

miRNA 在鼻咽癌中的研究进展

Research Progress of miRNA in Nasopharyngeal Cancer
WANG Ting

王 婷 (南方医科大学第一临床医学院, 广东 广州 510515)

摘要: 微 RNAs(miRNAs)是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA, 其大小长约 20~25 个核苷酸。miRNA 与各种疾病的病理相关, 包括癌症, 如鼻咽癌。近年来研究表明 miRNA 在鼻咽癌发生发展和治疗中起一定作用。全文对近年来 miRNA 在鼻咽癌中的研究进展作一分析。

关键词: 微 RNAs; 鼻咽癌; 分子生物学

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)07-0519-06

微 RNA(miRNA)是一类高度保守的、长度约为 19~25nt、非蛋白质编码的单链 RNA, 他们主要作用于 mRNA 的 3'UTR 以及编码区或者 5'UTR^[1,2], 导致 mRNA 降解或者阻止 mRNA 的翻译过程。miRNA 在 1993 年被发现, Lee 等^[3]采用染色体步移和转化拯救克隆出线虫(*C.elegans*)的 lin-4 基因, 他们发现该基因不编码蛋白质, 但编码 22~61nt 的 miRNA。2000 年, Reinhart 等^[4]在研究线虫的发育调控中又发现了另一个具有转录后调控功能的 miRNA let-7, 从而拉开了 miRNA 的研究序幕。研究人员已经发现 miRNA 通过与它们的靶基因相互作用, 在转录和转录后的水平上调控和影响细胞生长、分化和凋亡, 以及肿瘤发生和发展^[5-7]。

鼻咽癌是中国南方和东南亚地区最常见的恶性肿瘤之一, 60%~85% 的患者确诊时已发生临床转移, 因此, 转移是鼻咽癌治疗失败的主要原因^[8]。随着诊疗技术不断进步, 以放疗为主的综合治疗手段, 往往能使原发肿瘤得到有效控制, 但针对已发生转移的肿瘤的治疗手段仍十分有限, 长期以来鼻咽癌的 5 年生存率仍无显著提升^[9]。近些年的研究表明 miRNA 在鼻咽的发生及发展中起着重要作用, 本文就 miRNA 在肿瘤形成中的表达谱变化及可能作用、鼻咽癌相关的 miRNA 以及这些 miRNA 与鼻咽癌的关系综述如下。

收稿日期: 2012-04-12
E-mail: 120962981@qq.com

1 miRNA 在肿瘤形成中的表达谱变化及可能作用

上百种 miRNA 已经被发现与人类多数肿瘤的发生和发展有密切联系。Xia 等^[10]发现胃癌中 miR-124 表达下调; Chen 等^[11]发现乳腺癌中 miR-135a 表达上调; Nishida 等^[12]发现结肠癌中 miR-17-92a 簇和 miR-106b-25 簇表达均上调; 头颈鳞癌中 miR-21、miR-155、miR-130b、miR-223、miR-31 出现表达上调, miR-100、miR-99a、miR-375 等表达则被抑制^[13]。除此以外, miR-9、miR-219-5p 和 miR-200 家族中的 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141 被发现与乳腺癌的转移相关^[14]。研究还发现乳腺癌患者经芳香化酶抑制剂治疗后, 体内 let-7f 表达增强^[15]。

正常情况下, 细胞中的 miRNA 表达受到严格调控, 当细胞癌变时 miRNA 就会发生表达失调的现象。研究表明 50% 以上的 miRNA 定位于肿瘤的相关基因组区域(包括杂合子缺失区、染色体扩增区以及脆性位点等), 在肿瘤中, miRNA 的主要作用机制是作为癌基因或者抑癌基因发挥作用, 作为癌基因的 miRNA 通常在个体中表达上调, 而作为抑癌基因的 miRNA 通常在肿瘤中表达下调。

2 鼻咽癌 miRNA 表达谱及有关功能

Chen 等^[16]采用茎环 RT-PCR 的方法检测了 13 个鼻咽癌组织样本和 9 个对应正常鼻咽组织样本,发现在这两组样本中有 35 个 miRNA 差异表达明显,其中 miR-17-92 簇、miR-155、miR-138、miR-25 等 11 个 miRNA 表达上调,miR-200a、miR-143、miR-204 等 24 个 miRNA 表达下调(表 1)。

在另外一个最新的研究当中,Li 等^[17]采用 miRNA 芯片杂交、荧光定量 RT-PCR 等技术对 8 个鼻咽癌组织和 4 个正常鼻咽组织做了对比检测,发现在鼻咽癌组织中 miR-18a 过表达,其它 33 个 miRNA 表达下调,下调的 miRNA 包括 let-7 家族、miR-34b、miR-34c、miR-10b、miR-100、miR-29a 等(表 1)。

2.1 miR-200a

基于鼻咽癌细胞中出现 miR-200a 下调的现象,Xia 等^[18]通过功能获得实验和功能失去实验,研究了 miR-200a 在鼻咽癌致癌作用中的作用。他们发现过表达 miR-200a 会抑制 C666-1 细胞的增殖、迁移和入侵,相反地,在 CNE-1 细胞中敲除 miR-200a 会促进这些过程。同时也发现 miR-200a 的表达水平与鼻咽癌细胞系分化水平相关,随着一系列鼻咽癌细胞系(未分化的 C666-1、低分化的 CNE-2 和 HNE1 细胞、高分化的 CNE-1)的分化水平提高,miR-200a 的表达水平也随之提高。除此以外,研究人员还深入研究了 miR-200a 的功能性下游目标 ZEB2 和 CTNNB1,结果显示单独敲除 ZEB2 会妨碍鼻咽癌细胞的迁移和侵入,而抑制 CTNNB1 会抑制鼻咽癌细胞生长,表明 miR-200a 通过靶目标和旁路途径抑制鼻咽癌细胞的生长、迁移和侵入。在另外一个实验里,Xia 等^[19]发现 miR-200a 可通过 ZEB2 和 β 连环蛋白信号通路将鼻咽癌上皮间叶细胞转变成干细胞样,为鼻咽癌细胞可以不断生长的事实提供了合理的解释。

2.2 miR-141

Zhang 等^[20]通过 miRNA 微阵列芯片实验发现,敲除原癌基因 c-Myc 或者表达抑癌基因 SPLUNC1 均能使 miR-141 表达下调。进一步的 qRT-PCR 检测表明相对于正常鼻咽组织,miR-141 在鼻咽癌组织中表达上调,而抑制 miR-141 的表达则会影响鼻咽癌细胞的细胞周期、凋亡、生长、转移和侵袭。研

究人员通过荧光素酶报道基因实验和 Western Blot 发现 BRD3、UBAP1 和 PTEN 都是 miR-141 的靶目标,BRD3 和 UBAP1 与鼻咽癌的致癌作用相关,而 PTEN 是在许多肿瘤里起着重要的抑癌作用。早前的研究表明 BRD3 与 Rb/E2F 旁路调节有关,Zhang 等^[20]实验中发现抑制 miR-141 可以影响 Rb/E2F、JNK2 和 ATK 旁路里的部分重要分子。研究表明 miR-141 以及肿瘤相关基因 c-Myc、SPLUNC、BRD3、UBAP1 和 PTEN 组成了一个基因-miRNA 网络,促进了鼻咽癌的形成。

2.3 miR-10b

miR-10b 由 has-miR-10b 编码,定位于人类染色体 2q。LMP1 是一种原癌蛋白,在促进鼻咽癌转移中起关键调节作用,通过激活多种信号转导通路(NF- κ B、AP-1、ets-1、MAPKs、JAK/STAT、PI3K/Akt),LMP1 可以调节多种转移相关基因(E-cadherin、MMPs、c-Met、VEGF、EGFR、COX-2)的表达,然而其具体机制仍未完全明了。转录因素 Twist 是引起鼻咽癌转移的关键分子之一,研究发现 Twist 可以直接诱导 miR-10b 的表达,又因为 LMP1 诱导 Twist 的表达,所以研究人员作出假设:LMP1 通过诱导表达 Twist,上调了 miR-10b 的表达水平,从而促进鼻咽癌的转移。Li 等^[21]经一系列实验证实 miR-10b 高水平表达于有淋巴结转移鼻咽癌细胞以及 LMP1 通过 Twist 调节了 miR-10b 的表达。此外,过表达 miR-10b 还增加了鼻咽癌细胞的侵袭性,促进了体外鼻咽细胞的侵袭性和体内鼻咽癌细胞的转移性。

2.4 miRNA let-7 家族

miRNA let-7 家族(-a,-b,-d,-e,-g,和 -i)在大多数人类肿瘤中表达受抑制。为了检测 miRNA let-7 家族在鼻咽癌细胞中是否也存在表达受抑制的现象,Wong 等^[22]采用 qRT-PCR 方法,设置了正常鼻咽细胞(NP69、NP460)和鼻咽癌细胞(HK1、HONE1)组,分别观察 let-7 家族的表达情况,结果表明鼻咽癌细胞中 let-7 家族的表达水平明显下降。研究人员将 let-7 家族成员的前体分子分别转染进入鼻咽癌细胞内,结果显示鼻咽癌细胞水平表达下降,且转染了 let-7g 前体分子的鼻咽癌细胞下降的幅度最大。

由于 let-7 家族中有几个成员定位在 CpG 岛上,研究人员由此推断 CpG 岛的甲基化可能是 let-7 在癌细胞中低表达的机制。他们将鼻咽癌细胞作脱甲基化处理,使得 let-7 仅在低分化鼻咽癌细胞中激

表 1 与鼻咽癌相关的 miRNA

miRNA	染色体定位	表达状态	靶基因	功 能
miR-200a	1p36	下调	ZEB1,ZEB2	调控上皮细胞与间叶细胞之间的转换
miR-196b	7p15	上调	HOXB8	在脊椎动物发育中,转录后水平抑制 HOX 基因表达
miR-138	3p21,16q13	上调		
miR-155	21q21	上调	JMJD1A,BACH1	抑制 JMJD1A 和 BACH1 的表达
miR-142-3p	17q22	上调		
miR-25 ^a	7q22	上调		
miR-205	1q32	上调	ZEB1,SIP1	调节上皮细胞到间叶细胞的转换
miR-106a	Xq26	上调	p21/CDKN1A	与 DNA 复制及细胞有丝分裂相关
miR-17	13q31	上调	E2F1	负调控转录因子 E2F1
miR-15b ^a	3q26	上调		
miR-17 ^a	13q31	上调		
miR-18a	13q31	上调	不确定	影响 HTLV-1 细胞的增殖和生存
miR-34c	11q23.1	下调	不确定,ZAP70	下调细胞周期蛋白 E2、CDK4、MET 等控制细胞周期的基因;与慢性淋巴细胞白血病的发病及预后相关
miR-10b	2q31	下调	HOXD10	促进前转移基因 RHOC 的表达
miR-150	19q13	下调	c-Myb	抑制 B 细胞分化
miR-152	17q21	下调	Camk2a	微调先天免疫反应
miR-26b	2q35	下调	不确定	肿瘤抑制因子
miR-29a	7q32	下调	多个编码细胞外基质蛋白的基因	促进细胞外基质蛋白生长
miR-29b	1q32,7q32	下调		
miR-29c	1q32	下调	多个编码细胞外基质蛋白的基因	抑制鼻咽癌细胞的生长
let-7a	9q22,11q24,22q13	下调		
let-7b	22q13	下调	HMGA2	在肺癌细胞中降低 HMGA2 的表达与细胞增殖
let-7e	19q13	下调	HMGA2	在肺癌细胞中降低 HMGA2 的表达与细胞增殖
let-7f	9q22,Xp11	下调		
let-7g	3p21	下调		抑制非小细胞肺癌的发展
miR-375	2q35	下调	MTPN	调控胰岛素的分泌
miR-195	17p13	下调	不确定,BDNF	诱导心肌细胞过度生长;抑制含有 BDNF 3-prime UTR 的报道基因的表达
miR-221	Xp11	下调	p27,ESR1	抑制 ESR1 表达,提供他莫昔芬阻力
miR-204	9q21	下调	不确定	与视网膜相关
miR-449a	5q11	下调	HDAC1,CDK6, CDC25A	控制细胞生长和发育能力;抑制 pRb-E2F1 的活动能力
miR-34c-3p	11q23	下调		
miR-187	18q12	下调	不确定	诊断甲状腺癌
miR-145	5q33	下调	IRS1,K1f4,心肌蛋白,E1k1	抑制结肠癌细胞生长;促进血管平滑肌的分化及抑制其增殖、调控血管平滑肌静止状态和增殖状态的表型
miR-143	5q33	下调	ERK5,K1f4,心肌蛋白,E1k1	调节脂肪细胞分化;调控血管平滑肌静止状态和增殖状态的表型
miR-34b	11q23	下调	不确定,ZAP70	下调细胞周期蛋白 E2、CDK4、MET 等控制细胞周期的基因;与慢性淋巴细胞白血病的发病及预后相关
miR-100	11q24	下调	PSA	抑制细胞生长和 PSA 表达
miR-9	1q22,5q14,15q26	下调		
miR-139-5p	11q13	下调		
miR-148a	7p15	下调	Camk2a,MSK1	微调先天免疫反应;肿瘤抑制
miR-130a	11q12	下调	GAX,HXA5	调节血管生成
miR-199b-5p	9q34	下调		
miR-152	17q21	下调	Camk2a	微调先天免疫反应
miR-200b	1p36	下调	ZEB,ZEB2	调控上皮细胞与间叶细胞之间的转换

活表达,验证了他们的推断。

let-7 的靶基因是 c-Myc (一种涉及到鼻咽癌细胞增值的原癌基因),为了证实 let-7 与转染了 let-7 的鼻咽癌细胞中细胞增殖率的减少有关,研究人员将免疫组化荧光试剂应用于 c-Myc 上。实验结果表明,let-7 通过下调 c-Myc 的表达使细胞增殖水平下降。c-Myc 表达下调,导致细胞增殖受到抑止,从而也使鼻咽癌细胞中 let-7 家族异位表达。实验的最终结论是 miRNA let-7 家族通过抑制 c-Myc 的表达,对鼻咽癌细胞的增殖起抑制作用。DNA 甲基化可能是一种调节旁路,然而,DNA 的高甲基化/低甲基化在调节 let-7 表达中具体起什么作用,仍需要进一步研究。

2.5 miR-26a

Lu 等^[23]发现 miR-26a 在鼻咽癌细胞中表达下调。通过细胞生长实验,Lu 等发现 miR-26a 可诱导鼻咽癌细胞生长停滞在 G₁ 期,抑制细胞生长和种群形成,提示 miR-26a 可能对鼻咽癌的发生发展起抑制作用。EZH2 属于 PcG 蛋白家族的一员,在许多细胞中起重要调节作用,研究发现在鼻咽癌细胞中,EZH2 表达下调可抑制细胞生长和细胞周期的进展,EZH2 表达上调则会改善 miR-26a 导致的抑制效果。同时实验表明 miR-26a 极大减少了鼻咽癌细胞中 EZH2 的表达。在一系列机能调查里,Lu 等发现 miR-26a 抑制了 c-Myc、细胞周期蛋白 D3、E2、细胞周期蛋白依赖激酶 CDK4、CKD6 的表达;另一方面,miR-26a 以 EZH2 依赖的方式促进了 CDK 抑制剂 p14(ARF)和 p21(CIP1)的表达。上述实验结果表明 miR-26a 在鼻咽癌中通过抑制 EZH2 表达而抑制生长。

2.6 miR-155

miR-155 在慢性淋巴细胞性白血病、黑色素瘤、头颈鳞状细胞癌等十几种人类肿瘤中表达上调。Du 等^[24]通过荧光定量 RT-PCR 和原位杂交技术,发现 miR-155 在鼻咽癌细胞 CNE1 和 TW03 中也出现上调现象;他们还发现 LMP1 和 LMP2A 可以诱导 miR-155 在 CNE1 和 TW03 细胞中表达。miR-155 的靶基因是 JMJD1A 和 BACH1,其模拟物可以抑制 JMJD1A 和 BACH1 的表达,而 miR-155 抑制剂可以促进 JMJD1A 的表达。研究表明 miR-155 在鼻咽癌中上调是与 LMP1 和 LMP2A 相关的,miR-155 上调

可导致 JMJD1A 下调,而 JMJD1A 下调与肿瘤的 N 期有密切关联($P=0.023$),并可能与鼻咽癌患者更低的 5 年生存率和 5 年疾病痊愈率有关。将 miR-155 和 JMJD1A 作为治疗鼻咽癌的靶点仍有待进一步的研究。

2.7 miR-216b

Deng 等^[25]发现 miR-216b 表达水平降低可导致肿瘤临床分期程度加深以及淋巴结转移。在鼻咽癌发生中,miR-216b 通过与 KRAS 的 3'UTR 结合抑制 KRAS 蛋白的表达,其表达水平与 KRAS 蛋白表达水平呈负相关。研究人员通过一系列对裸鼠体内和体外的实验,得出 miR-216b 抑制鼻咽癌细胞的增殖、侵袭和肿瘤生长的结论,而其中的机制就是 miR-216b 抑制 KRAS 关联的 AKT 和 ERK 旁路。

2.8 miR-663

曾有报道 miR-663 在胃癌中表达下调,起抑制肿瘤的作用。最新的研究^[26]表明 miR-663 在鼻咽癌中表达上调,该研究发现 miR-663 作用于 p21(WAF1/CIP1),促进细胞周期 G₁/S 的转换,并认为 miR-663 在鼻咽癌中起原癌基因的作用。

3 鼻咽癌相关的 EB 病毒编码 miRNA

1964 年,研究人员在观察 Burkitt 淋巴瘤细胞培养的电子显微图中第一次发现 EB 病毒(EBV)。EBV 是一类普遍存在的疱疹病毒,与多种人类疾病的发生相关,这其中就包括鼻咽癌。EBV miRNA 大量存在于鼻咽癌细胞中,有报道指出血清中出现 EBV miRNA 有助于诊断筛选出地方性鼻咽癌。Cosmopoulos 等^[27]采用多元 RT-PCR 方法第一次全面分析了鼻咽癌中的 EBV miRNA。结果表明 BART-miRNA 在鼻咽癌 C666-1 细胞株和鼻咽癌肿瘤组织中表达,BART miRNA 的拷贝数范围从最低的~10²(miR-BART2-3p)到最高的~10⁶(miR-BART17-3p)。而 BHRF1-miRNA 在鼻咽癌 C666-1 细胞株表达较低,也不表达于鼻咽癌组织中,提示 BHRF1 miRNA 并不是鼻咽癌的肿瘤标志物。研究人员还通过 miRNA 克隆方法发现了一种新的 miRNA—miR-BART22。在另一组研究中,Chen 等^[28]发现了 4 种新的 EBV miRNA,他们分别是 BART12-5p、BART15-5p、BART16-3p 和 BART22-5p。近来,Wong 等^[29]

利用微阵列芯片技术比较 5 个早期鼻咽癌和对应的正常鼻咽组织中 miRNA 的差异表达图谱,发现包括 miR-BART3、miR-BART5、miR-BART9 在内的 29 个 EBV miRNA 出现表达上调。同时,他们发现患者血清 EBV miRNA 的比例与鼻咽组织细胞中 EBV miRNA 拷贝数量呈正相关,更深一步的研究提示 EBV miRNA 潜在靶基因可能会抑制一些肿瘤抑制基因(如 PTEN)和降解与鼻咽癌有关的几条旁路途径(如 Wnt signaling)。

3.1 EBV-miR-BART1 簇

EBV 编码的 LMP1 在鼻咽癌发展中起关键作用。Lo 等^[30]发现 EBV 编码的 BART1 簇 miRNA 可作用于 LMP1 基因的 3'UTR,在转录和转录后水平上抑制 LMP1 蛋白质的表达。LMP1 可促进细胞转化,然而 LMP1 过量表达会抑制细胞生长以及通过压力或者化疗如顺铂致使细胞凋亡。研究人员通过顺铂敏感性测试发现 BART1 簇 miRNA 减弱表达 LMP1 的鼻咽癌细胞里的顺铂敏感性。他们还发现 BART 1 簇 miRNA 可能调节 LMP1 介导的 NF- κ B 信号通路的下游部分。

3.2 EBV-miR-BART2

生物信息学分析发现,EBV-miR-BART2 编码出的核酸可以完全互补于 BALF5 (一种病毒 DNA 聚合酶)的 3'UTR 区域,因此可以预测 BALF5 是 miR-BART2 的靶基因之一。Barth 等^[31]采用单克隆抗体、免疫沉淀反应等方法发现 miR-BART2 作为一种病毒 DNA 复制的抑制者,通过降解 BALF5 的 mRNA 下调 BALF5,从而减少病毒数量。

3.3 EBV-miR-BART5

miR-BART5 大量表达于鼻咽癌细胞中。通过生物信息学分析和功能性扫描,Choy 等^[32]发现 miR-BART5 的靶分子是 PUMA,PUMA 是一种前凋亡蛋白质,在人类 60%鼻咽癌组织中表达,可介导 p53 引起的细胞凋亡。研究人员通过过表达与失表达 miR-BART5,发现 miR-BART5 可以通过抑制靶分子 PUMA 的表达减少鼻咽癌细胞的凋亡,从而提高宿主细胞的存活率,促进病毒的潜在感染,研究者认为这也可能是感染 EBV 的上皮细胞成功存活的机制之一。

3.4 EBV-miR-BART22

Lung 等^[33]采用大规模克隆分析技术检测 EBV 阳性的鼻咽癌细胞,又发现了两种新的 EBV miRNA

(miR-BART21 和 miR-BART22),其中 miR-BART22 的靶分子是 LMP2A,LMP2A 是一种强大的具有免疫性的病毒抗原,可被细胞毒 T 细胞识别。miR-BART22 导致 LMP2A 低表达,造成 EBV 感染细胞逃离免疫监视,这可能是鼻咽癌发生发展的机制之一。

3.5 EBV-miR-BHRF1-1

EBV 编码的 miR-BHRF1-1 极少表达于潜伏感染 EBV 的鼻咽癌细胞中。Li 等^[34]分别过表达 miR-BHRF1-1 和抑制表达 miR-BHRF1-1 后,发现 miR-BHRF1-1 能参与 TPA 介导的 EBV 裂解蛋白质的积聚和病毒裂解周期后期的病毒复制。相关数据还进一步表明抑制 p53 的表达可以促进 miR-BHRF1-1 诱导 EBV 裂解性复制,表明 EBV-miR-BHRF1-1 可以通过直接作用于宿主 p53 基因控制 EBV 裂解复制后期。

4 展 望

近来,miRNA 的研究仍在不断进行中。研究人员已经发现一些 miRNA 可以调控一些特殊的靶目标和信号通路,在肿瘤(包括鼻咽癌)发生、发展、侵袭和转移中发挥着重要作用,他们可以是致癌基因和肿瘤抑制剂,也可以充当肿瘤干细胞和肿瘤转移调节器的角色。但是,更多 miRNA 在肿瘤中的作用途径和调控机制仍处于未知探索阶段。深入探索肿瘤相关的 miRNA 以及它们的靶基因和调控通路,可以为今后临床阻断肿瘤相关基因的作用通路和肿瘤早期诊断提供新的依据,为鼻咽癌的预防和治疗提出新的治疗方向。

参考文献:

- [1] Bartel DP. MicroRNAs:genomics,biogenesis,mechanism, and function [J]. Cell,2004,116(2):281-297.
- [2] Rigoutsos I.New tricks for animal microRNAs:targeting of amino acid coding regions at conserved and nonconserved sites[J].Cancer Res,2009,69(8):3245-3248.
- [3] 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(5):843-854.
- [4] Reinhart BJ,Slack FJ,Basin M,et al.The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditis elegans [J].Nature,2000,403(6772):901-906.

- [5] Kloosterman WP,Plasterk RH.The diverse functions of microRNAs in animal development and disease[J].Dev Cell, 2006,11(4):441-450.
- [6] Iorio MV,Croce CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact [J].J Clin Oncol,2009,27 (34):5848-5856.
- [7] Baranwal S,Alahari SK.MiRNA control of tumor cell invasion and metastasis [J].Int J Cancer,2009,126 (6):1283-1290.
- [8] Yu WM,Hussain SS.Incidence of nasopharyngeal carcinoma in Chinese immigrants,compared with Chinese in China and South East Asia: review [J]. J Laryngol Otol, 2009,123(10):1067-1074.
- [9] Li XP,Li G,Peng Y,et al.Suppressin of Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 by RNA interference inhibits the metastatic potential of nasopharyngeal carcinoma cells [J].Biochem Biophys Res Commun, 2004,315(1):212-218.
- [10] Xia J,Wu Z,Yu C,et al.miR-124 inhibits cell proliferation in gastric cancer through downregulation of SPHK1[J]. J Pathol,2012,doi:10.1002.
- [11] Chen Y,Zhang J,Wang H,et al.MiRNA-135a promotes breast cancer cell migration and invasion by targeting HOXA10[J].BMC Cancer,2012,12(1):111.
- [12] Nishida N,Nagahara M,Sato T,et al.Microarray analysis of colorectal cancer stromal tissue reveals upregulation of two oncogenic microRNA clusters [J].Clin Cancer Res, 2012 Mar 27.[Epub ahead of print]
- [13] Chen Z,Jin Y,Yu D,et al.Down-regulation of the microRNA-99 family members in head and neck squamous cell carcinoma[J].Oral Oncol,2012 Mar 16.[Epub ahead of print]
- [14] Gravgaard KH,Lyng MB,Laenkholm AV,et al.The miRNA-200 family and miRNA-9 exhibit differential expression in primary versus corresponding metastatic tissue in breast cancer [J].Breast Cancer Res Treat,2012 Feb 1. [Epub ahead of print]
- [15] Shibahara Y,Miki Y,Onodera Y,et al.Aromatase inhibitor treatment of breast cancer cells increases the expression of let-7f, a microRNA targeting CYP19A1 [J].J Pathol,2012, doi:10.1002.
- [16] Chen HC,Chen GH,Chen YH,et al. MicroRNA deregulation and pathway alterations in nasopharyngeal carcinoma [J].Br J Cancer,2009,100(6):1002-1011.
- [17] Li T,Chen JX,Fu XP,et al. MicroRNA expression profiling of nasopharyngeal carcinoma [J].Oncol Rep,2011,25 (5):1353-1363.
- [18] Xia H,Ng SS,Jiang S,et al.miR-200a-mediated downregulation of ZEB2 and CTNNB1 differentially inhibits nasopharyngeal carcinoma cell growth,migration and invasion [J].Biochem Biophys Res Commun,2010,391(1):535-541.
- [19] Xia H,Cheung WK,Sze J,et al.miR-200a regulates epithelial-mesenchymal to stem-like transition via ZEB2 and beta-catenin signaling [J].J Biol Chem,2010,285 (47): 36995-37004.
- [20] Zhang LDeng T,Li X,et al.MicroRNA-141 is involved in a nasopharyngeal carcinoma-related genes network[J].Carcinogenesis,2010,31(4):559-566.
- [21] Li G,Wu Z,Peng Y,et al.MicroRNA-10b induced by Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 promotes the metastasis of human nasopharyngeal carcinoma cells[J].Cancer Lett,2010,299(1):29-36.
- [22] Wong TS,Man OY,Tsang CM,et al.MicroRNA let-7 suppresses nasopharyngeal carcinoma cells proliferation through downregulating c-Myc expression [J].J Cancer Res Clin Oncol,2011,137(3):415-422.
- [23] Lu J,He ML,Wang L,et al.miR-26a inhibits cell growth and tumorigenesis of nasopharyngeal carcinoma through repression of EZH2[J].Cancer Res,2011,71(1):225-233.
- [24] Du ZM,Hu LF,Wang HY,et al.Upregulation of miR-155 in nasopharyngeal carcinoma is partly driven by LMP1 and LMP2A and downregulates a negative prognostic marker JMJD1A[J].PloS One,2011,6(4):e19137.
- [25] Deng M,Tang H,Zhou Y,et al.miR-216b suppresses tumore growth and invasion by targeting KRAS in nasopharyngeal carcinoma [J].J Cell Sci,2011,124 (Pt 17):2997-3005.
- [26] Yi C,Wang Q,Wang L,et al.miR-663, a microRNA targeting p21 (WAF1/CIP1),promotes the proliferation and tumorigenesis of nasopharyngeal carcinoma[J].Oncogene, 2012,doi:10.1038.
- [27] Cosmopoulos K,Pegtell M,Hawkins J,et al.Comprehensive profiling of Epstein-Barr virus microRNAs in nasopharyngeal carcinoma[J].J Virol,2009,83(5):2357-2367.
- [28] Chen SJ,Chen GH,Chen YH,et al.Characterization of Epstein-Barr virus miRNAome in nasopharyngeal carcinoma by deep sequencing[J].PloS One,2010,5(9):pii:e12745.
- [29] Wong AM,Kong KL,Tsang JW,et al.Profiling of Epstein-Barr virus-encoded microRNAs in nasopharyngeal carcinoma reveals potential biomarkers and oncomirs[J].Cancer, 2011,10.1002/cncr.26309.
- [30] Lo AK,To KF,Lo KW,et al.Modulation of LMP1 protein expression by EBV-encoded microRNAs[J].Proc Natl Acad Sci U S A,2007,104(41):16164-16169.
- [31] Barth S,Pfuhl T,Mamiani A,et al.Epstein-Barr virus-encoded microRNA miR-BART2 down-regulates the viral DNA polymerase BALF5 [J].Nucleic Acids Res,2008,36 (2):666-675.
- [32] Choy EY,Siu KL,Kok KH,et al.An Epstein-Barr virus-encoded microRNA targets PUMA to promote host cell survival[J].J Exp Med,2008,205(11):2551-2560.
- [33] Lung RW,Tong JH,Sung YM,et al.Modulation of LMP2A expression by a newly identified Epstein-Barr virus-encoded microRNA miR-BART22[J].Neoplasia,2009,11(11): 1174-1184.
- [34] Li Z,Chen X,Li L,et al.EBV encoded miR-BHRF1-1 potentiates viral lytic replication by downregulating host p53 in nasopharyngeal carcinoma [J].Int J Biochem Cell Biol, 2012,44(2):275-279.