

整合素的基因表达调控

张镜萱, 邵荣光, 何红伟*

(中国医学科学院、北京协和医学院医药生物技术研究所, 北京 100050)

摘要: 整合素是一类重要的细胞表面分子, 参与细胞增殖、分化、黏附和迁移等过程, 在多种病理过程中发挥重要作用。近年来, 关于整合素调控研究的不断深入及在肿瘤、组织纤维化和伤口愈合等治疗中发挥的重要作用不断被挖掘, 整合素逐渐成为疾病诊断和治疗的新靶点。本文将对整合素的基因表达调控进行综述。

关键词: 整合素; 转录调控; 转录因子; miRNA

中图分类号: R966

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 11-1647-05

Regulation of integrin gene expression

ZHANG Yi-xuan, SHAO Rong-guang, HE Hong-wei*

(Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: Integrin is a class of important cell surface molecules involved in cell proliferation, differentiation, adhesion and migration processes, which play an important role in a variety of pathological processes. In recent years, with the research in integrin regulation and the treatment of tumor, tissue fibrosis, and other fields, integrin has gradually become a new target in the diagnosis and treatment of diseases. In this article, we provide a summary on the advances of the regulation of integrin gene expression.

Key words: integrin; transcriptional regulation; transcription factor; miRNA

整合素 (integrin) 是一类由 α 亚基和 β 亚基组成的异源二聚体跨膜蛋白, 介导细胞与细胞及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 之间的黏附作用^[1]。每种亚单位包含胞外域、单跨膜和胞内域。由外向内的信号转导 (outside-in signaling) 和由内向外的信号转导 (inside-out signaling) 两种途径, 由外向内介导骨架重构, 由内向外调节与配体的亲和力^[2]。整合素

和相关蛋白通过转录、膜运输、降解及翻译后修饰等调节, 来适应各种细胞与环境的需求。目前整合素的研究主要集中于基于蛋白结构的抑制剂或靶向研究, 而基于表达调控的研究较少, 尚未见到综述报道。

1 转录因子对整合素的基因表达调控

现有的整合素基因转录调控的研究主要集中在胚胎发育、肿瘤细胞发生、侵袭和转移、肿瘤血管生成及炎症、组织纤维化和伤口愈合等方面, 多种转录因子家族成员参与整合素的基因表达调控 (表 1)。

1.1 整合素与肿瘤

1.1.1 整合素与肿瘤细胞的侵袭和转移 上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 与肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关, 表现为上皮细胞极性丧失而间质特征获得, 肿瘤细胞可以通过 EMT 形成局部扩散, 侵入血管和淋巴管发生转移。细胞迁移

收稿日期: 2017-05-24; 修回日期: 2017-06-08.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673497); 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2014ZX09201042); 北京市自然科学基金资助项目 (7162130); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程经费资助 (2016-I2M-2-002); 协和青年科研基金 (3332015134).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-83166673,

E-mail: hehwei@imb.pumc.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0515

Table 1 Expression of integrin gene regulated by transcription factor

Function	Integrin	Gene	Transcription factor
Invasion and metastasis of tumor cells	Integrin $\beta 6$	<i>ITGB6</i>	STAT3, C/EBP α
	Integrin $\alpha 5$	<i>ITGA5</i>	ZEB2, Sp1, Twist1, AP1 (c-Jun and ATF-2)
	Integrin $\alpha 6$	<i>ITGA6</i>	TAF4b, c-Jun
	Integrin αV	<i>ITGAV</i>	Sp1
	Integrin $\beta 3$	<i>ITGB3</i>	Foxc2
Tumor angiogenesis	Integrin $\beta 6$	<i>ITGB6</i>	SMAD, AP-1
Tissue fibrosis	Integrin $\beta 8$	<i>ITGB8</i>	C-Jun, ATF2
	Integrin $\beta 6$	<i>ITGB6</i>	Elk1, AP-1, SPF
Wound healing	Integrin $\alpha 5$	<i>ITGA5</i>	Sp1/Sp3, NFI, AP-1
	Integrin $\alpha 9$	<i>ITGA9</i>	Sp1, c-Myb, NFI
Bone cell formation and migration	Integrin $\beta 1$	<i>ITGB1</i>	Foxc2

是肿瘤浸润和转移的必要条件, 在转移过程中, 整合素参与细胞极化、出芽、肌动蛋白收缩、黏着斑形成以及尾部与基底分离的每一个过程。Xu 等^[3]发现在口腔鳞状细胞癌细胞中, 转录因子 STAT3 和 C/EBP α 对整合素 $\beta 6$ 基因 (*ITGB6*) 启动子 -289 bp/ -150 bp 区间有调控作用, 进而促进组织细胞重构和肿瘤的发生。ZEB 蛋白 (zinc finger E-box binding homeobox, ZEB) 是重要的细胞核转录因子, 对 EMT 形成发挥关键作用。有研究^[4]证实整合素 $\alpha 5$ 诱导癌症 EMT 的过程中, ZEB2 与 Sp1 共激活整合素 $\alpha 5$ 基因启动子。TAF4b 是转录因子 TF IID 的亚基, TAF4b 和 c-Jun 在具有 EMT 特征的晚期癌细胞的细胞核中存在共定位和相互作用。而在结肠腺癌细胞系中, Kalogeropoulou 等^[5]进一步确定了 TAF4b 和 c-Jun 及其他 AP-1 家族成员对整合素 $\alpha 6$ 基因启动子的协同调控作用。AP-1 通常是指由转录激活因子 JUN、FOS、ATF 和 MAF 蛋白家族组成的同源或异源二聚体, JUN 家族包括 c-Jun、JunB 和 JunD; FOS 家族包括 c-fos、FosB、Fra1 和 Fra2。不同的二聚体识别不同的应答元件调节不同的基因^[6]。Nam 等^[7]认为在肿瘤细胞中, 转录因子 Twist1 激活 AP1 (c-Jun 和 ATF-2) 并与其共同调控整合素 $\alpha 5$ 基因的转录, 影响 EMT 进程。在肝癌细胞中, 硫化物通过转录因子 Sp1 提高整合素 αV 基因启动子活性, 调控肿瘤细胞的侵袭和转移^[8]。

1.1.2 整合素与肿瘤血管的生成 多种细胞因子通过整合素介导内皮细胞增殖和迁移等促进肿瘤血管生成。整合素 $\beta 3$ 亚基是癌症治疗中阻断肿瘤血管生成的潜在靶标, 其在静止的内皮细胞中不表达, 但在病理和生理性血管生成中表达增加, 包括缺血组织如肿瘤中的脉管系统。有研究^[9]发现转录因子 Foxc2

直接作用于整合素 $\beta 3$ 基因启动子, 调节整合素 $\beta 3$ 介导的内皮细胞迁移和黏附功能。血清应答因子 (serum response factor, SRF) 是转录因子 MADS 家族成员, 有报道 SRF 以同源二聚体形式结合 DNA 序列 CArG box (CC(A+T-rich)6GG)。整合素 $\alpha 8$ 在血管平滑肌细胞中高表达, 启动子区和上游保守序列中都发现了转录因子 SRF 结合位点 CArG box, 但是体内外 SRF 下敲, 不能影响整合素 $\alpha 8$ 基因的表达, 并且 SRF 及其共激活因子 myocardin (MYOCD) 也不能提高启动子活性, 但是 MYOCD 异位表达时, 内源性整合素 $\alpha 8$ 表达显著增加, 说明整合素 $\alpha 8$ 基因的表达不受 CArG-SRF 影响^[10]。

1.2 整合素与组织纤维化

整合素在正常肝细胞质中表达并随着纤维化的发展进程而发生改变, 在肝损伤早期, 整合素促进肝星状细胞的激活来诱导肝纤维化的发生, 而肝细胞又可以通过整合素调节其迁移和黏附等病理生理功能。Popov 等^[11]研究发现 $\alpha V\beta 6$ 表达增加与胆汁淤积导致的肝纤维化及胆管细胞型肝癌密切相关。有报道整合素 αV 基因敲除小鼠肝脏和其他组织纤维化程度得到明显好转^[12]。目前, 整合素已成为抗纤维化作用的新的潜在靶点。

Sullivan 等^[13]在胆管上皮细胞 (bile duct epithelial cells, BDECs) 诱发的肝纤维化研究中认为, 在 p38 MAPK 信号通路中, 转化生长因子 TGF $\beta 1$ 通过转录因子 Smad 和 AP-1 提高 *ITGB6* 的表达水平。

在肺纤维化中白介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 可以通过 NF- κB 和 (或) p38 MAPK 信号通路上调整整合素 $\alpha V\beta 8$ 的表达, 此时 *ITGB8* 核心启动子上核苷酸序列空间位置改变, C-Jun 和 ATF2 形成转录因子二聚体, 同时组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, DHAC) 2 脱离启动子, 组蛋白 H4 乙酰化作用增强, 染色质结构松散便于更多的 C-Jun 和 ATF2 结合 *ITGB8* 启动子发挥转录调控作用^[14]。Tatler 等^[15]研究特发性肺间质纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 进程中 TGF $\beta 1$ 介导的整合素 $\alpha V\beta 6$ 基因表达调控, 发现转录调控区 -818 bp/ -731 bp 上存在转录因子 Elk1 结合位点。Elk1 属于 Ets 转录因子家族, 各转录因子通常由转录调节区和 Ets 域两个结构域组成, Ets 域特异性识别结合基因靶序列 GGAA/T^[16], 调控不同组织细胞功能, 在肺纤维化中, siRNA 干扰 Elk1 可以显著增加整合素 $\alpha V\beta 6$ 的表达和胶原沉积。此外, Ets 也可以与 AP-1 和 SPF 等家族成员或辅助因子协同调控。研究发现 Ets 家族广泛调节 ECM 相关靶基

因, 参与 ECM 降解的蛋白酶、细胞因子及整合素基因启动子序列都含有 Ets 结合位点^[17]。有报道突变 *ITGB6* 启动子上 Smad 结合位点可以抑制 TGF β 1 介导的 *ITGB6* 基因转录活性, 在肺纤维化模型中也证明, Smad3 对 TGF β 1 介导的 *ITGB6* 表达至关重要^[18]。

1.3 整合素与伤口愈合

皮肤伤口愈合期间, 角化细胞增殖和迁移是上皮再生的关键因素, 伤口角质形成细胞表达多种不同的整合素共同调节细胞的自主功能, 包括迁移、增殖、存活和基底膜组装, 以确保适当的上皮再形成^[19]。Lake 等^[20]发现角膜伤口愈合早期产生大量纤黏连蛋白 (fibronectin, FN), 随后逐渐被基底膜分泌的胶原取代, 研究证实胶原可以通过转录因子 Sp1/Sp3、NFI 和 AP-1 抑制整合素 $\alpha 5\beta 1$ 表达, 进而干扰角膜上皮细胞 (corneal epithelial cells, CECs) FN 的分泌。在原代培养的人角膜上皮细胞 (HCEC) 和葡萄膜黑色素瘤细胞系中转染整合素 $\alpha 9$ 基因启动子/CAT 质粒, 发现转录因子 Sp1、c-Myb 和 NFI 与启动子上负性调控元件结合。Sp1 和 NFI 单独作用于整合素 $\alpha 9$ 基因启动子时, Sp1 结合明显占优势, 通过 RNAi 抑制 Sp1 表达也引起整合素 $\alpha 9$ 基因的表达显著降低^[21]。

1.4 整合素与成骨细胞生成

近年来研究发现, 骨组织中整合素的表达可以影响细胞功能, 如成骨细胞 (osteoblast) 的增殖、分化和破骨细胞 (osteoclast) 的迁移等。整合素 $\beta 1$ 是成骨细胞生成的重要调节剂, Park 等^[22]证实转录因子 Foxc2 直接结合到整合素 $\beta 1$ 启动子上的 Forkhead 结合元件, 在成骨细胞发生中促进增殖、存活和分化。破骨细胞黏附是骨吸收的关键步骤, 整合素 $\alpha V\beta 3$ 在破骨细胞与骨桥蛋白 (osteopontin)、骨唾液酸蛋白 (bone sialoprotein) 的黏附中发挥重要作用。整合素 $\beta 3$ 基因启动子上有维生素 D 反应元件, 故 1,25 二羟维生素 D3 可以促进其表达。

2 非编码 RNA 对整合素的基因表达调控

miRNA 和长链非编码 RNA (long noncoding RNAs, LncRNAs) 是十分重要的非编码 RNA, 在转录调控、转录后调控, 甚至翻译调控等多种层面调控基因表达, 与此同时二者又有相互作用关系。

2.1 miRNA 对整合素的基因表达调控

miRNA 是一类长度为 20~25 nt 的小分子非编码 RNA, 通过降解靶基因 mRNA 或抑制 mRNA 的翻译在真核基因表达的转录后调控过程中发挥重要作用, 并广泛参与细胞增殖、分化、凋亡及细胞周期调控等过程。因此, 除了上述转录因子对整合素的调控外,

miRNA 也参与了整合素的基因表达调控 (表 2)。在动物细胞中 miRNA 经典作用模式即与 mRNA 3' 非翻译区 (3' untranslated region, 3'UTR) 互补, 形成 RNA 沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC), 影响翻译过程, 但是不影响 mRNA 的稳定性。而在非经典作用途径中 miRNA 可以直接影响基因启动子的 CpG 岛甲基化, 在转录水平直接对靶基因进行调控。近年来 miRNA 研究热点广泛, 关于 miRNA 对整合素基因转录后调控的研究也比较多, 尤其是肿瘤方面, 如 miR-124 对肝癌细胞中整合素 αV 基因的表达起重要作用, 显著抑制实验小鼠伤口愈合与肿瘤转移^[23]。miR-134 靶向 *ITGB1*, 抑制非小细胞型肺癌的浸润和转移^[24]。miR-30a-5p 通过 *ITGB3* 抑制结肠癌转移, 靶向 miR-30a-5p 有望成为治疗结肠直肠癌的新策略^[25]。在组织纤维化中, miRNA 不仅调节分子信号传导, 而且还用作纤维化疾病干预性治疗的潜在靶点。Yang 等^[26]研究 miR-31 在肺纤维化中的作用机制, 发现 miR-31 靶向作用整合素 $\alpha 5$ 和 RhoA mRNA 的 3'UTR, 降低整合素 $\alpha 5$ 和 RhoA 基因和蛋白表达水平。在系统性硬化病的发病机制及整合素在皮肤成纤维细胞中的表达的相关性研究中发现, miR-150 可以减少体内外成纤维细胞中 *ITGB3* 的表达, 阻断 miR-150 可以增加 *ITGB3*、P-Smad 和 collagen I 的表达, 这可能是通过影响 DNA 甲基化来发挥的作用^[27]。此外, *ITGB4BP* 调控靶蛋白的表达也与其对 miRNA 的调节相关。*ITGB4BP* 是纤维化相关的内源性负调控因子, 与 RISC 相结合能特异地促进相应 miRNA 的作用, 而抑制其对应的靶蛋白表达。*ITGB4BP* 与整合素 $\alpha 6\beta 4$ 胞内域的中间纤维结合调节细胞黏附与骨架重构^[28]。

Table 2 Expression of integrin gene regulated by miRNA

Function	Integrin	Gene	miRNA
Invasion and metastasis of tumor cells	Integrin αV	<i>ITGAV</i>	miR-124
	Integrin $\beta 1$	<i>ITGB1</i>	miR-134
	Integrin $\beta 3$	<i>ITGB3</i>	miR-30a-5p
Tissue fibrosis	Integrin $\alpha 5$	<i>ITGA5</i>	miR-31
	Integrin $\beta 3$	<i>ITGB3</i>	miR-150

2.2 LncRNA 对整合素的基因表达调控

LncRNAs 是一类转录本长度超过 200 nt 的非编码 RNA, 它们并不编码蛋白质, 而是以 RNA 的形式在多种层面调控基因表达。与 miRNA 相比, LncRNA 的调节方式更为复杂, LncRNA 可以通过直接与靶基因结合、参与组蛋白修饰或募集转录因子等方式参与

基因的表达调控,同时也可以作为竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 通过调控 miRNA 影响 mRNA 表达。Sun 等^[29]研究发现 LncRNA MALAT1 通过抑制黑素瘤细胞中 miR-183 的表达来调节 ITGB1 的表达和肿瘤生长。反义 LncRNA ZEB1 (ZEB1 antisense 1, ZEB1-AS1) 是一种新型的 LncRNA, 能通过上调 ZEB1、MMP2、MMP9、N-cadherin 和 integrin β 1 的表达激活 EMT, 调控肿瘤的迁移和侵袭^[30]。在骨关节炎发展过程中, LncRNA HOTTIP (来源于 HOXA 的 5'端的一个非编码 RNA 转录本) 通过 HoxA13 影响整合素 α 1 来调节软骨发育和破坏^[31]。

3 甲基化对整合素的基因表达调控

DNA 甲基化能引起染色质结构、DNA 构象、DNA 稳定性及 DNA 与蛋白质相互作用方式的改变, 从而控制基因表达。在软骨发育和破坏方面的研究中, Kim 等^[31]发现 miR-101 靶向作用于甲基转移酶-3B, 从而改变整合素 α 1 的甲基化促进软骨内骨化。Mostafavi-Pour 等^[32]研究表明异常 DNA 甲基化是参与整合素 α 4 表达的机制之一。Fu 等^[33]首次证明了在肝癌细胞中, 由 DNA 甲基化及整合素 α 3 β 1--Rho GTPase 信号通路介导的 DPT (dermatopontin) 下调可以抑制肝癌的转移。整合素 α 4 的 DNA 甲基化可能是影响乳腺癌未分化组织学变化的不良预后因素^[34]。Uhm 等^[35]发现胆管癌转移患者整合素 α 4 基因 CpG 岛位点的异常甲基化引起整合素 α 4 的表达缺失。

4 结语与展望

综上所述, 整合素与多种疾病的发生发展密切相关, 尤其是其作为细胞黏附分子已成为治疗肿瘤转移的热点, 与当前治疗肿瘤转移的靶向制剂、血管生成抑制剂等联用, 有可能成为攻克肿瘤转移的重要途径。随着对整合素蛋白结构、信号通路和基因表达调控的研究不断深入, 为其成为疾病治疗的靶点提供了可靠的理论基础和科学依据。近 30 年, 已有 vedolizumab、natalizumab、efalizumab 和 abciximab 等几种治疗不同疾病的整合素单克隆抗体药物面市。虽然这些药物获得了 FDA 的上市批准, 但不良反应较大, 因此在临床上的应用受到很大限制, 提示以直接抑制整合素蛋白活性为策略的治疗模式还不能起到理想的治疗效果。因此, 从基因表达调控的角度深入理解整合素的调控机制, 发展从表达调控的角度间接抑制整合素通路的策略, 有助于从不同的角度开发新型的小分子药物, 解决整合素靶向治疗的难点问题。

References

- [1] Humphries MJ. Integrin structure [J]. *Biochem Soc Trans*, 2000, 28: 311–339.
- [2] Campbell ID, Humphries MJ. Integrin structure, activation, and interactions [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3: a004994.
- [3] Xu M, Chen X, Yin H, et al. Cloning and characterization of the human integrin β 6 gene promoter [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0121439.
- [4] Nam EH, Lee Y, Park YK, et al. ZEB2 upregulates integrin α 5 expression through cooperation with Sp1 to induce invasion during epithelial-mesenchymal transition of human cancer cells [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33: 563–571.
- [5] Kalogeropoulou M, Voulgari A, Kostourou V, et al. TAF4b and Jun/activating protein-1 collaborate to regulate the expression of integrin α 6 and cancer cell migration properties [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8: 554–568.
- [6] Hai T, Curran T. Cross-family dimerization of transcription factors Fos/Jun and ATF/CREB alters DNA binding specificity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88: 3720–3724.
- [7] Nam EH, Lee Y, Moon B, et al. Twist1 and AP-1 cooperatively upregulate integrin α 5 expression to induce invasion and the epithelial-mesenchymal transition [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36: 327–337.
- [8] Wu W, Dong YW, Shi PC, et al. Regulation of integrin α V subunit expression by sulfatide in hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54: 936–952.
- [9] Hayashi H, Kume T. Foxc2 transcription factor as a regulator of angiogenesis via induction of integrin β 3 expression [J]. *Cell Adh Migr*, 2009, 3: 24–26.
- [10] Kitchen CM, Cowan SL, Long X, et al. Expression and promoter analysis of a highly restricted integrin α gene in vascular smooth muscle [J]. *Gene*, 2013, 513: 82–89.
- [11] Popov Y, Patsenker E, Stickel F, et al. Integrin α V β 6 is a marker of the progression of biliary and portal liver fibrosis and a novel target for antifibrotic therapies [J]. *J Hepatol*, 2008, 48: 453–464.
- [12] Henderson NC, Arnold TD, Katamura Y, et al. Targeting of α V integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs [J]. *Nat Med*, 2013, 19: 1617–1624.
- [13] Sullivan BP, Kassel KM, Manley S, et al. Regulation of transforming growth factor- β 1-dependent integrin β 6 expression by p38 mitogen-activated protein kinase in bile duct epithelial cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337: 471–478.
- [14] Markovics JA, Araya J, Cambier S, et al. Transcription of the transforming growth factor β activating integrin β 8 subunit is

- regulated by SP3, AP-1, and the p38 pathway [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 24695–24706.
- [15] Tatler AL, Habgood A, Porte J, et al. Reduced Ets domain-containing protein Elk1 promotes pulmonary fibrosis *via* increased integrin $\alpha V\beta 6$ expression [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291: 9540–9553.
- [16] Lim JH, Cho JY, Park YB, et al. ESE-3 transcription factor is involved in the expression of death receptor (DR)-5 through putative Ets sites [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 350: 736–741.
- [17] Sato Y. Role of ETS family transcription factors in vascular development and angiogenesis [J]. *Cell Struct Funct*, 2001, 26: 19–24.
- [18] Tatler AL, Goodwin AT, Gbolahan O, et al. Amplification of TGF β induced ITGB6 gene transcription may promote pulmonary fibrosis [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0158047.
- [19] Ata R, Antonescu CN. Integrins and cell metabolism: an intimate relationship impacting cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 189.
- [20] Lake J, Zaniolo K, Gaudreault M, et al. Expression of the $\alpha 5$ integrin gene in corneal epithelial cells cultured on tissue-engineered human extracellular matrices [J]. *Biomaterials*, 2013, 34: 6367–6376.
- [21] Duval C, Zaniolo K, Leclerc S, et al. Characterization of the human $\alpha 9$ integrin subunit gene: promoter analysis and transcriptional regulation in ocular cells [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 135: 146–163.
- [22] Park SJ, Gadi J, Cho KW, et al. The forkhead transcription factor Foxc2 promotes osteoblastogenesis *via* up-regulation of integrin $\beta 1$ expression [J]. *Bone*, 2011, 49: 428–438.
- [23] Cai QQ, Dong YW, Wang R, et al. MiR-124 inhibits the migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by suppressing integrin αV expression [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40733.
- [24] Qin Q, Wei F, Zhang J, et al. miR-134 suppresses the migration and invasion of nonsmall cell lung cancer by targeting ITGB1 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37: 823–830.
- [25] Wei W, Yang Y, Cai J, et al. MiR-30a-5p suppresses tumor metastasis of human colorectal cancer by targeting ITGB3 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39: 1165–1176.
- [26] Yang S, Xie N, Cui H, et al. miR-31 is a negative regulator of fibrogenesis and pulmonary fibrosis [J]. *FASEB J*, 2012, 26: 3790–3799.
- [27] Honda N, Jinnin M, Kira-Etoh T, et al. miR-150 down-regulation contributes to the constitutive type I collagen overexpression in scleroderma dermal fibroblasts *via* the induction of integrin $\beta 3$ [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182: 206–216.
- [28] Ceci M, Offenhauser N, Marchisio PC, et al. Formation of nuclear matrix filaments by p27(BBP)/eIF6 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 295: 295–299.
- [29] Sun Y, Cheng H, Wang G, et al. Deregulation of miR-183 promotes melanoma development *via* lncRNA MALAT1 regulation and ITGB1 signal activation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 3509–3518.
- [30] Lü QL, Hu L, Chen SH, et al. A long noncoding RNA ZEB1-AS1 promotes tumorigenesis and predicts poor prognosis in glioma [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 1431.
- [31] Kim D, Song J, Han J, et al. Two non-coding RNAs, microRNA-101 and HOTTIP contribute cartilage integrity by epigenetic and homeotic regulation of integrin- $\alpha 1$ [J]. *Cell Signal*, 2013, 25: 2878–2887.
- [32] Mostafavi-Pour Z, Kianpour S, Dehghani M, et al. Methylation of integrin $\alpha 4$ and E-cadherin genes in human prostate cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21: 921–927.
- [33] Fu Y, Feng MX, Yu J, et al. DNA methylation-mediated silencing of matricellular protein dermatopontin promotes hepatocellular carcinoma metastasis by $\alpha 3\beta 1$ integrin-Rho GTPase signaling [J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 6701–6715.
- [34] Do SI, Ko E, Kang SY, et al. Aberrant DNA methylation of integrin $\alpha 4$ in human breast cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35: 7079–7084.
- [35] Uhm KO, Lee JO, Lee YM, et al. Aberrant DNA methylation of integrin $\alpha 4$: a potential novel role for metastasis of cholangiocarcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136: 187–194.