

miRNA 失调控与肿瘤的发生发展

唐海林¹, 武明花^{1,2}

(1. 中南大学肿瘤研究所, 教育部癌变与侵袭原理重点实验室, 卫生部癌变原理重点实验室, 湖南长沙 410078; 2. 湖南省颅底外科与神经肿瘤临床医学技术研究中心)

专家简介: 武明花, 女, 1971 年 10 月, 黑龙江省伊春市人, 博士生导师。2005 年 12 月获中南大学医学博士(提前半年获得博士学位), 留校任教至今。现任中南大学研究生院学科办副主任, 中南大学肿瘤研究所教授, 湖南省颅底外科和神经肿瘤临床医学技术中心副主任, 非可控性炎症与肿瘤湖南省重点实验室副主任; 美国癌症研究联盟(AACR)活跃会员; 美国化学学会会员; 国家自然科学基金委医学科学部肿瘤学科评审专家; 中国病理生理学会会员; 湖南省抗癌协会理事湖南省病理生理学会理事。主要从事以脑瘤和鼻咽癌为主的多基因遗传性肿瘤的转录组学、表观遗传学以及脑胶质瘤抑瘤基因 LRRC4 的功能研究。主持国家 973 重大科学研究计划课题 1 项, 国家自然科学基金 4 项, 教育部博士点基金(博导类)、中国博士后科学基金(一等资助)、湖南省杰出青年基金等科研项目 10 余项, 总经费 600 多万元; 申请国家发明专利 11 项, 授权 7 项。参编卫生部八年制规划教材《病理生理学》1 部; 副主编中国科学院教材建设专家委员会归划教材《现代肿瘤学基础》1 部。主译《癌症》基础卷 1 部。发表科研论文百余篇, SCI、ISTP 收录 80 余篇。研究成果获得了湖南省自然科学二等奖、教育部新世纪优秀人才支持计划、湖南省杰出青年基金、湖南省第七届青年科技奖等奖励。



武明花 研究员

关键词: miRNA; 表观遗传学; 转录因子; 肿瘤
中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A

microRNA(miRNA)为长度约 19~25 个核苷酸的非编码 RNA, miRNAs 能够识别特定的目标 mRNA 并在转录后水平通过促进靶 mRNA 的降解和/或抑制翻译过程而发挥负调控基因表达的作用^[1]。计算机预测表明, 每个 miRNA 有能力调控约 200 个靶基因, 说明人类大约 1/3 的基因表达受 miRNAs 的精细调节。它们主要通过调节信号分子(细胞因子、生长因子、转录因子和促凋亡或抗凋亡基因等)的表达参与动植物的生长、发育、分化和代谢^[2]。近年来的研究发现, 一些 miRNA 的特异性调节和

人类肿瘤的形成有关, 一半以上的 miRNA 基因位于肿瘤相关的基因组区域或脆性区域, 可以作为癌基因或抑癌基因参与肿瘤的病理发病过程^[3-5]。如 miR-21 可以通过调控靶基因 HNRPK 和 TA63 而抑制 p53、TGF- β 和线粒体凋亡抑制性基因所调控的信号通路参与脑胶质瘤的发生^[6]。miRNA 的异常表达与肿瘤的发生发展密切相关。

1 miRNA 合成异常与肿瘤发生

1.1 miRNA 的生物发生

目前, 关于 miRNA 的生物发生的研究已经取得较大进展。动物(尤其是人)miRNA 的生物合成过程已经初步得到了诠释。文献提示绝大多数 miRNA 是由基因间 DNA 序列编码的, 是与基因表达不同的独立单位, 其转录方向与相邻的基因通常相反。基因组 DNA 在 RNA 聚合酶 II 的作用下产生原始 miRNA 转录本(Pri-miRNA)。Pri-miRNA 在 3' 端具有多聚腺嘌呤碱基, 而 5' 端具有甲基化的鸟嘌呤。另外一类 miRNA

收稿日期: 2012-11-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(811917321, 31100935); 湖南省杰出青年基金(11JJ10013)。

作者简介: 唐海林, 博士, 中山大学肿瘤防治中心乳腺科副研究员, 研究方向: 肿瘤发病的分子机制与肿瘤分子靶向治疗, 现工作于中山大学肿瘤防治中心, E-mail: tanghl@sysucc.org.cn。通讯作者武明花, 博士, 中南大学肿瘤研究所研究员, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤发病的分子机制与肿瘤分子靶向治疗, E-mail: wuminghua554@yahoo.com.cn。

是位于基因的内含子中,并会随着 mRNA 转录,转录方向是和对应的 mRNA 转录方向一致的,且包含在 mRNA 的前体中^[7]。因此通常描述此类 miRNA 的表达和对应的 mRNA 一样具有组织特异性^[8]。pri-miRNA 被剪切为大小约 70 个核苷酸长度,形成具有茎环结构的 miRNA 前体 (pre-miRNA)。在线虫、果蝇及哺乳动物体内,分别为 Drosha 和 Pasha 参与剪切^[9-10]。Pasha 为 dsRNA 结合蛋白,主要参与 Drosha 对底物的识别。Pasha 在人类中又称为 DiGeorge 综合征关键区域基因 8,对 miRNA 在发育过程中起着关键的调控作用。紧接着,pre-miRNA 在转运蛋白 Exportin 5 的作用下,从细胞核内转运到细胞质中。另外一种及其重要的 RNA 内切酶Ⅲ—Dicer 酶,Dicer 对茎环结构的前体 miRNA 有特殊亲和力,促使 miRNA 前体被剪切成 19~25 个核苷酸长度的双链 miRNA。起初,成熟 miRNA 与其互补序列互相结合成所谓 miRNA:miRNA* 结构(miRNA* 是 miRNA 的互补序列),其中一条 miRNA(非 miRNA*)结合到 RNA 诱导的基因沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)中,形成非对称 RISC 复合物。该复合物会结合到目标靶 mRNA 上,从而引起靶 mRNA 的降解或者翻译抑制。

1.2 miRNA 加工相关的基因及蛋白异常与肿瘤的发生

多组研究表明,miRNA 以及 miRNA 合成过程中的关键酶在多种癌症发生过程中出现异常。Dicer 是 miRNA 加工装置的关键组件,敲除 Dicer 基因可抑制 miRNA 的产生,使细胞分裂和细胞凋亡功能异常。Karube 等^[11]在大规模非小细胞肺癌病人发现,大部分患者 Dicer 蛋白下调,Dicer 蛋白与非小细胞肺癌患者手术后存活率下降和肿瘤低分化状态存在相关性,而在非小细胞肺癌患者存活率与 let-7 表达水平间也有相关性。由此,患者的生存率是 miRNA 异常加工和异常表达共同作用的结果。Su 等^[12]发现 P63 能协同调控 Dicer 和 miR-130b 的表达,进而参与了肿瘤的转移。miRNA 水平下调在恶性肿瘤中是一种较普遍的特征。Martello 等^[13]根据 Dicer 是 miRNA 合成的关键酶,推测肿瘤细胞中 miRNA 表达普遍降低的现象可能是由 Dicer 表达下调所致,而 Dicer 表达下调可能又受某个 miRNA 的调控,这种 miRNA 与 Dicer 之间的反馈失衡可能是肿瘤细胞 miRNA 表达普遍偏低的原因。证实 miR-103/107 抑制 Dicer 表达确实可以引起乳腺癌细胞株内 miRNA 表达普遍降低。同时

发现,过表达 miR-103/107 可以使低转移能力的乳腺癌细胞株 168FARN 和 SUM149 获得更强的转移能力,这与 miR-103/107 抑制 Dicer 的表达密切相关;而封闭肿瘤细胞内源性 miR-103/107 的表达可以显著抑制肿瘤细胞的转移,且 miR-103/107 可以促进上皮细胞向间质细胞转化,从而系统阐述了乳腺癌发生转移的重要机制。

因此,miRNA 生物合成所涉及的基因和蛋白分子机制相当复杂,所涉及基因和蛋白分子若发生改变,将导致 miRNA 表达的改变,甚至导致疾病和肿瘤的发生。

2 染色体异常所致的 miRNA 失调与肿瘤发生

2.1 miRNA 定位在肿瘤相关基因组区域中

染色体异常,比如染色体重组、扩增、缺失、插入突变等除了会改变蛋白质编码基因外,也会改变编码 miRNA 的基因。研究发现 50% 以上的 miRNA 定位于肿瘤中会发生改变的染色体区域,这些区域包括:脆性位点,或者是质粒 DNA 和肿瘤相关病毒易插入的位点^[14]。Zhang 等^[15]通过高分辨芯片兼容的基因组杂交方法,发现肿瘤基因组中 miRNA 位点变化的频率很高。并且在 miRNA 中大约有 75% 在成熟的 miRNA 和 DNA 拷贝数之间存在相关性。Donsante 等^[16]人发现腺伴随病毒相关的肝细胞癌是由于病毒载体在 miRNA 簇附近插入而导致的。

染色体水平上 miRNA 位点主要包括杂合子缺失和扩增两种改变,研究表明,在成人慢性 B 淋巴细胞白血病和垂体腺瘤染色体 13q14 位点高频缺失,该区域包含的 miR-15a 和 miR-16-1 可负调控抗凋亡因子 BCL-2,从而促进肿瘤的发生^[17]。研究发现,在胶质瘤组织中染色体 22q11.21 位点存在杂合缺失,该区域包含的 miR-185 可通过恢复抑瘤基因 LRRC4 的表达而抑制胶质瘤细胞的生长^[18]。在染色体 13q31 扩增的淋巴瘤和肺癌中发现,miR-17-5p 和 miR-20a 均发生表达上调,通过抑制靶基因 E2F1 的表达促进肿瘤细胞增殖。miRNA 对 E2F1 的负调控作用,也可阻断 E2F1 诱导凋亡的功能,从而促进 MYC 介导的细胞增殖^[19]。Ding 等^[20]研究发现肝癌转移促进因子 miR-151,位于肝癌染色体 8q24.3 变异区内,该位点的扩增导致了 miR-151 及其宿主基因 FAK 在肝癌中的高表达;过表达 miR-151 可增加肝癌细胞的运动与

侵袭能力,可使癌细胞发生肝内转移。

2.2 miRNA 合成的相关基因发生多态与突变

参与 miRNA 合成的蛋白包括 RNA 聚合酶 II、Drosha/Pasha、Exportin 5、Dicer 酶以及 argonaut 蛋白复合体/RISC 复合体等。若这类基因的多态将引起细胞整体 miRNA 表达异常。Horikawa 等^[21]对高加索人针对 11 个 miRNA 合成相关蛋白进行 SNP 位点分析,结果发现 GEMIN4 的两个 SNP 位点 Cys1033Arg 和 Asn929Asp 可以降低肾细胞癌的发生风险。Yang 等^[22]分析了在 miRNA 加工发生相关蛋白的 41 个 SNP 位点,发现 GEMIN3 的一个 SNP 位点 rs197414,其 AA 基因型比其他基因型的膀胱癌发病风险高 2.5 倍,其中 CC 型和 CA 型显著增加膀胱癌发病风险。而由 GEMIN4 基因的启动子与基因内部的 6 个 SNP 位点形成的一个单体型,其发病风险高于其他个体。位于 miRNA 前体的茎环结构区和 miRNA 的种子区以外并具有异常功能的多态或突变可影响 miRNA 的加工过程。最近在 KRAS 3'UTR 发现了一个多态位点 KRAS-LCS6,能够引起 KRAS 在头颈部鳞状细胞癌以及肺癌中高表达。该位点位于 let-7 的匹配位点,因而改变 let-7 对 KRAS 翻译调控。头颈部鳞状细胞癌者中携带 KRAS-LCS6 多态性位点的生存时间显著下降^[23]。然而 miRNA 存在多态和突变,Duan 等^[24]对 227 个已知人类 miRNA 的 SNP 进行分析,发现了 323 个 SNP 位点,其中成熟 miR-125a 第 8 个碱基存在 U/G 多态性,是 miR-125a 的 U 碱基影响了 miR-125a 的原始转录本向前体的剪切。Wu 等^[25]对 20 多个肿瘤细胞系和 100 多个肿瘤样本中的 miRNA 进行 SNP 分析,发现 8 个新的 SNP 位点和 14 个新的突变点,其中在 let-7e 的第 19 个碱基存在 G-A 突变,并影响 let-7e 的表达,参与肿瘤的发生。

3 miRNA 表达的表观遗传学调控与肿瘤的发生

3.1 miRNA 受表观遗传学修饰

细胞恶性转化的表观遗传标志包括 DNA 整体甲基化水平低,CpG 岛过甲基化和组蛋白修饰失调等。在癌细胞中,某些具有肿瘤抑制功能的 miRNA 被 DNA 过度甲基化所沉默且关闭其启动子区域的染色质结构而抑制基因转录。研究发现,表观遗传改变同样会影响 miRNA 的表达^[26]。在乳腺癌细胞

株中加入 5-氮杂-2'-脱氧胞苷 (5-Aza-CdR) 诱导后,在上调的 57 种 miRNA 中 27 种 miRNA 启动子区域存在高甲基化,16 种 miRNA 表现为 CpG 岛高甲基化^[27]。由于 CpG 岛甲基化导致了 miR-342 表达受抑制,在使用去甲基化剂作用后,miR-342 在结直肠癌细胞株 HT-29 中表达上调,并进一步促使肿瘤细胞的凋亡^[28]。Datta 等^[29]在加入 5-Aza-CdR 诱导肝癌细胞后,miRNA 芯片分析发现 miR-1 的表达显著上调,miR-1 肝癌细胞中受到甲基化修饰的调控,其上调能够阻止肿瘤细胞的增殖、分化及诱导凋亡的形成,证实了 DNA 低甲基化能抑制肝癌细胞的生长。不仅仅 DNA 甲基化水平发生改变参与 miRNA 表达的调控,而且组蛋白修饰也参与了 miRNA 表达的调控。Scott 等^[30]用组蛋白去乙酰化酶抑制剂 LAQ824 处理人乳腺癌 SKBr3 细胞,发现约 40% 的 miRNA 表达水平发生显著变化。

3.2 miRNA 与表观遗传修饰可形成相互调控网络

在肿瘤的发生发展过程中,miRNA 不仅本身启动子区发生甲基化,而且 miRNA 还可通过调控 DNA 甲基化转移酶来调节 DNA 甲基化,恢复肿瘤中高甲基化基因的表达,形成 miRNA-甲基化转移酶调控环路。DNA 甲基转移酶有两种:(1) DNMT1,持续性 DNA 甲基转移酶,作用于仅有一条链甲基化的 DNA 双链,使其完全甲基化;(2) DNMT3A、DNMT3B 从头甲基转移酶,它们可甲基化 CpG,使其半甲基化,继而全甲基化。研究证实 miR-148a 和 miR-152 可通过靶向 DNA 甲基化转移酶 DNMT1 恢复胆管癌中甲基化敏感的抑癌基因 RASSF1A 和 p16INK4a 的表达,抑制胆管癌细胞的生长^[31]。miR-29b 通过直接靶向 DNMT3A、DNMT3B,并通过靶向转录因子 SP1 结合 DNMT1 启动子下调全基因组甲基化水平,恢复急性粒细胞白血病中高甲基化基因 p15INK4b 和 ESR1 的表达^[32]。同时 miR-29 基因簇能下调肺癌细胞中 DNMT3A、DNMT3B 的表达,导致 FHIT 和 WWOX 启动子甲基化水平下调,重新激活 FHIT 和 WWOX 的抑癌作用^[33]。miR-152 直接靶向 DNMT1,负性影响神经母细胞瘤细胞的侵袭与生长,诱导其分化^[34]。研究发现 miR-185 可通过抑制其靶基因 DNMT1 的表达而恢复 LRRC4、PCDHA8、PCDHA13、GAD1、SST、NKDD1A、HIST1H3、PHOX2B、SIX3 等 9 个胶质瘤中新的高甲基化基因的表达^[18]。

因此,DNA 甲基化转移酶可以调控 miRNA 的表达,而 miRNA 也可以靶向调控 DNA 甲基化转移

酶而恢复高甲基化基因的表达,miRNA 与 DNA 甲基化转移酶可形成 miRNA-DNA 甲基化转移酶调控相互调控网络。

4 miRNA 基因的转录调控与肿瘤的发生

4.1 转录因子调控 miRNA 参与肿瘤发生发展

通过对 miRNA 的转录调控因子进行分析后发现,在人体肿瘤中有多种 miRNA 异常现象。生物信息学分析和 CHIP 试验已经证实许多 miRNA 启动子上具有一套独立的顺式作用元件,受到上游一系列转录因子的调控,类似于蛋白编码基因的转录过程,这些转录因子通过与 miRNA 的顺式作用元件结合,调节 miRNA 在转录水平的表达^[7]。Saini 等^[7]分析人类全基因组序列发现,在 miRNA 的上游 10 kb 区域均发现转录因子结合位点,转录因子主要结合在 miRNA 的 -2 kb 至 -6 kb 之间,且上游位点要多于下游。肿瘤相关的 miRNA 主要位于起到转录因子作用的癌基因和抑癌基因的下游。Raver-Shapira 等^[35]和 Tarasov 等^[36]两项独立研究发现,转录因子 p53 蛋白能够启动所有 miR-34 家族转录。转录因子 MYC 既能正向调控 miR-17/92 家族分子的转录^[37],miR-34 家族也能负向调控 let-7 家族分子的转录^[38],促使肿瘤形成。另外,肿瘤转移相关转录因子可通过调控 miRNA 分子的转录参与肿瘤的侵袭转移。Kong 等^[39]发现转录因子 SMAD4,能激活转化生长因子 β (TGF β) 信号通路下游的 miR-155 分子。多效转录因子 TWIST1 能反式激活促转移 miRNA 分子 miR-10b;miR-10b 在由 TWIST1 诱导发生的上皮-间质转化过程(EMT)中起到了关键作用。Bourguignon^[40]是通过抑制转录因子同源异形盒蛋白 D10(HOXD10)的翻译发现了 miR-10b 分子的促肿瘤转移作用的。在缺乏 HOXD10 蛋白功能的细胞中,Rho GTP 酶 RHOC 协助 miR-10b 分子促进细胞侵袭与转移的能力。由此可见,多效转录因子 TWIST1 蛋白诱导 miR-10b 分子表达,然后 miR-10b 分子直接抑制了 RHOC 转录抑制因子 HOXD10 的表达,从而间接增加 RHOC 的水平导致肿瘤发生发展。

4.2 转录因子与 miRNA 可形成调控网络环路

基因、信号转导通路和转录因子相互作用网络之间的关系一直是分子生物学领域研究的一个主要内容,基因可通过信号转导通路调控转录因子的转

录和表达。研究表明,通过抑制 PI3K/AKT 和 MEK/ERK 信号通路可激活转录因子 FOXO,参与胰腺癌细胞的周期和凋亡调控^[41]。Akt 和 P38 的活化可正性调节转录因子 NF- κ B、CREB 等转录^[42]。而转录因子通过与 miRNA 的顺式作用元件结合,调节 miRNA 在转录水平的表达,miRNA 又对其靶基因进行调节,构成转录因子-miRNA-基因表达调控网络^[43-44]。转录因子与 miRNA 是多细胞生物体中最庞大的转录激活与基因调节分子家族,它们拥有相似的调节模式。研究发现,IL-6 通过转录因子 STAT3 调控 miR-17/92 簇的变化来抑制 miR-17/92 的靶基因 BNPR2 的表达,形成 IL6-STAT3-miR-17/92-BMPR 通路^[45],基因不但可通过转录因子影响 miRNA 的表达变化来调控 miRNA 下游的靶基因,而且可以通过 miRNA 影响转录因子的变化。果蝇和人类的富含亮氨酸的重复序列激酶-2 (LRRK2) 可通过拮抗 miR-184 * 和 let-7 表达调控对 E2F1 和 DP 转录因子的翻译抑制。LRRK2 与由 RNA 诱导的沉寂复合物组分 Argonaute 发生相互作用,来拮抗其对蛋白翻译的抑制效应,且 E2F1/DP 上调在调控突变体 LRRK2 的发病机理中扮演一个关键角色,从而形成一个转录因子 E2F1/DP-LRRK2-miR-184 */let-7-E2F1/DP 环路^[46]。在 miRNA、转录因子共同对靶基因调节作用的过程中,转录因子可以调节 miRNA,反过来 miRNA 通过靶向转录因子进行调节,形成多样性的调控环路^[47-48]。因此,一个转录因子可以调控多个 miRNA 分子,一个 miRNA 分子又同时受到多个转录因子的调控;同时,一个 miRNA 分子能调控多个靶基因,而一个靶基因又同时受到多个 miRNA 分子的协同调控;它们之间组成了错综复杂的调控网络,实现了对人体生命活动以及疾病发生发展和转归过程的精细调控。

随着后基因组时代的来临,非编码序列的生物学意义逐渐被人们重视。近年来在 miRNA 的研究中已取得了很大的进展,大量新的 miRNA 被发现,以及对一些基因的功能与 miRNA 作用机制都有了非常深刻的认识,并且已经开始进行 miRNA 在肿瘤等人类疾病的诊断与治疗方面的探讨。以 miRNA 作为检测疾病的指标和靶向治疗的工具,可能为人类战胜肿瘤提供新的策略。同时,miRNA 是天然的反义作用因子,能够调控与真核生物生长和发育相关的多种基因。在肿瘤治疗方面,miRNA 将具有重大的意义。

参考文献:

- [1] Tang H, Liu X, Wang Z, et al. Interaction of hsa-miR-381 and glioma suppressor LRRC4 is involved in glioma growth[J]. Brain Res, 2011, 1390: 21-32.
- [2] Hammond SM. MicroRNA as oncogens [J]. Curr opin Genet Dev, 2006, 16(1): 4-9.
- [3] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs—microRNAs with a role in cancer[J]. Nat Rev, 2006, 6(4): 259-269.
- [4] Chen CZ. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors [J]. N Engl J Med, 2005, 353(17): 1768-1771.
- [5] Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(11): 857-866.
- [6] Papagiannakopoulos T, Shapiro A, Kosik KS. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells [J]. Cancer Res, 2008, 68(19): 8164-8172.
- [7] Saini HK, Griffiths-Jones S, Enright AJ. Genomic analysis of human microRNA transcripts[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(45): 17719-17724.
- [8] Martin R, Smibert P, Yalcin A, et al. A Drosophila pasha mutant distinguishes the canonical microRNA and mirtron pathways[J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(3): 861-870.
- [9] Jaillon O, Aury JM, Noel B, et al. The grapevine genome sequence suggests ancestral hexaploidization in major angiosperm phyla[J]. Nature, 2007, 449(7161): 463-467.
- [10] Kawamata T, Yoda M, Tomari Y. Multilayer checkpoints for microRNA authenticity during RISC assembly [J]. EMBO Rep, 2010, 12(9): 944-949.
- [11] Karube Y, Tanaka H, Osada H, et al. Reduced expression of Dicer associated with poor prognosis in lung cancer patients[J]. Cancer Sci, 2005, 96(2): 111-115.
- [12] Su X, Chakravarti D, Cho MS, et al. TAp63 suppresses metastasis through coordinate regulation of Dicer and miRNAs[J]. Nature, 2010, 467(7318): 986-990.
- [13] Martello G, Rosato A, Ferrari F, et al. A MicroRNA targeting dicer for metastasis control [J]. Cell, 2010, 141(7): 1195-1207.
- [14] Calin GA, Croce CM. MicroRNAs and chromosomal abnormalities in cancer cells [J]. Oncogene, 2006, 25(46): 6202-6210.
- [15] Zhang L, Huang J, Yang N, et al. microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(24): 9136-9141.
- [16] Donsante A, Miller DG, Li Y, et al. AAV vector integration sites in mouse hepatocellular carcinoma [J]. Science, 2007, 317(5837): 477.
- [17] Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(39): 13944-13949.
- [18] Zhang Z, Tang H, Wang Z, et al. MiR-185 targets the DNA methyltransferases 1 and regulates global DNA methylation in human glioma[J]. Mol Cancer, 2011, 10: 124.
- [19] O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression [J]. Nature, 2005, 435(7043): 839-843.
- [20] Ding J, Huang S, Wu S, et al. Gain of miR-151 on chromosome 8q24. 3 facilitates tumour cell migration and spreading through downregulating RhoGDI A [J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(4): 390-399.
- [21] Horikawa Y, Wood CG, Yang H, et al. Single nucleotide polymorphisms of microRNA machinery genes modify the risk of renal cell carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(23): 7956-7962.
- [22] Yang H, Dinney CP, Ye Y, et al. Evaluation of genetic variants in microRNA-related genes and risk of bladder cancer[J]. Cancer Res, 2008, 68(7): 2530-2537.
- [23] Tian T, Shu Y, Chen J, et al. A functional genetic variant in microRNA-196a2 is associated with increased susceptibility of lung cancer in Chinese[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(4): 1183-1187.
- [24] Duan R, Pak C, Jin P. Single nucleotide polymorphism associated with mature miR-125a alters the processing of pri-miRNA [J]. Hum Mol Genet, 2007, 16(9): 1124-1131.
- [25] Wu M, Jolicoeur N, Li Z, et al. Genetic variations of microRNAs in human cancer and their effects on the expression of miRNAs [J]. Carcinogenesis, 2008, 29(9): 1710-1716.
- [26] Lujambio A, Calin GA, Villanueva A, et al. A microRNA DNA methylation signature for human cancer metastasis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(36): 13556-13561.
- [27] Liang R, Bates DJ, Wang E. Epigenetic Control of MicroRNA Expression and Aging [J]. Curr Genomics, 2009, 10(3): 184-193.
- [28] Grady WM, Parkin RK, Mitchell PS, et al. Epigenetic silencing of the intronic microRNA hsa-miR-342 and its host gene EVL in colorectal cancer [J]. Oncogene, 2008, 27(27): 3880-3888.
- [29] Datta J, Kutay H, Nasser MW, et al. Methylation mediated silencing of MicroRNA-1 gene and its role in hepatocellular carcinogenesis [J]. Cancer Res, 2008, 68(13): 5049-5058.

- [30] Scott GK, Mattie MD, Berger CE, et al. Rapid alteration of microRNA levels by histone deacetylase inhibition [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3):1277-1281.
- [31] Braconi C, Huang N, Patel T. MicroRNA-dependent regulation of DNA methyltransferase-1 and tumor suppressor gene expression by interleukin-6 in human malignant cholangiocytes [J]. *Hepatology*, 2010, 51(3):881-890.
- [32] Garzon R, Liu S, Fabbri M, et al. MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene reexpression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1 [J]. *Blood*, 2009, 113(25):6411-6418.
- [33] Fabbri M, Garzon R, Cimmino A, et al. MicroRNA-29 family reverts aberrant methylation in lung cancer by targeting DNA methyltransferases 3A and 3B [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(40):15805-15810.
- [34] Das S, Foley N, Bryan K, et al. MicroRNA mediates DNA demethylation events triggered by retinoic acid during neuroblastoma cell differentiation [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20):7874-7881.
- [35] Raver-Shapira N, Marciano E, Meiri E, et al. Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis [J]. *Mol Cell*, 2007, 26(5):731-743.
- [36] Tarasov V, Jung P, Verdoodt B, et al. Differential regulation of microRNAs by p53 revealed by massively parallel sequencing: miR-34a is a p53 target that induces apoptosis and G1-arrest [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(13):1586-1593.
- [37] Northcott PA, Fernandez LA, Hagan JP, et al. The miR-17/92 polycistron is up-regulated in sonic hedgehog-driven medulloblastomas and induced by N-myc in sonic hedgehog-treated cerebellar neural precursors [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8):3249-3255.
- [38] Chang TC, Zeitels LR, Hwang HW, et al. Lin-28B transactivation is necessary for Myc-mediated let-7 repression and proliferation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(9):3384-3389.
- [39] Kong W, Yang H, He L, et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(22):6773-6784.
- [40] Bourguignon LY, Wong G, Earle C, et al. Hyaluronan-CD44 interaction promotes c-Src-mediated twist signaling, microRNA-10b expression, and RhoA/RhoC up-regulation, leading to Rho-kinase-associated cytoskeleton activation and breast tumor cell invasion [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(47):36721-36735.
- [41] Roy SK, Srivastava RK, Shankar S. Inhibition of PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways causes activation of FOXO transcription factor, leading to cell cycle arrest and apoptosis in pancreatic cancer [J]. *J Mol Signal*, 2010, 5:10.
- [42] Lee HY, Crawley S, Hokari R, et al. Bile acid regulates MUC2 transcription in colon cancer cells via positive EGFR/PKC/Ras/ERK/CREB, PI3K/Akt/IkappaB/NF-kappaB and p38/MSK1/CREB pathways and negative JNK/c-Jun/AP-1 pathway [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(4):941-953.
- [43] Schulte JH, Horn S, Otto T, et al. MYCN regulates oncogenic MicroRNAs in neuroblastoma [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(3):699-704.
- [44] Ma L, Young J, Prabhala H, et al. miR-9, a MYC/MYCN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(3):247-256.
- [45] Brock M, Trenkmann M, Gay RE, et al. Interleukin-6 modulates the expression of the bone morphogenic protein receptor type II through a novel STAT3-microRNA cluster 17/92 pathway [J]. *Circ Res*, 2009, 104(10):1184-1191.
- [46] Gehrke S, Imai Y, Sokol N, et al. Pathogenic LRRK2 negatively regulates microRNA-mediated translational repression [J]. *Nature*, 2011, 466(7306):637-641.
- [47] Rosa A, Brivanlou AH. A regulatory circuitry comprised of miR-302 and the transcription factors OCT4 and NR2F2 regulates human embryonic stem cell differentiation [J]. *EMBO J*, 2011, 30(2):237-248.
- [48] Liu S, Wu LC, Pang J, et al. Sp1/NFkappaB/HDAC/miR-29b regulatory network in KIT-driven myeloid leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(4):333-347.

(此文编辑:蒋湘莲)