

MicroRNA 与垂体腺瘤关系的研究进展 *

赵 鑫 刘艳武 王雪峰[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院神经外科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 MicroRNA(miRNA)是新发现的一类特殊的小分子 RNA,在基因的转录后调控中扮演重要的角色。研究发现很多良恶性肿瘤在发生发展过程中都伴有 miRNA 的异常表达,所以 miRNA 的转录后调控机制以及在肿瘤成瘤过程中的作用逐渐成为当下研究的热点,本文就目前垂体腺瘤与 miRNA 的研究现状做以简要概述。

关键词 MicroRNA 垂体腺瘤 肿瘤转化

中图分类号 R739.4 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)24-4784-03

The Progress of the Relationship between microRNA and Pituitary Adenoma*

ZHAO Xin, LIU Yan-wu, WANG Xue-feng[△]

(Department of Neurosurgery, The fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

ABSTRACT: MicroRNAs (miRNAs) are small RNA molecules that play a crucial role as post-transcriptional regulators of gene expression. There is conclusive evidence that altered miRNA expression and subsequent gene regulation in normal tissues may lead to cancer development. In the pituitary, research has built fundamental connections between aberrant miRNA expression and neoplasia, various findings demonstrate the immense functional range of miRNA as regulators of gene expression in the pituitary. This review will assess the significance of miRNAs in pituitary pathology.

Key words: MicroRNA; Pituitary adenoma; Tumorigenesis

Chinese Library Classification(CLC): R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)24-4784-03

研究发现,异常表达的 MicroRNA 和垂体腺瘤的临床病理特征之间有着内在的联系,在垂体腺瘤中消除 miRNA 对靶基因的调控作用常常会影响到一些重要的生物学通路,这说明 MicroRNA 在垂体肿瘤的发生中起着重要的作用。

1 MiRNA 的生物学起源及功能机制

MicroRNA(miRNA)是真核生物中一类内源性的具有调控功能的非编码单链 RNA,全长为 19-25nt,由茎环结构的转录前体加工而成^[1]。miRNA 能够与靶基因 mRNA 的 3' 非编码区(3'UTR)结合,降解 mRNA 或干扰其翻译,在转录后对靶基因的表达水平进行调控。在细胞核中,初级产物(pri-miRNA)在核内被 RNase 家族中的 Drosha 剪切成长度约为 70~80bps 的发卡状前体(pre-miRNA)^[2]。随后,在胞浆内由 Dicer 将 pre-miRNA 加工成长度约为 22 个碱基的双链 RNA^[3],最后,一条链降解,另一条链保留作为成熟的 miRNA,行使功能^[4]。miRNA 对其功能靶点的最低要求是靶基因的 3' 末端非编码区至少有 7 个碱基与 5' 端互补结合,这样才能调控靶基因^[5]。目前认为 miRNA 通过两种机制调控基因的表达:(1)当 miRNA 序列与靶基因 mRNA 的 3'UTR 或编码区域完全互补时,miRNA 促使靶基因 mRNA 发生降解。这一机制在植物当中比较普遍,但在哺乳动物中并不常见^[6];(2)miRNA 与靶基因 mRNA 的 3'UTR 不完全互补时,miRNA 不会影响靶基因 mRNA 的稳定性,但

是却会干扰靶基因 mRNA 的翻译过程,这在哺乳动物中较常见,在植物中也有发现^[7]。

2 垂体腺瘤概述

垂体腺瘤为来源于垂体前叶的良性肿瘤,约占所有颅内肿瘤的 10%^[8],仅次于胶质细胞瘤和脑膜瘤。垂体腺瘤分多种亚型,划分的标准是垂体腺瘤中所含内分泌细胞的类型,主要包括:泌乳素(PRL)细胞、生长激素(GH)细胞、促肾上腺皮质激素(ACTH)细胞、黄体生成素(LH)细胞、卵泡刺激素(FSH)细胞这几种。大部分的垂体腺瘤只含有一种内分泌型细胞,但也有一部分腺瘤同时含有两种甚至三种分泌细胞。垂体腺瘤的发病的分子机制还不明了,初步研究认为和染色体异常、下丘脑功能失调以及诸如 Rb、Gsa、MEN-1 等基因突变有关^[9]。

3 正常垂体组织中 miRNA 的表达

研究发现,miRNA 在许多基础生物学进程中都起着重要的作用,如细胞增殖、分化、凋亡、细胞黏附、细胞迁移、新陈代谢、神经生成、造血等等^[10]。在正常垂体组织中,垂体的生长、发育以及行使正常功能都有 miRNA 的参与。通过对小鼠正常垂体组织的研究,发现垂体在行使功能时会有特定的 miRNA 表达升高^[11]。Zhang 等^[12]在小鼠模型中研究 miRNA 与垂体发育的关系,Dicer 在研究中被选择性的敲除,造成成熟 miRNA 的

* 基金项目:黑龙江省科技厅攻关项目(GC12C304-2) 哈尔滨市科技创新人才研究专项基金(2012RFXXS069)

作者简介:赵鑫(1984-),男,硕士研究生,主要研究方向:垂体腺瘤,E-mail: zhaoxinpear@yahoo.com.cn

[△] 通讯作者:王雪峰,E-mail: wxfl973@139.com

(收稿日期:2012-02-02 接受日期:2012-02-26)

缺失。结果发现 Lef-1 的表达量升高,小鼠出现了垂体发育不全和畸形,并出现相应垂体功能的异常。Zhang 等还发现,一些 miRNA 能够调控垂体内关键的转录产物而直接影响腺垂体的发育。不难看出,miRNA 在协调垂体行使日常功能中起着重要的作用,正常的表达是维持垂体功能稳定的前提,否则可能会引起相对应的垂体生物学功能的变化,甚至出现病理性改变。最常见的就是垂体腺瘤的发生。

4 垂体腺瘤中异常表达的 miRNA

4.1 MiRNA 在垂体腺瘤发生中的作用

MiR-16-1 Bottoni 等^[13]通过研究发现,垂体腺瘤中 miR-16-1 表达量下调,精氨酰-tRNA 合成酶(RARS)过表达,并且指出 RARS 基因是 miR-16-1 的靶基因。此前已有研究证实 RARS 是精氨酰-tRNA 合成酶复合物(ARS)的重要组成部分^[14],ARS 和 EMAP 的前体-p43 负相关^[15]。后者参与细胞凋亡进程,而且对多种原发和转移的肿瘤具有强烈的抑制作用^[16]。该研究发现 miR-16-1 和 RARS 基因成反比关系,但是与 EMAP 正相关。这说明 miR-16-1 的低表达可能导致 ARS 复合物中 RARS 的高水平,使垂体腺瘤中 EMAP 的表达相对于正常垂体减少,这种由于 miRNA 的异常表达介导的抗肿瘤细胞因子的缺失在某种程度上可能成为垂体腺瘤发生的基础^[13]。

MiR-26a 多型腺瘤基因(PLAG1)也被称为 ZAC1,在大部分垂体腺瘤中低表达^[17],能够诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡^[18]。研究发现 PLAG1 是 miR-26a 的靶基因,转染 miR-26a 后 PLAG1 蛋白的表达明显减少^[19]。与之对应的是 Bottoni 等^[20]发现 miR-26a 在垂体腺瘤中过表达。这说明在垂体腺瘤中,miR-26a 的过表达对 PLAG1 的表达造成干扰,可能导致其对细胞周期以及细胞凋亡调控的异常,有利于垂体组织的肿瘤转化。

MiR-145 型类胰岛素生长因子受体(IRS-1)激动后,具有介导有丝分裂、抗凋亡、抑制细胞分化的功能,目前已经被实验室证实为 miR-145 的靶基因, MiR-145 在 GH 型^[21]以及 ACTH 型^[22]垂体腺瘤中均低表达。MiR-145 的降低导致 IRS-1 表达量上调,使其对垂体组织细胞的有丝分裂、抗凋亡以及抑制细胞分化的作用增强,从而增加了细胞肿瘤化的风险,在垂体腺瘤的发生中同样可以推测 miR-145 负向调控 IRS-1 可能对垂体的肿瘤转化起着促进作用。

let-7 HMGA2 蛋白是一种与 DNA 相作用的染色体蛋白,通过改变染色体结构间接调控转录过程,与肿瘤形成有和大关系。HMGA2 在多种垂体腺瘤亚型中过表达^[23],而且它的过表达已经被作为判断肿瘤良恶性的一个分子标记^[24]。研究认为 HMGA2 在垂体中通过修改涉及调控细胞增殖的基因行使其癌基因的功能^[25]。研究发现 HMGA2 在垂体腺瘤中的过表达和 let-7 有关^[23]。let-7 是一种具有抑癌作用的 miRNA,在大多数垂体腺瘤以及多种癌组织中表达下调。let-7 调控 HMGA2 表达的机制有两种解释:一是染色体异位导致了 HMGA2 mRNA 3'UTR 的 let-7 结合位点缺失,从而干扰了 let-7 的结合,减低了其抑制作用^[26]。二是 let-7 本身的低表达,使其作用效果减弱^[27]。HMGA2 和 let-7 的关系体现了一个经典的肿瘤形成机制,那就是某个 miRNA 缺失后失去了对某个癌基因的抑制,从而成瘤。

4.2 MiRNA 在垂体腺瘤生长中的作用

MiR-128a miR-155 miR-516a-3p WEE-1 是一个抑癌基因,能够延缓有丝分裂的进程^[28,29]。Butz 等^[30]研究发现,在无功能腺瘤(NFAs)中 miR-128a miR-155 miR-516a-3p 三个 miRNA 靶向于 WEE-1 mRNA 的 3'UTR,抑制 WEE-1 蛋白的表达,削弱其对细胞周期的抑制作用。有助于细胞的增值,从而在垂体腺瘤的生长过程中起到重要的作用。

MiR-24-1 Zatelli 等^[31]研究发现,血管内皮生长因子受体 1(VEGF-R1)被 miR-24-1 靶向调控。而在垂体腺瘤中 miR-24-1 的表达是下调的^[20],miR-24-1 的下调可能使其对 VEGF-R1 的抑制作用减弱,有利于肿瘤的血管生成,间接的在垂体腺瘤的生长过程中起到促进的作用。

MiR-126 和 miR-381 PTTG (pituitary tumor-transforming gene)在大多数肿瘤中过表达,与其血管生成有关。PTTG 影响细胞增殖、DNA 修复、肿瘤的转化、血管生成、侵袭性,并且能够诱导基因的不稳定性。Mao 等^[32]发现,PTTG 可能是 miR-126 和 miR-381 的靶基因,后两者在 GH 型腺瘤中低表达。如果 miR-126 和 miR-381 确实参与调控 PTTG 的表达,那么它们的低表达可能同样间接有助于肿瘤的血管生成,促进垂体腺瘤的生长。

4.3 MiRNA 与肿瘤的大小以及侵袭性

MiRNA 与腺瘤大小的关系 在对无功能腺瘤(NFAs)中 miRNA 的研究发现,微腺瘤和大腺瘤中有六个 miRNA 的表达具有差异性,其中 miR-140 和腺瘤大小的相关性最大^[20]。另外,Cheng 等^[33]在其研究中抑制了 miR-140 的表达,结果发现细胞的生长减慢。这在一定程度上说明 NFAs 中 miR-140 的过表达可能促进肿瘤细胞的增值并且藉此与肿瘤组织的大小构成潜在的联系。

MiRNA 与肿瘤大小相关性的研究取得了一定的进展,但也出现了一些分歧,如 miR-15a 和 miR-16-1 表达下调与肿瘤尺寸大小之间就出现了相互矛盾的结论。Bottoni 等^[13]首先指出它们在 GH 和 PRL 大腺瘤中低表达,而且和肿瘤的直径相关。与之相符的是,另有研究发现 miR-15a 和 miR-16-1 的基因位于染色体 13q14 上,这个区域在垂体腺瘤中异常缺失,该区域和侵袭性腺瘤及腺癌关系密切,可能有助于促进腺瘤更具侵袭性^[34,31]。而与 Bottoni 等相反,Amaral 等人^[22]研究发现低表达的 miR-15a 和 miR-16-1 在 ACTH 型腺瘤中与肿瘤大小无关,在 GH 型微腺瘤和大腺瘤中,有 9 个异常表达的 miRNA,其中就包括低表达的 miR-15a,但是同样与肿瘤的大小无关。目前认为上述这种差异可能来自对样本大小不适当的统计学分析,而这些数据仅能说明 miR-15a 和 miR-16-1 在垂体腺瘤中低表达而已。

MiRNA 与肿瘤侵袭性的关系 侵袭性强的垂体腺瘤侵犯瘤旁组织严重,手术不易完全切除,术后容易复发。在 Amaral^[22]的研究中,一部分 miR-141 低表达的 ACTH 型腺瘤患者,在经鼻蝶入路手术后有更高的几率获得缓解。这在一定程度上说明它可能在调控垂体腺瘤的生长和侵袭性上可能起到重要的作用。另外,最近的研究发现^[23],let-7 在高分级垂体腺瘤的表达量明显低于低分级的腺瘤,在侵袭性的样本中也低于非侵袭性,这种现象同样暗示 let-7 的低表达可能与人垂体腺瘤生长以及

侵袭性相关。

4.4 垂体腺瘤药物治疗后 miRNA 表达的改变

研究发现,应用某些药物治疗垂体腺瘤后,一部分 miRNA 出现特征性的差异性表达,说明药物治疗可能通过修改 miRNA 的表达,达到调控目的基因的目的,从而产生一定的疗效^[31]。相关研究发现,相比治疗前,NFAs 术前用多巴胺激动剂治疗后有 6 个 miRNA 出现特征性变化^[20]。Mao 等^[32]在研究中应用兰乐肽治疗 GH 型腺瘤,相比未治疗组,有 13 个 miRNA 出现差异性改变,并且其中七个 miRNA 可能与机体对治疗敏感性有关,因为它们对敏感和不敏感的个体中,呈差异性表达。Mao 等的研究在理解肢端肥大症的治疗机制中具有极大的帮助。而识别 miRNA 的靶基因并明确他们与药物作用的关系或许能改变我们在治疗中的现有观念。

MiRNA 是目前基因方面研究的热点,参与组织细胞的各项生命活动,保证组织细胞正常行使生物学功能。miRNA 参与肿瘤的形成、转化、生长以及侵袭等病理过程。近年来,新的 miRNA 被频频发现,表面上 miRNA 的研究进展迅速,而实际上,针对 miRNA 具体功能的研究却进展缓慢。在上千种 miRNA 中确定功能的仅有十几个,造成这种结果的关键因素就是 miRNA 的靶基因很难确定。目前 miRNA 在垂体以及垂体腺瘤中作用机制的研究同样处于初始阶段,相关的研究报道仅有几十篇,很多仍是停留在异常表达 miRNA 的识别阶段,相应的功能研究亦较少。很多还是借鉴了该 miRNA 或是靶基因在其他肿瘤中的研究结论。但是即使通过这些少量的研究报道,我们也不难发现 miRNA 在垂体行使正常功能,在垂体腺瘤的发生发展的过程中都起着重要的作用。针对垂体腺瘤应用药物治疗后,相比治疗前出现异常表达的 miRNA 的现象,更是说明药物治疗可能通过修改 miRNA 的表达达到治疗的目的,这可能改变我们现有药物治疗的观念,为垂体腺瘤乃至其他肿瘤的诊治提供一个新思路。

参考文献(References)

- [1] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116: 281-297
- [2] Lee Y, Ahn C, Han JJ, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing[J]. Nature, 2003, 425: 415-419
- [3] Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, et al. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA[J]. Science, 2001, 293: 834-838
- [4] Hutvagner G, Zamore PD. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex[J]. Science, 2002, 297: 2056-2060
- [5] Chen K, Song F, Calin GA, et al. Polymorphisms in microRNA targets: a gold mine for molecular epidemiology [J]. Carcinogenesis, 2008, 29: 1306-1311
- [6] Hornstein E, Mansfield JH, Yekta S, et al. The microRNA miR-196 acts upstream of Hoxb8 and Shh in limb development [J]. Nature, 2005, 438: 671-674
- [7] Aukerman MJ, Sakai H. Regulation of flowering time and floral organ identity by a MicroRNA and its APETALA2-like target genes [J]. Plant Cell, 2003, 15: 2730-2741
- [8] Daly AF, Burlacu MC, Livadariu E, et al. The epidemiology and management of pituitary incidentalomas[J]. Horm Res, 2007, 68: 195-198
- [9] Ezzat S, Asa SL. Mechanisms of disease: the pathogenesis of pituitary tumors[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2006, 2: 220-230
- [10] Ambros V. The functions of animal microRNAs [J]. Nature, 2004, 431: 350-355
- [11] Bak M, Silahatoglu A, M?ller M., et al. MicroRNA expression in the adult mouse central nervous system[J]. RNA, 2008, 14: 432-444
- [12] Zhang Z, Florez S, Gutierrez-Hartmann A, et al. MicroRNAs regulate pituitary development, and microRNA-26b specifically targets lymphoid enhancer factor 1 (Lef-1), which modulates pituitary transcription factor 1 (Pit-1) expression [J]. J Biol Chem, 2010, 285: 34718-34728
- [13] Bottoni A, Piccin D, Tagliati F, et al. MiR-15a and miR-16-1 down-regulation in pituitary adenomas[J]. J Cell Physiol, 2004, 204: 280-285
- [14] Ibba M, Soll D. Aminoacyl-tRNA synthesis [J]. Annu Rev Biochem, 2000, 69: 617-650
- [15] Quevillon S, Robinson JC, Berthonneau E, et al. Macromolecular assembly of aminoacyl-tRNA synthetases: identification of protein-protein interactions and characterization of a core protein [J]. J Mol Biol, 1999, 285: 183-195
- [16] Schwarz MA, Kandel J, Brett J, et al. Endothelial-monocyte activating polypeptide II, a novel antitumor cytokine that suppresses primary and metastatic tumor growth and induces apoptosis in growing endothelial cells[J]. J Exp Med, 1999, 190: 341-343
- [17] Pagotto U, Arzberger T, Theodoropoulou M, et al. The expression of the antiproliferative gene ZAC is lost or highly reduced in nonfunctioning pituitary adenomas[J]. Cancer Res, 2000, 60: 6794-6799
- [18] Spengler D, Villalba M, Hoffmann A, et al. Regulation of apoptosis and cell cycle arrest by Zac1, a novel zinc finger protein expressed in the pituitary gland and the brain[J]. EMBO J, 1997, 16: 2814-2825
- [19] 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 U S A, 2006, 103: 2257-2261
- [20] Bottoni A, Zatelli-Ferracin M, Tagliati F, et al. Identification of differentially expressed microRNAs by Microarray: a possible role for microRNA genes in pituitary adenomas[J]. J Cell Physiol, 2007, 210: 370-377
- [21] Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, et al. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis[J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33: 1290-1297
- [22] Amaral FC, Torres N, Saggioro F, et al. MicroRNAs differentially expressed in ACTH-secreting pituitary tumors [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94: 320-323
- [23] Qian ZR, Asa SL, Siomi H, et al. Overexpression of HMGA2 relates to reduction of the let-7 and its relationship to clinicopathological features in pituitary adenomas[J]. Mod Pathol, 2009, 22: 431-441
- [24] Fusco A, Fedele M. Roles of HMGA proteins in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7: 899-910
- [25] Fedele M, Pierantoni GM, Visone R, et al. Critical role of the HMGA2 gene in pituitary adenomas[J]. Cell Cycle, 2006, 5: 2045-2048
- [26] Mayr C, Hemann MT, Bartel DP. Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation [J]. Science, 2007, 315: 1576-1579

(下转第 4783 页)

- lousmeningitis a review of 289 patients[J]. Acta Radiol, 2000,41(1): 13-17
- [10] 杨精萱 杨桦.结核性脑膜炎的 CT 研究[J].河北医学,2003,25(9): 622-623
Yang Jing-xuan, Yang Hua. CT study Of tuberculous meningitis[J]. Hebei medical journal, 2003, 40 (9): 622-623
- [11] Morgado C, Ruivo N. Imaging meningo-encephalic tuberculosis[J]. Eur, Radiol, 2005, 55(2):188-192
- [12] Gupta RK, Kohli A, Gaur V, et al. MRI of the brain in patients with-military pulmonary tuberculosis without symptoms or signs of centralnervous sysinvolvement[J]. Neuroradiology, 1997, 39:699-704
- [13] 李保灿 杨岳松.结核性脑膜炎神经系统损害的 MRI 诊断[J].临床放射学杂志,2000 ,19(7) :678-680
Li Bao-can, Yang Yue-song. The diagnosis of MRI. of Tuberculous meningitis nerve damage [J]. Journal of Clinical Radiology, 2000, 38 (7): 678-680
- [14] Gupta RK, Kohli A, Gaur V, et al. MRI of the brain in patients with-military pulmonary tuberculosis without symptoms Or signs of centralnervous system involvement [J]. Neuroradiology, 1997, 39(10): 699-704
- [15] Gupta RK, Kathuria MK, Pradhan S. Magnetization transfer MR imaging in CNS tuberculosis[J]. AJNR, 1999, 20(5):867-875
- [16] Stefan DC, Kruis AL, Schaaf HS, et al. Tuberculosis in the resolut ionof chronic granulomatous infeconcolgy patients [J]. Ann Trop Paediatr, 2008, 28: 111-116
- [17] Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, et al . Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges [J]. Radiographics, 2007,27: 525-551
- [18] 韩礼良. 结核性脑膜炎的 CT、MRI 诊断价值[J].医学信息内·外科版 ,2009 22(6) :536-537
Han Li-liang. The diagnostic value of CT, MRI of tuberculous meningitis [J]. Medical information inside surgical edition, 2009, 23 (3): 536-537
- [19] Sem lali S, EI Kharras A, Mahi M, et al. Imaging features of CNS tuberculosis[J]. J Radiaol, 2008, 89: 209-211
- [20] 周琴, 闫秀梅, 郑飞霞, 等. 小儿结核性脑膜炎的临床及影像学特征[J].温州医学院学报,2007, 37(1): 70-73
Zhou Qin, Yan Xiu-mei, Zheng Fei-xia, et al. The clinical and radiographic features of tuberculous meningitis in children [J]. Journal of wenzhou medical college, 2007, 37 (1): 70-73
- (上接第 4786 页)
- [27] Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene[J]. Genes Dev, 2007, 21:1025-1030
- [28] Wang DG, Johnston CF, Atkinson AB, et al. Expression of bcl-2 oncoprotein in pituitary tumours: comparison with c-myc [J]. J Clin Pathol, 1996, 49:795-797
- [29] McGowan CH, Russell P. Human Wee1 kinase inhibits cell division by phosphorylating p34cdc2 exclusively on Tyr15[J]. EMBO J, 1993, 12:75-85
- [30] Butz H, Likó I, Czirá k S, et al. Down-regulation of Wee1 kinase by a specific subset of micro- RNA in human sporadic pituitary adenomas[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95: E181-191
- [31] Zatelli MC, degli Uberti EC. MicroRNAs and possible role in pituitary adenomas[J]. Semin Reprod Med, 2008, 26:453-460
- [32] Mao ZG, He DS, Zhou J, et al. Differential expression of microRNAs in GH-secreting pituitary adenomas[J]. Diagn Pathol, 2010, 5:79-86
- [33] Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, et al. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis[J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33:1290-1297
- [34] Pei L, Melmed S, Scheithauer B, et al. Frequent loss of heterozygosity at the retinoblastoma susceptibility gene (RB) locus in aggressive pituitary tumors: evidence for a chromosome 13 tumor suppressor gene other than RB[J]. Cancer Res, 1995, 55:1613-1616