: 程伟, 田畅, 陶伦, 罗晓红, 舒武英. 结直肠癌组织中 COL1A1、miR-143 的表达水平和临床意义以及两者的相关性[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 56-65. DOI: 10.12677/acm.2024.14123047

Abstract

Objective: To investigate the expression level and clinical significance of COL1A1 and miR-143 in colorectal cancer and their correlation. **Methods:** Collect tissue wax blocks from 80 patients with colorectal cancer and fresh specimens from 50 patients with colorectal cancer. The expression levels of COL1A1 and miR-143 were detected by IHC and qRT-PCR, respectively, and the correlation between the expression levels of the two genes and their relationship with clinical pathological parameters were analyzed using statistical methods. **Results:** In colorectal cancer tissues, the expression of COL1A1 was higher than that of adjacent tissues ($P < 0.001$), and the expression of miR-143 was lower than that of adjacent tissues ($P < 0.001$). The relative expression levels of the two were significantly negatively correlated. All are related to tumor diameter, degree of differentiation, lymph node metastasis, TNM staging (P value < 0.05); **Conclusion:** 1) In colorectal cancer tissues, the expression of COL1A1 increases, the expression of miR-143 decreases, and when the expression of miR-143 is low, COL1A1mRNA expression is high, and vice versa; 2) Both expression levels are related to tumor diameter, degree of differentiation, lymph node metastasis and TNM stage.

Keywords

Colorectal Cancer, COL1A1, miR-143, Clinical Significance

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌(colorectal)是结肠癌、直肠癌和肛门癌的统称,是世界上最常见的恶性肿瘤之一。根据国外一份报告估计[1],在2018年,全球新患结直肠癌的人数将会超过180万,而因这一疾病死亡的人数将超过88万。而结合相关数据分析[2]-[4],最近几年来,我国的结直肠癌发病及死亡率仍在持续增长。结直肠癌给社会带来了巨大的负担,而越早进行诊断和治疗,患者的生存率越高,探寻相关的生物学标志物可提高结直肠癌的诊断水平并通过早期治疗降低患者的死亡风险[5]。microRNA-143(miR-143)是miRNA家族成员之一,其编码基因位于人类第5号染色体上。2003年,miR-143被发现在结直肠癌中表达下调[6];之后的研究[7][8]表明miR-143可作为结直肠癌的生物学标志物并可对结直肠癌患者的病情进行评估;并且相关研究表明miR-143可通过调控其中某些基因的表达影响结直肠癌细胞的生物学行为[9][10]。COL1A1(胶原蛋白I型 $\alpha 1$)与COL1A2(胶原蛋白I型 $\alpha 2$)共同组成I型胶原蛋白从而参与构成细胞外基质[11];研究表明COL1A1可加快肿瘤细胞的增殖速度并促进其侵袭和转移[12]-[14]。通过targetscan数据库进行搜索发现COL1A1(胶原蛋白I型 $\alpha 1$)与miR-143存在结合位点(图1),但COL1A1是否受到miR-143调控以及其在结直肠癌中的作用仍不明确。因此本研究先通过IHC(免疫组织化学染色)检测COL1A1蛋白在结直肠癌中的表达是否失调并分析其表达与相关临床参数是否存在关联性,并通过PCR检测COL1A1mRNA和miR-143在结直肠癌中的表达水平并分析两者的临床意义及相关性。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

收集80例2019年1月至2020年12月期间在大理大学第一附属医院进行结直肠癌根治术患者的组

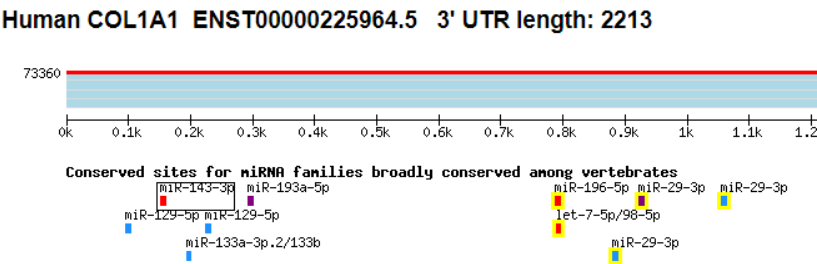


Figure 1. The targetscan database shows that COL1A1 has binding sites to miR-143
图 1. targetscan 数据库显示 COL1A1 与 miR-143 有结合位点

组织蜡块和其中 50 例患者的新鲜标本进行研究(我院伦理委员会已审核通过, 并获得患者知情同意), 年龄范围 34~81 岁(中位数 61), ≥ 60 岁 53 例, < 60 岁 27 例; 男性 50 例, 女性 30 例; 未分化、低分化肿瘤 17 例, 中分化、高分化 63 例; 肿瘤直径 ≥ 5 cm 41 例, < 5 cm 39 例; 有淋巴结转移 37 例, 无淋巴结转移 43 例; TNM 分期(以第 8 版 AJCC TNM 分期为标准): I、II 期 41 例, III、IV 期 39 例; 结肠癌 29 例, 直肠癌 51 例。患者病检结果均确诊为结直肠癌, 患者未患结直肠癌以外的癌症疾病且术前未接受过放疗、化疗和靶向治疗。

2.2. IHC 检测结直肠癌中 COL1A1 的表达

将结直肠癌组织和癌旁组织进行切片, 60°C 烘烤切片 1 h, 二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化, 通透封闭液 (40 ml PBS + 120 μl Triton-100 + 400 μl 30% H_2O_2) 中孵育 30 min, 浸入 pH 6.0 柠檬酸钠加热以修复抗原, 山羊血清封闭抗原, 滴加 COL1A1 兔抗人多克隆抗体(成都正能生物) 4°C 过夜, 滴加羊抗鼠/兔 IgG 聚合物, 37°C 孵育 1 h, DAB 显色液显色, 根据颜色发展掌握终止染色的时间, 苏木精染色、盐酸酒精分化, 用梯度乙醇、二甲苯使切片脱水和透明, 最后用中性树胶封片。实验结果评分由两名病理科医师共同进行, 评分结果不一致时由第三名病理科医师进行评分, 每个标本随机选取 5 个视野进行观察(10×40 倍镜下), 评分标准如下: 染色面积: $< 10\%$, 0 分; $10\% \sim 25\%$, 1 分; $25\% \sim 50\%$, 2 分; $50\% \sim 75\%$, 3 分; $> 75\%$, 4 分; 染色强度: 无染色, 0 分; 淡黄色, 1 分; 棕黄色, 2 分; 棕褐色, 3 分; 总分 = 面积 $\times$ 强度。

2.3. qRT-PCR 术检测 miR-143、COL1A1mRNA 的表达

TRIzol 裂解液提取总 RNA, 用 cDNA 第一链合成试剂盒(北京天根生物)合成 cDNA, 定量 PCR 仪 (ABI7500) 进行 qRT-PCR 实验。COL1A1 上游引物: 5'-AAGAAGGGTGGAGTTAGTGGG-3', 下游引物: 5'-TTCAAAGTGGACATTGGGATT-3'; miR-143 上游引物: 5'-ACACTC-CAGCTGGGTGAGATGAAGCAC-TGTAG-3', 下游引物 5'-CTCAACTGGTGTCTGTGGA-3'; 反应程序设置如下: 95°C 预变性 10 min, 95°C 变性 30 s, 58°C 退火 30 s, 72°C 30 min, 72°C 延伸 10 min, 共 40 个循环。将 actin 作为内参基因, 以 3 次实验的平均 CT 值作为实验结果, 计算 miR-143、COL1A1mRNA 的相对表达量。

2.4. 统计学方法

用统计学软件 SPSS 24.0 进行分析, COL1A1 蛋白在癌组织与癌旁组织表达差异分析采用 wilcoxon 符号秩和检验, miR-143、COL1A1mRNA 的表达差异分析采用 t 检验, 三者与临床病理参数的关系采用 χ^2 检验(当存在 $T < 5$ 时, 采用 Fisher 精确检验), Pearson 相关性分析 miR-143、COL1A1mRNA 的相关性, 所有统计学结果均以 P 小于 0.05 代表有意义。

3. 结果

1) 免疫组化结果显示在结直肠癌标本、癌旁标本中都能观察到组织染色(图 2), wilcoxon 符号秩和检验结果显示, 相比与癌旁组织, 癌组织中的 COL1A1 蛋白表达更高($P < 0.001$)(图 3); 将癌组织中 COL1A1 蛋白的表达水平根据其评分均数分为低表达组(评分 < 5.850)和高表达组(评分 ≥ 5.850), 分别与各项临床病理参数进行 χ^2 检验(见表 1), 检验结果表明在结直肠癌组织中, COL1A1 蛋白的表达水平与肿瘤直径、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期相关($P < 0.05$); 而与患者年龄、性别以及肿瘤位置无关($P > 0.05$)。

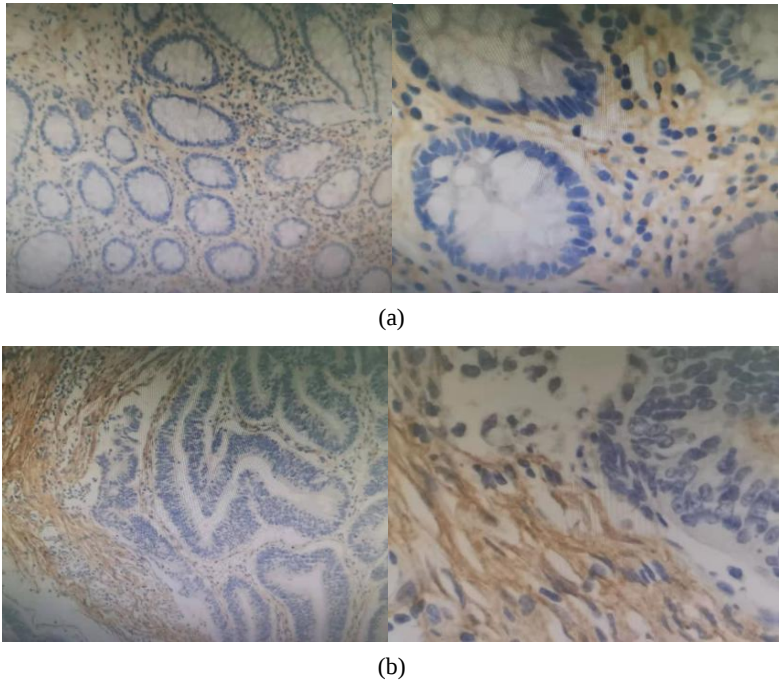


Figure 2. Results of immunohistochemical staining. (a) Expression of COL1A1 protein in para-cancer tissues (10 × 10, 10 × 40); (b) Expression of COL1A1 protein in cancer tissue (10 × 40, 10 × 40)

图 2. IHC 染色结果。(a): COL1A1 蛋白在癌旁组织中的表达(10 × 10, 10 × 40); (b): COL1A1 蛋白在癌组织中的表达(10 × 10, 10 × 40)

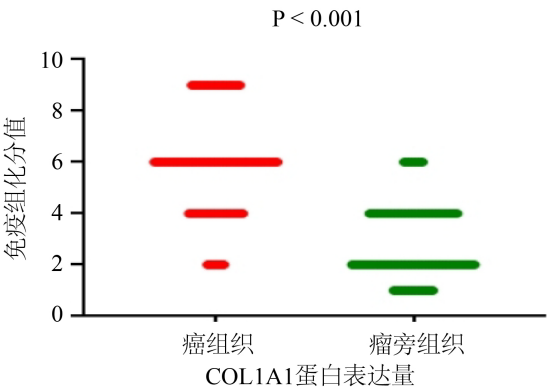


Figure 3. Immunohistochemical staining score results of COL1A1 protein

图 3. COL1A1 蛋白 IHC 染色评分结果

Table 1. Chi-square test results of COL1A1 protein expression level and related parameters
表 1. COL1A1 蛋白表达水平与相关参数的 χ^2 检验结果

参数	例数	COL1A1 蛋白表达水平		χ^2	P 值
		低表达	高表达		
年龄(岁)				0.013	0.910
≥60	53	17	36		
<60	27	9	18		
性别				0.745	0.388
男	50	18	32		
女	30	8	22		
分化程度				4.231	0.040
中、高	63	24	39		
未、低	17	2	15		
肿瘤直径(cm)				9.124	0.003
≥5	41	7	34		
<5	39	19	20		
淋巴结转移				8.320	0.004
有	37	6	31		
无	43	20	23		
TNM 分期				4.984	0.026
I、II	41	18	23		
III、IV	39	8	31		
肿瘤位置				0.380	0.538
结肠	29	11	19		
直肠	51	15	35		

2) COL1A1mRNA 在结直肠癌组织中的表达水平为 4.345 ± 1.376 ，癌旁组织为 1.529 ± 0.252 ，在癌组织中的 COL1A1mRNA 表达高于癌旁组织($t = 15.645, P < 0.001$) (图 4)。以 COL1A1mRNA 在癌组织中表达水平的均数(4.345)为界将 50 例结直肠癌患者分为低表达组(<4.345) 29 例和高表达组(≥4.345) 21 例，分别与各项临床病理参数进行 χ^2 检验(见表 2)，检验结果表明在结直肠癌组织中，COL1A1mRNA 的表达水平与肿瘤直径、分化程度、淋巴结转移、TNM 分期相关($P < 0.05$)；而与患者年龄、性别以及肿瘤位置无关($P > 0.05$)。

Table 2. The relationship between COL1A1mRNA expression level and clinicopathological parameters
表 2. COL1A1mRNA 表达水平与临床病理参数的关系

临床病理参数	例数	COL1A1mRNA 表达水平		χ^2	P 值
		低表达	高表达		
年龄(岁)				0.351	0.574
≥60	36	16	20		
<60	14	5	9		

续表

性别				1.3665	0.242
男	31	15	16		
女	19	6	13		
分化程度				—	0.031
中、高	40	20	20		
未、低	10	1	9		
肿瘤直径(cm)				4.711	0.03
≥5	28	8	20		
<5	22	13	9		
淋巴结转移				4.918	0.027
有	21	5	16		
无	29	16	13		
TNM 分期				7.177	0.007
I、II	27	16	11		
III、IV	23	5	18		
肿瘤位置				0.867	0.352
结肠	18	6	12		
直肠	32	15	17		

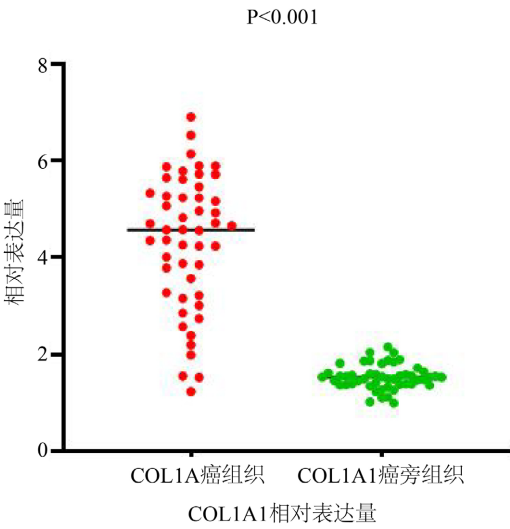


Figure 4. Relative expression of COL1A1mRNA in both tissues
图 4. COL1A1mRNA 在两种组织中的相对表达量

3) 在结直肠癌组织和癌旁组织中，miR-143 的表达水平分别为 0.100 ± 0.044 、 0.377 ± 0.119 ，miR-143 在癌组织中的表达水平低于癌旁($t = -21.085$, $P < 0.001$) (图 5)；以 miR-143 在结直肠癌组织中相对表达量的均数(0.100)为界将 50 例结直肠癌患者分为低表达组 27 例(<0.100)和高表达组 23 例(≥ 0.100)，分别与各

项临床病理参数进行 χ^2 检验(见表3),检验结果表明在结直肠癌组织中,miR-143的表达水平与肿瘤直径、分化程度、淋巴结转移、TNM分期相关($P < 0.05$);而与患者年龄、性别以及肿瘤位置无关($P > 0.05$)。

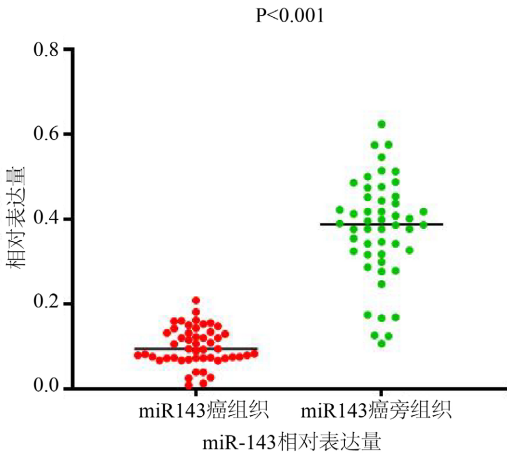


Figure 5. The relative expression of miR-143 in both tissues
图 5. miR-143 在两种组织中的相对表达量

Table 3. Analysis of miR-143 expression levels and clinicopathological parameters
表 3. miR-143 表达水平与临床病理参数的分析

临床病理参数	例数	miR-143 表达水平		χ^2	P 值
		低表达	高表达		
年龄(岁)				0.972	0.324
≥60	36	21	15		
<60	14	6	8		
性别				0.023	0.879
男	31	17	14		
女	19	10	9		
分化程度				—	0.014
中、高	40	18	22		
未、低	10	9	1		
肿瘤直径(cm)				11.022	0.010
≥5	28	22	6		
<5	22	5	17		
淋巴结转移				7.177	0.007
有	21	16	5		
无	29	11	18		
TNM 分期				4.154	0.042
I、II	27	11	16		
III、IV	23	16	7		
肿瘤位置				1.817	0.178
结肠	18	12	6		
直肠	32	15	17		

4) 将结直肠癌组织的 COL1A1mRNA 与 miR-143 相对表达量进行 Pearson 相关性分析, 发现两者的相对表达量呈显著负相关($r = -0.833$, $P < 0.001$) (图 6)。

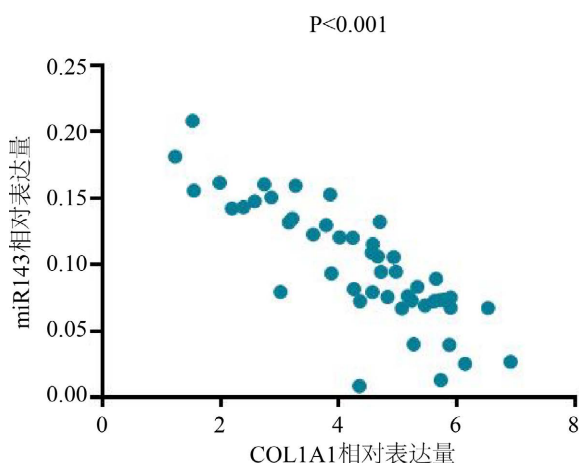


Figure 6. Linear correlation diagram of miR-143 and COL1A1

图 6. miR-143 和 COL1A1 的线性相关图

4. 讨论

microRNA (miRNA) 是一类单链小 RNA 分子, 具有强大的基因调控能力, 这种能力是与信使 RNA 的 3'-utr 定向结合来发挥的, 两者结合后 mRNA 被沉默或分解, 靶基因的表达由此被调控[1] [15]。miR-143 是 miRNA 家族成员之一, 相关研究表明 miR-143 可能是结直肠癌的生物学标志物并可对结直肠癌患者的病情进行评估, 如: Mohammad 等[7]发现结直肠癌患者的肿瘤大小、淋巴结转移与血清中的 miR-143 表达降低相关; Qian 等[8]发现结直肠癌患者的肿瘤大小、淋巴结转移与组织中的 miR-143 表达降低相关。本研究结果表明 miR-143 在结直肠癌中低表达, 并且与肿瘤的大小、分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期相关, 与目前的研究结果基本一致, 但本研究还发现 miR-143 与结直肠癌细胞的分化程度, 再次表明 miR-143 可作为结直肠癌的生物学标志物。

通过 targetscan 数据库进行搜索发现 COL1A1 (胶原蛋白 I 型 $\alpha 1$) 与 miR-143 存在结合位点(图 1), 但 COL1A1 在结直肠癌中的作用尚不明确。由 COL1A1 参与组成的 I 型胶原蛋白是细胞外基质的主要结构蛋白, 目前有观点[16] [17]认为: 肿瘤来源的外泌体能介导肿瘤相关成纤维细胞(CAF)激活从而使 COL1A1 分泌增强, 而 COL1A1 的表达失调会导致 I 型胶原的功能受到影响并通过影响细胞外基质的生物物理特性来影响肿瘤的发生发展。Liu 等[18]发现当 COL1A1 被敲除之后, 乳腺癌细胞的转移过程受到抑制; Wang 等[19]通过调控 COL1A1 在胃癌细胞中的表达发现 COL1A1 高表达能够使肿瘤细胞的增殖加快并促进其迁移和侵袭; 而在口腔鳞癌中, 下调 COL1A1 能够减缓肿瘤细胞的增殖, 抑制肿瘤细胞的侵袭和有丝分裂过程[20]。通过 IHC 和 PCR 技术检测 COL1A1 在结直肠癌中的表达并通过统计学分析发现 COL1A1 蛋白、mRNA 在结直肠癌中的表达水平均上调, 且都与肿瘤的直径、分化程度、淋巴结转移和 TNM 分期相关, 这说明 COL1A1 可作为结直肠癌的生物学标志物, 并且可能参与了结直肠癌的发生发展。

miR-143 被认为是结直肠癌的生物学标志物可通过调控某些基因的表达影响肿瘤细胞的生物学行为, 寻找 miR-143 的下游靶基因能更进一步挖掘 miR-143 在结直肠癌发生发展中的作用。目前的研究发现: miR-143 上调能降低整合素 $\alpha 6$ (ITGA6) 和 Arf GTPase 激活蛋白(ArfGAP)的表达从而抑制体外结直肠癌细

胞的侵袭和转移[9]；转染 miR-143 后，结肠癌细胞中的 ERK5 蛋白的表达水平降低，从而影响肿瘤细胞的生物学功能[21]；miR-143 与 KRAS 的信使 RNA 靶向结合，并通过下调 KRAS 表达来抑制肿瘤细胞的生长[22]。targets can 数据库显示 COL1A1 是 miR-143 的预测靶基因，而本研究结果表明结直肠癌组织中的 COL1A1 mRNA 表达水平与 miR-143 表达水平呈负相关；说明在结直肠癌中，COL1A1 的表达可能受到 miR-143 的调控。

总而言之，本研究结果表明在结直肠癌中 miR-143 低表达、COL1A1 高表达，两者都可作为结直肠癌的生物学标志物，并且 COL1A1 的表达可能受到 miR-143 的调控。因此可以合理推测结直肠癌中存在这样的机制：miR-143 表达水平降低导致 COL1A1 高表达，从而促进了结直肠癌的发展。理论上可在结直肠癌中通过体外细胞实验研究三者之间存在的调控关系，在后续的实验可进一步探究 miR-143、COL1A1 对结直肠癌细胞增殖和转移的影响，尝试为探索结直肠癌的发病机制和治疗提供新的方向。

基金项目

- 1) 云南省教育厅科学研究基金(2023Y0983)；
- 2) 大理大学第一附属医院临床医学学科队伍建设项目(DFYGG2022-17)；
- 3) 云南省科技厅地方高校联合专项课题 - 面上项目：《Linc00460-miR143-COL1A1 表达调控网络在结直肠癌细胞增殖和转移的作用机制研究》；项目编号：201901O070147。

参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] 吴春晓, 顾凯, 龚杨明, 郑荣寿, 王少明, 陈茹, 张思维, 施燕, 魏文强, 付晨, 赫捷. 2015 年中国结直肠癌发病和死亡情况分析[J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(4): 241-245.
- [3] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 赫捷. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(1): 1-14.
- [4] 杜灵彬, 李辉章, 王悠清, 朱陈, 郑荣寿, 张思维, 陈万青, 赫捷. 2013 年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(9): 701-706.
- [5] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28.
- [6] Michael Michael, Z., O'Connor Susan, M., van Holst Pellekaan Nicholas, G., Young Graeme, P. and James Robert, J. (2003) Reduced Accumulation of Specific microRNAs in Colorectal Neoplasia. *Molecular Cancer Research*, **1**, 882-891.
- [7] Sahami-Fard, M.H., Kheirandish, S. and Sheikhha, M.H. (2019) Expression Levels of miR-143-3p and -424-5p in Colorectal Cancer and Their Clinical Significance. *Cancer Biomarkers*, **24**, 291-297. <https://doi.org/10.3233/cbm-182171>
- [8] Qian, X., Yu, J., Yin, Y., He, J., Wang, L., Li, Q., et al. (2013) microRNA-143 Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis and Sensitizes Chemoresponsiveness to Oxaliplatin in Colorectal Cancers. *Cell Cycle*, **12**, 1385-1394. <https://doi.org/10.4161/cc.24477>
- [9] Chen, X., Guo, X., Zhang, H., Xiang, Y., Chen, J., Yin, Y., et al. (2009) Role of miR-143 Targeting KRAS in Colorectal Tumorigenesis. *Oncogene*, **28**, 1385-1392. <https://doi.org/10.1038/ncr.2008.474>
- [10] Guo, L., Fu, J., Sun, S., Zhu, M., Zhang, L., Niu, H., et al. (2019) MicroRNA-143-3p Inhibits Colorectal Cancer Metastases by Targeting ITGA6 and ASAP3. *Cancer Science*, **110**, 805-816. <https://doi.org/10.1111/cas.13910>
- [11] Maasalu, K., Nikopendius, T., Kõks, S., Nõukas, M., Kals, M., Prans, E., et al. (2015) Whole-Exome Sequencing Identifies De Novo Mutation in the COL1A1 Gene to Underlie the Severe Osteogenesis Imperfecta. *Human Genomics*, **9**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s40246-015-0028-0>
- [12] Brooks, M., Mo, Q., Krasnow, R., Ho, P.L., Lee, Y., Xiao, J., et al. (2016) Positive Association of Collagen Type I with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer Progression. *Oncotarget*, **7**, 82609-82619. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12089>

-
- [13] Willis, C.M. and Klüppel, M. (2014) Chondroitin Sulfate-E Is a Negative Regulator of a Pro-Tumorigenic WNT/ β -Catenin-Collagen 1 Axis in Breast Cancer Cells. *PLOS ONE*, **9**, e103966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103966>
- [14] Song, Y., Kim, S., Kim, K.M., Choi, E.K., Kim, J. and Seo, H.R. (2016) Activated Hepatic Stellate Cells Play Pivotal Roles in Hepatocellular Carcinoma Cell Chemoresistance and Migration in Multicellular Tumor Spheroids. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 36750. <https://doi.org/10.1038/srep36750>
- [15] Zeng, Y., Liu, J., Yan, Z., Yao, X. and Liu, X. (2015) Potential MicroRNA Biomarkers for Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Molecular Medicine*, **36**, 1639-1647. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2367>
- [16] Rai, A., Greening, D.W., Chen, M., Xu, R., Ji, H. and Simpson, R.J. (2019) Exosomes Derived from Human Primary and Metastatic Colorectal Cancer Cells Contribute to Functional Heterogeneity of Activated Fibroblasts by Reprogramming Their Proteome. *PROTEOMICS*, **19**, Article ID: 1800148. <https://doi.org/10.1002/pmic.201800148>
- [17] Mori, K., Enokida, H., Kagara, I., Kawakami, K., Nishiyama, K., Kawahara, K., *et al.* (2009) CPG Hypermethylation of COL1A2 Contributes to Proliferation and Migration Activity of Bladder Cancer. *Journal of Urology*, **181**, 309. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(09\)60879-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(09)60879-x)
- [18] Liu, J., Shen, J.X., Wu, H.T., Li, X.L., Wen, X.F., Du, C.W. and Zhang, G.J. (2018) Collagen 1A1 (COL1A1) Promotes Metastasis of Breast Cancer and Is a Potential Therapeutic Target. *Discovery Medicine*, **25**, 211-223.
- [19] Wang, Q. and Yu, J. (2018) MiR-129-5p Suppresses Gastric Cancer Cell Invasion and Proliferation by Inhibiting COL1A1. *Biochemistry and Cell Biology*, **96**, 19-25. <https://doi.org/10.1139/bcb-2016-0254>
- [20] He, B., Lin, X., Tian, F., Yu, W. and Qiao, B. (2017) MiR-133a-3p Inhibits Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) Proliferation and Invasion by Suppressing COL1A1. *Journal of Cellular Biochemistry*, **119**, 338-346. <https://doi.org/10.1002/jcb.26182>
- [21] Guo, L., Fu, J., Sun, S., Zhu, M., Zhang, L., Niu, H., *et al.* (2019) MicroRNA-143-3p Inhibits Colorectal Cancer Metastases by Targeting ITGA6 and ASAP3. *Cancer Science*, **110**, 805-816. <https://doi.org/10.1111/cas.13910>
- [22] Pekow, J., Meckel, K., Dougherty, U., Butun, F., Mustafi, R., Lim, J., *et al.* (2015) Tumor Suppressors MiR-143 and MiR-145 and Predicted Target Proteins API5, ERK5, K-RAS, and IRS-1 Are Differentially Expressed in Proximal and Distal Colon. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **308**, G179-G187. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00208.2014>