

与卵巢癌转移有关的 microRNA 研究进展

李泽夏 刘海玲 吕 辉 吴晓英[△]

(中南大学湘雅医学院医学超微结构学教研室 湖南 长沙 410008)

摘要 卵巢癌是女性生殖系统三大恶性肿瘤之一,其致死率居于各类妇科肿瘤之首,是严重影响妇女生命的重要疾患,卵巢癌的转移则是造成病人死亡的重要因素。近年来随着 microRNA (又称 miRNA 或微 RNA) 作为一种小分子非编码 RNA 被发现,证实 miRNA 的作用与各类肿瘤有着重要的联系,这些肿瘤包括乳腺癌、食管癌、胰腺癌、口腔癌等。近几年的研究表明,miRNA 可以影响卵巢癌的发生与发展,并与其转移也存在着紧密的关系。与卵巢癌转移有关的 miRNA 作用机制的揭示,将会为转移性卵巢癌的诊断及治疗提供新的途径。本综述在通过检索近年来最新文献的基础上,对于卵巢癌的转移机理进行了详尽的分析,并对 miRNA 在卵巢癌转移中的重要研究予以了详细的阐述。

关键词 卵巢癌 肿瘤转移 microRNAs

中图分类号 R737.31 **文献标识码** A **文章编号**:1673-6273 (2011) 14-2793-04

Research of microRNA Related to Metastasis of Ovarian Cancer

LI Ze-xia, LIU Hai-ling, LV Hui, WU Xiao-ying[△]

(Dept of Ultrastructure & Electron Microscopy, XiangYa school of medicine of Central South University, 410008, ChangSha, China)

ABSTRACT: As one of the three major malignant tumors concerning the female reproductive system, ovarian cancer's lethality is the leading cause of death from gynecologic cancers. It severely affects women's lives. The metastasis of Ovarian cancer is an important factor in causing deaths. MicroRNA's (miRNA) are a recently discovered class of Small molecule and noncoding RNA's. There is a Significant relationship between microRNAs and various types of cancer, these tumors include breast cancer, esophageal cancer, pancreatic cancer, oral cancer, etc. In recent years, some studies have shown that miRNA could have a great influence on the occurrence and development of ovarian cancer, and also on the metastasis of Ovarian cancer. If miRNA mechanism was revealed to be related to the metastasis of ovarian cancer, it would provide a new approach to the diagnosis and treatment of metastatic ovarian cancer. Based on the latest literature, this review is a detailed analysis on the metastatic mechanism of ovarian cancer and the role of miRNA within it.

Key words: Ovarian neoplasms; Neoplasm metastasis; MicroRNAs

Chinese Library Classification: R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)14-2793-04

前言

卵巢癌作为女性生殖系统的恶性肿瘤之一,往往在明确诊断时已发生机体其他部位的转移,其转移机制仍不十分清楚,而 miRNA 作为一种非编码小分子 RNA 在卵巢癌的侵袭、转移中可能起着重要的作用。miRNA 是一类全长约为 22nt 的非编码小分子的单链 RNA,它是非编码 RNA(non-coding RNA)基因的产物,在转录后和翻译水平中对靶标基因的表达发挥着重要的分子调控作用。自 1993 年在线虫中发现首个 miRNA-lin-4 以来^[1],现已发现人类 miRNA 达 1084 种(摘自 www.mirbase.org),它们参与调节机体的生长、发育、分化,一些 miRNA 在肿瘤的发生发展过程中也发挥重要作用^[2]。

1 miRNA 的合成过程和作用机制

位于宿主基因内含子或非编码区的 miRNA 基因,首先在

核内被以 RNA 聚合酶 II 为启动子的作用下被转录成命名为 pri-miRNA 的初级转录产物, pri-miRNA 与编码蛋白质的 mRNA 同样具有 5' 加帽和 3' 多聚腺苷酸尾结构的特征,而且经证实, pri-miRNA 的上游存在着 RNA 聚合酶 II 启动子序列。 pri-miRNA 在一个含有 RNA 聚合酶 III 结构域的酶 Drosha 及 DGCR8 蛋白协同的催化下,形成大小约为 70 个核苷酸的茎-环结构的 miRNA 前体,命名为 pre-miRNA。Pre-miRNA 再通过 Ran-GTP 依赖性核浆转运体 Exportin5 的保护及运输作用被转运到胞浆,被另一 RNA 聚合酶 III Dicer 及因子 TRBP 和 PACT 配合下剪切,形成不完全配对的双链 RNA,它是由 miRNA 和 miRNA* 组成的二聚体,长度约为 21-25 个核苷酸大小的成熟 miRNA 可以与由多种蛋白(包括 argonaute1、argonaute2、Dicer、TRBP、PACT 等)构成的 RISC (RNA induced silencing complex) 整合形成称为 miRISC 的沉默复合物,从而选择性的识别靶基因,这种方式高效且特异。大多数 miRNA 都具有高度保守性、时序性和组织特异性的特点。

miRNA 的发挥作用时可以有 miRISC 的形式完全或不完全与靶标基因 3' 非翻译区 (3'UTR) 结合,来调节 mRNA 翻译过程。miRNA 完全或接近与靶标基因完全互补配对时导致 mRNA 剪切,引发 mRNA 的降解,一些研究结果显示,miRNA

作者简介 李泽夏 (1986-),男,硕士,主要研究方向:上皮性卵巢癌的转移机理

△通讯作者 吴晓英,女,教授,中南大学湘雅医学院医学超微结构学教研室导师, E-mail: lliizz@sohu.com

(收稿日期 2011-01-07 接受日期 2011-01-30)

和靶标基因部分互补也能够导致 mRNA 的降解;不完全互补配对时则导致 mRNA 翻译的抑制,也有报道称某些植物的 miRNA 尽管与碱基的配对近乎完全,但是也以抑制的形式调控翻译过程。miRNA 也可通过直接作用于核糖体蛋白 mRNA 的 5'UTR 促进核糖体蛋白的合成^[3]。

2 卵巢癌的转移过程及特点

2.1 卵巢癌的转移过程

肿瘤的转移是指恶性肿瘤细胞从原发部位侵入淋巴管、血管或体腔,迁徙到其他部位,并生长成同样类型的肿瘤的一个复杂过程。肿瘤在经过癌细胞表面粘附分子的减少、癌细胞与基底膜的黏着增加、细胞外基质的降解和癌细胞迁移四个过程之后发生转移。其中的分子学机制有上皮钙黏素和基质金属蛋白酶基因的作用,也包括粘附分子 CD44、上皮型钙黏附素(E-cadherin)、细胞外基质(ECM)降解的重要作用等。

2.2 与卵巢癌转移有关的一些重要因素

卵巢癌的转移涉及许多重要因素,这些因素可作为 miRNA 研究的线索,为探索 miRNA 在卵巢癌的发展与转移过程中的作用机理提供理论依据。

多种基因对于卵巢癌的转移特性发挥着重要的调控作用。Rho 基因的三个亚家族成员(Rho A、RhoB、RhoC)可能是参与卵巢癌细胞侵袭与转移的主要因素^[4-6];MHG 基因家族成员 HMGA1 已被证实与肿瘤的转移有着复杂的关系^[7];integrin $\alpha 6$ 和 MKK4 基因的表达关系到卵巢癌的淋巴结定向高转移过程,可能与整合素各亚单位之间的调控密切相关^[8]。通过对 BRCA1、p16、IGFBP-3、ER- α 在卵巢潜在低度恶性肿瘤及转移性癌中甲基化情况的研究,发现高甲基化基因数量和疾病进展呈正相关,超过 3 个以上基因的高甲基化可致使病情进展明显加快^[9]。

基质金属蛋白酶(MMPs)是一组结构和功能相关的锌离子依赖性内肽酶,它是卵巢肿瘤浸润和转移的主要因素之一,有研究表明 MMPs 和其抑制物 TIMPs 与肿瘤的发生发展有关^[10]。有研究发现具有高侵袭活性、快速生长速率的卵巢癌细胞系 HTBOA 和 HTOA 高表达 MT-MMP-1、MMP-1 或 -2、MMP-14 的在卵巢透明细胞癌的高表达可能是其转移的主要因素之一^[11]。

卵巢癌细胞可分泌尿激酶型纤溶酶原激活剂前体(pro-uPA),与其相应受体 uPA-R 结合后转变成活性 uPA,可激活纤溶酶原,使其转化为纤溶酶,从而降解肿瘤 ECM 中的多种成分,并通过激活胶原酶降解基底膜的主要成分 IV 型胶原,促进细胞分裂及迁移^[12]。卵巢癌细胞还可产生抑制 uPA 活性的抑制剂 PAI-1,PAI-1 与 uPA/uPA-R 特异结合后形成复合物,被细胞内吞后降解,导致细胞表面蛋白水解切割活性的不均匀分布,促进细胞增殖并增强其浸润能力,使肿瘤细胞易于迁移^[13]。

血管内皮生长因子(VEGF)通过两种特异性受体(VEGFR-1 和 VEGFR-2),通过胞内信号通路,发挥作用:高浓度的 VEGF 可诱导其特异性受体基因的转录,使分布于新生血管上的受体大量增加,促进血管形成;它还可以增加组织因子的产生,激活凝血酶原和 MMP-2,从而诱导尿激酶型纤溶酶原激活

剂(uPA)、组织型纤溶酶原激活剂(tPA)、I 型纤维酶原激活物的抑制因子(即血浆酶原激活剂的抑制剂 PAI-1 和基质胶原酶)以及细胞黏附分子的表达,促使细胞外基质降解,使血管通透性增加,为肿瘤细胞的生长和新生毛细血管网的建立提供最佳基质^[10],它促进肿瘤转移的结果也被一些实验所证实^[14,15]。

侵袭性卵巢癌患者的肿瘤组织中 E-cadherin 和 β -catenin 的表达情况与正常人明显不同:在有转移的卵巢癌患者中,其原发灶肿瘤组织中 E-cadherin 和 β -catenin 的表达情况明显低于无转移的卵巢癌患者肿瘤组织中的表达,提示低水平表达 E-cadherin 和 β -catenin 的浆液性卵巢癌患者更容易发生浸润和转移,并推测低氧环境可能造成 E-cadherin 表达下降,而腹膜转移灶中的卵巢肿瘤细胞,由于具有血管形成活性解除了低氧环境,从而使得 E-cadherin 的表达水平重新升高^[16]。

除此之外,还有 CD44、MTA1 蛋白、埃兹蛋白、骨桥蛋白、HER2 / neu 蛋白等参与卵巢癌转移与侵袭的调控都已被研究所证实^[17-22]。

3 各种 miRNA 与卵巢恶性肿瘤转移的关系

3.1 miR-125a 与卵巢癌的转移

CD95 I 型与 II 型细胞是美国癌症研究所(the National Cancer Institute,NCI)药物筛选组 60 种细胞系其中两种不同基因型的超级簇(superclusters,SC)。这两种细胞的不同之处在于 CD95 凋亡的信号不同 SC1 型细胞表达上皮性基因信号,SC2 型细胞表达间质性基因信号。提示 Type I/SC1 和 TypeII/SC2 型细胞分别代表高分化和非高分化肿瘤细胞。表皮生长因子受体(EGFR)常会在卵巢癌细胞中发生变异,并过度表达,有一种观点认为 EGFR 促进卵巢癌发生发展是通过导致细胞由上皮性向间充质性的转化(epithelial-to-mesenchymal,即 EMT)实现的,而这一过程被认为是肿瘤转移中出现的现象^[23]。卵巢癌细胞中 EGFR 的表达与上皮细胞钙粘蛋白的降低有一定的相关性,且 EGFR 的激活会导致基质金属蛋白酶的激活。AT 丰富结合域 3B (ARID3B) 基因对于间质细胞的发育十分重要,它的缺失对胚胎阶段细胞的影响是致命性的,推断 ARID3B 基因可能是细胞进行序列校正强有力的靶点。

Karen D 等^[24]通过分析 DNA 1000 bp 上游的 miR-125a、miR-125b、miR-99a 和 miR-100 基因区域,显示 miR-125a 基因区包含了 5 个 PEA3 结合位点,把它作为 EGFR 调节的一个因素。通过比较与 miR-125b、miR-99a、miR-100 基因区域,而选用 miRNA-125a 作为研究对象。把 pre-miR-125a 克隆入 pSilencer 载体中转染两种侵袭性不同的细胞系 OVCA433 和 DOV13 中,并检测 PEA3 的活动及 miR-125a、ARID3B 的表达水平,得出 miRNA-125a 的过表达可导致细胞由上皮性向间充质转化的结论,并推测 miRNA-125a 可能是一种肿瘤对于其转移特性进行调节的途径。

3.2 let-7 与卵巢癌的转移

哺乳动物胚胎发育后期会产生 let-7/miR-98 家族成员 10-15 以抑制胚胎基因的表达,而这些基因在成人组织中是不表达的。let-7 的靶位包括 RAS、c-myc 和 HMGA2 基因。它们在人类肿瘤中常常下调,提示在癌症中 let-7 的胚胎性的靶位

基因表达可能上调。卵巢癌细胞高 HMGA2 和低 let-7 表达的卵巢癌病人比卵巢癌细胞低 HMGA2 和高 let-7 表达的卵巢癌病人有更低的生存率。

Sun-Mi Park 等^[25]在研究人及鼠卵巢癌细胞的 let-7 和 HMGA2 表达情况之后,证明两者在卵巢癌发展过程中的表达呈负相关 HMGA2 的表达在肿瘤转移前的发展过程中会上调,而 let-7 的表达会下调,并认为 HMGA2 基因可能是 let-7 的一个直接的靶位。

3.3 miR-34 家族与卵巢癌的转移

Corney DC 等^[26]对 83 例卵巢癌病人和 6 例正常人的卵巢病理样本进行了 miRNA 表达的检测,并通过与卵巢癌的分型分期相结合,发现卵巢癌病理标本的 miR-34 家族的表达比正常低,卵巢癌 IV 期比卵巢癌 III 期在 miR-34b* 和 miR-34c 的表达上有明显的下降,进一步通过实验证实抑癌基因 P53 产物可以反式激活 miRNA-34 家族成员,而 miR-34 家族可以下调原癌基因 MET 的表达水平,进而抑制卵巢癌的侵袭与转移,并推测 miR-34 家族成员对于卵巢癌发展侵袭起着重要的作用。

3.4 miRNA-20a 与卵巢癌的转移

miR-20a(与 miR-17-5p)属于 miR-17-92 基因簇家族,位于鼠 13 号染色体上,具有调控细胞增殖的功能。这个基因簇的异常表达会引起人类和小鼠肿瘤。敲除小鼠 miR-17-92 基因簇会引起心脏、肺和 B 细胞的发育缺陷,从而导致新生小鼠死亡。同时,miR-20a 通过与靶基因 e2f1 与 p21 / cdkn1a 作用调节细胞周期。生物芯片技术证实 miR-20a 在卵巢癌细胞中是高表达的。韩喆,刘艳坤等^[27]在卵巢癌细胞系 OVCAR3 中转染 miR-20a 的反义寡核苷酸和小干扰 RNA 封闭及过表达 miR-20a,使用软琼脂集落形成实验以检测细胞的增殖能力,并用 transwell 侵袭实验检测细胞的转移能力,得出 miR-20a 能够促进卵巢癌细胞 OVCAR3 的转移的结论。

淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein,APP) 被认为是导致阿尔茨海默氏病的一种重要的因素,而近年的研究显示 APP 基因在肿瘤细胞的信号及基因转录方面起着复杂的作用。Xingxing Fan 等^[28]人通过最近的研究显示 miR-20a 可直接作用于 APP 基因,进而抑制 APP 基因的表达,促进卵巢癌细胞 OVCAR3 的增殖和转移。

4 结论

现已发现与多种肿瘤转移有关的 miRNA。如 miR-17、miR-29a、miR-31、miR-145 等的表达可抑制乳腺癌的侵袭转移^[29-32]; miR-200、miR-373、miR-520c、miR-21、miR-193b 等的表达可促进乳腺癌的侵袭转移^[33-36]。miR-211 的水平升高可促进口腔癌的转移^[37]。miR-122 的缺失可导致肝癌细胞获得转移特性^[38]; miR-34a 可通过下调 c-Met 的表达抑制干细胞癌的侵袭性^[39]。miRNA-21 作用于靶基因 PDCD4,在转录水平对食管鳞状癌细胞的侵袭性进行调节^[40]。miRNA-138 可能对头颈部鳞状癌细胞系的转移起抑制作用^[41]。EP300 可作用于 miR-194, miR-200b, miR-200c 和 miR-429 的靶位,对胰腺导管腺癌的转移有抑制作用^[42],等等。

目前,由于科研人员对卵巢癌转移的机制还知之甚少,加

上 miRNA 研究方法的限制,关于卵巢癌转移方面 miRNA 的研究相对较少,但随着相关机制逐渐被人们所揭开,卵巢癌转移的 miRNA 作用机制也会随之被更加重视,这也将为卵巢癌的早期确诊和治疗提供更加全面的线索。

参考文献 (References)

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 1993, 75: 843-854
- [2] Lu J, Gad G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers [J]. Nature, 2005, 435: 834-838
- [3] Tsai NP, Lin YL, Wei LN. MicroRNA mir-346 targets the 5'-untranslated region of receptor-interacting protein 140 (RIP140) mRNA and up-regulates its protein expression [J]. Biochem J, 2009, 424: 411-418
- [4] 李娟. RhoA 与上皮性卵巢癌细胞侵袭转移能力的相关性研究 [D]. 2008
Li Juan. Expression of rhoA protein in the epithelial ovarian cells and the correlation of rhoA with ovarian cancer metastasis [D]. 2008
- [5] 潘颖, 王英坚, 刘俊宝, 等. RhoC 沉默抑制卵巢癌细胞的生长及转移 [J]. 中国免疫学杂志, 2009, 5: 425-429
Pan Ying, Wang Ying-Jian, Liu Jun-Bao, et al. RhoC miRNA inhibits the movement and invasiveness of ovarian cancer SKOV3 cells [J]. Chinese Journal of Immunology, 2009, 5: 425-429
- [6] 乔锋利, 潘颖, 王英坚, 等. RhoC 与 MMP2 在卵巢癌侵袭与转移中的相互作用 [J]. 中国实验诊断学, 2009, 13: 919-923
Qiao Feng-Li, Pan Ying, Wang Ying-Jian, et al. Interaction between RhoC and MMP2 during the invasion and transmission of the ovarian cancer [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2009, 13: 919-923
- [7] 柳英兰, 郑建华. HMGA1 基因小分子 RNAi 对卵巢癌转移抑制的实验研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17: 1629-1632
Liu Ying-lan, Zheng Jian-hua. Inhibitory effects of high mobility group A1 small interference RNA on metastasis of ovary carcinoma cells, 2009, 17: 1629-1632
- [8] 王菁, 黎丹戎, 李力. integrin α 6 和 MKK4 基因在卵巢癌不同淋巴结转移能力细胞系中的表达及其意义 [J]. 广西医科大学学报, 2009, 26: 165-169
Wang Jing, Li Danrong, Li Li. The expression and significance of integrin A6 and MKK4 in ovarian carcinoma cell lines with different lymphatic metastasis [J]. Journal of Guangxi medical university, 2009, 26: 165-169
- [9] Wiley A, Katsaros D, Chen H, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in malignant ovarian tumors and in ovarian tumors with low malignant potential [J]. Cancer, 2006, 107: 299-308
- [10] Murthi P, Barker G, Nowell CJ, et al. Plasminogen fragmentation and increased production of extracellular matrix-degrading proteinases are associated with serous epithelial ovarian cancer progression [J]. Gynecol Oncol, 2004, 92: 80-88
- [11] Adley BP, Gleason KJ, Yang XJ, et al. Expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MMP-14) in epithelial ovarian cancer: high level expression in clear cell carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2009, 112: 319-324
- [12] Czekay RP, Aertgeerts K, Curriden SA, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 detaches cells from extracellular matrices by inactivating integrins [J]. J Cell Biol, 2003, 160: 781-791

- [13] Hapke S, Kessler H, Arroyo de Prada N, et al. Integrin alpha(v)beta (3)/vitronectin interaction affects expression of the urokinase system in human ovarian cancer cells [J]. J Biol Chem, 2001, 276: 26340-26348
- [14] Wang J.Y. et al. Functional significance of VEGF-a in human ovarian carcinoma: role in vasculogenic mimicry [J]. Cancer Biol Ther, 2008, 7:758-766
- [15] 李海霞, 马晓艳, 刘超, 等. Vegf 在卵巢癌腹水形成及盆腹腔转移中作用机制的探讨[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12:1240-1243
Li Hai-xia, Ma Xiaoyan, Liu chao, et al. The discussion of the VEGF mechanism in ascites formation and peritoneal metastasis of ovarian cancer Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2008, 12:1240-1243
- [16] Stawarski P, Wagrowska-Danilewicz M, Stasikowska O, et al. Immunorexpression of beta-catenin--E-cadherin complex in primary serous ovarian tumors[J]. Pol J Pathol, 2008, 59:27-32
- [17] Murakami M, Kaul R, Robertson ES, et al. MTA1 expression is linked to ovarian cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2008, 7:1468-1470
- [18] Chen H, Hao J, Wang L, et al. Coexpression of invasive markers (uPA, CD44) and multiple drug-resistance proteins (MDR1, MRP2) is correlated with epithelial ovarian cancer progression [J]. Br J Cancer, 2009, 101:432-440
- [19] 胡雪梅, 郭钰珍, 埃兹蛋白及 CD44v6 参与卵巢癌侵袭转移的机制[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23:2124-2126
Hu Xuemei, Guo Yuzhen, et al. Study on invasion and metastasis mechanism of Ezrin and CD4v6 in epithelial ovarian neoplasm[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2008, 23:2124-2126
- [20] 李慧慧. 骨桥蛋白影响卵巢癌细胞 skov3 侵袭转移潜能的实验研究[D]. 2009
Li Huihui. Osteopontin promotes the invasiveness of human ovarian carcinoma cell line SKO[D]. 2009
- [21] 陈一喆, 赵志光, 朱雪琼, 等. HER2/neu 蛋白在上皮性卵巢癌及其转移灶的表达及意义[J]. 中国全科医学, 2009, 12:1268-1271
Chen Yizhe, Zhao Zhiguang, Zhu Xueqiong, et al. Expressions and Significance of E-cadherin and Beta-catenin in Epithelial Ovarian Carcinoma and Its Metastatic Lesions [J]. Chinese General Practice 2009, 12:1268-1271
- [22] Ponnusamy MP, Singh AP, Jain M, et al. MUC4 activates HER2 signalling and enhances the motility of human ovarian cancer cells[J]. Br J Cancer, 2008, 99:520-526
- [23] Huber MA, Kraut N, Beug H, et al. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression [J]. Curr Opin Cell Biol, 2005, 17:548-558
- [24] Cowden Dahl KD, Dahl R, Kruichak JN, et al. The epidermal growth factor receptor responsive miR-125a represses mesenchymal morphology in ovarian cancer cells[J]. Neoplasia, 2009, 11: 1208-1215
- [25] Park SM, Shell S, Radjabi AR, et al. Let-7 prevents early cancer progression by suppressing expression of the embryonic gene HMGA2 [J]. Cell Cycle, 2007, 6:2585-2590
- [26] Corney DC, Hwang CI, Matoso A, et al. Frequent downregulation of miR-34 family in human ovarian cancers [J]. Clin Cancer Res 16: 1119-1128
- [27] 韩喆, 刘艳坤, 姜洁纯, 等. miRNA-20a 促进卵巢癌细胞 OVCAR3 的转移[J]. 医学分子生物学杂志, 2009, 6: 297-301
Han Ze, Liu Yankun, Jiang Jiechun, et al. MicroRNA-20a promotes metastasis of OVCAR3 ovarian cancer cells [J]. Journal of Medical Molecular Biology, 2009, 6: 297-301
- [28] Fan X, Liu Y, Jiang J, Ma Z, et al. miR-20a promotes proliferation and invasion by targeting APP in human ovarian cancer cells[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 42:318-324
- [29] Liu S, Goldstein RH, Scepansky EM, et al. Inhibition of rho-associated kinase signaling prevents breast cancer metastasis to human bone[J]. Cancer Res, 2009, 69:8742-8751
- [30] Gebeshuber CA, Zatloukal K, Martinez J. miR-29a suppresses tristetraprolin, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis[J]. EMBO Rep, 2009, 10:400-405
- [31] Valastyan S, Reinhardt F, Benaich N, et al. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis [J]. Cell, 2009, 137:1032-1046
- [32] Sachdeva M, Mo YY. MicroRNA-145 suppresses cell invasion and metastasis by directly targeting mucin 1[J]. Cancer Res 70:378-387
- [33] Dykxhoorn DM, Wu Y, Xie H, et al. miR-200 enhances mouse breast cancer cell colonization to form distant metastases [J]. PLoS One, 2009, 4: e7181
- [34] Huang Q, Gumireddy K, Schrier M, et al. The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis [J]. Nat Cell Biol, 2008, 10:202-210
- [35] Wei BR, Hoover SB, Ross MM, et al. Serum S100A6 concentration predicts peritoneal tumor burden in mice with epithelial ovarian cancer and is associated with advanced stage in patients [J]. PLoS One, 2009, 4: e7670
- [36] Huang YW, Liu JC, Deatherage DE, et al. Epigenetic repression of microRNA-129-2 leads to overexpression of SOX4 oncogene in endometrial cancer[J]. Cancer Res, 2009, 69:9038-9046
- [37] Chang KW, et al. Association between high miR-211 microRNA expression and the poor prognosis of oral carcinoma [J]. J Dent Res, 2008, 87:1063-1068
- [38] Coulouarn C, Factor VM, Andersen JB, et al. Loss of miR-122 expression in liver cancer correlates with suppression of the hepatic phenotype and gain of metastatic properties [J]. Oncogene, 2009, 28: 3526-3536
- [39] Chung TK, et al. Dysregulated microRNAs and their predicted targets associated with endometrioid endometrial adenocarcinoma in Hong Kong women[J]. Int J Cancer, 2009, 124:1358-1365
- [40] Hiyoshi Y, et al. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15:1915-1922
- [41] Liu X, et al. MicroRNA-138 suppresses invasion and promotes apoptosis in head and neck squamous cell carcinoma cell lines [J]. Cancer Lett, 2009, 286:217-222
- [42] Mees ST, et al. EP300--a miRNA-regulated metastasis suppressor gene in ductal adenocarcinomas of the pancreas [J]. Int J Cancer, 2010, 126:114-124