

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.02.008

· 基础研究 ·

miR-129-5p 在人脑胶质瘤组织中表达下调的表观遗传学机制

杨妤^{1,2}, 苏加利², 朱道奇², 申良方¹ (1. 中南大学湘雅医院肿瘤科, 湖南长沙 410008; 2. 解放军第163医院肿瘤科, 湖南长沙 410003)

[摘要] **目的:** 检测 miR-129 成熟体 miR-129-5p 在人脑胶质瘤组织中的表达特点, 探讨人脑胶质瘤组织中 miR-129-2 表达异常是否与 miR-129-2 启动子甲基化有关。**方法:** 收集湘雅医院神经外科 2013 年 10 – 12 月收治的胶质瘤患者肿瘤组织 21 例、脑外伤患者非肿瘤脑组织标本 21 例。Real-time PCR 检测脑胶质瘤组织和非肿瘤脑组织、脑胶质瘤细胞株和正常脑胶质细胞株中 miR-129-5p 的表达; 甲基化特异性 PCR (methylation-specific PCR, MSP) 检测胶质瘤组织中 miR-129-2 基因启动子甲基化的情况; 亚硫酸氢盐硫化测序 PCR (bisulfite-sequencing PCR, BSP) 分析经甲基化转移酶抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷 (5-aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza-dC) 处理后的胶质瘤细胞 miR-129-2 基因启动子甲基化水平的变化, 同时 Real-time PCR 检测 miR-129-5p 的表达变化。**结果:** miR-129-5p 在人脑胶质瘤组织和细胞中表达显著低于非肿瘤脑组织和正常脑胶质细胞 ($P < 0.05$), 胶质瘤组织中 miR-129-2 基因的启动子甲基化率显著高于正常脑组织 ($P < 0.05$), 使用 5-Aza-dC 去甲基化处理脑胶质瘤细胞后 miR-129-2 基因的启动子甲基化程度降低、miR-129-5p 表达显著升高 ($P < 0.05$)。**结论:** miR-129-5p 在脑胶质瘤中显著低表达, miR-129-2 启动子甲基化是导致其低表达的机制之一。

[关键词] miR-129-5p; 脑胶质瘤; 启动子; 甲基化

[中图分类号] R739.41; R730.54; Q756

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)02-0201-05

Epigenetic mechanism of down-expression of miR-129-5p in human glioma tissues

YANG Yu^{1,2}, SU Jiali², ZHU Daoqi², SHEN Liangfang¹ (1. Department of Oncology, Xiangya Hospital Affiliated to Central South University, Changsha 410008, Hunan, China; 2. Department of Oncology, the 163rd Hospital of PLA, Changsha 410003, Hunan, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expression characteristics of miR-129-5p (matured miR-129) in human glioma tissues, and to investigate whether the abnormal expression of miR-129-5p in human glioma tissues is related to methylation of its promoter. **Methods:** Twenty one tumor tissue specimens and twenty one non-tumor tissue specimens were respectively collected from patients with glioma and patients with brain trauma, who underwent surgery in Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital during October to December, 2013. Expressions of miR-129-5 in human glioma tissues, nontumor brain tissues, glioma cell lines and normal glial cell lines were measured with Real-time PCR. Promoter methylation of miR-129-2 gene in glioma tissues was examined by methylation-specific PCR (MSP). Changes of promoter methylation level of miR-129-2 gene in the glioma tissues after treatment of methylation transferase inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine (5-Aza-dC) were analyzed with bisulfite-sequencing PCR (BSP). **Results:** The expressions of miR-129-5p in human glioma tissues and cells were significantly lower than those in normal brain tissues and cells ($P < 0.05$). The promoter methylation rates of miR-129-2 gene in glioma tissues were significantly higher than those in normal brain tissues ($P < 0.05$). After treatment of demethylation with 5-Aza-dC, the promoter methylation of miR-129-2 gene decreased and the expression of miR-129-5p significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** miR-129-5p is significantly down-expressed in human glioma, promoter methylation of miR-129-2 is one of the mechanisms which result in low expression of

[基金项目] 湖南省教育厅课题资助项目 (No. 13C571)。Project supported by the Research Foundation from the Bureau of Education of Hunan Province (No. 13C571)

[作者简介] 杨妤 (1981 –), 女, 湖南省平江市人, 博士, 主治医师, 主要从事肿瘤治疗的基础及临床研究, E-mail: doctoryangyu@163.com

[通信作者] 申良方 (SHEN Liangfang, corresponding author), E-mail: slf1688@163.com

miR-129-2 in human glioma.

[**Key words**] miR-129-5p; glioma; promoter; methylation

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(2): 201-205. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.02.008]

胶质瘤是原发于颅内的常见肿瘤,目前主要治疗方式是手术及术后放、化疗,但总体有效率不高,尤其是恶性程度高的胶质瘤,严重威胁人类健康。目前胶质瘤的分子病理机制仍然不完全明确。近年来,大量的研究^[1-3]表明 miRNA 作为癌基因或抑癌基因参与肿瘤发生和发展的多个环节,如增殖、分化、侵袭、转移及凋亡等。人类 miR-129 基因的家族成员有 miR-129-1 和 miR-129-2 两个基因型,有 3 个成熟体,分别为 miR-129-5p、miR-129-1-3p 和 miR-129-2-3p,其中 5p 成熟体的产量最多,是其功能的主要体现者^[4]。已有文献^[5-6]报道,通过 miRNA 芯片初步分析,成熟 miR-129 在胶质瘤组织和细胞中呈低表达,可能作为抑瘤因子存在,但是其低表达的机制以及与胶质瘤发生、发展的关系尚不明确。本研究检测胶质瘤组织和细胞中 miR-129 的主要成熟体 miR-129-5p 的表达情况,并利用生物学信息软件预测 miR-129-2 基因上游启动子区域 CpG 岛,探讨 miR-129-2 基因启动子甲基化与其低表达的关系。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

收集湘雅医院神经外科 2013 年 10-12 月收治的胶质瘤患者肿瘤组织 21 例,患者均为男性,年龄 25~67 岁(中位年龄 45 岁);按 WHO 分级:Ⅰ级 3 例,Ⅱ级 7 例,Ⅲ级 8 例,Ⅳ级 3 例;所有患者术前未接受任何放、化疗。收集脑外伤术后非肿瘤脑组织标本 21 例,组织离体后立即保存在 -80℃ 液氮罐中。4 株人脑胶质瘤细胞 U373、U87、U251、A172 株和正常胶质细胞 HFGC 株由本实验室保存。细胞用含 10% 小牛血清 DMEM 或者 RPMI 1640 培养基,在 37℃、5% CO₂ 和饱和湿度条件下连续传代培养。

DMEM 和 RPMI 1640 培养基购自美国 Gibco 公司,5-Aza-dC 购自美国圣克鲁斯生物公司,逆转录试剂盒购自 Fermentas 公司,TRIzol 试剂和 DNA、RNA 抽提试剂盒购自美国 Invitrogen 公司,EZ DNA 甲基化试剂盒和 ZymoTaq™ PreMix 试剂盒购自美国 Zymo Research 科技公司,甲基化特异性 PCR(methylation-specific PCR, MSP)和亚硫酸氢盐硫化测序 PCR(bisulfite-sequencing PCR, BSP)实验中使用的 miR-129-5p 以及内参 U6 茎环引物均购自广州复能基因有限公司,MSP 实验中使用的甲基化阳性对照为

Sss I 酶修饰后的胎盘组织 DNA,购自 NSE 公司。

1.2 Real-time PCR 检测人脑胶质瘤组织和细胞中 miR-129-5p 的表达

使用 TRIzol 试剂,按说明书步骤抽提胶质瘤组织、非肿瘤脑组织、人脑胶质瘤细胞 U373、U87、U251、A172 株和正常胶质细胞株 HFGC 细胞样本总 RNA,用 Lambda 35 分光光度仪检测 RNA 溶液 D_{260} 和 D_{280} 光密度量(D 值),计算 RNA 浓度和纯度。取 D_{260}/D_{280} 比值 > 1.8 的 RNA 用于 Real-time PCR 检测,按逆转录试剂盒说明书操作。每组取 2 μg 总 RNA 进行逆转录 PCR。逆转录条件:37℃ 60 min → 85℃ 5 min, -20℃ 保存逆转录产物备用。实时定量 PCR 检测反应体系:1 μl 逆转录产物,2 × SYBR Green qPCR Mix,上游引物(10 μmol/L)、下游引物(10 μmol/L)。反应条件为 95℃ 3 min,然后 95℃ 10 s、58℃ 30 s,进行 35 个循环。以 U6 为内参,分析 miR-129-5p 的表达量,根据 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。

1.3 MSP 检测胶质瘤组织中 miR-129-2 启动子甲基化情况

按照 DNA 抽提试剂盒说明书操作,抽提胶质瘤和非肿瘤脑组织总 DNA,设甲基化阳性对照、空白对照和正常组织对照(人胎盘组织 DNA),取 1 μg DNA 作 MSP。使用 MethPrimer 软件设计 MSP 引物,甲基化上游引物为 5'-TTTGTAGTTCGTATTAATGAGTTGGC-3',下游引物为 5'-AATCTCTAAACAAATACAATTCGAA-3';非甲基化上游引物为 5'-TTAGTTTGTATTAATGAGTTGGTGG-3',下游引物为 5'-AATCTCTAAACAAATACAATTCAAA-3'。MSP 反应条件为 95℃ 30 s、58℃ 30 s、72℃ 30 s,共 35 个循环。取 5 μl PCR 产物行 2% 琼脂糖凝胶电泳。

结果判定标准。(1)完全甲基化:甲基化特异引物扩增出条带,非甲基化特异引物未扩增出条带;(2)不完全甲基化:甲基化和非甲基化特异引物均扩增出条带,可能是因为肿瘤细胞的一个等位基因发生了甲基化而另一个没有发生甲基化造成的,此种情况也定义为甲基化阳性;(3)非甲基化:甲基化和非甲基化特异引物均未扩增出条带。

1.4 BSP 检测 5-Aza-dC 处理对胶质瘤细胞中 miR-129-2 启动子甲基化情况

取对数生长期 U373 和 U87 细胞,用含 5-Aza-

dC(0.5 mmol/L) DMEM 培养液培养 96 h,期间每 24 h 更换培养液,以未经 5-Aza-dC 处理细胞为对照。按照试剂盒说明书抽提细胞总 DNA。取 1 μ g DNA 用 EZ DNA 甲基化试剂盒按操作说明进行亚硫酸氢盐处理。用 ZymoTaq™ PreMix 试剂盒进行 BSP,BSP 上游引物为 5'-TGATAGGGAGATAGAGG-GAT-3',下游引物为 5'-AACAACTAAATCTC-CCCAA-3'。BSP 反应条件:95 $^{\circ}$ C 10 min,然后 95 $^{\circ}$ C 30 s、58 $^{\circ}$ C 30 s、72 $^{\circ}$ C 30 s,共 40 个循环。将 BSP 扩增产物克隆至 pUC18-T 载体。随机选择 20 个克隆测序,比较 5-Aza-dC 处理前后甲基化差异。

1.5 Real-time PCR 检测 5-Aza-dC 处理对胶质瘤细胞中 miR129-5p 表达的影响

取 5-Aza-dC 处理前后 U373 和 U87 细胞,抽提总 RNA 进行逆转录,Real-time PCR 检测各组细胞 miR129-5p 表达水平,操作方法同 1.2。

1.6 统计学处理

应用 SPSS13.0 软件分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 *t* 检验或卡方检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-129-5p 在脑胶质瘤细胞和组织中显著低表达

Real-time PCR 检测发现胶质瘤组织中 miR-129-5p 的表达量显著低于非肿瘤脑组织,差异有统计学意义 ($P < 0.05$,图 1A)。不同胶质瘤细胞株得到同样结果,A172、U251、U373 和 U87 胶质瘤细胞株与正常胶质细胞 HFGC 株相比,miR-129-5p 的表

达都明显降低(图 1B,均 $P < 0.05$)。

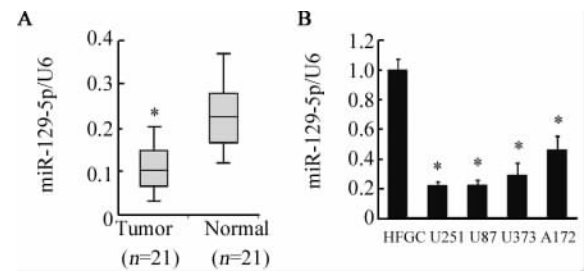


图 1 miR-129-5p 在脑胶质瘤组织和细胞中均呈低表达

Fig. 1 Down-expression of miR-129-5p in glioma tissues and cell lines

A: Rrelative expression levels of miR-129-5p in glioma tissues and nonneoplastic brain tissues (normal) measured by Real-time PCR. U6 as an internal control
* $P < 0.05$ vs the normal group;
B: Relative expression levels of miR-129-5p in normal neuronal cell line HFGC and four glioma cell lines (A172,U251, U373 and U87) measured by Real-time PCR. U6 as an internal control
* $P < 0.05$ vs HFGC cells

2.2 胶质瘤组织中 miR-129-2 启动子存在甲基化

MSP 检测结果(图 2)表明,21 例胶质瘤组织存在不同程度的 miR-129-2 启动子甲基化,其中 10 例不完全甲基化,11 例完全甲基化,而非肿瘤脑组织标本全部非甲基化。胶质瘤组织与非肿瘤脑组织启动子 miR-129-2 甲基化差异有统计学显著意义 ($\chi^2 = 47.21, P = 0.000$)。



图 2 MSP 检测胶质瘤组织和非肿瘤脑组织 miR-129-2 启动子区甲基化

Fig. 2 Methylation of miR-129-2 promoter in glioma tissues and nonneoplastic brain tissues by MSP assay

Tumor 1 ~21: Glioma tissues; Normal 1 ~21: Nonneoplastic brain tissues; M: Methylated sequences; U: Unmethylated sequences; P: Positive control for methylated DNA; W: Water control for PCR reaction; N: Normal control DNA from human placenta tissue

2.3 5-Aza-dC 处理提高胶质瘤细胞中 miR-129-5p 的表达

通过生物信息学软件分析,在 miR-129-2 基因上游启动子区域发现了 2 个 CpG 岛(图 3)。为了

进一步分析胶质瘤细胞中 miR-129-2 表达是否通过启动子甲基化这一表观遗传学机制进行调控,将 U373 和 U87 细胞用甲基转移酶抑制剂 5-Aza-dC 处理后用 BSP 法检测。结果(图 4)发现,5-Aza-dC 处

理后 miR-129-2 基因的上游启动子 CpG 岛被去甲基化。Real-time PCR 检测发现 U373 细胞组 5-Aza-dC 处理前后 miR-129-5p 表达分别为 1.0080 ± 0.1081 和 3.6259 ± 0.1796 , U87 细胞组处理前后 miR-129-5p 表达分别为 1.0050 ± 0.1207 和 3.8252 ± 0.6485 , 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 说明 5-Aza-dC 处理后 U373 和 U87 细胞中 miR-129 的主要成熟体 miR-129-5p 表达都显著上升。

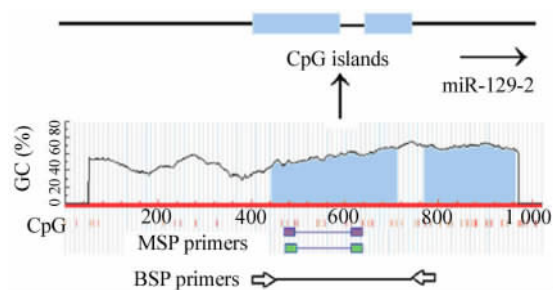


图3 miR-129-2 基因启动子上游区域的 CpG 岛和 MSP、BSP 引物

Fig. 3 A schematic illustration of CpG islands/ primers of MSP or BSP in the upstream region

Note: Blue box for CpG islands

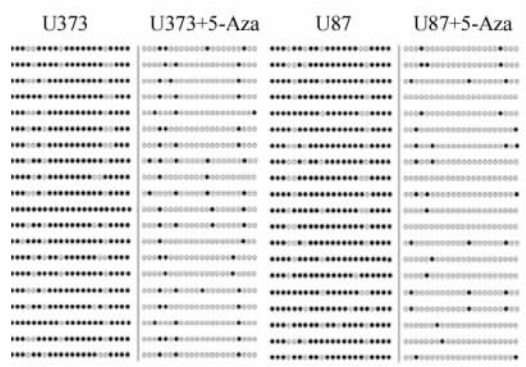


图4 5-Aza-dC 处理降低 U373 和 U87 细胞 miR-129-2 启动子 CpG 岛的甲基化水平

Fig. 4 Decreased methylation status of CpG islands of miR-129-2 promoters in U373 and U87 cells after treatment of 5-Aza-dC

Columns indicate CpG dinucleotides 1-22, and horizontal lines represent clones 1-20. Black dots symbolize methylated CpGs, and white dots symbolize unmethylated CpGs

3 讨论

胶质瘤 miRNA 的研究始于 2005 年, Ciafre 等^[7]用 miRNA 芯片技术筛选出 245 个 miRNA 在胶

质瘤组织中的表达水平,并发现有些 miRNA 在胶质瘤中与正常脑组织中表达明显异常。目前研究^[8-11]发现,miRNA 在胶质瘤细胞的细胞增殖、凋亡、侵袭转移、肿瘤新生血管形成、肿瘤干细胞形成以及放、化疗反应中都具重要调节作用。

miR-129 在人类多种恶性肿瘤中存在异常表达,包括胃癌^[12-13]、子宫内膜癌^[14]、食管癌^[15]、结肠癌^[16]、肺癌^[17]、成骨肉瘤^[18]等常见恶性肿瘤,其异常表达可能与恶性肿瘤的恶性生物学行为、预后和对放化疗敏感性有关。有学者通过 miRNA 芯片技术分析胶质瘤组织和非肿瘤脑组织 miRNA 的差异表达谱,发现包括 miR-129 的 3 种成熟体在胶质瘤组织中均显著低表达^[5]。2013 年有研究者^[6]使用 Anduril 工具对人类癌症和肿瘤基因组图谱(tumor cancer genome atlas, TCGA)中的胶质母细胞瘤数据分析,发现包括 miR-129 在内的 8 种 miRNA 显著低表达,miR-129 可能与胶质瘤细胞增殖、凋亡有关。本研究发现,miR-129 主要成熟体 miR-129-5p 在胶质瘤的细胞和组织水平均显著低表达,与前述文献报道结果一致,提示 miR-129-5p 可能在胶质瘤中作为抑癌基因存在。

表观遗传学修饰与人类发育和肿瘤疾病的关系密切,DNA 甲基化是最常见的一种表观遗传学修饰,DNA 甲基化异常会引起一些抑癌基因失活或正常情况下受到抑制的一些基因过表达,从而导致肿瘤发生^[19-22],针对这一机制,DNA 甲基化抑制剂可能是一类前景广阔的新型抗肿瘤药物。本研究使用生物信息软件预测到 miR-129-2 基因启动子区域存在 2 个 CpG 岛,推测其成熟体 miR-129-5p 在胶质瘤中的低表达可能与其启动子高度甲基化有关。通过检测胶质瘤组织和细胞中 miR-129-2 基因启动子上游区域甲基化情况,发现 21 例胶质瘤组织存在不同程度的启动子甲基化,而非肿瘤脑组织全部非甲基化,推测 miR-129-2 基因启动子的甲基化可能与胶质瘤的发生有关。进一步使用甲基转移酶抑制剂 5-Aza-dC 处理 U373 和 U87 胶质瘤细胞株,BSP 法分析发现,5-Aza-dC 处理后 miR-129-2 基因上游启动子 CpG 岛的甲基化位点被去甲基化且 miR-129 主要成熟体 miR-129-5p 表达明显上调,提示 miR-129-5p 在胶质瘤中的异常下调与其前体 miR-129-2 启动子发生甲基化密切相关。

综上所述,miR-129-5p 在胶质瘤可能作为抑癌因子存在,其低表达受 DNA 甲基化这一表观遗传学机制调控,这可能为胶质瘤的治疗提供新的思路和靶点。

[参考文献]

- [1] ZAMORE P D, HALEY B. RIBO-gnome: the big world of small RNAs [J]. Science, 2005, 309(5740): 1519-1524. DOI: 10.1126/science.1111444.
- [2] JOHAR D, SIRAGAM V, MAHOOD T H, et al. New insights into lung development and diseases: the role of microRNAs [J]. Biochem Cell Biol, 2015, 93(2): 139-148. DOI:10.1139/bcb-2014-0103.
- [3] JUZÉNAS S, SALTENIENÉ V, KUPCINSKAS J, et al. Analysis of deregulated microRNAs and their target genes in gastric cancer [J/OL]. PLoS ONE, 2015, 10(7): e0132327 [2015-11-01]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132327>. DOI: 10.1371/journal.pone.0132327.
- [4] CAO J, SHEN Y, ZHU L, et al. miR-129-3p controls cilia assembly by regulating CP110 and actin dynamics [J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(7): 697-706. DOI: 10.1038/ncb2512.
- [5] HO CY, BAR E, GIANNINI C, et al. MicroRNA profiling in pediatric pilocytic astrocytoma reveals biologically relevant targets, including PBX3, NFIB, and METAP2 [J]. Neuro Oncol, 2013, 15(1): 69-82. DOI: 10.1093/neuonc/nos26.
- [6] HAAPA-PAANANEN S, CHEN P, HELLSTRÖM K, et al. Functional profiling of precursor microRNAs identifies microRNAs essential for glioma proliferation [J/OL]. PLoS ONE, 2013, 8(4): e60930 [2015-11-01]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0060930>. DOI: 10.1371/journal.pone.0060930.
- [7] CIAFRÉ SA, GALARDI S, MANGIOLA A, et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 334(4): 1351-1358. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.07.030.
- [8] LI M, LI J, LIU L, et al. MicroRNA in human glioma [J]. Cancers (Basel), 2013, 5(4):1306-1331. DOI: 10.3390/cancers5041306.
- [9] ROLLE K. miRNA multiplayers in glioma. From bench to bedside [J]. Acta Biochim Pol, 2015, 62(3): 353-365. DOI: 10.18388/abp.2015_1072.
- [10] HENRIKSEN M, JOHNSEN K B, ANDERSEN H H, et al. MicroRNA expression signatures determine prognosis and survival in glioblastoma multiforme--a systematic overview [J]. Mol Neurobiol, 2014, 50(3): 896-913. DOI: 10.1007/s12035-014-8668-y.
- [11] HUA D, DING D, HAN X, et al. Human miR-31 targets radixin and inhibits migration and invasion of glioma cells [J]. Oncol Rep, 2012, 27(3): 700-706. DOI: 10.3892/or.2011.1555.
- [12] KATADA T, ISHIGURO H, KUWABARA Y, et al. MicroRNA expression profile in undifferentiated gastric cancer [J]. Int J Oncol, 2009, 34(2): 537-542. DOI: 10.3892/ijo_00000179.
- [13] YU X, SONG H, XIA T, et al. Growth inhibitory effects of three miR-129 family members on gastric cancer [J]. Gene, 2013, 532(1): 87-93. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.048.
- [14] HUANG Y W, LIU J C, DEATHERAGE D E, et al. Epigenetic repression of microRNA-129-2 leads to overexpression of SOX4 oncogene in endometrial cancer [J]. Cancer Res, 2009, 69(23): 9038-9046. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1499.
- [15] CHEN X, HU H, GUAN X, et al. CpG island methylation status of miRNAs in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Cancer, 2012, 130(7): 1607-1613. DOI: 10.1002/ijc.26171.
- [16] BANDRES E, AGIRRE X, BITARTE N, et al. Epigenetic regulation of microRNA expression in colorectal cancer [J]. Int J Cancer, 2009, 125(11): 2737-2743. DOI: 10.1002/ijc.2463.
- [17] XIAO Y, LI X, WANG H, et al. Epigenetic regulation of miR-129-2 and its effects on the proliferation and invasion in lung cancer cells [J]. J Cell Mol Med, 2015, 19(9): 2172-2180. DOI: 10.1111/jcmm.12597.
- [18] LONG X H, ZHOU Y F, PENG A F, et al. Demethylation-mediated miR-129-5p up-regulation inhibits malignant phenotype of osteogenic osteosarcoma by targeting Homo sapiens valosin-containing protein (VCP) [J]. Tumour Biol, 2015, 36(5): 3799-3806. DOI: 10.1007/s13277-014-3021-7.
- [19] JIA H, ZHANG Z, ZOU D, et al. MicroRNA-10a is down-regulated by DNA methylation and functions as a tumor suppressor in gastric cancer cells [J/OL]. PLoS ONE, 2014, 9(1): e88057 [2015-11-01]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.008805>. DOI: 10.1371/journal.pone.008805.
- [20] BALAGUER F, LINK A, LOZANO J J, et al. Epigenetic silencing of miR-137 is an early event in colorectal carcinogenesis [J]. Cancer Res, 2010, 70(16): 6609-6618. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [21] TAHARA T, ARISAWA T. DNA methylation as a molecular biomarker in gastric cancer [J]. Epigenomics, 2015, 7(3): 475-486. DOI: 10.2217/epi.15.4.
- [22] SEOL H S, AKIYAMA Y, SHIMADA S, et al. Epigenetic silencing of microRNA-373 to epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer through IRAK2 and LAMP1 axes [J]. Cancer Lett, 2014, 353(2): 232-241. DOI:10.1016/j.canlet.2014.07.019.

[收稿日期] 2015 - 11 - 06

[修回日期] 2016 - 02 - 28

[本文编辑] 宋关鸿

欢迎订阅《中国肿瘤生物治疗杂志》杂志