

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.024

· 综 述 ·

## MALAT-1 在肿瘤中的作用及其机制

### Function of MALAT-1 in cancer and its mechanism

马丁丁,陈艳 综述;王熙才 审阅(昆明医科大学第三附属医院暨云南省肿瘤医院 云南省肿瘤研究所,云南 昆明 650118)

[摘要] 肺腺癌转移相关转录 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma, MALAT-1) 自首次发现以来,其在肿瘤中作用逐渐成为非编码长链 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 研究中的热点。MALAT-1 主要通过调控可变剪接及直接调控编码蛋白质基因表达,参与肿瘤相关基因的表观遗传调控及相关信号转导通路,影响肿瘤生长、侵袭及转移、抗凋亡、耐药形成。本文就 MALAT-1 结构、生物学功能特点及其在肿瘤发生、发展中的作用和机制进行简述。

[关键词] 肺腺癌转移相关转录 1 (MALAT-1); 肿瘤; 作用机制; lncRNA; 细胞凋亡; 耐药;

[中图分类号] R730.2; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)04-0541-04

肺腺癌转移相关转录 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma, MALAT-1) 作为非编码长链 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 一种,由 Ji 等采用消减杂交的方法在早期非小细胞肺癌患者的肺癌细胞中筛选得到<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2-3]</sup>发现 MALAT-1 在人类和鼠的正常组织中普遍表达,在鼠神经元细胞中特异性低表达,在多种肿瘤中出现异常表达。MALAT-1 可通过多种途径和分子机制参与肿瘤的增殖、侵袭和转移、抗凋亡及耐药<sup>[4]</sup>。本文就 MALAT-1 在肿瘤发生发展所起的作用及其作用机制进行综述。

### 1 MALAT-1 的结构及功能

MALAT-1 因在细胞核中富集,又称为 NEAT2 (nuclear enriched abundant transcript 2),基因序列长 8 000 nt,位于染色体 11q13.1,属于基因间 LncRNA。MALAT-1 基因序列在多种转录启动子 (FJ209305.1、BK001411 等) 的作用下转录,在 3 端形成类似三叶草结构的 mascRNA (MALAT1-associated small cytoplasmic RNA) 分子,在 5' 端形成一个尾部多聚腺苷酸 (polyA) 样的 MALAT-1 长转录本,没有帽子结构。最近研究<sup>[5-9]</sup>发现, MALAT1 3' 端具有罕见的三链螺旋结构,由于接合了 PolyA 带而具有很好的稳定性,该结构包含有 C \* G-C 三联碱基对和 C-G 碱基对间隔分开的 5 和 4 个重叠 U \* A-U 三联碱基配对的复杂结构, U \* A-U 三联碱基配对的复杂结构能抑制 MALAT-1 在细胞核内衰减;另外,在三链螺旋结构的 5 端通过两个 A 腺苷酸碱基作用进行扩增。具有三链螺旋结构的 MALAT-1 不易被

核糖核酸酶和 RNA 解链酶降解。Xu 等<sup>[10]</sup>研究发现,在 MALAT-1 的 3 端附近的片段发生突变会增加癌细胞的致瘤性。MALAT-1 能与剪接因子 SC35 剪接区域共同特异性地定位在核斑点,其中 MALAT-1 定位斑点上的两个片段分别是 nt1961-3040 和 nt6008-7011。通过沉默核斑点蛋白 RNPS1、SRm160 和 mRNA 加工因子 IBP160,可破坏 MALAT-1 在核斑点上定位,降低剪接因子 SC35 表达水平<sup>[11-12]</sup>。

目前, MALAT-1 作用机制尚不清楚。研究者<sup>[13]</sup>认为有两个方面,一是改变可变剪接,二是直接调控编码蛋白质基因表达。在核斑点上富含与 MALAT-1 相互作用的丝-精氨酸剪接因子 SR 蛋白, MALAT-1 通过调控 SR 蛋白的分布和 SR 蛋白活化

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 81460358); 国家高技术研究发展计划 (863 计划) 资助项目 (No. 2011AA02A111); 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项资助项目 (No. 2012FB067); 云南省卫生科技项目 (No. 2012WS0041); 云南省孔祥复院士工作站资助。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81460358), the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No. 2011AA02A111), the Applied and Basic Research Foundation of Yunnan Provincial Science and Technology Department-Kunming Medical University (No. 2012FB067), the Yunnan Provincial Technology Project of Health (No. 2012WS0041), and the Kong Xiangfu academician workstation of Yunnan Province

[作者简介] 马丁丁 (1987-), 男, 江西省九江, 硕士研究生, 主要从事肿瘤生物免疫治疗及抗肿瘤药物方面的临床及基础研究, E-mail: 1309268346@qq.com

[通信作者] 王熙才 (Wang Xicai, corresponding author), E-mail: wangxc2005323@126.com

的前体 mRNA( Pre-mRNA )水平,调节可变剪接,从而特异性地调控转录后基因的表达。在 MALAT-1 启动子区域中有高水平活化的组蛋白 H3K36me3、H3K4me3,并与去甲基化酶 LSD1、组蛋白甲基转移酶 SET2 和组蛋白甲基转移酶 MLL 相互作用,促进脱甲基酶、组蛋白甲基转移酶及转录辅助激活酶的相关转录和 Pre-mRNA 剪接因子的激活,调控基因表达<sup>[14-16]</sup>。另外,在多梳结构和染色质颗粒之间, MALAT-1 与去甲基化形式的多梳蛋白 2( polycystin-2, Pc2 )相互作用,影响生长控制基因的重新定位,促进转录因子 E2F1 的蛋白修饰,从而激活生长控制基因的转录,促进细胞增殖<sup>[17]</sup>。但这并不能完全解释 MALAT-1 在非小细胞肺癌中促进肿瘤转移相关基因的表达,为此 MALAT-1 可能存在其他的调控作用机制。

## 2 MALAT-1 参与肿瘤表观遗传调控和信号转导

Jalali 等<sup>[18]</sup>应用系统性全转录组分析 lncRNA-microRNA 相互作用,发现 microRNA 可作为附加调节因子参与 lncRNA 表达调控,并使 lncRNA 表达失调。Leucci 等<sup>[19]</sup>发现, microRNA-9 能直接与 MALAT-1 片段上的两个 microRNA 结合位点结合,并在细胞核中靶向 AGO2( argonaute, AGO2 )蛋白,调控 MALAT-1 的降解;同时,认为 MALAT-1 具有 ceRNA ( competing endogenous RNA )功能,能通过竞争性地结合 microRNA-9 响应元件,影响 microRNA-9 调控 MALAT1 沉默。另外 Tee 等<sup>[20]</sup>发现,在成神经细胞瘤中高表达的 N-Myc 原癌基因可直接结合组蛋白去甲基化酶 JMJD1A 基因的启动子,上调 JMJD1A 的表达;JMJD1A 通过与 MALAT1 基因启动子和去甲基化赖氨酸残基 9 组蛋白 H3( H3K9 )结合,激活 MALAT-1 转录,从而促进细胞迁移和侵袭。

Wu 等<sup>[21]</sup>发现,在胆囊癌中 MALAT-1 高表达,敲除后可灭活 ERK/MAPK 信号通路,抑制细胞增殖和转移,具体机制尚不清楚。但 MALAT-1 与 Wnt 信号通路的研究较为深入,有部分研究者认为 MALAT-1 的表达能通过激活 Wnt 信号通路,促进癌细胞由上皮细胞向间质细胞转换( epithelial-mesenchymal transition, EMT ),增加肿瘤转移性。Liang 等<sup>[22]</sup>通过 RNA 干扰沉默 MALAT-1 后检测膀胱癌细胞迁移,发现参与 Wnt 信号通路的  $\beta$ -连环蛋白和 EMT 相关蛋白锌指转录因子 1( Zinc finger E-box binding homeobox1, ZEB1 )、ZEB2 表达减少,细胞黏附相关的钙黏连蛋白( E-cadherin, E-cad )表达呈增加。在子宫内膜癌细胞中, Wnt 信号通路中的  $\beta$ -连

环蛋白通过与转录因子 TCF 启动子结合,可上调 MALAT-1 的转录;该信号通路中的原钙黏蛋白 10 ( protocadherin 10, PCDH10 )可下调 MALAT-1 的表达,从而抑制细胞生长及促进细胞凋亡<sup>[23]</sup>。在一项抗结肠癌药物研究<sup>[24]</sup>中用白藜芦醇抑制 Wnt 信号通路相关基因如 c-Myc、MMP-7、MALAT-1 的表达,导致  $\beta$ -连环蛋白表达减少,从而可抑制结肠癌的侵袭和转移。

## 3 MALAT1 促进肿瘤增殖和转移

在裸鼠肿瘤形成和细胞系实验中, MALAT-1 短暂性的过度表达能增强细胞的增殖,在肿瘤细胞中敲除或沉默 MALAT-1 可降低肿瘤细胞的致瘤性<sup>[25-26]</sup>。MALAT-1 作为 lncRNA 的一种,能从表观遗传学、转录水平及转录后水平 3 个层面,通过多种途径和分子机制参与基因表达调控过程,改变与肿瘤增殖相关的细胞信号通路及细胞黏附、迁移和蛋白质降解相关蛋白质的分泌,促进肿瘤增殖和转移<sup>[27-28]</sup>。

先前研究<sup>[29]</sup>发现, MALAT-1 的 5' 端与丝氨酸/精氨酸富集剪接因子 1( serine/arginine-rich splicing factor 1, SRSF1 )蛋白特异性地结合,通过改变 SR 蛋白的分布和磷酸化与去磷酸化状态以控制其定位和活性,从而调控 pre-mRNA 的剪接作用。在肝癌的研究<sup>[30]</sup>中发现,通过阻止 SRSF1 与转录因子 TCF/ $\beta$ -连环蛋白共同结合 MALAT-1 的启动子,抑制癌蛋白 YAP( Yes-associated protein, YAP )的活性;而在 YAP 过度表达时, YAP 和 SRSF1 与血管生成抑制素结合蛋白的相互作用使它们在核内保存受损,从而在转录和转录后水平可上调 MALAT-1 的表达,诱导肝癌的发生。近来研究<sup>[31]</sup>发现, MALAT-1 可调节剪接因子 SRSF2/ASF 的核内分布和过度表达促进肿瘤细胞增殖。在结肠癌中, MALAT-1 可通过与 SFPQ/ PTBP2 复合物上的剪接因子 SFPQ 结合,激活原癌基因 PTBP2 的表达,促进肿瘤的生长和转移<sup>[32]</sup>。在鼻咽癌的研究<sup>[33]</sup>中,由 RNA 激活 MALAT-1 的过度表达能抑制 E-cad 的表达,促进了波形蛋白的表达,增强鼻咽癌细胞扩散、浸润和转移。

综上所述, MALAT-1 对于肿瘤发生发展起着重要作用,然而在肿瘤的发生发展中肿瘤血管生成可谓是关键。Michalik 等<sup>[34]</sup>研究发现 MALAT-1 可调节内皮细胞的功能,促进血管的生成,但对于 MALAT-1 能否促进肿瘤血管生成,目前尚未见报道。

## 4 MALAT-1 调控肿瘤细胞周期和凋亡

通过 RNA 干扰下调 MALAT-1 的表达,发现

Caspase-8、-3、Bax 等促凋亡蛋白表达明显上调,而细胞凋亡抑制基因 Bcl-2 和 Bcl-xL 表达下调;细胞周期分析发现,在干扰后 MALAT-1 缺陷的细胞中 G1 期细胞明显增多,S 期细胞明显减少<sup>[35-36]</sup>。这证实 MALAT-1 可通过上调细胞凋亡抑制基因,改变细胞周期进程促进肿瘤细胞抗凋亡作用。

在肿瘤细胞凋亡过程中,P53 作为凋亡活化基因,在肿瘤细胞生长、存活的应激反应信号通路中起关键作用。研究<sup>[37]</sup>发现,MALAT-1 作为 P53 基因信号通路的一个电位介体,参与 P53 的第二个基因沉默,使 P53 失活,同时激活转录因子 E2F 和 Myc 导致 Rb 蛋白磷酸化和 CDK2 表达下调。在细胞周期的 G1/S 的转折点中,CyclinE 合成受转录因子 E2F 和 Myc 共同调控; CyclinD 与 CDK4/CDK6 结合后使 Rb 蛋白磷酸化,释放转录因子 E2F,诱导 CDK2 和 CyclinE 的表达,促进细胞越过的 G1/S 的转折点。此外,研究者发现 MALAT-1 耗尽会导致很多与有丝分裂相关的基因表达下调,其中 B-MYB 和 CENPE 表现为可变剪接显著减少。CENPE 作为驱动蛋白能特异性定位于细胞有丝分裂前中期的着丝点上,在染色体分离和纺锤体延伸中其重要作用。B-MYB 是有丝分裂的基因表达的重要效应因子,它能结合 MALAT-1 的启动子,与 MALAT-1 形成一个相互作用的调节环,并调节 MALAT-1 的表达。MALAT-1 通过改变 SR 和 SR-mRNA 表达水平,影响 B-MYB 和 CENPE 的 mRNA 可变剪接,从而参与细胞周期和凋亡的调控<sup>[37]</sup>。

## 5 MALAT-1 诱导肿瘤干细胞及耐药的形成

肿瘤干细胞具有多向分化潜能、无限增殖、高度自我更新、高度致瘤性等性质且与肿瘤耐药关系密切。目前认为,肿瘤干细胞的耐药性机制有:肿瘤干细胞细胞周期停留在 G0 期;合成 DNA 不同步且修复增强;可高表达化疗药物转运蛋白质 ABCG2 和 P-糖蛋白;通过表观遗传学及信号通路调控肿瘤干细胞抗凋亡。MALAT-1 与肿瘤干细胞形成和耐药有密切关系,对于 MALAT-1 诱导肿瘤干细胞及耐药的形成机制尚未研究清楚。Lopez-Ayllon 等<sup>[38]</sup>发现,在肺癌干细胞和耐顺铂的细胞株 H460 中,都有参与肿瘤发展和转移有关基因如 MALAT-1、EGR1、COX2、AKAP12、ADM 等的过度表达。此外,Akbari 等<sup>[39]</sup>在用 microRNA12b 联合 microRNA100、microRNA99a 调节耐长春新碱的急性儿童淋巴细胞白血病时发现,联合调节后 MALAT-1、DNMT1、NUCKS1、SNRPE 等基因表达下调,导致细胞活性减弱。

## 6 结 语

近年来,随着对 MALAT-1 的研究不断深入,初步了解了 MALAT-1 的结构特点及部分生物学功能;证实 MALAT-1 在各种肿瘤中存在异常表达,并通过其小分子调控网络参与肿瘤的发生、侵袭及转移、凋亡、耐药等机制。但具体机制尚未清楚,需要进一步研究解决: MALAT-1 在各种肿瘤中是如何具体参与调控,在肿瘤中存在哪些共同的 MALAT-1 调控途径,而每种肿瘤中是否存在特异性的 MALAT-1 调控途径; MALAT-1 又是通过何种调控途径参与肿瘤耐药形成; MALAT-1 与其他非编码 RNA 如 LncRNA、microRNA 是如何相互作用促进肿瘤发生发展等问题。通过研究 MALAT-1 在肿瘤中的作用机制,深入了解肿瘤的发生发展,可为肿瘤生理、病理、早期诊断及生物治疗开辟新思路和新方法奠定基础。

## [ 参考文献 ]

- [ 1 ] Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin  $\beta$ 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer [ J ]. *Oncogene*, 2003, 22( 39 ): 8031-8041.
- [ 2 ] Bernard D, Prasanth KV, Tripathi V, et al. A long nuclear retained non-coding RNA regulates synaptogenesis by modulating gene expression [ J ]. *EMBO J*, 2010, 29( 18 ): 3082-3093.
- [ 3 ] Gibb EA, Vucic EA, Enfield KS, et al. Human cancer long non-coding RNA transcripts [ J ]. *PLoS ONE*, 2011, 6( 10 ): e25915.
- [ 4 ] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs [ J ]. *Nature*, 2012, 482( 7385 ): 339-346.
- [ 5 ] Wilusz JE, JnBaptiste CK, Lu LY, et al. A triple helix stabilizes the 3' ends of long noncoding RNAs that lack poly( A ) tails [ J ]. *Genes Dev*, 2012, 26( 21 ): 2253-2258.
- [ 6 ] Brown JA, Bulkley D, Wang J, et al. Structural insights into the stabilization of MALAT1 noncoding RNA by a bipartite triple helix [ J ]. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21( 7 ): 633-640.
- [ 7 ] Brown JA, Valenstein ML, Yario TA, et al. Formation of triple-helical structures by the 3'-end sequences of MALAT1 and MEN  $\beta$  noncoding RNAs [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109( 47 ): 19202-19207.
- [ 8 ] Wilusz JE, JnBaptiste CK, Lu LY, et al. A triple helix stabilizes the 3' ends of long noncoding RNAs that lack poly( A ) tails [ J ]. *Genes Dev*, 2012, 26( 21 ): 2392-2407.
- [ 9 ] Tycowski KT, Shu MD, Borah S, et al. Conservation of a triple-helix-forming RNA stability element in noncoding and genomic RNAs of diverse viruses [ J ]. *Cell Rep*, 2012, 2( 1 ): 26-32.
- [ 10 ] Xu C, Yang M, Tian J, et al. MALAT-1: A long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis [ J ]. *Int J Oncol*, 2011, 39( 1 ): 169-175.
- [ 11 ] Hutchinson JN, Ensminger AW, Clemson CM, et al. A screen for

- nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains [ J ]. *BMC Genomics*, 2007, 1( 8 ):39-55.
- [ 12 ] Miyagawa R, Tano K, Mizuno R, et al. Identification of cis- and trans-acting factors involved in the localization of MALAT-1 noncoding RNA to nuclear speckles [ J ]. *RNA*, 2012, 18( 4 ):738-751.
- [ 13 ] Lamond, AI, Spector, DL. Nuclear speckles : A model for nuclear organelles [ J ]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4( 8 ):605-612.
- [ 14 ] Hu Q, Kwon YS, Nunez E, et al. Enhancing nuclear receptor-induced transcription requires nuclear motor and LSD1-dependent gene networking in interchromatin granules [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111( 5 ):2046.
- [ 15 ] Schuettengruber B, Martinez AM, Iovino N, et al. Trithorax group proteins: Switching genes on and keeping them active [ J ]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12( 12 ): 799-814.
- [ 16 ] Wagner EJ, Carpenter PB. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3 [ J ]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13( 2 ): 115-126.
- [ 17 ] Yang L, Lin C, Liu W, et al. ncRNA- and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs [ J ]. *Cell*, 2011, 147( 4 ):773-788.
- [ 18 ] Jalali S, Bhartiya D, Lalwani MK, et al. Systematic transcriptome wide analysis of lncRNA-miRNA interactions [ J ]. *PLoS ONE*, 2013, 8( 2 ):e53823.
- [ 19 ] Leucci E, Patella F, Waage J, et al. MicroRNA-9 targets the long non-coding RNA MALAT1 for degradation in the nucleus [ J ]. *Sci Rep*, 2013, 3:2535.
- [ 20 ] Tee AE, Ling D, Nelson C, et al. The histone demethylase JMJD1A induces cell migration and invasion by up-regulating the expression of the long noncoding RNA MALAT1 [ J ]. *Oncotarget*. 2014, 5( 7 ):1793-1804.
- [ 21 ] Wu XS, Wang XA, Wu WG, et al. MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of gallbladder cancer cells by activating the ERK/MAPK pathway [ J ]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15( 6 ): 806-814.
- [ 22 ] Liang Y, Chen Q, Wang Y, et al. Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial-to-mesenchymal transition [ J ]. *Mol BioSyst*, 2012, 8( 9 ): 2289-2294.
- [ 23 ] Zhao Y, Yang Y, Trovik J, et al. A novel wnt regulatory axis in endometrioid endometrial cancer [ J ]. *Cancer Res*, 2014, 74( 18 ): 5103-5117.
- [ 24 ] Ji Q, Liu X, Fu X, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/beta-catenin signal pathway [ J ]. *PLoS ONE*, 2013, 8( 11 ):e78700.
- [ 25 ] Li L, Feng T, Lian Y, et al. Role of human noncoding RNAs in the control of tumorigenesis [ J ]. *Proc Natl Acad Sci*, 2009, 106( 31 ): 12956-12961.
- [ 26 ] Gutschner T, Hammerle M, Eissmann M, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells [ J ]. *Cancer Res*, 2013, 73( 3 ):1180-1189.
- [ 27 ] Hu W, Alvarez-Dominguez JR, Lodish HF. Regulation of mammalian cell differentiation by long non-coding RNAs [ J ]. *EMBO Rep*, 2012, 13( 11 ): 971-983.
- [ 28 ] Hsieh AC, Liu Y, Edlind MP, et al. The translational landscape of mTOR signalling steers cancer initiation and metastasis [ J ]. *Nature*, 2012, 485( 7396 ):55-61.
- [ 29 ] Lin R, Roychowdhury-Saha M, Black C, et al. Control of RNA processing by a large noncoding RNA over expressed in carcinomas [ J ]. *FEBS Lett*, 2011, 585( 4 ): 671-676.
- [ 30 ] Wang J, Wang H, Zhang Y, et al. Mutual inhibition between YAP and SRSF1 maintains long non-coding RNA, MALAT1-induced tumorigenesis in liver cancer [ J ]. *Cell Signal*, 2014, 26( 5 ):1048-1059.
- [ 31 ] Wang J, Su L, Chen X, et al. MALAT1 promotes cell proliferation in gastric cancer by recruiting SF2/ASF [ J ]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68( 5 ): 557-564.
- [ 32 ] 谢林英, 胡志燕, 王晓燕, 等. 长非编码 MALAT1 基因在人鼻咽癌细胞株的表达及生物学意义 [ J ]. *南方医科大学学报*, 2013, 33( 5 ): 692-697.
- [ 33 ] Ji Q, Zhang L, Liu X, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes tumour growth and metastasis in colorectal cancer through binding to SFPQ and releasing oncogene PTBP2 from SFPQ/PTBP2 complex [ J ]. *Br J Cancer*, 2014, 111( 4 ): 736-748.
- [ 34 ] Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth [ J ]. *Circ Res*, 2014, 114( 9 ):1389-1397.
- [ 35 ] Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: Functional surprises from the RNA world [ J ]. *Genes Dev*, 2009, 23( 13 ): 1494-1504.
- [ 36 ] Guo F, Liu Y, Wang J, et al. Inhibition of metastasis associated lung adeno-carcinoma transcript1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion [ J ]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2010, 42( 3 ): 224-229.
- [ 37 ] Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB [ J ]. *PLoS Genet*, 2013, 9( 3 ): e1003368.
- [ 38 ] Lopez-Ayllon BD1, Moncho-Amor V, Abarrategi A, et al. Cancer stem cells and cisplatin-resistant cells isolated from non-small-lung cancer cell lines constitute related cell populations [ J ]. *Cancer Med*, 2014, 3( 25 ): 1099-1111.
- [ 39 ] Akbari Moqadam F, Lange-Turehout EA, Aries IM, et al. MiR-125b, miR-100 and miR-99a co-regulate vincristine resistance in childhood acute lymphoblastic leukemia [ J ]. *Leuk Res*, 2013, 37( 10 ): 1315-1321.
- [ 收稿日期 ] 2015 - 01 - 23 [ 修回日期 ] 2015 - 06 - 20
- [ 本文编辑 ] 黄静怡