

miRNA 在肿瘤研究中的进展

陈军莹[#]综述,姚德生 审校

(广西医科大学附属肿瘤医院妇瘤科,南宁 530021)

关键词:微小 RNA;肿瘤;癌相关微小 RNA;肿瘤促进因子;肿瘤抑制因子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.22.014

中图分类号:R730.231;Q52

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)22-3035-04

微小 RNA(miRNA)最早在线虫中被发现^[1-2],结构上主要有 3 个特点:(1)本身不具有开放阅读框架(ORF)及蛋白质编码基因的特点;(2)通常的长度约为 22 个核苷酸;(3)有独特的特征序列。很多学者认为 miRNA 对其靶基因主要为抑制作用,但是,2007 年,美国哈佛医学研究所在研究 ARE 的调控作用中发现,miRNA 有活化翻译的作用,即在细胞周期的调控中上调靶 mRNA 的翻译^[3]。在细胞周期停滞的情况下,识别 TNF alpha mRNA 中 ARE 的 miRNA369-3 能够上调或活化 mRNA 的翻译。通过构建其他 3'UTR 的报告基因,发现其他几个 miRNA 同样在细胞周期抑制的情况下活化基因的翻译:let-7 能够活化含有 HMGA2 3'UTR 报告基因的翻译;人工合成的 miRxcxr4 能够活化 3'UTR 含有其识别位点的报告基因的翻译。2008 年,Orom 等^[4]发现与大多数 miRNA 总和 mR-

NA3'端结合的概念不同,miR-10a 能与核糖蛋白的 mRNA 的 5'TOP Motif 功能性结合,并增强其翻译。从这些研究结果看来,miRNA 在功能发挥中可能只是起靶向识别的作用,而发挥何种功能则是由其结合位点和相应的结合蛋白决定。

1 miRNA 与肿瘤的关系

miRNA 在肿瘤中的作用主要在血管再生、细胞凋亡、侵袭/转移、细胞增殖、肿瘤发生几个方面,近年来的一些报道见表 1,由于 miRNA 与肿瘤的关系如此密切,以至于研究者们直接称之为癌基因 miRNA 或抑癌基因 miRNA。在大多数情况下,失调的 miRNA 始终只上调或下调,但也存在一些不寻常的情况,例如,miR-181 家族的成员在某些肿瘤中是上调的,如甲状腺、胰腺癌和前列腺癌^[5],但在另一些肿瘤中却是下调的,如胶质母细胞瘤和垂体腺瘤^[6-7]。

表 1 部分 miRNAs 功能

功能	部分参考文献
血管再生	
促进:miR-10a,miR-17-92 簇,miR-155/bic,miR-126,miR-130a miR-378	[8-9]
抑制:miR-34a,miR-214	[10]
凋亡	
促进:miR-15a/16-1,miR-29b,miR-34a,miR-127,miR-101,let-7,miR-98,miR-17-92	[11]
抑制:miR-17-92 簇,let-7,miR-98、miR-21,miR-155/bic,miR-221,miR-222	[12]
侵袭转移	
促进:miR-21,miR-197,miR-373,miR-10b	[13]
抑制:miR-145,miR-155,miR-200	[14-15]
增殖	
促进:miR-17-92 簇,miR-21,miR-141,miR-197,miR-221,miR-222,miR-346,miR-372,miR-373,miR-378,miR-92	[16]
抑制:let-7 家族,miR-16-1,miR-17-5p,miR-34a,miR-143,miR-145	[17]
肿瘤发生	
促进:miR-17-92 簇,miR-372,miR-373,miR-221	[18]
抑制:let-7 家族,miR-34	[19]

2 癌基因 miRNA

2.1 miR-17-92 簇 miR-17-92 簇是定位于人染色体 13q31 的多顺反子 miRNAs^[20],共包括 7 个成熟 miRNAs 分子:miR-17-5p,miR-17-3p,miR-18,miR-19a,miR-20,miR-19b-1,miR-92-1。miR-17-92 簇的表达水平在肿瘤组织中显著升高,与多个癌基因或抑癌基因密切相关:(1)癌基因 c-Myc。Olive 等^[21]用小鼠 B 细胞淋巴瘤 Emu-myc 模型,功能解剖 miR-17-92 簇单个组件发现:miR-19 能够激活 Akt-mTOR 通路,对抗 pten 蛋白,同时协同癌基因 C-Myc,诱导细胞增殖,这些都证明 miR-19 是 miR-17-92 簇群中最重要的癌基因分子。Mu 等^[22]通过特定敲除 miR-17-92 的等位基因片段实验证实,在 c-Myc 诱导 B 细胞淋巴瘤的机制中,持续表达内生型 miR-17-92 是必

不可少的条件,同时也证实,miR-19a 和 miR-19b 是 miR-17-92 簇中绝对、充分的具有决定意义的癌基因 miRNA。(2)抑癌基因 PTEN。Xiao 等^[23]在小鼠的动物实验中植入 miR-17-92 高表达的淋巴细胞后,这些小鼠患淋巴细胞增生性疾病和自身免疫性疾病并过早死亡,有作者认为可能为 miR-17-92 抑制 pten 基因和促凋亡蛋白 Bim。(3)抑癌基因 RB2。Wang 等^[24]发现 miR-17-92 与脂肪细胞分化有关,将 miR-17-92 稳定转染至小鼠脂肪前细胞 3T3L1 中,使得细胞分化,同时发现 Rb2/p130 mRNA 和蛋白数量在随后的增殖阶段中减少,使用 siRNA 敲减 3T3L1 克隆增殖阶段的 Rb2/p130 后,3T3L1 细胞重现高水平 miR-17-92;表明 miR-17-92 通过靶基因 Rb2/p130 影响细胞分化。(4)抑癌基因 p53。Yan 等^[25]发现在大肠癌中,miR-17-

[#] 在读医学博士研究生。

92 簇与 p53 呈负相关,在包含野生型 p53 的低氧处理细胞中,miR-17-92 减少,但在不含 p53 的低氧处理细胞中,miR-17-92 水平不变,检测发现 miR-17-92 与 p53 存在结合位点,同时,miR-17-92 的高表达抑制缺氧情况下的细胞凋亡,这都表明 miR-17-92 是 p53 在缺氧情况下的靶分子。

2.2 miR-21 MiR-21 位于染色体 17q23.2 上的空泡膜蛋白基因的 3'UTR 区,该区域经常在神经细胞瘤、乳腺癌、结肠癌和肺癌中表达增强,miR-21 也被认为是经典的癌基因 miRNA:(1)在神经系统肿瘤中的研究表明,miR-21 在恶性胶质瘤中的表达水平明显上调,下调 miR-21 的表达可以触发 caspases 的激活,从而导致肿瘤细胞的凋亡。最近有研究证明星型胶质细胞瘤的各个阶段 miR-21 均升高^[26]。(2)miR-21 在乳腺癌组织中表达上调。在乳腺癌标本 MDAMB-231 中 PDCD4 和 maspin 的蛋白含量与 miR-21 的表达呈负相关,抑制 miR-21 的表达或增加 TPM1 的表达水平能明显减少癌细胞的侵袭和肺转移^[13]。Wickramasinghe 等^[27]报道,miR-21 在雌激素受体阳性的乳腺肿瘤中的表达比阴性的乳腺肿瘤高,证明雌激素能够诱导 miR-21 的减少,这种抑制是 α -ER 诱导的,在 miR-21 受抑制后,其靶基因 Pcd4、PTEN 和 Bcl-2 蛋白表达增高,使用 siRNA 敲除 α -ER 可以阻止这 3 种基因表达升高。这些结果第一次用实验证明 E2 通过激活雌激素受体,抑制癌基因 miR-21。此外,还有研究表明,在乳腺癌细胞系中,骨形态发生蛋白-6(BMP-6)可以通过降低 deltaEF1 和 AP-1 来抑制 miR-21^[28]。(3)在消化系肿瘤的研究中,有研究用原位杂交分析(ISH)发现,miR-21 在结直肠癌组织中的表达远远高于正常的结直肠黏膜,同时 miR-21 的高表达同样可以在与癌症相关的基质成纤维细胞中发现,这些现象提示 miR-21 的表达可以被肿瘤细胞因子诱导。PDCD4 的表达与 miR-21 呈负相关,是 miR-21 的靶基因。在内镜检查中,miR-21 在癌组织中的表达远远高于与非肿瘤相关的息肉组织。使用 LNA-ISH 分析发现,miR-21 可以提示癌前病变,并且在结、直肠肿瘤从腺瘤到进展期癌症的过程中持续高表达。Meng 等^[29]发现,miR-21 在肝细胞癌组织中上调,抑制体外细胞中 miR-21 后,PTEN 基因表达上调,同时细胞增殖、侵袭能力下降,中心黏附激酶(FAK)、MMP-9、MMP-2 表达下降,表明 miR-21 可以抑制 PTEN 基因。此外,miR-21 还通过负调控肿瘤抑制基因——原肌球蛋白 1(tropomodulin, TPM1)、程序性细胞死亡 4(programmed cell death 4, PDCD4) 和 maspin 来促进细胞的侵袭转移。(4)Liu 等^[30]发现,miR-21 在喉癌组织中高表达,用特异反义核苷酸敲除喉癌 HEp-2 细胞中的 miR-21 后,因为缺失由 G₁ 到 S 期的转换调控,细胞数量减少,凋亡增加。

2.3 miR-10b Ma 等^[31]证明,miR-10b 特异性地增加肿瘤细胞的侵袭,但不影响细胞的生活力和增殖。将过表达 miR-10b 的乳腺癌细胞系 SUM159 注射到小鼠乳房脂肪细胞中可以观察到肿瘤细胞簇的肺部微小转移,并有部分细胞转移到胸膜。在乳腺癌细胞系中,miR-10b 通过转录因子 Twist 的作用大量表达,进而抑制其靶基因抑癌蛋白 HOXD10 的表达,同时增加介导细胞转移蛋白 RHOC 的翻译。实验证明,HOXD10 的过表达抑制 RhoC 蛋白的表达水平,能够阻止 miR-10b 诱导的肿瘤细胞侵袭转移^[32-33]。另外,有学者使用 RT-PCR 技术,对 43 例胶质瘤样本和 6 个胶质瘤细胞系进行检测发现,相比无肿瘤的脑组织,miR-10b 在这些标本中均升高,且升高的水平与胶质瘤的恶性程度呈正相关,RhoC 蛋白和尿激酶型纤溶酶原激活受体也与 miR-10b 水平密切相关(P 值分别为 0.009、0.014)。这些数据均提示 miR-10b 可能在胶质瘤的浸润过程

中扮演重要角色。

2.4 miR-155 miR-155 由 BIC 基因(B cell integration cluster)编码,最初是作为转录物从禽白血病病毒 ALV 的整合位点中分离出来的。人类 BIC 基因定位于人染色体 21q21,含 3 个外显子,其中第 3 个外显子编码 miR-155。由于缺乏足够长的开放阅读框架,BIC 基因不能编码蛋白质,所以其主要功能可能是产生 miR-155。BIC 基因活化可促进淋巴瘤和非白血性白血病的发病过程,而这两种疾病又与癌基因 c-Myc 上调有关。miR-155 在血液系统疾病中研究较为深入:miRNA-155 在霍奇金淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤中表达水平明显升高,尤其是在 B 细胞淋巴瘤中,可出现 miR-155 前体 10~30 倍的蓄积现象;而在非霍奇金淋巴瘤中几乎不表达 miR-155。miR-155 很可能是细胞由炎症进展到肿瘤的重要分子,Tili 等^[34]发现,许多血液系统疾病可以发现中等程度的 miR-155 过表达,转入过表达的 miR-155 可以使小鼠细胞致癌,然而在炎症应答中,有机体可以出现短时间的更高水平的 miR-155 表达,而为什么持续中等量的 miR-155 的过表达可以致癌原因不明。在实体瘤的研究中,miR-155 是早期胰腺癌的可靠生物标记物^[35],能抑制凋亡激活因子 TP53INP1 的活性。乳腺癌中 miR-155 也存在过表达。有学者通过生物信息学分析,推测细胞因子、化学增殖素和转录因子可能都是 miR-155 的靶点,而最近发现的靶点是 SHIP 和 C/EBPbeta,两个都是白细胞介素-6 信号通路上的重要调节因子^[36]。

2.5 miR-221 及 miR-222 人甲状腺乳头状癌(PTC)组织中 miR-221 和 miR-222 高水平表达(增高 11~19 倍)与 KIT 基因和蛋白的低表达同时存在,表明 miR-221 和 miR-222 对其靶基因 KIT 的负性调控可能与甲状腺癌的发生有关。Garofalo 等^[37]通过实验证实,miR-221 和 miR-222 在非小细胞肺癌和肝癌中过表达,它们的靶基因是肿瘤抑制因子 PTEN 和 TIMP3,通过激活 AKT 途径促进细胞转移,同时此研究还证明,通过 c-Jun 转录因子,癌基因 MET 也参与 miR-221 和 miR-222 的活化作用。此外,还有研究表明,miR-221 和 miR-222 在血管平滑肌细胞的异常增生中有重要作用,p27 和 p57 是它们的两个重要靶基因^[38]。

2.6 miR-372 及 miR-373 miR-372 和 miR-373 在人类睾丸生殖细胞肿瘤中高表达。Voorhoeve 等^[39]证实,miR-372 和 miR-373 是通过阻断 RAS 诱导的老化以及干扰 RAS 介导的细胞转化来使细胞对正常表达的 p53 等位基因所产生效应的敏感性降低,并认为具有正常 p53 功能的肿瘤组织中可能出现 miR-372 和 miR-373 的病理性表达水平升高。为了深入研究这两种 miRNA 的致癌机制,他们进一步检测了高表达 miR-372 和 miR-373 细胞的基因表达谱,发现这 2 个 miRNA 可能通过直接抑制肿瘤抑制基因 LATS2 的表达来阻断 p53 介导的 CDK 抑制,从而促进细胞的增殖和肿瘤的生长。而在最近的关于人诱导多能干细胞的研究中,miR-371/372/373 簇群表达了更好的组织特异性^[40],有待于进一步的研究。

3 抑癌基因 miRNA

3.1 miR-15a/16-1 miR-15a 和 miR-16-1,定位于人染色体 13q14 的 LEU2 区域内,在人类慢性淋巴细胞白血病(CLL)中充当着抑癌基因的角色,是最早得到证实的与肿瘤有相关性的 miRNA。在 CLL 患者中,Calin 等^[41]研究发现 68% 的 CLL 病例会发生 13q14 的缺失,miR-15a 和 miR-16-1 是这个缺失区域内仅有的 2 个基因,它们的表达水平均下调或缺失。后来有研究结果显示,抗凋亡蛋白 Bcl-2 是 miR-15a 和 miR-16-1 的靶基因之一,miR-15a 和 miR-16-1 可以从转录后水平负性调控 Bcl-

2 表达。此研究结果提示 miR-15a 和 miR-16-1 可以被用来治疗过度表达 Bcl-2 的肿瘤。现在, 已知的 miR-15a /16-1 的直接靶基因有 Bcl-2、MCL1、CCND1、WNT3A 及 miR-15a /16-1^[42], 这些研究将为癌症患者 (特别是 CLL) 指引新的治疗方向。

3.2 miR-34 miR-34 家族定位在人类染色体 1p36, 一个在人类肿瘤 (如神经母细胞瘤) 中常发生缺失的区带^[43]。miR-34 家族成员 (miR-34a 和 miR-34b/c) 是抑癌基因 p53 的直接靶分子; 而 p53 是人类最常见癌症的突变基因之一, 可以激活一系列的转录产物, 诱导细胞周期阻滞、凋亡及衰老。在多种癌细胞培养体系的体外研究中 (如乳腺癌、非小细胞肺癌等), 无论是外源性还是生理性的应激均可通过 p53 途径引起 miR-34 的高表达。许多肿瘤中经常可以发现 miR-34a 和 miR-34b/c 基因受到 CpG 甲基化的影响而失活。miR-34 是 p53 基因信号通路的参与者, 过度表达 miR-34 至少可以通过 CDK4、CDK6、cyclinE2、E2F3、Bcl-2 等诱发细胞周期停滞在 G₁ 期和抑制细胞增殖及集落形成, 诱导凋亡。最近发现, miR-34、SIRT1 和 p53 能够形成一个环状反馈机制, SIRT1 是一个调节细胞周期限制细胞寿命的基因, 通过脱乙酰作用调控 p53, 进一步调节 miR-34 的活性, 而 miR-34 又可以抑制 SIRT1, 形成一个正反馈环, 使 p53 活性提高^[44]。

3.3 let-7/miR-98 let-7/miR-98 家族无所不在, 是最早得到识别确认的哺乳动物 miRNA 之一, 包含 12 个成员 (let-7-a1、a2、a3、b、c、d、e、f1、f2、g、i 和 miR-98), 定位于 8 个不同的同源染色体, 12 个成员有 9 个不同的 let-7 序列, 但同为一个种子序列, 其靶基因存在重叠。已经确认的 let-7 家族的靶基因包含有细胞周期调节子 CDC25A、CDK6、caspase-3、癌基因 RAS、c-Myc、胚胎基因 HMGA2、Mlin-41、IMP-1 等等^[45]。Let-7 发生突变的细胞不能进入正常的细胞周期, 不能在正确的时间进行分化。肺癌组织中 let-7 的表达水平下调, 且低表达 let-7 的患者生存期缩短, 这提示 let-7 可能是一个肿瘤抑制基因。Chin 等^[46]发现, 在非小细胞肺癌患者 (74 例) 中, KRAS 基因 3' 端 Let-7 绑定位点的 SNP 等位基因变异频率为 18.1%~20.3%, 而健康人群仅占 5.8%。Motoyama 等^[47]使用 real-time PCR 技术分析了 110 个胃癌患者高迁移率组 A 蛋白 (HMGA2) 的表达, 发现 HMGA2 在胃癌组织中的表达远远高于正常组织, 并且 HMGA2 的表达与浆膜侵犯、不良预后呈正相关, 证明 HMGA2 是胃癌的独立预后因子, 而 let-7-a、let-7-b、let-7-c 表达水平与 HMGA2 的表达呈负相关, 是 HMGA2 的负调节子。

3.4 miR-143 及 miR-145 miR-143 和 miR-145 定位于染色体 5q33.1, 被认为, 是肿瘤抑制基因, 与细胞分化关系密切。最初的研究认为 miR-143 与脂肪细胞分化有关, 当脂肪细胞分化时, miR-143 水平升高, 当 miR-143 受抑制时, 脂肪细胞的分化受抑, 而遗传物质和三酰甘油堆积, 其机制可能与 ERK5 蛋白水平有关。在诱导细胞分化方面, Cordes 等^[48]证明, miR-143 及 miR-145 在诱导多能干细胞向平滑肌细胞转化中有重要促进作用。Northern 免疫印迹分析表明, miR-143 和 miR-145 在结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、淋巴瘤等细胞系中表达量明显下调。2009 年, Suzuki 等^[49]发现, 野生型 p53 基因可以提高 miR-143 及 miR-145 转录后活性, 而突变型 p53 基因则减少这些成熟 miRNA 的表达, 进一步的实验发现突变型的 p53 因为影响了 Drosha 复合体和 p68, 导致 miRNA 合成受抑。

参考文献:

[1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* hetero-

chronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5):843.

- [2] Pasquinelli AE, Reinhart BJ, Slack F, et al. Conservation of the sequence and temporal expression of let-7 heterochronic regulatory RNA [J]. *Nature*, 2000, 408 (6808): 86.
- [3] Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: miRNAs can up-regulate translation [J]. *Science*, 2007, 318(5858):1931.
- [4] Orom UA, Nielsen FC, Lund AH. miRNA-10a binds the 5' UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(4):460.
- [5] Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A miRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(7):2257.
- [6] Bottoni A, Zatelli MC, Ferracin M, et al. Identification of differentially expressed miRNAs by microarray; a possible role for miRNA genes in pituitary adenomas [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 210(2):370.
- [7] Ciafre SA, Galardi S, Mangiola A, et al. Extensive modulation of a set of miRNAs in primary glioblastoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334(4):1351.
- [8] Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, et al. miRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice[J]. *Science*, 2009, 324(5935):1710.
- [9] van Solingen C, Seghers L, Bijkerk R, et al. Antagomir-mediated silencing of endothelial cell specific miRNA-126 impairs ischemia-induced angiogenesis [J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8A):1577.
- [10] Chan LS, Yue PY, Mak NK, et al. Role of miRNA-214 in ginsenoside-Rg1-induced angiogenesis [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 38(4):370.
- [11] Wang Y, Lee CG. miRNA and cancer—focus on apoptosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(1):12.
- [12] Lynam-Lennon N, Maher SG, Reynolds JV. The roles of miRNA in cancer and apoptosis[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2009, 84(1):55.
- [13] Zhu S, Wu H, Wu F, et al. miRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis [J]. *Cell Res*, 2008, 18(3):350.
- [14] Olson P, Lu J, Zhang H, et al. miRNA dynamics in the stages of tumorigenesis correlate with hallmark capabilities of cancer[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(18):2152.
- [15] Sachdeva M, Mo YY. miRNA-145 Suppresses Cell Invasion and Metastasis by Directly Targeting Mucin 1 [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1):378.
- [16] Lee KH, Goan YG, Hsiao M, et al. miRNA-373 (miR-373) post-transcriptionally regulates large tumor suppressor, homolog 2 (LATS2) and stimulates proliferation in human esophageal cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(15):2529.
- [17] Yan D, Zhou X, Chen X, et al. miRNA-34a inhibits uveal melanoma cell proliferation and migration through down-regulation of c-Met [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(4):1559.

- [18] Pineau P, Volinia S, McJunkin K, et al. miR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(1):264.
- [19] Lambert I, Nittner D, Mestdagh P, et al. Monoallelic but not biallelic loss of Dicer1 promotes tumorigenesis in vivo[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(4):633.
- [20] Zhang ZW, An Y, Teng CB. The roles of miR-17-92 cluster in mammal development and tumorigenesis[J]. *Yi Chuan*, 2009, 31(11):1094.
- [21] Olive V, Bennett MJ, Walker JC, et al. miR-19 is a key oncogenic component of miR-17-92[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(24):2839.
- [22] Mu P, Han YC, Betel D, et al. Genetic dissection of the miR-17 approximately 92 cluster of miRNAs in Myc-induced B-cell lymphomas[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(24):2806.
- [23] Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, et al. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(4):405.
- [24] Wang Q, Li YC, Wang J, et al. miR-17-92 cluster accelerates adipocyte differentiation by negatively regulating tumor-suppressor Rb2/p130[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(8):2889.
- [25] Yan HL, Xue G, Mei Q, et al. Repression of the miR-17-92 cluster by p53 has an important function in hypoxia-induced apoptosis[J]. *EMBO J*, 2009, 28(18):2719.
- [26] Conti A, Aguenouz M, La Torre D, et al. miR-21 and 221 upregulation and miR-181b downregulation in human grade II-IV astrocytic tumors[J]. *J Neurooncol*, 2009, 93(3):325.
- [27] Wickramasinghe NS, Manavalan TT, Dougherty SM, et al. Estradiol downregulates miR-21 expression and increases miR-21 target gene expression in MCF-7 breast cancer cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(8):2584.
- [28] Du J, Yang S, An D, et al. BMP-6 inhibits miRNA-21 expression in breast cancer through repressing deltaEF1 and AP-1[J]. *Cell Res*, 2009, 19(4):487.
- [29] Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, et al. miRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer[J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2):647.
- [30] Liu M, Wu H, Liu T, et al. Regulation of the cell cycle gene, BTG2, by miR-21 in human laryngeal carcinoma[J]. *Cell Res*, 2009, 19(7):828.
- [31] Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by miRNA-10b in breast cancer[J]. *Nature*, 2007, 449(7163):682.
- [32] Schuldt A. Micromanaging metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(10):1121.
- [33] Steeg PS. Cancer: micromanagement of metastasis[J]. *Nature*, 2007, 449(7163):671.
- [34] Tili E, Croce CM, Michaille JJ. miR-155: on the crosstalk between inflammation and cancer[J]. *Int Rev Immunol*, 2009, 28(5):264.
- [35] Habbe N, Koorstra JB, Mendell JT, et al. miRNA miR-155 is a biomarker of early pancreatic neoplasia[J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(4):340.
- [36] Costinean S, Sandhu SK, Pedersen IM, et al. Src homology 2 domain-containing inositol-5-phosphatase and CCAAT enhancer-binding protein beta are targeted by miR-155 in B cells of Emicro-MiR-155 transgenic mice[J]. *Blood*, 2009, 114(7):1374.
- [37] Garofalo M, Di Leva G, Romano G, et al. miR-221&222 regulate TRAIL resistance and enhance tumorigenicity through PTEN and TIMP3 downregulation[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(6):498.
- [38] Liu X, Cheng Y, Zhang S, et al. A necessary role of miR-221 and miR-222 in vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia[J]. *Circ Res*, 2009, 104(4):476.
- [39] Voorhoeve PM, le Sage C, Schrier M, et al. A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 604:17.
- [40] Wilson KD, Venkatasubrahmanyam S, Jia F, et al. miRNA profiling of human-induced pluripotent stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2009, 18(5):749.
- [41] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24):15524.
- [42] Aqeilan RI, Calin GA, Croce CM. miR-15a and miR-16-1 in cancer: discovery, function and future perspectives[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(2):215.
- [43] Hermeking H. The miR-34 family in cancer and apoptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(2):193.
- [44] Zhang Y, Gao JS, Tang X, et al. miRNA 125a and its regulation of the p53 tumor suppressor gene[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(22):3725.
- [45] Peter ME. Let-7 and miR-200 miRNAs: guardians against pluripotency and cancer progression[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(6):843.
- [46] Chin LJ, Ratner E, Leng S, et al. A SNP in a let-7 miRNA complementary site in the KRAS 3' untranslated region increases non-small cell lung cancer risk[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(20):8535.
- [47] Motoyama K, Inoue H, Nakamura Y, et al. Clinical significance of high mobility group A2 in human gastric cancer and its relationship to let-7 miRNA family[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(8):2334.
- [48] Cordes KR, Sheehy NT, White MP, et al. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity[J]. *Nature*, 2009, 460(7256):705.
- [49] Suzuki HI, Yamagata K, Sugimoto K, et al. Modulation of miRNA processing by p53[J]. *Nature*, 2009, 460(7254):529.