

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2013.02.023

· 综述 ·

## MicroRNA 与黑素瘤

### MicroRNA and melanoma

于少硕<sup>1</sup>, 苏铎<sup>2</sup>综述; 张意<sup>3</sup>审阅 (1. 第二军医大学 研究生管理大队临床九队, 上海 200433; 2. 第二军医大学 基础医学部 生物技术队, 上海 200433; 3. 第二军医大学 基础医学部 免疫学教研室, 上海 200433)

**[摘要]** MicroRNA (miRNA) 是一种内源性非编码小 RNA, 在转录后水平负调节靶基因的表达, 并参与多种细胞的生命活动, 特别是在肿瘤的发生、发展和迁移过程中起重要作用。miRNA 通过调控相关靶基因, 影响黑素瘤相关蛋白的转录翻译, 从而促进或抑制黑素瘤的发生、发展和转移。miR-137 和 miR-182 可以负向调节小眼球相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MITF) 表达, 抑制黑素瘤增殖和侵袭; MITF 也可以反向调控 miR-137 和 miR-182, 增强黑素瘤的迁移能力。miR-221 和 miR-222 通过下调 p27Kip1/CDKN1B 和 c-kit 受体两条信号通路促进黑素细胞恶化, 从而在黑素瘤中发挥癌基因样效应; 而在早幼粒白血病锌指蛋白 (promyelocytic leukemia Zinc-Finger, PLZF) 结合 miR-221 和 miR-222 的调节区后, 可以抑制黑素瘤细胞转化和侵袭。Let-7 家族成员主要抑制黑素瘤发生、发展和迁移, 一旦缺失或表达下降则促进黑素瘤增殖发展。miR-34 通过下调原癌基因和相关细胞周期蛋白表达, 在黑素瘤中主要发挥抑癌基因样作用。通过检测正常个体和黑素瘤患者外周血 miRNA 表达谱的差异, 有助于诊断黑素瘤; 监测分析相关 miRNA 变化有助于判断患者的疗效和预后情况。因此, 深入探索相关 miRNA 在黑素瘤中的靶基因及调控作用机制有望为黑素瘤的诊断、治疗开辟新途径。

**[关键词]** microRNA; 黑素瘤; 调控; 治疗; 诊断

**[中图分类号]** R739.5; Q752

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2013)02-0255-04

黑素瘤是一种严重威胁人类健康的恶性肿瘤, 虽然在各种皮肤癌发病中仅占 4%, 但在因皮肤癌死亡的人数中, 黑素瘤高达 70%<sup>[1]</sup>。当前全球黑素瘤患者的年发病率仅次于肺癌, 其中侵袭性黑素瘤患者的 5 年生存率仅有 15%<sup>[2]</sup>。深入探索黑素瘤在基因以及转录后水平的调控机制, 对于疾病的预防、诊断和临床治疗显得愈发重要。研究<sup>[3]</sup>表明, microRNA (miRNA) 在黑素瘤细胞中异常表达, 且与其发展、转移等特性密切相关。本文将对 miRNA 在黑素瘤中的表达、作用机制及其对黑素瘤发生发展的调控作用进行详细阐述, 并展望其作为黑素瘤诊疗分子靶点的前景。

### 1 miRNA 的产生、作用机制与肿瘤的关系

#### 1.1 miRNA 的产生与作用机制

miRNA 是一类广泛存在于真核生物中的单链非编码小分子 RNA, 长度约为 21 ~ 31 个核苷酸。自 1993 年<sup>[4]</sup>被发现以来, 已找到超过 1 300 种的人类 miRNA。miRNA 在进化上高度保守, 其基因分布在除 Y 染色体外的人类所有的染色体中。microRNA 的合成过程较为复杂: 首先从基因组中转录出 pri-miRNA, 经 RNAase III 切割后形成 pre-miRNA, 继而转运至胞质中被 Dicer 酶切割组合成双链 miRNA \* miRNA 分子, 最后双链体解链, 形成成熟的单链

miRNA。miRNA 通过与靶 mRNA 的 3' 端非翻译区 (3' untranslated regions, 3'UTRs) 碱基互补匹配实现对靶基因的调控, 其作用方式则完全取决于匹配的程度: 近乎完全互补匹配时切割靶基因; 反之则仅对基因翻译表达进行抑制。植物 miRNA 因与靶基因的匹配程度较高, 因此多数为切割方式。动物 miRNA 与靶序列的匹配程度较差, 因此多表现为翻译抑制<sup>[5]</sup>。一种 miRNA 可作用于多种靶 mRNA, 多个 miRNA 也可以作用于同一个靶 mRNA。mRNA 的 3'UTR 上 miRNA 结合的位点越多, 受抑制的程度就越大。miRNA 与 mRNA 由此形成复杂而精确的调节网络, 调节生物的基因表达及生理功能。

#### 1.2 miRNA 与肿瘤

miRNA 通过在转录后水平调控基因的表达, 进而参与细胞增殖、分化、凋亡、应激等生命活动<sup>[6]</sup>; 一旦其表达异常可导致重大疾病如肿瘤的发生。现已发现多个与肿瘤密切相关的 miRNA, 据其表达和作用机制可分为两种。一种 miRNA 在肿瘤组织中低表达, 常定位于基因组中染色体片段的缺失区; 主

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (No. 30801000)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30801000)

**[作者简介]** 于少硕 (1991 -), 女, 山东省青岛市人, 本科生

**[通信作者]** 张意 (Zhang Yi, corresponding author), E-mail: zhangyismmu@yahoo.com.cn

要靶基因为癌基因,其缺失或表达下调会导致靶标肿瘤基因过表达,发挥抑癌基因样效应<sup>[9]</sup>,如 miR-15a和 miR-16.1 在人类慢性淋巴细胞白血病患者中表达缺失引起其靶基因(抗凋亡蛋白基因 *Bcl-2*)水平升高。另一种 miRNA 在肿瘤组织中高表达,常定位于基因组中染色体片段的扩增区;主要靶基因为抑癌基因,其表达水平升高会使抑癌基因的蛋白质表达水平降低,发挥癌基因样效应,促进肿瘤的发生,如 Pallante 等<sup>[7]</sup>发现,miR-221 和 miR-222 在甲状腺乳头状癌组织中表达水平上调与靶基因 KIT 的低表达同时存在,提示可能与甲状腺乳头状癌的发生有关。同一种 miRNA 在不同的肿瘤组织中可以表现出显著的差异表达。如 miR-21 在多种肿瘤如白血病<sup>[8]</sup>、乳腺癌<sup>[9]</sup>、胃癌<sup>[10]</sup>、结直肠癌<sup>[11]</sup>、肝癌<sup>[12]</sup>中表达上调,但在卵巢癌组织中表达明显下调<sup>[13]</sup>。这说明 miR-21 在不同组织中的作用明显不同甚至截然相反,其发挥何种作用具体取决于其靶基因的性质和调控方式。

## 2 miRNA 与黑素瘤

### 2.1 参与黑素瘤的发生、发展和迁移的 miRNA

2.1.1 miR-137 和 miR-182 Lu 等<sup>[14]</sup>在关于 miRNA 在不同肿瘤组织中表达差异的研究中首次涉及黑素瘤,但由于缺乏正常黑素细胞的对照使得 miRNA 在黑素瘤中的差异表达依据不足。此后, Zhang 等<sup>[15]</sup>提出,86% 原发性黑素瘤细胞系中有包含 miRNA 在内的基因变异,并证实了这些变异与 miRNA 的表达差异之间存在联系。Gaur 等<sup>[16]</sup>的研究也指出 miRNA 在不同肿瘤组织(包括黑素瘤)中的表达差异,但同样缺乏与黑素瘤特异性相关的 miRNA。直至 Bemis 等<sup>[17]</sup>研究发现,黑素瘤细胞中的 miR-137 靶向调节小眼球相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF),使其表达显著增强,成为第一个发现黑素瘤受 miRNA 靶向调节基因的研究。MITF 是黑素细胞发育、成熟、细胞凋亡、黑素沉着的主要调节因子,对黑素瘤的发生发展起关键性作用。Bemis 等<sup>[17]</sup>通过数据库寻找位于染色体 1p22 区域的 miRNA(此区域被认为与黑素瘤的易感性相关),发现 miR-137 在此编码,并证实 MITF 为 miR-137 的靶基因。miR-137 抑制 MITF 表达,而 MITF 通过作用于 miR-137 的前体而导致其成熟障碍,这种复杂情况也许可以解释 MITF 在黑素瘤细胞中的高变性,同时也预示可能存在多种调控 MITF 的 miRNA。Segura 等<sup>[18]</sup>指出 miR-182 为另一个负向调控 MITF 的 miRNA。

miR-182 基因位于黑素瘤细胞中的高变染色体区域 7q31-34,并经体内外实验证实其异位表达能够增强黑素瘤的运动能力和转移性;相反其表达下降能阻碍黑素瘤的侵袭并触发凋亡。过表达 miR-182 会通过直接抑制 MITF 和人叉头框蛋白 O3(forkheadbox O3, FoxO3)而促进黑素瘤细胞的运动和生存;而增强 MITF 和 FoxO3 表达则会阻碍 miR-182 的作用<sup>[18]</sup>。此外,在人类组织中,miR-182 的表达水平与黑素瘤的恶性程度呈正相关,而 MITF 和 FoxO3 的水平恰好相反。考虑到 MITF 在早期黑素瘤中表达上调而在出现侵袭性时下调,因此认为 miR-137 和 miR-182 或者还有其他 miRNA 可能与 MITF 共同形成一个相互调节的精密网络。

2.1.2 miR-221 和 miR-222 黑素瘤中已知靶基因的 miRNA 还有位于 X 染色体的 miR-221 和 miR-222。Felicetti 等<sup>[19]</sup>发现,早幼粒白血病锌指蛋白(promyelocytic leukemia Zinc-Finger, PLZF)转录因子可直接通过与 miR-221 和 miR-222 的调节区结合,在其上游抑制其表达并控制黑素瘤的发展。miR-221 和 miR-222 通过下调 p27Kip1/CDKN1B 和 c-kit 受体两条信号通路促进黑素细胞恶化,从而在黑素瘤中发挥癌基因样效用。PLZF 作为 miR-221/222 的抑制剂将来可能转化为有效的临床治疗手段。Igoucheva 等<sup>[20]</sup>报告了类似的结果,发现 c-kit 调节主要由依赖于 miRNA 的机制实现,且与 AP-2 转录因子密切相关。miR-221 可直接与 c-kit 的 3'UTR 相互作用,抑制 c-kit 蛋白翻译,并且 miR-221 还可抑制黑素瘤中的其他关键蛋白。Ozsolak 等<sup>[21]</sup>研究则称,miR-221/222 受 MITF 调控,另外还有几种 miRNA 如 miR-146a、miR-363 等极有可能也受 MITF 调控,且在黑素瘤中具有特异性。

2.1.3 let-7 第一个被证实与肿瘤形成有关的 miRNA 是 let-7, let-7 家族成员在黑素瘤的形成中起重要作用。Schultz 等<sup>[22]</sup>通过对黑素细胞痣和原发性黑素瘤患者的分析,发现两者的 miRNA 表达存在差异: let-7 家族的 5 个成员在黑素瘤中显著下调。进一步研究发现,let-7b 在黑素瘤细胞中过表达,能减低周期素 D1、D3、A 和细胞周期蛋白依赖激酶 4(cyclin dependent kinase 4, Cdk4)的表达,明显减少处于 S 期和增加处于 G<sub>1</sub> 期黑素瘤细胞的数量,并且降低黑素瘤细胞的非贴壁依赖性生长。可见,let-7b 可能通过抑制黑素瘤细胞周期进程而负向调节黑素瘤细胞的生长和增殖。Let 家族另一成员 let-7a 也被证实与黑素瘤细胞的行为相关。Muller 等<sup>[23]</sup>发现,let-7a 与整合素 β3 的 3'UTR 结合而调节其表达,let-7a 缺失是

导致整合素  $\beta 3$  在黑素瘤细胞中表达增加的主要调控机制,而整合素  $\beta 3$  与黑素瘤的发生密切相关并能增强黑素瘤细胞的侵袭性和转移性。综上,let-7a 表达缺失参与黑素瘤的发生和发展。

2.1.4 miR-34 近来,miR-34 在黑素瘤中的作用受到学者们的重视。Lodygin 等<sup>[24]</sup>报道 miR-34a 的启动子出现异常 CpG 甲基化,从而在黑素瘤等多种肿瘤细胞系中表达沉默。Migliore 等<sup>[25]</sup>发现,miR-34b、miR-34c、miR-199a 负向调节原癌基因 MET 的表达,抑制这些内源性 miRNA 可导致 MET 蛋白表达上调;而低表达这 3 种 miRNA 的原代黑素瘤细胞,异位表达后能下调 MET 蛋白表达并减低 MET 介导的细胞运动能力。而 Yan 等<sup>[26]</sup>发现,在葡萄膜黑素瘤中,miR-34a 能直接或间接下调 c-MET、p-Akt 及其他细胞周期相关蛋白的表达,从而明显抑制肿瘤的生长和迁移。可见,miR-34 在黑素瘤中主要起抑癌基因样效应,其表达降低对黑素瘤的发生发展可能起到促进作用。

2.1.5 其他相关 miRNA Kitago 等<sup>[27]</sup>报道,相对于正常黑素细胞,miR-532-5p 在黑素瘤细胞中表达明显上调,而其与细胞分化、黏附、侵袭以及血管生成、DNA 修复等活动息息相关的靶基因-肿瘤抑制因子 RUNX3 表达减少,提示黑素细胞向转移性黑素瘤的转变过程中 miR-532-5p 能够靶向调节肿瘤抑制因子 RUNX3。Zhang 等<sup>[28]</sup>发现,miR-210 在肿瘤细胞中过表达,通过靶向调节 MNT 的表达而解除低氧诱导的细胞周期终止,并证实了 miR-210 表达上调与黑素瘤的转移密切相关。Shunsuke 等<sup>[29]</sup>研究证明,miR-145 通过抑制 LMeC 和 FASCIN1 分别抑制黑素瘤细胞的生长和转移,其在人类黑素瘤组织中表达明显下调,可见 miR-145 发挥抑癌基因样效应。而 miR-203 在黑素瘤中的肿瘤抑制效应则是通过异位表达使 E2F3-a、E2F3-b 和 ZBP-89 表达减低,E2F3 的沉默抑制了细胞的生长并诱导细胞周期终止和细胞衰老<sup>[30]</sup>。Carmit 等<sup>[31]</sup>发现 miR-211 在黑素瘤中高表达导致 IGF2R、TGFB2 和 NFAT5 的表达减少,从而降低了肿瘤细胞的侵袭性和转移性。而前黑素瘤治疗失败的最主要原因在于其转移性,因此上述 miRNA 功能的发现为临床上治疗转移性黑素瘤提供了潜在的治疗靶点。

## 2.2 MicroRNA 与黑素瘤的诊断

Lu 等<sup>[14]</sup>建立了 17 种分化差异的 miRNA 表达谱,并分别用 miRNA 和 mRNA 作为标记辅助诊断,结果 miRNA 正确诊断 12 例,而 mRNA 仅有 1 例诊断正确。Mitchell 等<sup>[32]</sup>在室温下对血浆培养 24 h

或使血浆通过 8 次冷冻(融化循环),使用 TaqMan 探针行 RT-PCR 分析 miR-15b、miR-16、miR-24,测出的 3 种 miRNA 表达水平影响不大,说明血浆中 miRNA 能够稳定存在。这些研究都为 miRNA 作为生物学标记对肿瘤进行诊断提供了实验基础。因此,众多在黑素瘤中差异表达的 miRNA 也极有可能成为相当有效的生物标志物而应用于临床诊断、预后及治疗。目前认为,miR-191 的低表达和 miR-193b 的高表达与黑素瘤特异性相关的生存率存在密切联系<sup>[33]</sup>,miR-15b 可作为独立的标志物用于黑素瘤的预后判断<sup>[34]</sup>。Kitagode 等<sup>[27]</sup>测得的 18 种表达上升的 miRNA 与黑素瘤患者生存期的延长有显著关系。诸多研究提示,miRNA 有望在黑素瘤的早期诊断和预后中发挥作用。

## 3 结 语

由于 miRNA 在肿瘤发生、发展中起着重要的作用,且稳定性较好并对 RNA 酶具有一定的耐受性<sup>[32]</sup>,因而其在肿瘤诊断和治疗方面所具有的潜力为人们所期待。遗憾的是,miRNA 作为黑素瘤诊断标志物的研究目前还未见实验验证报道。因此,对 miRNA 作为生物标志物区别痣和早期黑素瘤进行研究显得尤为急迫。最近,Cedric 等<sup>[35]</sup>提出,miR-Trail 作为一种新型技术能根据表达谱实现对 miRNA 与靶基因相互作用的深入分析,并在黑素瘤的相关实验数据中成功应用,从而为揭示疾病特别是肿瘤的发生机制开辟了新的途径,并有望应用于黑素瘤 miRNA 诊断标志物的研究。

同时,由于 miRNA 在调节细胞生命活动中的巨大作用,其作为肿瘤治疗的靶点潜能不容小觑。目前有不少研究证明抑制或过表达某种 miRNA 能够促进或抑制黑素瘤的发生、发展,为黑素瘤的新型治疗技术带来希望。鉴于 miRNA 的时空特异性和生物学功能的多样性,其在黑素瘤中的具体作用机制以及能否应用于该肿瘤的治疗还有待于进一步探究。

## [参 考 文 献]

- [1] Kudchadkar RR, Smalley KS, Glass LF, et al. Targeted therapy in melanoma [J]. Clin Dermatol, 2013, 31(2): 200-208.
- [2] Pacheco I, Buzea C, Tron V. Towards new therapeutic approaches for malignant melanoma [J]. Expert Rev Mol Med, 2011, 13: e33.
- [3] Segura MF, Greenwald HS, Hanniford D, et al. MicroRNA and cutaneous melanoma: From discovery to prognosis and therapy [J]. Carcinogenesis, 2012, 33(10): 1823-1832.
- [4] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C elegans heterochronic

- gene *lin-4* encodes small RNA with antisense complementarity to *lin-14* [ J ]. Cell, 1993, 75( 5 ): 843-854.
- [ 5 ] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs [ J ]. Science, 2001, 294( 5543 ): 853-858.
- [ 6 ] Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis [ J ]. Cancer Sci, 2010, 101( 10 ): 2087-2092.
- [ 7 ] Pallante P, Visone R, Ferracin M, et al. MicroRNA deregulation in human thyroid papillary carcinomas [ J ]. Endocr Relat Cancer, 2006, 13( 2 ): 15524-15529.
- [ 8 ] Fulci V, Chiaretti S, Goldoni M, et al. Quantitative technologies establish a novel microRNA profile of chronic lymphocytic leukemia [ J ]. Blood, 2007, 109( 11 ): 4944-4951.
- [ 9 ] Frankel LB, Christoffersen NR, Jacobsen A, et al. Programmed cell death 4 is an important functional target of the microRNA miR-21 in breast cancer cells [ J ]. J Biol Chem, 2008, 283( 2 ): 1026-1033.
- [ 10 ] Chan SH, Wu CW, Li AF, et al. miR-21 microRNA expression in human gastric carcinomas and its clinical association [ J ]. Anticancer Res, 2008, 28( 2A ): 907-911.
- [ 11 ] Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, et al. MicroRNA-21 post-transcriptionally downregulation tumor suppressor Pcdcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer [ J ]. Oncogene, 2008, 27( 15 ): 2128-2136.
- [ 12 ] Meng F, Henson R, W shbe-Janek H, et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer [ J ]. Gastroenterol, 2007, 133( 2 ): 647-658.
- [ 13 ] Dahiya N, Sherman-Baust CA, Wang TL, et al. MicroRNA expression and identification of putative miRNA targets in ovarian cancer [ J ]. PLoS One, 2008, 3( 6 ): e2346.
- [ 14 ] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers [ J ]. Nature, 2005, 435( 7043 ): 834-838.
- [ 15 ] Zhang L, Huang J, Yang N, et al. MicroRNAs exhibit high frequency genomic alternations in human cancer [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103( 24 ): 9136-9141.
- [ 16 ] Gaur A, Jewell DA, Liang Y, et al. Characterization of microRNA expression levels and their biological correlates in human cancer cell lines [ J ]. Cancer Res, 2007, 67( 6 ): 2456-2468.
- [ 17 ] Bemis LT, Chen R, Amato CM, et al. MicroRNA-137 targets micro-phthalma-associated transcription factor in melanoma cell lines [ J ]. Cancer Res, 2008, 68( 5 ): 1362-1368.
- [ 18 ] Segura MF, Hanniford D, Menendez S, et al. Aberrant miR-182 expression promotes melanoma metastasis by repressing FOXO3 and microphthalma-associated transcription factor [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106( 6 ): 1814-1819.
- [ 19 ] Felicetti F, Errieco MC, Bottero L, et al. The promyelocytic leukemia zincfinger-microRNA 221/222 pathway controls melanoma progression through multiple oncogenic mechanisms [ J ]. Cancer Res, 2008, 68( 8 ): 2745-2754.
- [ 20 ] Igoucheva O, Alexeev V. MicroRNA-dependent regulation of cKit in cutaneous melanoma [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 379( 3 ): 790-794.
- [ 21 ] Oszolak F, Poling LL, Wang Z, et al. Chromatin structure analysis identify miRNA promoters [ J ]. Genes Dev, 2008, 22( 22 ): 3172-3183.
- [ 22 ] Schultz J, Lorenz P, Gross G, et al. MicroRNA let-7b targets important cell cycle molecules in malignant melanoma cells and interferes with anchorage-independent growth [ J ]. Cell Res, 2008, 18( 5 ): 549-557.
- [ 23 ] Muller DW, Bosserhoff AK. Integrin beta3 expression is regulated by let-7a miRNA in malignant melanoma [ J ]. Oncogene, 2008, 27( 52 ): 6698-6706.
- [ 24 ] Lodygin D, Tarasov V, Epanchintsev A, et al. Inactivation of miR-34a by aberrant CpG methylation in multiple types of cancer [ J ]. Cell Cycle, 2008, 7( 16 ): 2591-2600.
- [ 25 ] Migliore C, Petrelli A, Ghiso E, et al. MicroRNAs impair MET-mediated invasive growth [ J ]. Cancer Res, 2008, 68( 24 ): 10128-10136.
- [ 26 ] Yan D, Zhou X, Chen X, et al. MicroRNA-34a inhibits uveal melanoma cell proliferation and migration through downregulation of c-MET [ J ]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50( 4 ): 1559-1565.
- [ 27 ] Kitago M, Martinez SR, Nakamura T, et al. Regulation of RUNX3 tumor suppressor gene expression in cutaneous melanoma [ J ]. Clin Cancer Res, 2009, 15( 9 ): 2988-2994.
- [ 28 ] Zhang Z, Sun H, Dai H, et al. MicroRNA miR-210 modulates cellular response to hypoxia through the MYC antagonist MNT [ J ]. Cell Cycle, 2009, 8( 17 ): 2756-2768.
- [ 29 ] Noguchi S, Mori T, Hoshino Y, et al. Comparative study of anti-oncogenic microRNA-145 in canine and human malignant melanoma [ J ]. J Vet Med Sci, 2012, 74( 1 ): 1-8.
- [ 30 ] Noguchi S, Mori T, Otsuka Y, et al. Anti-oncogenic microRNA-203 induces senescence by targeting E2F3 protein in human melanoma cells [ J ]. J Biol Chem, 2012, 287( 15 ): 11769-11777.
- [ 31 ] Carmit L, Mehdi K, Dimitrios I, et al. Intronic miR-211 assumes the tumor suppressive function of its host gene in melanoma [ J ]. Mol Cell, 2010, 40( 5 ): 841-849.
- [ 32 ] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105( 30 ): 10513-10518.
- [ 33 ] Caramuta S, Eghyazi S, Rodolfo M, et al. MicroRNA expression profiles associated with mutational status and survival in malignant melanoma [ J ]. Invest Dermatol, 2010, 130( 8 ): 2062-2070.
- [ 34 ] Satzger I, Mattern A, Kuettler U, et al. MicroRNA-15b represents an independent prognostic parameter and is correlated with tumor cell proliferation and apoptosis in malignant melanoma [ J ]. Int Cancer, 2010, 126( 11 ): 2553-2562.
- [ 35 ] Cedric L, Petra L, Jan H, et al. MiRTrail-a comprehensive web-server for analyzing gene and miRNA patterns enhance the understanding of regulatory mechanisms in diseases [ J ]. BMC Bioinformatics, 2012, 13: 36
- [ 收稿日期 ] 2012-08-20 [ 修回日期 ] 2013-01-22
- [ 本文编辑 ] 王莹, 黄静怡