

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.01.022

## miR-200c 与肿瘤进展关系的研究进展

### The relationship between miR-200c and the progression of tumor

谭国斌, 邱明宁 综述; 陈合格<sup>△</sup>, 柳建军 审阅(广东医学院 泌尿外科研究室, 广东 湛江 524001)

[摘要] microRNA(miRNA)是内源性非编码单链小RNA,参与细胞增殖、凋亡与分化等多种重要生命活动的调控。近年来研究发现,miRNAs参与多种恶性肿瘤的演进,起抑癌基因或原癌基因的作用。miR-200c是上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal, EMT)过程中的重要调节基因,除了在正常细胞的表型转换中起作用,还在多种类型癌细胞的表型转换中起调节作用,能促进或者抑制肿瘤的侵袭转移能力。此外,关于miR-200c的研究还涉及肿瘤的耐药性和凋亡抗性。研究证实,miR-200c能够促进或抑制肿瘤的侵袭转移,逆转肿瘤细胞的耐药性和凋亡抗性。本文主要对不同肿瘤中miR-200c对肿瘤进展的影响进行综述。

[关键词] miR-200c; EMT; 抗凋亡; 耐药; 肿瘤

[中图分类号] R730.2; Q522

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)01-0120-05

microRNA(miRNA)是内源性非编码单链小RNA,其长度一般为19~23nt。前体miRNA(pri-miRNA),具有5'端的帽子、3'端的polyA尾的结构特征;pri-miRNA经过两次酶的剪切产生成熟的microRNA。miRNA曾经长期被视为转录的副产物<sup>[1]</sup>。然而,目前越来越多的证据表明,miRNA参与正常生理活动与病理过程的调控。miRNA参与调节几乎所有已知的癌变过程,包括细胞生长、增殖、分化、血管生成、细胞凋亡以及侵袭和转移。Radisky等<sup>[2]</sup>研究指出,miR-200c和乳腺癌细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、抗凋亡能力有关。Park等<sup>[3]</sup>表明在癌细胞中miR-200c的直接作用靶点是E-cadherin的转录抑制子ZEB1和ZEB2;过表达miR-200c可以上调E-cadherin和下调Vimentin,抑制癌细胞的侵袭和转移。现就miR-200c与肿瘤进展的关系予以综述。

### 1 miR-200c 概述

#### 1.1 miR-200c 的基因定位及序列

最近的研究<sup>[3,4]</sup>表明,根据“种子区”序列的不同,miR-200家族分为miR-200a、miR-141和miR-200b、miR-200c、miR-429两个亚家族。前者有相同的种子序列“AACACU”;后者有共同种子序列“AAUACU”。种子序列决定miR-200家族成员之间功能的异同。作为miR-200家族中的一个成员,miR-200c基因簇定位于12号染色体p13.31,其基因序列为5'-UAAUACUGCCGGUAAUGAUGGA-3'。

#### 1.2 miR-200c 在肿瘤中的表达

近年来,大量研究证实在多种肿瘤组织中miR-200c表达失调,并表现出一定的组织特异性。Iorio等<sup>[5]</sup>采集84例样本,分别包括15例正常卵巢样本,69例卵巢恶性肿瘤样本,通过miRNA微阵列和RT-PCR分析,发现卵巢癌组织中miR-200c呈高表达。Han等<sup>[6]</sup>通过全基因组检测9例膀胱尿路上皮癌样本,发现has-miR-200c等一系列miRNAs高表达。Snowdon等<sup>[7]</sup>利用miRNA表达谱芯片对比分析了723个人类miRNAs在14例子官内膜癌、10例复杂非典型增生和10例正常子宫内膜组织中的表达,指出miR-200c在癌细胞中高表达。Castilla等<sup>[8]</sup>研究指出在子宫肉瘤的上皮和间质构成中,上皮细胞中miR-200c表达水平高于间质表型细胞。上述研究说明,在个别肿瘤中,miR-200c表达上调,作为促癌基因存在。

然而,miR-200c在另一些肿瘤中却呈现低表达。Wang等<sup>[9]</sup>通过检测51例膀胱癌患者的尿沉渣,经RT-PCR检测发现miR-200c表达下调,手术

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81402118),广东省自然科学基金资助项目(No. 2012B031800221)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81402118), and the Natural Science Foundation of Guangdong Province(No. 2012B031800221)

[作者简介] 谭国斌(1989-),男,广东省茂名市人,硕士生,主要从事泌尿系统肿瘤方面的研究, E-mail: ilppdameinv@163.com

[通信作者] 柳建军(Liu Jianjun, corresponding author), E-mail: Zj-liujj@163.com; 陈合格(Chen Hege, co-corresponding author), E-mail: chenhege@hotmail.com

后,miR-200c 表达恢复正常。Cochrane 等<sup>[10]</sup>通过在癌细胞中转染目的基因,经 RT-PCR 检测、免疫蛋白印迹和一系列细胞功能试验,研究数据表明,在乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌中,miR-200c 普遍下调,提出 miR-200c 是多种癌细胞化疗抗性和侵袭能力的一个新标识的假设。Wiklund 等<sup>[11]</sup>通过联合运用 miRNA 表达测试、qRT-PCR 测试和分光光度计对 DNA 甲基化的分析,表明在肌层浸润性膀胱肿瘤和未分化膀胱细胞系中,miR-200c 启动子超甲基化以及表达沉默。这些看似矛盾的研究结果提示,miR-200c 在肿瘤中的异常表达及其确切作用可能与组织来源密切相关。从目前的研究结果来看,miR-200c 在肿瘤细胞的 EMT 及肿瘤细胞的侵袭转移过程中都发挥着重要作用。

## 2 miR-200c 与肿瘤侵袭转移的关系

### 2.1 miR-200c 介导 EMT 的机制

有研究指出肿瘤形成机制中包含肿瘤细胞 EMT 这一过程。EMT 是个别细胞或者某一类细胞获得能动性的一种正常的过程。因此,有人认为癌症细胞在肿瘤形成过程中也具有此特性,EMT 是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程。EMT 使上皮细胞失去了细胞极性以及与基底膜的连接,转换为具有较高迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力的间质表型。然而这过程有赖于 miRNAs 对细胞的调控<sup>[12]</sup>。miR-200 家族已经被证实涉及 EMT 过程中<sup>[13]</sup>;该家族有 5 个具有高度同源性的成员,分别是 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141 和 miR-429。其中 miR-200c 是 EMT 过程中的重要调节基因,除了在正常细胞的表型转换中起作用,还在多种类型癌细胞的表型转换中起调节作用。大量研究证实,在多种肿瘤组织中存在 miR-200c 表达缺失。DNA 的甲基化、致癌基因的激活和肿瘤抑制基因 p53 的缺失导致的 miR-200c 的缺失和癌症细胞的低分化和干细胞化存在着联系<sup>[14-17]</sup>。不少功能性研究<sup>[18-19]</sup>表明,miR-200c 是抑制 EMT 和不同类型的癌症侵袭转移的一个关键的因素。机制上,EMT 表现为 E-钙粘蛋白(E-cadherin)的表达缺失,组成细胞骨架的角蛋白转化为波形蛋白,从而引起细胞形态的改变,促进了肿瘤细胞的运动能力和侵袭能力。目前,研究最为热门的 miR-200c 的作用靶点是转录因子 ZEB1 和 ZEB2<sup>[2,20-21]</sup>。转录因子 ZEB1/ZEB2 等可下调 E-cadherin 的表达,降低细胞间黏附作用,从而促进肿瘤细胞的侵袭转移<sup>[22]</sup>。因此,研究尝试通过

重组或表达 miR-200c 抑制 ZEB1,上调 E-cadherin 的表达,从而抑制 EMT 过程,逆转癌细胞的化疗抗性和增强癌细胞对治疗的敏感性<sup>[23-24]</sup>。值得注意的是,除了 miR-200 对 ZEB1/ZEB2 的抑制作用,有研究还发现了一个反向的相互关系。在胰腺癌、大肠癌及乳腺癌肿瘤细胞系中,ZEB1 基因可以明显抑制 miR-200c 的表达,从而促进肿瘤细胞的侵袭转移;相反,过表达 miR-200c 也可以明显抑制 ZEB1 的表达起到抑制 EMT,从而达到抑制肿瘤细胞侵袭转移的作用。这样在 miR-200c 和 ZEB1/ZEB2 之间就形成一个互反馈回路来调节肿瘤<sup>[25-26]</sup>。

### 2.2 miR-200c 抑制肿瘤的侵袭和转移过程

在癌症组织中,miR-200c 抑制肿瘤的侵袭和转移,以表达下调为主。Ceppi 等<sup>[27]</sup>在高侵袭/迁移能力的非小细胞肺癌(NSCLC)中重组 miR-200c,可通过上调 E-cadherin 蛋白和下调 N-cadherin 蛋白的表达,从而诱导间质表型缺失,使细胞侵袭和迁移能力下降;miR-200c 的过表达甚至可以恢复 NCI-H1299 细胞对顺铂和西妥昔单抗的敏感性。Gregory 等<sup>[19]</sup>在 MDCK 细胞系中重组表达 miR-200c,抑制 TGF- $\beta$  诱导的 EMT 过程,通过 RT-PCR、miRNA 微阵列及蛋白免疫印迹法等方法验证,TGF- $\beta$  是 E-cadherin 的抑制因子,下调 miR-200c 是 EMT 过程的一个关键因素。Neves 等<sup>[28]</sup>研究表明,miRNAs 的启动子区域的 CpG 岛的甲基化抑制 miR-200c/141 簇,去甲基化治疗可以恢复乳腺癌细胞中 miR-200c 的转录;更重要的是,研究发现 miR-200c 启动子的 DNA 甲基化所致的 miR-200c 表达下调和乳腺癌细胞系的细胞表型和侵袭能力有关。Adam 等<sup>[29]</sup>明确了在膀胱癌细胞系中 miR-200 家族、细胞上皮表型和 EGFR 抑制剂的敏感性之间存在紧密的联系,实验中过表达 UMUC3 细胞的 miR-200c 可上调 E-cadherin 蛋白,下调 ZEB1、ZEB2 和 ERFFI-1,减弱膀胱癌细胞的侵袭、转移能力和增强加强表皮生长因子受体治疗的敏感性。

### 2.3 miR-200c 促进肿瘤的侵袭和转移

另有研究发现,miR-200 家族在某些肿瘤中异常高表达,可促进肿瘤细胞的侵袭转移。Xie 等<sup>[30]</sup>研究与膀胱尿路上皮癌(BUC)浸润相关的 miRNAs,20 名 BUC 患者被登记和分别分成浸润和非浸润 2 组:浸润组( $n = 12$ )和非浸润组( $n = 8$ ),通过 RT-PCR 检测 4 个细胞系(EJ、5637、T24 和 BIU-87)的 miRNAs 的表达,对比浸润组和非浸润组发现,has-miR-200c 在浸润组中高表达。Ma<sup>[31]</sup>等收集 12 对结肠癌组织和正常结肠粘膜组织,通过 RNA 提取及

纯化后用 miRNA 微型芯片分析 miRNA 的表达差异, 通过 RT-PCR 验证其表达差异, 最后通过软件分析指出 has-miR-200c 在结肠癌中表达上调。Bendoraitė<sup>[32]</sup>等在正常的原代培养卵巢表皮细胞、70 例卵巢癌组织和 15 种卵巢癌细胞系中, 经 RT-PCR 检测 miR-200 家族的表达和其作用靶点, 通过用 3' 端非编码区荧光素酶受体、荧光素酶受体启动子和 siRNA 来研究在卵巢癌细胞中 miR-200c 和 ZEB 转录因子之间的调节机制, 结果表明, 在正常的卵巢表皮细胞中 miR-200c 表达大幅度下调, 同时, 在卵巢癌细胞中大量表达。

### 3 miR-200c 与肿瘤耐药性的关系

癌症发生发展过程中, EMT 的关键调节通路 TGF- $\beta$  不仅促进癌细胞的侵袭和转移, 还可以通过 Ras/MAPK 或者 PI3K/Akt 等与增殖以及促存活相关的通路使癌细胞耐受各种治疗<sup>[33]</sup>。尤其在肺癌和直肠癌中, 活化的 TGF- $\beta$  信号通路能够使癌细胞耐受多种药物<sup>[34]</sup>。有研究<sup>[35]</sup>指出, 在乳腺癌中, 人表皮生长因子受体 2 (HER2) 与 TGF- $\beta$  信号通路之间的相互作用是癌细胞耐药和 HER2 靶点治疗的关键。TGF- $\beta$  信号通路通过激活 Snail、Twist 和 ZEB1 等转录因子引起基因表达谱的改变, 从而促进癌细胞增殖和侵袭能力以及抑制其凋亡<sup>[36]</sup>。与此同时, miRNA 参与调节 TGF- $\beta$  信号通路。Bai 等<sup>[37]</sup>研究中发现, 实验建立的曲妥珠单抗抵抗型乳腺癌细胞模型具有强致瘤性和侵袭性, miR-200c 在这种恶性表型癌细胞中低表达, Kruppel 样锌指蛋白 ZNF217 通过转录激活 TGF- $\beta$ 2 和 TGF- $\beta$ 3 来加强 TGF- $\beta$  信号通路, 结果表明了 miR-200c 可直接作用于 ZNF217 和 ZEB1, 参与调节 TGF- $\beta$  通路; 过表达 miR-200c, 抑制 TGF- $\beta$  信号通路, 可以恢复乳腺癌细胞对曲妥珠单抗的敏感性。Huang 等<sup>[34]</sup>发现活化的 TGF- $\beta$ R 信号通路是多种癌细胞耐药的必要条件, 而在细胞质中的 MED12 可以负性调节 TGF- $\beta$ R 信号通路, 抑制 MED12 的表达会增强 TGF- $\beta$ R 信号通路的活化, 与此同时, MED12 的缺失会诱导 EMT 样表型癌细胞的形成, 促使直肠癌和肺癌细胞产生耐药性; miR-200c 的过表达可以抑制 TGF- $\beta$  通路, 抑制 TGF- $\beta$ R 活化, 与 MED12 逆转直肠癌和肺癌细胞耐药性的机理相同。另外, 最近某些研究<sup>[10, 38]</sup>发现, 在卵巢癌以及其他某些肿瘤中第三类  $\beta$ -tubulin 基因 (TUBB3) 高表达, 而且是 miR-200c 的直接作用靶点, 促使癌细胞耐受紫杉醇; 实验中过表达 miR-200c, 可下调 TUBB3, 可逆转癌细胞的耐药性。

### 4 miR-200c 与肿瘤凋亡的关系

“失巢凋亡”(anoikis) 是一种形式的细胞程序性死亡, 是由细胞与细胞外基质或邻近细胞脱离接触而诱发的, 它与经典的细胞凋亡一致, 能通过线粒体途径或者细胞表面死亡受体途径诱导发生。恶性表型癌细胞可以通过一些方法抵抗失巢凋亡, 存活的癌细胞随着淋巴和血液循环系统流动, 然后定位到远端的新组织上生长, 这一过程是肿瘤进展和癌细胞扩散转移的关键步骤。其中全基因组扫描确定了 TrkB 是小鼠肠内上皮细胞抗失巢凋亡的潜在抑制因子<sup>[39]</sup>, 且 TrkB 在多种癌症中诱导失巢凋亡抵抗, 如乳腺癌、卵巢癌和头颈部肿瘤等<sup>[40]</sup>。有研究表明, 恢复激进的三阴性乳腺癌 (TNBC) 和 2 型子宫内膜癌的 miR-200c 的表达, 能够显著增强癌细胞的失巢凋亡敏感性; miR-200c 通过直接作用于神经性酪氨酸激酶 2 (NTRK2 或 TrkB), 下调 TrkB, 促进凋亡机制启动; 与此同时, 上调 TrkB 能逆转 miR-200c 对 TNBC 细胞的促凋亡作用<sup>[41]</sup>。然而, 神经生长因子 3 (NTF3) 也能激活 TrkB<sup>[42]</sup>, 进而假设 NTF3 也是 miR-200c 的潜在靶点。Howe 等<sup>[40]</sup>研究中发现, TNBC 细胞中上调 TrkB 和 NTF3 的表达能够增强凋亡抗性, 而且发现 NF- $\kappa$ B 能够促使 TrkB 和 NTF3 的转录, miR-200c 作用于这异常自分泌循环中两个部分来逆转癌细胞的凋亡抗性。

### 5 miR-200c 的异常表达在临床转化中的潜在应用价值

近年来, miRNA 调控肿瘤细胞侵袭转移、耐药及凋亡的功能成为了人们关注的热点。miR-200c 在多种肿瘤中异常表达, 并可参与调节恶性肿瘤细胞的侵袭转移、耐药以及抗凋亡机制。在临床医疗实践中, 癌症患者常常对化疗及放疗不敏感, 从而医生不得不改变患者的治疗方案, 但是这样会拖延癌症的治疗和导致预后不良。因此, miR-200c 作为一种生物标志, 生物标志引导的个性化诊断及治疗对癌症患者的抗肿瘤治疗疗效和减缓癌症患者及医生心理应激起到重要的促进作用; 同时 miR-200c 在肿瘤中的异常表达也是抗肿瘤治疗疗效评估的一个因素<sup>[43-45]</sup>。此外, miR-200c 在临床其他方面的应用也成为可能, 例如, 改变化疗和放疗的疗效等。众所周知, 在抗肿瘤的常规放化疗中, 肿瘤的耐药性是抗肿瘤治疗的一大障碍, 所以找到一种逆转肿瘤耐药的途径是全球肿瘤治疗研究者的重要挑战<sup>[46]</sup>。最近研究<sup>[47]</sup>指出, miR-200c 能恢复 NSCLC 细胞对顺铂

和西妥单抗的敏感性。因此,深入研究 miR-200c 与肿瘤侵袭转移及耐药性的关系,将有助于进一步阐明肿瘤侵袭转移、耐药和抗凋亡的机制,为临床抗肿瘤治疗提供新思路和新方法。

## 6 结 语

随着现代医学和相关研究的不断发展,关于 miRNA 的研究将会进一步深入,与其与肿瘤的侵袭性及转移能力的密切关系将会不断完善。目前,对 miR-200 家族的研究刚刚处于起步阶段,研究者对此的研究尚不够全面,尤其是肿瘤的发生发展过程中,miR-200c 的表达升高与降低的机制尚未得到证实,是肿瘤发生的原因还是存在其他的调控过程而导致 miR-200c 的表达或高或低,还需进一步研究确定。miR-200c 在不同肿瘤以及同一肿瘤的不同阶段的表达水平和作用有所不同,其调节肿瘤侵袭和转移的网络机制复杂而又相互联系。但是,研究发现在大多数肿瘤中 miR-200c 介导的 EMT 过程抑制肿瘤的侵袭、转移和增强肿瘤对化疗药物的敏感性以及 miR-200c 促进肿瘤细胞凋亡。因此,未来还需要对 miR-200c 及其家族成员在不同肿瘤及肿瘤的不同阶段进行深入的研究分析,寻找更多与肿瘤侵袭转移能力相关的靶点,为肿瘤侵袭转移、耐药性以及抗凋亡等基因治疗提供更多的理论依据。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Bortoluzzi S, Biasiolo M, Bisognin A. MicroRNA-offset RNAs ( moRNAs ): by-product spectators or functional players? [ J ]. Trends in Mole Med, 2011, 17( 9 ): 473-474.
- [ 2 ] Radisky DC. miR-200c at the nexus of epithelial-mesenchymal transition, resistance to apoptosis, and the breast cancer stem cell phenotype [ J ]. Breast Cancer Res, 2011, 13( 3 ): 110.
- [ 3 ] Park SM, Gaur AB, Lengyel E, et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2 [ J ]. Genes Dev, 2008, 22( 7 ): 894-907.
- [ 4 ] Cochrane DR, Spoelstra NS, Howe EN, et al. MicroRNA-200c mitigates invasiveness and restores sensitivity to microtubule-targeting chemotherapeutic agents [ J ]. Mol Cancer Ther, 2009, 8( 5 ): 1055-1066.
- [ 5 ] Iorio MV, Visone R, Di Leva G, et al. MicroRNA signatures in human ovarian cancer [ J ]. Cancer Res, 2007, 67( 18 ): 8699-8707.
- [ 6 ] Han Y, Chen J, Zhao X, et al. MicroRNA expression signatures of bladder cancer revealed by deep sequencing [ J ]. PLoS ONE, 2011, 6( 3 ): e18286.
- [ 7 ] Snowdon J, Zhang X, Childs T, et al. The microRNA-200 family is upregulated in endometrial carcinoma [ J ]. PLoS ONE, 2011, 6( 8 ): e22828.
- [ 8 ] Castilla MÁ, Moreno-Bueno G, Romero-Pérez L, et al. MicroRNA signature of the epithelial-mesenchymal transition in endometrial carcinosarcoma [ J ]. J Pathol, 2011, 223( 1 ): 72-80.
- [ 9 ] Wang G, Chan ESY, Kwan BCH, et al. Expression of microRNAs in the urine of patients with bladder cancer [ J ]. Clin Genitourin Cancer, 2012, 10( 2 ): 106-113.
- [ 10 ] Cochrane DR, Howe EN, Spoelstra NS, et al. Loss of miR-200c: A marker of aggressiveness and chemoresistance in female reproductive cancers [ J ]. J Oncol, 2010, 2010: 821717.
- [ 11 ] Wiklund ED, Bramsen JB, Hulf T, et al. Coordinated epigenetic repression of the miR-200 family and miR-205 in invasive bladder cancer [ J ]. Int J Cancer, 2011, 128( 6 ): 1327-1334.
- [ 12 ] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies [ J ]. Curr Opin Cell Biol, 2003, 15( 6 ): 740-746.
- [ 13 ] Kolesnikoff N, Attema JL, Roslan S, et al. Specificity protein 1 ( Sp1 ) maintains basal epithelial expression of the miR-200 family implications for epithelial mesenchymal transition [ J ]. J Biol Chem, 2014, 289( 16 ): 11194-11205.
- [ 14 ] Burk U, Schubert J, Wellner U, et al. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells [ J ]. EMBO Rep, 2008, 9( 6 ): 582-589.
- [ 15 ] Chang CJ, Chao CH, Xia W, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition and stem cell properties through modulating miRNAs [ J ]. Nat Cell Biol, 2011, 13( 3 ): 317-323.
- [ 16 ] Rokavec M, Wu W, Luo JL. IL6-mediated suppression of miR-200c directs constitutive activation of inflammatory signaling circuit driving transformation and tumorigenesis [ J ]. Mol Cell, 2012, 45( 6 ): 777-789.
- [ 17 ] Vrba L, Jensen TJ, Garbe JC, et al. Role for DNA methylation in the regulation of miR-200c and miR-141 expression in normal and cancer cells [ J ]. PLoS ONE, 2010, 5( 1 ): e8697.
- [ 18 ] Hur K, Toiyama Y, Takahashi M, et al. MicroRNA-200c modulates epithelial-to-mesenchymal transition ( EMT ) in human colorectal cancer metastasis [ J ]. Gut, 2013, 62( 9 ): 1315-1326.
- [ 19 ] Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1 [ J ]. Nat Cell Biol, 2008, 10( 5 ): 593-601.
- [ 20 ] Shan Y, Zhang L, Bao Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition, a novel target of sulforaphane via COX-2/MMP2, 9/Snail, ZEB1 and miR-200c/ZEB1 pathways in human bladder cancer cells [ J ]. J Nutr Biochem, 2013, 24( 6 ): 1062-1069.
- [ 21 ] Tamagawa S, Beder LB, Hotomi M, et al. Role of miR-200c/miR-141 in the regulation of epithelial-mesenchymal transition and migration in head and neck squamous cell carcinoma [ J ]. Int J Mol Med, 2014, 33( 4 ): 879-886.
- [ 22 ] Wellner U, Schubert J, Burk UC, et al. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs [ J ]. Nat Cell Biol, 2009, 11( 12 ): 1487-1495.
- [ 23 ] Cittel DM, Dimitrova I, Howe EN, et al. Restoration of miR-200c to ovarian cancer reduces tumor burden and increases sensitivity to paclitaxel [ J ]. Mol Cancer Ther, 2012, 11( 12 ): 2556-

- 2565.
- [ 24 ] Kopp F, Oak PS, Wagner E, et al. miR-200c sensitizes breast cancer cells to doxorubicin treatment by decreasing TrkB and Bmi1 expression [ J ]. *PLoS ONE*, 2012, 7( 11 ): e50469.
- [ 25 ] Bracken CP, Gregory PA, Kolesnikoff N, et al. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition [ J ]. *Cancer Res*, 2008, 68( 19 ): 7846-7854.
- [ 26 ] Rajabi H, Alam M, Takahashi H, et al. MUC1-C oncoprotein activates the ZEB1/miR-200c regulatory loop and epithelial-mesenchymal transition [ J ]. *Oncogene*, 2013, 33( 13 ): 1680-1689.
- [ 27 ] Ceppi P, Mudduluru G, Kumarswamy R, et al. Loss of miR-200c expression induces an aggressive, invasive, and chemoresistant phenotype in non-small cell lung cancer [ J ]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8( 9 ): 1207-1216.
- [ 28 ] Neves R, Scheel C, Weinhold S, et al. Role of DNA methylation in miR-200c/141 cluster silencing in invasive breast cancer cells [ J ]. *BMC Res Notes*, 2010, 3( 1 ): 219.
- [ 29 ] Adam L, Zhong M, Choi W, et al. miR-200 expression regulates epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer cells and reverses resistance to epidermal growth factor receptor therapy [ J ]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15( 16 ): 5060-5072.
- [ 30 ] 解鹏, 徐锋, 程文, 等. 肿瘤浸润相关性微小 RNA 在膀胱尿路上皮癌中表达的初步研究 [ J ]. *中华泌尿外科杂志*, 2012, 32( 7 ): 540-543.
- [ 31 ] 马钦, 杨烈, 王存, 等. 应用微阵列芯片分析结肠癌组织中 miRNA 差异性表达 [ J ]. *四川大学学报: 医学版*, 2011, 42( 3 ): 344-348.
- [ 32 ] Bendoraite A, Knouf EC, Garg K S, et al. Regulation of miR-200 family microRNAs and ZEB transcription factors in ovarian cancer: Evidence supporting a mesothelial-to-epithelial transition [ J ]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116( 1 ): 117-125.
- [ 33 ] Sabe H. Cancer early dissemination: cancerous epithelial-mesenchymal transdifferentiation and transforming growth factor  $\beta$  signaling [ J ]. *J Biochem*, 2011, 149( 6 ): 633-639.
- [ 34 ] Huang S, Hölzel M, Knijnenburg T, et al. MED12 controls the response to multiple cancer drugs through regulation of TGF- $\beta$  receptor signaling [ J ]. *Cell*, 2012, 151( 5 ): 937-950.
- [ 35 ] Wang SE. The functional crosstalk between HER2 tyrosine kinase and TGF- $\beta$  signaling in breast cancer malignancy [ J ]. *J Signal Transduct*, 2011, 2011: 804236.
- [ 36 ] Bierie B, Moses HL. TGF- $\beta$  and cancer [ J ]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17( 1 ): 29-40.
- [ 37 ] Bai WD, Ye XM, Zhang MY, et al. MiR-200c suppresses TGF- $\beta$  signaling and counteracts trastuzumab resistance and metastasis by targeting ZNF217 and ZEB1 in breast cancer [ J ]. *Int J Cancer*, 2014, 135( 6 ): 1356-1368.
- [ 38 ] Cittelly DM, Dimitrova I, Howe EN, et al. Restoration of miR-200c to ovarian cancer reduces tumor burden and increases sensitivity to paclitaxel [ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11( 12 ): 2556-2565.
- [ 39 ] Douma S, van Laar T, Zevenhoven J, et al. Suppression of anoikis and induction of metastasis by the neurotrophic receptor TrkB [ J ]. *Nature*, 2004, 430( 7003 ): 1034-1039.
- [ 40 ] Howe EN, Cochrane DR, Cittelly DM, et al. miR-200c targets a NF- $\kappa$ B up-regulated TrkB/NTF3 autocrine signaling loop to enhance anoikis sensitivity in triple negative breast cancer [ J ]. *PLoS ONE*, 2012, 7( 11 ): e49987.
- [ 41 ] Howe EN, Cochrane DR, Richer JK. Targets of miR-200c mediate suppression of cell motility and anoikis resistance [ J ]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13( 2 ): 45-61.
- [ 42 ] Sadick MD, Galloway A, Shelton D, et al. Analysis of neurotrophin/receptor interactions with a gD-flag-modified quantitative kinase receptor activation ( gD. KIRA ) enzyme-linked immunosorbent assay [ J ]. *Exp Cell Res*, 1997, 234( 2 ): 354-361.
- [ 43 ] Yu H, Duan B, Jiang L, et al. Serum miR-200c and clinical outcome of patients with advanced esophageal squamous cancer receiving platinum-based chemotherapy [ J ]. *Am J Transl Res*, 2014, 6( 1 ): 71-77.
- [ 44 ] Ferracin M, Lupini L. MicroRNA expression profiling and its clinical impact in breast cancer [ M ]// *MicroRNAs: Key regulators of oncogenesis*. New York: Springer International Publishing, 2014: 355-367.
- [ 45 ] Davidson B, Tropé CG, Reich R. The clinical and diagnostic role of microRNAs in ovarian carcinoma [ J ]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133( 3 ): 640-646.
- [ 46 ] Lindner K, Haier J, Hummel R. MicroRNAs and their clinical impact on resistance to anticancer treatment [ M ]// *MicroRNAs: Key regulators of oncogenesis*. New York: Springer International Publishing, 2014: 369-386.
- [ 47 ] Chang L, Guo F, Wang Y, et al. MicroRNA-200c regulates the sensitivity of chemotherapy of gastric cancer SGC7901/DDP cells by directly targeting RhoE [ J ]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20( 1 ): 93-98.

[ 收稿日期 ] 2014 - 09 - 25

[ 修回日期 ] 2014 - 12 - 25

[ 本文编辑 ] 阮芳铭

《中国肿瘤生物治疗杂志》欢迎投稿、欢迎订阅