

鼻咽癌中 microRNA 的研究进展

李 曼 王永平 陈始明 陈 晨 戴梦源

摘 要 鼻咽癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。目前认为其发生是多种致癌因素共同作用的结果。许多研究表明,某些抑癌性 miRNA 的异常低表达与促癌性 miRNA 的异常高表达与鼻咽癌的产生有明显的相关性和组织特异性,直接影响着鼻咽癌的发生和发展^[1,2]。因此鼻咽癌细胞中表达异常的 miRNA 可能是一种非常理想的肿瘤标志物。而将其作为肿瘤基因治疗的靶点,针对 miRNA 寻找靶向治疗的新方法,则可为鼻咽癌的治疗开辟一条新的途径。为此,本文就 miRNA 与鼻咽癌发生的相关机制做一综述。

关键词 microRNA 鼻咽癌 增殖 分化 侵袭 转移 治疗

中图分类号 R765 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.007

miRNA 是一种长度约为 21~24 个核苷酸的非编码小分子 RNA,具有高度的保守性,在哺乳动物基因组中广泛存在^[3]。它本身没有翻译和编码蛋白质的功能,但却可以通过不完全互补配对的方式与特异的靶 mRNA 3'非编码区相结合,抑制靶 mRNA 的翻译或者使之降解,从而参与细胞的增殖、分化等过程的调控^[4]。到目前为止,已被检测出的 miRNA 基因共有 1000 多种,而已被证实的 miRNA 有 700 多个^[5]。正常细胞中 miRNA 表达量的改变可以引起或促进肿瘤的发生,起着类似癌基因或抑癌基因的角色。目前已有越来越多的研究证实,miRNA 在鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)细胞中表达量的异常与鼻咽癌的增殖、分化、侵袭和转移等多方面有关。

一、miRNA 生物合成及功能

1. miRNA 的合成过程:编码 miRNA 的基因在细胞核中通过 RNA 聚合酶 II 和(或) III 转录为 pri-miRNA。pri-miRNA 的大小约为数千个碱基,它包含有帽子结构及多聚核苷酸尾,其中可能包含 1 个或多个 miRNA^[6]。pri-miRNA 需要经历两个步骤才能成为成熟的 miRNA,首先具有茎环结构的 pri-miRNA 在 1 个约(500~650) kDa 的微处理复合体内经过一系列复杂反应形成长度为 60~70 个核苷酸具有茎环结构的 pre-miRNA。这个微处理复合体是由一种 RNase III 核酸内切酶(Drosha)和 DGCR8(双链结合蛋白)构成,它可以对 pri-miRNA 进行识别和剪切^[7]。

随后在 Exportin 和 Ran-TP 的共同作用下将 pre-miRNA 转运到细胞质中,同时另一种 RNase III 内切酶 Dicer 将 pre-miRNA 切割成为了 3'末端含有两个碱基的双链 miRNA。由于其中 1 条 miRNA 链不稳定随之被降解,从而形成 1 条单链成熟 miRNA 并与 TRBP 结合成为一种沉默复合体 RISC,此复合体中通常含有 1 个以上的调节蛋白 Ago。其中靶序列与 miRNA 互补配对程度的高低对 miRNA 是被抑制还是被切割起着决定性作用,互补配对低的可能只会被抑制,而配对高的则可能被切割。大部分哺乳动物的 miRNA 是通过结合到 mRNA 的 3'端的非翻译区后与靶 mRNA 的不完全互补来执行翻译沉默^[8]。

2. miRNA 的作用机制:大多数 miRNA 是通过靶基因的表达产生抑制来发挥其作用的,其作用机制主要有以下 2 种:①miRNA 分子在植物中一般是以完全互补的方式识别 mRNA 靶基因序列并与其相结合,然后通过 RNA 干扰相仿的方式降解靶基因从而对植物的生长发育和生理功能进行调控。这种结合可以发生在靶基因中的任何位点,而并不仅仅是局限在靶基因的 3'UTR^[9];②miRNA 分子在动物中则一般是以不完全互补的方式与靶基因的 3'端 UTR 区序列相结合来抑制蛋白质的翻译表达。这一过程通常对靶基因 mRNA 的稳定性没有影响^[10]。在其他动物实验中也发现靶点 Hox-B8 mRNA 的 3'端非编码区以完全互补的形式与 mir-196 相结合,以和 RNA 干扰作用相似的机制降解此 mRNA,从而产生调控作用^[11]。miRNA 在动植物中通过这两种方法来控制相关基因的表达,从而发挥着许多至关重要的作用。它们可以通过抑制肿瘤产生过程中各种重要分

作者单位:430060 武汉大学人民医院

通讯作者:陶泽璋,教授,博士生导师,电子信箱:taozezhang@hotmail.com

子的表达以及调控癌基因或抑癌基因的生成,从而分别发挥其癌基因和抑癌基因的作用。大部分的 miRNA 是通过与 mRNA 3'UTR 区结合来阻止 mRNA 的翻译和影响蛋白的表达水平,但这种结合并不影响 mRNA 的稳定性^[12]。同样,miRNA 可以以相似的方式结合其他 mRNA 的 3'UTR 区或以非完全互补方式结合部分近末端的翻译区,从而影响各种蛋白质的表达。正是由于这些蛋白质执行着各种不同的功能,当 miRNA 水平变化时便观察到了多种不同的效应^[13]。除了上述的作用方式之外,Calin 等在研究慢性淋巴细胞白血病时,发现 miR - 15 和 miR - 16 的表达明显下降,但却没有在 3' - UTR 找到可能的靶位点,这表明 miRNA 可能还存在着其他的作用方式。Vasudevan 等的实验研究发现某些 miRNA 还具有正调控和去抑制作用。在细胞的 G₀ 期,某些 miRNA 可以活化翻译和使基因的表达上调,而在其他细胞增殖期则继续发挥抑制作用^[14]。也有研究发现,miR - 10a 通过与核糖体蛋白 mRNA 5'UTR 的结合,促进其翻译和刺激核糖体生成,从而正调控蛋白质的合成。

二、miRNAs 与鼻咽癌

1. miRNA 与鼻咽癌的增殖和分化:EB 病毒是首个被发现可以表达 miRNA 的人类病毒。Pfeffer 等在研究细胞被 DNA 病毒感染过程中 RNA 沉默的作用时首次发现了 EB 病毒中有 miRNA 的表达,这些 miRNA 可抑制靶 mRNA 的表达或将其降解,从而影响肿瘤的增殖和分化。

miRNA - BARTs 位于 EB 病毒的基因组中,它是由 BART 基因转录而来,与 EB 病毒感染的鼻咽癌关系密切,影响着 NPC 的发生和发展。Lo 等^[15]在研究鼻咽癌细胞中 miR - BART1 与潜伏膜蛋白的关系时,发现 miR - BART1 在被 EB 病毒感染的鼻咽癌细胞中的表达量明显增高。而且它的的表达量与肿瘤的分化程度呈负相关。并且他们还发现 miRNA - BARTs 可以作用于潜伏膜蛋白 LMP mRNA 的 3'UTR,并在转录后水平对核转录因子 - κ B 的活性和 LMP 的表达进行负向调节,从而降低表达潜伏膜蛋白的鼻咽癌细胞对化疗药物顺铂的敏感度,影响鼻咽癌的增殖和分化。

Choy 等在研究 EB 病毒感染的鼻咽癌细胞中 miRNA - BART5 与抑癌基因 p53 的关系时,发现 miRNA - BART5 的表达在鼻咽癌细胞中明显增高,并且他们还发现 miRNA - BART5 能作用于抑癌基因 p53 mRNA 的 3'UTR,而且它还能在转录后水平下

调 p53 的表达,使鼻咽癌细胞产生抗凋亡,从而促进鼻咽癌细胞的增殖和分化。Zheng 等发现, LMP1 可以通过激活 PI - PLC - PKC 和 JAK/STAT 两条通路来诱发信号转导级联的产生,从而扰乱正常的细胞周期,出现 G₂/M 期停滞和 G₁/S 期加速;他们同时发现 LMP1 还可通过诱导 hTERT 的表达,而使细胞永生。Wei 等发现, miR - 100 在鼻咽癌中的表达下调可导致细胞有丝分裂关键调控因子 Plk1 的过度表达,从而促进细胞的增殖分化。而抑制 Plk1 的过度表达,则可使细胞生长停滞,有丝分裂停止,而辅以放疗则效果更明显^[16]。

Olsson 等发现, miRNA 的靶基因可以与多种细胞调节因子相互作用。并且在低氧刺激的情况下,它们还能促使肿瘤细胞中包括 VEGF 等多种血管生成因子的表达上调,从而促进肿瘤血管的生成。Hua 等也发现,包括 miR - 15b 和 miR - 20b 等多种 miRNA 共同参与了鼻咽癌细胞中血管生成因子的调节,而 c - MET 和 MAPK7 等 7 种和血管生成有关的基因也被检测到了在鼻咽癌细胞中的高表达^[17]。最近有研究报道 miR - 663 在胃癌细胞中表达下降,并且被证明为胃癌的抑癌基因。但 Yi 等^[18]的研究则发现 miR - 663 却在鼻咽癌细胞中表达上调,并且其高表达与鼻咽癌细胞的增殖和永生密切相关。而他们进一步的研究则发现 miR - 663 可以通过作用于鼻咽癌细胞中的 p21 (WAF1 /CIP1) 基因,从而使癌细胞发生 G₁/S 期转变,促进癌细胞的增殖,而沉默 p21 基因则可以阻止 miR - 663 的这一作用。

2. miRNA 与鼻咽癌的侵袭和转移:鼻咽癌细胞中 miRNA 的异常表达与肿瘤细胞的侵袭和转移也密切相关。

Sengupta 等^[19]在检测鼻咽癌细胞中 miRNA 的表达差异时,发现 31 例鼻咽癌组织样本中 miRNA29c 和 miRNA - 212 等的表达量明显下降,而 miRNA - 151 和 miRNA - 192 等的表达量则明显增高。其中低表达的 miRNA29c 能调节多种胞外基质蛋白 Ecm 的生成和其功能,而这些基质蛋白则与肿瘤的转移与侵袭密切相关。他们用前体 pre - miR - NA29c 转染 (HepG₂) 肝癌细胞和 (HeLa) 宫颈癌细胞后,检测这两种癌细胞中的胞外基质和 mRNA 的表达水平时,发现 Ecm mRNA 和 Ecm 在癌组织中的表达量均明显降低,提示 miRNA29c 可以通过抑制细胞外基质的生成来抑制鼻咽癌的侵袭和转移。Sikumar 等的研究也证实了 miRNA29c 的这一作用,他们采用基因芯片技

术,将 10 例鼻咽正常上皮细胞与 31 例鼻咽癌细胞样本中的 207 个 miRNA 进行对比分析后,发现了 8 个表达异常的 miRNA,其中 miRNA29c 在鼻咽癌细胞中的表达浓度仅为正常鼻咽上皮细胞中的 20%。

Zhang 等^[20]研究发现,通过促使抑癌基因 SPLUNC1 的再表达或敲除原癌基因 c-MYC,可以使鼻咽癌细胞中的 miR-141 表达下调,而 miR-141 的表达下调则会影响肿瘤细胞的转移和迁徙。同时他们也认为 miR-141 与 BRD3、c-MYC、PTEN、UBAP1 和 SPLUNC1 等肿瘤相关基因共同构成了一个调控网络,从而介导鼻咽癌细胞的侵袭和转移。

Chen 等在对 9 例正常的癌旁组织与 13 例鼻咽癌组织中 miRNA 的表达差异进行分析时,发现在 250 个候选 miRNA 中有 35 个存在明显的表达差异,其中 miRNA-143 和 miRNA29c 等的表达在鼻咽癌中明显降低,而 miR-17、miR-92 和 miRNA-155 等的表达量则明显升高。其中低表达的 miRNA 可以通过调节血管内皮生长因子 VEGF 信号通路、G₁-S 细胞周期(DNA 合成前期-DNA 合成期),三磷酸肌醇信号通路和转化生长因子-细胞外因子通路中的许多重要蛋白质的产生和功能的表达,来影响鼻咽癌的迁徙和转移。而 Hua 等在检测缺氧状态下鼻咽癌细胞中 miRNA 的表达时,发现癌组织中有 6 种 miRNA 在缺氧状况下的表达量升高,而 13 种 miRNA 表达则明显降低。并且他们还发现 miRNA106a 和 miRNA20a 等共 96 种 miRNA 对血管生成因子 VEGF 的功能表达及其产生具有调节作用。并且他们在检测 CNE 细胞株中 VEGF 的表达量以及研究低表达 miRNA 与血管生成因子 VEGF 的关系时,发现低表达的 miRNA20a 对 VEGF 的功能表达和生成具有直接调控作用。并且它能在缺氧情况下对鼻咽癌的侵袭和转移产生抑制作用。Douglas 等则发现鼻咽癌细胞中 miR-10b、miR-21 等 miRNA 具有促进肿瘤转移的作用,而 miR-141 和 miR-335 等则具有抑制肿瘤转移的作用^[21]。

最近有研究发现,对鼻咽癌转移起到关键作用的细胞因子 LMP1 可以通过增强转录因子 Twist 的表达来诱导 miR-10b 的表达上调,而高表达的 miR-10b 则对肿瘤的转移起到了很强的促进作用。他们同时也发现 LMP1 对 E-cadherin 和 MMPs 等多种转移相关基因也具有调控作用,这种调控是通过多种信号转导通路的激活来实现的^[22]。而 Xia 等^[23]的研究则表明,miR-200a 在鼻咽癌细胞中的表达下调,

可以致使基因 CTNNB1 和 ZEB2 的表达下调,继而对鼻咽癌的生长转移和迁徙起到不同程度的抑制作用。

3. miRNA 与 EB 病毒的潜伏感染:鼻咽癌的发生与 EB 病毒感染也紧密相关。Xia 等^[23]报道,miR-BHRF1-3 可以攻击肿瘤细胞的 CXCL11 基因,这种攻击会抑制 CXCL11 的表达,从而阻止毒性 T 细胞对感染了 EB 病毒的 B 细胞的破坏。被 EB 病毒感染的鼻咽癌细胞中有 pri-miR-BART6 的表达,而被加工后的 pri-miR-BART6 则变成成熟的 miR-BART6,后者直接参与了多种癌细胞潜伏状态的反应,尤其是癌细胞从 I 和 II 型到 III 型潜伏状态转变的过程。值得注意的是,病毒蛋白 Rta 和 Zta 也直接参与了 EB 病毒的复制,由此可以证明 miR-BART6 对 EB 病毒的潜伏和感染起到了重要的作用^[24]。

Natalie 等报道,LMP1 对 miR-146a 的表达有诱导作用,其机制是通过 NF- κ B 途径将 miR-146a 的启动子激活,从而诱导 miR-146a 表达的上调;而 miR-146a 则能通过对宿主的免疫过程进行调节来影响 EB 病毒的潜伏状态。Graziana 等也发现 LMP1 可以通过相同的机制激活 miR-155 的转录,使其表达上调;miR-155 能够参与 EB 病毒影响下的 B 淋巴细胞的转化。在 miR-155 表达下调的 B 细胞中靶基因 PU.1 却表达升高,从而使能够产生 IgG1 的 B 淋巴细胞大量减少,因此 miR-155 对 B 淋巴细胞的转化有着重要作用^[25]。

4. miRNA 与鼻咽癌的治疗:(1)miRNA 与鼻咽癌的基因治疗:从以上总结的各种 miRNA 与鼻咽癌增殖、分化以及转移的关系不难看出有许多 miRNA 在肿瘤组织中较正常组织表现为表达异常,这便提示那些表达异常的 miRNA 可能就是一些抑癌基因或原癌基因。如果能够将这些表达异常的基因或其模拟物以人为的方式转入细胞内,则可能对肿瘤的治疗提供很大的帮助,而慢病毒载体就已经被应用到了 miRNAs 对鼻咽癌的基因治疗中。Li 等使用慢病毒载体表达 miR-155 致使 COX-2 在鼻咽癌 C666-1 细胞中表达沉默。这证实 Lenti-miR-155 可以作为更好的 COX-2 抑制剂,从而遏制肿瘤的发展。Lu 等的研究则表明 Lenti-miR-26a 能明显抑制小鼠体内鼻咽癌细胞的肿瘤生长增殖能力。人工合成的 miRNA 模拟物也开始被应用到肿瘤的研究中。一个很好的例子便是人工合成的 miR-34a 在肺癌中的替代治疗。将人工合成的 miR-34a 转入肿瘤细胞中后,蓄积起来的 miR-34a 便开始作用于它的目标

基因,从而抑制肺癌的生长。但此类实验在鼻咽癌的研究中尚未见报道,是否可以用相同的方式来进行对鼻咽癌的治疗值得深入探讨。(2) miRNA 与鼻咽癌的放疗:Qu 等在研究 miRNA - 155 对 SOD2 的沉默作用减弱鼻咽癌细胞对电离辐射的抵抗时,发现被 miRNA - 155 下调了 65% 的 mRNA 和 80% 的 SOD2 蛋白的 CNE1 细胞,其放疗后生存率明显下降。这表明 miRNA - 155 可能提高了鼻咽癌的放疗治疗效果。而 Liang 等的研究则发现 miRNA - 205 可以通过作用于鼻咽癌细胞中的抑癌基因 PTEN,从而对鼻咽癌细胞的放疗敏感度进行调节。当细胞中的 miRNA - 205 表达量增高时,它可以通过阻止 PTEN 的表达,使鼻咽癌细胞对放疗产生抵抗。Wang 等在分析鼻咽鳞癌细胞株(CEN - 2)与(CNE - 1)在被 X 线照射后的 miRNA 表达差异时,发现 CNE - 1 细胞株中 miRNA - 205 和 miRNA - 572 表达明显升高,而 miRNA - 152、miRNA29c 等的表达则明显降低,而这些 miRNA 表达的异常都直接影响着鼻咽癌细胞的放射敏感度。Liang 等用细胞周期负向调节因子 Ad - 14 - 3 - 3 σ 转染 CNE - 1 和 CNE - 2 后,发现 miRNA - 494、miRNA - 498 等在这两种癌细胞株中的表达均上调,因此它们可能作为一种负性调控因子在鼻咽癌中发挥着重要作用。并且他们还进一步发现这些 miRNA 有可能是通过作为 p53 通路的下游效应产物而发挥调节作用的。放疗前后这些 miRNA 的表达差异也明显缩小,这表明 14 - 3 - 3 δ 可能通过介导某些 miRNA 的表达来增加癌细胞株对放疗的敏感度。由此说明 miRNA 的表达异常与鼻咽癌的放疗效果的好坏密切相关。

Zhang 等^[20] 的研究则表明 miR - BART1 可以作用于膜潜伏蛋白 LMP,并通过降低表达潜伏膜蛋白 LMP 的鼻咽癌细胞对顺铂化疗的敏感度,来影响肿瘤的增殖和分化。这也为研究鼻咽癌的基因治疗与化疗相结合提供了新的思路。

三、展 望

miRNA 通过对肿瘤细胞相关基因的表达水平进行调控来影响肿瘤细胞的侵袭和转移。目前的研究证实 miRNA 可以作为对肿瘤进行早期诊断、恶性分级以及预后评价的重要指标。因此必要对 miRNA 进行更深入的研究,从而提供更多的肿瘤诊断依据和新的治疗思路。但迄今为止,依然有大量的 miRNA 需要去进行探究和发现,毕竟绝大部分 miRNA 的作用机制及功能还尚不明了。对 miRNA 及其调控机制的

深入理解,以及对 miRNA 的功能和作用靶位点的深入研究定将给 miRNA 在肿瘤的诊断和治疗中的应用带来广阔前景。

参考文献

- Li Y, Chen X. miR - 4792 inhibits epithelial-mesenchymal transition and invasion in nasopharyngeal carcinoma by targeting FOXC1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468: 863 - 869
- Xu Y, Mao Y. MicroRNA - 93 promotes cell growth and invasion in nasopharyngeal carcinoma by targeting disabled homolog - 2 [J]. *Cancer Lett*, 2015, 363: 146 - 155
- Xu Y, Li Y. Identification of miR - 143 as a tumour suppressor in nasopharyngeal Carcinoma based on microRNA expression profiling [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 61: 120 - 128
- Yang W, Lan X. MiR - 223 targeting MAFB suppresses proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 461 - 472
- Duan H, Li X. Functional elucidation of miR - 494 in the tumorigenesis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36: 6679 - 6689
- Peng X, Cao P. MiR - 1204 sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to paclitaxel both in vitro and in vivo [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(2): 261 - 267
- Zhao L, Tang L, Hu Z, et al. miR - 504 mediated down - regulation of nuclear respiratory factor 1 leads to radio - resistance in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18): 15995 - 16018
- Li Y, He Q. MiR - 145 inhibits metastasis by targeting fascin actin - bundling protein 1 in nasopharyngeal carcinoma [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122228
- Li Y, Lu J, Bao X, et al. MiR - 24 functions as a tumor suppressor in nasopharyngeal carcinoma through targeting FSCN1 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 130 - 138
- Fang Y, Zhu X. MiR - 744 functions as a proto - oncogene in nasopharyngeal carcinoma progression and metastasis via transcriptional control of ARHGAP5 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(15): 13164 - 13175
- Zhu H, Zhu X. Downregulation of microRNA - 21 enhances radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9: 2185 - 2189
- Chen X, Wang J, Cheng L, et al. miR - 18a downregulates DICER1 and promotes proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(4): 847 - 855
- Xu J, Ai Q, Cao H, et al. MiR - 185 - 3p and miR - 324 - 3p predict radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma and modulate cancer cell growth and apoptosis by targeting SMAD7 [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 2828 - 2836
- Orom UA, Nielsen FC, Lund AH. MicroRNA - 10a binds the 5' UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(4): 460 - 471
- Lo AK, To KF, Lo KW, et al. Modulation of LMP1 protein expression by EBV encoded microRNAs [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(41): 16164 - 16169
- Zhao L, Wan Q, Zhou Y, et al. The role of replanning in fractionated intensity modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J].

- Radiother Oncol, 2010, doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.009
- 17 Hua Z, Lv Q, Ye W, *et al.* MiRNA – directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia [J]. PLoS One, 2006, 1: e116
 - 18 Yi C, Wang Q, Wang L, *et al.* MiR – 663, a microRNA targeting p21 (WAF1/CIP1), promotes the proliferation and tumorigenesis of nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncogene, 2012, 345: 1710 – 1721
 - 19 Sengupta S, den Boon JA, Chen IH, *et al.* MicroRNA29c is down-regulated in nasopharyngeal carcinomas, up – regulating mRNAs encoding extra cellular matrix proteins [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(15): 5874 – 5878
 - 20 Zhang L, Deng T, Li X, *et al.* MicroRNA – 141 is involved in a nasopharyngeal carcinoma – related genes network [J]. Carcinogenesis, 2010, 31: 559 – 566
 - 21 Chen H, Chen G, Chen Y, *et al.* MicroRNA deregulation and pathway alterations in nasopharyngeal carcinoma [J]. Br J Cancer, 2009, 100(6): 1002 – 1011
-
- (上接第 21 页)
- 3 Warzecha CC, Sato T, Nabet B, *et al.* ESRP1 and ESRP2 are epithelial celltype – specific regulators of FGFR2 splicing [J]. Mol Cell, 2009, 33 (5): 591 – 601
 - 4 Blech – Hermoni Y, Ladd AN. RNA binding proteins in the regulation of heart development [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45 (11): 2467 – 2478
 - 5 Biamonti G, Riva S. New insights into the auxiliary domains of eukaryotic RNA binding proteins [J]. FEBS Lett, 1994, 340 (1 – 2): 1 – 8
 - 6 Aubol BE, Plocinik RM, Hagopian JC, *et al.* Partitioning RS domain phosphorylation in an SR protein through the CLK and SRPK protein kinases [J]. J Mol Biol, 2013, 425 (16): 2894 – 2909
 - 7 Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial – mesenchymal transition [J]. J Clin Invest, 2009, 119 (6): 1420 – 1428
 - 8 Revil T, Jerome – Majewska LA. During embryogenesis, esrp1 expression is restricted to a subset of epithelial cells and is associated with splicing of a number of developmentally important genes [J]. Dev Dyn, 2013, 242 (3): 281 – 290
 - 9 Warzecha CC, Jiang P, Amirikian K, *et al.* An ESRP – regulated splicing programme is abrogated during the epithelial – mesenchymal transition [J]. EMBO J, 2010, 29 (19): 3286 – 3300
 - 10 Ishii H, Saitoh M, Sakamoto K, *et al.* Epithelial splicing regulatory proteins 1 (ESRP1) and 2 (ESRP2) suppress cancer cell motility via different mechanisms [J]. J Biol Chem, 2014, 289 (40): 27386 – 27399
 - 11 Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, *et al.* TGF – β regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial – mesenchymal transition [J]. EMBO J, 2011, 30 (4): 783 – 795
 - 12 Horiguchi K, Sakamoto K, Koinuma D, *et al.* TGF – β drives epithelial – mesenchymal transition through δ EF1 – mediated downregulation of ESRP [J]. Oncogene, 2012, 31 (26): 3190 – 3201
 - 13 Warzecha CC, Shen S, Xing Y, *et al.* The epithelial splicing factors ESRP1 and ESRP2 positively and negatively regulate diverse types of alternative splicing events [J]. RNA Biol, 2009, 6 (5): 546 – 562
 - 22 Kim TJ, Lee Y S, Kang J H, *et al.* Prognostic significance of expression of vegf and cox – 2 in nasopharyngeal carcinoma and its association with expression of C – erbB2 and EGFR [J]. J Surg Oncol, 2010, 21: 139 – 145
 - 23 Xia H, Ng SS, Jiang S, *et al.* MiR – 200a – mediated downregulation of ZEB2 and CTNNB1 differentially inhibits nasopharyngeal carcinoma cell growth, migration and invasion [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391: 535 – 541
 - 24 Iizasa H, Wulff B E, Alla N R, *et al.* Editing of Epstein – Barr virus – encoded BART6 microRNAs controls their dicer targeting and consequently affects viral latency [J]. J Biol Chem, 2010, 285: 33358 – 33370
 - 25 Graziana G, Annalisa R, Daniela R, *et al.* Epstein – Barr virus latent membrane protein 1 trans – activates miR – 155 transcription through the NF – κ B pathway [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36: 6608 – 6619
(收稿日期: 2015 – 12 – 30)
(修回日期: 2016 – 02 – 21)
-
- 14 Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16 (2): 139 – 149
 - 15 Oltean S, Sorg BS, Albrecht T, *et al.* Alternative inclusion of fibroblast growth factor receptor 2 exon IIIc in Dunning prostate tumors reveals unexpected epithelial mesenchymal plasticity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103 (38): 14116 – 14121
 - 16 Saitoh M, Miyazawa K. Transcriptional and post – transcriptional regulation in TGF – β – mediated epithelial – mesenchymal transition [J]. J Biochem, 2012, 151 (6): 563 – 571
 - 17 Zeng Y, Xia K. Chemoresistance to CDDP induces EMT through activation of RAC1 in SKOV3 human ovarian cancer cells [J]. Prog Biochem Biophys, 2015, 42 (2): 195 – 196
 - 18 Cheung PY, Yip YL, Tsao SW, *et al.* Id – 1 induces cell invasiveness in immortalized epithelial cells by regulating cadherin switching and Rho GTPases [J]. J Cell Biochem, 2011, 112 (1): 157 – 168
 - 19 Stallings – Mann ML, Waldmann J, Zhang Y, *et al.* Matrix metalloproteinase induction of Rac1b, a key effector of lung cancer progression [J]. Sci Transl Med, 2012, 4 (142): 142ra95
 - 20 Gonçalves V, Matos P, Jordan P. Antagonistic SR proteins regulate alternative splicing of tumor – related Rac1b downstream of the PI3 – kinase and Wnt pathways [J]. Hum Mol Genet, 2009, 18 (19): 3696 – 3707
 - 21 Gout S, Brambilla E, Boudria A, *et al.* Abnormal expression of the pre – mRNA splicing regulators SRSF1, SRSF2, SRPK1 and SRPK2 in non small cell lung carcinoma [J]. PLoS One, 2012, 7 (10): e46539
 - 22 Brown RL, Reinke LM, Damerow MS, *et al.* CD44 splice isoform switching in human and mouse epithelium is essential for epithelial – mesenchymal transition and breast cancer progression [J]. J Clin Invest, 2011, 121 (3): 1064 – 1074
 - 23 Wu H, Sun S, Tu K, *et al.* A splicing – independent function of SF2/ASF in microRNA processing [J]. Mol Cell, 2010, 38 (1): 67 – 77
(收稿日期: 2016 – 01 – 29)
(修回日期: 2016 – 02 – 23)