



DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.06.014

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/201306639.pdf>

MicroRNAs 与非可控性炎症相关肿瘤

龚朝建^{1,2,3}, 张姗姗⁴, 唐珂^{1,2}, 李夏雨², 向波^{1,2}, 向娟娟^{1,2}, 周鸣^{1,2}, 马健^{1,2},
曾朝阳^{1,2}, 熊炜^{1,2}, 李桂源^{1,2}

(中南大学 1. 肿瘤研究所, 卫生部癌变原理重点实验室, 教育部癌变与侵袭原理重点实验室, 长沙 410078; 2. 湘雅三医院疾病基因组研究中心, 湖南省非可控性炎症与肿瘤重点实验室, 长沙 410013; 3. 湘雅二医院口腔中心颌面外科, 长沙 410011; 4. 湘雅医院口腔科, 长沙 410008)

[摘要] 非可控性炎症与肿瘤之间存在密切的联系, 约 25% 的人类肿瘤是由于非可控性炎症所引起, 在几乎所有的肿瘤微环境中存在炎症细胞浸润, 炎症细胞及分子影响着肿瘤发生、发展的每一步。MicroRNAs (miRNAs) 通过调控一些关键基因及其信号通路, 参与了非可控性炎症相关肿瘤起始和进展过程的调控。深入研究 miRNAs 作用的分子机制, 可能为肿瘤的预防、早期诊断及治疗提供新的策略。

[关键词] microRNAs; 非可控性炎症; 肿瘤

MicroRNAs and nonresolving inflammation-related cancer

GONG Zhaojian^{1,2,3}, ZHANG Shanshan⁴, TANG Ke^{1,2}, LI Xiayu², XIANG Bo^{1,2}, XIANG Juanjuan^{1,2}, ZHOU Ming^{1,2},
MA Jian^{1,2}, ZENG Zhaoyang^{1,2}, XIONG Wei^{1,2}, LI Guiyuan^{1,2}

(1. Key Laboratory of Carcinogenesis of Ministry of Health, Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion of Ministry of Education, Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078; 2. Hunan Key Laboratory of Nonresolving Inflammation and Cancer, Disease Genome Research Center, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013; 3. Department of Stomatology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 4. Department of Stomatology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

ABSTRACT

The link between nonresolving inflammation and cancer is well documented. On the one hand, epidemiologic evidence supports that approximately 25% of all human cancer worldwide is caused by nonresolving inflammation. On the other hand, inflammatory cells are found in the micro-environment of most, if not all, tumors. In the tumor micro-environment, inflammatory cells

收稿日期 (Date of reception): 2012-12-04

作者简介 (Biography): 龚朝建, 博士研究生, 助理研究员, 主要从事头颈部肿瘤的病因学及临床治疗研究。

通信作者 (Corresponding author): 李桂源, Email: lgy@xysm.net

基金项目 (Foundation items): 国家自然科学基金(91229122, 81000972, 81172189, 81171930, 81272298, 81272255); 湖南省自然科学基金(10JJ7003); 中央高校基本科研业务费专项资金(2011JQ020); 中南大学米塔尔学生创新创业项目(11MX27); 中南大学贵重仪器设备开放共享基金。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (91229122, 81000972, 81172189, 81171930, 81272298 and 81272255), the Hunan Province Natural Science Foundation of China (10JJ7003), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (2011JQ020), P. R. China.

and molecules influence almost every aspect of cancer. MicroRNAs (miRNAs) participate in the initiation and progression of nonresolving inflammation-related cancer by regulating the key genes and related signaling pathways. Further investigation into the molecular mechanisms by which miRNAs carry out their functions will be of great value in the prevention, early diagnosis, and treatment of tumors.

KEY WORDS

microRNAs; nonresolving inflammation; tumor

炎症是具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应,它通过影响机体微环境中许多细胞与因子的相互作用,调控机体多种生理与病理信号网络的平衡走向。通常炎症反应在感染或组织损伤等炎性因素消除后终结,随即转变为一种高度活跃、精细调控的平衡状态,这种炎症被称为“可控性炎症”(resolving inflammation)。但是,在某些不确定因素的存在下,如持续的或低强度的刺激、靶组织处于长期或过度反应时,炎症无法从抗感染、组织损伤模式下转变成为平衡状态,导致炎症反应的持续进行,表现为“非可控性炎症”(nonresolving inflammation)状态^[1]。大量的证据^[1-2]表明,非可控性炎症在肿瘤的发生和发展过程中具有关键作用,而且非可控性炎症微环境被认为是肿瘤的必备条件。

1 非可控性炎症与肿瘤发生

早在1863年,Wirchow就发现在非可控性炎症状态下肿瘤的发生概率增加,而肿瘤中常存在炎症细胞浸润^[1]。之后的100多年里,学者们对非可控性炎症与肿瘤之间的关系进行了深入的研究,发现它们之间存在密切的联系。非可控性炎症可以促进肿瘤的发生;肿瘤发生后也能形成非可控性炎症微环境,进一步影响肿瘤的生长。在肿瘤微环境中,非可控性炎症细胞及分子几乎影响了肿瘤发生、发展的每一方面,炎症已被认为是肿瘤的第七大基本特征^[1,3-5]。

1.1 非可控性炎症促进肿瘤发生

虽然可控性炎症反应能发挥抗肿瘤效应,但非可控性炎症却能促进肿瘤的发生和发展。流行病学的证据^[6-7]表明,约25%的人类肿瘤是由于非可控性炎症所引起。在非可控性炎症状态下,活性氧簇、活性氮簇、细胞因子、趋化因子和生长因子等炎性介质大量生成,诱导细胞增殖、趋化炎性细胞聚集,导致DNA氧化损

伤和基因组的不稳定性,失活或抑制DNA损伤修复基因,从而使许多基因突变的增殖细胞在炎性微环境中持续失控性增殖,最终导致肿瘤的发生^[1]。能促进肿瘤发生的非可控性炎症反应包括:1)自发性/非感染性炎症,如炎症肠病导致结肠癌,前列腺炎导致前列腺癌等。2)病毒、细菌或寄生虫的慢性感染导致的非可控性炎症,如乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染导致肝细胞癌,EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染导致鼻咽癌和淋巴瘤,人乳头瘤病毒(Human papilloma virus, HPV)感染导致宫颈癌,幽门螺杆菌感染导致胃癌;而寄生虫侵袭导致的非可控性炎症被证实与多种肿瘤的发生相关^[8-9]。3)各种物理、化学或代谢刺激,如烟草和其他有毒物质吸入导致肺癌等。此外,来自临床试验的结果^[10]表明,非甾体类抗炎药物能减少患各种癌症的风险,进一步证实了非可控性炎症与肿瘤之间存在密切的联系。

1.2 肿瘤发生促进非可控性炎症反应

肿瘤发生后,一些活化的癌基因(如Ras家族、Myc癌基因等)可导致肿瘤细胞自身分泌炎性分子进一步招募炎症细胞,促进非可控性炎症微环境形成,从而影响肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。在所有的或至少大部分肿瘤微环境中存在非可控性炎症细胞,甚至包括那些看似与炎症无明显关联的肿瘤,如乳腺癌等^[1,3]。炎症细胞分泌的促炎因子在肿瘤生长的后期可以直接受肿瘤细胞调控,并反过来影响肿瘤的生长。例如,在肿瘤发生过程中具有重要作用的炎症介质花生酸和大部分前列腺素是由COX-2生成的。COX-2最初在肿瘤微环境的基质和炎症细胞中高表达,而后期则在肿瘤细胞中表达上调^[11]。同样,其他促炎因子(如MMPs, TNF- α 等)在肿瘤生长后期也直接受到肿瘤细胞的调控。

2 MiRNAs 参与非可控性炎症相关肿瘤的发生和发展

MicroRNAs (miRNAs) 是一类长约20~25 nt的内源性非编码小RNAs, 它们通过在转录后水平广泛调节靶基因的表达, 参与细胞增殖、凋亡、分化和发育等过程, 并与多种人类疾病密切相关^[12-14]。研究^[15-17]发现, miRNAs作为重要的调节因子介导免疫系统发育、免疫细胞成熟及免疫应答相关基因表达的调控, 并参与了非可控性炎症相关肿瘤的发生和发展。

2.1 MiRNAs 参与非可控性炎症诱导的癌变

炎症反应可以导致miRNAs表达的改变, 目前已在多种肿瘤相关的非可控性炎症状态或疾病中发现了miRNAs的异常表达^[16]。这些异常表达的miRNAs通过调节关键的癌/抑癌基因及其信号通路, 参与非可控性炎症诱导的癌变; 而且, 有些miRNAs本身就是癌/抑癌基因, 在肿瘤的癌变过程中发挥重要作用。目前研究较多的有miR-21和miR-155。

位于染色体17q23.2 FRA17B脆性区域的miR-21, 是一个经典的致癌miRNA, 它在许多肿瘤中高表达, 并在这些肿瘤的发生和发展过程中发挥重要的作用。已有的证据^[18]表明, 炎性刺激能增加miR-21的表达水平。促炎细胞因子IL-6能以依赖NF- κ B和STAT3的方式诱导miR-21表达^[18]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路也能促进miR-21表达上调^[19]。此外, 在T细胞受体(T-cell receptor, TCR)作用下表达增加的miR-21, 通过参与一个负反馈环也能调节TCR^[20]。miR-21在溃疡性结肠炎^[21]和幽门螺杆菌感染相关的胃炎^[22]等非可控性炎症疾病中表达上调, 这些上调的miR-21可能是非可控性炎症诱导肿瘤发生的部分原因。miR-21能靶向作用于多个肿瘤抑制基因, 如PDCD4 (programmed cell death 4)、TPM1 (tropomyosin 1)、PTEN (phosphatase and tensin homolog) 及BTG2 (BTG family member 2)等。miR-21过表达能增加细胞增殖, 抑制凋亡; 降低miR-21的表达能抑制肿瘤的生长。在小鼠模型和人结肠癌组织中的研究^[23-24]发现, miR-21能靶向负调节IL-12-p35, 而且miR-21的表达水平与IL-6正相关。这表明IL-6, IL-12-p35和miR-21之间的相互调控作用可能与人结肠癌的发生相关, miR-21促进了非可控性炎症诱导的癌变。

位于21号染色体非编码转录本BIC第3个外显子内的miR-155也是一个致癌miRNA。在白血病患

者的骨髓中miR-155表达增加, 而且在小鼠模型中过表达miR-155能引起白血病和淋巴瘤的特征性表现——B细胞的过度增殖^[25]。miR-155也参与了非可控性炎症的调控, 在幽门螺杆菌和EBV感染、LPS以及TNF- α 、IFN- β 等炎症介质的刺激下, miR-155表达增加。miR-155能靶向抑制炎症反应的一个关键抑制基因SOCS-1蛋白的表达, 诱导细胞因子和NO的生成, 这表明miR-155是炎症信号通路的一个介质^[26]。促凋亡基因TP53INP1 (tumor protein 53-induced nuclear protein 1) 是肿瘤抑制基因TP53信号通路的一个下游基因, miR-155能在转录后水平调控TP53INP1^[27], 通过抑制TP53INP1表达, 减少细胞凋亡, 参与非可控性炎症诱导的癌变。

2.2 MiRNAs 参与非可控性炎症相关肿瘤的转移

越来越多的研究^[17, 28-29]揭示, miRNAs参与非可控性炎症相关肿瘤转移过程的调控。miR-10b是一个促转移miRNA, 能促进乳腺癌细胞的侵袭和转移, 却不影响细胞的增殖^[17]。促肿瘤转移基因RHOC是HOXD10 (Homeobox D10) 的一个下游靶基因, 而HOXD10又是miR-10b的靶基因。miR-10b通过直接抑制HOXD10的表达, 激活RHOC, 从而促进肿瘤的转移。最近, NF- κ B, miR-143和FNDC3B (fibronectin type III domain containing 3B) 之间的调节通路被证实促进HBV相关肝细胞癌的转移^[28]。在这个由NF- κ B介导的信号通路中, 受NF- κ B直接调控的miR-143, 能靶向抑制FNDC3B基因的表达, 而FNDC3B的下调增强了肝癌细胞的侵袭和迁移能力。此外, 通过调节炎性信号通路(如NF- κ B通路)和炎性细胞因子(如IL-6和IL-8)参与炎症反应的miR-146, 是一个抗肿瘤转移miRNA, 它能抑制肿瘤的侵袭、转移^[29]。

上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间充质表型细胞的生物学过程, 它是肿瘤转移的必要条件。近年来的研究^[30]发现miRNAs参与了EMT的调节, 其中miR-200家族 (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141和miR-429) 就是一个关键的调节因子。ZEB家族和miR-200家族形成了一个双向负反馈回路, 一方面, ZEB1和ZEB2能进入细胞核抑制miR-200基因的转录; 另一方面, miR-200能靶向抑制ZEBs的表达。肿瘤抑制基因E-cadherin的缺失和Vimentin的活化均能促进EMT, 而ZEB家族能抑制E-cadherin的表达, 促进Vimentin的转录激活^[31]。因此, miR-200家族通过靶向作用于ZEB1和ZEB2, 能促进E-cadherin表达, 抑制Vimentin的转录, 从而阻止EMT和肿瘤

转移。除了miR-200家族, 还有一些miRNAs也在EMT过程中具有重要的调节作用。组蛋白甲基转移酶EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) 是miR-101的一个靶基因, 它通过H3赖氨酸27的三甲基化作用介导E-cadherin的转录沉默。在前列腺癌、乳腺癌及膀胱癌等非可控性炎症相关肿瘤中, EZH2表达上调。MiR-101通过抑制EZH2的表达, 促进E-cadherin上调, 从而抑制EMT^[32]。

3 致癌病毒编码的 miRNAs 与非可控性炎症相关肿瘤

10% ~ 15%的人类肿瘤与EBV, HPV, HBV, HCV, 人类T细胞白血病病毒(human T cell lymphotropic virus, HTLV) 和卡波济肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV) 感染导致的非可控性炎症相关, 在这些致癌病毒中, EBV和KSHV也能编码miRNAs。与宿主细胞编码的miRNAs一样, 病毒miRNAs也参与了非可控性炎症相关肿瘤的发生和发展。

EBV是第一个被证实与人类癌症相关的病毒, 它具有嗜B淋巴细胞性, 鼻咽癌、胃癌、伯基特淋巴瘤和霍奇金B细胞淋巴瘤等与EBV感染相关。目前已发现25个EBV pre-miRNAs和44个成熟的EBV miRNAs, 它们位于EBV基因组的BHRF1和BART区域。鼻咽癌是一种与EBV感染密切相关的鼻咽上皮恶性肿瘤^[33]。BART miRNAs通过调节病毒和宿主靶基因, 参与鼻咽癌发生的调控。MiR-BART2通过抑制EBV DNA聚合酶BALF5的表达, 促进病毒感染进入潜伏期^[34]。MiR-BHRF1-3通过靶向作用于干扰素诱导的CXCL11, 保护EBV感染的B细胞免受细胞毒性T细胞的杀伤作用^[35]。MiR-BART2-5p则能通过减少应激反应诱导的NK细胞配体MICB的表达, 帮助病毒逃避NK细胞的识别及清除作用^[36]。MiR-BART5通过下调宿主细胞基因PUMA (p53 up-regulated modulator of apoptosis) 的表达, 抑制宿主细胞的凋亡^[37]。EBV的潜伏膜蛋白1/2A (latent membrane proteins 1/2A, LMP1/2A) 通过影响宿主细胞的生长和基因表达, 在鼻咽癌的发生、发展过程中发挥关键的调节作用。MiR-BART1-5p, miR-BART16及miRBART17-5p能下调LMP1的表达^[38]; 而miR-BART22则抑制LMP2A的表达^[39]。此外, 血清中的病毒miRNAs还可作为临床上筛选鼻咽癌的潜在标志物。

KSHV, 也被称为人类疱疹病毒8 (human herpes virus 8, HHV-8), 它与卡波济肉瘤、多中心性巨大淋巴结增生症和原发性渗出性淋巴瘤相

关。目前已发现12个KSHV pre-miRNAs和18个成熟的KSHV miRNAs。有些KSHV miRNAs已被证实参与了KSHV感染诱导的癌变过程^[40-41]。由KSHV感染细胞和肿瘤微环境中其他细胞所分泌的IL-6和IL-10, 共同促进KSHV感染肿瘤细胞的血管生成, 并抑制T细胞活化^[42]。MiR-K12-3/7通过抑制C/EBP β 的一个显性负相亚基, 能诱导鼠巨噬细胞和人粒细胞分泌IL-6和IL-10^[43]。MiR-K12-10通过抑制肿瘤坏死因子样凋亡受体微弱诱导剂(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis receptor, TWEAKR) 的表达, 能减少TWEAKR诱导的凋亡^[40]。p21是细胞周期阻滞的一个关键诱导者, miR-K12-1能靶向作用于p21并减弱由p53活化诱导的细胞周期阻滞^[41]。此外, miR-K12-11与宿主细胞编码的致癌miRNA——miR-155, 具有相同的种子序列及相似的生物学作用。

4 结语

非可控性炎症与肿瘤之间的关系一直是肿瘤研究领域的热点之一, 诸多证据表明非可控性炎症在肿瘤的发生、生长、侵袭和转移等各方面均发挥了重要作用。具有致癌/抑癌作用的miRNAs, 参与了非可控性炎症相关肿瘤起始与进展过程的调控。MiRNAs可望作为非可控性炎症相关肿瘤早期诊断、分子分型和预后判断等方面新的分子标志、肿瘤新的治疗靶点和新型基因药物。目前已在多种肿瘤中发现了独特的miRNAs表达谱, 并建立了一些肿瘤的血清miRNAs表达谱。通过相关载体的转运, miRNAs已被用于肿瘤基因治疗的实验研究。通过外源性导入特定miRNAs或干扰特定miRNAs的表达来治疗肿瘤的策略, 具有广阔的应用前景。

参考文献

1. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444.
2. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression[J]. *Nature*, 2006, 441(7092): 431-436.
3. Mantovani A. Cancer: Inflaming metastasis[J]. *Nature*, 2009, 457(7225): 36-37.
4. 郭勤, 沈守荣, 李夏雨, 等. 炎症因子促进结肠癌发生发展[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2011, 36(7): 646-649.
GUO Qin, SHEN Shourong, LI Xiayu, et al. Inflammatory factors promote the development of colorectal cancer[J]. *Journal of Central*

- South University. Medical Science, 2011, 36(7): 646-649.
5. 王玮, 周艳宏, 李夏雨, 等. 巨噬细胞在溃疡性结肠炎癌变中的作用[J]. 中南大学学报: 医学版, 2012, 37(6): 637-641.
WANG Wei, ZHOU Yanhong, LI Xiayu, et al. Effect of macrophages on ulcerative colitis-associated carcinogenesis[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2012, 37(6): 637-641.
 6. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials[J]. Int J Cancer, 2007, 121(11): 2373-2380.
 7. Schetter AJ, Heegaard NH, Harris CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(1): 37-49.
 8. Wood NJ. Cancer: Net closes in on genetics of liver fluke-associated cholangiocarcinoma[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(7): 365.
 9. Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer[J]. Clin Microbiol Rev, 1999, 12(1): 97-111.
 10. Cuzick J, Otto F, Baron JA, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(5): 501-507.
 11. Sgambato A, Cittadini A. Inflammation and cancer: a multifaceted link[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14(4): 263-268.
 12. 罗朝辉, 张李洋, 李征, 等. miR-149促进鼻咽癌细胞侵袭和上皮-间质转变[J]. 中南大学学报: 医学版, 2011, 36(7): 604-609.
LUO Zhaohui, ZHANG Liyang, LI Zheng, et al. miR-149 promotes epithelial-mesenchymal transition and invasion in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2011, 36(7): 604-609.
 13. 杨叶筠, 孙林. MiRNA调节线粒体功能及其意义[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2011(3): 274-276.
YANG Yeyi, SUN Lin. Regulation of mitochondrial function by miRNA and its significance[J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2011, 31(3): 274-276.
 14. 龚朝建, 黄宏斌, 徐柯, 等. microRNAs与TP53基因调控网络研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2012, 39(12): 1133-1144.
GONG Zhaojian, HUANG Hongbin, XU Ke, et al. Advances in microRNAs and TP53 gene regulatory network[J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2012, 39(12): 1133-1144.
 15. Davidson-Moncada J, Papavasiliou FN, Tam W. MicroRNAs of the immune system: roles in inflammation and cancer[J]. Ann NY Acad Sci, 2010, 1183: 183-194.
 16. Padgett KA, Lan RY, Leung PC, et al. Primary biliary cirrhosis is associated with altered hepatic microRNA expression[J]. J Autoimmun, 2009, 32(3/4): 246-253.
 17. 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.
 18. Loffler D, Brocke-Heidrich K, Pfeifer G, et al. Interleukin-6 dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer[J]. Blood, 2007, 110(4): 1330-1333.
 19. Seike M, Goto A, Okano T, et al. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(29): 12085-12090.
 20. Carissimi C, Fulci V, Macino G. MicroRNAs: novel regulators of immunity[J]. Autoimmun Rev, 2009, 8(6): 520-524.
 21. Wu F, Zikusoka M, Trindade A, et al. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha[J]. Gastroenterology, 2008, 135(5): 1624-1635 e1624.
 22. Zhang Z, Li Z, Gao C, et al. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression[J]. Lab Invest, 2008, 88(12): 1358-1366.
 23. Lu TX, Munitz A, Rothenberg ME. MicroRNA-21 is up-regulated in allergic airway inflammation and regulates IL-12p35 expression[J]. J Immunol, 2009, 182(8): 4994-5002.
 24. Schetter AJ, Nguyen GH, Bowman ED, et al. Association of inflammation-related and microRNA gene expression with cancer-specific mortality of colon adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(18): 5878-5887.
 25. Costinean S, Zanesi N, Pekarsky Y, et al. Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in E(mu)-miR155 transgenic mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(18): 7024-7029.
 26. Cardoso AL, Guedes JR, Pereira de Almeida L, et al. miR-155 modulates microglia-mediated immune response by down-regulating SOCS-1 and promoting cytokine and nitric oxide production[J]. Immunology, 2012, 135(1): 73-88.
 27. Gironella M, Seux M, Xie MJ, et al. Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(41): 16170-16175.
 28. Zhang X, Liu S, Hu T, et al. Up-regulated microRNA-143 transcribed by nuclear factor kappa B enhances hepatocarcinoma metastasis by repressing fibronectin expression[J]. Hepatology, 2009, 50(2): 490-499.
 29. Bhaumik D, Scott GK, Schokrpur S, et al. Expression of microRNA-146 suppresses NF-kappaB activity with reduction of metastatic potential in breast cancer cells[J]. Oncogene, 2008, 27(42): 5643-5647.
 30. Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1[J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(5): 593-601.
 31. Zhang H, Li Y, Lai M. The microRNA network and tumor metastasis[J]. Oncogene, 2010, 29(7): 937-948.
 32. Varambally S, Cao Q, Mani RS, et al. Genomic loss of microRNA-101

- leads to overexpression of histone methyltransferase EZH2 in cancer[J]. *Science*, 2008, 322(5908): 1695-1699.
33. 刘文斌, 罗非君, 曹亚. Eb病毒编码的潜伏膜蛋白1参与鼻咽癌侵袭和转移的研究进展[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2010, 30(6): 484-488.
LIU Wenbin, LUO Feijun, CAO Ya. Latest advances in the study on the involvement Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 1 in nasopharyngeal carcinoma invasion and metastasis[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2010, 30(6): 484-488.
 34. Barth S, Pfuhl T, Mamiani A, et al. Epstein-Barr virus-encoded microRNA miR-BART2 down-regulates the viral DNA polymerase BALF5[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(2): 666-675.
 35. Xia T, O'Hara A, Araujo I, et al. EBV microRNAs in primary lymphomas and targeting of CXCL-11 by ebv-mir-BHRF1-3[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(5): 1436-1442.
 36. Nachmani D, Stern-Ginossar N, Sarid R, et al. Diverse herpesvirus microRNAs target the stress-induced immune ligand MICB to escape recognition by natural killer cells[J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 5(4): 376-385.
 37. Choy EY, Siu KL, Kok KH, et al. An Epstein-Barr virus-encoded microRNA targets PUMA to promote host cell survival[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(11): 2551-2560.
 38. Cullen BR. Viral and cellular messenger RNA targets of viral microRNAs[J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 421-425.
 39. Lung RW, Tong JH, Sung YM, et al. Modulation of LMP2A expression by a newly identified Epstein-Barr virus-encoded microRNA miR-BART22[J]. *Neoplasia*, 2009, 11(11): 1174-1184.
 40. Abend JR, Uldrick T, Ziegelbauer JM. Regulation of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis receptor protein (TWEAKR) expression by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus microRNA prevents TWEAK-induced apoptosis and inflammatory cytokine expression[J]. *J Virol*, 2010, 84(23): 12139-12151.
 41. Gottwein E, Cullen BR. A human herpesvirus microRNA inhibits p21 expression and attenuates p21-mediated cell cycle arrest[J]. *J Virol*, 2010, 84(10): 5229-5237.
 42. Cirone M, Lucania G, Aleandri S, et al. Suppression of dendritic cell differentiation through cytokines released by Primary Effusion Lymphoma cells[J]. *Immunol Lett*, 2008, 120(1/2): 37-41.
 43. Qin Z, Kearney P, Plaisance K, et al. Pivotal advance: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)-encoded microRNA specifically induce IL-6 and IL-10 secretion by macrophages and monocytes[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87(1): 25-34.

(本文编辑 陈丽文)

本文引用: 龚朝建, 张姗姗, 唐珂, 李夏雨, 向波, 向娟娟, 周鸣, 马健, 曾朝阳, 熊炜, 李桂源. MicroRNAs 与非可控性炎症相关肿瘤 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2013, 38(6): 639-644. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.06.014

Cite this article as: GONG Zhaojian, ZHANG Shanshan, TANG Ke, LI Xiayu, XIANG Bo, XIANG Juanjuan, ZHOU Ming, MA Jian, ZENG Zhaoyang, XIONG Wei, LI Guiyuan. MicroRNAs and nonresolving inflammation-related cancer[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2013, 38(6): 639-644. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.06.014