

MicroRNA与胃癌相关性的研究进展

刘皓, 范尧夫, 魏睦新

刘皓, 范尧夫, 南京医科大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

魏睦新, 南京医科大学第一附属医院中医科 江苏省南京市 210029

刘皓, 主要从事中西医结合消化疾病的基础与临床研究.

江苏省中医药管理局基金资助项目, No. JD11040

作者贡献分布: 本文综述由刘皓完成; 由范尧夫负责修改; 魏睦新负责审核.

通讯作者: 魏睦新, 教授, 主任医师, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院中医科.

weimuxin@njmu.edu.cn

电话: 025-68136267

收稿日期: 2013-04-30 修回日期: 2013-06-03

接受日期: 2013-07-03 在线出版日期: 2013-08-18

Progress in understanding association between microRNAs and gastric cancer

Hao Liu, Yao-Fu Fan, Mu-Xin Wei

Hao Liu, Yao-Fu Fan, the First Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Mu-Xin Wei, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Supported by: the Program of Jiangsu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, No. JD11040

Correspondence to: Mu-Xin Wei, Professor, Chief Physician, Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. weimuxin@njmu.edu.cn

Received: 2013-04-30 Revised: 2013-06-03

Accepted: 2013-07-03 Published online: 2013-08-18

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are a class of highly conservative small non-coding RNA molecules, about 16-29 nt in length. Being expressed in a temporal- and tissue-specific manner, miRNAs can be involved in gene expression and regulation and are important in regulating cell proliferation, differentiation and apoptosis. Since miRNAs are significantly differentially expressed between normal tissues and tumor tissues, they play an important role in the process of tumor development. This paper reviews the progress in understanding the association between miRNAs and gastric cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Gastric cancer; Tumor suppressor genes; Carcinogenic factors

Liu H, Fan YF, Wei MX. Progress in understanding association between microRNAs and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(23): 2289-2293 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2289.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i23.2289>

摘要

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类高度保守的、长度约为16-29 nt的内源性非编码小RNA. 他们具有时序性和组织特异性, 对细胞的增殖、分化和凋亡具有重要的调节作用, 在正常组织和肿瘤组织中的表达显著不同. miRNA可以通过参与基因表达调控, 在肿瘤的发生发展过程中扮演着重要的角色. 本文就miRNA在胃癌方面的研究进展作一综述.

© 2013年版权归Baishideng所有.

关键词: 微小RNA; 胃癌; 抑癌基因; 致癌因素

核心提示: 微小RNA(microRNAs, miRNAs)对细胞的增殖、分化和凋亡有重要的调节作用, 在正常组织和肿瘤组织中的表达显著不同. miRNA可以通过参与基因表达调控, 在胃癌(gastric cancer, GC)的发生发展过程中扮演着重要的角色, 针对其与GC相关性的进一步研究, 可能为临床对GC的早期干预提供新的策略.

刘皓, 范尧夫, 魏睦新. MicroRNA与胃癌相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(23): 2289-2293 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2289.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i23.2289>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系最常见的恶性肿瘤. 目前, 在世界范围内GC占肿瘤死亡率的第2位^[1], 而在我国GC发病率和死亡率均居恶性肿瘤的首位^[2]. GC的发生、发展是多因素、多步骤的复杂过程. 迄今为止GC在临床上缺乏理想的早期检测方法, 从而给其早期诊断、预后监

■背景资料

胃癌(gastric cancer, GC)在我国发病率和死亡率均居恶性肿瘤之首, 但迄今临床上仍缺乏早期诊断和治疗的有效手段. 通过参阅近十年相关领域文献报道, 客观分析了微小RNA(microRNAs, miRNAs)通过参与基因表达调控, 在GC诊断、治疗等方面应用前景.

■同行评议者

姜春萌, 教授, 大连医科大学附属第二医院消化科

■ 研发前沿

miRNA可作为癌基因或抑癌基因在GC的诊断和治疗中发挥作用,近年研究发现miR-21、miR-421等通过促进细胞增殖/抑制凋亡促进肿瘤生长,miR-15a、miR-16-1等则可通过负性调控靶基因抑制GC的发生发展,这为临床上GC的早期诊治提供了新的思路,但其更深入的分子机制尚待进一步阐明。

测及GC患者的康复等造成了一定的困难^[3]。由于微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一类具有相对特异性调控作用的小RNA,几乎参与了肿瘤发生和发展的整个过程^[4,5],因此成为目前的研究热点,其在肿瘤诊断、治疗等方面均有很好的应用前景。本文主要探讨miRNA与GC方面研究的最新进展作一综述。

1 MicroRNAs的发现及其作用的分子机制

1.1 miRNA的发现 Lee等^[6]于1993年在线虫(*C. elegans*)体内发现了第一种特异性表达的基因*lin-4*,拉开了研究miRNA的序幕。2000年Reinhart等^[7]再次在线虫中发现了第2个异时性开关基因*let-7*,存在于线虫幼虫的第3、4期及成虫期。当时科学家将这类基因所编码的小分子RNA称为stRNA(small temporal RNA)^[7]。随着研究的进展,科研人员相继在多种真核模式生物和细胞中找到了相类似的小分子RNA,并将其称为微小RNA(microRNAs)、小核RNA(small nuclear RNA)、PIWI(P-element induced wimpy testis)或小干扰RNA等^[4,8]。miRNA的发现为研究肿瘤疾病发生、发展及诊断治疗等提供了新的视角。

1.2 miRNA的生物合成过程及作用机制 miRNA的合成及其作用机制是一个十分复杂的生理过程: microRNAs初始物一般约为1000 nt大小的含有茎环结构的小片段RNA。首先,miRNA基因在核糖核苷酸II的作用下转录成pri-microRNA(pri-miRNA),在细胞核内的酶RNaseIII Drosha^[9]的作用下形成miRNA前体(pre-miRNA),核内的转运蛋白将pre-miRNA转运到细胞质中。然后,在细胞质中的另一种酶Dicer^[10]把miRNA前体作用成双链miRNA。成熟miRNA(mature-miRNA)与多个蛋白一起形成miRNA相关的多蛋白RNA诱导沉默复合物(miRNA-associated multiprotein RNA-induced silencing complex, miRISC),形成非对称的RISC复合物(asymmetric RISC assembly)^[11,12]。该非对称RISC复合物能够与目标靶mRNA相结合。miRNA一般通过与目标mRNA分子的3'端非编码区域(3'-untranslated region, 3'-UTR)特异结合调节基因的表达,主要有两种方式:即靶mRNA的降解和翻译抑制^[13]。

2 miRNA的检测方法

目前miRNA检测方法包括RNA印迹分析法、miRNA基因芯片(microarray)和实时定量逆转录

聚合酶链反应(RT-PCR)检测等。其中RNA印迹分析法被认为是检测miRNA的“金标准”,此种方法相对容易且成熟;缺点是耗时,需样品量大,灵敏度不高,难以区分有很少序列差别的序列^[14,15]。基因芯片法可以实现快速、高通量检测^[16],常用于临床科研病例的初步筛查;缺点是经济成本高,难区分前体miRNA和成熟miRNA,有时还需要借助PCR法验证^[17,18]。实时荧光定量PCR只需微量样品,高灵敏度,高特异性,并且可以实时观察监测而被广泛应用于临床科研;但其需要特殊设计或对样品做特殊处理,如采用RNA加尾和引物延伸RT-PCR法^[19]或茎环结构引物(stem-loop)RT-PCR法^[20]。

3 miRNA在GC中的研究

GC的发生是多阶段多基因参与的过程^[21,22],早期诊断、早期手术是降低GC病死率的重要因素之一,但临床诊治的GC病例大多数均是进展期,5年生存率难以有显著的提高。因此对GC发生的机制、调控和应用一直是GC研究的一个热点^[23,24]。近年来研究表明,miRNA可以作为癌基因和/或抑癌基因在GC的诊断和治疗中发挥作用。

3.1 miRNA致癌作用的研究 某些miRNA具有促细胞增殖/抑制细胞凋亡,促进肿瘤生成作用。目前miR-21是作用机制较清楚的miRNA,其在GC及多种肿瘤组织中显示出过表达。Jiang等^[25]研究发现,miR-421在73.33%的GC标本中呈现过表达,将miR-421作为标志物,GC检出率明显高于通过血清癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)的检出率($P<0.001$)。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)阳性的GC标本较*H. pylori*阴性的GC标本中miR-21、miR-106b-25及miR-221, miR-222表达显著增加,miR-218的表达水平显著下降^[26,27]。Liu等^[28]研究发现,抑制miR-27a可控制GC细胞的生长;消除GC细胞中的miR-27a,则其潜在靶点的mRNA水平及蛋白水平同时升高。Li等^[29]发现miR-107作为一种癌基因在GC组织中过表达,其表达的上调可促进GC细胞增殖。Katada等^[30]经临床研究发现42例未分化GC组织及配对组织中的miR-20b、miR-150表达上调,该上调同样可促进GC细胞的增殖能力。Volinia等^[31]发现miR-21在肺癌结肠癌、GC、前列腺癌和胰管癌中均显著过表达,提示miR-21在肿瘤形成过程中起广泛的致癌作用。Lu等^[32]也发现miR-21具有癌基因的作用。因此作者推测miR-21、miR-421、miR-218等或许

可以考虑作为临床上GC诊断的标志物。

3.2 miRNA抑癌作用的研究 研究发现大约有一半的人类miRNAs集中于基因组的脆性位点, 这些位点与癌症关系密切, 可能在癌症发展中起抑癌基因的作用^[33]。miR-15a和miR-16-1能负调节同一靶基因, 使得致癌基因*Bcl-2*在人类多种癌症中过度表达, 因此miR-15a和miR-16-1的缺失或下调导致*Bcl-2*表达增加, 促进肿瘤的发生^[34]。Wang等和Gou等^[35,36]发现microRNA-29家族成员(miR-29a, -29b和-29c)可通过作用靶点Cdc42抑制GC细胞的增殖、转移和侵袭。Bandres等^[37]研究显示miR-101在GC组织中表达下降, 通过靶基因(*EZH2*、*COX-2*、*Mcl-1*及*Fos*)不但能在体外抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭, 而且能在体内抑制移植瘤的生长。Lang等^[38]发现miRNA-331-3p直接作用于细胞周期相关因子-转录因子1(transcription factor 1, E2F1), 导致GC细胞生长停滞, 可将其作为一个有潜力的抑癌基因应用于临床治疗。Guo等^[39]的研究结果显示miR-451在人GC组织中低表达, 其表达水平与患者预后呈负相关。Du等^[40]发现miR-141的过度表达可能会影响肿瘤细胞的增殖, 从而在GC的发生、发展过程中起作用。

3.3 miRNA与GC细胞耐药性 目前化学治疗在临床上已经是癌症患者重要的治疗手段之一。多药耐药对于癌症患者的化学治疗是一个极大的障碍。近年来科研工作者从miRNA入手阐明GC多重耐药机制, 努力寻找能够逆转耐药性的新方法。

某些miRNA能通过多种不同途径增强肿瘤细胞对化学治疗药物的敏感性。Xia等^[41]通过miRNA芯片检测GC耐长春新碱(vincristin, VCR)细胞SGC7901/VCR和其亲本细胞SGC7901的miRNA表达谱, 找出差异表达的miRNA。实验结果显示在SGC7901中转染miR-15b及miR-16特异性拮抗剂后能够使细胞耐药。近年研究发现, miR-200c可能通过上调E-cad、PTEN和Bax蛋白表达而逆转GC SGC7901/DDP细胞对DDP的耐药^[42]。Wu等^[43]通过分析6个羟基喜树碱(HCPT)耐药性GC细胞株(BGC-823、SGC7901、MGC-803、HGC-27、NCI-N87和AGS)对HCPT的敏感性, 发现上述6个不同的细胞系的药物敏感度均不同, 并且在耐药性细胞株中, 有多种异常的miRNA靶基因与GC的耐药性显著相关, 作者推测以miRNA表达差异调节GC耐药性, 可作为GC干预的新目标。

3.4 miRNA与GC的治疗 虽然miRNA在肿瘤的干

预方面有广阔的前景, 但目前应用于临床治疗仍有很多问题亟待解决。尽管miRNA尚未应用于GC的临床治疗, 然而其策略不外乎从致癌和抑癌两个方面入手。

如研究开发出的Antagomirs-拮抗miRNA的药物, 实验证明将与miR-16、miR-192、miR-194互补的Antagomirs通过尾静脉注入小鼠体内, 结果显示相应的miRNA在肝、肾、胃肠道等多种组织中均受到抑制^[37]。Cho等^[44]使用miR-327的反义寡核苷酸(AS-miR-327)抑制miR-327的表达, 增加其靶基因*LATS2*(large tumor suppressor homolog 2)的表达, 使细胞周期停滞在G₂/M阶段。Bandres等^[37]研究发现过表达miR-451能抑制GC细胞的增殖活性, 并提高放射治疗对其敏感性。Saito等^[45]将组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂及GC细胞中Alu重复片段的DNA去甲基化, 其可以激活沉默表达的miR-512-5p, 从而导致GC细胞凋亡。利用沉默的Alu相关miRNA的激活可能成为GC治疗的一个新的方法。

Takagi等^[46]单独应用miR-145和联合应用miR-143在抑制人GC细胞生长方面差别不大, 但是联合应用在抑制增殖方面的效果比单独使用要强。Wan等^[47]研究发现, 转染miR-9前体对人GC细胞系MGC-803和SCID小鼠异种移植瘤的生长有抑制作用。Li等^[48]用人工合成的microRNA(PCMV-PRL3 microRNA)使靶基因PRL-3在GC细胞株SGC7901中的表达沉默, 显著抑制SGC7901细胞的生长。Luo等^[49]在SGC7901细胞系中加入has-miR-9和has-miR-433后RAB34和GRB2的表达上调要高于直接加入miR-9和miR-433之后的上调程度。miR-9和miR-433等的抑癌基因作用为GC的分子治疗提供了新的思路。

4 结论

根据目前研究推测哺乳动物有1000多个miRNAs, 在细胞分化、生物发育及疾病发生、发展的过程中发挥着巨大作用。近年来研究人员在miRNA的生物合成、作用机制、疾病相关性等研究领域取得了较大的进展, 但是大部分基因的功能、作用机制以及在疾病发展过程中的作用尚未完全阐明。随着对miRNA调控研究的深入, miRNA在GC的发生机制上将进一步被阐明, 从而为推动miRNAs在GC等肿瘤临床诊断与治疗领域中的广泛应用。

■ 相关报道

相关研究表明, 将组蛋白去乙酰化酶抑制剂及GC细胞中Alu重复片段的DNA去甲基化, 其可以激活沉默表达的miR-512-5p, 从而导致GC细胞凋亡。利用沉默的Alu相关miRNA的激活可能成为GC治疗的一个新的方法。

■创新盘点

本文总结了近年 miRNA 与 GC 相关研究新进展, 从 miRNA 致癌作用、抑癌作用以及逆转 GC 细胞耐药性等方面, 对 miRNA 与 GC 发生、发展的关系作了客观分析, 并展望其在 GC 早期临床诊断和治疗上的应用前景。

5 参考文献

- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-1907 [PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437]
- Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 2: ii31-ii36 [PMID: 12810455 DOI: 10.1093/annonc/mdg726]
- 戴俏琼, 叶再元, 陶厚权, 王惠菊, 何徐军. MicroRNA 与胃癌的关系. *国际病理科学与临床杂志* 2011; 31: 145-149
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116: 281-297 [PMID: 14744438 DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5]
- Nicoloso MS, Spizzo R, Shimizu M, Rossi S, Calin GA. MicroRNAs--the micro steering wheel of tumour metastases. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 293-302 [PMID: 19262572 DOI: 10.1038/nrc2619]
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2000; 403: 901-906 [PMID: 10706289 DOI: 10.1038/35002607]
- Kutter C, Svoboda P. miRNA, siRNA, piRNA: Knowns of the unknown. *RNA Biol* 2008; 5: 181-188 [PMID: 19182524]
- Lee Y, Ahn C, Han J, Choi H, Kim J, Yim J, Lee J, Provost P, Rådmark O, Kim S, Kim VN. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003; 425: 415-419 [PMID: 14508493 DOI: 10.1038/nature01957]
- Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature* 2001; 409: 363-366 [PMID: 11201747 DOI: 10.1038/35053110]
- Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, Xu Z, Aroin N, Zamore PD. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell* 2003; 115: 199-208 [PMID: 14567917 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00759-1]
- Khvorova A, Reynolds A, Jayasena SD. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias. *Cell* 2003; 115: 209-216 [PMID: 14567918 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00801-8]
- 谢一帆, 毕力夫, 吴岩. miRNA 与肿瘤. *内蒙古医学院学报* 2008; 30: 214-218
- 宋亚锋, 陶凯雄. MicroRNA 在胃癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1911-1913
- Hamilton AJ, Baulcombe DC. A species of small antisense RNA in posttranscriptional gene silencing in plants. *Science* 1999; 286: 950-952 [PMID: 10542148 DOI: 10.1126/science.286.5441.950]
- Liu CG, Calin GA, Meloon B, Gamliel N, Sevignani C, Ferracin M, Dumitru CD, Shimizu M, Zupo S, Dono M, Alder H, Bullrich F, Negrini M, Croce CM. An oligonucleotide microchip for genome-wide microRNA profiling in human and mouse tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 9740-9744 [PMID: 15210942 DOI: 10.1073/pnas.0403293101]
- Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]
- Hu Z, Chen X, Zhao Y, Tian T, Jin G, Shu Y, Chen Y, Xu L, Zen K, Zhang C, Shen H. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1721-1726 [PMID: 20194856 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.9342]
- Stewart B, Lancaster G, Lawson J, Williams K, Daly J. Validation of the Alder Hey Triage Pain Score. *Arch Dis Child* 2004; 89: 625-630 [PMID: 15210492 DOI: 10.1136/adc.2003.032599]
- Chen C, Ridzon DA, Broomer AJ, Zhou Z, Lee DH, Nguyen JT, Barbisin M, Xu NL, Mahuvakar VR, Andersen MR, Lao KQ, Livak KJ, Guegler KJ. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: e179 [PMID: 16314309 DOI: 10.1093/nar/gni178]
- Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 192-198 [PMID: 16482617]
- Yasui W, Yokozaki H, Fujimoto J, Naka K, Kuniyasu H, Tahara E. Genetic and epigenetic alterations in multistep carcinogenesis of the stomach. *J Gastroenterol* 2000; 35 Suppl 12: 111-115 [PMID: 10779229]
- 夏加增. 微小RNA与肿瘤转移. *肿瘤研究与临床* 2009; 21: 65-67
- 裴雷, 夏加增. miRNA 与胃癌关系的研究进展. *淮海医药* 2011; 29: 181-183
- Jiang Z, Guo J, Xiao B, Miao Y, Huang R, Li D, Zhang Y. Increased expression of miR-421 in human gastric carcinoma and its clinical association. *J Gastroenterol* 2010; 45: 17-23 [PMID: 19802518 DOI: 10.1007/s00535-009-0135-6]
- Zhang Z, Li Z, Gao C, Chen P, Chen J, Liu W, Xiao S, Lu H. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression. *Lab Invest* 2008; 88: 1358-1366 [PMID: 18794849 DOI: 10.1038/labinvest.2008.94]
- Gao C, Zhang Z, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. Reduced microRNA-218 expression is associated with high nuclear factor kappa B activation in gastric cancer. *Cancer* 2010; 116: 41-49 [PMID: 19890957 DOI: 10.1002/cncr.24743]
- Liu T, Tang H, Lang Y, Liu M, Li X. MicroRNA-27a functions as an oncogene in gastric adenocarcinoma by targeting prohibitin. *Cancer Lett* 2009; 273: 233-242 [PMID: 18789835 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.08.003]
- Li X, Zhang Y, Shi Y, Dong G, Liang J, Han Y, Wang X, Zhao Q, Ding J, Wu K, Fan D. MicroRNA-107, an oncogene microRNA that regulates tumour invasion and metastasis by targeting DICER1 in gastric cancer. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 1887-1895 [PMID: 21029372 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01194.x]
- Katada T, Ishiguro H, Kuwabara Y, Kimura M, Mitui A, Mori Y, Ogawa R, Harata K, Fujii Y. microRNA expression profile in undifferentiated gastric cancer. *Int J Oncol* 2009; 34: 537-542 [PMID: 19890957 DOI: 10.1002/cncr.24743]

- 19148490]
- 31 Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, Visone R, Iorio M, Roldo C, Ferracin M, Prueitt RL, Yanaihara N, Lanza G, Scarpa A, Vecchione A, Negrini M, Harris CC, Croce CM. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 2257-2261 [PMID: 16461460 DOI: 10.1073/pnas.0510565103]
- 32 Lu Z, Liu M, Stribinskis V, Klinge CM, Ramos KS, Colburn NH, Li Y. MicroRNA-21 promotes cell transformation by targeting the programmed cell death 4 gene. *Oncogene* 2008; 27: 4373-4379 [PMID: 18372920 DOI: 10.1038/onc.2008.72]
- 33 Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, Shimizu M, Rattan S, Bullrich F, Negrini M, Croce CM. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2999-3004 [PMID: 14973191 DOI: 10.1073/pnas.0307323101]
- 34 李新华, 张桂英. microRNAs与胃癌的研究进展. *胃肠病学和肝病学杂志* 2009; 18: 980-984
- 35 Wang HJ, Ruan HJ, He XJ, Ma YY, Jiang XT, Xia YJ, Ye ZY, Tao HQ. MicroRNA-101 is down-regulated in gastric cancer and involved in cell migration and invasion. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2295-2303 [PMID: 20712078 DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.012]
- 36 Guo X, Guo L, Ji J, Zhang J, Zhang J, Chen X, Cai Q, Li J, Gu Q, Liu B, Zhu Z, Yu Y. miRNA-331-3p directly targets E2F1 and induces growth arrest in human gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398: 1-6 [PMID: 20510161 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.05.082]
- 37 Bandres E, Bitarte N, Arias F, Agorreta J, Fortes P, Agirre X, Zarate R, Diaz-Gonzalez JA, Ramirez N, Sola JJ, Jimenez P, Rodriguez J, Garcia-Foncillas J. microRNA-451 regulates macrophage migration inhibitory factor production and proliferation of gastrointestinal cancer cells. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2281-2290 [PMID: 19318487 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1818]
- 38 Lang N, Liu M, Tang QL, Chen X, Liu Z, Bi F. Effects of microRNA-29 family members on proliferation and invasion of gastric cancer cell lines. *Chin J Cancer* 2010; 29: 603-610 [PMID: 20507733 DOI: 10.5732/cjc.009.10597]
- 39 Guo J, Miao Y, Xiao B, Huan R, Jiang Z, Meng D, Wang Y. Differential expression of microRNA species in human gastric cancer versus non-tumorous tissues. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 652-657 [PMID: 19175831 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05666.x]
- 40 Du Y, Xu Y, Ding L, Yao H, Yu H, Zhou T, Si J. Down-regulation of miR-141 in gastric cancer and its involvement in cell growth. *J Gastroenterol* 2009; 44: 556-561 [PMID: 19363643 DOI: 10.1007/s00535-009-0037-7]
- 41 Xia L, Zhang D, Du R, Pan Y, Zhao L, Sun S, Hong L, Liu J, Fan D. miR-15b and miR-16 modulate multi-drug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells. *Int J Cancer* 2008; 123: 372-379 [PMID: 18449891 DOI: 10.1002/ijc.23501]
- 42 陈勇, 左静, 刘颖, 高鸿, 刘巍. miRNA-200c逆转胃癌SGC7901/DDP细胞对顺铂的耐药性及其相关机制. *肿瘤* 2010; 30: 646-650
- 43 Wu XM, Shao XQ, Meng XX, Zhang XN, Zhu L, Liu SX, Lin J, Xiao HS. Genome-wide analysis of microRNA and mRNA expression signatures in hydroxycamptothecin-resistant gastric cancer cells. *Acta Pharmacol Sin* 2011; 32: 259-269 [PMID: 21293479 DOI: 10.1038/aps.2010.204]
- 44 Cho WJ, Shin JM, Kim JS, Lee MR, Hong KS, Lee JH, Koo KH, Park JW, Kim KS. miR-372 regulates cell cycle and apoptosis of ags human gastric cancer cell line through direct regulation of LATS2. *Mol Cells* 2009; 28: 521-527 [PMID: 19937137 DOI: 10.1007/s10059-009-0158-0]
- 45 Saito Y, Suzuki H, Tsugawa H, Nakagawa I, Matsuzaki J, Kanai Y, Hibi T. Chromatin remodeling at Alu repeats by epigenetic treatment activates silenced microRNA-512-5p with downregulation of Mcl-1 in human gastric cancer cells. *Oncogene* 2009; 28: 2738-2744 [PMID: 19503096 DOI: 10.1038/onc.2009.140]
- 46 Takagi T, Iio A, Nakagawa Y, Naoe T, Tanigawa N, Akao Y. Decreased expression of microRNA-143 and -145 in human gastric cancers. *Oncology* 2009; 77: 12-21 [PMID: 19439999 DOI: 10.1159/000218166]
- 47 Wan HY, Guo LM, Liu T, Liu M, Li X, Tang H. Regulation of the transcription factor NF-kappaB1 by microRNA-9 in human gastric adenocarcinoma. *Mol Cancer* 2010; 9: 16 [PMID: 20102618 DOI: 10.1186/1476-4598-9-16]
- 48 Li Z, Zhan W, Wang Z, Zhu B, He Y, Peng J, Cai S, Ma J. Inhibition of PRL-3 gene expression in gastric cancer cell line SGC7901 via microRNA suppressed reduces peritoneal metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 348: 229-237 [PMID: 16875667 DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.07.043]
- 49 Luo H, Zhang H, Zhang Z, Zhang X, Ning B, Guo J, Nie N, Liu B, Wu X. Down-regulated miR-9 and miR-433 in human gastric carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28: 82 [PMID: 19531230 DOI: 10.1186/1756-9966-28-82]

同行评价

本文基本反映出当前miRNA研究的现状及其与GC的关系, 条理清晰, 表达准确, 对从事该方向研究有一定参考意义。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

