

MicroRNA 与神经胶质瘤

严骁, 李隽, 黎孟枫*

中山大学中山医学院, 广州 510080

* 联系人, E-mail: limf@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2008-10-08; 接受日期: 2008-11-28

国家重点基础研究发展计划(批准号: 2005CB724600)资助项目

摘要 microRNAs (miRNAs) 是一类内源性约 20~25 nt 的非编码 RNA, 在多种生命过程中扮演着重要的角色. 神经胶质瘤起源于神经胶质细胞, 又称胶质瘤, 是成人最常见的原发性颅内肿瘤, 其患者预后极差. 近年来研究表明 miRNAs 表达失控与神经胶质瘤发生发展密切相关. 本文就 miRNAs 在神经胶质瘤中作用的研究进展等方面进行了总结.

关键词

miRNA

肿瘤

神经胶质瘤

microRNAs(miRNAs)是一类约 20~25 nt 的小分子核苷酸, 第一个 miRNA lin-4 于 1993 年在秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)中被发现^[1], 从此科学界开始了对 miRNA 的研究. 目前为止, 人类细胞中已证实的 miRNA 数目高达 700 余个^[2], 远远超出了最初的预计^[3], 而还有超过 1000 个计算机预测的 miRNA 有待于进一步证明^[4,5]. 这表明 miRNAs 在人类细胞中的生物学功能要远复杂于生物学家的预想. 同时生物信息学软件分析表明, 一种 miRNA 可能具有数百个靶基因, 进而调控约 200 种编码蛋白的基因. 按已被确认的 miRNA 数量计算, miRNAs 可调控约 1/3 的人类编码蛋白的基因的表 达^[6]. 同时, 不同的 miRNA 还可以协同调控同一种 mRNA, 这使得 miRNAs 与其靶分子蛋白组成了一个复杂的调控网络, 在细胞及生物体的各种生命活动中发挥着重要的作用^[7]. 目前已知 miRNAs 在细胞内的多种生物学过程中具有重要的功能, 包括细胞增殖^[8]、凋亡^[9]、生长^[10]、分化^[11]和代谢^[12,13]等. 此外, miRNAs 还在干细胞分裂、分化^[14]等方面起着重要作用. 大量研究已证明 miRNAs 与肿瘤的发生和发展有着密切的关系, 发挥着类似于癌基因或抑癌基因的功能. 因此研究 miRNAs 在肿瘤发病机制中的作用, 将为肿瘤诊断治

疗及肿瘤药物的研制提供新的思路.

1 miRNA 与人类肿瘤的相关性研究

通过使用磁珠流式检测(Bead-based flow cytometric assay)、microarray、Northern blot、实时荧光定量 PCR、原位杂交等高通量检测技术, 已在多种人类肿瘤中证明肿瘤组织表现出明显不同的 miRNA 表达谱, 并且不同癌症组织内 miRNA 的表达丰度也有很大的差异. 如 Lu 等人^[15] 利用磁珠流式技术在 334 个白血病及固体肿瘤样品中检测分析了 217 个 miRNA 的表达情况. Volinia 等人^[16] 使用高通量芯片对来自 6 种人类常见固体肿瘤的 363 个肿瘤组织样品, 及 177 个正常组织样品中 228 个 miRNA 基因进行了分析, 结果显示相对正常组织, 肿瘤组织中 36 种 miRNA 普遍上调, 21 种 miRNA 普遍下调. 同样, 在 B 细胞慢性淋巴瘤^[17]、乳腺癌^[18]、神经胶质瘤^[19]、甲状腺乳头状瘤^[20]、肺癌^[21]、肝癌^[22]、结肠癌^[23]及胰腺癌^[24]等肿瘤中的研究结果, 也证明了正常组织与肿瘤组织 miRNA 表达谱具有明显的不同. 对 miRNA 表达谱的研究, 将在鉴别正常组织和肿瘤组织、发现基因治疗的新靶点、提供疾病诊断与预后新指标等方面具有重要的意义.

在不同类型的肿瘤中,同一种miRNA表达变化可截然不同,如miR-17-92在B细胞淋巴瘤和肺小细胞癌中表现为扩增和过表达,而在肝癌细胞中却是缺失或低表达.这提示miRNAs对细胞增殖、分化的调控极有可能具有组织特异性^[25].肿瘤中miRNAs表达水平的变化可能与基因的缺失、扩增、宿主基因表达量变化、表观遗传调节等多种因素相关.但总体而言,目前对于miRNAs与肿瘤的相关研究仍处于起步阶段,有待于进一步研究.

2 miRNA 与神经胶质瘤相关性研究

胶质瘤包括各种神经上皮来源的肿瘤,是中枢神经系统肿瘤中最常见的恶性肿瘤,约占全部颅内肿瘤的40%~50%.由于大多数胶质瘤呈浸润性生长且与周围脑组织边界不清,即使是最现代的神经外科技术也难以做到病理学上的全切除,因而胶质瘤术后复发率非常高,且随着手术和复发次数的增加,其恶性程度有增加的趋势^[26].运用现代显微外科技术、放疗、化疗等综合治疗措施后,胶质瘤患者预后仍不理想,高度恶性的多形性胶质母细胞瘤(GBM)患者,1年和2年生存率仅为58%和31%^[27].由于颅内病变的位置特殊性,加上手术治疗时不可避免的医源性损伤,生存者多并发神经功能障碍、生活质量低下.因此,阐述胶质瘤发生、发展的分子机制,寻找和发现治疗神经胶质瘤生成的关键信号通路及调控因子,仍是神经胶质瘤临床和基础研究领域最重要的课题之一.

尽管目前miRNA在胶质瘤中的研究仍处于起步阶段,但神经胶质瘤中特异miRNA表达谱的确定,为神经胶质瘤的诊断与治疗提供了新的方向.最早的相关研究是由Ciafre等人^[19]采用microarray chip技术,在9对临床肿瘤样品(癌及癌旁组织)以及10种GBM细胞系(以正常的成人及胚胎脑样品为对照)中,对245种miRNA进行了检测.芯片结果分析显示,miR-221, miR-21等9种miRNAs在恶性胶质瘤中的表达显著上调,其中miR-221上调程度最高.而miR-128, miR-181a, miR-181b及miR-181c等在脑组织中含量丰富的miRNAs则表达下调.同时这些表达水平改变的miRNAs可能与GBM发生发展密切相关.但是究竟是因为miRNA表达水平的异常而导致肿瘤

的产生,还是由于肿瘤的发生而使miRNA表达水平异常,目前还不清楚.但对miRNA生物学功能的研究结果提示,这些在神经胶质瘤中表达水平异常的miRNA可能发挥类似癌基因或抑癌基因的作用.

2.1 在神经胶质瘤发生发展中作为癌基因的miRNA

以正常的胎儿、成人脑组织以及体外培养的正常的神经胶质细胞为对照,通过芯片和Northern blot技术, Jennifer等人^[28]发现在原发性高级别神经胶质瘤组织、早期培养恶性胶质瘤细胞、恶性胶质瘤细胞株(A172, U87, U373, LN229, LN428, LN308)中, miR-21表达均表现出明显上调.在Ⅱ级神经胶质瘤中 miR-21表达量较低,在多数Ⅲ级神经胶质瘤,特别是GBM(Ⅳ级)中 miR-21表达量显著升高. Northern blot结果显示, miR-21在GBM组织中的表达量是正常脑组织的5~100倍.并在进一步统计学分析中显示 miR-21表达水平与神经胶质瘤的分级呈正相关^[28].

采用mRNA芯片深入研究miR-21潜在作用靶标时,发现在神经胶质瘤细胞株A172中抑制miR-21的功能会引起约570个功能各异的基因表达水平发生改变^[29].上调基因主要包括凋亡的正调控因子、DNA损伤应答基因、细胞周期停止调节因子等,下调的基因则在信号传导调控、压力应答等方面发挥重要的作用,这意味着miR-21可通过同时调控多种基因对不同的细胞生物学过程产生影响.而在A172细胞中过表达miR-21时,上述一些表达水平上调的基因则表现为下调,提示它们很有可能就是miR-21直接的靶基因.

在进一步研究miR-21在神经胶质瘤发生、发展中的生物学功能时发现,抑制miR-21的功能可以增强恶性神经胶质瘤细胞对细胞毒素NPC-S-TRAIL的敏感性^[30].实验结果显示,体外培养的神经胶质瘤细胞在经NPC-S-TRAIL及miR-21反义寡核苷酸共同处理后,与两者分别处理相比, caspases酶活性激活程度更高,引发凋亡的细胞更多.这也在活体实验中得到验证.将转染miR-21反义寡核苷酸的神经胶质瘤细胞和特异性表达S-TRAIL的NPS细胞混合后共同植入裸鼠颅内,与对照组相比能显著缩小成瘤的体积.同时研究表明MMP抑制因子RECK和TIMP3也

是miR-21 下游靶标. miR-21 可通过抑制RECK和TIMP3 的表达而激活MMP, 以增强肿瘤的浸润能力. 进一步实验证实, 在体外神经胶质瘤细胞株或裸鼠体内抑制miR-21 的功能可以上调RECK和TIMP3 的表达量, 降低MMP活性^[31]. 这些研究表明在神经胶质瘤中上调miR-21 可能通过促进基质金属蛋白酶活性及抑制相关凋亡基因的表达而促进神经胶质瘤的形成.

miR-221 和miR-222 在X染色体上位置相邻, 已有研究表明miR-221 和miR-222 在恶性神经胶质瘤中表达上调^[27]. 同时研究显示, 用血清刺激诱导静止期T98G细胞进入细胞周期时, miR-221 和miR-222 表达上调^[32]. miR-221 和miR-222 具有相同的种子序列, 因此也具有相似的表达变化和特异性靶标, 即CDK抑制因子p57 和p27^[33]. 研究证实上调miR-221 和miR-222 可诱导细胞进入S期, 从而调节细胞增殖能力^[32,33]. 在U87MG细胞中下调miR-221/222 的表达能促使p27^{Kip1} 的表达水平升高^[33]. 在无血清条件下高表达miR-221/222 可诱导细胞提前进入S期, 激活caspases而导致细胞凋亡. 因此, 静止期的T98G细胞中miR-221 和miR-222 表达水平较低, 可能与细胞避免凋亡有关^[32].

2.2 在神经胶质瘤发生、发展中作为肿瘤抑制因子的 miRNA

比较 5 对GBM及其附近正常脑组织时发现, miR-7 在GBM中表达下调. 这种表达水平的降低主要是由于在恶性神经胶质瘤中, pri-miR-7 不能生成pre-miR-7 而导致的. 在细胞中共有 3 种miR-7 亚型, 其中miR-7-1 位于基因*HNRPK*的内含子和外显子中, miR-7-2 位于基因间, 而miR-7-3 则位于基因*PGSFI*的内含子中. 在神经胶质瘤中, miR-7 可能参与了肿瘤重要相关信号通路的调节. miR-7 能够通过作用于靶标基因*IRS-1* 和*IRS-2* 来抑制Akt通路的活性^[34]. 在神经胶质瘤细胞株T98G, U87MG以及原代培养的胶质瘤细胞中转染pre-miR-7 能下调*IRS-1* 和*IRS-2* 蛋白表达, 进而抑制Akt磷酸化水平. 表皮生长因子受体(*EGFR*)是 miR-7 的另外一个靶标基因, 上调miR-7 的表达能降低EGFR蛋白的表达量. 有趣的是, 在U87MG和GBM6 中用siRNA抑制*EGFR*的表达, 并

在此基础上再次转入 3' UTR缺失的*EGFR*, 对Akt的磷酸化水平均无影响. 这表明miR-7 对*EGFR*的抑制作用与对Akt的磷酸化水平改变无关. 另一方面, miR-7 对神经胶质瘤细胞生物学功能也有影响, 在U87MG和T98G细胞中瞬时转染pre-miR-7 可显著降低细胞的生存能力和侵袭能力^[34].

通过 RT-PCR 技术对 192 种 miRNAs 表达量的检测发现, 相对于正常脑组织, 恶性程度较高的 anaplastic astrocytomas(级)和 glioblastoma multiforme(级)神经胶质瘤中有 35 种 miRNA 表达显著下调, 其中miR-124 和miR-137 在两种胶质瘤中均下调显著^[35]. 同时研究发现, 相对于未分化的鼠神经干细胞, 在分化中的鼠神经干细胞中miR-124/137 表达明显上调, 这表明miR-124/137 可能在细胞分化中发挥重要作用. 在无生长因子条件下上调miR-124/137 能促进成年鼠神经干细胞, 脑肿瘤干细胞发生分化, 并且同时上调两种miRNA比单独上调一种miRNA的促分化效果更好. 有研究表明, 采用DNA甲基化酶抑制剂 5-aza-2'-deoxycytidine(5-aza-dC)和乙酰化酶TSA处理GBM细胞株, 能上调miR-124 和miR-137 的表达量^[35]. 因此, miR-124 和miR-137 在干细胞及脑肿瘤细胞中表达下调有可能是通过以下两种机制: 生长因子(EGF, PDGF, FGF)信号通路的转录抑制及miRNA转录本表观遗传学的修饰抑制. 进一步研究miR-124, miR-137 与GBM细胞增殖之间的关系时发现, 转入miR-124/137 能通过抑制靶标基因*CDK6* 表达进而降低Rb磷酸化(pSer 807/811)水平, 导致神经胶质瘤干细胞G0/G1 期停滞, 抑制其增殖^[35]. 这些结果显示, miR-124 和miR-137 有望发展成为治疗GBM的潜在药物.

miR-181a和miR-181b是hsa-miR-181 家族的两个成员. 2005 年, Ciafre等人^[27]采用microarray chip证实, 在GBM组织及神经胶质瘤细胞株中, miR-181a和miR-181b均表达下调. 2008 年, Shi等人^[36]用茎环(stem-loop) RT-PCR分析miR-181a和miR-181b表达水平与神经胶质瘤病理分级的相关性时发现, miR-181a 和 miR-181b 在 I, II, III, IV级神经胶质瘤组织及神经胶质瘤细胞株(U87, TJ905, U251)中均表达下调, 且其表达与病理分级相关. 进一步体外实验表明, 在神经胶质瘤细胞株U87MG, TJ905 和U251 中上调

miR-181a和miR-181b的表达量能抑制肿瘤细胞生长,诱导凋亡,降低肿瘤细胞的侵袭能力.而miR-181b在神经胶质瘤中的作用比miR-181a更为明显^[36].

miR-128 是一种在正常脑组织中含量丰富的 miRNA,已有研究证明其在神经胶质瘤中表达量显著下调,但其具体生物学功能尚不明确^[27].近期,Godlewski等人^[37]以邻近的正常脑组织为对照,用 microarray 对 GBM 组织样本中 miRNA 表达谱进行研究显示,miR-128 的表达水平在 GBM 组织样本中显著下调,并与神经胶质瘤的增殖能力及神经胶质瘤干细胞的自我更新能力相关.在体外培养的神经胶质瘤细胞系 U87 和 U251 中,上调 miR-128 的表达量能显著抑制细胞的增殖能力,同时将稳定表达 miR-128 的 U87 打入裸鼠体内,与对照相比成瘤的体积也明显减小.进一步研究发现,miR-128 能直接作用于 *Bmi-1* mRNA 3'UTR 上的一个结合位点,抑制其表达水平,进而影响 *Bmi-1* 作为癌基因所发挥的表观遗传调节,促进细胞增殖和干细胞自我更新等生物学功能.因此,miR-128 的表达通过抑制 *Bmi-1*,一方面可以降低 AKT 的磷酸化水平,升高 p21 进而抑制细胞增殖,另一方面可以降低新鲜 GBM 样品中类干细胞形成神经球的能力.这为 miR-128 作为神经胶质瘤干细胞的治疗靶标提供了可能性.同时,Zhang 等人^[38]证实了转录因子 *E2F3a* 也是 miR-128 的一个靶标基因,并且在 miR-128 抑制细胞增殖的生物学功能中发挥着一定的作用.

3 总结与展望

随着后基因组时代的到来,非编码 RNA 越来越受到人们的关注.人们在对 miRNA 的基本特征、生物学功能等初步了解的基础上,进一步证实了 miRNA 通过基因调控作用对肿瘤细胞产生影响.然而如何准确预测 miRNA 的靶标基因依然是目前 miRNA 研究领域的难点.研究表明,小分子双链 RNA 解链可形成两条能分别发挥作用的成熟 miRNA,而且其相对丰度具有组织特异性^[39].这个研究结果不仅提示了在组织依赖性的 miRNA 合成及靶基因筛选中可能存在未知的新机制,也表明 miRNAs 实际的生物学调控机制可能远复杂于先前的预期.同时也提示,在研究中需要同时考虑两条链的丰度、靶标及

功能.

目前,miRNA 与神经胶质瘤相关的研究主要集中在 miRNAs 在神经胶质瘤中表达谱的变化,对神经胶质瘤细胞增殖、凋亡、侵袭及分化等特性的影响,寻找靶标基因及可能影响的信号通路等方面.前面提到的多个在神经胶质瘤中表达发生变化的 miRNA 之间、miRNA 与靶 mRNA 之间、miRNA 与蛋白质以及 DNA 之间的网络交互作用的相互关系及其重要意义,以及与已知的癌基因和抑癌基因之间的关系等方面,还有待于进一步的研究.

对 miRNA 与肿瘤之间关系的研究,将为肿瘤诊断治疗及抗肿瘤药物的研制提供新的思路 and 手段.已有大量研究表明,肿瘤组织中的 miRNA 表达谱的变化可作为肿瘤诊断和预后判断的标志. Takamizawa 等人^[40]首次报道了 let-7 表达水平低的人类非小细胞肺癌(nonsmall cell lung carcinoma, NSCLC)患者治疗后生存期明显缩短. Calin 等人^[41]从 192 种 miRNAs 中筛选出 13 种 miRNAs 组成一套特异性的表达标记,用于慢性淋巴细胞性白血病的诊断,可以准确地将不同病理的病人归为不同小组. Yanaihara 等人^[42]所鉴定的 miRNA 表达标签显示与肺癌病人的预后相关.癌基因的 miR-21 表达水平也已被证明与结肠癌及乳腺癌病人生存预后成显著的正相关^[43,44].同时,还有研究表明,miRNA 在血清中能稳定存在,且较易获得,具有作为早期诊断分子标记的潜力^[45].研究显示,在早期前列腺癌患者血浆和血清中明显检测到 miR-141 含量增高^[45].而我国研究人员 Chen 等人^[46]发现,血清中 miR-25 和 miR-223 含量可作为非小细胞肺癌病人的诊断标志.这些研究对于癌症的早期诊断具有重大的意义.此外,由于 miRNA 在肿瘤中发挥的重要作用,研究肿瘤组织中 miRNA 的表达水平还有助于肿瘤的精确分类、药物效果、安全性的研究、个性化治疗,以及治疗方法的选择和效果评估等方面^[47].但是,采用 miRNA 分子标记作为肿瘤诊断和预后判断的实用性工具,以及找到有效的抗肿瘤 miRNA 靶标,还有待于进一步研究.就神经胶质瘤而言,目前已知的 miRNA 表达谱变化是否能用于肿瘤的诊断和分类,特别是这些 miRNA 在较易获取的临床标本(如血液、脑脊液)中是否存在,以及它们能否作为治疗靶标等问题,都是值得深入研究的.

参考文献

- 1 Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-24* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, 75 (5): 843—854 [\[DOI\]](#)
- 2 Sam G J, Harpreet K S, Stijn V D, et al. miRBase: tools for microRNA genomics. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36: 154—158 [\[DOI\]](#)
- 3 Lim L P, Glasner M E, Yekta S, et al. Vertebrate microRNA genes. *Science*, 2003, 299(5612): 1540 [\[DOI\]](#)
- 4 Berezikov E, Guryev V, van de Belt J, et al. Phylogenetic shadowing and computational identification of human microRNA genes. *Cell*, 2005, 120: 21—24 [\[DOI\]](#)
- 5 Bentwich I, Avniel A, Karov Y, et al. Identification of hundreds of conserved and nonconserved human microRNAs. *Nature Genet*, 2005, 37: 766—770 [\[DOI\]](#)
- 6 Bartel D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116: 281—297 [\[DOI\]](#)
- 7 Wijnhoven B P L, Michael M Z, Watson D I. MicroRNAs and cancer. *Br J Surg*, 2007, 94: 23—30 [\[DOI\]](#)
- 8 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 Acid Res*, 2005, 33: 1290—1297 [\[DOI\]](#)
- 9 Xu P, Guo M, Hay B A. MicroRNAs and the regulation of cell death. *Trends Genet*, 2004, 20: 617—624 [\[DOI\]](#)
- 10 Karp X, Ambros V. Developmental biology, encountering microRNAs in cell fate signaling. *Science*, 2005, 310: 1330—1333 [\[DOI\]](#)
- 11 Chen C Z, Li L, Lodish H F, et al. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation. *Science*, 2004, 303: 83—85 [\[DOI\]](#)
- 12 Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*, 2004, 431: 350—355 [\[DOI\]](#)
- 13 Poy M N, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic-islet specific miRNA regulates insulin secretion. *Nature*, 2004, 432: 226—230 [\[DOI\]](#)
- 14 Hatfield S D, Shcherbata H R, Fischer K A, et al. Stem cell division is regulated by the microRNA pathway. *Nature* 2005, 435: 974—978 [\[DOI\]](#)
- 15 Lu J, Getz G, Miska E A, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, 435: 834—838 [\[DOI\]](#)
- 16 Volinia S, Calin G A, Liu C G, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors define cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(7): 2257—2261 [\[DOI\]](#)
- 17 Fulci V, Chiaretti S, Goldoni M, et al. Quantitative technologies establish a novel microRNA profile of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2007, 109(11): 4944—4951 [\[DOI\]](#)
- 18 Blenkiron C, Goldstein L D, Thorne N P, et al. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype, 2007, 8(10): R214
- 19 Ciafre S A, Galardi S, Mangiola A, et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. *Biochem Biophys Res*, 2005, 334(4): 1351—1358 [\[DOI\]](#)
- 20 Pallante P, Visone R, Ferracin M, et al. MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(2): 497—508 [\[DOI\]](#)
- 21 Yu S L, Chen H Y, Chang G C, et al. MicroRNA signature predicts survival and relapse in lung cancer. *Cancer Cell*, 2008, 13: 48—57 [\[DOI\]](#)
- 22 Jiang J, Gusev Y, Aderca I, et al. Association of microRNA expression in hepatocellular carcinomas with hepatitis infection, cirrhosis, and patient survival. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(2): 419—427 [\[DOI\]](#)
- 23 Kida Y, Han Y P. MicroRNA expression in colon adenocarcinoma. *JAMA*, 2008, 299(4): 425—436 [\[DOI\]](#)
- 24 Mark B, Wendy L F, Fabio P, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA*, 2007, 297: 1901—1908 [\[DOI\]](#)
- 25 Lin Y W, Sheu J C, Liu L Y, et al. Loss of heterozygosity at chromosome 13q in hepatocellular carcinoma: identification of three independent regions. *Eur J Cancer*, 1999, 35: 1730—1734 [\[DOI\]](#)
- 26 Maher E A, Furnari F B, Bachoo R M, et al. Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes Dev*, 2001, 15(11): 1311—1333 [\[DOI\]](#)
- 27 Furnari F B, Fenton T, Bachoo R M, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev*, 2007, 21(21): 2683—2710 [\[DOI\]](#)
- 28 Jennifer A C, Anna M K, Kenneth S K. MicroRNA-21 Is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res*, 2005,

- 65(14): 6029—6033[DOI]
- 29 Gabriely G, Wurdinger T, Kesari S, et al. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(17): 5369—5380[DOI]
- 30 Maarten F C, Rafael M, Randa K, et al. MicroRNA-21 knockdown disrupts glioma growth *in vivo* and displays synergistic cytotoxicity with neural precursor cell-delivered s-trail in human gliomas. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 8994—9000[DOI]
- 31 Gabriely G, Wurdinger T, Kesari S, et al. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(17): 5369—5380[DOI]
- 32 Ricardo M, Sayyed K Z, Liu C G, et al. MicroRNAs 221 and 222 bypass quiescence and compromise cell survival. *Cancer Res*, 2008, 68(8): 2773—2780[DOI]
- 33 Jana K G, Ian A J L. Regulation of p27by miRNA 221/222 in glioblastoma cell. *Cycle*, 2007, 6(16): 2005—2009
- 34 Benjamin K, Jakub G, Laurey C, et al. MicroRNA-7 inhibits the epidermal growth factor receptor and the akt pathway and is down-regulated in glioblastoma. *Cancer Res*, 2008, 68(10): 3566—3572[DOI]
- 35 Joachim S, Daniel A L. miR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells. *BMC Medicine*, 2008, 6(14): 1—17[DOI]
- 36 Shi L, Cheng Z, Zhang J, et al. hsa-mir-181a and hsa-mir-181b function as tumor suppressors in human glioma cells. *Brain Res*, 2008, 1236: 185—193 [DOI]
- 37 Godlewski J, Nowicki M O, Bronisz A, et al. Targeting of the Bmi-1 oncogene/stem cell renewal factor by microRNA-128 inhibits glioma proliferation and self-renewal. *Cancer Res*, 2008, 68(22): 9125—9130[DOI]
- 38 Zhang Y, Chao T, Li R, et al. MicroRNA-128 inhibits glioma cells proliferation by targeting transcription factor E2F3a. *J Mol Med*, 2009, 87(1): 43—51 [DOI]
- 39 Ro S, Park C, Young D, et al. Tissue-dependent paired expression of miRNAs. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(17): 5944—5953[DOI]
- 40 Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, et al. Reduced Expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res*, 2004, 64(11): 3753—3756 [DOI]
- 41 Calin G A, Ferracin M, Cimmino A, et al. A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2008, 353: 1793—1801 [DOI]
- 42 Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell*, 2006, 9(3): 189—198[DOI]
- 43 Schetter A J, Leung S Y, Sohn J J, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA*, 2008, 299: 425—436[DOI]
- 44 Yan L X, Huang X F, Shao Q, et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *RNA*, 2008, 14(11): 2348—2360[DOI]
- 45 Mitchell P S, Parkin R K, Kroh E M, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 10513—10518[DOI]
- 46 Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res*, 2008, 18(10): 997—1006[DOI]
- 47 Shai R M, Reichardt J K, Chen T C. Pharmacogenomics of brain cancer and personalized medicine in malignant gliomas. *Future Oncol*, 2008, 4(4): 525—534[DOI]