

MicroRNA-222 促癌机制研究进展

刘斌雅 万小平

一、microRNA 及 miR-222 概述

microRNA 是一类内源性非编码小 RNA,长约 21~23 nt。一个 miRNA 可以调节多个靶基因 mRNA,可在翻译水平或者转录后水平调控基因表达^[1]。有数据显示,受 microRNA 转录后调控的基因高达人类总基因的 60%^[2],而大量研究亦证实,microRNA 对细胞增殖、分化、细胞周期变化及其凋亡具有重要调节作用,进而影响肿瘤发生发展^[3]。

microRNA 首先在细胞核内基因组 DNA 转录生成长约 1000 nt 的 pri-RNA(primary transcript),在 Drosha 酶的作用下剪切成为具有茎环结构的长约 60~100 nt 的 pre-miRNA,后者与 Exportin 5 结合从细胞核运输至细胞质中,在细胞质中 pre-miRNA 被 Dicer 酶切割,成为成熟 miRNA。成熟的 miRNA、Dicer 和其他相关蛋白质形成 RNA 诱导沉默复合体(RISC 或 miRISC),进而调控基因转录后的翻译过程^[1]。

miR-222 和 miR-221 高度同源,其基因定位于 X 染色体 P11.3 区、约 1 kb 的区域内,二者成簇分布,并拥有相同的种子序列,在人、小鼠及兔等脊椎动物中高度保守。

二、miR-222 在多种肿瘤中的促癌作用

miR-222 在多种肿瘤组织中表达水平明显高于相应正常原位组织,这种异常表达现象可见于乳腺癌^[4]、前列腺癌^[5]、胃癌^[6]、膀胱癌^[7]、甲状腺乳头状癌^[8]、结直肠癌^[9]、黑色素瘤^[10]和急性粒细胞白血病^[11]等。在乳腺癌^[12]研究中,我们发现,miR-222 在他莫西芬耐药 MCF-7 乳腺癌细胞中高表达,并与乳腺癌患者治疗过程中的耐药性密切相关。另外,miR-222 表达上调还与肿瘤分级增加^[13-14]、预后较差^[15-16]呈正相关,而在肿瘤分化好、分级低、预后好的癌组织中低表达。在乳腺癌、前列腺癌等细胞株的研究中,miR-222 参与多种癌细胞功能的调控,包括促进上皮间质变(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)发生和肿瘤转移、细胞增殖、抗细胞凋亡等,人为上调细胞中 miR-222 表达后,这些促癌作用将增强;相反,下调其表达后,细胞促增殖、侵袭转移能力减弱。

三、miR-222 促癌机制

1. miR-222 促进 EMT 发生和肿瘤转移:EMT 是在肿瘤局部侵犯和远处转移的过程中,分化的上皮细胞可以转化为具有间质表型的细胞,它是肿瘤细胞获得进展和转移的方式之一^[17]。研究表明,miR-221/222 高表达可促进 EMT,影响 EMT 相关的多种特性,包括侵袭能力增加^[5,15]和抗巢凋亡^[18]等。

通常上皮细胞表达标记有 E-cadherin 等,而发生 EMT 后,肿瘤细胞会表达间充质细胞标记物,如 ZEB1、Vimentin、N-cadherin 等。在腔上皮乳腺癌(luminal 型)中,luminal A 型表达为 ER

(+)、Her-2(-);而三阴性乳腺癌,相当于基底细胞样(basal-like 型)癌,ER、PR、Her2 均阴性表达^[19],我们认为这种乳腺癌具有 EMT 改变。而 Stinson 等^[20]发现,miR-222 在基底细胞样(basal-like)癌中表达明显高于腔上皮细胞(luminal)乳腺癌,且在易出现间充质表型的 basal B 亚型中表达更高。研究发现,使腔上皮乳腺癌细胞 miR-222 表达增加,可检测到细胞中上皮标记 E-cadherin 表达减少,间充质标记波形蛋白 Vimentin 表达增加,提示 miR-222 促进细胞 EMT 的发生^[20]。相反,若抑制基底细胞样乳腺癌内 miR-222 表达,可促进细胞发生间充质上皮转化(mesenchymal-to-epithelial transition, MET)^[21]。除了乳腺癌,miR-222 高表达也促进脑胶质瘤 EMT 的发生,加快侵袭进展^[22]。Zhang 等^[22]研究发现,miR-222 在高分级的脑胶质瘤中表达明显高于低分级肿瘤,且与肿瘤浸润程度呈正相关。

研究发现 miR-221 可通过抑制 Dicer、TRPS1、TIMP3 等促进 EMT 的发生。Dicer 是一种重要的抑癌基因^[23],若该基因表达缺失,将造成正常细胞转化和肿瘤形成,即 EMT。在乳腺癌中,低分化和经历 EMT 的细胞将低表达 Dicer^[24]。Cochrane 等^[25]指出,在三阴乳腺癌细胞系内,miR-221/222 直接抑制 Dicer 表达,进而造成 miR-221/222 异常表达,后者又再抑制 Dicer,最终导致三阴乳腺癌细胞系的 EMT。Stinson 等^[20]深入探究 miR-221/222 促进 EMT 发生的机制,发现 miR-221/222 直接抑制 TRPS1 基因,这可能也是促 EMT 发生的原因。TRPS1 是转录抑制因子,它可结合 GATA 位点来促进 MET 发生;另外,TRPS1 还可通过 GATA 位点的启动子,来抑制间充质转录因子 ZEB2 的表达,后者可直接抑制 E-cadherin,从而形成基底乳腺癌中 miR-221/222 表达与 E-cadherin 下调的功能联系^[26-27]。Zhang 等^[22]发现 miR-222 的直接靶标为重要的抑癌基因——TIMP3(组织金属蛋白酶抑制剂 3),这一结论通过荧光素酶报告系统、蛋白质印迹等技术手段证实。另外,Cx43(间隙连接蛋白 43)、PTP(酪氨酸磷酸酶)也是 miR-222 促 EMT 和侵袭的靶标之一^[28-29]。除了脑胶质瘤,在非小细胞肺癌和肝细胞肝癌中,miR-222 也可利用下调 PTEN、TIMP3 这两个重要的抑癌基因,进而促进肿瘤的侵袭和转移^[30]。

2. 调控细胞增殖:研究发现 miR-222 促进肿瘤细胞增殖。在许多肿瘤中,miR-222 表达水平与细胞增殖速度呈正相关,其中涉及诸多机制,研究较多的靶标为 P27kip1^[31]。在前列腺癌、脑胶质瘤、结肠癌等许多肿瘤样本中,miR-222 表达水平与 P27kip1^[31-34]呈负相关,而与其高度同源的 miR-221 则在肝癌、脑胶质瘤中与 P57kip2^[35]呈负相关。P27kip1 作为重要的抑癌基因之一,是细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂的 Cip/kip 家族成员之一,它能负性调控细胞周期进程,阻止细胞由 G1 期向 S 期转变;而 miR-222 负性调控 P27kip1,从而通过 P27kip1 对细胞周期进行调控,促进细胞由 G1 期向 S 期转变^[32],加快细胞增殖。上调 miR-222 表达,不仅在体外^[32]促进细胞增殖,而且还能促进裸鼠荷瘤模型中的肿瘤生长^[36];而抗 miR-222 表达则抑制体内外肿瘤细胞增殖^[37]。另外还有一研究显示^[38],利用胆固醇修饰的 miR-221 抑制剂,能抑制体内肿瘤生长,这预示,与 miR-

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.12.039

基金项目:国家自然科学基金(81072139;81172476;81272885);教育部博士点专项基金(20120073110090)

作者单位:200030 上海交通大学附属国际和平妇幼保健院(刘斌雅);上海第一人民医院妇产科(万小平)

通讯作者:万小平,Email:waxp@sjtu.edu.cn

222 高度同源的 miR-221 也许能成为侵袭性肿瘤的一个重要治疗靶点。

除了 P27kip1、P57kip2 基因外,miR-222 还能在一些其他肿瘤中作用于其他靶基因,调节增殖效应。在胃癌^[16]中,miR-222 可作用于 PTEN 这一抑癌基因来调节细胞增殖。此外,miR-222 还可直接抑制 ARH1 蛋白(一种在多数肿瘤中减少的抑癌蛋白)^[39],ARH1 蛋白的减少将会促进细胞增殖发生、集落形成以及侵袭进展^[40]。另外,在甲状腺乳头状癌中,HMGB1(高迁移率族蛋白1)能增加 miR-222 的表达,而这部分上调表达的 miR-222 又可增加甲状腺乳头状癌细胞的恶性程度(包括细胞生长和运动)^[41]。

3. 抗细胞凋亡:除了促进肿瘤转移和细胞增殖,高表达 miR-222 可使癌细胞躲避化疗、内分泌治疗、放疗和离体生长条件等凋亡刺激,从而利于癌细胞存活。例如,耐顺铂的乳腺癌细胞株 MCF-7,与野生型 MCF-7 细胞相比,miR-222 表达水平更高^[42];而耐紫杉醇的乳腺癌细胞株也高表达 miR-222^[43]。研究表明,miR-222 可抑制 BMF^[18]、PUMA^[44] 这些促癌细胞凋亡基因,进而抵抗凋亡刺激,使癌细胞存活。

Lu 等^[45]发现,TIMP3 作为组织金属蛋白酶抑制剂,通常能抑制耐他莫西芬肿瘤生长,从而起到抑癌作用;而 miR-222 可直接以 TIMP3 为靶标,抵抗凋亡,促进肿瘤发生发展。在乳腺癌中,上调 MCF-7 细胞的 miR-222 表达后,不仅会使细胞抵抗他莫西芬治疗,而且抑制 TIMP3 蛋白表达,进而使金属蛋白酶 ADAM17、ADAM10 表达增多,生长因子信号表达也增加,从而抵抗凋亡刺激,促进肿瘤生长。而在 Rao 等^[46]的进一步研究中发现,予以他莫西芬的 MCF-7 细胞能少量表达 miR-222;若予以氟维司群,联合或不联合应用雌激素 E2,MCF-7 细胞 miR-222 表达却增加。这可能由于氟维司群抵抗的部分机制为 ER^[47]、P27kip1^[31] 和 P57kip2^[35] 的表达下调。如雌激素受体 ER^[46],可抑制 miR-222 表达,氟维司群的结合会使 ER 降解,从而减少 ER 对 miR-222 的抑制作用,细胞内 miR-222 表达增加。miR-222 表达活性一旦抑制,将抑制肿瘤细胞增殖。

另外,在肺癌^[48]、脑胶质瘤^[49] 等上皮肿瘤中,miR-222 可通过作用于 PUMA 基因来抑制细胞凋亡,当下调细胞内 miR-222 表达后,细胞凋亡明显增加。而在肝细胞性肝癌和非小细胞肺癌中,miR-222 还可进一步通过 TRAIL(肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体)来减少 TRAIL 敏感细胞凋亡,进而促进肿瘤进展^[30]。

四、miR-222 在少数肿瘤中的抑癌作用

然而,microRNA 在不同的肿瘤类型和细胞环境内会发挥不同的作用。在口腔舌鳞状细胞癌^[50] 和白血病^[51] 中,miR-222 抑制肿瘤发生发展。Liu 等^[50] 发现,人为上调舌鳞癌细胞中 miR-222 表达,会使 MMP1(基质金属蛋白酶1)和 SOD2(过氧化物歧化酶2)表达减少,而后二者起着调节细胞侵袭和转移的重要作用,所以 miR-222 可通过 MMP1 和 SOD2 在舌鳞癌中发挥重要的抑癌作用,并且可能成为存在舌鳞癌转移的高风险患者的预防性用药。而另一项来自 Felli 等^[51] 的研究,我们发现,miR-222 可通过部分下调 c-Kit 受体的表达,来促进红细胞生成。

五、靶向治疗

目前,Patricia 等^[52] 在膀胱癌中证实,miR-222 与癌症的进展、复发、疾病特异生存期和总体生存期明显相关,研究中检测 miR-222 的表达变化能准确诊断膀胱癌。因此,miR-222 可能很快成为膀胱癌临床分期和预后监测的重要标志物。

一些研究表明,miR-221/222 可作为一种治疗途径来调节抗

癌药物的耐药性和敏感性。Michela 等^[30] 发现,通过转录因子 Jun 激活的 MET 基因,可上调 miR-221/222 表达,而 miR-221/222 又靶向 PTEN、TIMP3 基因,进而对 TRAIL 诱导的细胞死亡产生抗性,并提高肺癌和肝癌细胞的致癌性。PTEN 是一种脂质磷酸酶,可直接拮抗磷脂酰肌醇 3-羟基激酶(P13K)的活性。PI3K 的失活导致 PI3K/AKT 信号通路的变构激活,并加快后续多种过程进程,包括蛋白质合成,细胞周期进程,迁移,以及最重要的细胞存活。TIMP3 属于组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)家族,有 4 个家庭成员(TIMPI~4),能以 1:1 的化学配比来结合金属蛋白酶(MMPs)的结合位点,抑制 MMPs 活性^[53]。另外,Zhao 等^[16] 在胃癌中的一项研究表明,miR-221/222 可通过直接调控 PTEN 基因表达,从而调节胃癌细胞放射敏感性、生长和侵袭。这些实验证据表明,miR-221/222 抑制剂很可能成为新的治疗选择,它不仅可以提高肿瘤细胞对药物诱导细胞凋亡的敏感性,还能抑制肿瘤细胞生存、增殖和侵袭能力。

最近,Pineau 等^[54] 研究发现,作为 mTOR 信号通路的调节者的 DNA 损伤诱导转录因子 4(DDIT4),也是 miR-222 同源的 miR-221 的靶标之一。在研究中,他们将反义锁核酸合成的 miR-221/222 抑制剂导入肝癌细胞中,发现抑制剂组和对对照组相比,明显降低了过表达 miR-221/222 的肝癌细胞的生长能力。因此,miR-221 抑制剂可能成为治疗肝癌的途径之一。Galardi 等^[55] 在前列腺癌的研究中证实,利用反义锁核酸合成抑制 miR-221/222 后,可增加人前列腺癌细胞(PC3)中 p27Kip1 蛋白的表达,并显著减少 PC3 细胞在体外克隆形成能力;而在 SCID 小鼠异种移植模型中,异位过表达 miR-221 将促进细胞生长。与上述实验一致的是,向已形成的皮下肿瘤中注入 miR-221/222 抑制剂,将增加肿瘤内 p27 蛋白量,并减少肿瘤的生长。同样,Wang 等^[56] 在脑胶质瘤中的研究也发现类似结果,他们利用腺病毒 shRNA 联合抑制 miR-221/222 表达,这也将上调脑胶质瘤细胞中 p27 蛋白的表达水平,并诱导细胞周期阻滞于 G1 期,促使细胞凋亡。另外,Pogribny 等^[42] 在研究人乳腺癌细胞 MCF-7 对顺铂耐药表型中发现,与正常细胞相比,有 103 个 miRNA(46 个上调,57 个下调)发生改变,而 miR-221/222 属于上调最明显之列,并参与细胞信号转导和细胞存活的调控。

六、结语

microRNA 自 20 世纪 90 年代被发现以来,一直受到广泛关注,至今仍是研究热点。microRNA 在组织中广泛表达,并参与了众多重要信号通路及细胞功能的调控。现已发现 miR-222 在多种肿瘤中异常高表达,并将促进肿瘤发生发展。因此,针对 miR-221/222 的靶向治疗研究可能成为肿瘤治疗的新方向。

虽然 miR-222 在多种肿瘤中发挥促癌作用,但目前的研究结果仍然具有一定的局限性。其一,miR-222 在口腔舌鳞癌中为抑癌基因,应用该类抑制剂可能促进口腔舌鳞癌的发生或促进其发展;其二,miR-222 靶标众多,基因间可能存在很多相互作用,信号通路间存在串扰作用,可能对正常细胞或组织产生不良影响;其三,单独使用 miR-222 抑制剂效果并不显著,联合使用 miR-221/222 能获得更好的疗效^[55]。

综上所述,随着对 microRNA 研究的不断深入,miR-222 等重要促癌基因很可能成为新的生物标志物而在临床中指导治疗、判断预后。同时,miR-222 在肺癌、肝癌的重要促癌作用,也为这些严重威胁人类健康的癌症的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism and func-

- tion. *Cell*, 2004, 116:281-297.
- [2] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*, 2009, 19:92-105.
- [3] Garzon R, Calin GA, Croce CM, et al. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Med*, 2009, 60:167-179.
- [4] Hui AB, Shi W, Boutros PC, et al. Robust global microRNA profiling with formalin-fixed paraffin-embedded breast cancer tissues. *Lab Invest*, 2009, 89:597-606.
- [5] Zheng C, Yinghao S, Li J. MiR-221 expression affects invasion potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting DVL2. *Med Oncol*, 2012, 29:815-822.
- [6] Li X, Zhang Y, Zhang H, et al. miRNA-223 promotes gastric cancer invasion and metastasis by targeting tumor suppressor EPB41L3. *Mol Cancer Res*, 2011, 9:824-833.
- [7] Gottardo F, Liu CG, Ferracin M, et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers. *Urol Oncol*, 2007, 25:387-392.
- [8] Chou CK, Chen RF, Chou FF, et al. miR-146b is highly expressed in adult papillary thyroid carcinomas with high-risk features including extrathyroidal invasion and the BRAF(V600E) mutation. *Thyroid*, 2010, 20:489-494.
- [9] Sun K, Wang W, Zeng JJ, et al. MicroRNA-221 inhibits CDKN1C/p57 expression in human colorectal carcinoma. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32:375-384.
- [10] Felicetti F, Errico MC, Bottero L, et al. The promyelocytic leukemia zinc finger-microRNA-221/-222 pathway controls melanoma progression through multiple oncogenic mechanisms. *Cancer Res*, 2008, 68:2745-2754.
- [11] Cammarata G, Augugliaro L, Salemi D, et al. Differential expression of specific microRNA and their targets in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*, 2010, 85:331-339.
- [12] Miller TE, Ghoshal K, Roy S, et al. MicroRNA-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27Kip1. *J Biol Chem*, 2008, 283:29897-29903.
- [13] Veerla S, Lindgren D, Kvist A, et al. MiRNA expression in urothelial carcinomas; important roles of miR-10a, miR-222, miR-125b, miR-7 and miR-452 for tumor stage and metastasis, and frequent homozygous losses of miR-31. *Int J Cancer*, 2009, 124:2236-2242.
- [14] Lu X, Zhao P, Zhang C, et al. Analysis of miR-221 and p27 expression in human gliomas. *Mol Med Report*, 2009, 2:651-656.
- [15] Radojicic J, Zaravinos A, Kafousi M, et al. MicroRNA expression analysis in triple-negative (ER, PR and Her2/neu) breast cancer. *Cell Cycle*, 2011, 10:507-517.
- [16] Zhao CZ, He L, Zhao AL, et al. MicroRNA-221 and microRNA-222 regulate gastric carcinoma cell proliferation and radioresistance by targeting PTEN. *BMC Cancer*, 2010, 10:367-376.
- [17] Friedl P, Alexander S. Cancer Invasion and the Microenvironment: Plasticity and Reciprocity. *Cell*, 2011, 147:992-1009.
- [18] Gramantieri L, Fornari F, Ferracin M, et al. MicroRNA-221 targets Bmf in hepatocellular carcinoma and correlates with tumor multifocality. *Clin Cancer Res*, 2009, 15:5073-5081.
- [19] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*, 2012, 490:61-70.
- [20] Stinson S, Lackner MR, Adai AT, et al. TRPS1 targeting by miR-221/222 promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer. *Sci Signal*, 2011, 4:ra41(1-11).
- [21] Gai Z, Zhou G, Itoh S, et al. Trps1 functions downstream of Bmp7 in kidney development. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20:2403-2411.
- [22] Zhang CZ, Zhang JX, Hao J, et al. High level of miR-221/222 confers increased cell invasion and poor prognosis in glioma. *J Transl Med*, 2012, 10:119-129.
- [23] Lambertz I, Nittner D, Mestdagh P, et al. Monoallelic but not biallelic loss of Dicer1 promotes tumorigenesis *in vivo*. *Cell Death Differ*, 2010, 17:633-641.
- [24] Cheng C, Fu X, Alves P, et al. mRNA expression profiles show differential regulatory effects of microRNAs between estrogen receptor-positive and estrogen receptor-negative breast cancer. *Genome Biol*, 2009, 10:R90(1-17).
- [25] Cochrane DR, Cittelly DM, Howe EN, et al. MicroRNAs link estrogen receptor alpha status and Dicer levels in breast cancer. *Horm Cancer*, 2010, 1:306-319.
- [26] Chen JQ, Litton J, Xiao L, et al. Quantitative immunohistochemical analysis and prognostic significance of TRPS-1, a new GATA transcription factor family member, in breast cancer. *Horm Cancer*, 2010, 1:21-33.
- [27] Shah MY, Calin GA. MicroRNAs miR-221 and miR-222: a new level of regulation in aggressive breast cancer. *Genome Med*, 2011, 3:56(1-4).
- [28] Hao J, Zhang C, Zhang A, et al. miR-221/222 is the regulator of Cx43 expression in human glioblastoma cell. *Oncol Rep*, 2012, 27:1504-1510.
- [29] Quintavalle C, Garofalo M, Zanca C, et al. miR-221/222 overexpression in human glioblastoma increases invasiveness by targeting the protein phosphate PTP μ . *Oncogene*, 2011, 31:858-868.
- [30] Michela G, Gianpiero DL, Romano G, et al. MiR-221&222 regulate TRAIL-resistance and enhance tumorigenicity through PTEN and TIMP3 down-regulation. *Cancer Cell*, 2009, 16:498-509.
- [31] Lu X, Zhao P, Zhang C, et al. Analysis of miR-221 and p27 expression in human gliomas. *Mol Med Report*, 2009, 2:651-656.
- [32] le Sage C, Nagel R, Egan DA, et al. Regulation of the p27 (Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation. *EMBO J*, 2007, 26:3699-3708.
- [33] Fu X, Wang Q, Chen J, et al. Clinical significance of miR-221 and its inverse correlation with p27Kip1 in hepatocellular carcinoma. *Mol Biol Rep*, 2011, 38:3029-3035.
- [34] Frenquelli M, Muzio M, Scieizo C, et al. MicroRNA and proliferation control in chronic lymphocytic leukemia; functional relationship between miR-221/222 cluster and p27. *Blood*, 2010, 115:3949-3959.
- [35] Sun K, Wang W, Zeng JJ, et al. MicroRNA-221 inhibits CDKN1C/p57 expression in human colorectal carcinoma. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32:375-384.
- [36] Mercatelli N, Coppola V, Bonci D, et al. The inhibition of the highly expressed miR-221 and miR-222 impairs the growth of prostate carcinoma xenografts in mice. *PLoS One*, 2008, 3:e4029.
- [37] Zhang C, Kang C, You Y, et al. Co-suppression of miR-221/222 cluster suppresses human glioma cell growth by targeting p27kip1 *in vitro* and *in vivo*. *Int J Oncol*, 2009, 34:1653-1660.
- [38] Park JK, Kogure T, Neuvo GJ, et al. miR-221 Silencing Blocks Hepatocellular Carcinoma and Promotes Survival. *Cancer Res*, 2011, 71:7608-7616.
- [39] Hen Y, Zaman MS, Deng G, et al. MicroRNAs 221/222 and genistein-mediated regulation of ARHI tumor suppressor gene in prostate cancer. *Cancer Prev Res*, 2011, 4:76-86.
- [40] Janssen EAM, Øvestad IT, Skaland I, et al. LOH at 1p31 (ARHI) and proliferation in lymph node-negative breast cancer. *Cell Oncol*, 2009, 31:335-343.
- [41] Mardente S, Mari E, Consorti F, et al. HMGB1 induces the overexpression of miR-222 and miR-221 and increases growth and motility in papillary thyroid cancer cells. *Oncol Rep*, 2012, 28:2285-2289.
- [42] Pogribny IP, Filkowski JN, Tryndyak VP, et al. Alterations of microRNAs and their targets are associated with acquired resistance of MCF-7 breast cancer cells to cisplatin. *Int J Cancer*, 2010, 127:1785-1794.
- [43] Zhou M, Liu Z, Zhao Y, et al. MicroRNA-125b confers the resistance of breast cancer cells to paclitaxel through suppression of pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 (Bak1) expression. *J Biol Chem*, 2010, 285:

- 21496-21507.
- [44] Zhang J, Han L, Ge Y, et al. miR-221/222 promote malignant progression of glioma through activation of the Akt pathway. *Int J Oncol*, 2010, 36:913-920.
- [45] Lu Y, Roy S, Neuvo G, et al. Anti-microRNA-222 (Anti-miR-222) and-181B Suppress Growth of Tamoxifen-resistant Xenografts in Mouse by Targeting TIMP3 Protein and Modulating Mitogenic Signal. *J Biol Chem*, 2011, 286:42292-42302.
- [46] Rao X, Di Leva G, Li M, et al. MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways. *Oncogene*, 2011, 30:1082-1097.
- [47] Di Leva G, Gasparini P, Piovan C, et al. MicroRNA cluster 221-222 and estrogen receptor alpha interactions in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102:706-721.
- [48] Zhang C, Zhang J, Zhang A, et al. PUMA is a novel target of miR-221/222 in human epithelial cancers. *Inter J Oncol*, 2010, 37:1621-1626.
- [49] Zhang CZ, Zhang JX, Zhang AL, et al. MiR-221 and miR-222 target PUMA to induce cell survival in glioblastoma. *Molecular Cancer*, 2010, 9:229-237.
- [50] Liu X, Yu J, Jiang L, et al. MicroRNA-222 regulates cell invasion by targeting matrix metalloproteinase 1 (MMP1) and manganese superoxide dismutase 2(SOD2) in tongue squamous cell carcinoma cell lines. *Cancer Genomics & Proteomics*, 2009, 6:131-139.
- [51] Felli N, Fontana L, Pelosi E, et al. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:18081-18086.
- [52] Puerta-Gil P, Garcia-Baquero R, Jia AY, et al. miR-143, miR-222, miR-452 are useful as tumor stratification and noninvasive diagnostic biomarkers for bladder cancer. *Am J Pathol*, 2012, 180:1808-1815.
- [53] Cruz-Munoz W, Khokha R. The Role of Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Tumorigenesis and Metastasis. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2008, 45:291-338.
- [54] Pineau P, Volinia S, Mejunkin K, et al. miR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107:264-269.
- [55] Galardi S, Mercatelli N, Giorda E, et al. miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1. *J Biol Chem*, 2007, 282:23716-23724.
- [56] Wang X, Han L, Zhang A, et al. Adenovirus-mediated shRNAs for co-repression of miR-221 and miR-222 expression and function in glioblastoma cells. *Oncol Rep*, 2011, 25:97-105.

(收稿日期:2013-03-28)

(本文编辑:马超)

刘斌雅,万小平. MicroRNA-222 促癌机制研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(12):5452-5455.

中华医学会