

miRNAs 与肿瘤

曹 飞 蔡建明

(第二军医大学放射医学研究室 上海 200433)

摘要 miRNAs 是一类非编码的小单链 RNA, 可以调控转录后基因表达。最近的研究发现, miRNAs 与多种人类肿瘤相关, 并且在人类肿瘤的发生、发展中起重要作用, miRNAs 可以调节肿瘤细胞增殖、细胞凋亡、血管生成、免疫反应以及侵袭和转移, 并且 miRNAs 对于肿瘤的诊断和治疗也有一定意义。因此, miRNAs 的研究对于揭示基因表达的调控机理以及人类肿瘤的防治具有重要的意义。

关键词 miRNA 肿瘤, 基因表达调控, 细胞增殖, 细胞凋亡

中图分类号 R730, Q71, Q786

miRNAs 是一类非编码的小单链 RNA, 长度在 18–25 个核苷酸之间, 其可以调控转录后基因表达。miRNA 最早在秀丽线虫 (*C.elegans*) 体内被发现, 即可调节线虫发育的 *lin-4*^[1], 其后, miRNA 依赖的基因调控被广泛研究。目前发现已有超过 800 个哺乳动物的 miRNA 基因, 每一个基因可能编码一个成熟的 miRNA, 这些 miRNAs 参加约 30% 的编码蛋白基因的调控, 其中每一个 miRNA 可以参与调节数百个不同的蛋白编码基因^[2]。最近研究显示, miRNAs 与多种人类肿瘤相关, 并且在人类肿瘤的发生、诊断、治疗和预后密切相关中起重要作用。

1 miRNAs 在人类肿瘤发生、发展中的作用

1.1 miRNAs 调节细胞增殖

在肿瘤细胞中, 许多的 miRNAs 过表达或者被抑制, 而这些 miRNAs 则与细胞周期的调节有关, 它们大都通过调节细胞增殖途径中的关键因子来促进或者抑制细胞增殖。

在人类肿瘤中, miR-21 表达经常上调。在乳腺肿瘤中, miR-21 过表达; 而使用反义 miR-21 处理小鼠模型, 则可以抑制肿瘤细胞和组织的生长^[3]。在人肝癌细胞中, miR-21 也可以抑制 PTEN 的表达, 从而促进肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[4]。不仅仅是 miR-21 可以抑制 PTEN 的表达, 在淋巴细胞中, miR-17-92 簇也可以抑制 PTEN 的表达, 从而促进肿瘤细胞的增殖^[5]。Frezza 等^[6]研究发现, 癌基因

Ras 在体内和体外实验中, 都可以上调 miR-21, 而 Ras 上调 miR-21 的作用, 至少需要通过两条 Ras 下游通路。在癌基因 Ras 诱导的细胞增殖中, miR-21 有着十分重要的作用。

同时, miRNAs 不仅具有促进细胞增殖的作用, 一些 miRNAs 也具有抑制细胞增殖的作用。比如, Let-7 可以抑制多种癌基因转录后表达, 如 Ras、Myc 等, 从而抑制肿瘤细胞增殖^[7-9]。

在小鼠黑色素瘤细胞株 B16-F10 中, let-7b 可以抑制 EMMPRIN (细胞外基质金属蛋白酶诱导因子), 而 EMMPRIN 在细胞生长、发展、分化以及肿瘤进展中都起关键性的作用。转染了 let-7b 的 B16-F10 细胞, 在细胞增殖以及克隆形成方面都受到了抑制, 而且肿瘤入侵和迁移的能力显著减少, 并且减少了黑色素瘤肺转移的几率, 起到了抑制肿瘤的作用^[10]。

Bou 等^[11]使用定量 PCR 分析临床患者胃癌组织中 miR-449 的表达, 结果显示比正常组织中的 miR-449 表达低。细胞增殖实验结果显示, 过表达 miR-449 的胃癌细胞比对照组细胞的增殖率下降了 60%; 使用荧光素酶检测则提示 miR-449 直接作用于 GMNN、MET、CCNE2 以及 SIRT1 基因, 并且激活 p53, 从而抑制细胞增殖, 导致细胞凋亡。

Buechner 等^[12]发现, 在 MYCN 基因增强的神经母细胞瘤细胞株中, miR-449、miR-19a/b、miR-29a/b/c、miR-101、let-7e 以及 miR-202 能够直接作用于 MYCN, 抑制内源性 N-myc 蛋白表达。其

国家自然科学基金 (31070761) 资助

第一作者: 曹飞, 男, 1985 年 8 月出生, 2006 年毕业于第二军医大学, 现于第二军医大学放射医学教研室攻读放射医学专业博士学位

通讯作者: 蔡建明, Email: cjm882003@yahoo.com.cn

收稿日期: 初稿 2012-02-16, 修回 2012-04-25

中 let-7e 和 miR-202 可以大幅下调 MYCN 的表达, 从而抑制细胞增殖和克隆形成。

miR-145 在许多癌症中表达下调, 包括前列腺、膀胱、结肠、卵巢和食管癌。这表明 miR-145 有肿瘤抑制的作用。在前列腺癌细胞系 PC3 和 DU145 中, 转染 miR-145 可抑制细胞增殖、转移和侵袭^[13]。在肺癌中, miR-145 表达下调。Cho 等^[14]发现, 在肺腺癌细胞中, miR-145 作用于 EGFR (表皮生长因子受体) 和 NUDT1。在 miR-145 转染人肺腺癌细胞后, EGFR 和 NUDT1 的表达显著下调, 并且在 24、48、72 h 三个时间点都抑制了肺腺癌细胞增殖。而且, 由 miR-145、EGFR、NUDT1 等组成的复杂调控通路, 只对细胞增殖有效, 而对细胞凋亡无效。

1.2 miRNAs 可以调节细胞凋亡

肿瘤细胞可以打破促凋亡和抗凋亡之间的平衡, 从而使细胞可以在不利的环境下生存下来^[15]。最近研究表明, miRNAs 在肿瘤的发生中也是一种关键的调节因子, 在肿瘤形成过程中, 肿瘤细胞可以利用 miRNAs 来调节细胞的凋亡。

某些 miRNAs 可以抑制抗凋亡基因从而促进肿瘤细胞的凋亡。如 miR-15 和 miR-16, 它们可以靶向作用并抑制 Bcl-2, 通过线粒体途径来促进细胞凋亡, 从而抑制肿瘤的发生^[16]。miR-29 则可以通过调节 Mcl-1 的表达, 从而诱导细胞凋亡^[17]。

Bo 等应用 Real-time PCR 检测, 发现在膀胱癌组织中 miR-203 的表达降低; 应用荧光素酶分析、流式细胞仪和免疫印迹分析, 结果显示 miR-203 直接作用于 bcl-w, 在体内及体外实验中均降低 bcl-w 的表达。过表达的 miR-203 可以促进人膀胱癌细胞的凋亡以及抑制细胞增殖, 而 miR-203 下降则可以促进细胞生长^[18]。

另外一些 miRNAs 则可以上调抗凋亡基因, 从而减少肿瘤细胞的凋亡。最近研究中, miR-21 被认为是细胞凋亡的一个调节因子, 它在人类乳腺癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌以及胃癌当中的表达均上调^[19]。在 MIA PaCa-2 胰腺癌细胞中, Dong 等发现 miR-21 可以通过连接到 Bcl-2 mRNA 的 3'UTRs 上, 来上调 Bcl-2 的表达, 从而降低 Bax 表达, 减少细胞凋亡、降低 caspase-3 的活性, 增强细胞增殖能力^[20]。抑制胰腺导管腺癌 PDAC 细胞中 miR-21, 可以增加肿瘤抑制基因 PDCD4 (程序性死亡因子 4) 表达, 从而降低细胞增殖以及增加细胞死亡。同时, miR-21 有可能作为胰腺癌的进展预测和治疗作用的靶点^[21]。抑制乳腺肿瘤细胞中 miR-21

的表达可以增加细胞凋亡以及下调抗凋亡蛋白 Bcl-2, 从而抑制肿瘤细胞的生长^[3]。在肝癌中, miR-21 的上调可以减少细胞死亡、促进血管生成和侵袭^[22]。研究显示 miR-21 的过表达可以使得肿瘤细胞更容易生存, 这也有可能是肿瘤细胞逃避凋亡的一个重要机制。

在正常脑组织中, miR-10b 不表达, 而在神经胶质瘤中显著上调。Gabriely 等^[23]将 miR-10b 抑制后, 可以增强 Bcl2L11/Bim、TFAP2C/AP-2gamma、CDKN1A/P21、CDKN2A/p16 的表达, 从而通过细胞周期阻滞和细胞凋亡来减少胶质瘤细胞的生长。在小鼠模型中, 抑制 miR-10b 则可以显著减少肿瘤的生长。今后 miR-10b 可能会作为治疗脑胶质瘤新的靶点。Li 等^[24]发现在宫颈鳞状细胞癌细胞中, 将 miR-886-5p 过表达后, 可下调促凋亡蛋白 Bax 的表达, 从而减少细胞凋亡和促进细胞增殖。而将 miR-886-5p 敲除后, 则可增加 Bax 蛋白和宫颈癌细胞的凋亡。在膀胱癌细胞株^[25]和头颈部鳞状细胞癌细胞系 HSC3、SAS^[26]中, 转染 miR-133a 可以抑制 GSTP1 (谷胱甘肽 S-转移酶 P1) mRNA 和蛋白的表达, 荧光素酶实验显示 miR-133a 直接调节 GSTP1。而沉默 GSTP1 则可以显著降低细胞增殖, 并且细胞凋亡率与 si-GSTP1 转染正相关。

1.3 miRNAs 可以调节血管生成

血管的生成是肿瘤细胞生存的关键因素之一。为了生长, 肿瘤需要激活静态内皮细胞, 形成有功能的血管网络, 这一过程也被称为“血管生成”。然而, 促进病理性血管生成的分子机制尚未完全清楚。在血管生成中, 一些特殊的 miRNAs 可以影响内皮细胞的功能以及血管生成, 其中一部分 miRNAs 可以阻止血管生成, 而另一部分 miRNAs 则可以促进血管生成^[27,28]。

miR-221 和 miR-222, 可以通过作用于干细胞因子受体 c-Kit 以及间接调控一氧化氮合酶的表达, 从而抑制内皮细胞增殖、迁移和血管生成^[29]。

对膀胱癌原位病变的 miRNAs 分析显示, 当 miR-18a、miR-19a 过表达及 miR-107 下调时, 促进了血管生成^[30]。miR-132 在肿瘤血管内皮细胞里高表达, 它可以靶向作用于 p120RasGAP, 从而起到促进血管生长的作用^[31]。let7-f 可以通过调节血小板反应蛋白-1 从而促进血管生成, 而 miR-130a 则可以反向调节抗血管生成因子 GAX 和 HOXA5, 促进血管生成^[32,33]。

Liu 等^[34]应用鸡胚绒毛尿囊膜方法来分析肿瘤血管生成, 发现 miR-21 作用于 PTEN, 导致激活

AKT 和 ERK1/2 信号通路, 增强 HIF-1 α 和 VEGF 的表达, 从而诱导肿瘤血管生成。

Fang 等^[35]发现, 当过表达 miR-93 的 U87 细胞与内皮细胞共培养时, 它们支持内皮细胞的扩散、生长、迁移和血管形成。体内实验显示增加 miR-93 表达可以诱导血管生成, 使血管高密度延伸到肿瘤组织中, 从而促进细胞生长、加快肿瘤成长。通过功能获得性/缺失性研究, 显示 miR-93 通过作用于整合素- β 8 来促进肿瘤生长和血管生成, 抑制 miR-93 可能会成为抑制血管生成和肿瘤生长的办法。

1.4 miRNAs 可以调节肿瘤的免疫反应

目前研究显示, 肿瘤细胞在经历了各种变化后, 获得了主动下调抗肿瘤免疫反应和逃避免疫监视的能力^[36]。然而, 对于肿瘤细胞逃避免疫系统攻击的复杂机制, 人们却了解甚微。

在免疫系统中, 某些 miRNAs 的表达具有阶段特异性, 这表明了它们可能参与免疫调节。最近的研究显示, miRNAs 不仅可以调节适应性免疫反应, 而且在肿瘤的免疫调节中也起重要的作用。

为了探索 miRNAs 在人类的 CD8⁺T 细胞分化中的潜在作用, Salaun 等^[37]进行了 CD8⁺T 细胞分化过程中 miRNA 表达谱的检测。发现与幼稚细胞相比, 当分化为效应细胞时细胞中 miR-21 和 miR-155 上调, 而 miR-17-92 簇的表达则降低。

哺乳动物免疫系统里, miR-155 在具体分化进程的控制中起重要作用, 特别是调节 T 辅助细胞的分化。miR-155 可以调节某些具有正常免疫功能的基因, 如 IL-4、CCL5 等^[38]。在人类的各种 B 细胞淋巴瘤中, miR-155 也已被证明是高表达的^[39]。

在肿瘤的发生中, 许多病毒编码的 miRNA 也参与了宿主和病毒的相互作用。有报道表明, SV40 编码两个病毒 miRNA, 针对于该病毒 T 抗原并导致其被切割, 从而导致正常猿猴的肾脏感染, 以及啮齿动物的肿瘤发生^[40]。

1.5 miRNAs 可以调节肿瘤的侵袭和转移

肿瘤的侵袭和转移是导致肿瘤发病率和死亡率最常见的原因, 其包含了一系列复杂的过程。所有的过程由多重因素调节, 并且必须使得转移性肿瘤能够在新的微环境下生长。现有的证据显示, miRNAs 协调了一些复杂的基因表达程序, 并在肿瘤的侵袭和转移中起重要的作用^[41,42]。

Chen 等^[43]通过对食道鳞状细胞癌的全面 miRNA 表达谱检测发现, miR-92a 在肿瘤组织中高

表达。在全部观察的 107 例食道鳞状细胞癌病人中, miR-92a 上调和淋巴结转移状态显著相关。另外, miR-92a 的上调和食道鳞状细胞癌病人预后差也有关联, 并且可能作为一个独立的预后相关因素。体外实验显示 miR-92a 调节食道鳞状细胞癌细胞的侵袭和转移, 而不调节细胞的凋亡和增殖。进一步实验发现, miR-92a 通过抑制 CDH1 表达, 从而促进食道鳞状细胞癌细胞的迁移和侵袭。

在小鼠黑色素瘤细胞中, 转染了 let-7b 的 B16-F10 细胞的入侵及迁移的能力显著减小, 并且减少了肺转移的几率^[10]。Chang 等^[44]发现, 在结肠癌和胃癌中, miR-203 的表达和肿瘤大小、肉眼可视的类型及 PT stage 有关, 显示 miR-203 与结肠癌、胃癌的扩散和侵袭相关。异位表达 miR-137 可以降低 cdc42mRNA 和蛋白表达水平, 诱导细胞 G1 期阻滞、抑制细胞增殖, 并且阻止结肠癌细胞侵袭^[45]。

miR-10b 在转移性乳腺癌细胞中高表达, 它能够抑制 HOXD10 蛋白的合成, 增加促转移蛋白 RhoC 的表达, 从而调节肿瘤的侵袭和转移^[46]。另外, miR-21 已被证明可以通过抑制 PTEN、PDCD4、TPM1 和 Maspin 的表达, 来促进肿瘤形成和肿瘤转移^[47,48]。而 miR-373 和 miR-520c 也可以通过下调转移抑制因子 CD44 的途径, 参与肿瘤侵袭和转移的调节^[49]。

表皮生长因子受体 (EGFR) 及人表皮生长因子受体-2 (HER2) 的异常表达是很多人类肿瘤的特征, 并且和疾病发展、治疗耐受力、预后较差有关。Giles 等^[50]发现在胶质细胞瘤和前列腺癌细胞系中, miR-7 和 miR-331-3p 直接调节 EGFR 和 HER2 的表达, 从而减少 Akt 活性, 调节肿瘤细胞扩散、侵袭、血管生成及凋亡耐受。

在 MCF-7 和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中, 用 Real-time PCR 和免疫印迹法检测 miR-17-5p 和 HBP1 的表达水平, 结果显示, 在高侵袭度性的 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中 miR-17-5p 高表达, 而在低侵袭度性的 MCF-7 乳腺癌细胞中 miR-17-5p 并不高表达。在 MCF-7 乳腺癌细胞中 miR-17-5p 过表达后可以作用于 HBP1/beta-catenin 通路, 使 MCF-7 细胞具有侵袭和迁移的能力。在体外实验中, 下调内源性 miR-17-5p 可以抑制 MDA-MB-231 细胞侵袭和迁移。从而表明 miR-17-5p 通过抑制 HBP1 和 Wnt/beta-catenin 的后续激活, 在乳腺癌细胞的侵袭和迁移中起到了重要作用^[51]。

上皮细胞间质转化被认为是在肿瘤侵袭和转移的关键步骤之一, 而许多 miRNAs 也参与这个过程。一些转录因子, 如 Slug、Snail、Twist 以及 ZEB1,

被认为在肿瘤转移中起决定性作用^[52]。在正常情况下, miR-200 可以抑制 ZEB1 和 ZEB2 的表达;而当转录因子 ZEB1 和 ZEB2 被外界信号如 TGF- β 激活后,则可以反过来抑制 miR-200,从而促进上皮细胞间质转化、入侵以及可能会发生肿瘤转移^[53,54]。还有文章显示, miR-205 也可以通过作用于 ZEB1 和 ZEB2 来调节上皮细胞间质转化^[55]。这些发现开辟了了解 miRNAs 在肿瘤侵袭和转移中作用的新途径。

1.6 miRNAs 调节辐射诱导致癌作用

miRNAs 在辐射诱导致癌过程中,也起到重要作用。Liu 等^[56]发现,在辐射诱导胸腺淋巴瘤的 BALB/c 小鼠中,抑癌基因 Big-h3 表达下调以及 miR-21 的表达上调,而进一步研究显示, miR-21 可以直接作用于抑癌基因 Big-h3,从而参与辐射诱导的致癌作用。Liu 等^[57]还发现,敲除 TLR4 基因的小鼠中, IL-6 和 miR-21 表达下调,从而引起辐射诱导胸腺淋巴瘤的发生率降低。

2 miRNAs 在肿瘤诊治中的作用

2.1 miRNAs 与肿瘤诊断及预后

miRNAs 相对稳定并耐核糖核酸酶降解,还可从石蜡包埋的组织中分离出来。人血清中 miRNAs 的水平稳定一致,表明血清 miRNAs 可以作为对各种肿瘤检测的潜在生物标志物^[58]。miRNAs 表达的结构可以反映肿瘤的起源、阶段等^[59]。

Abraham 等^[60]发现在遗传性甲状腺髓样癌和散发性甲状腺髓样癌中 miR-183 和 miR-375 过表达,并且 miR-183 和 miR-375 的过表达与外侧淋巴结转移、后遗症、远处转移以及死亡率相关。而下调 TT 细胞株中 miR-183 的表达则可以引起活细胞计数显著下降以及上调自噬相关蛋白 LC3B。miRNAs 将成为预测甲状腺髓样癌的重要的生物标志物以及治疗位点。

在非小细胞型肺癌中, miR-126 的是一个强大并且独立的负面预后因素,高表达 miR-126 的肺癌患者 5 年生存率显著降低^[61]。在鳞状细胞型肺癌组织中, miRNAs 的表达模式有系统的改变,其中 miR-21 的高表达与生存时间缩短相关,表明 miR-21 可能会成为鳞状细胞型肺癌的诊断和预后的分子标记^[62]。

Hu 等^[63]应用 Northern 印迹法以及原位杂交分析了 10 种 miRNA 在 10 种细胞系和 158 个组织样本中的表达情况,发现 miR-126 的表达与肿瘤细胞

的去分化和淋巴结转移相关, miR-16-2 与淋巴结转移相关,而 miR-195p 则提示食道腺癌患者处于较高的病理病阶段,另外 miR-30e 和 miR-16-2 则可以作为食道腺癌患者预后的生物标志物。

因此,与恶性表型强烈关联的 miRNAs 可以用做肿瘤标志物,与未来转移复发相关的 miRNAs 可以用来作为肿瘤预后标志物,对于人类恶性肿瘤 miRNAs 的分析研究将对肿瘤诊断和预后起到重要的作用。

2.2 miRNAs 与肿瘤的治疗

目前研究结果发现, miRNAs 可以调节肿瘤细胞对电离辐射的敏感性。在 H1299 细胞中过表达 miR-9 或者 let-7g 都可以下调 NFkappaB1,并且降低 γ 线照射后细胞生存率^[64]。Josson 等^[65]发现,过表达 miR-521 可以抑制 DNA 修复蛋白表达,显著增强前列腺癌细胞对放疗的敏感性;而抑制 miR-521 则使前列腺癌细胞对放疗敏感性减弱。在 A549 肺癌细胞中,转染 pre-let7a,可以减少 K-Ras 表达,并使 A549 细胞辐射敏感性上升^[66]。Tsang 等^[67]研究发现,在人肝癌细胞 HepG2 细胞中,增加 P-糖蛋白可以上调 miR-16,抑制 miR-16 的靶基因 Bcl-2 的表达,从而增加辐射诱导的细胞凋亡。在髓母细胞瘤中, miR-34a 可以通过调节 MAGE-A 和 p53,从而使肿瘤组织对辐射敏感^[68]。

对于前列腺癌细胞研究发现,持续高水平表达的 miR-106b 可以使辐射诱导的细胞周期阻滞和细胞生长的抑制点失效,从而使得前列腺癌细胞的耐辐射性增强^[69]。在前列腺癌细胞中, miR-106b 可以抑制辐射诱导的 p21 激活,从而取消辐射诱导的细胞周期阻滞和细胞生长抑制^[69]。

Hamano 等^[70]发现, miR-200c 可以通过 Akt 途径来增加食道癌化疗的抵抗力。miR-21 可以诱导 Bcl-2 上调,从而影响胰腺癌细胞的凋亡、药物抗性、细胞增殖^[20]。

在肿瘤治疗中,我们可以使用 miRNA mimics 或抑制剂来过表达或者抑制 miRNAs。使用修饰的反义核苷酸,可以人工调节 miRNAs 的表达,从而控制肿瘤细胞的生长^[71]。相反,诱导或过表达肿瘤抑制 miRNAs,则可以用来治疗具体类型的肿瘤。

就目前而言,有关 miRNAs 的研究还面临着许多问题, miRNAs 具体的调控因素以及不同种类、不同阶段的肿瘤中 miRNAs 的表达等还需要进一步深入研究。相信随着对 miRNAs 在肿瘤中作用研究的深入, miRNAs 在不久的将来一定会作为一种新的肿瘤治疗工具,为肿瘤的诊治开辟新的途径。

参考文献

- 1 Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, **75**(5): 843-854
- 2 Williams A E. Functional aspects of animal microRNAs. *Cell Mol Life Sci*, 2008, **65**(4): 545-562
- 3 Si M L, Zhu S, Wu H, *et al.* miR-21-mediated tumor growth. *Oncogene*, 2007, **26**(19): 2799-2803
- 4 Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, *et al.* MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology*, 2007, **133**(2): 647-658
- 5 Xiao C, Srinivasan L, Calado D P, *et al.* Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat Immunol*, 2008, **9**(4): 405-414
- 6 Frezzetti D, De Menna M, Zoppoli P, *et al.* Upregulation of miR-21 by Ras in vivo and its role in tumor growth. *Oncogene*, 2011, **30**(3): 275-286
- 7 Johnson C D, Esquela-Kerscher A, Stefani G, *et al.* The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells. *Cancer Res*, 2007, **67**(16): 7713-7722
- 8 Johnson S M, Grosshans H, Shingara J, *et al.* RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell*, 2005, **120**(5): 635-647
- 9 Sampson V B, Rong N H, Han J, *et al.* MicroRNA let-7a down-regulates MYC and reverts MYC-induced growth in Burkitt lymphoma cells. *Cancer Res*, 2007, **67**(20): 9762-9770
- 10 Fu T Y, Chang C C, Lin C T, *et al.* Let-7b-mediated suppression of basigin expression and metastasis in mouse melanoma cells. *Exp Cell Res*, 2011, **317**(4): 445-451
- 11 Bou Kheir T, Futoma-Kazmierczak E, Jacobsen A, *et al.* miR-449 inhibits cell proliferation and is down-regulated in gastric cancer. *Mol Cancer*, 2011, 10: 29. Published online 2011 March 18. doi: 10.1186/1476-4598-10-29
- 12 Buechner J, Tomte E, Haug B H, *et al.* Tumour-suppressor microRNAs let-7 and mir-101 target the proto-oncogene MYCN and inhibit cell proliferation in MYCN-amplified neuroblastoma. *Br J Cancer*, 2011, **105**(2): 296-303
- 13 Fuse M, Nohata N, Kojima S, *et al.* Restoration of miR-145 expression suppresses cell proliferation, migration and invasion in prostate cancer by targeting FSCN1. *Int J Oncol*, 2011, **38**(4): 1093-1101
- 14 Cho W C, Chow A S, Au J S. miR-145 inhibits cell proliferation of human lung adenocarcinoma by targeting EGFR and NUDT1. *RNA Biol*, 2011, **8**(1): 125-131
- 15 Bao S, Ouyang G, Bai X, *et al.* Periostin potently promotes metastatic growth of colon cancer by augmenting cell survival via the Akt/PKB pathway. *Cancer Cell*, 2004, **5**(4): 329-339
- 16 Cimmino A, Calin G A, Fabbri M, *et al.* miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, **102**(39): 13944-13949
- 17 Mott J L, Kobayashi S, Bronk S F, *et al.* mir-29 regulates Mcl-1 protein expression and apoptosis. *Oncogene*, 2007, **26**(42): 6133-6140
- 18 Bo J, Yang G, Huo K, *et al.* microRNA-203 suppresses bladder cancer development by repressing bcl-w expression. *FEBS J*, 2011, **278**(5): 786-792
- 19 Volinia S, Calin G A, Liu C G, *et al.* A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, **103**(7): 2257-2261
- 20 Dong J, Zhao Y P, Zhou L, *et al.* Bcl-2 upregulation induced by miR-21 via a direct interaction is associated with apoptosis and chemoresistance in MIA PaCa-2 pancreatic cancer cells. *Arch Med Res*, 2011, **42**(1): 8-14
- 21 Bhatti I, Lee A, James V, *et al.* Knockdown of microRNA-21 inhibits proliferation and increases cell death by targeting programmed cell death 4 (PDCD4) in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*, 2011, **15**(1): 199-208
- 22 Gramantieri L, Fornari F, Callegari E, *et al.* MicroRNA involvement in hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med*, 2008, **12**(6A): 2189-2204
- 23 Gabriely G, Yi M, Narayan R S, *et al.* Human Glioma Growth Is Controlled by MicroRNA-10b. *Cancer Res*, 2011, **71**(10): 3563-3572
- 24 Li J H, Xiao X, Zhang Y N, *et al.* MicroRNA miR-886-5p inhibits apoptosis by down-regulating Bax expression in human cervical carcinoma cells. *Gynecol Oncol*, 2011, **120**(1): 145-151
- 25 Uchida Y, Chiyomaru T, Enokida H, *et al.* MiR-133a induces apoptosis through direct regulation of GSTP1 in bladder cancer cell lines. *Urol Oncol*, 2011
- 26 Mutallip M, Nohata N, Hanazawa T, *et al.* Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) suppresses cell apoptosis and its regulation by miR-133alpha in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Int J Mol Med*, 2011, **27**(3): 345-352
- 27 Fish J E, Srivastava D. MicroRNAs: opening a new vein in angiogenesis research. *Sci Signal*, 2009, **2**(52): pe1

- 28 Kuehbachner A, Urbich C, Dimmeler S. Targeting microRNA expression to regulate angiogenesis. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, **29**(1): 12-15
- 29 ZHONG Hua, LÜ Qing, YE Wenbin, *et al.* miRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia. *PLoS One*, 2006, **1**: e116
- 30 Ayala de la Pena F, Kanasaki K, Kanasaki M, *et al.* Loss of p53 and acquisition of angiogenic microRNA profile are insufficient to facilitate progression of bladder urothelial carcinoma in situ to invasive carcinoma. *J Biol Chem*, 2011, **286**(23): 20778-20787
- 31 Anand S, Cheresch D A. MicroRNA-mediated regulation of the angiogenic switch. *Curr Opin Hematol*, 2011, **18**(3): 171-176
- 32 Chen Y, Gorski D H. Regulation of angiogenesis through a microRNA (miR-130a) that down-regulates antiangiogenic homeobox genes GAX and HOXA5. *Blood*, 2008, **111**(3): 1217-1226
- 33 Kuehbachner A, Urbich C, Zeiher A M, *et al.* Role of Dicer and Drosha for endothelial microRNA expression and angiogenesis. *Circ Res*, 2007, **101**(1): 59-68
- 34 Liu L Z, Li C, Chen Q, *et al.* miR-21 Induced Angiogenesis through AKT and ERK Activation and HIF-1 α Expression. *PLoS One*, 2011, **6**(4): e19139
- 35 Fang L, Deng Z, Shatseva T, *et al.* MicroRNA miR-93 promotes tumor growth and angiogenesis by targeting integrin- β 8. *Oncogene*, 2011, **30**(7): 806-821
- 36 Whiteside T L. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth. *Oncogene*, 2008, **27**(45): 5904-5912
- 37 Salaun B, Yamamoto T, Badran B, *et al.* Differentiation associated regulation of microRNA expression in vivo in human CD8 $^{+}$ T cell subsets. *J Transl Med*, 2011: 944
- 38 Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, *et al.* Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science*, 2007, **316**(5824): 608-611
- 39 Eis P S, Tam W, Sun L, *et al.* Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, **102**(10): 3627-3632
- 40 Sullivan C S, Grundhoff A T, Tevethia S, *et al.* SV40-encoded microRNAs regulate viral gene expression and reduce susceptibility to cytotoxic T cells. *Nature*, 2005, **435**(7042): 682-686
- 41 Bracken C P, Gregory P A, Khew-Goodall Y, *et al.* The role of microRNAs in metastasis and epithelial-mesenchymal transition. *Cell Mol Life Sci*, 2009, **66**(10): 1682-1699
- 42 Steeg P S. Cancer: micromanagement of metastasis. *Nature*, 2007, **449**(7163): 671-673
- 43 Chen Z L, Zhao X H, Wang J W, *et al.* microRNA-92a promotes lymph node metastasis of human esophageal squamous cell carcinoma via E-cadherin. *J Biol Chem*, 2011, **286**(12): 10725-10734
- 44 Chang Y, Song Y, Wang Z, *et al.* Aberrant expression of miR-203 and its clinical significance in gastric and colorectal cancers. *J Gastrointest Surg*, 2011, **15**(1): 63-70
- 45 Liu M, Lang N, Qiu M, *et al.* miR-137 targets Cdc42 expression, induces cell cycle G1 arrest and inhibits invasion in colorectal cancer cells. *Int J Cancer*, 2011, **128**(6): 1269-1279
- 46 Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg R A. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*, 2007, **449**(7163): 682-688
- 47 Asangani I A, Rasheed S A, Nikolova D A, *et al.* MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene*, 2008, **27**(15): 2128-2136
- 48 Zhu S, Wu H, Wu F, *et al.* MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis. *Cell Res*, 2008, **18**(3): 350-359
- 49 Huang Q, Gumireddy K, Schrier M, *et al.* The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis. *Nat Cell Biol*, 2008, **10**(2): 202-210
- 50 Giles K M, Barker A, Zhang P M, *et al.* MicroRNA regulation of growth factor receptor signaling in human cancer cells. *Methods Mol Biol*, 2011, **676**: 147-163
- 51 Li H, Bian C, Liao L, *et al.* miR-17-5p promotes human breast cancer cell migration and invasion through suppression of HBP1. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, **126**(3): 565-575
- 52 Moreno-Bueno G, Portillo F, Cano A. Transcriptional regulation of cell polarity in EMT and cancer. *Oncogene*, 2008, **27**(55): 6958-6969
- 53 Korpel M, Lee E S, Hu G, *et al.* The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2. *J Biol Chem*, 2008, **283**(22): 14910-14914
- 54 Park S M, Gaur A B, Lengyel E, *et al.* The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev*, 2008, **22**(7): 894-907
- 55 Gregory P A, Bert A G, Paterson E L, *et al.* The miR-200

- family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol*, 2008, **10**(5): 593-601
- 56 Liu C, Li B, Cheng Y, *et al.* MiR-21 plays an important role in radiation induced carcinogenesis in BALB/c mice by directly targeting the tumor suppressor gene Big-h3. *Int J Biol Sci*, 2011, **7**(3): 347-363
- 57 Liu C, Gao F, Li B, *et al.* TLR4 knockout protects mice from radiation-induced thymic lymphoma by downregulation of IL6 and miR-21. *Leukemia*, 2011, **25**(9): 1516-1519
- 58 Chen X, Ba Y, Ma L, *et al.* Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*, 2008, **18**(10): 997-1006
- 59 Lu J, Getz G, Miska E A, *et al.* MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, **435**(7043): 834-838
- 60 Abraham D, Jackson N E, Gundara J S, *et al.* MicroRNA profiling of sporadic and hereditary medullary thyroid cancer identifies predictors of nodal metastasis, prognosis and potential therapeutic targets. *Clin Cancer Res*, 2011
- 61 Donnem T, Lonvik K, Eklo K, *et al.* Independent and tissue-specific prognostic impact of miR-126 in nonsmall cell lung cancer: Coexpression with vascular endothelial growth factor-A predicts poor survival. *Cancer*, 2011
- 62 Gao W, Shen H, Liu L, *et al.* MiR-21 overexpression in human primary squamous cell lung carcinoma is associated with poor patient prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, **137**(4): 557-566
- 63 Hu Y, Correa A M, Hoque A, *et al.* Prognostic significance of differentially expressed miRNAs in esophageal cancer. *Int J Cancer*, 2011, **128**(1): 132-143
- 64 Arora H, Qureshi R, Jin S, *et al.* miR-9 and let-7g enhance the sensitivity to ionizing radiation by suppression of NFkappaB1. *Exp Mol Med*, 2011, **43**(5): 298-304
- 65 Josson S, Sung S Y, Lao K, *et al.* Radiation modulation of microRNA in prostate cancer cell lines. *Prostate*, 2008, **68**(15): 1599-1606
- 66 Oh J S, Kim J J, Byun J Y, *et al.* Lin28-let7 modulates radiosensitivity of human cancer cells with activation of K-Ras. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, **76**(1): 5-8
- 67 Tsang T Y, Tang W Y, Chan J Y, *et al.* P-glycoprotein enhances radiation-induced apoptotic cell death through the regulation of miR-16 and Bcl-2 expressions in hepatocellular carcinoma cells. *Apoptosis*, 2011, **16**(5): 524-535
- 68 Weeraratne S D, Amani V, Neiss A, *et al.* miR-34a confers chemosensitivity through modulation of MAGE-A and p53 in medulloblastoma. *Neuro Oncol*, 2011, **13**(2): 165-175
- 69 Li B, Shi X B, Nori D, *et al.* Down-regulation of microRNA 106b is involved in p21-mediated cell cycle arrest in response to radiation in prostate cancer cells. *Prostate*, 2011, **71**(6): 567-574
- 70 Hamano R, Miyata H, Yamasaki M, *et al.* Overexpression of miR-200c induces chemoresistance in esophageal cancers mediated through activation of the Akt signaling pathway. *Clin Cancer Res*, 2011, **17**(9): 3029-3038
- 71 Meister G, Landthaler M, Dorsett Y, *et al.* Sequence-specific inhibition of microRNA- and siRNA-induced RNA silencing. *RNA*, 2004, **10**(3): 544-550

MicroRNAs in human cancers

CAO Fei CAI Jianming

(Department of Radiation Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that function as post-transcriptionally regulators. Recent studies have found that miRNAs correlate with various human cancers and play an important role in the occurrence and development of human cancers. MicroRNAs can regulate tumor cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, immune response, as well as invasion and metastasis. And the identification of miRNAs may contribute to cancer diagnosis and treatment. Therefore, miRNAs study reveals the mechanism of regulation of gene expression and great significance of the prevention and treatment of human cancers.

KEYWORDS miRNA, Cancer, Gene expression regulation, Cell proliferation, Apoptosis

CLC R730, Q71, Q786