

与胃癌侵袭转移相关的microRNA的研究进展

李道江, 张国阳, 揭志刚, 李正荣

李道江, 张国阳, 揭志刚, 李正荣, 南昌大学第一附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006
李道江, 硕士, 主要从事胃肠肿瘤的基础及临床研究.
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360362, 30901429, 81160304
江西省教育厅科学技术研究基金资助项目, No. CJJ13126
江西省青年科学家培养计划基金资助项目, No. 20133BCB23028
作者贡献分布: 本文综述由李道江与张国阳完成; 李正荣与揭志刚审核.
通讯作者: 李正荣, 副教授, 330006, 江西省南昌市永外正街17号, 南昌大学第一附属医院胃肠外科. lzl13@foxmail.com
电话: 0791-88692522
收稿日期: 2014-05-20 修回日期: 2014-06-04
接受日期: 2014-06-06 在线出版日期: 2014-08-08

MicroRNAs related to invasiveness and metastasis of gastric cancer

Dao-Jiang Li, Guo-Yang Zhang, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li

Dao-Jiang Li, Guo-Yang Zhang, Zhi-Gang Jie, Zheng-Rong Li, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81360362, 30901429 and 81160304; the Science and Technology Research Project of Education Department of Jiangxi Province, No. CJJ13126; Training Program for Young Scientists of Jiangxi Province, No. 20133BCB23028
Correspondence to: Zheng-Rong Li, Associate Professor, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwai Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lzl13@foxmail.com
Received: 2014-05-20 Revised: 2014-06-04
Accepted: 2014-06-06 Published online: 2014-08-08

Abstract

Metastasis plays an important role in the prognosis of patients with cancer. It is known that several steps are necessary for clonal cells to disseminate from their primary tumor site and colonize distant tissues. It will provide useful insights for effective treatment of cancer to investigate the molecular actors regulating this process. MicroRNAs, 19-25 nt in length, are a class of non-coding RNA, and they can result in degradation of specific mRNAs or inhibit their translation. They have been known as negative regulators of gene expression and are involved

in many biological processes, including cell growth, differentiation and apoptosis. The relationship between the abnormal expression of microRNAs and tumors has been widely studied. Some recent research has clarified the role of microRNAs in tumor invasion and metastases. This paper reviews the recent progress in research of microRNAs related to invasiveness and metastasis of gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Gastric cancer; Metastasis; Methylation

Li DJ, Zhang GY, Jie ZG, Li ZR. MicroRNAs related to invasiveness and metastasis of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(22): 3219-3224 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3219.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i22.3219>

摘要

转移在癌症患者的预后中扮演着重要角色, 目前已知克隆细胞从肿瘤原发部位播散至其他组织的转移性病变必须有几个关键步骤介入. 因此研究参与此过程的分子机制能为肿瘤的有效治疗提供有益的见解, microRNA(miRNA)是一类全长19-25 nt的非编码单链小分子RNA, 他能降解特定的mRNA或抑制其翻译, 是已知基因表达的负调节物且参与生物学过程, 包括细胞生长、分化和凋亡, 其异常表达和肿瘤的关系也已被广泛研究. 最新的一些研究已经阐明了miRNA在肿瘤侵袭转移中的作用, 本文就胃癌在这一方面的研究进展做一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: MicroRNAs; 胃癌; 转移; 甲基化

核心提示: MicroRNA(miRNA)在胃癌转移的多重步骤中扮演着重要角色, 而导致miRNA异常表达的表现遗传学信号也间接或直接参与了这些过程, 而这些机制的背后蕴藏着新的临床诊断、治疗新策略.

■背景资料

大量研究已经表明microRNA(miRNA)在不同的恶性肿瘤组织中有其表达谱, 其通过调控相关基因的表达来参与癌细胞的细胞生物程序, 间接地扮演促癌和抑癌基因的角色. 近年来, 许多学者开始关注miRNA与肿瘤转移的关系, 研究发现转移多重步骤中的每一个环节都有miRNA参与的身影. 对其机制的深入了解, 将会对肿瘤的诊断和治疗带来新的契机.

■同行评议者

陈光, 教授, 吉林大学第一医院消化器官外科

■ 研发前沿

更多的miRNA将被发现参与了肿瘤的转移,而导致其异常表达的表观遗传学及其他机制也会逐步被理解。未来的挑战是理清肿瘤转移相关基因和miRNA之间错综复杂的相互关系,以及如何将这些研究成果转化为临床诊断和治疗新方法。

李道江, 张国阳, 揭志刚, 李正荣. 与胃癌侵袭转移相关的microRNA的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(22): 3219-3224 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3219.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i22.3219>

0 引言

目前胃癌仍是最常见的恶性肿瘤之一^[1],多数患者就诊时已经发生了转移,迄今为止转移仍是肿瘤治疗的难点^[2]。我们已经知道,microRNAs(miRNAs)在肿瘤的发病过程中扮演着重要角色,在绝大多数我们所研究的人体肿瘤的起始和发生发展过程中都有其参与的身影。而自从2007年Lee等^[3]发现let-7参与抑制肺癌细胞的增殖, Ma等^[4]发现miR-10b诱发了非转移乳腺癌细胞的侵袭和远端转移开始,许多的学者开始认识和探讨miRNAs在肿瘤转移中的作用^[5]。在这篇综述中我们将讨论miRNAs参与了胃癌转移的多重步骤,包括上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、血管再生、局部侵袭和转移、表观遗传学机制。同时也讨论了miRNAs在胃癌中可作为预测和预后生物学标志及其他临床应用。

1 miRNA能够促进上皮-间质转化过程

EMT是指不具备运动能力的上皮细胞转化成为可以在组织中游走的间质细胞的一个可逆过程。通过此过程,细胞与细胞间的连接或细胞与外间质的连接会被离解,细胞的转移模式会从集合浸润模式转变成分离、散播的迁移方式^[6]。EMT过程让恶性肿瘤原发灶中的癌细胞获得了侵袭转移的能力,从而发生局部浸润或远端转移^[7]。EMT可被不同的促进因素诱发,如细胞外途径中的转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF);小G蛋白(Ras、Rho、Rac);转录调节因子(Snail、ZEB1/2和NF- κ B)^[8]。据报道,在各类肿瘤中,多种miRNA分子都会作为EMT转化过程的关键性调节因子^[9]。miRNAs在胃癌EMT过程中的作用论述如下。

TGF- β 与肿瘤细胞膜上的T β R受体结合后启动TGF/Smad通路,参与诱导肿瘤的生长、分化,进而影响肿瘤的侵袭、转移^[10]。靶向Smad2蛋白的miR-155在胃癌细胞系SGC-7901、MKN-45中高表达能抑制癌细胞的侵袭,转移和黏附能力^[11],而miR-370在胃癌转移中的角色则是通过靶向T β R II受体来抑制Smad3蛋白磷酸化^[12]。miR-146a通过另外一个诱发EMT过

程的细胞外途径EGF来抑制胃癌转移,研究发现在胃癌细胞系中异常的miR-146a表达和低表达的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)有关^[13]。胃肿瘤细胞中缺乏miR-200a^[14]而导致癌细胞侵袭扩增,主要是因为ZEB家族转录因子的活性受到抑制,ZEB家族转录因子能够调控EMT相关蛋白的表达,如上皮-钙黏蛋白、黏蛋白等。研究表明ROCK1基因诱发EMT过程破坏细胞连接的机制是产生了肌动蛋白的收缩^[15],在胃癌中miR-148a下调ROCK1来干预细胞的侵袭和转移^[16]。

2 miRNA与胃癌细胞的局部迁移

细胞迁移运动对许多正常生命过程是相当重要的,如胚胎发育、组织形态形成、伤口愈合及免疫细胞的功能等,同样肿瘤细胞的自身运动对肿瘤的侵袭和转移是必不可少的,主要表现为伪足样突出、与ECM的黏附、肌动蛋白引起的细胞收缩以及与ECM的脱离^[17]。前期胃癌的研究中已经发现miRNA参与了上述每一个过程,在胃癌的局部迁移中发挥着重要作用。

先前的研究已经揭示WASF基因调控肌动蛋白单体聚合,参与形成细胞膜突触和伪足等亚结构^[18]。同时,miR-146先前在前列腺癌的研究中被定义为肿瘤运动的开关(通过Rho信号通路影响肌动蛋白重构过程)^[19],有趣的是在最新胃癌的研究中发现miR-146抑制胃癌转移正是靶向WASF2基因^[20]。ERM家族为细胞骨架连接蛋白,参与生理状态下的许多基本生命活动,如细胞形态调节、信号转导、细胞运动等。ERM家族有4个成员,分别是Ezrin、Radixin、Moesin和Merlin。近年来研究发现,ERM家族蛋白在肿瘤发生、浸润和转移过程中可能扮演重要角色^[21],而在胃癌中miR-409通过直接靶向Radixin基因而干预细胞黏附过程^[22]。Märkl等^[23]在研究中发现uPA蛋白与其受体结合激活蛋白水解酶活性,进而促进ECM的降解和随后肿瘤细胞的侵袭和迁移。体内体外实验研究发现miR-193b通过下调uPA蛋白而发挥其抑制胃癌细胞侵袭和转移的作用^[24]。

3 miRNA和胃癌肿瘤的血管再生

肿瘤新生血管的生成对原发肿瘤本身的增殖和生长是必不可少的,同时也是肿瘤侵袭转移的必要条件,贯穿于肿瘤转移的全过程。肿瘤细胞和宿主的内皮细胞、上皮细胞、间皮细胞及

白细胞等都可分泌释放诱导肿瘤血管生成的细胞活性因子, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGFs)、EGF、血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等^[25,26], 最近的研究已经表明miRNA在胃癌等一系列肿瘤的血管生成中发挥了重要作用。

miR-335是Tavazoie等^[27]在2008年发现的能抑制乳腺癌转移的重要分子, 其在胃癌中主要通过靶向B细胞淋巴因子-w(BCL2-like 2, BCL-w)及特异性蛋白1(specificity protein 1, Sp1)来抑制胃癌的转移^[28], 而在前述的研究中已经表明转录因子Sp1与VEGF启动子特异性结合是VEGF转录调控最重要的机制, 并可以进一步调控癌血管生成及转移复发^[29]。在体内和体外实验中发现miR-218沉默Robo1的表达, 进而抑制胃癌细胞系的浸润和转移, 而Slit2/Robo1信号通路是一个进化保守的配体受体系统, Robo1是神经迁移蛋白Slit2的重要横跨膜受体, 其在诱发肿瘤血管生成中发挥着重要作用^[30]。HOXD10是另外一个抑制血管生成的基因, 而miR-10b通过RhoC-AKT信号通路促进胃癌细胞的侵袭的靶向基因正是HOXD10^[31]。

4 影响转移miRNA分子的表现遗传学信号

miRNA分子参与了肿瘤进程中每一个关键步骤, 多数归因于miRNA分子的异常表达, 那导致这一变化的机制又是如何了? 近年来随着对肿瘤研究的深入, 大量学者发现表观遗传调控在癌症的发病中具有重要作用, 尤其是DNA异常甲基化与miRNA的异常表达。研究表明, 许多miRNA基因内部或启动子区域的CpG岛发生异常甲基化可导致某些关键miRNA表达紊乱, 进而诱发肿瘤^[32-35]。miRNA在胃癌中的表现遗传学机制也是近来的研究热点^[36]。与胃癌转移相关的论述如下。

Li等^[37]发现在胃癌细胞系MGC-803和HGC-27中, miR-10b的高表达明显抑制了癌细胞的增殖、迁移、侵袭以及诱发变异。而miR-10b的靶向基因是Tiam-1, 研究提示Tiam-1在诱导肿瘤浸润转移方面发挥着重要作用, 包括活化Rho、影响细胞骨架的组装、诱导膜皱褶、对细胞黏附分子的影响等^[38]。5-氮杂-2'-脱氧胞苷干预实验发现miR-10b上游的CpG岛高甲基化导

致miR-10b表达沉默^[37]。另外一项研究中表明靶向HOXA1基因的miR-10a也遵循这一机制^[39]。如前述miR-148a通过下调ROCK1基因来诱发EMT过程, 而启动子区高甲基化沉默了miR-148a的表达^[40]。

5 miRNA参与胃癌的其他机制

miRNA参与胃癌转移的机制是多方面的, 除了上述论述的外, 还包括miRNA可能是肿瘤易感基因的转录产物, 其他一些非编码RNA也都与肿瘤的恶性表型息息相关^[41]。MiR-29c和miR-335等也可以对肿瘤局部的微环境进行调整进而影响肿瘤细胞的转移^[27,42]。miRNA可能会影响肿瘤细胞的干细胞状态, 从而干预肿瘤细胞的原始过程, 而这与前述的EMT过程有着千丝万缕的关系^[43]。胃癌中miR-107等通过靶向Dicer1而干预miRNA分子的起源^[44]。miRNA也可以参与失巢凋亡, “失巢凋亡”是一种形式的细胞程序死亡, 是由与细胞外基质和其他细胞脱离接触而诱发的, 其在肿瘤扩散和转移中可能扮演重要角色^[45]。在胃癌中miR-301a, miR-200bc/429群可能参与了此机制^[46]。当然相关的机制也不仅仅限于这些, 毕竟胃癌的转移分子机制也是一个极其复杂且被认识较少的领域, 相信在不久的将来, 肿瘤转移相关的基因和miRNA之间错综复杂的相互作用关系会更多地被发现。

6 miRNA在胃癌转移中的临床应用

6.1 miRNA可以作为肿瘤转移的标志物 在肿瘤研究领域, 有一个非常重要的研究方向就是寻找能够预测肿瘤转移的分子标志物, 而miRNA就是一个非常有希望的候选分子。miR-335除了参与了前述的转移机制, 其也是潜在的预测复发风险的生物标志物, 能预测胃癌患者的预后情况^[47]。在这项研究中, 科研人员还评估了hsa-miR-335的几个致癌信号途径, 如: P53、TGF- β 、Wnt信号、ERBB、mTOR、Toll样受体等, 这些都是与癌症转移密切相关的信号分子。而在血浆中miRNA-199a-3p和miR-370等的表达与肿瘤侵袭和淋巴转移明显相关^[12,48]。

6.2 表观遗传分子标志物 除了上述miRNA分子自身的异常表达外, 其启动子的异常甲基化可作为另外一个早期诊断、判断预后及治疗和预防肿瘤的评估指标^[36]。例如miR-155在胃癌中是低表达和高甲基化的, 但在胰腺导管腺癌和乳

■ 相关报道

近来研究发miRNA不仅参与了肿瘤细胞的浸润和转移过程, 也维持肿瘤干细胞的表型作用, 在肿瘤细胞的原发和转移中发挥着多面作用。改变miRNA及其启动子甲基化水平的表达可以进行肿瘤干预的临床前实验及前期临床实验。

■创新盘点

本综述集中讨论了miRNA参与胃癌转移的一系列过程及其发挥间接调控作用的表观遗传学机制;也对当前这些机制在胃癌诊断治疗方面的临床引用做了简单论述和展望。

腺癌中是表达上调的^[49,50],因此我们可以通过比较他们的基因甲基化谱区分不同类型的癌症。如前述miR-148靶向*ROCK1*基因参与了胃癌的转移,而正是启动子区高甲基化沉默了其表达。所以检测其甲基化水平对胃癌治疗具有重要的临床应用价值^[40]。

6.3 miRNA和肿瘤转移的治疗 转移是肿瘤患者死亡的首要原因。因此,研究肿瘤的转移机制和如何早期检测到转移灶,并及时治疗转移患者一直以来都是医疗界面对的首要问题。研究表明miRNA可能是一条非常合理且有希望的途径^[41]。如从表观遗传学方面,早在2004年阿扎胞苷注射液Vidaza就已经被FDA批准进入临床治疗血液淋巴方面的疾病^[51],随后在宫颈癌、卵巢癌、非小细胞癌等也有临床实验进行^[52],在胃癌方面已经有一些临床前实验,如去甲基药能预防幽门螺杆菌诱发的胃癌^[53]。在miRNA的靶向疗法方面也有一些令人欣喜的进步,如miRNA和反义miRNA药物目前已经处于临床前实验和体外毒性实验阶段,包括反义miRNA寡核苷酸(anti-miRNA oligonucleotides, AMO)、锁定核酸(locked nucleic acid, LNA)、拮抗剂、模拟miRNA(mimic miRNA)^[41],这些能用于抑制或提高内源性microRNA表达(包括与胃癌转移密切相关的miR-10b、miR-148a和miR-335等)以及针对特定mRNA发挥作用。

7 结论

miRNA在整个胃癌转移的网络中扮演着重要角色,miRNA影响肿瘤细胞的干细胞状态和促进EMT干预肿瘤的原始过程,同时他也能靶向*Dicer 1*基因影响自身的起源流程,表观遗传学机制调控miRNA异常表达,而正是这些异常的miRNA通过对癌基因、抑癌基因靶向而干预肿瘤的迁移和转移,在肿瘤的演变进程中其又能促进血管再生,加速肿瘤的进程。相信在未来将有更多的机制被阐明,让人们对于肿瘤的转移有更深一步的理解。当前miRNA及其甲基化水平变化可以作为胃癌肿瘤转移的标志物,去甲基化药物正逐步进入后期临床实验,相关靶向治疗临床实验已经有了雏形。最后,也是对于肿瘤患者最为重要的一点是,鉴于我们对于miRNA的研究成果,尽快开发出抑制miRNA的治疗方法或者模拟表达miRNA的治疗方法将更有临床意义。

8 参考文献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 2 Orditura M, Galizia G, Sforza V, Gambardella V, Fabozzi A, Laterza MM, Andreozzi F, Ventriglia J, Savastano B, Mabilia A, Lieto E, Ciardiello F, De Vita F. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1635-1649 [PMID: 24587643 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1635]
- 3 Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene. *Genes Dev* 2007; 21: 1025-1030 [PMID: 17437991 DOI: 10.1101/gad.1540407]
- 4 Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature* 2007; 449: 682-688 [PMID: 17898713 DOI: 10.1038/nature06174]
- 5 Bouyssou JM, Manier S, Huynh D, Issa S, Roccaro AM, Ghobrial IM. Regulation of microRNAs in cancer metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1845: 255-265 [PMID: 24569228 DOI: 10.1016/j.bbcan.2014.02.002]
- 6 Friedl P. Preshaping and plasticity: shifting mechanisms of cell migration. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 14-23 [PMID: 15037300 DOI: 10.1016/j.ceb.2003.11.001]
- 7 Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442-454 [PMID: 12189386 DOI: 10.1038/nrc822]
- 8 Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 740-746 [PMID: 14644200]
- 9 Lamouille S, Subramanyam D, Belloch R, Derynck R. Regulation of epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions by microRNAs. *Curr Opin Cell Biol* 2013; 25: 200-207 [PMID: 23434068 DOI: 10.1016/j.ceb.2013.01.008]
- 10 Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700 [PMID: 12809600]
- 11 Li CL, Nie H, Wang M, Su LP, Li JF, Yu YY, Yan M, Qu QL, Zhu ZG, Liu BY. microRNA-155 is down-regulated in gastric cancer cells and involved in cell metastasis. *Oncol Rep* 2012; 27: 1960-1966 [PMID: 22426647 DOI: 10.3892/or.2012.1719]
- 12 Lo SS, Hung PS, Chen JH, Tu HF, Fang WL, Chen CY, Chen WT, Gong NR, Wu CW. Overexpression of miR-370 and downregulation of its novel target TGFβ-RII contribute to the progression of gastric carcinoma. *Oncogene* 2012; 31: 226-237 [PMID: 21666718 DOI: 10.1038/onc.2011.226]
- 13 Kogo R, Mimori K, Tanaka F, Komune S, Mori M. Clinical significance of miR-146a in gastric cancer cases. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4277-4284 [PMID: 21632853 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-10-2866]
- 14 Cong N, Du P, Zhang A, Shen F, Su J, Pu P, Wang T, Zjang J, Kang C, Zhang Q. Downregulated microRNA-200a promotes EMT and tumor growth through the wnt/β-catenin pathway by targeting the E-cadherin repressors ZEB1/ZEB2 in gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 1579-1587 [PMID: 23381389 DOI: 10.3892/or.2013.2267]
- 15 Sahai E, Marshall CJ. ROCK and Dia have opposing effects on adherens junctions downstream of Rho. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 408-415 [PMID: 11992112 DOI: 10.1038/ncb0408a]

- 10.1038/ncb796]
- 16 Zheng B, Liang L, Wang C, Huang S, Cao X, Zha R, Liu L, Jia D, Tian Q, Wu J, Ye Y, Wang Q, Long Z, Zhou Y, Du C, He X, Shi Y. MicroRNA-148a suppresses tumor cell invasion and metastasis by downregulating ROCK1 in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 7574-7583 [PMID: 21994419 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-11-1714]
 - 17 Huber F, Schnauß J, Röncke S, Rauch P, Müller K, Fütterer C, Käs J. Emergent complexity of the cytoskeleton: from single filaments to tissue. *Adv Phys* 2013; 62: 1-112 [PMID: 24748680 DOI: 10.1080/00018732.2013.771509]
 - 18 Teng Y, Mei Y, Hawthorn L, Cowell JK. WASF3 regulates miR-200 inactivation by ZEB1 through suppression of KISS1 leading to increased invasiveness in breast cancer cells. *Oncogene* 2014; 33: 203-211 [PMID: 23318438 DOI: 10.1038/ncr.2012.565]
 - 19 Lin SL, Chiang A, Chang D, Ying SY. Loss of mir-146a function in hormone-refractory prostate cancer. *RNA* 2008; 14: 417-424 [PMID: 18174313 DOI: 10.1261/rna.874808]
 - 20 Yao Q, Cao Z, Tu C, Zhao Y, Liu H, Zhang S. MicroRNA-146a acts as a metastasis suppressor in gastric cancer by targeting WASF2. *Cancer Lett* 2013; 335: 219-224 [PMID: 23435376 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.031]
 - 21 Lamb RF, Roy C, Diefenbach TJ, Vinters HV, Johnson MW, Jay DG, Hall A. The TSC1 tumour suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 281-287 [PMID: 10806479 DOI: 10.1038/35010550]
 - 22 Zheng B, Liang L, Huang S, Zha R, Liu L, Jia D, Tian Q, Wang Q, Wang C, Long Z, Zhou Y, Cao X, Du C, Shi Y, He X. MicroRNA-409 suppresses tumour cell invasion and metastasis by directly targeting radixin in gastric cancers. *Oncogene* 2012; 31: 4509-4516 [PMID: 22179828 DOI: 10.1038/ncr.2011.581]
 - 23 Märkl B, Renk I, Oruzio DV, Jähnig H, Schenkirsch G, Schöler C, Ehret W, Arnholdt HM, Anthuber M, Spatz H. Tumour budding, uPA and PAI-1 are associated with aggressive behaviour in colon cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102: 235-241 [PMID: 20740581 DOI: 10.1002/jso.21611]
 - 24 Zhou H, Wang K, Hu Z, Wen J. TGF- β 1 alters microRNA profile in human gastric cancer cells. *Chin J Cancer Res* 2013; 25: 102-111 [PMID: 23372348 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2013.01.09]
 - 25 Wang R, Chadalavada K, Wilshire J, Kowalik U, Hovinga KE, Geber A, Fligelman B, Leversha M, Brennan C, Tabar V. Glioblastoma stem-like cells give rise to tumour endothelium. *Nature* 2010; 468: 829-833 [PMID: 21102433 DOI: 10.1038/nature09624]
 - 26 Flamme I, Frölich T, Risau W. Molecular mechanisms of vasculogenesis and embryonic angiogenesis. *J Cell Physiol* 1997; 173: 206-210 [PMID: 9365523]
 - 27 Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T, Padua D, Wang Q, Bos PD, Gerald WL, Massagué J. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 2008; 451: 147-152 [PMID: 18185580 DOI: 10.1038/nature06487]
 - 28 Xu Y, Zhao F, Wang Z, Song Y, Luo Y, Zhang X, Jiang L, Sun Z, Miao Z, Xu H. MicroRNA-335 acts as a metastasis suppressor in gastric cancer by targeting Bcl-w and specificity protein 1. *Oncogene* 2012; 31: 1398-1407 [PMID: 21822301 DOI: 10.1038/ncr.2011.340]
 - 29 Reisinger K, Kaufmann R, Gille J. Increased Sp1 phosphorylation as a mechanism of hepatocyte growth factor (HGF/SF)-induced vascular endothelial growth factor (VEGF/VPF) transcription. *J Cell Sci* 2003; 116: 225-238 [PMID: 12482909]
 - 30 Guijarro-Muñoz I, Cuesta AM, Alvarez-Cienfuegos A, Geng JG, Alvarez-Vallina L, Sanz L. The axonal repellent Slit2 inhibits pericyte migration: potential implications in angiogenesis. *Exp Cell Res* 2012; 318: 371-378 [PMID: 22198087 DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.12.005]
 - 31 Myers C, Charboneau A, Cheung I, Hanks D, Boudreau N. Sustained expression of homeobox D10 inhibits angiogenesis. *Am J Pathol* 2002; 161: 2099-2109 [PMID: 12466126 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64488-4]
 - 32 Taby R, Issa JP. Cancer epigenetics. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 376-392 [PMID: 20959400 DOI: 10.3322/caac.20085]
 - 33 Matsusaka K, Funata S, Fukayama M, Kaneda A. DNA methylation in gastric cancer, related to Helicobacter pylori and Epstein-Barr virus. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3916-3926 [PMID: 24744581 DOI: 10.3748/wjg.v20.i14.3916]
 - 34 Ji XF, Fan YC, Gao S, Yang Y, Zhang JJ, Wang K. MT1M and MT1G promoter methylation as biomarkers for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4723-4729 [PMID: 24782625 DOI: 10.3748/wjg.v20.i16.4723]
 - 35 Wang X, Kuang YY, Hu XT. Advances in epigenetic biomarker research in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4276-4287 [PMID: 24764665 DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4276]
 - 36 Ma J, Hong L, Chen Z, Nie Y, Fan D. Epigenetic regulation of microRNAs in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 716-723 [PMID: 24248419 DOI: 10.1007/s10620-013-2939-8]
 - 37 Li Z, Lei H, Luo M, Wang Y, Dong L, Ma Y, Liu C, Song W, Wang F, Zhang J, Shen J, Yu J. DNA methylation downregulated mir-10b acts as a tumor suppressor in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2014 Jan 31. [Epub ahead of print] [PMID: 24481854 DOI: 10.1007/s10120-014-0340-8]
 - 38 Habets GG, van der Kammen RA, Stam JC, Michiels F, Collard JG. Sequence of the human invasion-inducing TIAM1 gene, its conservation in evolution and its expression in tumor cell lines of different tissue origin. *Oncogene* 1995; 10: 1371-1376 [PMID: 7731688]
 - 39 Jia H, Zhang Z, Zou D, Wang B, Yan Y, Luo M, Dong L, Yin H, Gong B, Li Z, Wang F, Song W, Liu C, Ma Y, Zhang J, Zhao H, Li J, Yu J. MicroRNA-10a is down-regulated by DNA methylation and functions as a tumor suppressor in gastric cancer cells. *PLoS One* 2014; 9: e88057 [PMID: 24498243 DOI: 10.1371/journal.pone.0088057]
 - 40 Zhu A, Xia J, Zuo J, Jin S, Zhou H, Yao L, Huang H, Han Z. MicroRNA-148a is silenced by hypermethylation and interacts with DNA methyltransferase 1 in gastric cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 2701-2709 [PMID: 22167392 DOI: 10.1007/s12032-011-0134-3]
 - 41 Nicoloso MS, Spizzo R, Shimizu M, Rossi S, Calin GA. MicroRNAs--the micro steering wheel of tumour metastases. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 293-302 [PMID: 19262572 DOI: 10.1038/nrc2619]

■应用要点
间接调控癌症转移的miRNA异常表达和其启动子区CpG岛甲基化水平变化可成为新的肿瘤诊断、转移及预后的标志物,而基于miRNA的靶向治疗将会在临床中发挥越来越重要的角色。

■同行评价

本文从多个角度
阐明了miRNA与
胃癌侵袭转移的
关系,具有一定指
导意义。

- 42 Chang TC, Yu D, Lee YS, Wentzel EA, Arking DE, West KM, Dang CV, Thomas-Tikhonenko A, Mendell JT. Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis. *Nat Genet* 2008; 40: 43-50 [PMID: 18066065 DOI: 10.1038/ng.2007.30]
- 43 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]
- 44 Inoue T, Iinuma H, Ogawa E, Inaba T, Fukushima R. Clinicopathological and prognostic significance of microRNA-107 and its relationship to DICER1 mRNA expression in gastric cancer. *Oncol Rep* 2012; 27: 1759-1764 [PMID: 22407237 DOI: 10.3892/or.2012.1709]
- 45 Douma S, Van Laar T, Zevenhoven J, Meuwissen R, Van Garderen E, Peeper DS. Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB. *Nature* 2004; 430: 1034-1039 [PMID: 15329723 DOI: 10.1038/nature02765]
- 46 Shi Z, Wei Q, She J. MicroRNAs in gastric cancer metastasis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2014; 24: 39-53 [PMID: 24579669]
- 47 Yan Z, Xiong Y, Xu W, Gao J, Cheng Y, Wang Z, Chen F, Zheng G. Identification of hsa-miR-335 as a prognostic signature in gastric cancer. *PLoS One* 2012; 7: e40037 [PMID: 22802949 DOI: 10.1371/journal.pone.0040037]
- 48 Li C, Li JF, Cai Q, Qiu QQ, Yan M, Liu BY, Zhu ZG. MiRNA-199a-3p: A potential circulating diagnostic biomarker for early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 108: 89-92 [PMID: 23733518 DOI: 10.1002/jso.23358]
- 49 Kong W, He L, Richards EJ, Challa S, Xu CX, Permeth-Wey J, Lancaster JM, Coppola D, Sellers TA, Djeu JY, Cheng JQ. Upregulation of miRNA-155 promotes tumour angiogenesis by targeting VHL and is associated with poor prognosis and triple-negative breast cancer. *Oncogene* 2014; 33: 679-689 [PMID: 23353819 DOI: 10.1038/onc.2012.636]
- 50 Liu Q, Chen J, Wang J, Amos C, Killary AM, Sen S, Wei C, Frazier ML. Putative tumor suppressor gene SEL1L was downregulated by aberrantly upregulated hsa-mir-155 in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Carcinog* 2013 May 9. [Epub ahead of print] [PMID: 23661430 DOI: 10.1002/mc.22023]
- 51 Kaminskis E, Farrell AT, Wang YC, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza) for injectable suspension. *Oncologist* 2005; 10: 176-182 [PMID: 15793220 DOI: 10.1634/theoncologist.10-3-176]
- 52 Subramaniam D, Thombre R, Dhar A, Anant S. DNA Methyltransferases: A Novel Target for Prevention and Therapy. *Front Oncol* 2014; 4: 80 [PMID: 24822169 DOI: 10.3389/fonc.2014.00080]
- 53 Niwa T, Toyoda T, Tsukamoto T, Mori A, Tatemasu M, Ushijima T. Prevention of Helicobacter pylori-induced gastric cancers in gerbils by a DNA demethylating agent. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6: 263-270 [PMID: 23559452 DOI: 10.1158/1940-6207.capr-12-0369]

编辑 田滢 电编 闫晋利

