

# microRNA表达谱与消化器官肿瘤的发生、诊断及治疗

李欣, 李小青, 黄士昂

李欣, 李小青, 黄士昂, 华中科技大学同济医学院附属协和医院干细胞中心/湖北省生物靶向治疗重点实验室 湖北省武汉市 430022

国家杰出青年基金资助项目, No. 30225038

通讯作者: 黄士昂, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附属协和医院干细胞中心/湖北省生物靶向治疗重点实验室. sa2huang@hotmail.com

电话: 027-85726015

收稿日期: 2007-02-08 接受日期: 2007-02-21

## MicroRNA profiles and initiation, diagnosis and treatment of cancers in digestive organs

Xin Li, Xiao-Qing Li, Shi-Ang Huang

Xin Li, Xiao-Qing Li, Shi-Ang Huang, Stem Cell Center, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Key Laboratory for Bi-targeted Therapy of Hubei Province, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by the National Science Foundation for Distinguished Young Scholars, No. 30225038

Correspondence to: Shi-Ang Huang, Stem Cell Center, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Key Lab for Bi-targeted Therapy of Hubei Province, Wuhan 430022, Hubei Province, China. sa2huang@hotmail.com

Received: 2007-02-08 Accepted: 2007-02-21

### Abstract

MicroRNA (miRNA) is a kind of small non-coding RNA containin 21 to 23 nucleotides in length that down-regulates gene expression during various crucial cell processes such as development, proliferation, differentiation and apoptosis. Recent studies supported an important role of miRNA in the initiation and progression of human malignancies. Some miRNAs may function as oncogenes or tumor suppressors. It is found that several miRNAs are directly involved in human cancers of digestive organs, including liver, colon, stomach, pancreas and bile duct. In addition, miRNA expression profiling of tumors in digestive organs has identified signatures associated with diagnosis, staging, progression, prognosis and response to treatment. Profiling has also been exploited to identify miRNA genes that might represent downstream targets of ac-

tivated oncogenic pathways, or target protein coding genes involved in cancer. Moreover, miRNA-mediated therapy may be a powerful tool for cancer prevention and therapy.

**Key Words:** MicroRNA; Expression profile; Tumor; Digestive organ

Li X, Li XQ, Huang SA. MicroRNA profiles and initiation, diagnosis and treatment of cancers in digestive organs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(11):1241-1245

### 摘要

microRNA (miRNA) 是一种大小约21-23个碱基的、非蛋白编码单链小分子RNA, 下调参与许多重要细胞活动(包括发育、增殖、分化、凋亡)基因的表达. 近期的研究发现, miRNA在肿瘤的发生和发展中起着重要的作用, miRNA具有癌基因和抑癌基因的作用. 已发现若干miRNA直接参与消化器官(包括肝、结肠、胰腺、胃、胆管)肿瘤的发生和发展, miRNA表达谱与消化器官肿瘤的诊断、病理分级、临床分期、疾病进展、预后和对治疗的反应性等相关. miRNA表达谱可以鉴定能抑制下游活化的癌基因信号途径或作用于与肿瘤发生和发展有关的蛋白编码基因的miRNA靶基因, miRNA介导的治疗还可能用于肿瘤的预防和治疗.

**关键词:** microRNA; 表达谱; 肿瘤; 消化器官

李欣, 李小青, 黄士昂. microRNA表达谱与消化器官肿瘤的发生、诊断及治疗. *世界华人消化杂志* 2007;15(11):1241-1245  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1241.asp>

### 0 引言

microRNAs (miRNAs)是动植物中基因组编码的类似siRNA的、一种大小约21-23个碱基的非蛋白编码单链小分子RNA, 是由具有发夹结构的、约70-90个碱基大小的单链RNA前体经过Dicer酶加工后生成, 通过与靶基因序列特异性相互作用来调节基因表达水平. miRNAs表达模式具有分化的位相性和时序性, 提示miRNAs有

### ■背景资料

消化器官肿瘤(包括肝、结肠、胰腺、胃、胆管)是严重危害人民生命健康的最主要恶性肿瘤. 深入了解miRNAs参与消化器官肿瘤发生和发展的机制, 将有助于消化器官肿瘤的“早期发现、早期诊断、早期治疗”.

## ■研究前沿

在分子水平上消化器官肿瘤的发生和发展是一个多因素、多步骤、多基因综合作用的过程,多个癌基因和抑癌基因参与了该过程,目前的研究初步发现,癌基因和抑癌基因受miRNAs的调控.该领域的研究重点已从研究癌基因和抑癌基因的作用机制转移到研究miRNAs在消化器官肿瘤中的表达,继之到研究在miRNAs调控下,癌基因和抑癌基因在消化器官发生和发展的作用机制.

可能作为参与调控基因表达的分子,因而具有重要意义<sup>[1-4]</sup>.miRNAs参与生命过程中一系列的重要进程,包括早期发育,细胞增殖、分化、凋亡、死亡,脂肪代谢.近期的研究还发现,不同类型的肿瘤有不同组合的表达异常的miRNA表达谱,提示肿瘤miRNA表达谱具有组织特异性;肿瘤miRNA具有癌基因和抑癌基因的作用;多个miRNA与肿瘤的发生、病理分级、临床分期,肿瘤的激素状态及激素分泌,肿瘤的耐药性及预后等相关.现将近年来miRNA表达谱与消化器官肿瘤的相关研究进展作一综述.

### 1 miRNA表达谱和结肠癌

结直肠癌的发生和发展与其他肿瘤一样是一个多阶段、多基因突变积累的过程,APC, p53, DCC, K-ras等参与其中;这些基因中有些是结肠癌特有的或多见的,有些是多种肿瘤共有的<sup>[5]</sup>.新近的研究发现,miRNA在结肠癌中的表达也有类似现象.比较了miRNA在15株人结肠癌细胞系、1株正常人结肠细胞系,结直肠癌及其邻近非肿瘤组织的表达后,发现13个miRNA的表达有差异<sup>[6]</sup>: miR-133b, -145, -129, -124a, -30-3p, -328, -19a, -20, -21, -183, -96, -31, -135b;其中miR-133b, -145, -183, -96, -31, -135b表达的差异性最明显,miR-133b和-145的表达水平降低,其余4个miRNA的表达水平升高.miR-31在人结肠癌细胞系、结直肠癌样本的表达水平高于非肿瘤组织,miR-31在IV期结直肠癌的表达水平高于II期结直肠癌.在人结肠癌和人结肠癌细胞系均可检测到低水平的let-7表达,将let-7a-1前体miRNA转染入DLD-1人结肠癌细胞株细胞,可观察到剂量依赖性生长抑制作用,let-7a-1在翻译水平明显抑制C-myc, RAS蛋白的表达<sup>[7]</sup>.在结直肠癌和其他器官肿瘤细胞中可检测到miR-143, -145的低表达<sup>[8]</sup>.而let-7与RAS之间平衡被影响的程度与肿瘤发生和肿瘤生存相关<sup>[9]</sup>.

### 2 miRNA表达谱和胆管癌<sup>[10]</sup>

在3株来源不同的胆管癌细胞系、1株非肿瘤胆管细胞系H69细胞系中表达均升高(或均降低)的miRNA有: let-7a-1, -7c, -7f-2, miR-21, -320, -16-1(或let-7b, miR-326, -351, -373, -150).这些组织特异性miRNA可作为胆管细胞系列的标记物.由于以上4株细胞系的来源不同,因此其miRNA表达谱既有相同处,也有不同处.与H69细胞系相比较,miRNA在3株癌细胞系的表达水

平普遍较低,有5个miRNA表达较高: miR-200b, -21, -23a, -141, -27a, 提示这些miRNA在恶性转化过程中发挥作用;表达较低的有: miR-125, -31, -95.这些组织特异性miRNA也可能用于诊断分析.miR-21, -200b还可能通过调节化疗药物诱导的凋亡而导致肿瘤细胞耐药性.并观察了以上3个miRNA对各自预测靶基因的作用.

### 3 miRNA表达谱和胰腺癌

比较了201个miRNA前体(代表222个miRNA)在9株人胰腺癌细胞系、28例胰腺癌、15例邻近非肿瘤组织、4例慢性胰腺炎组织中的表达,发现有112个miRNA前体表达异常.在表达异常排名前20位中表达升高的miRNA前体有: miR-221, -424, -301, -100, -376a, -125b-1, -021, -016-1, -181a, c, -092-1, -015b, -155, -212, -107, -024-1, 2, let-7f-1, let-7d, 表达降低的miRNA前体有miR-345, -142-p, -139<sup>[11]</sup>.该结果与Volinia的结果相近(表1)<sup>[12]</sup>,但Lu的结果提示,miRNA在胰腺癌中的表达普遍降低<sup>[13]</sup>.与胰腺癌发病相关的、最常见的、表达异常的癌基因是K-ras和cyclin D1及抑癌基因是p53, p21, p16, p27和SMAD4/DPC4<sup>[14]</sup>,也有人发现了一些与胰腺癌有关的新基因<sup>[15]</sup>;目前尚无这些基因与其上游miRNA在胰腺癌发病中作用机制的研究报道.

### 4 miRNA表达谱分类和肿瘤分类

目前,基因芯片技术已广泛应用于肿瘤研究中.应用基因芯片技术可发现与肿瘤有关的基因,对肿瘤进行分类,分析肿瘤药物敏感性、耐受性谱和与临床治疗的相关性,可用于肿瘤的靶向治疗<sup>[16]</sup>;miRNA芯片技术挑战了传统的DNA和RNA芯片技术.对来自6种器官(乳腺、结肠、肺、胰腺、前列腺和胃)的共540个样本(363个肿瘤样本/177个相应的正常组织样本)的miRNA表达谱进行了分析,所用的芯片可检测228个miRNA<sup>[12]</sup>.结果提示,有137个(60%) miRNA在近90%的样本中有表达;43个miRNA的表达有差异(肿瘤/相应邻近的正常组织),其中26个miRNA的表达水平升高,17个miRNA的表达水平降低;miRNA在结肠(肿瘤/相应邻近的正常组织)的表达升高/降低为21/1、胰腺为39/6、胃为22/6.miRNA在以上6种肿瘤样本表达升高的有: miR-21, 在5种肿瘤中表达升高的有: miR-17-5p, -191, 在4种肿瘤中表达升高的有: miR-29b-2, 223, 在3种肿瘤中表达升高的有: miR-

表 1 在结肠、胰腺、胃肿瘤中表达升高的miRNA

结肠	miR-21, -17-5p, -191, -29b-2, -223, -128b, -24-1, -24-2, -155, -20a, -107, -32, -30c, -221, -106a
胰腺	miR-21, -17-5p, -191, -29b-2, -223, -128b, -199a-1, -24-1, -24-2, -146, -181b-1, -20a, -107, -32, -92-2, -214, -30c, -25, -221, -106a
胃	miR-21, -191, -223, -24-1, -107, -92-2, -214, -25, -221

128b, -199a-1, -24-1, -24-2, -146, -155, -181b, -20a, -107, -32, -92-2, -214, -30c, -25, -221, -106a; 至少在3种肿瘤中表达升高的miRNA列于表1.

### 5 miRNA表达谱和肝癌

肝癌的发生与多个癌基因与抑癌基因及其产物的表达及结构异常有关, 与肝癌有关的癌基因有C-myc, N-ras, IGF-II, C-erbB2, C-fos, Bcl-2, C-ets2等, 与肝癌有关的抑癌基因有p53, Rb, p16 INK4, DCC, MCC, APC等. 与肝癌有关的癌基因的激活是肝癌发生的关键步骤, 而癌基因的激活是多种因素作用的结果. 其中的C-myc激活与肝癌的发生直接相关, 并发现通过灭活C-myc能逆转肝癌的癌变过程<sup>[17]</sup>. 近年来发现miRNA在肝癌的表达也有异常. 与肝癌周边正常组织相比较, miRNA在肝癌组织内表达水平升高的有: miR-18, pre-miR-18, miR-224, 表达水平降低的有: miR-199a\*, -199a, -195, -125a, -200a. miR-92, -20, -18, pre-miR-18的表达水平在分化良好的肝癌组织中最低, 在分化较差的肝癌组织中最高; 而miR-199a的表达水平与分化程度是正相关. miR-18, -20, pre-miR-18在肝癌组织中的表达水平高于非肿瘤样本<sup>[18]</sup>. 同时, 比较了12例慢性肝炎与14例肝纤维化的miRNA芯片检测结果, miRNA在前者表达水平较高的有: miR-182, -224, -156, pre-miR-199b; 在后者表达水平较高的有: miR-28, -342, -126, -199a, -145b, -434, -368, pre-miR-372; 这10个miRNA和2个前体miRNA调控与感染和纤维化相关的基因. 乙肝、丙肝患者miRNA的表达水平无差异性. 以上信息可以帮助了解肝病发生、发展的分子学机制, 可以作为原发性肝细胞癌的诊断工具. 在此, miR-199a的表达水平在正常肝组织中较高、在慢性肝炎中较低、在肝纤维化中较高、在肝癌组织中较低, 且miR-199a的表达水平与分化程度正相关<sup>[18]</sup>. 如同mRNA一样, 大多数的miRNA的表达具有组织特异性, 有些miRNA在某些组织中富集, 这与他们在这些组织的发育中发挥着一定的作用有关. 给Fisher小鼠喂食缺

乏甲基的食物(FMD)36 wk后, Fisher小鼠肝脏出现癌前病变; 喂食54 wk后, Fisher小鼠肝脏出现癌变. 与正常肝组织相比, 在Fisher小鼠肝脏组织中有9个miRNA (miR-101b-2, -130, -130a, -172a-2, -219-1, -23a, -23b, -24, -328-1)的表达水平升高, 有3个miRNA(miR-122, -123, -215)的表达水平降低. 在小鼠肝癌移植模型、50%人肝癌样本(10/20)、人和小鼠肝癌细胞系中, miR-130, -23表达水平升高, miR-122的表达水平降低<sup>[19]</sup>; 在FMD诱导的小鼠肝癌中, c-myc的表达亦升高. miR-122是一个调节肝脏发育的“肝特异性miRNA”. 在受精卵置入小鼠后12.5 d即可检测到其表达; 其表达水平在出生前达到平台期, 在出生后以一种相当缓慢的方式升高, 提示miR-122还参与调节肝脏的分化. 应用miR-122的反义寡聚核苷酸后, 肝脏功能受损, 胆固醇合成降低, 提示miR-122在维持肝脏正常功能上起着重要作用<sup>[20]</sup>. miR-122通过与丙肝病毒基因组5'-非翻译区相互作用调节丙肝病毒的表达; 当miR-122被灭活, 丙肝病毒复制及其蛋白表达明显降低<sup>[21]</sup>.

miRNAs和MYC的表达增加有着紧密联系, 并可导致B细胞的恶性增殖. MYC可以诱导E2F1和miR-17-92基因簇的转录, 而这些miRNAs可以抑制E2F1的翻译. 因此, 在MYC存在的情况下, miR-17-92基因簇中的miRNAs限制了E2F1的活性, 通过阻断MYC和E2F1的正反馈循环削弱了MYC对于细胞增殖的影响. 在这一模型中, miR-17-92基因簇所起的作用是抑癌基因的作用<sup>[13]</sup>, 这与He的发现是相反的<sup>[22]</sup>; 与这一模型一致的是, 在肝癌中也有编码mir-17-92的13q31位点的丢失. 然而, 尽管E2F1可以促进细胞增殖, 但是当E2F1的表达水平超过一定的阈值, 其也可以引起凋亡. 在此情况下, miRNAs对于E2F1的负调控可能是通过阻断E2F1的诱导凋亡活性, 促进MYC介导的细胞增殖, 支持了He提出的模型<sup>[22]</sup>. 以上简明阐述了MYC, miR-199a, miR-122和mir-17-92基因簇在慢性病毒性

### ■创新盘点

本文在总结了miRNA表达谱与消化器官肿瘤相关性研究的基础上归纳了结肠癌、胰腺癌、胃癌独特的表达异常miRNA组合, 提示肿瘤miRNA表达谱具有组织特异性; 对miRNA在肝癌发生中的作用作了较详尽的叙述.



### ■同行评价

本文介绍了miRNA表达谱与消化系统肿瘤关系的研究进展,内容较新颖,有较高的指导意义。

肝炎、肝纤维化、肝癌中的作用。

miR-17-92基因簇的抑癌基因和癌基因的多重特点表明了肿瘤发生的复杂性和miRNAs调控基因表达的复杂性。这些结果也反映出单个的miRNA可以控制许多不相关的靶基因,导致其可以控制细胞增殖和细胞分化等相反的细胞活动。miR-17-92基因簇起抑癌基因和癌基因的作用可能依赖于表达这些miRNA的细胞类型和将受到调控的mRNA所位于的组织特异性靶基因有关。

## 6 小结

6.1 miRNA表达谱与肿瘤发生<sup>[1-4,23]</sup> 肿瘤是在多种外界致癌因素作用于多个基因、经多个步骤而发生的。miRNA在肿瘤发生中的作用补充、丰富了肿瘤的发生机制。miRNA在肿瘤组织及其相应邻近正常组织的差异性表达是分析miRNA表达谱的基础,差异性表达升高者为癌基因性miRNA,差异性表达降低者为抑癌基因性miRNA。一个或多个抑癌基因性miRNA的表达降低,导致癌基因激活,如低表达的let-7与高表达的RAS, miR-15a, -16-1与BCL-2; 一个或多个癌基因性miRNA的表达升高,导致抑癌基因灭活,如高表达的miR-221, -222与低表达的Kit。提示异常的miRNA表达可能导致细胞去分化,引起肿瘤发生。miRNA与靶基因的相互作用不是简单的一个miRNA调节一个靶基因或一个靶基因受一个miRNA的调节。应用生物信息学技术预测在转录后或翻译水平,一个miRNA可调节数百个靶基因,一个靶基因受数个或数十个miRNA的调节(登录<http://microrna.sanger.ac.uk/cgi-bin/targets/v4/>或<http://www.microrna.org>); 如通过检索发现hsa-miR-509有561个靶基因,其中的靶基因SMAD2受34个miRNAs的调节。这种作用特点既非常有意义,也极其复杂。目前的研究主要集中在分析miRNAs在消化器官及其他器官肿瘤中的表达,有关miRNA与其对应靶基因作用关系的研究报道为数不多。对miRNA的功能分析(即miRNA作用于那个或那些癌基因或抑癌基因)是以后的研究热点。

6.2 miRNA表达谱可能帮助肿瘤诊断<sup>[1-4,24]</sup> miRNA表达特征被用来对肿瘤进行分类,如本文中的表1提示肿瘤miRNA表达谱具有组织特异性;这有助于肿瘤的诊断,尤其有助于分化较差的肿瘤、来源不明的肿瘤的鉴别诊断。如应用miRNA芯片对分化良好的11类、68例肿瘤样

本进行了miRNA表达的分类;在此基础上,用miRNA芯片对17例分化不良的肿瘤进行了诊断,其正确例数为12/17;而4 a前用含16 000个编码蛋白基因的mRNA芯片分析了该17例分化不良的肿瘤,其表达谱分类正确的例数仅为1/17。以上提示miRNA芯片在肿瘤诊断上远远优于mRNA芯片,并能确定那些可以用来估计预后的miRNA。

6.3 miRNA表达谱与肿瘤治疗<sup>[25-28]</sup> miRNA相关的肿瘤基因治疗不外乎引入(knock-in)抑癌基因性miRNA,敲除(knock-out)或敲减(knock-down)癌基因性miRNA。将来,引入与具有癌基因特性miRNA互补的合成反义寡聚核苷酸(抗miRNA寡聚核苷酸, AMOs)可有效地灭活肿瘤中的miRNAs,延缓其生长。使用antagomirs(与胆固醇偶联的AMOs)注射小鼠后可以在不同器官有效抑制miR-16, miR-122, miR-192和miR-194的活性,因而可能成为一种有希望的治疗药物。临床上,可以通过经常的或者持续的2'-O-甲基化或者锁定核酸(LNA)等修饰的反义寡聚核苷酸给药使miRNA失活。这些修饰使得寡核苷酸更稳定,比其他治疗手段毒性更低。相反的,过表达那些具有肿瘤抑制基因作用的miRNAs,如let-7家族也可以用于治疗某些特定的肿瘤。利用病毒或者脂质体的表达系统可以瞬时引入大量miRNAs。这些技术可以保证在某些组织特异性的启动子控制之下,表达pre-miRNA及其两侧序列,并且刺激内源性的miRNA加工,产生正确的miRNA,抑制特定基因表达。然而,利用这种类似于用于肿瘤治疗的siRNAs方法,免疫反应可能会限制miRNA的有效运送。miRNA治疗从实验室到临床应用的过程中,还需要进一步的发展这些方法。抑癌基因性miRNA或癌基因性miRNA的寡聚核苷酸抑制剂与化疗(或放疗)联合应用将能提高抗肿瘤疗效。

## 7 参考文献

- 1 Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 259-269
- 2 Chen CZ. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1768-1771
- 3 Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866
- 4 Hwang HW, Mendell JT. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. *Br J Cancer* 2006; 94: 776-780
- 5 Narayan S, Roy D. Role of APC and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers. *Mol Cancer* 2003; 2: 41

- 6 Bandres E, Cubedo E, Agirre X, Malumbres R, Zarate R, Ramirez N, Abajo A, Navarro A, Moreno I, Monzo M, Garcia-Foncillas J. Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. *Mol Cancer* 2006; 5: 29
- 7 Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 903-906
- 8 Michael MZ, O' Connor SM, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; 1: 882-891
- 9 Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, Labourier E, Reinert KL, Brown D, Slack FJ. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell* 2005; 120: 635-647
- 10 Meng F, Henson R, Lang M, Wehbe H, Maheshwari S, Mendell JT, Jiang J, Schmittgen TD, Patel T. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. *Gastroenterology* 2006; 130: 2113-2129
- 11 Lee EJ, Gusev Y, Jiang J, Nuovo GJ, Lerner MR, Frankel WL, Morgan DL, Postier RG, Brackett DJ, Schmittgen TD. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1046-1054
- 12 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 USA* 2006; 103: 2257-2261
- 13 Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834-838
- 14 Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ, Steward WP, Berry DP. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2213-2236
- 15 Jin G, Hu XG, Ying K, Tang Y, Liu R, Zhang YJ, Jing ZP, Xie Y, Mao YM. Discovery and analysis of pancreatic adenocarcinoma genes using cDNA microarrays. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6543-6548
- 16 Wulfkuehle J, Espina V, Liotta L, Petricoin E. Genomic and proteomic technologies for individualisation and improvement of cancer treatment. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2623-2632
- 17 Shachaf CM, Kopelman AM, Arvanitis C, Karlsson A, Beer S, Mandl S, Bachmann MH, Borowsky AD, Ruebner B, Cardiff RD, Yang Q, Bishop JM, Contag CH, Felsher DW. MYC inactivation uncovers pluripotent differentiation and tumour dormancy in hepatocellular cancer. *Nature* 2004; 431: 1112-1117
- 18 Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 2006; 25: 2537-2545
- 19 Kutay H, Bai S, Datta J, Motiwala T, Pogribny I, Frankel W, Jacob ST, Ghoshal K. Downregulation of miR-122 in the rodent and human hepatocellular carcinomas. *J Cell Biochem* 2006; 99: 671-678
- 20 Chang J, Nicolas E, Marks D, Sander C, Lerro A, Buendia MA, Xu C, Mason WS, Moloshok T, Bort R, Zaret KS, Taylor JM. miR-122, a mammalian liver-specific microRNA, is processed from hcr mRNA and may downregulate the high affinity cationic amino acid transporter CAT-1. *RNA Biol* 2004; 1: 106-113
- 21 Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science* 2005; 309: 1577-1581
- 22 He L, Thomson JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, Powers S, Cordon-Cardo C, Lowe SW, Hannon GJ, Hammond SM. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 2005; 435: 828-833
- 23 Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2007; 302: 1-12
- 24 Cummins JM, Velculescu VE. Implications of microRNA profiling for cancer diagnosis. *Oncogene* 2006; 25: 6220-6227
- 25 Weiler J, Hunziker J, Hall J. Anti-miRNA oligonucleotides (AMOs): ammunition to target miRNAs implicated in human disease? *Gene Ther* 2006; 13: 496-502
- 26 Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, Stoffel M. Silencing of microRNAs *in vivo* with 'antagomirs'. *Nature* 2005; 438: 685-689
- 27 Hammond SM. MicroRNA therapeutics: a new niche for antisense nucleic acids. *Trends Mol Med* 2006; 12: 99-101
- 28 Devi GR. siRNA-based approaches in cancer therapy. *Cancer Gene Ther* 2006; 13: 819-829

电编 张敏 编辑 王晓瑜