

· 专论与综述 ·

MiR-203 及其调控机制的研究进展 *

王 健 邹仲敏 赵吉清[△]

(第三军医大学军事预防医学院毒理学研究所 重庆 400038)

摘要 MicroRNA(miRNA)是一种长 18-25 个碱基的单链非编码 RNA,其广泛参与机体众多病理、生理过程。MiR-203 是一种上皮组织特异性表达的 miRNA。研究发现 miR-203 在皮肤发育、皮肤相关疾病、上皮组织肿瘤等病理、生理过程中发挥重要调控作用。一些疾病的研究还发现了 miR-203 与表观遗传学机制的相互作用,而 miR-203 调控机制的研究集中在 P63、SOCS-3 及相关的信号通路等方面。

关键词 MiR-203; 调控; 皮肤

中图分类号 Q75 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)14-2743-05

The Research Progress of MiR-203 and its Regulation Mechanisms*

WANG Jian, ZOU Zhong-min, ZHAO Ji-qing[△]

(Institute of toxicology, Preventive medical college, Third military medical University, Chongqing 400038)

ABSTRACT: MicroRNAs (miRNA) are 18-25-nucleotide, single-stranded, non-coding RNAs that participate in many pathological and physiological processes of the body. MiR-203 is a miRNA specially expressed in epithelial tissue. Researches show that miR-203 plays an important role in skin development, skin-related diseases, epithelial tumors and other pathological and physiological processes. The interaction between miR-203 and epigenetic mechanisms is also discovered in the researches on some diseases, while the researches on the regulation mechanisms of miR-203 focus on P63, SOCS-3 and related signal pathways.

Key words: MiR-203; Regulation; Skin

Chinese Library Classification(CLC): Q75 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)14-2743-05

MiRNA 是一种长度为 18-25 个碱基的非编码 RNA。在转录后水平,miRNA 与 mRNA 特异性结合,通过抑制其翻译或促进其降解两种方式进行调控^[1]。也有报道发现 miRNA 通过激活其他因子,甚至促进翻译实现调控^[2]。每一个 miRNA 可作用于多达数百个 mRNA 的 3'UTR 区域,据预测 miRNA 可调节人类基因组大约 30% 基因的表达^[3]。

根据 5' 端序列不同,miRNA 可分为多个家族,无法划分为一个家族的称为孤儿 miRNA。孤儿 miRNA 中,miR-203 位于 14q32.33,在上皮组织特异性表达,通过诱导并促进分化,参与皮肤发育、稳态及功能维持,是皮肤中重要的调控因子。不仅如此,miR-203 在上皮组织肿瘤中发挥的抑癌和促凋亡,参与上皮组织疾病及炎症反应等功能正不断为人们认可。

1 MiR-203 在皮肤中的表达特点

皮肤是人体最大的器官,其形态发育、稳态维持依赖复杂而精细的调控。新生小鼠皮肤中,Dicer 酶的缺失导致了毛囊发育不良及再生障碍,表皮出现过度增殖。这说明 miRNA 对皮肤发育和功能维持具有重要作用。检测皮肤 miRNA 表达发现,miRNA-200 家族、miRNA-19/20 家族在表皮中优先表达,miR-

NA-199 家族只在毛囊中表达。而 miR-203 被证实特异的高表达于表皮中^[4,5]。

Yi R 等^[6]用胚胎 13.5 天(E13.5 单层表皮形成)到出生后 4.5 天(P4.5 完全分层表皮形成)不同时间的小鼠表皮细胞总 RNA 构建 miRNA 文库,发现 miR-203 在 E13.5 天的单层表皮前体细胞中几乎没有表达,但在 E14.5 天分层开始时出现,到了 E15.5 天,miR-203 成为表达最高的 miRNA 之一。Wei T 等^[7]在人胚胎、成人皮肤组织中进行 miR-203 原位杂交发现,胚胎 14 周几乎检测不到 miR-203 表达,从胚胎 17 周开始,miR-203 的表达量逐渐显著,尤其在表皮基底上层(suprabasal layers)细胞中。而钙离子诱导小鼠原代角朊细胞出现分化时,miR-203 表达快速上调。Nissan X^[8]等采用体外诱导人胚胎干细胞向角朊细胞定向分化和体外角朊细胞表皮结构重建模型,发现干细胞分化早期 miR-203 表达上调,其功能参与了随后开始的分化。这些都证实表皮 miR-203 伴随着分化的开始而表达。miR-203 参与皮肤发育调控有以下特点:miR-203 调控胚胎干细胞向角朊细胞的早期定向,miR-203 是角朊细胞分化所有阶段中的一个重要角色,miR-203 是表达有组织特异性的发育调控因子。

* 基金项目 国家自然科学基金面上项目(31171118)

作者简介 王健(1987-),男,硕士研究生,研究方向:表皮中 miR-203 的作用机制研究;E-mail:welginger1987@126.com

[△]通讯作者 赵吉清,E-mail:zhaojiqing392@sohu.com

(收稿日期 2011-10-15 接受日期 2011-11-08)

通过在体内改变 miR-203 表达位置和时间, Yi R 等^[5]发现 miR-203 通过限制表皮细胞增殖潜能、诱导其退出细胞周期, 促进表皮细胞分化。Wei T 等^[6]发现, 即便没有钙离子、TPA 等外界促分化因素, 过表达 miR-203 也可诱导角朊细胞分化。下调 miR-203 表达可以抑制钙离子诱导的细胞分化。这提示, miR-203 在皮肤发育中起着增殖和分化的开关作用, 即 miR-203 在增殖细胞中低表达, 其高表达抑制增殖, 诱导并促进细胞分化。

另外, miRNA 在皮肤损伤修复中也发挥重要作用。在炎症反应、血管形成和瘢痕形成等皮肤损伤修复事件中, 都有关于 miRNA 作用的报道^[1]。但目前尚未见到 miR-203 参与皮肤损伤修复的报道。

2 MiR-203 与肿瘤

关于 miR-203 和肿瘤的研究证实, miR-203 具有抑癌作用。14 号染色体中有一个大约 7Mb 的易丢失区域, 该区域包含了约 12% 的 miRNA, 其中就包括 miR-203^[9]。

在食管腺癌^[10]、口腔鳞癌^[11]、恶性胸膜间皮瘤^[12]、肝癌^[13]、膀胱癌^[14]、骨髓瘤^[15]中, 相对于非癌组织, 癌组织 miR-203 的表达下调。骨转移性前列腺癌中, miR-203 表达下调, 而在原发灶, 其表达量不断下降, 重新表达 miR-203 抑制了肿瘤转移及增殖^[16]。食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)^[17]中, miR-203 与细胞增殖能力负相关, 重新表达 miR-203 能够抑制细胞增殖。有研究报道抑制 miR-203 表达促进 Hela 细胞增殖, 重新表达 miR-203 抑制了这一增殖^[17]。

进一步研究发现 miR-203 有促进肿瘤细胞凋亡的作用^[16]。恶性肿瘤转移和侵袭类似于胚胎时期上皮-间质转化 (EMT, epithelial to mesenchymal transition) 过程, EMT 激活因子 ZEB1 可维持细胞干性, 其通过抑制 miR-203 的表达抑制肿瘤细胞分化^[18]。在转移性前列腺癌中, miR-203 的重新表达可以引起 M-ET (mesenchymal to epithelial transition), 即细胞从间质-上皮转化, 这一过程与肿瘤转移和侵袭过程相反。这个过程中, miR-203 的作用可能是通过作用于 survivin/BIRC5, 即凋亡抑制因子实现的^[16]。

有学者^[19]在胃 B 细胞淋巴瘤细胞中发现, miR-203 通过抑制酪氨酸激酶 ABL1 发挥作用, 后者有利于胃淋巴瘤的发生。在造血系统恶性肿瘤中, ABL1 作为癌基因被特异性激活, 形成 BCR-ABL1 融合蛋白。重新表达 miR-203 抑制 ABL1 和 BCR-ABL1 融合蛋白形成, 通过 ABL1 途径抑制肿瘤细胞增殖^[9]。

Bo J 等^[14]证实, 在膀胱癌中, miR-203 直接作用于 Bcl-w 基因 3'UTR 区, 抑制其表达, 发挥抑癌作用。Li J 等^[20]发现, 过表达 miR-203 降低抗凋亡基因 Bcl-xL 表达, 增加凋亡蛋白 Bax 表达, 并激活 caspase-3。姜黄素是一种天然抗癌物, Saini S 等发现姜黄素可以诱导膀胱癌细胞中 miR-203 的表达, 并进一步证实 miR-203 通过抑制 Akt2 和 Src 抑制膀胱癌细胞增殖, 促进细胞凋亡^[21]。

有研究^[22, 23]发现, miR-203 在结肠腺癌细胞中的表达是上调的。还有学者^[24, 25]发现胰腺癌细胞中的 miR-203 表达量相比慢性胰腺炎和正常胰腺组织更为丰富。也有报道^[26]称子宫内膜异位性卵巢癌中, miR-203 的表达也是上调的。具体原因有待

明确, 可能要考虑肿瘤的类型、恶性程度和发展阶段。

皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 是最常见的原发性皮肤淋巴瘤。对 198 例临床样本进行微阵列分析显示, CTCL 显著的高表达 miR-326、miR-663b、miR-711, 低表达 miR-203 和 miR-205, 并藉此与良性皮肤疾病 (银屑病和皮炎) 区别, 其中 miR-155、miR-203 和 miR-205 的区分能力有 95% 的准确性, 说明其具有作为 CTCL 诊断的潜能^[27]。业有学者认为 miR-203 可以作为诊断分型^[28]以及评价预后效果^[24, 29]的可能的指标。相信随着 miRNA 研究的深入, miRNA 将为癌症治疗提供新策略。

3 MiR-203 和其他疾病

人类乳头瘤病毒 (Human Papillomavirus, HPV) 是一种嗜上皮病毒, miR-203 在其致病过程中发挥重要作用。Dario Greco 等^[28]发现, HPV 编码的 E5 蛋白抑制 miR-203 表达, 上调其下游靶因子 P63 的水平, 导致细胞增殖。也有学者^[30]发现, 在人角朊细胞中, 由 E6 蛋白或 P53i 导致的 P53 蛋白缺失会下调 miR-203 表达, 诱导分化产生的 miR-203 表达也同样可以被 E6 蛋白或者 P53i 所抑制。因而 HPV 编码的 E6 蛋白抑制 miR-203 表达的过程是 P53 决定的。还有研究^[31]发现 HPV 的 E7 蛋白下调了 miR-203 表达, 这可能是通过 MAP (mitogen-activated protein) 激酶 / PKC 通路实现的。MiR-203 的靶点 P63 的下游分子, 如 CARM-1、p21、Bax 在 E7 基因表达的细胞中出现上调, 其上调量与 miR-203 的变化量是相关的。在 E7 表达的细胞中过表达 miR-203, 病毒基因组继续短暂扩增, 随后其扩增被抑制, 并出现其基因组破坏。这说明 miR-203 高表达可以抑制 HPV 病毒扩增, 而 HPV 病毒可以抑制 miR-203 的表达使得其在分化的细胞中得到复制。

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病, 有研究^[32]发现, P63 的调节紊乱参与了疾病过程。Sonkoly, E 等^[33, 34]发现银屑病中 miR-203 的表达上调, 这可能是 P63 调节紊乱的原因。AM Lena 等^[14]的研究发现, 鳞状细胞癌中, 紫外光照射处理后, 癌细胞内 miR-203 表达上调, P63 的主要异构体 Δ P63 的水平下调, 说明 miR-203 与 DNA 损伤之间可能存在一种联系。肠道疾病^[35]中, 也有关于 miR-203 表达变化的报道。

4 MiR-203 与表观遗传学

DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观遗传学的机制, 不仅调节了编码基因的表达, 而且还作用于 miRNA, 包括 miR-203。而 miRNA 也控制着表观遗传调节因子的表达, 诸如 DNA 甲基转移酶、组蛋白乙酰转移酶、PcG 蛋白复合体等^[2]。表观遗传学调节因子和 miRNA 相互作用, 构成复杂的网络, 调控着基因的表达。

Iorio, MV 等在卵巢上皮癌 OVCAR3 细胞中发现, miR-203 的表达在用 5-aza-2'-脱氧胞苷进行脱甲基化处理后出现上升, 因而认为 DNA 低甲基化可能是 miR-203 过表达的原因。也有^[36]研究表明, 口腔癌细胞中 miR-203 表达下调, 但 5-aza-2'-脱氧胞苷脱甲基化处理后, miR-203 的表达下调出现逆转, 说明 DNA 甲基化与 miR-203 表达有关。人胃粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤 (MALT lymphoma) 标本检查发现, miR-203 位点的启动子区域广泛甲基化, 且与其靶基因 ABL1 表达失调相

一致。用去甲基化剂治疗后,miR-203 表达增加,ABL1 表达相应下降。过表达 miR-203 可抑制肿瘤细胞增殖,Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂可使肿瘤消退^[37],说明这种癌症中 miR-203 有表观遗传学调控机制,同时也显示 ABL1 可能成为造血和其它恶性肿瘤的治疗靶点。Chim, CS 等^[28]对 150 位包括急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤的肿瘤病人进行了 miR-203 甲基化检测,发现肿瘤细胞通过一种特异性的途径使 miR-203 甲基化,从而抑制其表达。淋巴系肿瘤中 miR-203 甲基化频率高于髓系肿瘤,提示 miR-203 甲基化在其发病机制中起作用^[28]。此外,肝癌^[13]、宫颈癌^[38]、骨髓瘤^[15]、口腔鳞状细胞癌^[39]中,都有表观遗传机制抑制 miR-203 表达的报道。

PcG(polycomb group)基因编码一个蛋白家族,这一蛋白家族可以通过甲基化和组蛋白泛素化封闭染色质,抑制基因表达。PcG 蛋白家族在肿瘤细胞中表达水平较高,这与抑癌蛋白表达受抑、细胞存活能力增强有关。miR-203 的一个候选靶因子 Bmi-1 是 PcG 蛋白复合体的一员,其又是组蛋白修饰复合体。肿瘤细胞引入外源 miR-203 可以引起细胞凋亡,抑制细胞生长也许就是 PcG 介导的表观遗传修饰的结果^[4]。

Chen X 等^[39]发现食管鳞癌细胞中,miR-203 的表达下降了 2-10 倍,怀疑为 miR-203 所在的 CpG 岛高甲基化造成。但甲基化检测结果显示 miR-203 的甲基化频率并不比非肿瘤组织高,因而推测 DNA 甲基化并未参与食管鳞癌中 miR-203 表达的下调,表观遗传学和 miR-203 表达水平的联系并不是绝对的。需要指出的是,Chen X 等仅检测了 pre-miR203 上游 886bp 范围内的甲基化,而目前 miR-203 的启动子区间尚不清楚。

目前研究成果为干预 miRNA 的体内表达提供了新策略,将为进一步的 miRNA 研究提供新的方法。而随着 miRNA 研究的深入,表观遗传学也将随着发展。两者的交互发展必将为临床治疗相关疾病提供新的思路,因而其研究具有广阔前景。

5 MiR-203 的上下游调控机制

目前关于 miR-203 的调控机制中重要的因子主要有以下几个:

(1)P63

转录因子 P63 是 P53 家族中的一员,一直以来,P63 被认为是维持细胞“干性”的重要因子。而 miR-203 直接作用于 P63 3'UTR 区域,抑制 P63 的表达而产生调控作用^[17]。

P63 在表皮基底层具有高度增殖能力和分化潜能的细胞中高度表达,而缺失 P63 的小鼠表皮或鳞状上皮及皮肤附属器官是缺失的^[4]。Yi R 等^[5]和 Lena AM 等^[4]都证实,用钙离子诱导小鼠角朊细胞分化,细胞中 miR-203 的表达上调,而 P63 的表达显著下降。Wei T 等^[7]的 miR-203 原位杂交结果显示,人胚胎皮肤在 14 周时难以检测到 miR-203,在 17 周时表达非常明显,以表皮基底上层细胞表达最为明显,而 P63 和 SOCS-3 优势表达于基底细胞层。分化标志物 involucrin 和 filaggrin 与 miR-203 的表达分布类似。Yuan Y 等^[17]发现 miR-203 可以明显抑制食管鳞状细胞癌细胞增殖,而抑制 P63 可以达到相同效果。在 miR-203 抑制 P63 后的细胞内重新表达 P63 可以明显缓解 miR-203 导致的增殖抑制。因而认为,P63 是 miR-203 的一

个重要靶点。

有研究表明 P63 对增殖的影响是 P53 决定的^[30]。在人和小鼠 P63 缺失的角朊细胞中,P63 缺失导致的表皮增殖障碍可以通过抑制 P53 解决。Lena AM^[4]等也认为,miR-203 的调控并非是 P63 水平下降的唯一途径,泛素 E3 连接酶也参与了 P63 的调控。这说明 miR-203 对 P63 的抑制复杂的,其中有其他因子的参与,而 P53 显然是重要的一个。

(2)SOCS-3

细胞因子通路抑制因子-3(Suppressor of Cytokine Signaling-3,SOCS-3)是 JAK/STAT(Signal Transducer and Activator of Transcription)通路的负性调节因子。JAK/STAT 通路广泛参与细胞增殖、分化、炎症反应以及免疫调节等过程,是众多细胞因子信号转导的重要途径。研究发现,miR-203 通过转录后水平的调节对 SOCS-3 起抑制作用^[40]。

在 E14 天 miR-203 缺失的基底层细胞中,同 P63 一样,SOCS-3 已经出现。为了确认 SOCS-3 是否为 miR-203 的靶因子,转染 miR-203 与随机对照 miRNA 的细胞比较,结果显示 SOCS-3 的荧光素酶活性显著下降。而改变 SOCS-3 的 3'UTR 的 miR-203 结合序列之后,miR-203 对 SOCS-3 抑制作用消失^[41]。Moffatt 等^[42]也发现,龈紫单胞菌感染牙龈表皮细胞后,miR-203 的表达升高 4 倍,伴随有 SOCS-3 表达水平下降 5 倍以上;用 RNAi 技术抑制 miR-203 后,SOCS-3 的表达下降被完全逆转,SOCS-3 下游 STAT3 的激活也随之下降,miR-203 与 SOCS-3 的 3'UTR 的结合也被再次证实。在银屑病患者的皮损中,miR-203 高表达,伴随有 SOCS-3 的低表达^[43]。因而可以认为 SOCS-3 是 miR-203 的一个直接作用靶点。

但 Lena AM 等^[4]认为,即使生物信息学的序列比对证实 SOCS-3 有可能是 miR-203 的靶因子,但 SOCS-3 不一定是 miR-203 的靶点。他们发现原代培养的小鼠角朊细胞中,SOCS-3 的表达和 miR-203 一样,在分化开始时有所上升。腺病毒转染 miR-203 进入小鼠角朊细胞中之后,SOCS-3 的表达量有轻微的上升。从而推测,SOCS-3 不是 miR-203 的直接靶点,产生这一矛盾结果的原因尚不清楚。

(3)上游调控因子

TPA、维生素 D3、钙离子是诱导细胞分化的因素,钙离子又被认为是最佳的分化诱导因子,他们都能诱导 miR-203 的表达。Wei T^[40]等在人原代角朊细胞中的研究发现,miR-203 是钙离子诱导分化完成的细胞中表达最丰富的 miRNA 之一,而高钙浓度(1.5mM)相比低钙浓度(0.06mM),miR-203 的表达量提高了 8 倍以上。TPA 诱导 miR-203 表达升高在其处理后 4 小时出现,在 24 和 48 小时以后更为强烈。维生素 D3 的效果只存在于 24 和 48 小时以后。

蛋白激酶 C(PKC)的激活被认为是分化诱导 miR-203 表达所必需的^[12,45]。TPA 处理的细胞 miR-203 表达上升,但是 PKC 抑制剂 GF109203X 处理后,TPA 诱导的 miR-203 的表达上升被明显抑制,甚至其表达量出现下降^[8,40]。另一种 PKC 抑制剂 Ro31-8220 具有相似作用^[8,40]。

PKC 下游因子 AP-1,包括了 c-Jun 和 JunB。c-Jun 可以促进细胞增殖而抑制分化,而 JunB 则起相反作用。c-Jun 过表达的角朊细胞中,miR-203 表达受抑。HaCat-JunBΔN 细胞系中,

miR-203 的表达受到抑制。即 c-Jun 是 miR-203 的负性调节因子,而 JunB 作为调节因子起作用的是正性。这说明 AP-1 参与了 miR-203 表达的调控^[40]。

EGF(epidermal growth factor)和 KGF(keratinocyte growth factor)可以抑制角朊细胞中 miR-203 的表达^[40]。KGF 处理 24 小时,miR-203 的表达量下降 2.4 倍以上,而 EGF 处理 24 小时,miR-203 表达量下降了 1.8 倍。48 小时以后,抑制更为严重,miR-203 表达量的分别下降 8.1 和 7.1 倍。

(4)其他

体外培养的细胞密度对 miR-203 的表达也有影响。单层培养的角朊细胞中,miR-203 已经出现了相对高水平的表达,随着细胞密度的增加,细胞开始分层生长,miR-203 的表达量也随之增长 10 倍以上。有研究显示,CKAP2、LASP1、BIRC5、WASF1、ASAP1、RUNX2 是 miR-203 的靶基因,参与细胞的间质-上皮转化^[44]。STAT1 转录本的 3'-UTR 有 8 个碱基与 miR-203 的种子序列完美匹配,提示 STAT1 的表达可能直接受 miR-203 调控^[29]。三磷酸腺苷结合盒转运体基因(ATP-binding cassette transporter gene ABCG)与真核起始因子 eIF2a、eIF5 结合,在脊椎动物翻译的起始过程中发挥重要作用。而 ABCG 编码 ABCE1,ABCE1 在黑色素瘤等恶性肿瘤和耐药肿瘤细胞中高表达。ABCE1 拮抗剂可以有效抑制人肿瘤细胞的生长。Furuta M 等证实 ABCE1 可能是 miR-203 的一个新靶基因,miR-203 通过沉默而激活 ABCE1 蛋白,参与肝细胞癌的发生^[45]。

6 展望

MiRNA 是目前生命科学领域里的研究热点。随着研究的深入,miR-203 作为一种上皮组织特异性表达的 miRNA,其参与上皮组织生理、病理活动的证据将会被不断发现。MiR-203 已知的诱导分化、促进凋亡、抑癌等作用将被越来越多的证据证实,其在皮肤损伤修复、上皮组织疾病中的具体作用等都将进一步阐明。

目前的研究成果提示,干预 miR-203 表达有望成为临床治疗相关疾病的新策略。随着表观遗传学的发展,其与 miR-203 的交互作用将为临床治疗相关疾病提供新的思路,因而相关研究具有广阔前景。MiR-203 作为一种抑癌因子,在上皮组织肿瘤的诊断、分型、治疗以及预后评价中也将发挥显著作用。

参考文献(References)

- [1] J Banerjee, Y C Chan and C K Sen. MicroRNAs in skin and wound healing[J]. *Physiological Genomics*, 2010, 43(10):543-556
- [2] F Sato, S Tsuchiya, S J Meltzer, et al. MicroRNAs and epigenetics[J]. *Febs Journal*, 2011, 278(10):1598-1609
- [3] M Sand, T Gambichler, D Sand, et al. MicroRNAs and the skin: Tiny players in the body's largest organ[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2009, 53(3):169-175
- [4] A M Lena, R Shalom-Feuerstein, P Rivetti di Val Cervo, et al. miR-203 represses 'stemness' by repressing DeltaNp63 [J]. *Cell Death Differ*, 2008, 15(7):1187-1195
- [5] R Yi, M N Poy, M Stoffel, et al. A skin microRNA promotes differentiation by repressing 'stemness'[J]. *Nature*, 2008, 452(7184):225-229
- [6] T Wei, K Orfanidis, N Xu, et al. The expression of microRNA-203 during human skin morphogenesis [J]. *Exp Dermatol*, 2010, 19 (9): 854-856
- [7] X Nissan, J A Denis, M Saidani, et al. miR-203 modulates epithelial differentiation of human embryonic stem cells towards epidermal stratification[J]. *Dev Biol*, 2011, 356(2):506-515
- [8] E Sonkoly, E P Lorie, H Torma, et al. Protein kinase C and AP-1-dependent upregulation of miR-203 is required for keratinocyte differentiation[C]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129: S56-S56
- [9] M J Bueno, I Pérez de Castro, M Gómez de Cedrón, et al. Genetic and Epigenetic Silencing of MicroRNA-203 Enhances ABL1 and BCR-ABL1 Oncogene Expression [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13 (6): 496-506
- [10] E A Mathe, G H Nguyen, E D Bowman, et al. MicroRNA expression in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus: associations with survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(19):6192-6200
- [11] X Y Wang, T Yu, R G Gong, et al. The expression profile of microRNAs in a model of 7, 12-dimethyl-benz[a] anthracene-induced oral carcinogenesis in Syrian hamster[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2009, 28. DOI: 10.1186/1756-9966-28-64
- [12] M Guled, L Lahti, P M Lindholm, et al. CDKN2A, NF2, and JUN are dysregulated among other genes by miRNAs in malignant mesothelioma-A miRNA microarray analysis[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48(7): 615-623
- [13] J Inazawa, M Furuta, K I Kozaki, et al. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(5):766-776
- [14] J Bo, G Yang, K Huo, et al. microRNA-203 suppresses bladder cancer development by repressing bcl-w expression[J]. *Febs Journal*, 2011, 278(5):786-792
- [15] K Y Wong, D Y Jin, R Liang, et al. Epigenetic silencing of miR-203 is a disease initiation event of multiple myeloma[C]. *Ejc Supplements*, 2010, 8(5):171-171
- [16] S Saini, S Majid, S Yamamura, et al. Regulatory Role of mir-203 in Prostate Cancer Progression and Metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(16):5287-5298
- [17] Y Yuan, Z Y Zeng, X H Liu, et al. MicroRNA-203 inhibits cell proliferation by repressing DeltaNp63 expression in human esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Bmc Cancer*, 2011, 11, 57.DOI: 10.1186/1471-2407-11-57
- [18] T Brabletz, U Wellner, J Schubert, et al. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs[J]. *Nature Cell Biology*, 2009, 11(12):1487-U236
- [19] A Muller, V J Craig, S B Cogliatti, et al. Epigenetic Silencing of MicroRNA-203 Dysregulates ABL1 Expression and Drives Helicobacter-Associated Gastric Lymphomagenesis[J]. *Cancer Research*, 2011, 71 (10):3616-3624
- [20] J Li, Y Chen, J Zhao, et al. miR-203 reverses chemoresistance in p53-mutated colon cancer cells through downregulation of Akt2 expression[J]. *Cancer Letters*, 2011, 304(1):52-59
- [21] S Saini, S Arora, S Majid, et al. Curcumin Modulates MicroRNA-203-Mediated Regulation of the Src-Akt Axis in Bladder Cancer[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4(10):1698-1709
- [22] A J Schetter, S Y Leung, J J Sohn, et al. MicroRNA expression profil-

- es associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma[J]. JAMA, 2008, 299(4):425-436
- [23] R K Yantiss, M Goodarzi, X K Zhou, et al. Clinical, pathologic, and molecular features of early-onset colorectal carcinoma[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(4):572-582
- [24] N Ikenaga, K Ohuchida, K Mizumoto, et al. MicroRNA-203 Expression as a New Prognostic Marker of Pancreatic Adenocarcinoma[J]. Annals of Surgical Oncology, 2010, 17(12):3120-3128
- [25] T Greither, L F Grochola, A Udelnow, et al. Elevated expression of microRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumors is associated with poorer survival[J]. Int J Cancer, 2010, 126(1):73-80
- [26] C M Croce, M V Iorio, R Visone, et al. MicroRNA signatures in human ovarian cancer[J]. Cancer Research, 2007, 67(18):8699-8707
- [27] U Ralfkiaer, P H Hagedorn, N Bangsgaard, et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) [J]. Blood, 2011, DOI: 10.1182/blood-2011-06-358382
- [28] C S Chim, K Y Wong, C Y Leung, et al. Epigenetic inactivation of the hsa-miR-203 in haematological malignancies [J]. J Cell Mol Med, 2011.DOI : 10.1111/j.1582-4934.2011.01274.x
- [29] D Greco, N Kivi, K Qian, et al. Human Papillomavirus 16 E5 Modulates the Expression of Host MicroRNAs [J]. PLoS One, 2011, 6, (7):e21646.DOI : 10.1371/journal.pone.0021646
- [30] D J McKenna, S S McDade, D Patel, et al. MicroRNA 203 expression in keratinocytes is dependent on regulation of p53 levels by E6[J]. Journal of Virology, 2010, 84(20):10644-10652
- [31] L A Laimins and M Melar-New. Human Papillomaviruses Modulate Expression of MicroRNA 203 upon Epithelial Differentiation to Control Levels of p63 Proteins [J]. Journal of Virology, 2010, 84(10):5212-5221
- [32] X Gu, E Nylander, P J Coates, et al. Effect of Narrow-band Ultraviolet B Phototherapy on p63 and MicroRNA (miR-21 and miR-125b) Expression in Psoriatic Epidermis [J]. Acta Derm Venereol, 2011, 91(4):392-397
- [33] E Sonkoly, M Stahle and A Pivarcsi. MicroRNAs: novel regulators in skin inflammation[J]. Clin Exp Dermatol, 2008, 33(3):312-315
- [34] E Sonkoly, T Wei, M Stahle, et al. Mir-203, a skin-specific microRNA, is upregulated in psoriasis and regulated by keratinocyte differentiation[C]. J Invest Dermatol, 2008, 128:S21-S21
- [35] M Dkhil, A A Abdel-Baki, D Delic, et al. Eimeria papillata: upregulation of specific miRNA-species in the mouse jejunum[J]. Exp Parasitol, 2011, 127(2):581-586
- [36] J Inazawa, K I Kozaki, I Imoto, et al. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer[J]. Cancer Research, 2008, 68(7):2094-2105
- [37] V J Craig, S B Cogliatti, H Rehrauer, et al. Epigenetic silencing of microRNA-203 dysregulates ABL1 expression and drives Helicobacter-associated gastric lymphomagenesis [J]. Cancer Res, 2011, 71(10):3616-3624
- [38] A Botezatu, C D Goia-Rusanu, I V Iancu, et al. Quantitative analysis of the relationship between microRNA124a, -34b and -203 gene methylation and cervical oncogenesis [J]. Mol Med Report, 2011, 4(1):121-128
- [39] X Chen, H Hu, X Guan, et al. CpG island methylation status of miRNAs in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Cancer, 2011. DOI : 10.1002/ijc. 26171
- [40] E Sonkoly, T L Wei, E P Lorie, et al. Protein Kinase C-Dependent Upregulation of miR-203 Induces the Differentiation of Human Keratinocytes[J]. J Invest Dermatol, 2010, 130(1):124-134
- [41] T Wei, K Orfanidis, N Xu, et al. The expression of microRNA-203 during human skin morphogenesis[J]. Experimental Dermatology, 2010, 19(9):854-856
- [42] C E Moffatt and R J Lamont. Porphyromonas gingivalis Induction of MicroRNA-203 Expression Controls Suppressor of Cytokine Signaling 3 in Gingival Epithelial Cells [J]. Infection and Immunity, 2011, 79(7):2632-2637
- [43] E Sonkoly, T Wei, P C Janson, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of Psoriasis[J]? PLoS One, 2007, 2, (7):e610.DOI: 10.1371/journal.pone.0000610
- [44] G Viticchie, A M Lena, A Latina, et al. MiR-203 controls proliferation, migration and invasive potential of prostate cancer cell lines[J]. Cell Cycle, 2011, 10(7):1121-1131
- [45] M Furuta, K I Kozaki, S Tanaka, et al. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2010, 31(5):766-776