

Pokemon 及 microRNA 调控结肠癌发生发展的研究进展

别延红 综述, 姚运红 审校

(广东医学院东莞校区肿瘤研究所, 基础学院病理教研室, 广东 东莞 523808)

摘要: Pokemon 蛋白 (也被称为 LRF, ZBTB7, OCZF, FBI-1), 即 POK 红系髓性致癌因子 (erythroid ontogenic factor), 是转录抑制因子 POK 家族的一员, 现已被确认为原癌基因。微小核糖核酸 microRNA (miRNA) 是近年来研究最活跃的细胞调控因子, miRNA 是一种 22~25 个核苷酸之间的非编码 RNA, 能在转录和翻译水平上调控基因表达, 它们都在结肠癌中发挥作用。文章对 Pokemon, miRNA 调控结肠癌发生发展的研究进行综述。

关键词: Pokemon; miRNA; 结肠肿瘤

中图分类号: R735.3+5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)08-0644-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.08.B013

Research Progress in Regulation of Pokemon and MicroRNA on Carcinogenesis and Progress for Colon Cancer

BIE Yan-hong, YAO Yun-hong

(Institute of Oncology, Teaching and Research Section, College of Basic Sciences, Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China)

Abstract: POK erythroid myeloid ontogenic factor (Pokemon), also called as LRF, ZBTB7, OCZF or FBI-1, has been identified as an oncogene. MicroRNAs (miRNAs) are 22~25 nucleotides long, non-coding RNAs, which could regulate transcriptional and translational gene expression. Both Pokemon and miRNAs play very important roles in colon cancer. This paper reviews on Pokemon and miRNA regulating carcinogenesis and progress for colon cancer.

Subject words: Pokemon; miRNA; colon neoplasms

结肠癌是西欧、北美等发达国家最常见的恶性肿瘤,也是我国常见恶性肿瘤之一。在过去 30 多年的时间里,包括我国在内的多数国家或地区结肠癌发病率呈上升趋势。在我国,因结肠癌死亡者,男性居恶性肿瘤死亡的第 5 位,女性居第 6 位。Pokemon、microRNA 与肿瘤发生密切相关,了解其基因调节机制,将为结肠癌的临床治疗及预后提供新方法。

1 Pokemon 与肿瘤

1.1 Pokemon 的结构和作用

Pokemon 最初被发现是作为特殊的结合于人类

免疫缺陷病毒 I 型(HIV-I)的启动子元件,继而作为早幼粒细胞性白血病锌指基因 *PLZF* (promyelocytic leukaemia zinc finger)的同系物而被克隆。2005 年美国斯隆—凯特琳癌症中心 (MSKCC) 的研究人员发现,该基因能够特异性地抑制抑癌基因 *ARF*, 促进肿瘤的发生发展,并推断 *Pokemon* 是原癌基因^[1]。*Pokemon* 基因由 3984665~3988242 碱基序列编码蛋白,定位于人类 19 号染色体的短臂 1 区 3 带中的第 3 亚带 (19p13.3) 区域上,全长 21.6kb,转录产物 mRNA 为 4 456bp,由 2 个外显子组成,含 1 个编码框架,编码含 585 个氨基酸残基的蛋白多肽^[2,3],POK 家族蛋白具有 N 端的 BTB/POZ (bricabrac, tramtrack, and broadcomplex and pox virus zinc finger) 结构域和 C 端的 Krüppel 型锌指结构,通过 N 端的 POZ/BTB 结构(高度保守的蛋白—蛋白相互作用域)介导同源或异源二聚体的形成,继而招募具有 POZ/

通讯作者: 姚运红, 副主任, 教授, 硕士; 广东医学院东莞校区肿瘤研究所, 基础学院病理教研室, 广东省东莞市松山湖科技产业园区新城大道 (523808); E-mail: 1370836848@qq.com
收稿日期: 2013-03-22; **修回日期:** 2013-06-16

BTB 结构域的 HDAC、N-CoR/SMRT、B-CoR、mSin3A 和 Sp1 等因子,然后通过其 C 端 Krüppel 型锌指结构与染色体 DNA 特异性识别与结合,造成染色质重结构及组蛋白去乙酰化从而发挥转录抑制作用^[4,5]。

1.2 Pokemon 基因与肿瘤的发生

Maeda 等^[6]在早期胚胎成纤维细胞(MEFs)生长和转化试验中发现,通过强力的癌基因组合如“E1A+Ras^{V12},Myc+Ras^{V12},SV40 large T antigen+Ras^{V12} 或 BCL6+Ras^{V12}”野生型 MEFs 可引起细胞的明显增殖和分化优势,但是在 Pokemon 基因缺失的 MEFs 中却没有明显的细胞增殖和分化。因此推断,Pokemon 位于多种原癌基因上游,在癌基因转化过程中起到关键作用。Maeda 等^[6]在肿瘤抑制基因 ARF 的启动子上确定了几个假定的 Pokemon 结合位点,运用 ARF-荧光素酶报告基因和免疫共沉淀的方法,Pokemon 基因能够特异性地抑制抑癌基因 ARF,致使细胞内抑制机制缺陷,细胞增殖失控,最终导致肿瘤发生。所以,可能通过“pokemon→ARF→MDM2→p53→肿瘤发生”的致癌模式而发挥其特异性抑制作用。贾楠等^[7]研究表明胃癌组织中 Pokemon、p14^{ARF} 表达的失调在胃癌的发生、侵袭转移中发挥着重要的作用。Jeon 等^[4]研究表明,Pokemon 蛋白能够通过抑制 Rb 基因转录影响心肌细胞的分化,并且推断 Pokemon 蛋白能够通过抑制 Rb 基因转录来调控细胞致瘤性转化等功能。而 Choi 等^[8]研究表明,Pokemon 通过抑制 p53、Sp1 的转录活性,继而抑制 p21CIP1 的表达造成细胞恶性转化和增殖,从而促进腺癌、鳞状细胞癌的形成。赵心恺等^[9]采用 RNAi 的方法研究肝癌细胞系发现,Pokemon 可以影响 NF-kappa B/p65 的表达,并且推断,Pokemon 可以通过调节 NF-kappa B/p65 的表达来参与肝癌的发生和发展。Liu 等^[10]构建模拟失巢凋亡现象的研究表明,Pokemon 通过抑制 bim 基因转录来阻止 QGY7703 肝癌细胞凋亡的发生,并用 siRNA 技术沉默 Pokemon 后发现,对 QGY7703 肿瘤细胞的生长影响不明显,但是增强了失巢凋亡敏感性,表明 Pokemon 通过抑制 bim 表达阻止失巢凋亡。

1.3 Pokemon 调控结肠癌的相关研究

Pokemon 在结肠癌发生发展中作用的机制研究甚少。郭赞斌等^[11]研究显示 Pokemon 与结直肠癌的发生相关,而 Pokemon 基因的表达与患者性别、年

龄、肿瘤大小、肿瘤部位、结直肠癌的 Dukes 分期无相关性,但与癌组织的分化程度相关,中低分化组 Pokemon 基因的表达高于高分化组,两者比较具有统计学差异。郭睿等^[12]研究表明 Pokemon 基因可能抑制了结肠癌细胞的凋亡基因。他们通过构建 pGshRNA-Pokemon 干扰载体,瞬时转染大肠癌细胞 SW480,结果显示 Pokemon mRNA 表达抑制率在 48h 最高 (83.1%),Pokemon 蛋白表达抑制率在 72h 最高(73.5%),随着 Pokemon 基因的表达受到抑制,SW480 细胞凋亡增加。李亚玲^[13]研究了 5 株大肠癌细胞,研究表明 Pokemon 与 p14 的表达和结肠癌分化程度呈负相关,与结肠癌 Dukes 分期及转移无关。王鹏飞^[14]通过采用逆转录酶聚合酶链反应(RT-PCR)方法检测 47 例大肠癌患者癌组织、癌旁组织、正常大肠组织中 Pokemon mRNA 的表达水平,发现 Pokemon mRNA 的表达水平与结肠癌 Dukes 分期、分化程度及淋巴结转移相关,而与患者性别、年龄、吸烟、饮酒、肿瘤位置、大小及浸润深度无关。并采用免疫组化 ABC 法检测 53 例大肠癌组织中 Pokemon 蛋白的表达,结果显示有淋巴结转移的病例和无淋巴结转移的病例癌组织中 Pokemon 蛋白表达强度无显著性差异,不同分化程度的癌组织 Pokemon 蛋白的表达强度有统计学差异,且 Pokemon 蛋白表达强度与分化程度呈负相关,Pokemon 蛋白表达阴性的大肠癌患者 5 年存活率明显高于阳性表达患者。王鹏飞的研究提示,Pokemon mRNA 表达与 Pokemon 蛋白表达可能并不呈平行关系,在翻译水平可能存在其他影响因素,需要进一步研究证实。朱迎春等^[15]通过用 RNA 干扰技术抑制人结肠癌细胞株 HT-29 的 Pokemon 表达,有效抑制 HT-29 细胞中的 Pokemon mRNA 和蛋白表达,同时 p14ARF、p53 mRNA 和蛋白表达明显上调,细胞凋亡增多,研究表明人结肠癌细胞中的 Pokemon 表达与 p14ARF、p53 表达之间存在负相关关系,抑制 Pokemon 可通过上调 p14ARF-p53 信号通路阻滞肿瘤细胞的细胞周期进程,并诱导细胞凋亡。

2 miRNA 与结肠癌的关系

2.1 miRNA 的结构和功能

miRNA 属于小 RNA 的一种,miRNA 是一大家

族非编码单链小 RNA, 由 22~25 个核苷酸组成, 编码 miRNA 的基因在细胞核内转录成初始 miRNA (pri-miRNA), pri-miRNA 在一种 DroshaRNase 的作用下, 剪切成为含有 70~80 个碱基并具有茎环结构的初级转录产物 pre-miRNA。Pre-miRNA 从核内运输到胞质中, 在 Dicer 酶(双链 RNA 专一的 RNA 内切酶)的作用下, pre-miRNA 被剪切成成熟双链 miRNA^[16-18]。随后 miRNA 双螺旋解旋, 其中一条结合到 RNA 诱导的基因沉默复合物 (RNA induced silencing complex, RISC) 中, 形成非对称 RISC, 该复合物与靶基因 3' 端非翻译区 (3'-UTR) 序列进行不完全互补配对, 抑制蛋白质翻译或降解 mRNA, 调节基因的转录后表达^[19]。miRNA 对多种生物过程起作用, 如对增殖、凋亡、炎症、分化和肿瘤转移等发挥作用^[20]。miRNA 作为癌基因或抑癌基因是因肿瘤类型和细胞所处的状态而异^[21]。

2.2 miRNA 在结肠癌中的作用

Almeida 等^[22]通过研究 108 例结肠癌和 49 例癌旁正常组织的 miR-28-5p 和 miR-28-3p 的水平发现, miR-28-5p 和 miR-28-3p 在结肠癌组织中的水平比结肠癌癌旁正常组织中的水平下调了。过表达的 miR-28-5p 减少结肠癌细胞在体外的增殖、侵袭和转移, 而 miR-28-3p 增加结肠癌细胞的转移和侵袭。结肠癌细胞过表达 miR-28 使肿瘤生长变慢, 但却促进肿瘤的转移。Michael 等^[23]在结肠癌组织中检测到 miR-145 表达水平较癌旁组织明显降低。同时检测 miR-145 的发夹样结构前体, 其表达水平在癌组织和癌旁组织中差异不大, 表明 miR-145 表达下降是由转录后加工处理所致。进一步将 miR-145 的前体转染至 DLD-1、SW480 细胞株中, 可检测到 miR-145 表达水平升高, 还可观察到剂量依赖性的抑制细胞生长作用, 提示 miR-145 具有抑制癌细胞生长增殖的作用^[24,25]。此外, Schepeler 等^[26]用芯片技术对 49 例 II 期结肠癌的 miRNA 表达谱进行了分析, 发现 miR-145 在所有下调的 miRNA 中表达量最低。将 miR-145 的前体转染至结肠癌细胞株 LS174T、DLD-1、HCT116 中, 可剂量依赖性地抑制细胞生长。研究表明, miR-145 可促进结肠癌细胞的凋亡。miR-145 还具有抑制结肠癌细胞侵袭及转移的能力^[27]。孙凯等^[28]研究发现 miR-221 可通过与 CDKN1C/p57 mRNA 的 3'-UTR 区域结合使结肠癌细胞中 CDKN1C/p57

蛋白表达下降而促进肿瘤细胞的增殖; anti-miR-221 则可通过上调 CDKN1C/p57 蛋白表达而抑制细胞增殖来发挥抗瘤效应的。刘宏等^[29]研究表明, microRNA143 在结肠癌组织中的表达明显低于癌旁组织, 转染细胞中高表达的 microRNA143 能够抑制细胞增殖。此外, 刘宏等^[30]还利用基因转染的方法把 miRNA143 的表达载体转染结肠癌细胞 SW480, 结果显示基因转染的 SW480 细胞中 miR-143 的表达显著升高, KRAS 蛋白的表达水平下降约 40%, KRAS mRNA 则未受影响。结果提示结肠癌细胞中 miRNA143 在转录后水平抑制 KRAS 蛋白的表达。还有研究表明, miR-93 抑制结肠癌干细胞增殖和形成^[31]。谢海涛等^[32]使用 miRNA 芯片和 Real-time PCR 技术检测结肠癌组织和癌旁组织中 miR-451, 发现结肠癌组织中 miR-451 表达上调。

3 miRNA 和 Pokemon 通路 与 结肠癌 发生 的关系

越来越多研究证实 TFs (转录因子) 和 miRNAs 可以相互作用, 转录因子编码基因比其他类型的蛋白编码基因有更多 miRNA 结合位点, 反之亦然, miRNA 编码基因的启动子比结构蛋白有更多的转录因子结合位点^[35]。已有研究表明, Pokemon 可以被一些 miRNA 家族成员调控, Pokemon 又可以通过调节 miRNAs 改变其他基因的表达, 这揭示了 miRNAs 作用于 Pokemon 的上游和下游这样一个调节环路^[34]。Poliseno 等^[33]首次研究发现, miR-20a 转录后调控 LRF。实验证明 miR-20a 直接和 LRF 的 3' 端非编码区 (3'-UTR) 结合来发挥作用。为了证实 miR-20a 和 LRF 的 3'-UTR 的相互作用及生物学功能, 通过直接转染或逆转录病毒感染的方法提高野生型小鼠胚胎成纤维细胞 (MEF) 和 LRF 基因敲除的 (LRF-null) 胚胎成纤维细胞的 miR-20a 的表达水平, 结果观察到 LRF 下降、P19ARF 升高、细胞增殖受抑制和细胞老化。还发现 LRF 的蛋白水平减少, 而 mRNA 水平没有改变。反之, 通过内源消耗 miR-20a 增加了 LRF 蛋白水平。通过比较野生型 MEF 和 LRF-null 型 MEF 的 miR-20a 活性, 结果提示 LRF 是 miR-20a 引起的细胞老化的主要介导因子, 其他靶基因起协同作用。LRF 基因的下调和 P19ARF 的诱

导通常伴随着 *E2F1* 基因的下调和 *p16* 的升高,因而可以提出这一系列基因协同作用最终完成 miR-20a 引起的 MEF 细胞的老化。而 Verduci^[34]等人通过早期小鼠胚胎成纤维细胞 (MEFs) 实验,发现 *Pokemon* 通过抑制 miR-28 和 miR-505 上调 ASF/SF2 的表达来调节 MEF 的增殖、老化和凋亡。ASF/SF2 是对细胞生存能力起关键作用的丝氨酸/精氨酸蛋白。在脊椎动物中,ASF/SF2 的缺失或失活会导致基因组不稳定和导致 G₂ 期细胞周期停止与凋亡。研究人员发现 *LRF* 通过直接结合到 miR-28 的启动子来抑制 miR-28 的表达;而 miR-28/miR-505 通过直接绑定到 ASF/SF2 的 3'-UTR 来抑制 ASF/SF2 的表达。因此,*LRF* 减少引起 ASF/SF2 减少,而 ASF/SF2 的减少是由 miR-28/miR-505 的上调引起的。所以 *Pokemon* 和 miRNA 参与了 *LRF/miR-28/miR-505/ASF/SF2* 轴的老化和凋亡通路。*LRF/miR-28/miR-505/ASF/SF2* 轴每种组成成分改变都会影响 MEFs 细胞的增殖,以及细胞老化和凋亡的数量。虽然以上通路在小鼠 MEFs 细胞已有研究,但这些通路对结肠癌的发生发展是否会发生作用,有待进一步研究。还有研究表明,*Rb* 基因转录有双重调节,通过 *Rb-E2F* 通路和 miRNAs (miR-1、miR-34、miR-22、miR-365、miR-29、miR-145、Let-7) 引起的转录后调节,miRNAs 可以拮抗 *Rb-E2F* 通路从而抑制细胞增殖^[36]。Rathore 等^[37]用白血病细胞 Jurkat 细胞进行实验研究表明,*NF-κB p65* 亚型可以与 miR-23 的启动子结合并抑制其表达,而 miR-23 具有抑制使细胞生长停滞在 G₀/G₁ 期的谷氨酰胺酶 (glutaminase, GLS) 蛋白表达的作用,因此,*NF-κB p65* 亚型通过抑制 miR-23 的表达抑制了细胞增殖。由于 *Pokemon* 可以调节 *Rb*、*NF-κB p65* 等基因的表达,从而影响肿瘤的生物功能,*Rb*、*NF-κB p65* 等基因又可以调控某些 miRNAs 的表达,推测,或许在结肠癌的发生发展中 *Pokemon* 基因和这些 miRNAs 存在着某种调节关系。

4 总 结

原癌基因 *Pokemon* 调控着多种肿瘤相关基因的转录,是肿瘤发生发展过程中的关键基因。因此,在肿瘤的诊疗研究中有重大的理论和实际意义。尽管已经发现 *Pokemon* 在人类某些类型实体肿瘤如

乳腺癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌和膀胱癌中表达水平也很高,但是,对于它在肿瘤中过表达的机制还知之甚少。在生物体内普遍存在的 miRNAs,具有广泛多样的生物功能,参与生命过程中一系列的重要进程。所以对 miRNAs 的研究有深远的意义。综上所述,*Pokemon*、miRNAs 以及两者相互作用可以影响结肠癌的发生发展,由于两者在基因调控中都是很重要的关键基因,所以对 *Pokemon* 和 miRNA 机制的研究可能会为肿瘤的治疗提供有效的靶点。

参考文献:

- [1] Maeda T, Hobbs RM, Merghoub T, et al. Role of the proto-oncogene *Pokemon* in cellular transformation and ARF repression[J]. *Nature*, 2005, 433(7023): 278-285.
- [2] Costoya JA. Functional analysis of the role of POK transcriptional repressors [J]. *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2007, 6(1): 8-18.
- [3] Collins T, Stone JR, Williams AJ. All in the family: the BTB/POZ, KRAB, and SCAN domains[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(11): 3609-3615.
- [4] Jeon BN, Yoo JY, Choi WI, et al. Proto-oncogene FBI-1 (*Pokemon/ZBTB7A*) represses transcription of the tumor suppressor *Rb* gene via binding competition with Sp1 and recruitment of co-repressors[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(48): 33199-33210.
- [5] Lee DK, Suh D, Edenberg HJ, et al. POZ domain transcription factor, FBI-1, represses transcription of *ADH5/FDH* by interacting with the zinc finger and interfering with DNA binding activity of Sp1[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(30): 26761-26768.
- [6] Maeda T, Hobbs RM, Pandolfi PP. The transcription factor *pokemon*; a new key player in cancer pathogenesis [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19): 8575-8578.
- [7] Jia N, Liu YP, Li Y. Expression of *Pokemon* and p14ARF in gastric cancer tissue and their significance in the clinical biological behavior[J]. *Journal of Hebei Medical University*, 2012, 33(3): 263-267. [贾楠, 刘月平, 李勇. 胃癌组织 *Pokemon* 和 p14ARF 表达率及其在临床生物学行为中的意义 [J]. 河北医科大学学报, 2012, 33(3): 263-267.]
- [8] Choi WI, Jeon BN, Yun CO, et al. Proto-oncogene FBI-1 represses transcription of p21CIP1 by inhibition of transcription activation by p53 and Sp1[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(19): 12633-12644.
- [9] Zhao XK, Ning QM, Sun XN, et al. Signal regulation of *Pokemon* and NF-κB p65 in hepatoma cells[J]. *Tumor*, 2012, 32(1): 32-37. [赵心恺, 宁巧明, 孙晓宁, 等. *Pokemon* 和 NF-κB p65 在肝癌细胞中的信号调控[J]. 肿瘤, 2012, 32(1): 32-37.]
- [10] Liu K, Liu F, Zhang N, et al. *Pokemon* silencing leads to Bim-mediated anoikis of human hepatoma cell QGY7703

- [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(5): 5818–5831.
- [11] Wu ZB. The research of the correlation between Pokemon gene and p14^{ARF}, p53 protein expression in colorectal cancer tissues [D]. Shanghai: Tongji University, 2006. [郭贻斌. 人结直肠癌组织中 Pokemon 基因与 p14^{ARF}、p53 蛋白表达的相关性研究[D]. 上海: 同济大学, 2006.]
- [12] Guo R, Li XX, Xie J, et al. Inhibition of proto-oncogene Pokemon expression by siRNA expression vector in SW480 cells[J]. *China Biotechnology*, 2009, 29(6): 7–13. [郭睿, 李喜霞, 解军, 等. siRNA 表达载体对 SW480 细胞原癌基因 Pokemon 的抑制[J]. 中国生物工程杂志, 2009, 29(6): 7–13.]
- [13] Li YL. The expression and significance of Pokemon, p14^{ARF} gene in colorectal cancer[D]. Guangzhou: The First Military Medical University, 2007. [李亚玲. Pokemon、p14^{ARF} 基因在大肠癌中的表达及意义[D]. 广州: 第一军医大学, 2007.]
- [14] Wang PF. Expression of transcription factor pokemon in colorectal cancer and its clinical significance[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2010. [王鹏飞. 大肠癌中 Pokemon 的表达及其临床意义[D]. 兰州: 兰州大学, 2010.]
- [15] Zhu YC, Xu L, Wang F, et al. Effect of regulating Pokemon-p14^{ARF}-p53 pathway on proliferation and apoptosis of human coloncancer cells[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2013, 18(2): 71–75. [朱迎春, 徐凌, 王锋, 等. 调控 Pokemon-p14^{ARF}-p53 通路对人结肠癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 胃肠病学, 2013, 18(2): 71–75.]
- [16] O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, et al. C-Myc-regulated microRNAs modulate E2 F1 expression[J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 839–843.
- [17] Mehzer PS. Cancer genomics: small RNAs with big impacts [J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 745–746.
- [18] Lee Y, Jeon K, Lee JT, et al. MicroRNA maturation: step-wise processing and subcellular localization[J]. *EMBO J*, 2002, 21(17): 4663–4670.
- [19] Pasquinelli AE, Hunter S, Bracht J, et al. MicroRNAs: a developing story[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2005, 15(2): 200–205.
- [20] Almeida MI, Reis RM, Calin GA, et al. MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers[J]. *Mutat Res*, 2011, 717(1–2): 1–8.
- [21] Iorio MV, Croce CM. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer[J]. *Cancer*, 2012, 18(3): 215–222.
- [22] Almeida MI, Nicoloso MS, Zeng L, et al. Strand-specific miR-28-5p and miR-28-3p have distinct effects in colorectal cancer cells[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 886–896, e889.
- [23] Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, et al. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia[J]. *Mol Cancer Res*, 2003, 1(12): 882–891.
- [24] Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. MicroRNA-143 and -145 in colon cancer[J]. *DNA Cell Biol*, 2007, 26(5): 311–320.
- [25] Motoyama K, Inoue H, Takatsuno Y, et al. Over- and under-expressed microRNAs in human colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(4): 1069–1075.
- [26] Schepeler T, Reinert JT, Ostensfeld MS, et al. Diagnostic and prognostic microRNAs in stage II colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15): 6416–6424.
- [27] Sachdeva M, Mo YY. MicroRNA-145 suppresses cell invasion and metastasis by directly targeting mucin 1 [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1): 378–387.
- [28] Sun K, Wang W, Lei ST, et al. MicroRNA-221 promotes colon carcinoma cell proliferation in vitro by inhibiting CDKN1C/p57 expression[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2011, (31)11: 1886–1889. [孙凯, 王伟, 雷尚通, 等. MicroRNA-221 通过抑制 CDKN1C/p57 表达促进结肠癌细胞增殖[J]. 南方医科大学学报, 2011, (31)11: 1886–1889.]
- [29] Liu H, Zhang SZ, Cai SR. Effect of microRNA143 expression on cell proliferation in colorectal carcinoma[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2008, 30(7): 498–501. [刘宏, 张苏展, 蔡善荣. microRNA143 表达对结肠癌组织中细胞增殖的影响及其作用机制[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(7): 498–501.]
- [30] Liu H, Zhang SZ, Cai SR. MicroRNA 143 regulates the expression of KRAS protein in colorectal carcinoma cells[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2008, 24(8): 1506–1509. [刘宏, 张苏展, 蔡善荣. MicroRNA143 调节结肠癌细胞 KRAS 蛋白的表达[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(8): 1506–1509.]
- [31] Yu XF. miR-93 suppresses proliferation and colony formation of human colon cancer stem cell[J]. *World Gastroenterol*, 2011, 17(42): 4711–4717.
- [32] Xie HT. Study on the expression of microRNA-451 in colon cancer tissues[J]. *Medical Science Journal of Central South China*, 2012, 40(3): 257–259. [谢海涛. 结肠癌组织中 miR-451 表达的检测与分析[J]. 中南医学科学杂志, 2012, 40(3): 257–259.]
- [33] Poliseno L, Pitti L, Simili M, et al. The proto-oncogene LRF is under post-transcriptional control of MiR-20a: implications for senescence [J]. *PLoS One*, 2008, 3(7): e2542.
- [34] Verduci L, Simili M, Rizzo M, et al. MicroRNA (miRNA)-mediated interaction between leukemia/lymphoma-related factor (LRF) and alternative splicing factor/splicing factor 2 (ASF/SF2) affects mouse embryonic fibroblast senescence and apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(50): 39551–39563.
- [35] Yu X, Lin J, Zack DJ, et al. Analysis of regulatory network topology reveals functionally distinct classes of microRNAs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(20): 6494–6503.
- [36] Marzi MJ, Puggioni EM, Dall'Olio V, et al. Differentiation-associated microRNAs antagonize the Rb-E2F pathway to restrict proliferation[J]. *J Cell Biol*, 2012, 199(1): 77–95.
- [37] Rathore MG, Saumet A, Rossi JF, et al. The NF-kappaB member p65 controls glutamine metabolism through miR-23a[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(9): 1448–1456.