

microRNA 对肿瘤细胞增殖与分化的调控

张 艳,徐广贤,贾 浩,李 娟,王玉炯

宁夏大学生命科学学院,银川 750021

摘要 microRNA(miRNA)是一种长度约为 22 核苷酸(nt)的非编码 RNA,其主要通过碱基互补与靶 mRNA 的 3'端非翻译区(3' UTR)结合,导致靶 mRNA 降解或抑制蛋白质的合成,在转录后水平调节基因的表达。miRNA 突变、缺失或表达水平的异常会导致生理的异常与疾病的发生,与人类肿瘤疾病密切相关,它具有类似于癌基因或抑癌基因的作用,可参与肿瘤细胞的增殖、分化和细胞凋亡等调控过程。miRNA 在肿瘤诊断和治疗方面具有广阔的应用前景。

关键词 microRNA;癌症;癌基因;抑癌基因

中图分类号 R730.2

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2009)02-0094-05

Regulation of microRNA on Proliferation and Differentiation of Tumour Cells

ZHANG Yan, XU Guangxian, JIA Hao, LI Juan,
WANG Yujiong

College of Life Science, Ningxia University, Yinchuan 750021,
China

Abstract The microRNA (miRNA) is one of RNAs, with about 22 nucleotides, short and noncoding, that mainly regulates the gene expression at the postranscriptional level. According to the degree of base pairing to its complementary sites within its 3'-untranslated region (3'UTR), it degrades or negatively regulates the translation of the target miRNA. Mutation, deletion or over-expression of miRNA can cause physiological anomaly or disease and correlate with various human cancers. miRNAs involve tumor cell proliferation, differentiation and apoptosis processes in a role of oncogenes or tumor suppressors. It is expected that microRNA might be applied in the diagnosis and treatment of malignant tumors as a powerful tool.

Keywords microRNA; cancer; oncogene; tumor suppressor

0 引言

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类新发现的单链小分

子 RNAs, 长度约 22 核苷酸 (nt), 广泛存在于真核生物中。miRNA 主要通过和靶 mRNA 的 3'端非翻译区(3' UTR)完全或部分互补结合, 导致靶 mRNA 降解或转录后翻译抑制, 从而调控靶基因的表达。miRNA 参与早期胚胎发育、细胞增殖与凋亡、细胞分化、脂肪代谢等一系列重要的生命活动。而细胞增殖及凋亡等常在肿瘤中发生异常, 因此推测 miRNA 的异常缺失、突变或过表达与肿瘤的形成有关, miRNA 起着癌基因或抑癌基因的作用。

1 miRNA 简介

1.1 miRNA 的发现及命名

miRNA 首次发现于 1993 年, Lee 等^[1]在对秀丽新小杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 发育过程的研究中发现一个小分子 miRNA: *lin-4*, 它能够通过与 *lin-14* 的 3'UTR 相互作用, 调节线虫的发育。2000 年, Reinhart 等^[2]在线虫中发现了第 2 个 miRNA: *let-7*, 通过与 *lin-47* 和 *lin-51* 的 3'UTR 的结合, 控制幼虫向成虫的转变。随后, 在线虫 (*C. elegans* 和 *C. briggsae*)、果蝇 (*Drosophila melanogaster*)、Hela 细胞、斑马鱼 (*Danio rerio*)、人类、拟南芥 (*A. thaliana*) 和水稻 (*Oryza sativa*) 等多种真核模式生物中找到了上百个类似的小分子 RNA, 并将其称为微小 RNA (microRNA, miRNA)^[3-5]。截至 2008 年 9 月, 在各物种中共发现 8 619 个 miRNA (<http://microrna.sanger.ac.uk/sequences>)。

除最早发现的 *lin-4* 和 *let-7* 外, 其他 microRNA 都用“miR-#”表示, 其中“miR”表示 miRNA, “#”是数字, 代表其序号, 而其相对应的基因则用斜体的“*miR-#*”表示^[6]。在 RNA 数

收稿日期: 2008-10-07

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2006CB504401); 国家自然科学基金项目(30860207); 高等学校科技创新工程重大项目培育资金项目(706057); 宁夏大学科研基金项目(ZR200724); 宁夏高等学校科学研究项目

作者简介: 张艳, 研究方向为畜禽病原微生物致病机理与分子生物学, 电子信箱: zhangyanbio@126.com; 王玉炯(通信作者), 教授, 研究方向为畜禽病原微生物致病机理与分子生物学, 电子信箱: wyj@nxu.edu.cn

据库中,用“hsa-miR-#”表示来源于人的某一具体的 miRNA。如果同一个微小 RNA 基因能够转录出不同的转录本,那么需要在该转录本后加一个小写的字母或数字,以示区别,如 *miR-6* 转录出 3 个微小 RNA,则分别记为: *miR-6-1*、*miR-6-2* 和 *miR-6-3*^[7]。

1.2 动物 miRNA 的生成

在细胞核内,miRNA 的基因在 RNA 转录酶的作用下生成 miRNA 的原始转录本 pri-miRNA^[8],然后 pri-miRNA 在 RNA 聚合酶 III(Drosha)的作用下,剪切为 60~70 nt 具有茎环结构的 miRNA 前体(pre-miRNA)^[9],接着由依赖 Ran 的和转运受体家族成员输出蛋白-5(Exportin-5)将 pre-miRNA 从细胞核转运至胞浆^[10]。pre-miRNA 在胞浆中由 RNA 酶 III Dicer 进一步切割产生成熟的 miRNA^[11]。这一过程分为两个阶段,首先是 pre-miRNA 被 Dicer 切割成具有 5'端磷酸基和 3'端 2 nt 突出的 21~25 nt 长度的 miRNA: miRNA* 双体,然后在解旋酶的作用下,释放成熟的 miRNA。其互补链 miRNA* 被水解,miRNA 则选择性地结合到 RISC (RNA-Induced Silencing Complex)上去,发挥生物学功能^[12]。

1.3 miRNA 在动物体内的作用机制

成熟的 miRNA 主要是通过两种机制调节基因的表达:对靶 miRNA 的剪切或对靶 mRNA 翻译的阻遏。采用哪种机制取决于 miRNA 与靶 mRNA 的互补程度。若 miRNA 与 mRNA 两者完全互补,miRNA 就引导靶 miRNA 的特异性切割;若两者不完全互补则引起翻译抑制^[13-14]。在大多数动物中,miRNA 通过与靶 mRNA 的 3'UTR 区不完全互补结合来抑制 mRNA 的翻译,而不影响靶 mRNA 的稳定性^[15]。但也有研究发现,*miR-196* 基因和靶基因 *Hox b8* 完全互补,并导致靶基因 mRNA 的降解^[16],这种情况下的 miRNA 又称为内源性干扰 RNA(内源性 siRNA)。殷勤伟等^[17]利用生物信息学的方法,新筛选出 255 个来源于编码基因内含子的 siRNA 和它们的靶 mRNA,为 miRNA 的研究提供了广阔的技术平台并获得专利权。殷勤伟等^[18]发明了利用寡核苷酸探针设计、制备与纯化低丰度小 RNA 的方法以及利用新的芯片筛选鉴定小 RNA 表达谱,并申请了国际专利(专利申请号:200810115185.5)。

2 miRNA 与癌症

研究发现,肿瘤细胞与正常组织来源细胞间 miRNA 表达谱具有明显差异,且多数 miRNA 基因位于与肿瘤形成相关性脆弱基因位点,推测 miRNA 在肿瘤形成过程中可能扮演着重要的角色^[19]。而且,miRNA 的异常表达与多种癌症的发生密切相关,因此,它可能作为一组新的致癌基因或抑癌基因。即,如果 miRNA 在癌症中的表达水平上调,则其为致癌基因,可以下调抑癌基因的活性;如果 miRNA 在癌症中的表达水平下调,则其为抑癌基因,可以下调原癌基因的活性。

2.1 miRNA 作为抑癌基因

2.1.1 miRNA-15/miRNA-16 与慢性淋巴细胞白血病

Calin 等^[20]的研究首次证明 miRNA 的失调在肿瘤的发生中起着非常重要的作用。*miR-15* 和 *miR-16* 定位于染色体 13q14 区段,该区段的局部丢失与慢性淋巴细胞白血病(CLL 相关),在检测的 CLL 病患中,有近 68%的这两种 miRNA 完全缺失或表达下调。另外,在前列腺癌(60%)、外套淋巴瘤(50%)和多发性骨髓瘤(16%~40%)等肿瘤中也常有该区段的缺失^[20-21]。*Bcl-2* 蛋白是一种通过作用于线粒体来抑制细胞凋亡的蛋白,对于癌细胞的存活起着非常重要的作用。Cimmino 等^[22]证实 *miR-15* 和 *miR-16* 的表达水平均与 *BCL-2* 蛋白的表达水平负相关,并且二者都在转录后水平通过靶向作用负调节 *BCL-2*,其对 *BCL-2* 的抑制诱导了白血病细胞的凋亡。因此,*miR-15*、*miR-16* 是 *BCL2* 的天然的反式作用因子,对 *BCL2* 过表达的肿瘤具有潜在的治疗作用。

2.1.2 let-7 家族负向调控 Ras

let-7 家族是首批发现的 miRNA 之一,早期的研究表明,其功能的缺失将阻碍线虫从幼虫晚期向成虫的转化。*let-7* 对于诱导细胞周期的退出和终末分化是非常必要的,如果这一 miRNA 缺失,将导致细胞不能退出细胞周期,不能分化,这种现象在癌症中很常见^[2]。

人类 Ras 蛋白家族是众多信号级联放大系统中的最重要的成分之一,具有原癌基因的活性,通常在肿瘤中表达异常,并与细胞的恶性化倾向有着密切联系^[23]。Johnson 等^[24]研究发现 *let-7* 家族通过与 *Ras* 基因的 3'UTR 区中多个 *let-7* 补充位点(LCS)结合,负向调控 *Ras* 信号转导通路。实验表明,*let-7*miRNA 的表达水平在肺癌组织要低于正常肺组织,然而 Ras 蛋白在肺癌组织中显著的高表达,为 *let-7*miRNA 在癌症中的作用提供了一个可能的机制。Akao 等^[25]的研究表明,*let-7* 在结肠癌中也起着肿瘤抑制因子的作用。Brueckner 等^[26]研究发现,人类 *let-7a-3* 前体 miRNA 可以作为肺腺癌中后生的调节性 miRNA 基因,具有原癌基因的潜能,该基因的甲基化可能导致人类癌症的发生。

2.1.3 其他 miRNA 作为抑癌基因

Ciafre 等^[27]的研究发现,在成胶质细胞瘤中,*miR-128*、*miR-181a*、*miR-181b* 和 *miR-181c* 表达均下调。Pekarsky 等^[28]的研究发现,*miR-29* 和 *miR-181* 的表达水平与 *Tcl-1* 在 CLL 中的表达反相关,表明 *miR-29* 和 *miR-181* 可以作为治疗由 *TCL-1* 过表达引起的 CLL 的候选基因。Akao 等^[29]发现 *miR-143* 和 *miR-145* 的表达水平在结肠癌细胞中显著下降。

2.2 miRNA 作为癌基因

2.2.1 调节 myc 的 miRNA

myc 是一个通过调控细胞增殖和死亡,从而调控细胞生长的转录因子^[30]。*myc* 经常在人类癌症中突变或放大。

miR-155 与 *myc* 的过表达与 B 细胞淋巴瘤有关,这表明它可能在这一肿瘤基因的调控过程中起着重要的作用。

miR-155 最初是作为转录物由 BIC 的 241~264 核苷酸编码,从 ALV(禽白血病病毒)的整合位点中分离出来的,并且发现在 B 细胞淋巴瘤中过表达^[31-32]。Metzler 等^[33]分析了 BIC 中系统发生的保守区域,发现高同源性位于基因的一个 138 核苷酸的区段,该区段编码了 *miR-155* 的 pri-*miRNA*。随后实验表明,*miR-155* 的表达在小儿伯基特淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤和 B 细胞淋巴瘤的特定亚型中的表达上调了 100 倍^[34-35]。然而,*miR-155* 的作用不仅仅限于 B 细胞淋巴瘤,最近的研究报道了 *miR-155* 在乳腺癌、肺癌、结肠癌和甲状腺癌中均有上调^[34,36-37]。Costinean 等^[38]的实验显示,在 E μ 操纵子的控制下,鼠 *miR-155* 的过表达使 B 细胞恶性肿瘤迅速发展,表明在没有其他主要基因变化的情况下,*miR-155* 具有诱导淋巴瘤生成的能力,是一个癌基因。

与 *myc* 的相互作用并不是 *miR-155* 所独有的。最近的研究描述了 *myc*、癌症和 13q31 位点之间的相互关系。*miR-17-92* 簇由 7 种 *miRNA* (*miR-17-5p*、*miR-17-3p*、*miR-18a*、*miR-19a*、*miR-20a*、*miR-19b-1* 和 *miR-92-1*) 组成,位于 13q31.3 的 Cl3orf25 的内含子,其扩增和过表达可以作为淋巴瘤和肺癌有关的功能相关指示器。He 等^[39]比较了正常组织和 B 细胞淋巴瘤样本,发现从 *miR-17-92* 位点衍生出来的前体和成熟 *miRNA*,在癌细胞中大量增加,*miRNA* 作为癌基因调节肿瘤的形成。在随后的实验中发现,*miR-17-19b-1* 在携带 *myc* 转基因鼠的造血干细胞的逆转录病毒系统中过表达。受到致命性辐射的动物,分别接受 *miR-17-19b-1* 和 *myc* 均表达的造血干细胞和只表达 *myc* 的造血干细胞,发现前者的恶性淋巴瘤的发展要快于后者,并且,前者具有促进细胞增殖、抑制细胞凋亡的能力。

通过生物信息学的预测发现,*miR-17-92* 簇中的 *miR-17-5p* 和 *miR-20a* 成员,以转录因子 E2F1 为靶目标。E2F1 是通过调节与 DNA 复制、细胞分裂和凋亡相关的基因来调节细胞周期从 G1 期向 S 期的转变^[40]。

2.2.2 *miR-21* 作为癌基因

在所分析的实体瘤(乳腺、结肠、肺、前列腺、胃和内分泌腺、恶性胶质瘤、子宫平滑肌瘤)中唯一均表达的 *miRNA* 是 *miR-21*^[41-44]。*miR-21* 位于染色体 17q23.2 上的空泡膜蛋白基因的 3'UTR 区,该区域经常发现在神经细胞瘤、乳腺癌、结肠癌和肺癌中表达增强。在恶性胶质瘤细胞中,*miR-21* 的敲除导致了半胱天冬酶介导的编程性细胞死亡,更进一步支持了这一 *miRNA* 作为癌基因的作用的观点^[45]。Nowell 等^[46]发现,与正常的乳腺组织相比,*miR-21* 在乳腺癌组织中高水平表达。他们发现,*anti-miR-21* 介导的细胞生长的抑制与细胞凋亡的增加和细胞增殖的降低有关。他们的结果表明,*miR-21* 作为癌基因通过对 Bcl2 的调节来调控肿瘤的发生,并且可以作为治疗的靶位点。

3 *miRNA* 异常表达的临床应用

3.1 *miRNA* 在癌症预测中的作用

许多实验证实,*miRNA* 在正常组织和癌症组织中的表达

谱不同,并且每种癌症的表达谱不同,这可为恶性肿瘤的诊断提供有用的信息^[47]。研究 *miRNA* 表达谱最重要的方法是寡核苷酸芯片(*miRNA* microarray)分析法,能够在特定的样本中,同时确定数百种 *miRNA* 的表达水平^[48-50]。另外还有 *mi-RAGE*^[51]、bead-based flow cytometric^[52]和用于 pre-*miRNA*^[53-54]或成熟的 *miRNA*^[55]分析的 RT-PCR 法。

Yanaiharu 等^[56]研究了 100 多例原发性恶性肿瘤和癌旁组织,发现 43 种 *miRNA* 的表达在二者中的表达有着显著的差异,其中恶性肿瘤组织中,28 种 *miRNA* 下调,15 种上调。

Lu 等^[57]使用一种 bead-based flow cytometric *miRNA* 表达谱方法对结肠癌、肝癌、胰腺癌和胃癌样本进行了 *miRNA* 的系统表达分析,发现 *miRNA* 的表达谱可以很好地鉴别分化不良的肿瘤。这些发现增加了 *miRNA* 表达谱用于癌症诊断的可能性。

3.2 *miRNA* 作为治疗的靶目标

由于通过敲除过表达的 *miRNA* 或者在癌细胞中表达沉默的 *miRNA* 可以导致肿瘤细胞的死亡,因此 *miRNA* 可以作为治疗的靶位点^[58]。

由于 *miRNA* 对靶 *miRNA* 的调节是通过与其 3'UTR 区的结合来实现的,因此,可以设计与 *miRNA* 互补的反义寡核苷酸(AMOs),使其与 *miRNA* 结合,通过竞争性抑制 *miRNA* 与靶 mRNA 的结合,而抑制 *miRNA* 的功能,降低 *miRNA* 过表达所带来的负面效应^[59]。在对线虫和 HeLa 细胞的研究中,证实具有 31 个核苷酸的 2'-O-Me AMOs 对 let-7 具有抑制效应^[60],在细胞的测定中可以抵消 *miRNA* 的功能^[61-62],为外来低聚物阻断 *miRNA* 的功能提供了原理性的证据。

另一方面,对于特定 *miRNA* 表达不足的例子,如肺癌中的 let-7 或者 CLL 中的 *miR-15a* 和 *miR-16-1*,可以加入人造 *miRNA* 以抵制不足和抑制恶性肿瘤的生长。然而这一方法仅在细胞培养中有所尝试^[63],仍需要进一步在动物模型中检测。

4 *miRNA* 的前景展望

miRNAs 在基因表达调控网络中起着重要的作用^[64],在不同肿瘤组织中特定 *miRNAs* 表达谱分析不仅有利于阐明肿瘤的发生发展机制,更为肿瘤的诊断和治疗提供了理论依据。对于已经发现的 *miRNA* 及其靶基因,尽管对其认识正进一步深入,但是至今完全确定其功能和靶基因的 *miRNAs* 并不多。正因如此,对其在临床诊断、治疗和预后的研究都只是理论上的,并不能广泛地用于临床应用。目前虽然对 *miRNA* 的研究已取得很大进展,但从现在的研究结果看,还存在一些问题有待解决,如 *miRNA* 自身的表达和功能受到哪些因素的调控;如何精确预测 *miRNA* 及其靶基因;以及 *miRNA* 与靶基因相互作用过程中所参与的其他基因和酶类有哪些变化等。相信这些问题的解决将有利于进一步理解 *miRNA* 在生物发展中的作用,并为利用 *miRNA* 进行临床诊断和治疗提供新的依据。

参考文献 (References)

- [1] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75 (5): 843-854.
- [2] Reinhart B J, Slack F J, Basson M, *et al.* The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*, 2000, 403: 901-906.
- [3] Ruvkun G. Molecular biology: Glimp ses of a tiny RNA world[J]. *Science*, 2001, 294: 797-799.
- [4] Lee R C, Ambro V. An extensive class of small RNAs in *Caeno rhabditis elegans*[J]. *Science*, 2001, 294: 862-864.
- [5] Reinhart B J, Weinstein E G, Rhoades M W, *et al.* MicroRNAs in plants [J]. *Genes and Dev*, 2002, 16: 1616-1626.
- [6] Legos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, *et al.* Identification of novel gene coding for small expressed RNAs [J]. *Science*, 2001, 294 (5543): 853-858.
- [7] 程金花, 包文斌, 束婧婷, 等. 微小 RNA 及其研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2006, 11 (33): 44.
Cheng J H, Bao W B, Shu J T, *et al.* *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2006, 11 (33): 44.
- [8] Lee Y, Kim M, Han J, *et al.* MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II[J]. *EMBOJ*, 2004, 23: 4051.
- [9] Lee Y, Ahn C, Han J, *et al.* The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing[J]. *Nature*, 2003, 425: 415.
- [10] Bohnsack M T, Czaplinski K, Gorlich D. Exportin5 in a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs[J]. *RNA*, 2004, 10: 185.
- [11] Bernstein E, Caudy A A, Hammond S M, *et al.* Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference[J]. *Nature*, 2001, 409(6818): 295-296.
- [12] 何晨, 谭军, 陈薇, 等. microRNA 研究进展 [J]. 生物技术通报, 2006, (1): 18-21.
He C, Tan J, Chen W, *et al.* *Biotechnology Bulletin*, 2006(1): 18-21.
- [13] Zeng Y, Wagner E J, Cullen B R. Both natural and designed miRNAs can inhibit the expression of cognate mRNAs when expressed in human cells[J]. *Mol Cell*, 2002, 9: 1327-1333.
- [14] Zeng Y, Yi R, Cullen B R. MicroRNAs and small interfering RNAs can inhibit mRNA expression by similar mechanisms[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 9779-9784.
- [15] Pasquinelli A E, Ruvkun G. Control of development timing by micro RNAs and their targets [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2002, 18: 495-513.
- [16] Yekta S, Shih I H, Bartel D P. MicroRNA directed cleavage of HOXB8 Mrna[J]. *Science*, 2004, 304(5670): 594-596.
- [17] 殷勤伟, 戴正华, 谷同军, 等. 人类的内源性 siRNA 序列及其应用和筛选方法: 中国, 1904900[P]. 2007-01-31.
Yin Q M, Dai Z H, Gu T J, *et al.* Endogenous siRNA sequences in humans with their applications and screening methods: China, 1904900 [P]. 2007-01-31.
- [18] Calin G H, Croce C M. MicroRNA-cancer connection: The beginning of a new tale[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(15): 7390-7394.
- [19] Calin G A, Sevignani C, Dumitru C D, *et al.* Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic region involved in cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101 (9) : 2999-3004.
- [20] Calin G A. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 15524-15529.
- [21] Dong J T, Boyd J C, Frierson H F Jr. Loss of heterozygosity at 13q14 and 13q21 in high grade, high stage prostate cancer [J]. *Prostate*, 2001, 49 (3): 166-171.
- [22] Cimmino A, Calin G A, Fabbri M, *et al.* miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 13944-13949.
- [23] Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: The first 30 years [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 459-465.
- [24] Johnson S M, Grosshan H, Shingara J, *et al.* Ras is regulated by the *let-7* microRNA family[J]. *Cell*, 2005, 120(5): 635-647.
- [25] Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. *Let-7* microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29: 903-906.
- [26] Brudekner B, Stresemann C, Kuner R, *et al.* The human *let-7a-3* locus contains an epigenetically regulated microRNA gene with nocogenic function[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 1419-1423.
- [27] Ciafre S A, Galardi S, Mangiola A, *et al.* Extensive modulation of a set of microRNA in primary glioblastoma[J]. *Biochem Biophys Res commun*, 2005, 334: 1331-1358.
- [28] Pekarsky Y, Santanam U, Cimmino A, *et al.* Tcl-1 expression in chronic lymphocytic leukemia is regulated by miR-29 and miR-181 [J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 11590-11593.
- [29] Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. MicroRNAs 143 and 145 are possible common onco-microRNA in human cancers [J]. *Oncol Rep*, 2006, 16: 845-850.
- [30] Pelengaris S, Khan M, Evan G I. Suppression of myc-induced apoptosis in [beta] cells exposes multiple oncogenic properties of myc and triggers carcinogenic progression[J]. *Cell*, 2002, 109: 321-334.
- [31] Clurman B E, Hayward W S. Multiple proto-oncogene activations in avian leukosis virus-induced lymphomas: Evidence for stage-specific events[J]. *Mol Cell Biol*, 1989, 9: 2657-2664.
- [32] Tam W, Ben-Yehuda D, Hayward W S. *Bic*, a novel gene activated by proviral insertions in avian leukosis virus-induced lymphomas, is likely to function through its noncoding RNA [J]. *Mol Cell Biol*, 1997, 17: 1490-1502.
- [33] Metzler M, Wilda \M, Busch K, *et al.* High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2004, 39: 167-169.
- [34] Eis P S. Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 3627-3632.
- [35] Kluiver J. BIC and miR-155 are highly expressed in Hodgkin, primary mediastinal and diffuse large B cell lymphomas[J]. *J Pathol*, 2005, 207: 243-249.
- [36] He H, Jazdzewski K, Li W, *et al.* The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 19075-19080.
- [37] Volinia S, Calin G A, Liu C G, *et al.* A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 2257-2261.
- [38] Costinean S. Pre B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high grade lymphoma in emiu miR-155 transgenic mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 7024-7029.
- [39] He L, Thomson J M, Hemann M T, *et al.* A microRNA polycistron as a potential human oncogene[J]. *Nature*, 2005, 435: 828-833.
- [40] Trimarchi J M, Lees J A. Sibling rivalry in the E2F family [J]. *Nature*

- Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3: 11–20.
- [41] Volinia S, *et al.* A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 2257–2261.
- [42] Ciafre S A, Galardi S, Manqiola A, *et al.* Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334: 1351–1358.
- [43] Krichevsky A M, King K S, Donahue C P, *et al.* A microRNA array reveals extensive regulation of microRNAs during brain development[J]. *RNA*, 2003, 9: 1274–1281.
- [44] Wang T, Zhang X, Obijuru L, *et al.* A microRNA signature associated with race, tumor size, and target gene activity in human uterine leiomyomas [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2007, 46: 336–347.
- [45] Chan J A, Krichevsky A M, Kosik K S. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cell[J]. *Cancer Res*, 2005, 65: 6029–6033.
- [46] Nowell P C, Hungerford D A. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1960, 25: 85–109.
- [47] Tan F L, Yin J Q. Application of RNAi to cancer research and therapy [J]. *Front Biosci*, 2005, 10: 1946–1960.
- [48] Kim V N, Nam J W. Genomics of microRNA [J]. *Trends Genet*, 2006, 22: 165–173.
- [49] Liu C G. An oligonucleotide microchip for genome-wide microRNA profiling in human and mouse tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 9740–9744.
- [50] Hammond S M. MicroRNA detection comes of age [J]. *Nature Methods*, 2006, 3: 12–13.
- [51] Cummins J M, He Y, Leary R J, *et al.* The colorectal microRNAome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 3687–3692.
- [52] Lu J, Getz G, Miska E A, *et al.* MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. *Nature*, 2005, 435: 834–838.
- [53] Schmittgen T D, Jiang J, Liu Q, *et al.* A high-throughput method to monitor the expression of microRNA precursors [J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32: e43.
- [54] Chen C, Ridzon D A, Broomer A J, *et al.* Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33: e179.
- [55] Raymond C K, Roberts B S, Garrett-Engle P, *et al.* Simple, quantitative primer-extension PCR assay for direct monitoring of microRNAs and short-interfering RNAs[J]. *RNA*, 2005, 11: 1737–1744.
- [56] Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, *et al.* Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis[J]. *Cancer Cell*, 2006, 9: 189–198.
- [57] Lu J, Getz G, Miska E A, *et al.* MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. *Nature*, 2005, 435: 834–838.
- [58] Yin J Q, Gao J, Shao R, *et al.* SiRNA agents inhibit oncogene expression and attenuate human tumor cell growth [J]. *J Exp Ther Oncol*, 2003, 3 (4): 194–204.
- [59] Weiler J, Hunziker J, Hall J. Anti-miRNA oligonucleotides (AMOs): Ammunition to target miRNAs implicated in human disease [J]. *Gene Therapy*, 2006, 13: 496–502.
- [60] Hutvagner G, Simard M J, Mello C C, *et al.* Sequence-specific inhibition of small RNA function[J]. *PLoS Biol*, 2004, 2(4): E98.
- [61] Cheng A M, Byrom M W, Shelton J, *et al.* Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33: 1290–1297.
- [62] Meister G, Landthaler M, Dorsett Y, *et al.* Sequence-specific inhibition of microRNA and siRNA-induced RNA silencing [J]. *RNA*, 2004, 10: 544–550.
- [63] Johnson S M, Grosshans H, Shingara J, *et al.* RAS is regulated by the let-7 microRNA family[J]. *Cell*, 2005, 120 (5): 635–647.
- [64] Yin J Q, Jiang L. MiRNA-directed gene intertalk[J]. *Chin Acad Forum*, 2004, 11(20): 1–4.

(责任编辑 吴晓丽)

·学术动态·



2009 中国环境科学学会学术年会暨 武汉国际环境科学与技术会议征文

为发挥环境科技学术交流对环境科技创新工作的重要作用,更好地为国家环境保护中心工作服务,中国环境科学学会 2009 年学术年会将围绕“推动环境科技创新,促进经济稳定增长”的主题,就环境基础科学研究相关领域和环境污染治理工程实践问题进行交流探讨。同时,为有效利用国际环境科技资源,为建设我国环境科技创新体系贡献力量,在 2009 年的学术年会中还邀请了以华人环境科学家为主体的 100–150 位国际环境科学家参加会议,与国内环境领域的科技人员进行交流。会议由中国环境科学学会和中国旅美科技协会联合主办,拟于 2009 年 6 月 27–30 日在湖北省武汉市举办,欢迎各位专家撰写论文并参会报名。

大会国内议题:节能减排与经济可持续发展的理论与实践;环境经济与环境稽查;生态环境保护与新农村建设;城市环境保护与可持续发展;污染控制新工艺与新技术;相关领域节能环保实用技术与综合利用技术。本次年会官方语言为中文和英文,会议只接受提交论文的电子版;提交论文截止日期为 2009 年 3 月 31 日。凡提交并被录用的论文,入编由中国环境科学出版社正式出版发行的《中国环境科学学会 2009 年学术年会优秀论文集》,同时论文作者获论文证书。

联系人:中国环境科学学会 王国清,姜艳萍;联系电话:010-62259894,62210730;传真:010-62210728,62259894;电子邮箱:xueshunianhui@126.com