

低氧相关 microRNA-210 在实体肿瘤研究中的进展

文 娟,罗招阳,左建宏

(南华大学医学院肿瘤研究所,湖南 衡阳 421001)

专家简介: 左建宏,男,博士,副研究员,现兼职于南华大学肿瘤研究所,《中南医学科学杂志》审稿专家。在攻读博士期间,获国家全额奖学金以中美联合培养博士身份在美国加州大学旧金山分校进行博士学习,随后在美国匹兹堡大学进行博士后课题研究。目前研究方向: microRNA 与肿瘤细胞代谢;肿瘤侵袭转移分子机制。到目前为止,发表论文 20 多篇,多篇文章被《Cancer research》、《The Journal of Biological Chemistry》等国际刊物引用。获国家自然科学基金 1 项,湖南省自然基金 1 项,湖南省科技厅重点项目 1 项,博士后基金 1 项,省厅级项目多项。

关键词: 低氧; MiR-210; 低氧诱导因子; 实体肿瘤

中图分类号: R363

文献标识码: A



左建宏博士

目前,肿瘤相关疾病是人类死亡的首要原因^[1],严重影响人类生命健康,因此,深入探讨其发病机制重要且必要。MicroRNA(miRNA)是由 21~25 个核苷酸组成的单链非编码小 RNA,其主要功能是通过介导靶基因转录体的降解抑制其翻译,即从转录后水平上抑制相关基因的表达,影响细胞发育、分化、增殖和凋亡等多种生理病理过程。miRNA 的异常表达与肿瘤的发生发展密切相关。MiRNA 广泛分布于动植物基因组中,其表达具有高度保守性、时序性和组织特异性^[2]。一个 miRNA 能够调控数百个基因,因此研究 miRNA 在实体肿瘤中调控机理复杂。

1 miR-210 的基本特征与生物学功能

人 miR-210 位于染色体 11p15.5,序列为“CU-GUGCGUGUGACAGCGGCUGA”。在低氧条件下 miR-210 抑制细胞增殖;它也可使氧化磷酸化的代谢过程向糖酵解转化,从而抑制线粒体的呼吸代谢,最终导致长时间抑制细胞的新陈代谢;miR-210 可

以直接结合 DNA 损伤修复基因 RAD 家族中 RAD52 的 3'-UTR 区域通过抑制其翻译从而减弱 DNA 损伤修复的能力^[3];细胞周期转录因子 E2F 家族在调控细胞周期进程中发挥着核心作用,miR-210 能够通过 E2F 家族成员 E2F3 和 Myc 依赖性转录激活和细胞生长拮抗因子(antagonist of Myc-dependent transcriptional activation and cell growth,MNT)的活性来调控细胞周期进程;另外,miR-210 还具有促进血管新生的作用等功能^[4]。由此可见,miRNA-210 的功能多且对机体影响大,因此,深入探讨 miRNA-210 的新功能及在肿瘤发生发展的分子机制有十分重要的意义,将为肿瘤的临床治疗和预防提供新的思路。

2 miR-210 与低氧的关系

低氧是肿瘤微环境的标志之一,越来越多的研究表明低氧微环境是导致肿瘤临床治疗效果差的主要因素之一^[5],它能够增强肿瘤细胞对放疗的抵抗,同时也使其更易发生侵袭和转移。多个 miRNA 参与了低氧反应过程,而 miR-210 是低氧条件下反应变化最为显著的 miRNA 之一^[6]。研究表明,miR-210 能由低氧诱导因子(hypoxia-inducible factors,HIF)所调控,具体机制为 HIF-1 α 在接近 miR-210 启动子处直接与转录起始位点上游大约 400bp 的乏氧反应元件(hypoxia responsive element,HRE)结合,从而诱导其在实体瘤中大量表达。Puissegur 等^[7]

收稿日期:2014-2-6

基金项目: 国家自然科学基金(81272960),湖南省科技厅重点项目(2013WK2010),湖南省卫生厅项目(B2012-047)和湖南省教育厅项目(12C0343)。

作者简介: 文娟,硕士研究生,E-mail:523447214@qq.com. 通讯作者:左建宏,E-mail:jzhuo@sina.com

研究证实:细胞在缺氧处理 48 ~ 72 小时后,抑制 miR-210 会降低 HIF-1 α 的蛋白水平,而依赖于 miR-210 靶向的 SDHD 可以激活 HIF-1,从而有助于 HIF 在低氧条件下的高表达,HIF-1 上调的同时能够促进血管内皮生长因子 (endothelial growth factor, VEGF) 和 miR-210 表达变化,表明 miR-210 与 HIF 形成了一个前馈回路。总之,miR-210 已经作为体内的低氧信号因子,参与多种信号途径的调控(图 1)^[8],且与肿瘤患者的不良预后密切相关,因此探讨 miR-210 在实体肿瘤中的表达情况有助于肿瘤的临床诊断和个体化治疗。

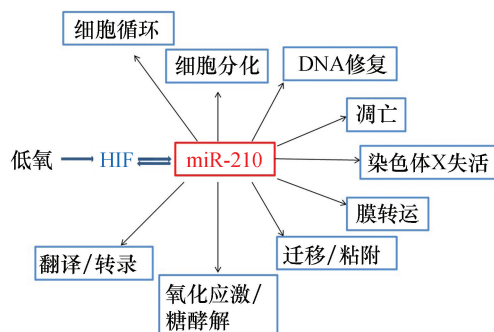


图 1 低氧诱导的 miR-210 参与调控信号通路

3 miR-210 在实体肿瘤中的研究

3.1 非小细胞肺癌

Puissegur 等^[7]利用 miRNA 荧光定量技术检测 20 例非小细胞肺癌组织 (non-small cell lung cancer, NSCLC),研究发现在 NSCLC 晚期阶段 miR-210 的表达与正常组织相比显著增加。同样,通过检测体外低氧处理非小细胞癌细胞系 A549 细胞发现,与对照组比较 miR-210 的表达也明显上调。此外,A549 细胞具有较强的抵抗放射线的能力,这与其中 miR-210 的大量表达密切相关,因为在放射线照射情况下 miR-210 能够高效修复双链断裂 (double-strand breaks, DSBs)^[9]的基因,这也是 miR-210 的高表达导致 NSCL 患者对放化疗治疗不敏感的机制之一。痰细胞学检测发现,在 NSCL 患者的痰液细胞中 miR-210 大量表达,这为 NSCL 患者的早期诊断提供了重要的依据^[10]。通过原位杂交技术检测 miR-210 不单在 NSCL 的肿瘤细胞中表达,也在间质细胞中表达。这两种细胞 miR-210 的共表达能够作为疾病的预后生存指标^[11]。总之,miR-210 的表达

对 NSCL 患者的早期临床病理诊断和预后评估有十分重要意义^[12]。

3.2 乳腺癌

研究表明在体外分别给予乳腺癌细胞系 MCF7、SKBR3 和 MDAMB231 细胞 0.1% 的 O₂ 处理后发现,这三个细胞系中外切体酶 (外切体酶 (Exosome) 是一种可由多种细胞分泌的纳米量级的膜性小囊泡,它在肿瘤间质细胞的相互作用以及诱导抗肿瘤免疫反应的过程中发挥重要作用^[13]) 均大量表达,且在低氧诱导的外切体酶能导致 miR-210 的表达明显上调^[14]。Tadokoro 等^[15]报道外切体酶可能是通过 miR-210 促进内皮细胞血管生成以及抑制 DNA 修复来发挥肿瘤细胞对低氧的应答反应,这也可能是癌变的机制之一。

另有,Toyama 等^[16]研究对 161 例乳腺癌进行生存变量的分析得出结论,miR-210 作为一个独立因素预示:miR-210 低表达组的预后要优于 miR-210 高表达组。因此,miR-210 既可作为乳腺癌诊断参考指标,也可作为预后的评判指标。

3.3 胰腺癌

胰腺癌是一种预后极差的恶性实体肿瘤,5 年生存率低于 5%。因此,挖掘新的治疗靶点对提高胰腺癌的治疗效果十分必要。陈等^[17]利用 RT-PCR 技术检测胰腺癌细胞系发现,miR-210 能够被低氧诱导大量表达。利用小干扰 RNA 技术沉默胰腺癌细胞 HIF 的表达后发现,miR-210 的表达水平明显下降^[18],这再次证实 HIF 诱导 miR-210 的高表达。目前,关于在胰腺癌中关于 miR-210 的研究主要集中在 miR-210 诱导、调节分子机制以及在临床诊断中的价值。

3.4 肾细胞癌

White 等^[19]通过微阵列分析和 RT-PCR 方法分析了 70 组肾透明细胞癌 (Clear cell renal cancer, CCC) 和正常肾组织,结果表明在所有升高的 miRNAs 中 miR-210 的表达尤为显著。在肾细胞癌 (Renal cell carcinoma, RCC) 中沉默 miRNA-210 的表达,研究发现 RCC 的侵袭转移能力显著下降,暗示高表达的 miRNA-210 能够促进 RCC 的侵袭与转移。另外,miRNA-210 能调控细胞周期^[20]。赵^[21]等通过临床监测发现,在 RCC 常规手术后一周血清 miRNA-210 的表达明显下降,因此,miRNA-210 也可作为 RCC 患者手术成功与否的参考指标。

3.5 食管鳞状细胞癌

与上述实体肿瘤的表达形式不同,miR-210 在食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)组织来源细胞中的表达是下调的^[22],特别是在低分化的 ESCC 中,miR-210 的下调尤为显著,因此,miR-210 可能与 ESCC 的分化程度有关。深入研究发现^[23],miR-210 抑制癌细胞的增殖是通过诱导细胞凋亡以及阻碍 G1/G0 和 G2/M 期的细胞周期。通过转录芯片和生物信息分析以及 qRT-PCR、Western blot 的验证,确定了成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor receptor-like 1, FGFR1)在 ESCC 中的表达水平与 miR-210 呈显著负相关。免疫组织化学染色实验初步确定 FGFR1 基因是 miR-210 的靶基因,软件预测发现 FGFR1 基因 3'-UTR 5 个位点都是 miR-210 的靶位点,因此得出 FGFR1 基因是 miR-210 的靶基因之一。但是 FGFR1 的功能具有促进细胞周期的 G1/G0 期最终导致癌细胞的增殖。在 ESCC 中,低表达的 miR-210 能够上调 FGFR1 的表达水平,从而促进癌细胞的增殖,这也就暗示了 miR-210 可能具有抑制 ESCC 细胞增殖分化的作用。因而,下调的 miR-210 可能是导致 ESCC 细胞增殖加快的机制之一。

3.6 其他实体肿瘤

除上述肿瘤外,miR-210 在口腔肿瘤^[24]、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[25]、肾上腺皮质癌^[26]、结肠癌^[27]、卵巢癌^[28]、成胶质细胞瘤^[29]、恶性黑色素瘤^[30]中也有表达。但是 miR-210 在这些实体肿瘤中的表达状态并不一致,甚至在同一肿瘤不同细胞系中的表达水平也不相同。由此我们认为,miR-210 在肿瘤发生发展过程中的功能具有多方面的,致病机制也十分复杂。

4 miR-210 调控实体肿瘤的分子机制研究

4.1 低氧/miR-210/VMP1 通路

Ying 等^[25]应用 Target Scan 等软件预测空泡质膜蛋白(vacuole membrane protein 1, VMP1)是 miR-210 作用靶标之一。荧光素酶报告基因检测系统深入证实 miR-210 能与 VMP1 的 3'-UTR 直接结合。VMP1 首次在急性胰腺炎中被发现^[31,32],不仅能促进空泡细胞的形成以及腺泡细胞的凋亡^[33,34],也能够促进胰腺癌细胞的凋亡^[35]。研究发现,通过 siR-

NA 技术沉默 VMP1 的表达能够显著提高肾癌细胞的侵袭转移。同样,在 HCC 中 VMP1 也是低表达的,而高表达 VMP1 的可降低肝癌细胞的转移以及侵袭^[25]。研究发现,由低氧诱导的 miR-210 能够促进 HCC 的转移和侵袭,当下调 miR-210 的表达后,在低氧条件下 HCC 的转移及侵袭均显著下降。综合得出,miR-210 与 VMP1 的作用相反,提示低氧诱导的 miR-210 能够通过与 VMP1 直接结合影响 HCC 的转移和侵袭。另外,VMP1 能够逆转由 miR-210 介导的 HCC 的转移及侵袭,在高表达 miR-210 的 HCC 中转染 VMP1 后,与空转染组比较 HCC 的转移及侵袭均明显下降。但是将 miR-210 的反义寡核苷酸转染到 Huh-7 细胞中后发现,由低氧导致的 VMP1 表达的下调作用得到逆转,由此表明,在低氧环境下 VMP1 表达的下调是由上调的 miR-210 介导的^[25]。总之,低氧环境下,miR-210 可以通过下调 VMP1 的表达促进肿瘤细胞的侵袭转移(图 2)。

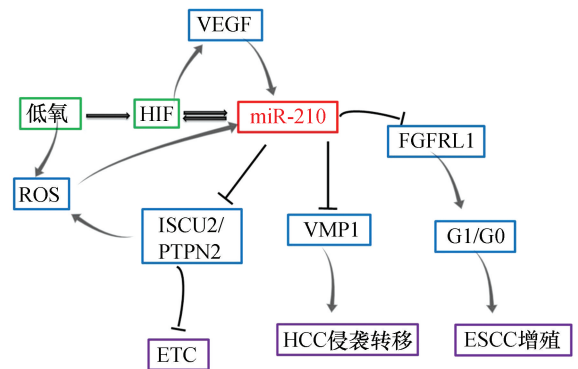


图 2 低氧诱导的 miR-210 在实体肿瘤中的调控机制

—:抑制,—:促进

4.2 低氧/miR-210/VEGF 通路

Foekens 等^[36]用生物信息学分析 38 例乳腺癌患者发现,miR-210 与低氧/VEGF 信号通路偶联(图 2)。VEGF 广泛表达于肾癌,乳腺癌,黑色素瘤,肝癌,胃癌,膀胱癌,子宫内膜癌及胚胎组织性肿瘤及非肿瘤的病理过程中,与转化生长因子 B(TGF-B),血小板源性生长因子(PDGF),NO 及一些重金属离子有关,VEGF 受缺血和缺氧环境的调节。研究发现,瘤体组织 VEGF 的表达水平与其微血管密度及恶性程度成正相关,并明显高于非肿瘤组织。这表明 VEGF 通过促进血管生成的方式促进肿瘤生成,尤其在高度血管化肿瘤中。近期研究发现,低氧

诱导的胰腺癌患者的血清中同时检测到 VEGF 和 miR-210 的大量表达^[37]。当给予 VEGF 的抑制剂后不但可以阻断 VEGF 的表达,也能够阻断 miR-210 的表达,由此表明,低氧诱导的 miR-210 的大量表达与低氧相关下游靶点 VEGF 密切相关^[37]。但是,两者在肿瘤发生过程中究竟哪一个占主导作用目前还不清楚。

4.3 低氧/ROS/miR-210/ROS 通路

目前研究发现,低氧诱导的 miR-210 的表达可以被活性氧的清除剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)所衰减,表明低氧增加的 miR-210 的表达主要由活性氧(reactive oxygen species,ROS)介导产生。ROS 可双向调控某些肿瘤细胞的凋亡和增殖。最新研究发现,低浓度的 ROS 更广泛的生理意义在于其对转录因子的激活以及对细胞增殖、分化的促进。研究表明,低氧诱导 ROS 通路的活化能够促进 miR-210 的表达(图 2),进而影响脂肪组织来源于干细胞(Adipose tissue-derived stem cells, ASCs)的转移和增殖^[38]。而 miR-210 可以通过下调铁硫簇支架蛋白(iron-sulfur cluster scaffold homolog 1/2, ISCU1/2)以及非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 2(protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2, PTPN2)的表达反馈调节 ROS 的表达,也就是说,ROS 与 miR-210 两者在肿瘤细胞的增殖及转移过程中能够形成前馈回路^[38]。这对肿瘤细胞在侵袭以及转移的过程中具有非常重要的意义。

4.4 miR-210/FGFRL1/G1-G0 通路

在 ESCC 中,miR-210 能够通过下调 FGFRL1 的表达阻滞细胞周期 G1/G0 期,抑制 ESCC 的增殖。但是 miR-210 通过 FGFRL1 阻碍细胞周期进程达到抑制癌细胞增殖的作用只是部分的^[23],暗示着 miR-210 还可能通过其他的靶标基因抑制癌细胞的增殖(图 2)。

4.5 miR-210/ISCU1/2/ETC 通路

铁硫簇支配蛋白 1/2(iron-sulfur cluster assembly proteins 1/2, ISCU1/2)是一类重要的蛋白,以铁硫复合物为辅基,参与细胞电子传递过程,在细胞氧化还原反应中发挥重要作用。采用生物信学分析发现 miR-210 与 ISCU1/2 的 3'-UTR 端靶向结合,且在低氧条件下,上调的 miR-210 能够抑制 ISCU1/2 的表达,进而抑制线粒体的电子传递(electron transport chain, ETC)(图 2)及三羧酸循环。尽管 miR-210/ISCU1/2 调节机制在各种细胞中均存在,但是其生

物能量利用率仍受细胞环境影响^[39],例如,相对于非转化细胞,肿瘤细胞中糖酵解速率增加,氧化磷酸化速率减弱,该过程受 miR-210/ISCU1/2 机制调控^[40],尤其是在 HIF 高表达的肾肿瘤细胞中。因此,研究低氧环境中 miR-210/ISCU1/2/ET 对肿瘤细胞代谢过程的调控机制复杂,有待深入研究。

5 展 望

近年关于 miR-210 在低氧环境中对实体肿瘤发生发展的研究十分广泛,miR-210 在肿瘤细胞的增殖、转移以及侵袭过程中具有多种作用与功能。对于研究 miR-210 的手段多采用计算机预测靶基因 3'-UTR 与 miR-210 的种子序列的互补性、微阵列分析技术和 AGO 蛋白免疫沉淀法(argonaute protein immunoprecipitation, miRNP-IP)以及 miR-210 的定量分析法,这些都将为全面研究 miR-210 的功能提供重要的实验方法。miR-210 的肿瘤机制研究也已经扩展到炎症方面,因此,深入探讨 miR-210 的调控机制将为实体肿瘤的临床治疗提供更广阔前景。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics [J]. 2013, CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.
- [2] Xie X, Lu J, Kulbokas EJ, et al. Systematic discovery of regulatory motifs in human promoters and 3'-UTRs by comparison of several mammals [J]. Nature, 2005, 434(7031):338-345.
- [3] Fasanaro P, D'Alessandra Y, Di Stefano V, et al. MicroRNA-210 modulates endothelial cell response to hypoxia and inhibits the receptor tyrosine kinase ligand Ephrin-A3 [J]. J Biol Chem, 2008, 283(23):15878-15883.
- [4] Lawson ND, Vogel AM, Weinstein BM, et al. Sonic hedgehog and vascular endothelial growth factor act upstream of the Notch pathway during arterial endothelial differentiation [J]. Dev Cell, 2002, 3(1):127-136.
- [5] Guimbellot JS, Erickson SW, Mehta T, et al. Correlation of microRNA levels during hypoxia with predicted target mRNAs through genomewide microarray analysis [J]. BMC Med Genomics, 2009, 25(10):1-17.
- [6] Scapoli L, Palmieri A, Lo Muzio L, et al. MicroRNA expression profiling of oral carcinoma identifies new markers of tumor progression [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2011, 23(4):1229-1234.
- [7] Puissegur MP, Mazure NM, Bertero T, et al. miR-210 is

- overexpressed in late stages of lung cancer and mediates mitochondrial alterations associated with modulation of HIF-1 activity[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2011, 18(3):465-478.
- [8] Devlin C, Greco S, Martelli F, et al. miR-210: More than a silent player in hypoxia[J]. *IUBMB Life*, 2011, 63(2):94-100.
- [9] Grosso S, Doyen J, Parks SK, et al. MiR-210 promotes a hypoxic phenotype and increases radioresistance in human lung cancer cell lines[J]. *Cell Death and Disease*, 2013, 4(14):e544.
- [10] Roa WH, Kim JO, Razzak R, et al. Sputum microRNA profiling: a novel approach for the early detection of non-small cell lung cancer[J]. *Clin Invest Med*, 2012, 35(5):E271.
- [11] Eilertsen M, Andersen S, Al-Saad S, et al. Positive prognostic impact of miR-210 in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(2):272-278.
- [12] Li ZH, Zhang H, Yang ZG, et al. Prognostic significance of serum microRNA-210 levels in nonsmall-cell lung cancer[J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(5):1437-1444.
- [13] Chaput N, Andre F, Scharz NE, et al. Exosomes and anti-tumour immunotherapy[J]. *Bull Cancer*, 2003, 90(8-9):695-698.
- [14] Hamish W, Michael Z, Jonathan M, et al. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:421.
- [15] Tadokoro H, Umezu T, Ohyashiki K, et al. Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(48):34343-34351.
- [16] Toyama T, Kondo N, Endo Y, et al. High Expression of MicroRNA-210 is an Independent Factor Indicating a Poor Prognosis in Japanese Triplenegative Breast Cancer Patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(4):256-263.
- [17] Chen WY, Liu WJ, Zhao YP, et al. Induction, modulation and potential targets of miR-210 in pancreatic cancer cells[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2012, 11(3):319-324.
- [18] Ho AS, Huang X, Cao H, et al. Circulating miR-210 as a novel hypoxia marker in pancreatic cancer[J]. *Transl Oncol*, 2010, 3(2):109-113.
- [19] White NM, Bao TT, Grigull J, et al. miRNA profiling for clear cell renal cell carcinoma: biomarker discovery and identification of potential controls and consequences of miRNA dysregulation[J]. *J Urol*, 2011, 186(3):1077-1083.
- [20] Redova M, Poprach A, Besse A, et al. MiR-210 expression in tumor tissue and in vitro effects of its silencing in renal cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(1):481-491.
- [21] Zhao A, Li G, Péoc'h M, et al. Serum miR-210 as a novel biomarker for molecular diagnosis of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Exp Mol Pathol*, 2013, 94(1):115-120.
- [22] Tsuchiya S. The role of microRNA-210 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2012, 132(9):1069-1073.
- [23] Tsuchiya S, Fujiwara T, Sato F, et al. MicroRNA-210 regulates cancer cell proliferation through targeting fibroblast growth factor receptor-like 1 (FGFRL1)[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(1):420-428.
- [24] Scapoli L, Palmieri A, Lo Muzio L, et al. MicroRNA expression profiling of oral carcinoma identifies new markers of tumor progression[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010, 23(4):1229-1234.
- [25] Ying Q, Liang L, Guo W, et al. Hypoxia-Inducible MicroRNA-210 augments the metastatic potential of tumor cells by targeting vacuole membrane protein 1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2011, 54(6):2064-2075.
- [26] Zata DM, Caramuta S, Velázquez-Fernández D, et al. The role of microRNA deregulation in the pathogenesis of adrenocortical carcinoma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(6):643-655.
- [27] Chen J, Wang W, Zhang Y, et al. Predicting distant metastasis and chemoresistance using plasma miRNAs[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(1):799.
- [28] Cui J, Eldredge JB, Xu Y, et al. MicroRNA expression and regulation in human ovarian carcinoma cells by luteinizing hormone[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7):21730.
- [29] Lai NS, Dong QS, Ding H, et al. MicroRNA-210 overexpression predicts poorer prognosis in glioma patients[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 0967-5868(13):00482-00487.
- [30] Ragusa M, Caltabiano R, Russo A, et al. MicroRNAs in vitreous humor from patients with ocular diseases[J]. *Mol Vis*, 2013, 19:430-440.
- [31] Dusetti NJ, Jiang Y, Vaccaro MI, et al. Cloning and expression of the rat vacuole membrane protein1 (VMP1), a new gene activated in pancreas with acute pancreatitis, which promotes vacuole formation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290:641-649.
- [32] Vaccaro MI, Grasso D, Ropolo A, et al. VMP1 expression

(上接第5页)

- correlates with acinar cell cytoplasmic vacuolization in arginine-induced acute pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2003, 3:69-74.
- [33] Jiang PH, Motoo Y, Vaccaro MI, et al. Expression of vacuole membrane protein 1 (VMP1) in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN/Kob rat [J]. *Pancreas*, 2004, 29:225-230.
- [34] Vaccaro MI, Ropolo A, Grasso D, et al. A novel mammalian trans-membrane protein reveals an alternative initiation pathway for autophagy [J]. *Autophagy*, 2008, 4: 388-390.
- [35] Pardo R, Lo Re A, Archange C, et al. Gemcitabine induces the VMP1-mediated autophagy pathway to promote apoptotic death in human pancreatic cancer cells [J]. *Pancreatology*, 2010, 10:19-26.
- [36] Foekens JA, Sieuwerts AM, Smid M, et al. Four miRNAs associated with aggressiveness of lymph node-negative, estrogen receptor-positive human breast cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105:13021-13026.
- [37] Bin B, Shadan A, Aamir A, et al. Hypoxia-Induced aggressiveness of pancreatic cancer cells Is due to increased expression of VEGF, IL-6 and miR-21, which can be attenuated by CDF treatment [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e50165.
- [38] Kim JH, Park SG, Song SY, et al. Reactive oxygen species-responsive miR-210 regulates proliferation and migration of adipose-derived stem cells via PTPN2 [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 11(4):e588.
- [39] Gee HE, Ivan C, Calin GA, et al. HypoxamiRs and Cancer: From Biology to Targeted Therapy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 22.
- [40] Chan SY, Zhang YY, Hemann C, et al. MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism during hypoxia by repressing the iron-sulfur cluster assembly proteins ISCU1/2 [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(4):273-284.

(此文编辑:秦旭平)