

MicroRNA 为抗癌治疗提供了新希望

赵海恩 蒋勇 姬振伟

【摘要】 microRNAs 是一类单链、小分子非编码 RNAs, 通过调控基因表达, 对于生命活动的各个过程起着重要的调控作用。通过作用于相关的 mRNA 分子, microRNAs 调控肿瘤的发生和发展。microRNAs 对于基因表达表达的发挥重要的调控作用, 到底对肿瘤的发生具有促进作用还是抑制作用一直存在争议。到目前为止, 作为肿瘤标记物和治疗的靶向分子还存在很大的限制性。文中涉及 microRNAs 的正负功能态调节作用, 从理论上阐明其在肿瘤转移中的作用, 并对 microRNA 的临床应用及抗癌前景提出了展望。

【关键词】 微 RNAs; 上皮间质转化现象; 肿瘤转移

Advancement and hope of microRNA in cancer research Zhao Haien*, Jiang Yong, Ji Zhenwei.

*Out-Patient Department, The Second Artillery Engineering University, Xi'an 710025, China

Corresponding author: Ji Zhenwei, Email: 53383365@qq.com

【Abstract】 MicroRNAs are single-stranded RNA molecules that control gene expression in many cellular processes. These molecules typically reduce the translation and stability of mRNAs, including those genes that mediate processes in tumorigenesis. MicroRNAs have been established as key regulators of gene-expression, and their putative roles as oncogenes and tumour suppressor genes has provided a potentially new dimension to our clinical approach to cancer diagnosis and treatment. Their role as biomarkers and therapeutic targets is appealing but several obstacles have as yet limited our ability to translate this potential into a clinical reality. This review focuses on currently accepted roles of microRNAs in cancer pathogenesis, and highlights the challenges and breakthroughs in this field to date with relevance to the cancer clinic.

【Key words】 MicroRNAs; Epithelial-mesenchymal transition; Neoplasm metastasis

microRNAs 是一类小分子非编码 RNAs, 在各种生命中广泛存在并且在进化上高度保守, 对于生命活动的各个过程起着重要的调控作用。大量的研究证据表明, microRNAs 在很多的癌症细胞中异常表达, 通过调节各种肿瘤抑制基因或者肿瘤发生基因对肿瘤的进展起着重要的作用。但是 microRNAs 在癌症细胞发生转移中的机制尚不明了。microRNAs 主要功能是通过调节 mRNA 的转录或者翻译, 进而对细胞的生命活动进行多方面的调节。microRNAs 通过和目标 mRNA 的 3' 非编码区 (3' untranslated region, 3'UTR) 进行不完全的碱基配对, 导致目标 mRNA 的降解或者蛋白翻译的抑制, 从而调控基因的表达 (图 1)^[1]。在 RNA 聚合酶 II (RNA

polymerase II) 的作用下, 机体首先转录形成长链的 microRNAs 前体, 在体内经过多步骤的核溶过程形成含有 18~22 个碱基对的成熟 microRNAs。成熟的 microRNAs 参与 RNAs 沉默复合体的形成 (RISC) 并调节目的 mRNAs 的降解或者抑制其蛋白的翻译^[2]。

在大部分多细胞的真核生物中都发现了 microRNAs 的表达, 预计 microRNAs 占已知人类基因组总数的 1%, 而 10%~30% 的人类基因转录过程受到 microRNAs 的直接调控。microRNAs 几乎在所有的生命过程中都发挥着重要的作用, 包括细胞周期调控、细胞生长、凋亡、细胞分化以及细胞的应激反应^[1]。但是, 通过对秀丽隐杆线虫进行 microRNA 基因敲除的分析表明, 只有 10% 的 microRNA 敲除表现出形态学或者功能学上的缺陷, 表明现有的 microRNAs 及其调控途径存在功能上的重复^[3]。这些功能上的重复进一步说明 microRNA 可能参与了机体的特殊的终末分化程序的精确调控。microRNA 的另外一个重要功能是通

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.05.031

作者单位: 710025 西安, 第二炮兵工程大学门诊部 (赵海恩); 第四军医大学唐都医院骨科 (赵海恩、姬振伟); 西安市红十字会医院 (蒋勇)

通讯作者: 姬振伟, Email: 53383365@qq.com

过和动物体内 microRNA 的 5'末端限制性片段或者靶 mRNA 相结合而发挥作用。这种靶目标的多样性解释清楚了为什么 microRNA 在相同或相似的过程中可以同时控制数个 mRNAs 的功能。例如, miR-221 和 miR-222 通过抑制一系列的肿瘤抑制因子的功能而存进肿瘤细胞的增殖, 这些肿瘤抑制因子包括 p27 及其激活因子 FOXO3a、p57、BMF、PTEN 和 APAF1^[4-5]。由于 microRNA 在细胞的每个生命阶段都发挥着必要的作用, 不难理解, microRNA 同样在肿瘤的发生和发展中起着重要的作用。

一、microRNAs 与癌症的发生

microRNA 基因表达谱分析表明, 在几乎所有的肿瘤中都伴有 microRNA 表达的失常^[6]。到目前为止, 在人类的基因组中已经发现了超过 1 000 个的 microRNA (miR-base: 1527 at November 2011), 而其中有几百个 microRNA 在人类染色体上的相应位点改变与癌症的发生相关, 比如 loss of heterozygosity regions (LOH) (e.g. miR-15a/16-1), amplified regions (e.g. miR-17-92 cluster, miR-155), and breakpoint regions and fragile sites (FRA) (e.g. let-7 family members)。促进癌基因的 microRNAs 的表达的上调或者抑制癌基因的 microRNAs 的表达的下调会导致肿瘤的发生, 并且和癌症相关的基因型相关。

2004 年第一次发现 microRNAs 和癌症相关。研究人员发现, 68% 患有 B 细胞性慢性淋巴细胞白血病 (B-CLL) 的患者染色体上和 miR-15 和 miR-16 对应的基因位点缺失。在细胞模型和肿瘤标本中都证实, miR-15 和 miR-16 基因缺失以后, 不能对其靶目标抗凋亡蛋白进行抑制, 从而导致抗凋亡蛋白的表达不受控制, 并使细胞的凋亡能力下降, 并导致白血病的发生 B-CLL^[7]。由此可见 miR-15 和 miR-16 对肿瘤具有抑制作用。由于这类 microRNAs 可以抑制肿瘤的发生, 为此叫做抑癌性 microRNAs。

通过对家族性白血病 (CLL) 患者进行异常表达的 microRNAs 的筛查发现, 在这些人群中 miR-15a/16-1 前体发生种系突变, 从而不能形成 miR-15a/16-1, 说明不仅基因缺失会导致 microRNA 功能失调, 基因突变也会使 microRNA 功能失调。通过自发白血病的小鼠模型 New Zealand black (NZB) 的研究发现, miR-16 基因发生了点突变,

从而导致 miR-15/16-1 表达下调, 从而引起造血系统功能的紊乱。通过敲除小鼠的 miR-15 和 miR-16 基因可以使动物发生白血病及非霍奇金淋巴瘤^[8], 再次模拟了人类白血病的发病机制。人类多发性骨髓瘤和前列腺癌中, 同样发现了 miR-15/16-1 基因的表达缺失。miR-34 家族基因表达缺失也和多种肿瘤的发生相关, 比如成纤维瘤、乳腺癌、胰腺癌以及结肠癌^[9]。最近的研究表明, 还有很多 microRNAs 发挥肿瘤抑制的作用: 比如 miR-26, miR-143/145 cluster, miR-181 family, miR-200 family, miR-203, miR-31 和 miR-192/194/215 等^[10-11]。

研究证明, 不是所有的肿瘤 microRNAs 的表达都下降, 相反, 在很多肿瘤中 microRNAs 表达明显上调。由于这些 microRNAs 对肿瘤的发生具有启动或者促进的作用, 为此叫做致癌性 microRNAs^[12]。2005 年, 第一次发现致癌性 microRNAs。Myc 可以直接促进多顺反子复合体 miR-17/92 的表达, 在 Myc 诱导的小鼠淋巴瘤模型中和肝细胞癌中, 同样发现了的 microRNAs 表达上调, 就是 miR-17/92。miR-17/92 导致了抗凋亡机制的失调, 使抗凋亡的分子功能抑制, 从而导致肿瘤细胞无限增殖。miR-17/92 在很多实体肿瘤中表达上调^[13], 包括乳腺癌、胃癌、肺癌以及胰腺癌。

另外一个致癌性 microRNAs 是 miR-21, 到目前为止, 几乎在所有研究过的肿瘤中都高表达, 包括 breast cancer, glioblastoma, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, lung cancer, tongue squamous cell carcinoma, esophageal cancer, stomach cancer, colorectal cancer, chronic myelogenous leukemia, cervical cancer 和 prostate cancer^[14-15]。除了具有致癌作用外, miR-21 在肿瘤细胞的增殖、凋亡和侵袭方面也发挥重要的作用。miR-21 通过其抑制肿瘤抑制因子的功能而发挥其致癌性, 这些功能被抑制的肿瘤抑制因子包括 PTEN、PDCD4、TPM-1、Tap-63、SPRY2 和 hMSH2。通过人为因素使小鼠表达相当于其正常表达 30 倍的 miR-21 后, 这些实验动物模型生成了巨大的淋巴瘤, 而把 miR-21 水平降低到其正常水平后, 这些淋巴瘤完全消失。在肺癌中, miR-21 通过激活 KRAS 肿瘤生成途径而导致肿瘤的发生。使 miR-21 阴性的小鼠过表达 miR-21 可以导致小鼠发生皮肤癌^[16-17]。还有很多的 microRNAs 在动物体内发挥致癌的作用, 无论是在体内还是体外, 通过异常表达会诱导肿瘤的生长、侵袭以及耐

药,包括 miR-155, miR-221, miR-222 cluster, miR-9 和 miR-103/107 family。

二、microRNAs 与肿瘤转移的关系

大量的研究表明, microRNAs 对肿瘤细胞获得侵袭能力和产生恶性表型方面发挥重要的作用,包括细胞黏附分子的丢失、细胞运动能力的获得,以及肿瘤在靶器官的增殖。第一个发现的和转移相关的 microRNAs 是 miR-10a, miR-10a 在 50% 的转移性乳腺癌中过量表达,通过体内及体外实验表明,过量表达的 miR-10a 会促进非侵袭性乳腺癌的迁移、侵袭和转移能力,而并不对肿瘤的增殖能力产生影响。

与 miR-10a 在乳腺癌中的表达相反, miR-31 在转移性乳腺癌中的表达下调,而外源性过表达 miR-31 可以使乳腺癌的转移能力下降,但是并不影响原发肿瘤的生长。对已经发生肺转移的乳腺癌, miR-31 可以通过抑制一系列的促进转移的基因 (ITGA5, RDX 和 RhoA) 而抑制肿瘤转移。

恶性肿瘤的侵袭转移级联反应,包括肿瘤离开原发病灶并在远处定植等多个步骤,可以通过上皮间质转化现象 (EMT) 来解释。在上皮间质转化过程中,上皮肿瘤细胞通过抑制 E-cadherin 的表达而失去细胞的黏附能力,相应的是细胞的运动能力增强。大量的研究表明很多 microRNAs,包括 miR-200 参与了上皮间质转化。在肺癌、前列腺癌及胰腺癌等侵袭性肿瘤中, miR-200 的表达缺失。正常情况下, miR-200 家族成员直接抑制 E-cadherin 的转录抑制因子 (ZEB1 and ZEB2) 而使 E-cadherin 的表达量正常,但是一旦 miR-200 的表达缺失后, E-cadherin 的转录抑制因子发挥作用,从而导致 E-cadherin 表达量下降,肿瘤细胞的黏附能力降低,运动能力增强而容易发生远处转移。在高侵袭性肺癌动物模型中,异位过量表达 miR-200 可以通过抑制 ZEB1 and ZEB2 对 E-cadherin 的转录抑制作用,从而使 E-cadherin 表达上调,进而抑制肿瘤的转移潜能^[17]。但是, miR-200 在乳腺癌中的过表达增加了乳腺癌的转移风险,这种现象仅通过 E-cadherin 的表达变化难以解释清楚^[18]。

Massague 研究发现, miR-335、miR-126 和 miR-206 在人类转移性肺癌和骨肿瘤的细胞中表达缺失,而通过小鼠的肿瘤模型研究发现,过表达这 3 种 miRs 可以抑制肿瘤在小鼠体内的转移^[19]。miR-126 抑制肿瘤的生长和细胞增殖,而 miR-335 则通过抑制转

录因子 (SOX4) 和细胞外基质蛋白 tenascin C 而抑制肿瘤的转移侵袭能力。

三、使用 microRNAs 的新型治疗方法

microRNAs 对于很多肿瘤的发生、发展和侵袭过程中起着重要的作用,从理论上讲为癌症的治疗提供了一种新型的治疗方式。从开始对 microRNA 进行研究以来,采用了很多针对 microRNA 的肿瘤治疗方案,从本质上概括起来有两类:一是基于 microRNA 的疗法,另一类是 microRNA 辅助治疗方案。

第一种治疗方案包括减少致癌性 microRNA 的表达、增加抑癌性 microRNA 的表达或者干扰 microRNA 与 mRNA 之间相互作用。作为一种治疗策略,可以通过单个 microRNA 或者多个 microRNA 联合作用于单个或者多个靶基因。如果单个 microRNA 的结合位点发生变异,联合 2 个或者更多的 microRNA 可以克服治疗的无应答性。另外,在同一种肿瘤中联合应用拮抗致癌性 microRNA 的疗法和模拟抑癌性 microRNA 的疗法可以进一步增强疗效,是肿瘤治疗未来的发展方向。通过 let-7 治疗肺癌是 microRNA 疗法的首例。在大多数的人类肿瘤中, Let-7 的表达显著下调,而且 hsa-let-7a 表达水平的降低和人类肺癌的预后较差存在正相关。制造裸鼠肺癌模型,以脂质体为载体的 let-7 前体对裸鼠进行瘤内注射,可以显著抑制肿瘤的生长。然而,这种通过瘤内注射的方法在临床上的应用受到很大限制,因为很多肿瘤没有办法进行瘤内注射。使理论转化为临床应用的另一种方法是使用中脂类溶胶作为载体 (NLE),通过在动物体内注射中脂类溶胶和 let-7 的混合物,可以对裸鼠的肺癌产生显著的抑制作用^[20]。

肝细胞癌 (HCC) 中 miR-26a 的表达显著低于周围的非癌性组织,而且 miR-26a 的低表达量和患者的生存率之间存在负相关。通过裸鼠模型尾静脉注射腺病毒质粒包装的 miR-26a,可以显著抑制癌细胞的增殖、诱导肿瘤特异性凋亡、延缓疾病的发展并且没有任何毒副作用。然而,通过 miR-26a 过表达的疗法不适用于所用的肿瘤,在 T 淋巴细胞白血病患者当中,发现 miR-26a 的表达上调;在裸鼠模型中,上调表达的 miR-26a 通过抑制肿瘤抑制基因 (PTEN 和 BIM) 的功能而促进 T 淋巴细胞白血病的发生^[21]。因此如果使用不当, miR-26a 过表达的疗法起到适得其反的作用,为此使用该疗法治疗

肿瘤应慎重。

通过在尾静脉注射脂质体包装的 miR-124 前体,对乙基亚硝胺诱导的肝细胞癌进行研究^[22]。整个研究过程都使用 miR-124 治疗可以使肿瘤细胞减少 90%,且在处死动物模型的前 4 周使用 miR-124 治疗都可以使肿瘤细胞减少 80%。虽然 miR-124 治疗小鼠肝癌模型的成功案例并不能完全适用于人体,但是至少表明 miR-124 有效抑制了肝癌细胞生长,并且为我们开辟了治疗晚期肝癌的新途径。

研究认为, microRNA 的种子序列(seed sequence)对于 microRNA 正确识别相应的目标 mRNA 必不可少。为此,阻断失调的 microRNA 上起关键作用的序列对于其控制肿瘤的进展起着重要的作用,并且可以活化一部分基因进行表达。然而活化过程比较复杂,因为不同的 microRNA 可以作用于相同的目标分子,而这些不同的 microRNA 含有相同的种子序列,它们的区别只是在非种子序列的不同。实际上,传统的 microRNA 拮抗剂 15-mer 不单可以和种子序列发生配对,还可以靶向其他 microRNAs 分子而发挥广泛的靶目标之外的抑制作用。解决的办法就是,使抑制剂能特异地识别 microRNAs 种子序列并把其作为唯一靶目标从而抑制 microRNAs。研究发现,通过靶向于种子序列区域, anti-miR 可以通过 8 个严格配对的碱基,从而抑制 miR-21 功能的发挥,从而导致 miR-21 靶蛋白的表达上调^[23]。通过对 let-7 的种子序列区域的正确识别,使人们认识了如何去阻断整个 microRNAs 的功能。这种疗法将来能否在临床上广泛应用的关键点是全身用药的简洁性。事实上,通过静脉注射的方式给试验小鼠注射化学合成的核酸 LNAs (locked nucleic acid: chemically modified ribonucleotides),可以有效地引起多种肿瘤组织(breast, lung 和 liver)中 microRNAs 功能的永久沉默。

通过作用于急性的,而不是慢性或者辅助性靶目标, microRNAs 应用于临床的第二种方案使 microRNAs 更具有治疗价值,这种应用得到了大量证据的支持,就是通过调整 microRNAs 表达量而消除肿瘤细胞对化学药物治疗的耐药性。2005 年的一项研究表明, miR-221 和 miR-222 在对 TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 完全耐受或者部分耐受的非小细胞性肺癌细胞中的表达要明显高于对 TRAIL 敏感的细胞。研究同时表明, miR-221 和 miR-222 通过沉默基因 p27^{kip1} 而

增加非小细胞性肺癌细胞对 TRAIL 的耐药性。为此, miR-221 和 miR-222 主要通过干扰非小细胞性肺癌细胞 p27^{kip1} 的表达而决定细胞的 TRAIL 耐药性/敏感性表型^[24]。

肝细胞生长因子受体(MET)致癌基因,通过激活 c-Jun 转录,上调 miR-221 和 miR-222 的表达,并靶向于 PTEN 和 TIMP3,使肺癌或者肝癌细胞对 TRAIL 诱导的细胞凋亡不敏感并促进其成瘤能力。这些研究表明, microRNAs 对肿瘤的治疗作用不仅增加肿瘤对药物诱导凋亡的敏感性,而且会抑制肿瘤的存活、增殖以及侵袭能力。肺癌细胞中 miR-221 和 miR-222 表达受到 MET 和 EGFR 受体的调节,而 gefitinib 的治疗可以使对 gefitinib 敏感的肺癌细胞中的 miR-221 和 miR-222 表达受到抑制;但是对 gefitinib 耐受的肺癌细胞由于 MET 的表达失调,使 miR-221 和 miR-222 表达量上升, gefitinib 的治疗并不能使耐药肿瘤细胞中的 miR-221 和 miR-222 表达受到抑制。进一步研究表明,通过 gefitinib 和 MET 的抑制剂联合应用,通过促进肺癌细胞中 miR-221 和 miR-222 的表达下调,可提高肺癌细胞对 gefitinib 的治疗敏感性,从而可以克服肺癌细胞对 gefitinib 的耐药性;同样,通过反义 miR-221 和 miR-222 干扰 miR-221 和 miR-222 的功能,也可以克服肺癌细胞对 gefitinib 的耐药性。

miR-221 和 miR-222 引起肿瘤细胞耐药性的另一个例子是乳腺癌对他莫昔芬的耐药性,他莫昔芬是一种选择性雌激素受体调节剂,在临床上广泛应用于雌激素受体阳性的乳腺癌患者。问题是,大部分起初对他莫昔芬治疗敏感的患者,在治疗的过程中会逐渐耐药。研究发现, miR-221 和 miR-222 在乳腺癌对他莫昔芬的耐药性方面发挥着调节作用^[25]。通过异位表达氟维司群,下调细胞周期抑制因子 p27^{kip1},可以使母本的乳腺癌细胞产生对他莫昔芬的耐药性。miR-221 和 miR-222 的过量表达还与多种其他肿瘤的治疗耐受相关,包括乳腺癌对氟维司群和顺铂的耐受,前列腺癌对去势治疗的耐受,非小细胞肺癌对 TRAIL 以及胃癌细胞对放射治疗的耐受^[26-27]。

miR-21 在细胞内的表达水平调控肿瘤细胞对 5-FU (5-fluoruracil) 药物治疗的敏感性,对于直肠癌患者,高水平的 miR-21 表达和肿瘤对化疗药物

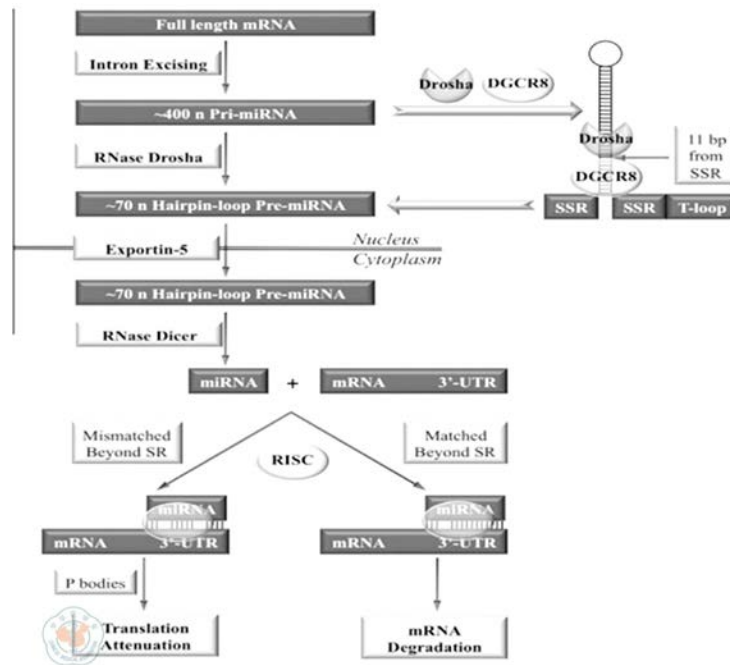


图1 microRNA的生物学功能及作用机制模式图^[1]

反应较差和预后较差存在正相关；抑制 miR-21 的表达后，直肠癌对 5-FU 治疗的敏感性增加，预示着通过抑制 miR-21 的表达可能为克服传统的化疗药物的耐药性提供了一个新的治疗途径^[28]。miR-34 也能调节直肠癌肿瘤细胞对 5-FU 的敏感性，通过异位表达 miR-34 可以抑制直肠癌细胞的增殖并增加肿瘤细胞对 5-FU 化疗的敏感性^[29-30]。

综上所述，microRNA 为肿瘤的诊断和治疗提供了新型的靶分子和治疗理念，为医师及肿瘤患者带来了福音和希望。

参 考 文 献

[1] Zimmerman AL, Wu S. microRNAs, cancer and cancer stem cells[J]. Cancer Letters, 2011, 300(1): 10-19.
 [2] Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing[J]. Cell, 2008, 132(1): 9-14.
 [3] Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Abbott AL, et al. Most Caenorhabditis elegans microRNAs are individually not essential for development or viability[J]. PLoS Genet, 2007, 3(12): e215.
 [4] Di Leva G, Gasparini P, Piovano C, et al. MicroRNA cluster 221-222 and estrogen receptor alpha interactions in breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(10): 706-721.
 [5] Garofalo M, Romano G, Di Leva G, et al. EGFR and MET receptor tyrosine kinase-altered microRNA expression induces tumorigenesis and gefitinib resistance in lung cancers[J]. Nat Med, 2011, 18(1): 74-82.
 [6] Venkatesh T, Nagashri MN, Swamy SS, et al. Primary microcephaly gene MCPH1 shows signatures of tumor suppressors and is regulated by miR-27a in oral squamous cell carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e54643.

[7] Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(39): 11755-11760.
 [8] Klein U, Lia M, Crespo M, et al. The DLEU2/miR-15a/16-1 cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia[J]. Cancer Cell, 2010, 17(1): 28-40.
 [9] Zhao H, Ma B, Wang Y, et al. miR-34a inhibits the metastasis of osteosarcoma cells by repressing the expression of CD44[J]. Oncol Rep, 2013, 29(3): 1027-1036.
 [10] Suzuki H, Yamamoto E, Nojima M, et al. Methylation-associated silencing of micro-RNA-34b/c in gastric cancer and its involvement in an epigenetic field defect[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(12): 2066-2073.
 [11] Liu C, Kelnar K, Liu B, et al. The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44[J]. Nat Med, 2011, 17(2): 211-215.
 [12] Chen L, Zheng J, Zhang Y, et al. Tumor-specific expression of microRNA-26a suppresses human hepatocellular carcinoma growth via cyclin-dependent and -independent pathways[J]. Mol Ther, 2011, 19(8): 1521-1528.
 [13] Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(7): 2257-2261.
 [14] Hummel R, Hussey DJ, Michael MZ, et al. MiRNAs and their association with locoregional staging and survival following surgery for esophageal carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(1): 253-260.
 [15] Folini M, Gandellini P, Longoni N, et al. miR-21: an oncomir on strike in prostate cancer[J]. Mol Cancer, 2010, 9: 12.
 [16] Ma X, Kumar M, Choudhury SN, et al. Loss of the miR-21 allele elevates the expression of its target genes and reduces tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(25): 10144-10149.
 [17] Gibbons DL, Lin W, Creighton CJ, et al. Contextual extracellular cues promote tumor cell EMT and metastasis by regulating miR-200

- family expression[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(18): 2140-2151.
- [18] Korpai M, Ell BJ, Buffa FM, et al. Direct targeting of Sec23a by miR-200s influences cancer cell secretome and promotes metastatic colonization[J]. *Nat Med*, 2011, 17(9): 1101-1108.
- [19] Png KJ, Yoshida M, Zhang XH, et al. MicroRNA-335 inhibits tumor reinitiation and is silenced through genetic and epigenetic mechanisms in human breast cancer[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(3): 226-231.
- [20] Trang P, Wiggins JF, Daige CL, et al. Systemic delivery of tumor suppressor microRNA mimics using a neutral lipid emulsion inhibits lung tumors in mice[J]. *Mol Ther*, 2011, 19(6): 1116-1122.
- [21] Mavrakis KJ, Van Der Meulen J, Wolfe AL, et al. A cooperative microRNA-tumor suppressor gene network in acute T-cell lymphoblastic leukemia (T-ALL)[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7): 673-678.
- [22] Hatziaepostolou M, Polyarchou C, Aggelidou E, et al. An HNF4-miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis[J]. *Cell*, 2011, 147(6): 1233-1247.
- [23] Obad S, dos Santos CO, Petri A, et al. Silencing of microRNA families by seed-targeting tiny LNAs[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(4): 371-378.
- [24] Garofalo M, Quintavalle C, Di Leva G, et al. MicroRNA signatures of TRAIL resistance in human non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2008, 27(27): 3845-3855.
- [25] Zhao G, Cai C, Yang T, et al. MicroRNA-221 induces cell survival and cisplatin resistance through PI3K/Akt pathway in human osteosarcoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53906.
- [26] Rao X, Di Leva G, Li M, et al. MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways[J]. *Oncogene*, 2011, 30(9): 1082-1097.
- [27] Chun-Zhi Z, Lei H, An-Ling Z, et al. MicroRNA-221 and microRNA-222-regulate gastric carcinoma cell proliferation and radioresistance by targeting PTEN[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 367.
- [28] Sotillo E, Thomas-Tikhonenko A. Shielding the messenger (RNA): microRNA-based anticancer therapies[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 131(1): 18-32.
- [29] Akao Y, Noguchi S, Iio A, et al. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells[J]. *Cancer Lett*, 2011, 300(2): 197-204.
- [30] Zhao H, Guo M, Zhao G, et al. miR-183 inhibits the metastasis of osteosarcoma via downregulation of the expression of Ezrin in F5M2 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(5): 1013-1020.

(收稿日期: 2314-01-20)

(本文编辑: 马超)

赵海恩, 蒋勇, 姬振伟. MicroRNA 为抗癌治疗提供了新希望 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8(5): 950-955.

中华医学会