

microRNA与原发性肝细胞癌发生机制相关性的研究进展

陈文生

■背景资料

miRNA是一类新近发现的非编码的小分子RNA, 预测其可能调控着至少三分之一的人类编码蛋白基因。原发性肝癌具有侵袭力强和死亡率高的特点, 但对其发生的分子机制并不清楚, 仅认识到涉及到多基因的改变, 而miRNA作为多个基因的上游调控分子可能起着更关键的作用。

陈文生, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军消化病研究所 重庆市 400038

通讯作者: 陈文生, 副教授, 400038, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学西南医院消化科. wenshengchen@hotmail.com
电话: 023-68765183

收稿日期: 2009-02-17 修回日期: 2009-03-06

接受日期: 2009-03-09 在线出版日期: 2009-04-28

Advances in the relationship between microRNA and mechanism of human primary hepatocellular carcinoma

Wen-Sheng Chen

Wen-Sheng Chen, Institute of Digestive Diseases, Southwest Hospital, the Third Military Medical University of Chinese PLA, Chongqing 400038, China

Correspondence to: Wen-Sheng Chen, Associate Professor, Institute of Digestive Diseases, Southwest Hospital, the Third Military Medical University of Chinese PLA, Chongqing 400038, China. wenshengchen@hotmail.com

Received: 2009-02-17 Revised: 2009-03-06

Accepted: 2009-03-09 Published online: 2009-04-28

Abstract

In genetics, microRNAs (miRNAs) are single-stranded RNA molecules of 19-22 nucleotides (nts) in length, which are non-coding RNAs and negatively down-regulate expression of their target genes in post-transcriptional level. Recently, many studies have shown that miRNAs are involved in the regulation of cell proliferation, differentiation, apoptosis and so on. The mutation, depletion or dysfunction of miRNAs was closely associated with occurrence and progression of human cancers. This review mainly discusses the advances in the relationship between miRNAs and hepatocellular carcinoma (HCC) in recent years.

Key Words: MicroRNA; Human primary hepatocellular carcinoma; Tumor; Human

Chen WS. Advances in the relationship between microRNA and mechanism of human primary hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(12): 1218-1223

摘要

MicroRNA(miRNA)是一类长约19-22个核苷

酸的内源性非编码的小分子RNA, 通过对靶基因转录后水平的负性调控作用, 从而降低靶基因的表达水平。近年研究发现miRNA参与调节肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡等多个生物学过程, 其突变、缺失或表达水平的异常与人类肿瘤发生发展密切相关。本文就miRNA和人原发性肝细胞癌发生的相关性研究的最新进展作一综述。

关键词: 小分子RNA; 肝细胞癌; 肿瘤; 人类

陈文生. microRNA与原发性肝细胞癌发生机制相关性的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(12): 1218-1223

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1218.asp>

0 引言

MicroRNA(miRNA)是一类新近发现的非编码的小分子RNA, 是哺乳动物基因组中最为丰富的调节基因之一, 预测其可能调控着至少三分之一的人类编码蛋白基因^[1-3]。miRNA本身并不编码蛋白质, 而是通过与特异的靶mRNA结合使之降解或者抑制其翻译, 从而降低相关靶基因蛋白质的表达^[4]。迄今为止, 在人类估计约有1000多种miRNAs, 目前已被证实的miRNAs就达500多个^[5]。随着对miRNA功能研究的深入, 越来越多的研究成果发现miRNA与人类疾病的发生发展过程紧密相关, 特别是在肿瘤发生机制中具有举足轻重的作用, 目前已成为肿瘤研究的热点之一。miRNA的表达具有一定的组织特异性, 如miR-122在肝脏组织中特异性表达^[6], 而且不同的肿瘤组织中有着特异的miRNA表达谱; 相同的miRNA在不同肿瘤组织中的表达水平也各不相同, 甚至相反表达, 说明miRNA的作用机制具有其复杂性。

1 miRNA的生物合成和功能

1993年Lee *et al*首次发现一miRNA分子lin-4, 长约22 nt, 在新杆状线虫的胚胎后期发育中具有时空特异性的调控作用^[7], 从而揭开了miRNA的神秘面纱, 开启了人们对miRNA研究的先河。miRNA是一类长约19-22 nt内源性小分子RNA,

■同行评议者

郑鹏远, 教授, 郑州大学第二附属医院消化科

其发夹样结构的前体(pre-miR)首先被特异的Drosha、Dicer和Argonaute等内源酶裂解,然后通过靶基因mRNA 3'-UTR区完全或部分互补结合,导致靶mRNA降解或转录后翻译的抑制,负性调控靶基因的表达^[8]。一个单链的miRNA分子能结合并且同时调节多个不同的mRNA;反之,多个miRNAs也能共同参与调节的单个靶mRNA^[9]。通过大量的实验证明,miRNA基因常常位于染色体的某些脆性位点或有杂合子缺失的区域,参与了细胞的增殖、分化及凋亡的调节,与肿瘤等疾病的发生发展密切相关,但其具体作用机制还不甚清楚^[10]。据推测,miRNA的调节功能可能是通过相关的酶类、启动子的超甲基化以及使其miRNA与靶基因结合位点的缺失来进行^[11]。

2 原发性肝癌

原发性肝癌是世界第5大癌症,具有侵袭力强和死亡率高的特点。尽管随着乙型肝炎疫苗预防接种的普及,其发病率有所减缓,但每年仍使大约50万人致死,并且还有上升的趋势。原发性肝癌中的80%-90%是肝细胞癌(hepatic cellular carcinoma, HCC),其他还有少数的胆管细胞癌和混合细胞癌等,他们可能起源于肝干细胞如卵圆细胞等^[12]。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、酗酒以及血色素沉着症等HCC的高危因素常常导致一些慢性肝病,随着病程进展进一步可发展为肝硬化,最终导致HCC的发生^[13-14]。值得注意的是,在既往大量的HCC病例研究中,人们只是有限的认识到HCC的发生发展过程中涉及到一系列基因组的改变,但对其具体的分子机制并不清楚。细胞周期调节蛋白如P53、c-Myc、Cyclin D1和Wnt/-catenin信号通路以及多种酪氨酸激酶生长因子受体和配体等基因的异常表达在肝癌的发生机制中扮演着重要的功能^[15-16],而miRNA作为这一系列重要基因的上游调控分子可能起着更关键的作用。对miRNAs这一类小RNA分子的作用机制的理解将对阐明肝癌发生发展的分子机制、提高肝癌的特异性诊断水平和寻找有效的治疗靶点具有非常重要的意义。

3 miRNA与肿瘤

目前,我们对于miRNA在肿瘤发生机制中的功能及分子机制的研究虽然取得了一些进展,但

还是冰山一角。肿瘤是一个复杂的多基因疾病,存在着编码或非编码基因的结构和表达异常^[17]。部分miRNAs被认为是一组新的癌基因或抑癌基因,miRNAs表达下调则通过抑制癌基因的表达,充当着抑癌基因的功能;miRNA表达上调则抑制抑癌基因的表达,充当着癌基因的功能^[18]。同时,他通过调控其靶基因与其他相关基因相互作用构成一个庞大的调控网络,参与调节人类大部分肿瘤的发生发展进程。如:miR-15a和miR-16-1调控的*bcl-2*抗凋亡基因参与慢性淋巴瘤的发生过程^[19],*let-7*家族调控的Ras癌基因参与肺癌的发生^[20],miR-21通过靶基因PTEN抑制HCC的侵袭和转移^[21],miR-10b则通过负性调控HOXD10的表达促进乳腺癌细胞的侵袭等^[22]。

对于单个miRNA分子的分析研究可以证明其作用的环节或位点,但是由于miRNA分子在不同的肿瘤组织中的表达谱不同,所以针对不同表达谱的特异性进行分析研究更能全面地揭示肿瘤发生的分子机制,由此就诞生了一门与肿瘤相关的新的分子分类学即miRNA表达谱的分析^[23]。在不同的肿瘤组织中,miRNA的表达谱比mRNA的表达谱更具特征性,对于肿瘤具有更高、更精确的诊断率^[24]。miRNA的表达水平还与某些肿瘤的组织分化程度以及某些特异性的病理特征相关,如在不同的组织分化程度HCC组织中miRNA表达水平不一致^[25],而乳腺癌中因雌激素水平的不同miRNA的表达水平也不相同^[26]。因此,miRNA表达谱的分析不仅可用于恶性肿瘤的分类和诊断,同时还可良好的预测部分肿瘤患者的预后。由此我们可以预见,miRNA表达谱的分析在未来有可能作为确定肿瘤的转移位点或区域的有效工具,可能成为肿瘤治疗中独一无二的分子靶点。总之,在过去的几年中,miRNA的研究已经取得了快速的进展,为肿瘤的诊断和治疗展现了崭新的广阔前景。

4 miRNA与HCC

HCC的发生发展是一个涉及多基因、多通路、多结构和多步骤改变的复杂过程。自Murakami *et al*^[25]首次报道有关HCC中miRNAs异常表达谱以来,多项研究均证实了miRNA的异常表达与HCC的发生发展相关,而且,miRNA的变化可能在肝细胞癌变的早期,即慢性肝炎、肝硬化等一些癌前疾病就已发生。在这些不同的研究中,研究者挑选了来自包括美国、意大利、法国、德国、日本、新加坡和中国等不同的地域,同时其

■ 研发前沿

miRNA在肝癌发生发展中的功能研究已是目前肝癌研究领域的前沿热点。部分miRNA还与肝癌的转移、预后和治疗等紧密相关。因此,分析miRNA的表达水平对HCC患者早期的分类和提高临床治疗效果是一个非常有用的工具。

■相关报道

最新的文献报道了miR-224在HepG2肝癌细胞和HCC组织中明显高表达;miR-122却在HCC中明显下调,但在被HCV感染的群体中miR-122却被发现表达上调等。

致HCC的危险因素和病因学各不相同的罹患HCC的人群作为研究对象,但其结果均证实miRNA的异常表达与HCC的发生发展紧密相关^[27-29]。

目前,用于研究miRNA功能的方法常有应用基因芯片技术,并结合Northern blot和RT-PCR的方法对miRNA的表达水平进行分析评价。在绝大多数研究中标本为肝癌的冰凍组织,应用甲醛溶液固定-石蜡包埋(FFPE)的方法对于组织标本进行处理后可能使得到的结果更可靠。尽管在对HCC不同的研究中发现了数百个的miRNA前体和成熟的miRNAs分子,但结果相同的还是占少数,这可能与组织标本的处理方法学有关,当然,也不排除由于研究对象的地域和人种的差异所致^[30]。在这些研究成果中,let-7a、miR-21、miR-221、miR-222、miR-224和miR-30等miRNAs被发现一致的高表达;而miR-122a、miR-125a、miR-139、miR-145、miR-150、miR-199a、miR-200b、miR-214和miR-223等miRNAs却被证实HCC组织中呈现一致的低表达,这些异常表达的miRNAs可能在肝细胞癌变中起重要作用^[27-29]。

4.1 在HCC中表达上调的miRNA 目前已有多个miRNAs被不同的研究发现在HCC组织中表达明显上调,这些高表达的miRNAs在HCC的发生发展中充当着类似抑癌基因的作用,被称为肿瘤miRNA。miR-221和miR-222是位于X染色体上的两个相邻小分子RNA,其过表达直接导致了肿瘤抑癌基因和细胞周期调节因子p27(Kip1)的上调,他们可看做是靶向作用于p27(Kip1)的一个新的癌基因家族,与良性肝脏肿瘤和非肝癌组织相比,二者在HCC组织中过高表达,并且miR-221还被证实是一个与HCC预后密切相关的基因^[31]。Let-7和miR-301在HCC和胰腺癌中均过高表达^[32-33]。国内学者李琼 *et al*也发现miR-224在HepG2肝癌细胞和HCC组织中明显的高表达^[34]。同时,miR-224在肝腺瘤和肝脏局灶性结节状增生等肝脏的良性肿瘤中表达也上调,但表达量相对较低^[35]。miR-224还通过负性调控靶基因凋亡抑制剂-5(API-5)的表达,参与肿瘤细胞凋亡的调节^[36]。

在HCC组织中多个表达上调的miRNAs分子中,miR-21是目前被研究频率最高的miRNA分子之一,肿瘤抑癌基因PTEN被证实是其直接调控的靶基因,与HCC的发病机制和肿瘤的生长关系密切^[37-38]。另外,miR-21在胆管细胞癌、恶性胶质瘤、胰腺癌、乳腺癌、胃癌、结肠

癌、前列腺癌和甲状腺癌中均被证明是明显高表达^[39-42]。miR-21的表达还结肠腺癌与淋巴结的转移和其他远处转移明显相关,他是一个不依赖于TNM分期的预后因子^[43-44]。

miR-17-92多顺反子簇包括的7个miRNAs,位于染色体13q31.3基因C13orf25的第2内含子区域,他在HCC组织中表达上调,当c-Myc蛋白与miR-17-92簇基因组位点结合后可激活其转录活性,由于miR-17-92簇的miRNAs可影响E2F1 mRNA的翻译,在肿瘤发生过程中充当癌基因的角色^[45-46]。miR-17-92转染的癌细胞接种动物成瘤更大、血运更丰富,加上c-myc原癌基因刺激血管内皮因子VEGF的产生,因此,miR-17-92多顺反子簇具有影响肿瘤血管生成的作用。另外,在HCC组织中高表达的miR-10b还被证实可促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭,但是这个miRNA是否与HCC的早期转移有关还不确定^[22,47]。

4.2 在肝癌中表达下调的miRNA 在肝癌中表达下调的miRNAs在肿瘤的发生发展中有着充当类似抑癌基因的作用。miR-126被证实其表达的下调与因酒精性肝病引起的HCC密切相关,但与其他肝毒性因子或肝炎病毒引起的HCC不相关,在乳腺癌、尤其是高转移性癌细胞中充当着肿瘤抑癌基因的作用^[35]。miR-145被发现在人类肝癌细胞株HuH7、HCC、前列腺癌、肺癌、结肠癌、乳腺癌和甲状腺癌中异常表达,并且在肿瘤直径大于50 mm的结直肠癌组织中miR-145特征性的表达更低;另外,在从正常的乳腺组织到高增殖指数的乳腺癌中,miR-145的表达也是逐步下降;在从低到高的HCC肿瘤组织学分级中miR-145也显示出一个逐渐表达降低的趋势^[48]。在HCC组织中表达下调的miR-200a同时还在结肠癌中表达下调^[49]。

miR-122在肝脏疾病中可能起关键作用,miR-122只在肝脏中特异性表达,并且其表达量中肝细胞总miRNA量的70%,是成人肝脏中表达最丰富的miRNA,而miR-29a和miR-483在胚胎肝脏中表达较高^[50-51]。miR-122通过调控其靶基因的表达参与肝脏功能的组成,同时还在胆固醇生物合成过程中发挥着减少胆固醇水平的重要作用^[52]。在HCV感染中,miR-122促进病毒复制,并且可能是病毒RNA有效表达所必需的,但其机制不清楚。HCV RNA能在表达miR-122的HuH7肝癌细胞株中复制,但是在不表达miR-122的HepG2肝癌细胞株中不能复制,这说明miR-122在HCV相关性肝癌的发生发展过程

中有着重要的作用^[53-54]。多数研究表明, miR-122在HCC中明显下调,但在被HCV感染的群体中miR-122却被发现表达上调^[55]。这说明miR-122与HCV病毒存在相互作用,但具体机制还不清楚。最近, Cyclin G1被证实是miR-122的一个靶基因^[56]。miR-122反义寡核苷酸可特异性抑制在小鼠miR-122表达,并呈剂量依赖性,但并无明显的肝脏的毒性作用^[57-58]。因此,他代表了将来最有可能应用于肝脏疾病靶向分子治疗的第一类新型小分子物质。

5 结论

miRNA在肝癌发生发展中的功能研究已是目前的肝癌研究领域的前沿热点。部分miRNA还与肝癌的转移、预后和治疗等紧密相关。因此,分析miRNA的表达水平对HCC患者早期的分类和提高临床治疗效果是一个非常有用的工具。同时,一些与肿瘤异常反应相关的miRNA可被应用于化疗试剂的研制。比如, miR-214通过其靶基因PTEN/Akt通路可诱导细胞生存和顺铂的耐受^[59]。在将来,肿瘤学专家们可利用miRNA的表达谱分析为肿瘤患者提供一个个体化的治疗方案。随着现代生物医学技术的发展,对人类进行miRNA模拟剂或抑制剂的系统给药将成为可能,小分子miRNAs能潜在的引导人们对于肝癌的早期和精确的诊断以及提供一个新的治疗靶标,为创新发展肝癌的治疗策略展示一个美好的前景。

6 参考文献

- 1 Calin GA, Croce CM. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. *Cancer Res* 2006; 66: 7390-7394
- 2 Kent OA, Mendell JT. A small piece in the cancer puzzle: microRNAs as tumor suppressors and oncogenes. *Oncogene* 2006; 25: 6188-6196
- 3 Pfeffer S, Voynnet O. Viruses, microRNAs and cancer. *Oncogene* 2006; 25: 6211-6219
- 4 Engels BM, Hutvagner G. Principles and effects of microRNA-mediated post-transcriptional gene regulation. *Oncogene* 2006; 25: 6163-6169
- 5 Bentwich I, Avniel A, Karov Y, Aharonov R, Gilad S, Barad O, Barzilay A, Einat P, Einav U, Meiri E, Sharon E, Spector Y, Bentwich Z. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. *Nat Genet* 2005; 37: 766-770
- 6 Kutay H, Bai S, Datta J, Motiwala T, Pogribny I, Frankel W, Jacob ST, Ghoshal K. Downregulation of miR-122 in the rodent and human hepatocellular carcinomas. *J Cell Biochem* 2006; 99: 671-678
- 7 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854
- 8 Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 376-385
- 9 John B, Enright AJ, Aravin A, Tuschl T, Sander C, Marks DS. Human MicroRNA targets. *PLoS Biol* 2004; 2: e363
- 10 Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE, Iorio MV, Visone R, Sever NI, Fabbri M, Iuliano R, Palumbo T, Pichiorri F, Roldo C, Garzon R, Sevignani C, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1793-1801
- 11 Lee YS, Kim HK, Chung S, Kim KS, Dutta A. Depletion of human micro-RNA miR-125b reveals that it is critical for the proliferation of differentiated cells but not for the down-regulation of putative targets during differentiation. *J Biol Chem* 2005; 280: 16635-16641
- 12 Motola-Kuba D, Zamora-Valdés D, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Hepatocellular carcinoma. An overview. *Ann Hepatol* 2006; 5: 16-24
- 13 Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene* 2006; 25: 3834-3847
- 14 Lee JS, Chu IS, Heo J, Calvisi DF, Sun Z, Roskams T, Durnez A, Demetris AJ, Thorgeirsson SS. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology* 2004; 40: 667-676
- 15 Jiang J, Gusev Y, Aderca I, Mettler TA, Nagorney DM, Brackett DJ, Roberts LR, Schmittgen TD. Association of MicroRNA expression in hepatocellular carcinomas with hepatitis infection, cirrhosis, and patient survival. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 419-427
- 16 Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 212-225
- 17 Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866
- 18 Garzon R, Fabbri M, Cimmino A, Calin GA, Croce CM. MicroRNA expression and function in cancer. *Trends Mol Med* 2006; 12: 580-587
- 19 Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, Wojcik SE, Aqeilan RI, Zupo S, Dono M, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13944-13949
- 20 Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, Harano T, Yatabe Y, Nagino M, Nimura Y, Mitsudomi T, Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res* 2004; 64: 3753-3756
- 21 Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2005; 65: 6029-6033
- 22 Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature* 2007; 449: 682-688
- 23 Caldas C, Brenton JD. Sizing up miRNAs as cancer genes. *Nat Med* 2005; 11: 712-714
- 24 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR,

■应用要点

对miRNAs这一类小RNA分子的作用机制的理解将对阐明肝癌发生发展的分子机制、提高肝癌的特异性诊断水平和寻找有效的治疗靶点具有非常重要的意义。

■同行评价

本文就近年来 miRNA 和人原发性肝细胞癌发生的相关性研究的最新进展作一综述, 具有较好的理论意义, 对 HCC 的研究具有一定的指导价值。

- Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838
- 25 Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 2006; 25: 2537-2545
- 26 Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, Magri E, Pedriali M, Fabbri M, Campiglio M, Ménard S, Palazzo JP, Rosenberg A, Musiani P, Volinia S, Nenci I, Calin GA, Querzoli P, Negrini M, Croce CM. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 7065-7070
- 27 Roessler S, Budhu A, Wang XW. Future of molecular profiling of human hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2007; 3: 429-439
- 28 Varnholt H, Drebbler U, Schulze F, Wedemeyer I, Schirmacher P, Dienes HP, Odenthal M. MicroRNA gene expression profile of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 1223-1232
- 29 Huang YS, Dai Y, Yu XF, Bao SY, Yin YB, Tang M, Hu CX. Microarray analysis of microRNA expression in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues without viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 87-94
- 30 Xi Y, Nakajima G, Gavin E, Morris CG, Kudo K, Hayashi K, Ju J. Systematic analysis of microRNA expression of RNA extracted from fresh frozen and formalin-fixed paraffin-embedded samples. *RNA* 2007; 13: 1668-1674
- 31 Galardi S, Mercatelli N, Giorda E, Massalini S, Frajese GV, Ciafrè SA, Farace MG. miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1. *J Biol Chem* 2007; 282: 23716-23724
- 32 Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Pelletier L, Rebouissou S, Zucman-Rossi J. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations. *Hepatology* 2008; 47: 1955-1963
- 33 Lee EJ, Gusev Y, Jiang J, Nuovo GJ, Lerner MR, Frankel WL, Morgan DL, Postier RG, Brackett DJ, Schmittgen TD. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1046-1054
- 34 李琼, 王阁, 杨志祥. MicroRNA 224 在 HepG2 细胞中高表达及其靶基因的生物学预测. *中华消化外科杂志* 2008; 7: 297-299
- 35 Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, Bacq Y, Leteurtre E, Paradis V, Michalak S, Wendum D, Chiche L, Fabre M, Mellottee L, Laurent C, Partensky C, Castaing D, Zafrani ES, Laurent-Puig P, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006; 43: 515-524
- 36 Wang Y, Lee AT, Ma JZ, Wang J, Ren J, Yang Y, Tantoso E, Li KB, Ooi LL, Tan P, Lee CG. Profiling microRNA expression in hepatocellular carcinoma reveals microRNA-224 up-regulation and apoptosis inhibitor-5 as a microRNA-224-specific target. *J Biol Chem* 2008; 283: 13205-13215
- 37 Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 647-658
- 38 Meng F, Henson R, Lang M, Wehbe H, Maheshwari S, Mendell JT, Jiang J, Schmittgen TD, Patel T. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. *Gastroenterology* 2006; 130: 2113-2129
- 39 Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Smith H, Ueno Y, Patel T. The MicroRNA let-7a modulates interleukin-6-dependent STAT-3 survival signaling in malignant human cholangiocytes. *J Biol Chem* 2007; 282: 8256-8264
- 40 Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 2257-2261
- 41 Roldo C, Missiaglia E, Hagan JP, Falconi M, Capelli P, Bersani S, Calin GA, Volinia S, Liu CG, Scarpa A, Croce CM. MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4677-4684
- 42 Tetzlaff MT, Liu A, Xu X, Master SR, Baldwin DA, Tobias JW, Livolsi VA, Baloch ZW. Differential expression of miRNAs in papillary thyroid carcinoma compared to multinodular goiter using formalin fixed paraffin embedded tissues. *Endocr Pathol* 2007; 18: 163-173
- 43 Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, Leupold JH, Colburn NH, Post S, Allgayer H. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene* 2008; 27: 2128-2136
- 44 Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, Yuen ST, Chan TL, Kwong DL, Au GK, Liu CG, Calin GA, Croce CM, Harris CC. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA* 2008; 299: 425-436
- 45 Chang TC, Yu D, Lee YS, Wentzel EA, Arking DE, West KM, Dang CV, Thomas-Tikhonenko A, Mendell JT. Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis. *Nat Genet* 2008; 40: 43-50
- 46 O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, Dang CV, Mendell JT. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature* 2005; 435: 839-843
- 47 Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T, Padua D, Wang Q, Bos PD, Gerald WL, Massagué J. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 2008; 451: 147-152
- 48 Slaby O, Svoboda M, Fabian P, Smerdova T, Knoflickova D, Bednarikova M, Nenutil R, Vyzula R. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology* 2007; 72: 397-402
- 49 Bandrés E, Cubedo E, Agirre X, Malumbres R, Zárate R, Ramirez N, Abajo A, Navarro A, Moreno I, Monzó M, García-Foncillas J. Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. *Mol Cancer* 2006; 5: 29
- 50 Chang J, Nicolas E, Marks D, Sander C, Lerro A,

- Buendia MA, Xu C, Mason WS, Moloshok T, Bort R, Zaret KS, Taylor JM. miR-122, a mammalian liver-specific microRNA, is processed from hcr mRNA and may downregulate the high affinity cationic amino acid transporter CAT-1. *RNA Biol* 2004; 1: 106-113
- 51 Girard M, Jacquemin E, Munnich A, Lyonnet S, Henrion-Caude A. miR-122, a paradigm for the role of microRNAs in the liver. *J Hepatol* 2008; 48: 648-656
- 52 Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M, Watts L, Booten SL, Graham M, McKay R, Subramaniam A, Propp S, Lollo BA, Freier S, Bennett CF, Bhanot S, Monia BP. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab* 2006; 3: 87-98
- 53 Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature* 2005; 438: 685-689
- 54 Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science* 2005; 309: 1577-1581
- 55 Shan Y, Zheng J, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Reciprocal effects of micro-RNA-122 on expression of heme oxygenase-1 and hepatitis C virus genes in human hepatocytes. *Gastroenterology* 2007; 133: 1166-1174
- 56 Gramantieri L, Ferracin M, Fornari F, Veronese A, Sabbioni S, Liu CG, Calin GA, Giovannini C, Ferrazzi E, Grazi GL, Croce CM, Bolondi L, Negrini M. Cyclin G1 is a target of miR-122a, a microRNA frequently down-regulated in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2007; 67: 6092-6099
- 57 Elmén J, Lindow M, Silahtaroglu A, Bak M, Christensen M, Lind-Thomsen A, Hedtjærn M, Hansen JB, Hansen HF, Straarup EM, McCullagh K, Kearney P, Kauppinen S. Antagonism of microRNA-122 in mice by systemically administered LNA-antimiR leads to up-regulation of a large set of predicted target mRNAs in the liver. *Nucleic Acids Res* 2008; 36: 1153-1162
- 58 Fabani MM, Gait MJ. miR-122 targeting with LNA/2'-O-methyl oligonucleotide mixmers, peptide nucleic acids (PNA), and PNA-peptide conjugates. *RNA* 2008; 14: 336-346
- 59 Yang H, Kong W, He L, Zhao JJ, O'Donnell JD, Wang J, Wenham RM, Coppola D, Kruk PA, Nicosia SV, Cheng JQ. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN. *Cancer Res* 2008; 68: 425-433

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

第九次全国消化系疾病学术会议征文通知

本刊讯 中华医学会消化病学分会定于2009-12-04/06在广州市召开第九次全国消化系疾病学术会议. 现将会议的征文内容及有关事项通知如下:

1 征文内容

与消化系统疾病有关的流行病学、基础及临床研究. (1)功能性胃肠疾病及动力障碍性胃肠病(包括胃食管反流病); (2)幽门螺杆菌及其相关疾病; (3)胰腺疾病; (4)肝胆疾病; (5)胃肠道肿瘤; (6)炎症性肠病; (7)胃肠激素; (8)消化疾病介入治疗; (9)青年委员会专场(全部用英文交流).

2 征文要求

(1)报送的论文要求800字左右的中文摘要一份, 摘要内容包括: 目的、方法、结果、结论, 注明作者姓名、单位及邮编, 论文文责自负. 投青年会专场的论文必须附相应的英文摘要, 第一作者年龄须在45周岁以下(1964-11后出生). (2)凡已在全国性学术会议上或全国公开发行的刊物上发表过的论文不予受理. (3)通过本次会议专用网站报送电子文稿及报名注册, 会议不接受书面投稿. 要求作者本人通过会议网站上传稿件并留下联系方式, 会议网址: <http://www.csgd.org.cn>. (4)截稿日期: 2009-09-15.

希望各地委员积极、认真组织所在地区医生踊跃投稿并参会.