

miRNA 靶位点 SNP 与肿瘤发生及其药物敏感性研究进展

郭 锐,雷小勇

(南华大学药物药理研究所,湖南 衡阳 421001)

摘 要: 微小 RNA(miRNA)是一类进化上保守、长度为 21~23 核苷酸(nt)的非编码单链小 RNA,参与细胞生长、分化、凋亡和肿瘤发生等过程,并在其中发挥着重要的调控作用。近年来多项研究发现,miRNA 靶位点的单核苷酸多态性(SNP)可能会通过干扰 miRNA 对其靶基因的调控作用,进而对多种肿瘤的易感性或对药物的敏感性产生重要影响。miRNA 靶点基因多态性的研究对阐明肿瘤的发病机制、开发新治疗靶点、新的诊疗标记物均有重要意义。

关键词: 微小 RNA; 单核苷酸多态性; 肿瘤发生风险; 药物敏感性

中图分类号:R3 **文献标识码:**A

微小 RNA(microRNA,miRNA)是一类进化上保守、长度为 21~23nt 的内源性非编码单链小 RNA,主要与其靶基因 mRNA 的 3'非翻译区(untranslated region,UTR)结合使靶 mRNA 降解或抑制其翻译,从而实现转录后调控^[1-3]。miRNA 是一种新发现的十分重要的基因调控因子,参与细胞生长、分化、凋亡等多种生理过程,并在肿瘤发生发展、侵袭转移等病理生理过程中起着重要的调控作用^[4-5]。

单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异(替代、插入或缺失)所引起的 DNA 序列多态性。SNP 是人类可遗传变异中常见的一种,约占所有已知多态性的 90% 以上。SNP 在人类基因组中广泛存在,分布具有高密度性和高保守性。研究发现,相关基因 SNP 不仅与恶性胶质瘤、乳腺癌、结肠癌、多发性骨髓瘤等恶性肿瘤的发生、预后相关,而且还可影响肿瘤对药物的敏感性^[6-10]。随着研究的不断深入,越来越多的证据表明,miRNA 基因序列 SNP(包括 pri-miRNAs、pre-miRNAs 和成熟 miRNAs)能够影响 miRNA 的表达水平以及对靶标 mRNA 的选择性;而与 miRNA 基因序列内的 SNP 相

比,人类基因组 miRNA 靶基因 3'UTR 内的 SNP 丰度更高,影响更明确。miRNA 靶位点 SNP 可能会产生两种结果(图 1):(1)SNPs 能够影响靶位点的功能,使 mRNA 与 miRNA 的相互作用更稳定或稳定性减弱;(2)SNPs 可能会产生一个新的 miRNA 结合位点。Slaby 等^[11]主要对近年来 miRNA 基因序列 SNP 与多种实体瘤发生风险的研究进行了综述,本文主要拟从 miRNA 靶位点的 SNP 与肿瘤的发生风险及药物敏感性方面来阐述。

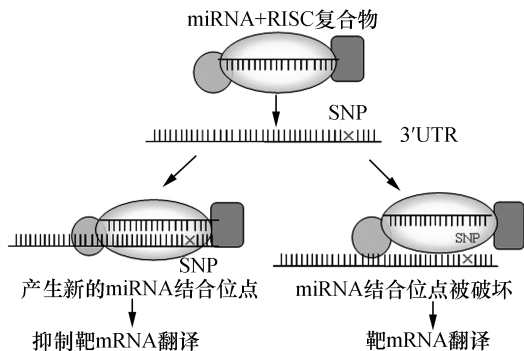


图 1 miRNA 靶位点内 SNP 作用机制

1 特定 SNP 与相关肿瘤风险

1.1 miRNA 靶位点 SNP 与结直肠癌

Landi 等^[12]应用生物信息学方法分析了 104 个与结肠癌发生相关基因 3'非编码区的多态,并应用 PicTar、DianaMicroT、miRBase、miRanda、TargetScan

收稿日期:2012-09-17

基金项目:湖南省高等学校科学研究资助项目(08A059),省级重点学科建设项目。

作者简介:郭锐,硕士在读,研究方向:肿瘤药理学,E-mail:543664049@qq.com. 通讯作者雷小勇,博士,教授,硕士生导师,研究方向:肿瘤药理学,E-mail:lei_xiaoyong@yahoo.com.cn.

和 microInspector 软件,结合数据库分析其 miRNA 结合位点,结果在 miRNA 结合位点发现了 57 个 SNP,随后对 8 个常见 SNPs 进行病例对照研究,发现分化抗原基因(cluster of differentiation 86, CD86) 3'UTR C/G 多态(rs17281995-C/G)与捷克人群的结肠癌发生有关。这个 SNP 位于 5 个不同 miRNA(miR-337, miR-582, miR-200a, miR-184 和 miR-212)结合位点的重叠区,并且发现 12% 的高加索人群携带有该 SNP。这是首次研究证明 miRNA 靶位点 SNP 与某种特定肿瘤的直接关联,但该研究不足之处在于局限于一个结肠癌特发人群,也未对该 SNP 进行直接的相关功能实验。但随后 Landi 等^[13]对 CD86-rs17281995 进行了相关功能研究,在 HeLa 细胞内通过荧光素酶报告基因实验验证了这 2 个等位基因对 CD86 的调控作用是不同的,这表明该 SNP 对 CD86 蛋白的表达确实能够产生功能性的影响。

Let-7 家族通过调控多种原癌基因的表达在肿瘤发生中起着十分重要的作用。肿瘤相关基因 KRAS(Kirsten rat sarcoma) 3'UTR 区的基因变异(rs61764370)能够破坏 let-7 的 miRNA 结合位点,这个 SNP 通常被命名为 KRAS-LCS6。Smits 等^[14]对 660 例结直肠癌患者(早期 409 例,Ⅲ期 182 例,Ⅳ期 69 例)以及来自荷兰人队列研究中的 1 886 例子队列对照进行研究,发现携带 KRAS-LCS6 变异的早期结直肠癌患者的结直肠癌发生风险较低,预后更好,而在晚期患者中则未观察到该表型与结直肠癌发生风险和存活率有明显的关联。他们认为对于早期结直肠癌患者而言, KRAS-LCS6 基因型联合 KRAS 突变优势检验可以作为预后的分子标记物,并在制定治疗方案时可以考虑其影响。

1.2 miRNA 靶位点 SNP 与乳腺癌

目前有研究显示雌激素受体 α (ER- α , ESR1) 基因的过表达与乳腺癌有关^[15]。Adams 等^[16]在 ESR1 的 3'UTR 发现了一个 SNP rs9341070-C/T,并通过报告基因分析发现其次要等位基因 T 能降低 miR-206 与 ER- α mRNA 的靶向结合能力,继而提高 ER- α 的蛋白表达水平。该研究还发现在乳腺癌发生率相对较低的西班牙和欧洲人群中其主要等位基因 C 更常见,而次要等位基因 T 频率仅约 1%,研究人员假设这可能与 SNP 使 miRNA 的调控能力下降进而 ER 表达水平升高有关。但是该研究未通过病例对照研究确定该 SNP 与乳腺癌的直接关系。

Saetrom 等^[17]从已知在乳腺癌中失调的 275 个

候选基因的 3'UTR 识别其假定的 miRNA 结合位点,然后搜寻这些位点上的 SNPs。他们在一个跨膜受体激酶——骨形态发生蛋白受体(bone morphogenic protein receptor type 1B, BMPR1B)基因 3'UTR 的 miR-125b 结合位点内发现了一个 SNP rs1434536-C/T。这个 SNP 与其他两个非 miRNA 结合位点内的 SNPs(rs1970801, rs11097457)呈高度连锁不平衡,而这两个 SNP 已通过 GWAS(genome-wide association screen)证明与乳腺癌有关^[18]。随后对其进行关联性研究,他们发现 SNP rs1434536-C/T 与乳腺癌的发展密切相关,采用报告基因系统和定量 PCR 验证 miR-125B 和 BMPR1B 之间的靶向作用关系以及不同等位基因对其靶向调控的影响,他们推测这种特殊等位基因调控可能是乳腺癌发生风险的生物学基础。

兰尼碱受体 3(ryanodine receptor 3, RYR3)是位于肌质网的一种 Ca^{2+} 诱导的 Ca^{2+} 释放通道蛋白, Zhang 等^[19]研究发现 RYR3 基因是影响乳腺癌细胞生长、形态学和迁移的一个重要调控因子,通过 TargetScan 和 miRBase 预测软件在其 3'UTR 发现了一个 miRNA-miR-367 结合位点,并在该位点上游 13 bp 处发现存在 SNP rs1044129-A/G。他们通过热力学模型发现,与 G 基因型相比, A 基因型更容易与 miR-367 结合,其结合能量比 G 基因型小 3.5 倍,从而对 RYR3 的抑制作用更强,随后通过病例对照研究发现 G 等位基因与乳腺癌的发生风险增加、癌组织的钙化、预后差有关。

1.3 miRNA 靶位点 SNP 与肝细胞癌

Gao 等^[20]通过病例对照研究评估了中国人群中 IL1A 基因(编码白细胞介素 IL-1A)上 miR-122 的结合位点插入/缺失多态性(rs3783553)与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的关联性。他们发现 HCC 和等位基因突变体纯合子呈强关联。他们随后通过再一次更大的病例对照研究证实这些发现,利用报告基因检测证实这种多态性可扰乱的 miR-122 和 miR-378 与其靶基因的结合,并且相对于 miR-378 来说,这种作用对 miR-122 的影响更大。他们还发现在肝癌患者的肿瘤组织样本中也有较高的 IL-1A 水平。这些结果都支持多态性的功能影响,并推测 IL1A 失调可能是肝癌发生发展的潜在机制之一。该研究的优势就是通过两次病例对照研究和相关功能研究揭示了 miRNA 靶位点 SNP 与 HCC 的直接关联。

Chen 等^[21]通过病例对照研究了中国人人群中 β -转导重复含蛋白(β TrCP; 基因名称 BTRC) 缺失多态性(rs16405)与肝癌发生发展的关系。纯合子插入多态性与肝癌发生的高风险明显相关。此外,携带该等位基因的患者其肿瘤组织内 β TrCP 水平比对照组高 4~7 倍。这种高风险的等位基因破坏了 miR-920 与其靶基因的结合。他们还证实 miR-920 与 3 种基因型(野生型、杂合子和纯合子)具有不同的结合力,并假设每个等位基因对 β TrCP 的调控是不同的。结合前面所讨论的 IL1A/miR-122,该研究为进一步探索 miRNA 结合位点多态性作为 HCC 的分子标记提供了坚实的基础。

1.4 miRNA 靶位点 SNP 与卵巢癌

Chin 等^[22]首先在非小细胞肺癌患者中发现位于癌基因 KRAS 的 3'UTR 区的 SNP rs61764370 能够破坏 let-7 与其靶 mRNA 的结合,继而导致 KRAS 水平升高,并且该 SNP 使中度吸烟者非小细胞肺癌的发生风险提高了 2.3 倍。Elena 等^[23]对来自于 3 个独立群体和 2 个独立卵巢病例对照研究群体中的非选择性卵巢癌患者、患有遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征和其家族中的卵巢癌患者进行了研究,发现在非选择性卵巢癌患者中超过 25% 的患者与 KRAS 的这种突变有关联,而在无乳腺癌易感基因 BRCA1 或 BRCA2 突变的遗传性乳腺癌-卵巢癌综合征患者中,有 61% 的卵巢上皮癌患者存在 SNP rs61764370,他们推测这种 KRAS 的突变可能是卵巢癌发生风险增加的一种遗传标记。然而,Pharoah 等^[24]通过大量的病例对照研究发现 rs61764370 与卵巢癌或家族性卵巢癌的发生风险无明显关联,利用该 SNP 作为卵巢癌的一种风险预测也是不可靠的。最近 Caiola 等^[25]为研究该 SNP 与卵巢癌患者病理生理学特点与预后(包括无进展生存期和总生存期,随访 >10 年)的关联性,通过对 97 例早期和 232 例晚期卵巢癌患者研究发现,KRAS-LCS6 多态性与卵巢癌无关。因此,对于 KRAS-SNP rs61764370 与卵巢癌发生风险的关联性还有待进一步研究。

1.5 miRNA 靶位点 SNP 与头颈部鳞状细胞癌

肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2(tumor necrosis factor alpha-induced protein 2, TNFAIP2) 是参与凋亡的一个重要基因,Liu 等^[26]评估了非西班牙白人 TNFAIP2 基因 3'UTR miRNA 结合位点内的 4 个 SNPs (rs8126 T > C, rs710100 G > A, rs1052912 G > A 和 rs1052823 G > T) 与头颈部鳞状细胞癌(squamous

cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) 发生风险的关联性(SCCHN 患者 1 077 例,无癌对照患者 1 073 例)。研究发现,与 rs8126 TT 基因型相比,C 等位基因突变与 SCCHN 发生风险增高有关,rs8126-T > C 位于 TNFAIP2 3'UTR 区 miR-184 结合位点内,并通过进一步的功能分析显示与 T 等位基因相比,C 等位基因导致荧光素酶活性明显降低,表明 C 等位基因与 miR-184 具有更强的结合能力。通过对 64 例 SCCHN 患者外周血单核细胞的基因型-表型分析发现,rs8126 CC 基因型与 TNFAIP2 mRNA 表达降低有关。

2 miRNA 靶位点 SNP 与药物敏感性

许多 miRSNPs 位于一些是药物靶标的重要基因上,可能会影响患者对药物的应答,进而导致药物耐药、敏感或其他毒性反应。有研究显示,在日本人群中二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)的 microRNA 结合位点附近的 SNP 等位基因频率为 14.2%,Mishra 等^[27]研究表明:miR-24 与 DHFR 基因结合位点的单碱基突变(829C→T)可导致子宫内膜癌细胞对甲氨蝶呤产生耐受。正常情况下,miR-24 可与 DHFR 基因的 3'UTR 区结合,下调其表达。当 DHFR 基因的 3'UTR 区靠近 miR-24 结合位点处发生 829C→T 的单碱基突变,miR-24 不能与 DHFR 结合,导致 miRNA 的功能丧失;DHFR 的 mRNA 和蛋白水平均升高,引起对甲氨蝶呤的耐药性增加。Wu 等^[28]报道,激活蛋白-2 α (activator protein-2 α , AP-2 α) 基因 3'UTR SNP(rs1045385-A > C) 导致 miR-200b/200c/429 不能与 AP-2 α 结合,AP-2 α 蛋白表达上调,导致子宫内膜癌细胞对顺铂的敏感性提高。西妥昔单抗(Cetuximab)是表皮生长因子受体(EGFR)的一种单克隆抗体,已被证明在临床上单独治疗或结合化疗治疗晚期肿瘤时都有较好的疗效,目前已有研究证明 KRAS 基因的突变状态是 EGFR 单克隆抗体靶向治疗疗效的一个预测标记物^[29]。Zhang 等^[30]研究发现 KRAS 3'-UTR 的 Let-7 miRNA 结合位点多态性(lcs6, rs61764370-T/G)与转移性结直肠癌患者对西妥昔单抗的应答有关,尽管其患者例数较少(130 例),但其研究数据显示:与 TG/GG 基因型相比,携带 KRAS-lcs6 TT 基因型的患者客观缓解率明显降低。

3 结语与展望

近年来研究表明 miRNA 基因多态性不仅会影响 miRNA 的生物学功能,从而导致对参与细胞凋亡或增殖的基因调控不同;他们也可能会在很大程度上影响治疗的反应或导致治疗失败。miRNA 基因多态性的鉴定及其功能影响的识别可能会在未来提供基于 miRNA 的治疗方法,并奠定良好的基础。基于 miRNA 的 SNP 可为临床医师提供一个良好的药物不良反应或药物毒性预测数据,以及与其他肿瘤易感性及其预后的信息。因此,这可能是一个基于 miRNA 的个体化治疗的良好起点。

本文对近年来的多个流行病学证据进行了总结,这些研究表明,相关 miRNA 靶位点 SNP 可能不仅用来预测肿瘤发生风险,并且在某些情况下还能预测治疗及临床结果(表 1)。由于 miRNA 的基因多态性在 2006 年才第一次在分子流行病学中提出,它与肿瘤的一些关联性在这里很可能是意外的结果,但一些 miRNA 靶位点 SNP(如 KRAS/let-7 rs61764370)多次被识别并具有统计学意义。同时,目前对这些 miRNA 靶位点 SNP 的功能研究还比较缺乏。因此,进一步研究 miRNA 基因及其靶点的多态性,将促进人类 SNP 功能的研究,为肿瘤发生发展中 miRNA 的调控机制以及药物反应个体差异性机制提供新思路。

表 1 miRNA 靶位点单核苷酸多态性 (SNPs) 与肿瘤发生风险及药物敏感性

肿瘤	基因	SNP	miRNA	关联性	参考文献
结直肠癌	CD86	rs17281995-C/G	miR-337、miR-582、miR-200a、miR-184、miR-212	结直肠癌发生风险增加	12,13
	KRAS	rs61764370-T/G	Let-7	结直肠癌发生风险降低;提高对西妥昔单抗的敏感性	14,30
乳腺癌	ESR1	rs9341070-C/T	miR-206	暂无明确关联	16
	BMPR1B	rs1434536-C/T	miR-125b	乳腺癌发生风险增加	17
	RYR3	rs1044129-A/G	miR-367	乳腺癌发生风险增加,癌组织钙化	19
肝细胞癌	IL1A	rs3783553	miR-122、miR-378	肝细胞癌发生风险增加	20
	BTRC	rs16405	miR-920	肝细胞癌发生风险增加	21
卵巢癌	KRAS	rs61764370-T/G	Let-7	卵巢癌发生风险增加;与卵巢癌无关	23,24,25
头颈部鳞状细胞癌	TNFAIP2	rs8126-T > C	miR-184	头颈部鳞状细胞癌发生风险增加	26
子宫内膜癌	DHFR		miR-24	甲氨蝶呤耐药	27
	AP-2α	rs1045385-A > C	miR-200b/200c/429	顺铂敏感性增加	28

CD:分化抗原簇;KRAS:Kirsten 大鼠肉瘤病毒;ESR1:雌激素受体 1;BMPR1B:骨形态发生蛋白受体 1B;RYR3:兰尼碱受体 3;IL:白介素;BTRC:β-转导重复含蛋白;TNFAIP2:肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2;DHFR:二氢叶酸还原酶;AP-2α:激活蛋白-2α

参考文献:

[1] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. Cell,2004,116 (2):281-297.

[2] Brennecke J,Stark A,Russell RB,et al. Principles of microRNA-target recognition [J]. PLoS Biol,2005,3 (3):e85.

[3] Hutvagner G,Zamore PD. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex [J]. Science, 2002, 297 (5589):2056-2060.

[4] Gianpiero Di Leva, Carlo MC. Roles of small RNAs in tumor formation [J]. Trends Mol Med, 2010, 16 (6): 257-267.

[5] Raquel TL,Sara B,Gabriela MA,et al. MicroRNA regulation of core apoptosis pathways in cancer [J]. Eur J Cancer,2011,47(2):163-174.

[6] Schaich M,Kestel L,Pfirschmann M,et al. A MDR1 (ABCB1) gene single nucleotide polymorphism predicts outcome of temozolomide treatment in glioblastoma patients [J]. Ann Oncol,2009,20(1):175-181.

[7] Cizmarikova M,Wagnerova M,Schonova L,et al. MDR1 (C3435T) polymorphism: relation to the risk of breast cancer and therapeutic outcome [J]. Pharmacogenomics J,2010,10(1):62-69.

[8] Khedri A,Nejat-Shokouhi A,Salek R,et al. Association of the colorectal cancer and MDR1 gene polymorphism in an Iranian population [J]. Mol Biol Rep, 2011, 38 (5): 2939-2943.

[9] Buda G,Martino A,Maggini V,et al. MDR1 C3435T polymorphism indicates a different outcome in advanced multiple myeloma [J]. Acta Haematol,2009,122(1):42-45.

[10] Tanaka M,Okazaki T,Suzuki H,et al. Association of multidrug resistance gene polymorphisms with pancreatic cancer outcome [J]. Cancer, 2011, 117 (4):

744-751.

- [11] Slaby O, Bienertova-Vasku J, Svoboda M, et al. Genetic polymorphisms and microRNAs: new direction in molecular epidemiology of solid cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16 (1): 8-21.
- [12] Landi D, Gemignani F, Naccarati A, et al. Polymorphisms within microRNA binding sites and risk of sporadic colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29 (3): 579-584.
- [13] Landi D, Moreno V, Guino E, et al. Polymorphisms affecting micro-RNA regulation and associated with the risk of dietary-related cancers: a review from the literature and new evidence for a functional role of rs17281995 (CD86) and rs1051690 (INSR), previously associated with colorectal cancer [J]. *Mutat Res*, 2011, 717 (1-2): 109-115.
- [14] Smits KM, Paranjape T, Nallur S, et al. A let-7 microRNA SNP in the KRAS 3'UTR is prognostic in early-stage colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17 (24): 7723-7731.
- [15] Lapidus RG, Nass SJ, Davidson NE. The loss of estrogen and progesterone receptor gene expression in human breast cancer [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 1998, 3 (1): 85-94.
- [16] Adams BD, Furneaux H, White BA. The micro-ribonucleic acid (miRNA) miR-206 targets the human estrogen receptor- α (ER α) and represses ER α messenger RNA and protein expression in breast cancer cell lines [J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21 (5): 1132-1147.
- [17] Saetrom P, Biesinger J, Li SM, et al. A risk variant in an miR-125b binding site in BMP1B is associated with breast cancer pathogenesis [J]. *Cancer Res*, 2009, 69 (18): 7459-7465.
- [18] Hunter DJ, Kraft P, Jacobs KB, et al. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer [J]. *Nat Genet*, 2007, 39 (7): 870-874.
- [19] Zhang L, Liu Y, Song F, et al. Functional SNP in the microRNA-367 binding site in the 3'UTR of the calcium channel ryanodine receptor gene3 (RYR3) affects breast cancer risk and calcification [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (33): 13653-13658.
- [20] Gao Y, He Y, Ding J, et al. An insertion/deletion polymorphism at miRNA-122-binding site in the interleukin-1 α 3'untranslated region confers risk for hepatocellular carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30 (12): 2064-2069.
- [21] Chen S, He Y, Ding J, et al. An insertion/deletion polymorphism in the 3'untranslated region of beta-transducin repeat-containing protein (betaTrCP) is associated with susceptibility for hepatocellular carcinoma in Chinese [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391 (1): 552-556.
- [22] Chin LJ, Ratner E, Leng S, et al. A SNP in a let-7 microRNA complementary site in the KRAS 3'untranslated region increases non-small cell lung cancer risk [J]. *Cancer Res*, 2008, 68 (20): 8535-8540.
- [23] Ratner E, Lu L, Boeke M, et al. A KRAS -variant in ovarian cancer acts as a genetic marker of cancer risk [J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 6509-6515.
- [24] Pharoah PD, Palmieri RT, Ramus SJ, et al. The role of KRAS rs61764370 in invasive epithelial ovarian cancer: implications for clinical testing [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 3742-3750.
- [25] Caiola E, Rulli E, Fruscio R, et al. KRas-LCS6 polymorphism does not impact on outcomes in ovarian cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2012, 2 (3): 298-308.
- [26] Liu Z, Wei S, Ma H, et al. A functional variant at the miR-184 binding site in TNFAIP2 and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32 (11): 1668-1674.
- [27] Mishra PJ, Humeniuk R, Mishra PJ, et al. A miR-24 microRNA binding-site polymorphism in dihydrofolate reductase gene leads to methotrexate resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104 (33): 13513-13518.
- [28] Wu Y, Xiao Y, Ding X, et al. A miR-200b/200c/429-binding site polymorphism in the 3' untranslated region of the AP-2 α gene is associated with cisplatin resistance [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (12): e29043.
- [29] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1757-1765.
- [30] Zhang W, Winder T, Ning Y, et al. A let-7 microRNA-binding site polymorphism in 3'-untranslated region of KRAS gene predicts response in wild-type KRAS patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab monotherapy [J]. *Annals Oncology*, 2011, 22: 104-109.