

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.01.022

miRNA 介导肿瘤生物学行为改变的研究进展

陈 勇, 左 静 综述, 刘 巍 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤内科, 河北 石家庄 050011)

[摘要] MicroRNA(miRNA)是一类内源性非编码蛋白短链 RNA,其基因转录后经过一系剪切转运过程形成成熟型的 miRNA,并通过调控 mRNA 表达和翻译方式发挥许多重要的生物学效应。不同 miRNA 可呈现出癌基因或抑癌基因样功能,并有一定的组织特异性。多种恶性肿瘤的发生过程与 miRNA 表达谱的改变密切相关。miRNA 调控着肿瘤的分化、增殖、凋亡、侵袭、转移及耐药等多种生物学行为。此外,一些 miRNA 对预测肿瘤患者的预后也有着重要的临床意义。

[关键词] microRNA;肿瘤发生;肿瘤分化;增殖;凋亡;侵袭;转移;耐药;预后

[中图分类号] R730.2; Q74 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2010)01-0109-05

miRNA-mediated biological behavior changes of tumors

CHEN Yong, ZUO Jing, LIU Wei (Department of Oncology, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] miRNA is a kind of endogenous non-coding short RNA. Mature miRNA was formed through the process of shearing and transporting after genetic transcription. miRNA exhibits many important biological functions through regulating expression and translation of target mRNAs. Different miRNAs may act as oncogenes or antioncogenes, and have tissue specificity. The progress of the tumorigenesis is usually accompanied by expression-profile changes of miRNAs. miRNA regulates many tumor biological behaviors such as differentiation, proliferation, apoptosis, invasion, metastasis, and drug resistance of tumors. Furthermore, some miRNAs have clinical significance in predicting prognosis of tumor patients.

[Key words] microRNA; tumorigenesis; tumor differentiation; proliferation; apoptosis; invasion; metastasis; drug resistance; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(1): 109-114]

MicroRNA(miRNA)是一类长度为 21~25 nt 能调控其他基因表达的非编码蛋白 RNA。它是一类新型基因调节剂,以调控 mRNA 表达和翻译方式发挥作用。miRNA 的发现使我们对基因表达调控有了一个全新的认识。miRNA 通过调控相关靶基因的表达广泛参与机体生长、发育等各种生命过程。在对肿瘤的研究中,肿瘤的发生、发展、转移及耐药等演进过程中也有着众多 miRNA 的参与,miRNA 影响着肿瘤的多种生物学行为。阐明 miRNA 在肿瘤演进过程中的作用将有助于更加全面深入地认识肿瘤发生、发展的分子机制,为肿瘤的治疗提供理论依据。

1 miRNA 生物合成及其生物学功能

miRNA 首先由 RNA 聚合酶 II 从 miRNA 编码基因转录出初级转录本(pri-miRNA),接着由属于 RNase III 家族的 Drosha 将 pri-miRNA 剪切成长度约为 80 bp 的 miRNA 前体(pre-miRNA),并由 Export-

in-5/Ran-GTP 转运至胞质,再由同属 RNase III 家族的 Dicer 加工成长度约为 22 个碱基的双链 RNA,其中一条单链为成熟的 miRNA,与 RNA 沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)形成 RISC-miRNA 功能单位。

目前报道最多的作用模式是 miRNA 与靶标基因 3'非翻译区(3'UTR)结合,以干扰 mRNA 翻译的方式负向调控基因的表达^[1]。随着研究的不断深入,其他作用机制不断被发现:(1)miRNA 通过引导 mRNAs 的快速脱腺苷酸化影响 mRNA 稳定,进而调控基因的表达^[2];(2)miRNA 可结合到靶 mRNA 的

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题计划资助(No. 20090169)。Project supported by the Major Program of Medical Science Research of Hebei Province(No. 20090169)

[作者简介] 陈 勇(1980-),男,江苏省扬州市人,博士,主要从事恶性肿瘤个体化治疗方面研究

[通信作者] 刘 巍(LIU wei, corresponding author),E-mail: hebeiliuwei@yahoo.com.cn

5'UTR 并发挥正调节作用而不是抑制作用^[3]; (3) 一些 miRNA 可以下调多种 mRNA 分子水平来影响基因的表达^[4]。

2 miRNA 与肿瘤发生

miRNA 与细胞癌变的关系极为密切, 已发现 miRNA 与肺癌、结直肠癌、伯基特淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病等多种肿瘤有关。Volinia 等^[5]采用 miRNA 芯片对乳腺、结肠、肺、胰腺、前列腺和胃 6 种器官的肿瘤样本及相应正常组织的 miRNA 表达谱进行对比分析, 结果提示: 与其相应邻近正常组织相比, 43 个 miRNA 在肿瘤组织中出现表达的显著改变, 其中 26 个表达增高, 17 个表达降低; miRNA 在结肠癌中的表达升高/降低数为 21/1、胰腺癌为 52/2、前列腺癌为 39/6、胃癌为 22/6、乳腺癌为 15/12、肺癌为 35/3。同时发现 miR-21 在所有肿瘤类型中均呈现高表达, miR-191 和 miR-17-5p 在 5 种癌组织中呈现高表达。肿瘤 miRNA 的表达与正常细胞有明显不同, miRNA 广泛参与肿瘤的发病机制。Wang 等^[6]研究 19 例肝癌组织中 miRNA 表达谱显示 miR-224、miR-182、miR-183、miR-96、miR-9、miR-9*、miR-222、miR-216、miR-21、miR-186、miR-301、miR-221、miR-155、miR-182*、miR-137、miR-25、miR-324-5p、miR-151 和 miR-374 表达显著上调, 而 miR-214、miR-145 和 miR-139 表达显著下调。通过靶点及功能预测发现这些 miRNA 可能参与众多肿瘤相关信号通路(细胞周期调节、Wnt 通路等), 提示肿瘤发生过程中这些 miRNA 可能发挥着重要的作用。Lee 等^[7]比较宫颈鳞癌与正常宫颈鳞状上皮组织 miRNA 表达差异时发现 68 种 miRNA 表达上调、2 种下调, 其中 10 种 miRNA 上调超过 100 倍, 认为其表达的失调与鳞状上皮恶性转化有关。在卵巢癌的研究中, Nam 等^[8]对 20 例卵巢浆液性癌 miRNA 的表达谱分析发现: 与正常卵巢组织比较, 超过 12 例患者出现了总共 23 种 miRNA 的表达改变(包括 11 种上调、12 种下调)。因此, 从肿瘤表达谱分析, 肿瘤的发生过程有着众多的 miRNA 的表达异常, 不同组织来源的肿瘤, 甚至同一组织来源不同分化状态的肿瘤的 miRNA 表达谱也都不尽相同, 了解这些异常改变的 miRNA 为进一步研究其机制及在肿瘤发生过程中的作用奠定了基础。

但是, 目前对于肿瘤细胞 miRNA 表达改变的生物学机制还不完全清楚。有研究^[9]显示, miRNA 基因多位于癌细胞基因组容易发生变异的区域, 如杂合等位基因丧失的区域、癌基因扩增的区域、肿瘤基

因组断裂点和脆性位点。进一步研究^[10]发现, miRNA 基因位点与癌细胞基因组易变区域的相关性缺失影响着癌细胞 miRNA 的表达水平, 在慢性 B 淋巴细胞白血病中显著下调的 miR-15 和 miR-16 基因定位于染色体 13q14, 而该区域正好是这些肿瘤细胞基因组缺失的常见部位。不仅如此, 基因组表观遗传特征的改变也影响 miRNA 表达的改变。Scott 等^[11]采用组蛋白去乙酰酶抑制剂处理乳腺癌细胞发现 miRNA 表达发生显著和迅速的改变。Saito^[12]等联合应用 DNA 甲基转移酶抑制剂 5-杂氮-2'-脱氧胞苷与组蛋白去乙酰化酶抑制剂 4-苯基丁酸处理膀胱癌细胞, 也显著地改变了细胞内 miRNA 的表达, miR-127 基因的转录起始位点附近的 DNA 甲基化程度减弱, 组蛋白活性增强, 伴随着 miR-127 表达的升高。此外, 肿瘤细胞的 miRNA 生物合成障碍也影响着 miRNA 的表达。Thomson 等^[13]发现恶性肿瘤细胞内 miRNA 表达的普遍下调与细胞内 Drosha 对 miRNA 初级转录产物的加工障碍有关。

3 miRNA 与肿瘤细胞分化

在正常的生理过程中, miRNA 参与了造血细胞、心肌、骨骼肌及神经系统等的分化。近年来肿瘤干细胞研究发现细胞分化与 miRNA 相关。有研究^[14]显示, 在鼠神经干细胞诱导分化过程中, miR-124 和 miR-137 表达分别上调了 8 倍和 24 倍, 转染 miR-124 和 miR-137 均能促进鼠神经干细胞、鼠少突神经胶质瘤干细胞和 CD133 阳性的人多形性胶质瘤干细胞的分化, 这为研究肿瘤治疗提供了新的靶点。

4 miRNA 与肿瘤细胞增殖和凋亡

肿瘤细胞增殖与凋亡共同决定着肿瘤的消长, 控制肿瘤增长、达到带瘤生存也是一个重要的肿瘤治疗目标。目前越来越多的证据显示, miRNA 是调节多种肿瘤细胞增殖和凋亡的重要分子。Kim 等^[15]发现肺癌细胞株 A549 转染 miR-199a 和(或) miR-199a* 后细胞凋亡较对照组更加显著, 并呈浓度依赖性, 其中 miR-199a* 促凋亡作用更明显; 而且这两种 miRNA 的促凋亡机制有所不同, miR-199a 为 caspase 途径, 而 miR-199a* 为非 caspase 途径。Wong 等^[16]研究发现, 舌鳞癌组织 miR-133a 和 miR-133b 的表达较癌旁正常组织分别下降了 12.5 倍和 5.3 倍; 在 3 种舌鳞癌细胞株中分别转染前体 miR-133a 和 miR-133b 后, 舌鳞癌细胞体积变小, 同时细胞增殖能力下降, 凋亡细胞数量增加。Visone 等^[17]

发现,转染 miR-125b 和 miR-26a 的 FB-1 细胞生长明显受到抑制,细胞数减少了 40%。锥虫蓝染色后未发现细胞死亡,认为这种增殖抑制作用并非由凋亡引起。然而,Wang 等^[6]报道 miR-224 既有促进细胞凋亡也有促进增殖的双重作用,通过报告基因发现 miR-224 调控 API-5 来影响 E2F 途径的凋亡,而促增殖的机制尚不清楚。Luthra 等^[18]发现转染 miR-196a 后 6 株细胞(食管癌、乳腺癌、子宫内膜癌三种肿瘤)的增殖能力增加 20%~45%,同时研究发现 miR-196a 具有抗凋亡作用,表现为癌基因样作用。此外,也有一些与上述报道相反的研究结果:在人宫颈癌细胞株 siHa 和 ME-180 的研究中发现转染 anti-miR-199a 后细胞生长受到抑制^[7];转染 anti-miR-125b 能够抑制 PC-3 和 HeLa 细胞的增殖^[19]。还有研究^[20~22]显示 miR-206、miR-21,miR-17-5p 和 miR-20a 等也影响着肿瘤的增殖和凋亡。但是有多少 miRNA 参与肿瘤增殖与凋亡的调控,相同 miRNA 对不同组织来源的肿瘤细胞的效应如何,目前大多不清楚。

5 miRNA 与肿瘤细胞的侵袭和转移

肿瘤的局部侵袭和远处转移限制了手术、放疗等治疗手段的运用。如何降低肿瘤细胞的侵袭、转移能力有着重要的临床意义。研究已经发现很多基因及蛋白参与肿瘤的侵袭和转移,同样 miRNA 也参与其中,从某种意义上讲,这种调控是间接的,但由于一种 miRNA 分子参与了多个目标基因的调控,这种间接的调控往往更重要。其中以乳腺癌领域的研究报道最多,涉及的 miRNA 也较多。Huang 等^[23]研究显示表达内源性 miR-373 的 MDA-MB-435、DU-145 和 HCT-15 细胞均呈现高度的迁移能力。转染 miR-373 或 miR-520c 的 MCF-7 细胞的迁移、侵袭能力显著增加,而转染 miR-373 抑制剂的 MDA-MB-435 和 HCT-15 细胞的迁移能力下降超过 70%,并呈现剂量依赖性。体内研究也显示,转染 miR-373 和 miR-520c 的 MCF-7 细胞经尾静脉接种 SCID 鼠后,6~8 周分别有 11/16 和 9/15 只出现了颅骨、脊柱、胸膜或肺部继发转移,而对照组均未出现肿瘤的继发转移,显示 miR-373 和 miR-520c 能够促进肿瘤的侵袭和转移。病例标本研究显示 miR-373 在乳腺癌转移淋巴结中的表达显著高于原发灶,同时淋巴结阳性乳腺癌患者的原发灶 miR-373 表达水平也显著高于淋巴结阴性的患者,因此 miR-373 和 miR-520c 是一个促转移因素。Ma 等^[24]发现高转移性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中 miR-10b 表达要比低转移

性 MCF-7 细胞高 50 倍,转染 miR-10b 的非转移性乳腺癌细胞 HMECs 和 SUM149 细胞的迁移和侵袭能力增加了 4~6 倍。过表达 miR-10b 的 SUM149 细胞动物模型可发现肺部的微转移灶以及间质、肌肉和血管的癌细胞浸润,而对照组呈现非侵袭性生长。过表达 miR-10b 的人乳腺癌 SUM159 细胞(具有高度侵袭性但不发生转移)动物模型发现肺转移达 80%(8/10),并且有 3 只出现腹膜转移,而对照组均未见肺和腹膜转移,提示 miR-10b 是一个很强的促转移因素。Zhu 等^[25]发现转染 anti-miR-21 的 MDA-MB-231 细胞的侵袭力降低了大约 60%,anti-miR-21 能够显著减少肺转移灶数目(对照组平均 22 个,anti-miR-21 组平均为 2 个)。miRNA-21 可能调控一些转移相关基因(如 PDCD4 和 maspin 等),进而影响肿瘤的转移和侵袭能力。同样,在大肠癌^[26]和肝癌^[21]的研究中也有类似的结果。Bhaumik 等^[27]发现 miR-146a/b 过表达的 MDA-MB-231 细胞较对照组细胞侵袭和转移能力显著受损。Hurst 等^[28]通过动物模型进一步研究发现,转染 miR-146a 或 miR-146b 后肺转移灶数目分别下降了 69% 和 84% (对照:39 ± 6, miR-146a:12 ± 1, miR-146b:6 ± 1),在前列腺癌中也有相似地发现。Tavazoie 等^[29]发现,MDA-MB-231 细胞的一个肺高转移衍生株(LM2 细胞)转染 miR-335、miR-126 或 miR-206 后,肺转移能力降低 5 倍以上,组织学观察发现肺转移病灶明显减少;同样这 3 种 miRNA 也能显著降低其骨转移衍生株(BoM1 细胞)的骨转移能力。提取乳腺癌患者的癌性胸水中的肿瘤细胞,建立动物模型,发现肺及骨转移部位的肿瘤细胞中 miR-335、miR-126 和 miR-206 的表达显著降低;转染 miR-335、miR-126 或 miR-206 后同样能显著降低肿瘤细胞的肺转移和骨转移能力。不仅如此,临床分析发现 miR-335 和 miR-126 低表达者无复发生存期显著短于高表达者。其他一些研究还发现 miR-17-5p、miR-20a 及 miR-7 等也影响着肿瘤细胞的侵袭和转移能力。

6 miRNA 与肿瘤耐药

在与肿瘤抗争过程中,肿瘤细胞产生的原发或继发性耐药,是导致治疗失败的主要原因。随着 miRNA 家族与肿瘤的联系逐渐被揭示,越来越多的证据表明肿瘤细胞对抗肿瘤药物(细胞毒药物、内分泌治疗药物及分子靶向药物等)的敏感性也受 miRNA 的影响。Xia 等^[30]发现与亲代 SGC7901 细胞株相比,胃癌耐药株 SGC7901/VCR 出现 miR-15b

和 miR-16 表达下调, MTT 法发现转染 miR-15b 或 miR-16 增加了 SGC7901/VCR 细胞株对抗肿瘤药物 VCR、ADR、VP-16 和 CDDP 的敏感性, 但不改变对 5-FU 和 MMC 的敏感性; 通过反义技术抑制上述 miRNA 的表达也增加了 SGC7901 细胞株对 VCR、ADR、VP-16 和 CDDP 的敏感性。Kovalchuk 等^[31]研究发现乳腺癌耐多柔比星 MCF-7 细胞株(MCF-7/DOX) miRNA 表达谱的改变, 其 P-gp 的表达受 miR-451 的调节。转染 miR-451 显著增加了 MCF-7/DOX 细胞株对多柔比星的敏感性, 其 IC₅₀ 较对照组(转染无义寡核苷酸) 低 2.5 倍 ($P < 0.05$)。Weiss 等^[32]研究发现, miR-128b 的拷贝数与吉非替尼的敏感性之间有着较高的相关性 ($r = 0.97$)。缺失 miR-128b 的 H3255 肺癌细胞对 EGFR-TKI 异常敏感。58 例 NSCLC 中有 55% (32/58) 出现 miR-128b 杂合性丢失 (LOH), 并与吉非替尼治疗疗效显著相关 ($P = 0.03$), miR-128b-LOH 中位生存期显著高于无 LOH 患者 (23.4 月 vs 10.5 月, $P = 0.02$)。Zhao 等^[33]研究发现, miR-221 和 miR-222 在蛋白水平调节 ER α 的表达, MCF-7 和 T47D 细胞株转染 miR-221 和 (或) miR-222, 可降低对三苯氧胺 (tamoxifen) 的敏感性; 相反, 敲除 miR-221 和 (或) miR-222 可增加 MDA-MB-468 细胞株对 tamoxifen 诱导的细胞周期阻滞和凋亡。

7 miRNA 与肿瘤预后

在肿瘤的演进过程中, miRNA 发挥着重要的作用, 同样, miRNA 预测肿瘤预后方面也获得一些研究成果。在结肠癌的研究中, Schetter 等^[34]发现 miRNA-21 是一个独立的预后指标, 高表达者预后差。在受辅助化疗的 III 期患者中, miRNA-21 高表达者预后要比低表达者差, 提示 miR-21 可能是一个预测化疗疗效的指标。但是 miRNA-21 在胃癌中虽呈现高表达, 但并不影响预后^[35]。在胰腺癌研究中, Dillhoff 等^[36]发现 miRNA-21 与肿瘤大小、分化、淋巴结转移及 T 分期无关, 但是在淋巴结阴性的亚组分析中, miRNA-21 高表达则提示预后较差。另外, 还有研究^[37]显示, 胰腺癌患者 miR-196a-2 高表达者预后较低表达者差 (中位生存期 14.3 个月 vs 26.5 个月, 2 年生存率分别为 17% 和 64%)。Camps 等^[38]分析 219 例乳腺癌患者预后发现, miRNA-210 的表达水平与患者的无病生存期及总生存期均呈显著负相关, 是一个独立的预后因素。Nam 等^[8]研究卵巢癌 miRNA 表达谱与预后关系时发现, miR-200、miR-141、miR-18a、miR-93 和 miR-

429 高表达, 而 let-7b 和 miR-199a 低表达者无病生存期及总生存期较短, miR-200a 高表达者的中位生存期要显著低于低表达者 (27.5 个月 vs 61.0 个月)。肺癌研究方面, Yanaihara 等^[39]研究结果显示, 低表达 miR-155 肺癌患者的预后要显著优于高表达者, 并且是一个独立的预后指标, 单因素分析 let-7 家族中仅 let-7a-2 低表达与肺癌预后不良有关。Yu 等^[40]将单因素分析得出的 5 种 miRNA (miR-137、miR-372、miR-182*、miR-221、let-7a) 通过线性组合综合计算得出 miRNA 危险评分, 以平均分为界值分为高危组和低危组, 结果显示, 高分评肺癌患者的无病生存期及总生存期较短; 多因素 COX 分析显示, miRNA 的危险评分是一个独立的预后预测因素。该研究为综合评价 miRNA 在肿瘤预后方面的作用提供了新的分析方法。

此外, miR-191 和 miR-199a 与白血病预后^[41]、miR-103/107 与食管癌预后^[42]的关系也有报道。随着研究的不断深入, 不同 miRNA 的临床意义将逐渐被阐明。

8 结语

人们对 miRNA 的基本特征、生物学功能等有了初步了解, 认识到在肿瘤演进过程中有着众多的 miRNA 参与, miRNA 同时调控着多个生物学程序, 阐明它们的作用将有助于更加全面深入地认识肿瘤的发生和发展的分子机制, 为肿瘤的治疗提供理论依据, 但完全阐明 miRNA 的机制还需要人们的更进一步的研究, 还有很多问题有待解决, 如 miRNA 表达的确切位点及准确的时点是什么? 哪些转录因子调控了 miRNA 的表达? 它们的作用靶点是什么? 它们发挥着哪些生物学效应? 等等。miRNA 在肿瘤的研究中具有广阔的前景, 将成为今后更好地认识和攻克人类肿瘤的一个重要突破口, 为人类攻克肿瘤开辟新的视野。

[参考文献]

- [1] Zeng Y, Cullen BR. Sequence requirements for microRNA processing and function in human cells [J]. RNA, 2003, 9(1): 112-123.
- [2] Wu L, Fan J, Belasco JG. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA-1 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(11): 4034-4039.
- [3] Ørom UA, Nielsen FC, Lund AH. MicroRNA-10a binds the 5' UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation [J]. Molecular Cell, 2008, 30(4): 460-471.
- [4] Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, et al. Microarray analysis shows that some microRNA

- downregulate large numbers of target mRNA [J]. *Nature*, 2005, 433(7027): 769-773.
- [5] Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, *et al.* A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(7): 2257-2261.
- [6] Wang Y, Lee AT, Ma JZ, Wang J, Ren J, Yang Y, *et al.* Profiling microRNA expression in hepatocellular carcinoma reveals microRNA-224 up-regulation and apoptosis inhibitor-5 as a microRNA-224-specific target [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(19): 13205-13215.
- [7] Lee JW, Choi CH, Choi JJ, Park YA, Kim SJ, Hwang SY, *et al.* Altered microRNA expression in cervical carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9): 2535-2542.
- [8] Nam EJ, Yoon H, Kim SW, Kim H, Kim YT, Kim JH, *et al.* MicroRNA expression profiles in serous ovarian carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9): 2690-2695.
- [9] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, *et al.* Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(9): 2999-3004.
- [10] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, *et al.* Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(24): 15524-15529.
- [11] Scott GK, Mattie MD, Berger CE, Benz SC, Benz CC. Rapid alteration of microRNA levels by histone deacetylase inhibition [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3): 1277-1281.
- [12] Saito Y, Liang G, Egger G, Friedman JM, Chuang JC, Coetzee GA, *et al.* Specific activation of microRNA-127 with downregulation of the proto-oncogene BCL6 by chromatin-modifying drugs in human cancer cells [J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(6): 435-443.
- [13] Thomson JM, Newman M, Parker JS, Morin-Kensicki EM, Wright T, Hammond SM. Extensive post-transcriptional regulation of microRNAs and its implications for cancer [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(16): 2202-2207.
- [14] Silber J, Lim DA, Petritsch C, Persson AI, Maunakea AK, Yu M, *et al.* MiR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells [J]. *BMC Med*, 2008, 6(1): 14-18.
- [15] Kim S, Lee UJ, Kim MN, Lee EJ, Kim JY, Lee MY, *et al.* MicroRNA miR-199a* regulates the MET proto-oncogene and the downstream extracellular signal-regulated kinase 2 (ERK2) [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(26): 18158-18166.
- [16] Wong TS, Liu XB, Chung-Wai Ho A, Po-Wing Yuen A, Wai-Man Ng R, Ignace Wei W. Identification of pyruvate kinase type M2 as potential oncoprotein in squamous cell carcinoma of tongue through microRNA profiling [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(2): 251-257.
- [17] Visone R, Pallante P, Vecchione A, Cirombella R, Ferracin M, Ferraro A, *et al.* Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas [J]. *Oncogene*, 2007, 26(54): 7590-7595.
- [18] Luthra R, Singh RR, Luthra MG, Li YX, Hannah C, Romans AM, *et al.* MicroRNA-196a targets annexin A1: a microRNA-mediated mechanism of annexin A1 downregulation in cancers [J]. *Oncogene*, 2008, 27(52): 6667-6678.
- [19] 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]. *J Biol Chem*, 2005, 280(17): 16635-16641.
- [20] Kondo N, Toyama T, Sugiura H, Fujii Y, Yamashita H. MiR-206 expression is down-regulated in estrogen receptor alpha-positive human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5004-5008.
- [21] 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 [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2): 647-658.
- [22] Matsubara H, Takeuchi T, Nishikawa E, Yanagisawa K, Hayashita Y, Ebi H, *et al.* Apoptosis induction by antisense oligonucleotides against miR-17-5p and miR-20a in lung cancers overexpressing miR-17-92 [J]. *Oncogene*, 2007, 26(41): 6099-6105.
- [23] Huang Q, Gumireddy K, Schrier M, le Sage C, Nagel R, Nair S, *et al.* The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis [J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(2): 202-210.
- [24] Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer [J]. *Nature*, 2007, 449(7163): 682-688.
- [25] Zhu S, Wu H, Wu F, Nie D, Sheng S, Mo YY. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis [J]. *Cell Res*, 2008, 18(3): 350-359.
- [26] Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, Leupold JH, Colburn NH, Post S, *et al.* MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pdc4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2008, 27(15): 2128-2136.
- [27] Bhaumik D, Scott GK, Schokrpur S, Patil CK, Campisi J, Benz CC. Expression of microRNA-146 suppresses NF-kappaB activity with reduction of metastatic potential in breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2008, 27: 5642-5647.
- [28] Hurst DR, Edmonds MD, Scott GK, Benz CC, Vaidya KS, Welch DR. Breast cancer metastasis suppressor 1 up-regulates miR-146, which suppresses breast cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(4): 1279-1283.
- [29] Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T, Padua D, Wang Q, Bos PD, *et al.* Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2008, 451(7175): 147-152.
- [30] Xia L, Zhang D, Du R, Pan Y, Zhao L, Sun S, *et al.* miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(2): 372-379.
- [31] Kovalchuk O, Filkowski J, Meservy J, Ilnytsky Y, Tryndyak VP, Chekhun VF, *et al.* Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(7): 2152-2159.
- [32] Weiss GJ, Bemis LT, Nakajima E, Sugita M, Birks DK, Robinson

- WA, *et al.* EGFR regulation by microRNA in lung cancer: correlation with clinical response and survival to gefitinib and EGFR expression in cell lines [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(6): 1053-1069.
- [33] Zhao JJ, Lin J, Yang H, Kong W, He L, Ma X, *et al.* MicroRNA-221/222 negatively regulates estrogen receptor alpha and is associated with tamoxifen resistance in breast cancer [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(45): 31079-31086.
- [34] Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, *et al.* MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma [J]. *JAMA*, 2008, 299(4): 425-436.
- [35] Chan SH, Wu CW, Li AF, Chi CW, Lin WC. miR-21 microRNA expression in human gastric carcinomas and its clinical association [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(2A): 907-911.
- [36] Dillhoff M, Liu J, Frankel W, Croce C, Bloomston M. MicroRNA-21 is overexpressed in pancreatic cancer and a potential predictor of survival [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(12): 2171-2176.
- [37] Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, Volinia S, Alder H, Hagan JP, *et al.* MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis [J]. *JAMA*, 2007, 297(17): 1901-1908.
- [38] Camps C, Buffa FM, Colella S, Moore J, Sotiriou C, Sheldon H, *et al.* Hsa-miR-210 is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5): 1340-1348.
- [39] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, *et al.* Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis [J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(3): 189-198.
- [40] Yu SL, Chen HY, Chang GC, Chen CY, Chen HW, Singh S, *et al.* MicroRNA signature predicts survival and relapse in lung cancer [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(1): 48-57.
- [41] Garzon R, Volinia S, Liu CG, Fernandez-Cymering C, Palumbo T, Pichiorri F, *et al.* MicroRNA signatures associated with cytogenetics and prognosis in acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2008, 111(6): 3183-3189.
- [42] Guo Y, Chen Z, Zhang L, Zhou F, Shi S, Feng X, *et al.* Distinctive microRNA profiles relating to patient survival in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(1): 26-33.
- [收稿日期] 2009 - 11 - 08 [修回日期] 2009 - 12 - 20
[本文编辑] 韩丹
-
- (上接第 108 页)
- [23] Song CW, Griffin R, Park HJ. Influence of tumor pH on therapeutic response [M] // Teicher BA. *Cancer Drug Resistance*, 1, Totowa NJ: Humana Press, 2006: 21-42.
- [24] Sethuraman VA, Bae YH. TAT peptide-based micelle system for potential active targeting of anti-cancer agents to acidic solid tumors [J]. *J Control Release*, 2007, 118(2): 216-224.
- [25] Sethuraman VA, Lee MC, Bae YH. A biodegradable pH-sensitive micelle system for targeting acidic solid tumors [J]. *Pharm Res*, 2008, 25(3): 657-666.
- [26] Raucher D, Chilkoti A. Enhanced uptake of a thermally responsive polypeptide by tumor cells in response to its hyperthermia-mediated phase transition [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(19): 7163-7170.
- [27] Harada H, Kizaka-Kondoh S, Hiraoka M. Antitumor protein therapy; application of the protein transduction domain to the development of a protein drug for cancer treatment [J]. *Breast Cancer*, 2006, 13(1): 16-26.
- [28] Sehgal I, Sibrian-Vazquez M, Vicente MG. Photoinduced cytotoxicity and biodistribution of prostate cancer cell-targeted porphyrins [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(19): 6014-6020.
- [29] Watkins GA, Jones EF, Scott Shell M, VanBroeklin HF, Pan MH, Hanrahan SM, *et al.* Development of an optimized activatable MMP-14 targeted SPECT imaging probe [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(2): 653-659.
- [30] Mok H, Bae KH, Ahn CH, Park TG. PEGylated and MMP-2 specifically dePEGylated quantum dots: comparative evaluation of cellular uptake [J]. *Langmuir*, 2009, 25(3): 1645-1650.
- [31] Melikov K, Chernomordik LV. Arginine-rich cell penetrating peptides: from endosomal uptake to nuclear delivery [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(23): 2739-2749.
- [32] Nori A, Kopecek J. Intracellular targeting of polymer-bound drugs for cancer chemotherapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(4): 609-636.
- [33] Folini M, Bandiera R, Millo E, Gandellini P, Sozzi G, Gasparini P, *et al.* Photochemically enhanced delivery of a cell-penetrating peptide nucleic acid conjugate targeting human telomerase reverse transcriptase: effects on telomere status and proliferative potential of human prostate cancer cells [J]. *Cell Prolif*, 2007, 40(6): 905-920.
- [34] Jones AT. Gateways and tools for drug delivery: endocytic pathways and the cellular dynamics of cell penetrating peptides [J]. *Int J Pharm*, 2008, 354(1-2): 34-38.
- [35] Lundberg P, El-Andaloussi S, Sütli T, Johansson H, Langel U. Delivery of short interfering RNA using endosomolytic cell-penetrating peptides [J]. *FASEB J*, 2007, 21(11): 2664-2671.
- [36] Lo SL, Wang S. An endosomolytic Tat peptide produced by incorporation of histidine and cysteine residues as a nonviral vector for DNA transfection [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(15): 2408-2414.
- [收稿日期] 2009 - 11 - 08 [修回日期] 2009 - 12 - 20
[本文编辑] 韩丹