

MicroRNAs-126(miR-126)的生物学功能*

杨 东 张 红[△]

(哈尔滨医科大学 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要 MicroRNAs(MiRNAs)负向调控基因的表达,在细胞分化和细胞功能调节中起着重要作用,且涉及血管新生。应用克隆和测序方法,检测出 miR-126 在人内皮细胞高度表达。MiR-126 与许多肿瘤关系密切,miR-126 通过信号传导通路负向调控肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,并且抑制肿瘤生长延长患者存活率。相反的,在某些肿瘤中 miR-126 也可通过促进肿瘤细胞血管生长加速肿瘤进展,可能是未来作为相关肿瘤治疗的手段之一。本文就 miR-126 在生理进程和病理进程的表达式及其作用进行综述。

关键词 miR-126 血管新生 肿瘤

中图分类号 R34 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)14-2773-05

The Biological Function of MicroRNAs-126(miR-126)*

YANG Dong, ZHANG Hong[△]

(Harbin Medical University, Harbin, 150081, China)

ABSTRACT: MicroRNAs(MiRNAs) are negative regulators of gene expression that play a key role in cell-type specific differentiation and modulation of cell function. Some miRNAs have been proposed to be involved in neovascularization, such as miR-126, which has been proved to be specifically and highly expressed in human endothelial cells (EC). MiR-126 is relevant in many tumors and miR-126 have been reported to impair cancer progression through signaling pathways that control tumor cell proliferation, migration, invasion, and survival; Conversely, miR-126 may have a supportive role in the progression of cancer as well, which might be mediated by the promotion of blood vessel growth, and miR-126 may be a novel therapeutic target for relevant diseases. We will summarize the current knowledge of miR-126 for physiological processes and pathological processes here.

Key words: MiR-126; Neovascularization; Tumor

Chinese Library Classification(CLC): R34 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)14-2773-05

自 1993 年 Lee 等^[1]首先报道调控胚胎后期发育的小分子非编码 RNA-lin4 以来,随后在人类、果蝇、植物等多种不同的生物体内又发现了数百种相似的小分子 RNA,被统称为 MiRNAs。MiRNAs 调控基因表达,并参与细胞生长、细胞凋亡、组织生长、组织形态形成和肿瘤生长等多种生物进程的调控。MiR-126 在人体内皮细胞高度表达,而且和许多肿瘤密切相关,并可能是未来作为相关肿瘤的治疗手段之一。本文就近年来有关 miR-126 的研究进展进行综述。

1 MiRNAs 的生物合成

MiRNAs 是小分子、非编码、高度保守 RNA,长度为 18-24 个核苷酸。MiRNAs 的主要功能是通过与同源靶信使 RNAs 的 3' 非编码区(3'UTR)结合,对基因进行转录后的调控。大多数已知的 miRNAs 序列位于 RNA 内含子内,其表达与宿主基因编码的信使 RNA 的转录相平行。而少数 miRNAs 则起源于 RNA 外含子或者非编码的 RNA 区域^[2]。近来,有报道指出作为内含子的 miRNAs 内含有对宿主基因进行转录调控的上游调节元件^[3]。

MiRNAs 经过 RNA 聚合酶 Ⅱ 复合物催化,转录后 5' 端加

帽,3' 端加多聚 A 尾,而后剪接修饰,形成一个初级的 miRNAs 转录物(pri-miRNAs),pri-miRNAs 含有标志性发夹结构^[4]。在细胞核中,RNA 聚合酶 Ⅱ-Drosha 和其辅助因子 DGCR8 把 pri-miRNAs 加工成 70-100 碱基长度的 pre-miRNAs 结构^[5],pre-miRNAs 则通过 Exportin-5 核孔复合体输出到细胞浆中^[6]。随后,RNA 聚合酶 Ⅲ-Dicer 在细胞浆中生成一个短的双链 RNA^[7],包括一个前导链 miRNA 和他的互补链 miRNA 序列(即 miR/miR*),双链 miRNAs 通过解螺旋酶进行解旋成为单链 miRNA^[8],其中一个单链 miRNA 一般会自行退化^[9]。而 miR-126/miR-126* 这对互补的 miRNAs 则不会发生退化,且很稳定并发挥各自特有的生物学功能^[10]。

2 MiR-126 的生物学功能

2.1 MiR-126 的序列

MiR-126 的成熟体是发挥生物学功能的重要片段,miRBase 于 2010 年公布了 15 种动物 miR-126 的成熟体序列,并标记出在整个序列中的位置。其中小鼠和野马分为两个亚型:miR-126-5p,cauuauuacuuuugguacgcg;miR-126-3p,ucguaccgu-gaguaauaagcg,人和大鼠等的序列为 ucguaccgugaguaauaagcg。

* 基金项目 教育部科学研究重点项目(210062),中国博士后基金(20080440907),黑龙江省政府博士后基金(LRB-0-305)

作者简介 杨东(1981-),男,硕士研究生,主要研究方向 MicroRNAs 的生物调控机制,电话:13796631997 E-mail: dxyangdong@hotmail.com

[△]通讯作者 张红 E-mail: dr.hzhang2007@hotmail.com

(收稿日期 2011-11-05 接受日期 2011-11-30)

2.2 MiR-126 与血管新生

Harris等^[11]在研究内皮细胞功能时,首次阐述了 miR-126 的表达。miR-126 主要在内皮细胞(如人脐静脉血管内皮细胞)中表达,在肺脏、心脏和肝脏等血管高度丰富的组织中,miR-126 的表达水平也很高^[11,12]。在哺乳动物,miR-126 起源于 EGFL-7 基因的前体结构,miR-126 和其宿主基因 EGFL7 的转录被转录因子 Ets1 调控^[13]。EGFL-7 是一种分泌蛋白,调控新生血管内皮芽细胞的移动和定位^[14]。miR-126 调控内皮细胞特定的基因表达^[15]。1) MiR-126 可以下调血管细胞粘附分子 1 (VCAM-1)。VCAM-1 通过对内皮细胞受体 $\alpha_4\beta_1$ 进行整合,进而干预肿瘤坏死因子诱导的白细胞与血管内皮的粘附^[11]。2) MiR-126 可以调控血管生长。MiR-126 -/- 小鼠因为全身严重水肿、出血和血管破裂,40-50% 会死于胚胎期^[16,17]。3) MiR-126 还在缺血引起的血管新生过程中发挥重要的调控作用。Kuhnert 等^[17]发现当 miR-126 表达减少时,继发性颅内血管受损后的新生血管生成延迟;Van Solingen 等^[18]通过研究发现转染 miR-126 可减少缺血肌肉的新生微血管数量。通过对 miR-126 靶基因进行深入的分析,结果发现 miR-126 调控的靶基因主要是 Sprouty 相关蛋白 1 (Sprouty-related protein 1, SPRED1), SPRED1 下调 Erk 信号和 PIK3R2(phosphoinositol-3 kinase regulatory subunit 2),上调 Akt^[16,19,20]。miR-126 通过抑制 SPRED1 和 PIK3R2 的 mRNAs 水平表达,对内皮细胞的完整性进行调控^[21]。在肺癌细胞中 miR-126 直接调节血管内皮生长因子,使得肺癌细胞停留在 G1 期,因此可以减少肿瘤在活体内的生长^[21]。Yanyan Bai 等^[22]通过对缺氧诱导视网膜血管新生病变的模型鼠研究发现,miR-126 通过下调 p38 和 ERK 信号传导途径来抑制 VEGF、IGF-2 和 HIF-1 α 的高表达,同时 miR-126 在视网膜新生血管中表达显著减少。

2.3 MiR-126 与干细胞

干细胞(stem cells, SC)是一类具有自我复制能力的多潜能细胞,在一定条件下,它可以分化成多种功能细胞。SC 是一种未充分分化,尚不成熟的细胞,具有再生各种组织器官的潜在功能,医学界称为“万能细胞”。

神经干细胞是从胎儿脑组织中分离出来的,理论上讲,任何一种中枢神经系统疾病都可归结为神经干细胞功能的紊乱,神经干细胞的移植作为一种治疗手段日益引起关注。由于血-脑屏障的存在,干细胞移植到中枢神经系统后不会产生免疫排斥反应。除此之外,神经干细胞的功能还可延伸到药物检测方面,对判断药物有效性、毒性有一定的作用。Wei H^[23]等通过 Taqman 低密度芯片分析,结果发现 miR-126 在体外培养的胆碱乙酰转移酶运动神经元中呈现特异性表达,且与神经干细胞相比显著升高。

胚胎干细胞是受精卵分裂发育成囊胚时,内层细胞团的细胞,是一种高度未分化细胞,具有发育的全能性,能分化成成体动物的所有组织和器官。Kane NM^[24]等在 miRNA 与血管新生的研究中发现,人胚胎干细胞定向分化为内皮细胞,在分化时血管新生相关的线粒体 miRNA 表达增加,miR-126 尤为显著。

造血干细胞是体内各种血细胞的唯一来源,它主要存在于骨髓、外周血、脐带血中,其中外周血造血干细胞已经被应用在移植、免疫治疗和心血管再生医学中。Jin P^[25]等在 miRNA 分

群聚试验中发现造血干细胞中 miR-126 高度表达。

2.4 MiR-126 与凋亡

线粒体是细胞生命活动控制中心,它不仅是细胞呼吸链和氧化磷酸化的中心,而且是细胞凋亡调控中心。实验表明了细胞色素 C 从线粒体释放是细胞凋亡的关键步骤。释放到细胞浆的细胞色素 C 在 dATP 存在的条件下能与凋亡相关因子 1(Apaf-1)结合,使其形成多聚体,并促使 caspase-9 与其结合形成凋亡小体,caspase-9 被激活,被激活的 caspase-9 能激活其它的 caspase 如 caspase-3 等,从而诱导细胞凋亡。研究发现 miR-126 在凋亡小体含量丰富,miR-126 通过调节 CXCL12 对血管内皮细胞凋亡进行调控^[26]。Zernecke A 等^[27]经过研究发现血管内皮细胞受损时,产生凋亡小体,并触发 CXC 类趋化因子 CXCL12 的产生,而 CXCL12 受 miR-126 的调控。MiR-126 还调节胰岛素受体酪氨酸激酶活性与底物 1(Insulin receptor tyrosine kinase activity and substrate 1, IRS-1)的表达,影响细胞周期的进程,使细胞阻滞在 G0/G1 期。PicTar 程序预测 miR-126 还可以调控同源基因 Hoxa9,将 miR-126 转染到 HOXA9- 永生化骨髓细胞中,HOXA9 的表达减少,并可引起生物活性缺失^[28]。

3 MiR-126 与疾病

3.1 MiR-126 与肿瘤

实际上,每种肿瘤都有其特异性的 miRNAs 表达谱,因此可以用 miRNAs 来早期诊断肿瘤和预测其预后。内皮细胞中一组重要的 miRNAs 是 miR-126 和他的互补相似物 miR-126*,他们都起源于 EGFL-7 基因共同的前体结构,尤其在血管内皮细胞和造血干细胞中显著表达。MiR-126 和 miR-126* 在肿瘤血管新生中发挥重要的调控作用。曾有文献报道在斑马鱼^[29]和鼠^[17]中,miR-126 缺失后限制血管内皮生长因子信号而导致血管新生过程中产生严重缺陷。已有文献报道了乳腺癌、肺癌、宫颈癌、膀胱癌、前列腺癌、结肠癌、肝癌、食管癌、胃癌和白血病中 miR-126 和 miR-126* 表达水平有改变^[30,31,32,33]。

3.1.1 MiR-126 作为抑癌基因 miRNAs 的表达改变与人类癌症的形成和进展关系密切,研究发现约 50% 的 miRNAs 基因位于癌症相关的基因组区域内,miRNAs 可以作为致癌基因或肿瘤抑制基因^[34]。

迄今为止,已发现超过 50 种 miRNAs 在前列腺癌中异常表达^[35,36]。前列腺癌患者中先天缺失 miR-126*^[37]。MiR-126* 过度表达可抑制前列腺癌细胞的迁移、侵袭和 protein 表达水平^[38]。Protein 是前列腺特异性抗原^[39],有助于前列腺癌细胞的侵袭,miR-126* 主要是通过结合靶 mRNA 的 3' 非翻译区(3'UTR)抑制 protein 的翻译。

在裸鼠的原发性乳腺癌中,miR-126 通过抑制逆转录病毒的修复来降低肿瘤生长和向骨组织及肺组织的转移,原发性乳腺癌肿瘤病人的 miR-126 的缺失易导致肿瘤复发^[40]。

癌细胞生长需要致癌或抑癌的 miRNAs 异常表达,经过基因芯片和 northern blot 实验技术分析,结果显示 miR-126 在宫颈癌中表达减少^[41]。

通过 TargetScan 软件预测发现,在仓毛鼠中 mmu-miR-126 -5p 等 17 种 microRNAs 高度保守。经过基因芯片技术分析,证实仓毛鼠口腔鳞状细胞癌的癌组织中 mmu-miR-126-5p 表

达减少^[42]。

在大多数消化道肿瘤中 miR-126 表达减少。Chunguang Guo 等^[43]经过对结肠癌的研究, 结果发现 miR-126 通过调控靶基因 PI3K 信号中涉及稳定和遗传的亚单元 p85 β 来抑制肿瘤生长, 但是在结肠癌患者 miR-126 时常缺失, 这也是结肠癌发生的一个重要因素。Wong QW 等^[44]通过研究发现, 在肝细胞癌中 miR-126 表达减少。Ladeiro Y 等^[45]进一步研究, 结果发现在酒精相关性肝细胞癌中 miR-126 表达也降低。应用 qRT-PCR 实验技术分析, 显示 miR-126 在胃癌无复发患者中表达明显升高, 而复发患者的 miR-126 表达则降低^[46]。

MiR-126 在呼吸系统疾病中也发挥着重要的调控作用。MiR-126 通过抑制 T(H)2 反应性、炎症、气道高反应性和粘液分泌来减少哮喘的发作^[47]。目前, miR-126 对肺癌调控的报道很多, 通过 Target Scan 4.2 和 Pictar 软件预测, miR-126 的靶基因有 v-Crk, 而 v-Crk 有两种转录物 CRKI (NM_005206.3) 和 CRK II (NM_016823.3)。Crawford M 等^[48]通过原位杂交技术研究, 结果显示在鳞状细胞癌相邻的正常肺组织, miR-126 主要集中在内皮细胞和支气管上皮细胞, 而 Crk 主要集中在支气管上皮细胞和血管平滑肌细胞。鳞状细胞癌组织转染 miR-126 后, 应用 qRT-PCR 技术检测, 结果发现 CRK II 蛋白减少, CRKI 则没有检测到; 进一步研究发现, 在非小细胞肺癌的癌细胞中, miR-126 表达减少, 肺癌细胞株转染 miR-126 后, 其黏附、迁移和侵袭能力降低。Wang XC 等^[49]研究发现 miR-126 通过 PI3K 的 - Akt 途径对扩散的非小细胞肺癌癌细胞进行调控, 引起其凋亡。Liu B 等^[24]对肺癌细胞株进行研究, 结果发现 miR-126 表达降低, 且 miR-126 通过与 VEGF-A 的 mRNA 3'UTR 相结合, 抑制 VEGF-A 的表达。Gao W 等^[50]通过 qRT-PCR 技术研究发现原发性鳞状细胞癌患者 miR-126 表达减少, 但减少程度轻者病人预后较好。

MiR-126 在白血病患者的表达情况因病变类型不同有所不同。Zhang H 等^[51]通过基因芯片和 qRT-PCR 实验技术证实急性淋巴细胞白血病中枢神经系统复发的患者中 miR-126 表达减少, 进一步研究发现 miR-126 表达增加提示 M2 型白血病患者预后良好。经过 TargetScanS^[52], MiRanda^[53], PicTar^[54] 和 MA-MI (<http://mami.med.harvard.edu/>) 等软件分析, 选择出 12 条基因 (CRK, FBXO33, IRS1, DIP2C, GOLPH3, PHF15, PLK2, PTPN9, RGS3, SLC7A5, SPRED1 和 TOM1), 通过 qRT-PCR 实验技术分析, 结果发现 miR-126 与 PLK2 和 SPRED1 负相关, 经过荧光素酶活性技术检测, 发现 SPRED1 不是 miR-126 的真正靶点, 而 PLK2 才是 miR-126 的真正靶点, 并且 miR-126 与 PLK2 的 3'UTR 相结合^[55]。

3.1.2 MiR-126 作为致癌基因 研究发现 miR-126 并不是在所有肿瘤表达都减少, 在少数肿瘤其表达则增加。在急性髓细胞性白血病 (AML) 患者中, miR-126/126* 表达升高, 这与其启动子脱甲基作用有关, 而与基因组的扩增和位置突变无关, 进一步研究发现 miR-126/126* 抑制 AML 细胞凋亡, 能增加它的生存能力。Taqman qRT-PCR 结果显示在 30 例 AML 患者, 其中 12 例核心结合因子 (CBF)、18 例非 CBF 样本和 2 例正常单核细胞 (MNC) 样本的 9q34.3 染色体上, miR-126 表达增加。MiR-126 能增加小鼠骨髓祖细胞增生分化并且对 t(8:21) 融合

基因有协同作用^[56]。Barshack I 等^[57]通过基因芯片和 qRT-PCR 分析, 证实 hsa-miR-126 在转移性肺肿瘤中过表达, 而 hsa-miR-182 则在原发性肺肿瘤中表达增加。

3.2 MiR-126 与其他疾病

RamiRo Garzon 等^[58]通过对急性成巨核细胞白血病细胞株的研究, 结果发现 miR-126 参与巨核细胞分化且在分化过程中表达增加。Ohlsson Teague EM 等^[57]通过基因芯片技术证实子宫内异位症时 miR-126 表达增加。Zhang Z 等^[59]通过 qRT-PCR 实验发现先天性无脑畸形患者中 miR-126 表达增加。此外, 还有文献报道 miR-126 对动脉粥样硬化发挥重要的调控作用。MiR-126 通过减弱 G 蛋白信号 16 (RGS16) 调节器的靶向作用抑制鼠的动脉粥样硬化^[26,27], RGS16 促进 CXCR4 在内皮细胞的表达, CXCR4 又引起其配位体 CXCR12 的增加, 而 CXCR12 的增加则影响动脉粥样硬化斑块的稳定性。

4 展望

目前, miR-126 的研究还处在理论水平上。我们已经可以系统地鉴定 miR-126 及其靶基因, 并通过在体转染和基因沉默技术来研究 miR-126 的功能。已有大量实验数据表明 miR-126 在正常内皮细胞血管生成过程中发挥着重要的调控作用, 但是在肿瘤和缺血缺氧引起的新生血管的血管内皮细胞中, miR-126 在基因表达、细胞表型和功能特性上都异于正常组织的血管内皮细胞^[59]。Coen van Solingen 等^[60]通过实验证实 miR-126 在缺血引起的血管新生中有促进作用。Zampetaki A 等^[61]研究表明糖尿病患者血清 miR-126 显著减少, 且影响外周血管信号。视网膜和脉络膜新生血管引起的病变是主要的不可逆性致盲眼病, 已有文献报道 miR-126 在视网膜缺氧引起的新生血管中表达显著减低^[24], 转染 miR-126 可以减少缺血诱导的新生血管的生成^[18], 这些研究提示 miR-126 未来可以成为血管性疾病治疗的新靶点。

参考文献 (References)

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. Elegans heterochronic gene lin24 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin214 [J]. Cell, 1993, 75 (5): 843-854
- [2] Antony Rodriguez, Sam Griffiths Jones, Jennifer L Ashurst, et al. Identification of Mammalian microRNA Host Genes and Transcription Units [J]. Genome Res, 2004, 14(10a): 1902-1910
- [3] Alex Mas Montey, Ryan M Spengler, Ji Wan, et al. Structure and activity of putative intronic miRNA promoters [J]. RNA, 2010, 16(3): 495-505
- [4] Yoontae Lee, Kipyong Jeon, Jun Tae Lee, et al. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization [J]. EMBO, 2002, 21(17): 4663-4670
- [5] Jinju Han, Yoontae Lee, Kyu-Hyun Yeom, et al. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing [J]. Genes Dev, 2004, 18 (24): 3016-3027
- [6] Rui Yi, Yi Qin, Ian G. Macara, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs [J]. Genes Dev, 2003, 17(24): 3011-3016
- [7] Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, et al. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference [J]. Nature,

- 2001, 409(6818):363-366
- [8] Hammond SM, Bernstein E, Beach D, et al. An RNA-directed nuclea-se mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells[J]. *Nature*, 2000, 404(6775):293-296
- [9] Martinez J, Patkaniowska A, Urlaub H, et al. Single-stranded antisense siRNAs guide target RNA cleavage in RNAi[J]. *Cell*, 2002, 110(5):563-574
- [10] Meister J, Schmidt MH. MiR-126 and miR-126*: new players in cancer[J]. *Scientific World Journal*, 2010, 10:2090-2100
- [11] Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(5): 1516-1521
- [12] Parker LH, Schmidt M, Jin SW, et al. The endothelial-cell-derived secreted factor Egf17 regulates vascular tube formation [J]. *Nature*, 2004, 428(6984): 754-758
- [13] Lelievre E, Lionneton F, Soncin F, et al. The Ets family contains transcriptional activators and repressors involved in angiogenesis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33(4): 391-407
- [14] Musiyenko A, Bitko V, Barik S. Ectopic. Expression of miR-126*, an intronic product of the vascular endothelial EGF-like 7 gene, regulates protein translation and invasiveness of prostate cancer LNCaP cells[J]. *Mol Med (Berl)*, 2008, 86(3):313-322
- [15] Harris TA, Yamakuchi M, Kondo M, et al. Ets-1 and Ets-2 Regulate the Expression of MicroRNA-126 in Endothelial Cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(10):1990-1997
- [16] Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis[J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 261-271
- [17] Kuhnert F, Mancuso MR, Hampton J, et al. Attribution of vascular phenotypes of the murine Egf17 locus to the microRNA miR-126[J]. *Development*, 2008, 135(24): 3989-3993
- [18] Van Solingen C, Seghers L, Bijkerk R, et al. Antagomir-mediated silencing of endothelial cell specific microRNA-126 impairs ischemia-induced angiogenesis[J]. *Cell Mol Med*, 2009, 13(8A):1577-1585
- [19] Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell*, 2008, 15(2):272-284
- [20] Guo C, Sah JF, Beard L, et al. The noncoding RNA, miR-126, suppresses the growth of neoplastic cells by targeting phosphatidylinositol 3-kinase signaling and is frequently lost in colon cancers [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47(11):939-946
- [21] Liu B, Peng XC, Zheng XL, et al. MiR-126 restoration down-regulate VEGF and inhibit the growth of lung cancer cell lines in vitro and in vivo[J]. *Lung Cancer*, 2009, 66(2):169-175
- [22] Yanyan Bai, Xia Bai, Zhao-yue Wang, et al. MicroRNA-126 inhibits ischemia-induced retinal neovascularization via regulating angiogenic growth factors[J]. *Experimental and Molecular Pathology*, 2011, 91: 471-477
- [23] Wei H, Wang C, Zhang C, et al. Comparative profiling of microRNA expression between neural stem cells and motor neurons in embryonic spinal cord in rat[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2010, 28(6):545-551
- [24] Kane NM, Meloni M, Spencer HL, et al. Derivation of Endothelial Cells From Human Embryonic Stem Cells by Directed Differentiation: Analysis of MicroRNA and Angiogenesis In Vitro and In Vivo[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(7):1389-1397
- [25] Jin P, Wang E, Ren J, et al. Differentiation of two types of mobilized peripheral blood stem cells by microRNA and cDNA expression analysis[J]. *Transl Med*, 2008, 6:39
- [26] Zernecke A, Bidzhekov K, Noels H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection [J]. *Sci Signal*, 2009, 2(100):ra81
- [27] Weber C, Schober A, Zernecke A. MicroRNAs in arterial remodelling, inflammation and atherosclerosis[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(8): 950-956
- [28] Shen WF, Hu YL, Uttarwar L, et al. MicroRNA-126 regulates HOX-A9 by binding to the homeobox[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(14):4609-4619
- [29] Fish JE, Srivastava D. MicroRNAs: opening a new vein in angiogenesis research[J]. *Sci Signal*, 2009, 2(52):pe1
- [30] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis [J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(3):189-198
- [31] Feng R, Chen X, Yu Y, et al. MiR-126 functions as a tumour suppressor in human gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2010, 298(1):50-63
- [32] Cho WC, Chow AS, Au JS. Restoration of tumour suppressor hsa-miR-145 inhibits cancer cell growth in lung adenocarcinoma patients with epidermal growth factor receptor mutation [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(12):2197-2206
- [33] Saito Y, Friedman JM, Chihara Y, et al. Epigenetic therapy upregulates the tumor suppressor microRNA-126 and its host gene EGFL7 in human cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(3): 726-731
- [34] Vrba L, Jensen TJ, Garbe JC, et al. Role for DNA methylation in the regulation of miR-200c and miR-141 expression in normal and cancer cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5: e8697
- [35] Sun RP, Fu XP, Li Y, et al. Global gene expression analysis reveals reduced abundance of putative microRNA targets in human prostate tumours[J]. *BMC Genomics*, 2009, 10:93
- [36] 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, 103:2257-2261
- [37] Lee YS, Kim HK, Chung S, et al. Depletion of human micro-RNA miR-125b reveals that it is critical for the proliferation of differentiated cells but not for the down-regulation of putative targets during differentiation[J]. *Biol Chem*, 2005, 280:16635-16641
- [38] Musiyenko A, Bitko V, Barik S. Ectopic expression of miR-126*, an intronic product of the vascular endothelial EGF-like 7 gene, regulates protein translation and invasiveness of prostate cancer LNCaP cells[J]. *Mol Med*, 2008, 86: 313-322
- [39] Xu JC, Kalos M, Stolk JA, et al. Identification and characterization of protein, a novel prostate-specific protein [J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 1563-1568
- [40] Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T, et al. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2008, 451(7175):147-152
- [41] Xiaohong Wang, Shuang Tang, Shu-Yun Le, et al. Robert Aberrant Expression of Oncogenic and Tumor-Suppressive MicroRNAs in Ce-

- rvical Cancer Is Required for Cancer Cell Growth [J]. PLoS ONE, 2008, 3(7): e2557
- [42] Yu T, Wang XY, Gong RG, et al. The expression profile of microRNAs in a model of 7,12-dimethyl-benz [a] anthracene-induced oral carcinogenesis in Syrian hamster[J]. Exp Clin Cancer Res, 2009, 28:64
- [43] Chunguang Guo, Frank J Sah, Lydia Beard, et al. The noncoding RNA, miR-126, suppresses the growth of neoplastic cells by targeting phosphatidylinositol 3-kinase signaling and is frequently lost in colon cancers[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2008, 47(11):939-946
- [44] Wong QW, Lung RW, Law PT, et al. MicroRNA-223 is commonly repressed in hepatocellular carcinoma and potentiates expression of Stathmin1[J]. Gastroenterology, 2008, 135(1):257-269
- [45] Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, et al. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations[J]. Hepatology, 2008, 47(6):1955-1963
- [46] Li X, Zhang Y, Zhang Y, et al. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature[J]. Gut, 2010, 59(5):579-585
- [47] Mattes J, Collison A, Plank M, et al. Antagonism of microRNA-126 suppresses the effector function of TH2 cells and the development of allergic airways disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(44): 18704-18709
- [48] Crawford M, Brawner E, Batte K, et al. MicroRNA-126 inhibits invasion in non-small cell lung carcinoma cell lines[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 373(4):607-612
- [49] Wang XC, Du LQ, Tian LL, et al. Expression and function of miRNA in postoperative radiotherapy sensitive and resistant patients of non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2011, 72(1):92-99
- [50] Gao W, Shen H, Liu L, et al. MiR-21 overexpression in human primary squamous cell lung carcinoma is associated with poor patient prognosis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(4):557-566
- [51] Barshack I, Lithwick-Yanai G, Afek A, et al. MicroRNA expression differentiates between primary lung tumors and metastases to the lung[J]. Pathol Res Pract, 2010, 206(8):578-584
- [52] Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets[J]. Cell, 2005, 120:15-20
- [53] Krek A, Grun D, Poy MN, et al. Combinatorial microRNA target predictions[J]. Nat Genet, 2005 37(5):495-500
- [54] John B, Enright AJ, Aravin A, et al. Human MicroRNA targets[J]. PLoS Biol, 2004, 2(11):e363
- [55] Li Z, Lu J, Sun M, et al. Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(40):15535-15540
- [56] Rami Ro Garzon, Flavia Pichiorri, Tiziana Palumbo, et al. MicroRNA fingerprints during human Megakaryocytopoiesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(13):5078-5083
- [57] Ohlsson Teague EM, Van der Hoek KH, Van der Hoek MB, et al. MicroRNA-regulated pathways associated with endometriosis[J]. Mol Endocrinol, 2009, 23(2):265-275
- [58] Zhang Z, Chang H, Li Y, et al. MicroRNAs: potential regulators involved in human anencephaly [J]. Biochem Cell Biol, 2010, 42(2): 367-374
- [59] Bussolati B, Deambrosis I, Russo S, et al. Altered angiogenesis and survival in human tumor derived endothelial cells[J]. FASEB J, 2003, 17(9):1159-1161
- [60] Coen van Solingen, Leonard Seghers, Roel Bijkerk, et al. AntagomiR-mediated silencing of endothelial cell specific microRNA-126 impairs ischemia-induced angiogenesis [J]. Cell Mol Med, 2009, 13(8A): 1577-1585
- [61] Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, et al. Plasma MicroRNA Profiling Reveals Loss of Endothelial MiR-126 and Other MicroRNAs in Type 2 Diabetes[J]. Circ Res, 2010, 107(6):810-817