

miRNA 与胃癌的关系研究进展

周一萌[△] 高 超

(中国医科大学附属盛京医院 辽宁 沈阳 110003)

摘要 微小 RNA(miRNA)是长度为 22nt 左右的非编码 RNA,具有转录后调节的功能,对细胞的增殖、凋亡和分化起到重要作用。胃癌是世界第四大常见肿瘤,高居癌症死亡的第二位。越来越多的研究表明 miRNA 在肿瘤中起着原癌基因或抑癌基因的作用,本文将阐述 miRNA 与胃癌的关系的研究进展。

关键词 MicroRNA;胃癌;肿瘤

中图分类号 R735.2 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)05-982-04

The research progress of relationship between miRNA and gastric cancer

ZHOU Yi-meng^{1△}, GAO Chao²

(Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, 110003, China)

ABSTRACT: microRNA is a length of about 22nt non-coding RNA, with the function of post-transcriptional regulation of cell proliferation, apoptosis and differentiation. Gastric cancer is the fourth most common cancer, ranking second in cancer deaths. Increasing numbers of studies have shown that miRNA plays important role as tumor proto-oncogenes or tumor suppressor gene. This article will set out the relationship between miRNA and gastric cancer are reviewed.

Key words : MicroRNA; Gastric cancer; Tumor

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)05-982-04

RNA(miRNA)是长度为 22nt 左右的非编码 RNA,具有转录后调节的功能^[1]。到目前为止,已在人类基因组中发现数百种 miRNA,它们在组织中特异性表达,并且对细胞的增殖、凋亡和分化起到重要作用。越来越多的研究表明 miRNA 与一些疾病有密切的关系,它的表达缺陷可能导致肿瘤的发生与发展^[2]。

1 miRNA 的生物合成

miRNA 根据编码蛋白的基因区域进行转录,合成原始转录本 (pri-miRNA) RNA polymerase II 和 RNA polymerase III 催化转录 pri-miRNA。pri-miRNA 在细胞核中 Drosha 的作用下,产生大约 70nt 大小的发夹状 pre-miRNA;生成的 pre-miRNA 在核转运受体 Exportin-5 的作用下,通过 Ran-GTP 依赖方式转运到细胞浆中;在 Dicer 的作用下,胞浆中的 pre-miRNA 被剪切成不完整的双链 RNA (dsRNA)。dsRNA 中的一条链选择性的转运到 miRNA 核蛋白复合体上,并与 mRNA 3'UTR 结合,另一条链发生降解。miRNA 的互补性结合将导致 mRNA 的降解,而非互补性结合抑制翻译过程^[3,4]。

2 miRNA 与肿瘤关系

miRNA 与肿瘤的关系密切,研究发现 19%(35 / 186)的 miRNA 所处的位置是在肿瘤中发生缺失、扩增、转位的高发区

^[5]。miRNA 的异常表达可能导致肿瘤的发生。miRNA 在肿瘤中过度表达,下调抑癌因子,导致肿瘤的发生(比如 miR-17-miR-92 在淋巴瘤中降低转录因子 E2F1 的表达水平,miRNA-21 在肝细胞性肝癌中抑制抑癌因子 PTEN 的作用);miRNA 在原癌基因过度表达的肿瘤中发生丢失(let-7 在肺癌中抑制 KRAS, NRAS, HMGA2 的表达,miR-15a 和 miR-16-1 在慢性粒细胞淋巴瘤中下调 BCL-2 的水平)^[6]。Volinia S^[7]等通过实验,鉴别出六种特殊癌组织的 miRNA 标记,并观察到 miRNA 在不同器官中的异常调节。可以看出,miRNA 与肿瘤关系密切,而且 miRNA 的异常表达与胃癌有关。

3 miRNA 与胃癌的关系

胃癌是世界第四大常见肿瘤,高居癌症死亡的第二位^[8]。胃癌的发病情况在不同国家和不同地区相差悬殊,我国属胃癌较高发病区。据统计,2004 年我国胃癌发病率男性为 44.39/10 万,女性为 20.81/10 万,分列各类恶性肿瘤第二位和第三位。在农村地区,胃癌的总发病率高居各类恶性肿瘤之首^[9]。

3.1 miRNA 与胃癌的病因学

虽然胃癌的发生可能有多种因素,但与幽门螺旋杆菌(H. pylori)相关的胃粘膜感染最有可能引发胃癌,大约 80%胃癌最主要的危险因素是 H.pylori。目前,H.pylori 与胃癌的发生机制关系还不清楚^[10]。研究表明,H.pylori 长期的外移生长诱导胃粘膜基因的修饰,包括肿瘤抑制性 miRNA 的启动,而这个过程不能被细菌根除所完全逆转^[2]。Zhang Z^[10]等通过实验发现,在感染 H.pylori 的病人中,miRNA-21 在胃粘膜中的表达都有所升高。实验还发现 H.pylori 感染可能诱导 miRNA-21 在体外的升高。而 miR-21 在胃癌组织和器官中过度表达,说明 miRNA-21

作者简介 周一萌(1988),女,七年制本硕在读,研究方向 肿瘤分子生物学

△通讯作者:周一萌,电话:13940282617,024-86748101,E-mail: zymscholes@163.com

(收稿日期 2010-11-21 接受日期 2010-12-15)

在胃癌中的过表达很可能缘于 *H.pylori*。

近年来,*H.pylori* 感染的胃癌不像过去那样频繁,而 EB 病毒(EBV)却在癌症中越来越常见^[9]。全世界大约 6-16%的胃癌与 EBV 有关,但病因尚不清楚,因为编码 LMP1, EBNA2, EBNA3s 等的 EBV 原癌基因,都没有在与 EBV 相关的胃癌(E-BVaGC)中表达^[11]。BART miRNAs 位于转录开始的四个内含子,促使 pre-miRNAs 发生剪切过程,它的产物与 miRNA 片段的聚集有关^[12]。Ryan JL^[8]等研究发现,BART miRNAs 在 EBV 感染的胃癌细胞中表达,而除了成熟的 miRNA,EBV pre-miRNAs 有时也可以检测到。Kim do N^[11]等通过调查研究发现,在美国 75 个胃癌患者中,64 个(64%)通过 Q-PCR 至少一次检测出 EBV DNA。在中美洲国家,EBV DNA 的结果更频繁 38/38 (100%)。EBV 编码的 LMP1 是激活信号转导的相关膜蛋白,miR-155 的前体形式 BIC 与肿瘤的生长有关。当 LMP1 过度表达时,BIC 的表达也增加,说明 LMP1 介导 BIC 的表达。LMP1 通过 NF- κ B 和 p38/MAPK 方式诱导 BIC/miR-155 的强力表达^[13,14]。另外,EBV 编码的 LMP1 通过 NF κ B 还可诱导 miR-146a 的表达^[15]。

3.2 miRNA 在胃癌中的表达与调节

许多试验表明,在胃癌组织中,一些 miRNA 表达上调,一些 miRNA 表达下调^[16,17]。这表明,一些 miRNA 与胃癌有关。

3.2.1 miR-21 在胃癌中的调节 miR-21 能增加细胞的增殖,抑制细胞的凋亡。Chan SH^[18]等通过调查研究发现,90%的胃癌患者 miR-21 在肿瘤中过度表达。因此,miR-21 是胃癌重要的诊断标志。miR-21 和肿瘤抑癌基因 PDCD4 靶向结合促进细胞的转化,miR-21 负调节 PDCD4 的翻译^[19]。PDCD4 还是 AP-1 的负调节因子,它受 RAS 的负调节。AP-1 在肿瘤形成中起到作用靶点和原癌基因的作用,它诱导 miR-21 对 RAS 应答,AP-1 在 RAS 形成中自身调节反馈作用^[20]。抑癌基因 TPM1 与细胞浸润有关,它的异位表达能够减少癌细胞浸润。miR-21 通过对 TPM1 的部分调节发挥它原癌基因的作用。这说明 miR-21 不仅与肿瘤生长有关,并能通过和靶点结合调节肿瘤的浸润与转移^[21]。Zhang Z^[10]等也发现 miR-21 的过度表达增加了 AGS 细胞(一种胃癌细胞)的增殖和浸润。但 Chan SH^[18]等的实验发现,胃癌患者的预后与 miR-21 的过度表达无关,而与硬化类型有关。

3.2.2 let-7 在胃癌中的调节 Zhang HH^[22]等通过实验发现,与 14/32 个患者的正常组织相比,let-7a 在胃癌细胞中的表达明显偏低,说明 let-7 可能与胃癌有关。Let-7 的过度表达在蛋白质及 mRNA 水平上减少 dicer 的表达,Dicer 的下调导致成熟 let-7 表达的减少,形成 miRNA/Dicer 负反馈环^[23]。Lin28 介导 pre-let-7 的末端尿苷酸化,使 dicer 发生不可逆的降解,Lin-28 和 Lin-28B RNA 结合蛋白负调节 let-7 的合成^[24]。Raf 激酶抑制蛋白通过 MAPK、Myc、LIN28、let-7 及其下游靶点信号系统一定程度上抑制肿瘤的浸润和转移^[25]。Let-7 下调在胃肠胰(GEP)神经内分泌(NET)肿瘤中很常见。HMGA1 and 2 的过度表达在 GEP NET 肿瘤中高度表达,Let-7 的下调和 HMGA1 过表达呈逆相关。因此,Let-7 表达缺失可能与 GEP NET 肿瘤的发生有关^[26]。Motoyama K^[27]等研究发现,HMGA2 在胃癌中高

度表达与胃癌的浸润有关,它的高水平表达更可能发生浸润和淋巴转移,且患者预后差,存活率低。

3.2.3 其他 miRNA 在胃癌中的调节 Xiao B^[28]等表示 miR-106a 可作为胃癌诊断的标志。miR-106a 有原癌基因的功能,它在胃癌中表达上调。miR-106a 的表达水平与肿瘤的大小,分化,发展阶段,淋巴转移和浸润有关。E2F 家族的转录因子对细胞周期和凋亡的调节有重要作用。miR-17-5p,miR-106b 和 miR-93 都受 E2F1 的调节。miR-106b-25 能够防止胃癌细胞的凋亡,E2F1 的宿主基因 Mcm7 能上调 miR-106b-25。抑癌因子 Rb1 的表达受 miR-106a 的负调节。因此,miR-106a 表达的增加,相关 Rb1 水平的降低以及 E2F1 蛋白的增加都能导致胃癌细胞的增殖,Rb1 的下调和 E2F1 的上调都可以作为胃癌发生的标志^[29]。

Liu T^[30]等发现 miR-27a 在胃腺癌中上调,抑制 miR-27a 将抑制胃癌细胞的生长。Arisawa T^[31]等发现 miR-27a 基因区域多态性可能是促进胃黏膜萎缩的重要因子。Katada T^[17]等也表明 miR-27a 与淋巴转移有关,而且 miR-27a 或 miR-150 高水平表达的患者存活率低。

BCL2 是 miR-15b 和 miR-16 后转录调节的靶点,在胃癌细胞中 miR-15b 和 miR-16 通过和 BCL-2 结合调节细胞凋亡,对多重抗药性(MDR)起重要作用^[32]。PRL-3 对胃癌的生长有重要作用,它的高表达与胃癌的转移有也有密切联系。CAI Shi-rong^[33]等通过特定 PRL-3miRNA 的重组发现,人工转染 PRL-3 miRNA 能够抑制胃癌细胞系 SGC7901 的表达。另外,彭亮^[34]等发现,miR-10a 的转染对胃癌细胞系 BGC823 的增殖和凋亡无明显影响,但对 BGC823 的迁移和侵袭能力有明显的促进作用。转染成熟型人 miR-10a 能使胃癌细胞系 BGC823 中 miR-10a 的表达提高,并能显著促进胃癌细胞系 BGC823 的迁移和侵袭。

3.3 miRNA 对胃癌的治疗与预后的影响

P53 基因是迄今发现与人类肿瘤相关性最高的基因。Dicer 是 miRNA 形成过程中重要的酶,Mudhasani R^[35]等发现 Dicer 的丢失将导致细胞中 DNA 的损伤及 p53 的激活。这表明,miRNA 生物活性的丢失将激活 DNA 损伤检查点,上调 p53 的信号转导,诱导早期细胞的衰老。在 p-53 缺乏的胃癌细胞中,miR-34 的修复会抑制细胞的生长,诱导细胞凋亡,导致化学敏感性上升。这表明 miR-34 可能有 p53 抑制肿瘤生长的功能。miR-34 的修复能够抑制肿瘤的形成和生长,这与肿瘤干细胞的自我更新有关,它的机制可能与下游靶基因 Bcl-2, Notch, HMGA2 的直接调节有关。这表明 miR-34 可能参与胃癌细胞的自我更新于分化的决定过程,肿瘤抑制因子 miR-34 的修复可能为 p-53 突变的胃癌提供治疗帮助^[36]。还有研究表明,p53 的激活可诱导 miR-34a 应答,miR-34a 通过下调多种细胞周期相关的转录产物,介导 G(1)期的阻滞。P53 还可以通过与 miRNA 相关簇的作用,诱导 miR-192, miR-194, and miR-215 的上调。像 miR-34a 一样,miR-192/215 的激活诱导细胞周期阻滞^[37,38]。这表明多种 miRNA 家族与 p53 相关,p53 不仅是治疗胃癌,而且是治疗各种肿瘤的重要基因。

PRL-3 的高度表达与胃癌的淋巴转移有关, 它能促进胃癌细胞的腹膜转移。Li Z^[39] 等通过实验研究表明, 人工合成的 miRNA 能够抑制内源性 PRL-3 的表达, PRL-3 的敲除会抑制 SGC7901 胃癌细胞的浸润和转移。这表明 PRL-3 是治疗胃癌腹膜转移的潜在基因。Wang Z^[40] 等也通过实验证明了这一点。敲除 PRL-3 能够降低肿瘤的生长速度, 减少肿瘤细胞的浸润和转移。与早期胃癌相比, 淋巴转移的病人 PRL-3 水平更高。胃癌淋巴转移的病人中, PRL-3 高表达的病人预后状况差, 存活率低, 但是早期胃癌中 PRL-3 高表达与预后无关。这些都说明 PRL-3 是治疗胃癌的潜在基因以及预后的影响因素。

Slack FJ^[41] 等表示对于任何一种癌, 低水平的 dicer 和 drosha 都代表预后不好。因为 dicer 和 drosha 的低表达可能使 miRNA 不正常表达, 导致肿瘤的预后不好。NBS1 基因能够诱导肿瘤的形成, 它还与一些肿瘤的预后有关。Cao SQ^[42] 等通过实验证明, NBS1 miRNA 能够抑制 NBS1 基因的表达, 降低细胞端粒酶的活性。NBS1 基因成为治疗肿瘤的重要靶点。Xia L^[32] 等表示, miR-15b 或 miR-16 表达的调节可能改变胃癌细胞的多重耐药性, 这是因为 miR-15b 或 miR-16 直接调节 BCL-2 的表达, 把癌细胞的敏感性转成化学治疗药物诱导的凋亡作用。EGCG 是绿茶中的一种成分, Tsang WP^[43] 等发现 EGCG 能够在肝细胞肝癌中调节一些 miRNA 的表达。目前还没有研究表明 EGCG 在胃癌中有这种功能。但实验表明, miR-16 受 EGCG 的上调, Bcl-2 是 miR-16 的靶点, miR-16 可能通过与 Bcl-2 结合介导 EGCG 诱导的凋亡作用。而 miR-16 与胃癌有关, 因此, EGCG 也许是治疗胃癌的潜在因子。

4 展望

在病因学方面, miRNA 与 EBV 关系的研究已有一定进展, 而 miRNA 与 H.pylori 关系的研究也已经起步, 这将为胃癌的预防及治疗提供重要帮助。随着 miRNA 与肿瘤的关系开始被理解, 以及大量 miRNA 靶基因的发现, 未来几年, 也会有更多的方法将 miRNA 应用到胃癌的治疗和预后当中。

参考文献 (References)

- [1] Kim YK, Yu J, Park SY, et al. Functional links between clustered microRNAs: suppression of cell-cycle inhibitors by microRNA clusters in gastric cancer[J]. *cleic Acids Res*, 2009, 37(5): 1672-81
- [2] Saito Y, Suzuki H, Hibi T. The role of microRNAs in gastrointestinal cancers[J]. *Gastroenterol*, 2009, 44 Suppl 19: 18-22
- [3] Visone R, Croce CM. MiRNAs and Cancer [J]. *Pathol*, 2009, 174(4): 1131-8
- [4] 许元彬, 陈立军. miRNA 及其在肿瘤诊疗中应用的研究进展[J]. *肿瘤医学*, 2008, 16(4) 8-660
Xu yuan-bin, Chen li-jin. The review and research of miRNA and its application in cancer diagnosis[J]. *Tunor medical*, 2008, 16(4) :658-660 (in Chinese)
- [5] 王迎昕. miRNA 与消化系统肿瘤的关系 [J]. *国际内科学杂志*, 2008, 35(10) :609-612
Wang ying-xin. The relationship of miRNA and digestive system tumors[J]. *Int J of Int Med*, 2008, 35(10): 609-612(in Chinese)
- [6] Nicoloso MS, Spizzo R, Shimizu M, et al. MicroRNAs - the micro steering wheel of tumour metastases [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(4): 293-302
- [7] Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNA expression signature of humansolid tumors defines cancer gene targets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(7): 2257-61
- [8] Ryan JL, Morgan DR, Dominguez RL, et al. High levels of Epstein-Barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma [J]. *Lab Invest*, 2009, 89(1) :80-90
- [9] 张思维, 陈万青, 雷正龙, et al. 中国肿瘤登记处 2004 年恶性肿瘤发病资料分析[J]. *中国肿瘤*, 2008, 17(11) :909-912
Zhang si-wei, Chen an-qing, Lei zheng-long, et al. Chinese cancer registries in 2004 malignant tumour data analysis[J]. *Tumor of China*, 2008, 17(11): 909-912(In Chinese)
- [10] 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): 1358-66
- [11] Kim do N, Chae HS, Oh ST, et al. Expression of Viral MicroRNAs in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma[J]. *J Virol*, 2007, 81(2): 1033-6
- [12] Edwards RH, Marquitz AR, Raab-Traub N. Epstein-Barr Virus BART MicroRNAs Are Produced from a Large Intron prior to Splicing[J]. *J Virol*, 2008, 82(18): 9094-106
- [13] Gatto G, Rossi A, Rossi D, et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 trans-activates miR-155 transcription through the NF-κB pathway[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(20): 6608-19
- [14] Rahadiani N, Takakuwa T, Tresnasari K, et al. Latent membrane protein-1 of Epstein-Barr virus induces the expression of B-cell integration cluster, a precursor form of microRNA-155, in B lymphoma cell lines [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(2): 579-83
- [15] Motsch N, Pfuhl T, Mrazek J, et al. Epstein-Barr Virus-Encoded Latent Membrane Protein 1 (LMP1) Induces the Expression of the Cellular MicroRNA miR-146a[J]. *RNA Biol*, 2007, 4(3): 131-7
- [16] Guo J, Miao Y, Xiao B, Huan R, et al. Differential expression of microRNA species in human gastric cancer versus non-tumorous tissues[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 24(4): 652-7
- [17] Katada T, Ishiguro H, Kuwabara Y, et al. microRNA expression profile in undifferentiated gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(2): 537-42
- [18] Chan SH, Wu CW, Li AF, et al. miR-21 MicroRNA Expression in Human Gastric Carcinomas and its Clinical Association [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(2A): 907-11
- [19] Lu Z, Liu M, Stribinskis V, et al. MicroRNA-21 promotes cell transformation by targeting the programmed cell death 4 gene [J]. *Oncogene*, 2008, 27(31): 4373-9
- [20] Talotta F, Cimmino A, Matarazzo MR, et al. An autoregulatory loop mediated by miR-21 and PDCD4 controls the AP-1 activity in RAS transformation[J]. *Oncogene*, 2009, 28(1): 73-84
- [21] Zhu S, Wu H, Wu F, et al. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis[J]. *Cell Res*, 2008, 18(3): 350-9
- [22] Zhang HH, Wang XJ, Li GX, et al. Detection of let-7a microRNA by real-time PCR in gastric carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*,

- 2007,13(20):2883-8
- [23] Tokumaru S, Suzuki M, Yamada H, et al.let-7 regulates Dicer expression and constitutes a negative feedback loop [J]. Carcinogenesis, 2008,29(11):2073-7
- [24] Heo I, Joo C, Cho J, et al. Lin28 Mediates the Terminal Uridylation of let-7 Precursor MicroRNA[J]. Mol Cell, 2008,32(2):276-84
- [25] Dang-Garimella S, Yun J, Eves EM, et al. Raf kinase inhibitory protein suppresses a metastasis signalling cascade involving LIN28 and let-7[J]. EMBO J, 2009,28(4):347-58
- [26] Rahman MM, Qian ZR, Wang EL, et al. Frequent overexpression of HMGA1 and 2 in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours and its relationship to let-7 downregulation [J]. Br J Cancer, 2009,100(3): 501-10
- [27] Motoyama K, Inoue H, Nakamura Y, et al. Clinical Significance of High Mobility Group A2 in Human Gastric Cancer and Its Relationship to let-7 MicroRNA Family[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14 (8):2334-40
- [28] Xiao B, Guo J, Miao Y, et al. Detection of miR-106a in gastric carcinoma and its clinical significance [J]. Clin Chim Acta, 2009,400 (1-2):97-102
- [29] Petrocca F, Visone R, Onelli MR, et al. E2F1-regulated microRNAs impair TGFbeta-dependent cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer[J]. Cancer Cell, 2008,13(3):272-86
- [30] Liu T, Tang H, Lang Y, et al. MicroRNA-27a functions as an oncogene in gastric adenocarcinoma by targeting prohibitin [J]. Cancer Lett, 2009, 273(2):233-42
- [31] Arisawa T, Tahara T, Shibata T, et al. A Polymorphism of microRNA 27a Genome Region Is Associated With the Development of Gastric Mucosal Atrophy in Japanese Male Subjects [J]. Dig Dis Sci, 2007,52 (7):1691-7
- [32] Xia L, Zhang D, Du R, et al. miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells[J]. Int J Cancer, 2008,123(2):372-9
- [33] Cai SR, Wang Z, Chen CQ, et al. Role of silencing phosphatase of regeneration liver-3 expression by microRNA interference in the growth of gastric cancer[J]. Chin Med J (Engl), 2008,121(24):2534-8
- [34] 彭亮,潘健,胡海, et al. microRNA-10a 对胃癌细胞系 BGC823 迁移和侵袭能力的影响[J]. Chin J Cancer Biother, 2008,15(5) 417-421
Peng Liang, Pan Jian, Hu hai, et al. The influence of microRNA-10a on migration and metastasis of gastric cell line BGC823 [J]. Chin J Cancer Biother, 2008,15(5):417-421, in Chinese.
- [35] Mudhasani R, Zhu Z, Hutvagner G, et al. Loss of miRNA biogenesis induces p19Arf-p53 signaling and senescence in primary cells [J]. J Cell Biol, 2008,181(7):1055-63
- [36] Ji Q, Hao X, Meng Y, et al. Restoration of tumor suppressor miR-34 inhibits human p53-mutant gastric cancer tumorspheres [J]. BMC Cancer, 2008,8:266
- [37] Georges SA, Biery MC, Kim SY, et al. Coordinated regulation of cell cycle transcripts by p53-Inducible microRNAs, miR-192 and miR-215[J]. Cancer Res, 2008,68(24):10105-12
- [38] Braun CJ, Zhang X, Savelyeva I, et al. p53-Responsive micrnas 192 and 215 are capable of inducing cell cycle arrest [J]. Cancer Res, 2008,68(24):10094-104
- [39] Li Z, Zhan W, Wang Z, et al. Inhibition of PRL-3 gene expression in gastric cancer cell line SGC7901 via microRNA suppressed reduces peritoneal metastasis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006,348 (1):229-37
- [40] Wang Z, He YL, Cai SR, et al. Expression and prognostic impact of PRL-3 in lymph node metastasis of gastric cancer: Its molecular mechanism was investigated using artificial microRNA interference [J]. Int J Cancer, 2008,123(6):1439-47
- [41] Slack FJ, Weidhaas JB. MicroRNA in Cancer Prognosis [J]. N Engl J Med, 2008,359(25):2720-2
- [42] Cao SQ, Ren CS. MicroRNA-mediated NBS1 Gene Silence and Its Effects on Telomerase Activation in Hela Cells[J]. Chin J Cancer Res, 2008,20(3):159-163
- [43] Tsang WP, Kwok TT. Epigallocatechin gallate up-regulation of miR-16 and induction of apoptosis in human cancer cells [J]. J Nutr Biochem, 2009 Mar 5