

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00209

miRNA 在肾细胞癌分子分型、诊断、预后预测方面的研究进展及应用价值

朱焱¹, 余永伟¹, 侯建国², 谭晓洁^{3*}, 曹广文³

1. 第二军医大学长海医院病理科, 上海 200433
2. 第二军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433
3. 第二军医大学基础部流行病学教研室, 上海 200433

[摘要] microRNA (miRNA)参与调节细胞生长的多个环节,包括细胞分化、增殖、凋亡及肿瘤发生、转移等。研究发现, miR-210、miR-32、miR-17-92 cluster 等在肾细胞癌(RCC)组织中上调表达,miR-141、miR-200c 等下调表达,其异常表达可能与细胞微环境及染色体缺失等有关;miR-155 的过表达结合 miR-141 的下调表达可用于区分 RCC 肿瘤组织和非肿瘤组织;miR-203、miR-424 的过表达用于区分透明细胞癌(ccRCC)和乳头状细胞癌(pRCC);miR-32 过表达与 ccRCC 患者不良预后密切相关;miR-21、miR-106b 等与 RCC 的浸润转移相关。深入探讨 miRNA 的调节作用机制、明确 miRNA 在 RCC 分子分型、早期诊断和预后预测中的价值具有重要临床意义。

[关键词] 微 RNAs;肾细胞癌;分子分型;诊断;预后

[中图分类号] R 737.11

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2013)02-0209-05

Value of microRNAs in molecular typing, diagnosis, and prognosis prediction of renal cell carcinoma: recent progress

ZHU Yan¹, YU Yong-wei¹, HOU Jian-guo², TAN Xiao-jie^{3*}, CAO Guang-wen³

1. Department of Pathology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Urology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
3. Department of Epidemiology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] microRNAs (miRNAs) are involved in a number of biological processes, including cell differentiation, apoptosis, tumorigenesis, and metastasis. A group of miRNAs including miR-210, miR-32, and miR-17-92 cluster are up-regulated in renal cell carcinoma (RCC) tissues, and others including miR-141 and miR-200c are down-regulated. The mechanisms responsible for the aberrant expression might be related to cellular microenvironments and loss of chromosome. Up-regulated miR-155 together with down-regulated miR-141 can be used for discriminating RCC from non-malignant renal tissues. miR-203 and miR-424 are over-expressed in clear cell RCC compared to papillary RCC. Over-expression of miR-32 is associated with poor outcome of ccRCC patients. miR-21 and miR-106b are involved in the process of RCC invasion and metastasis. It is of great clinical significance to understand the mechanism miRNA regulation and the roles of miRNAs in molecular typing, early diagnosis and prognosis prediction.

[Key words] microRNAs; renal cell carcinoma; molecular subtype; diagnosis; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(2): 209-213]

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统常见的恶性肿瘤,占成人肾脏恶性肿瘤的90%^[1]。目前RCC的治疗仍以手术为主,行早期根治性手术的患者预后良好,但30%的RCC患者在初诊即发现转移,转移性RCC对放化疗均不敏感,有远处转移的RCC患者其5年生存率不到10%^[2]。microRNA(miRNA)是一类长约为21~25个核苷酸(nt)的单

链小分子RNA,一般来源于染色体的非编码区,其作用是在转录后水平上对基因的表达进行负调控,从而影响肿瘤的发生和发展,发挥促癌或抑癌功能^[3]。近些年研究发现,在RCC中miRNA存在上调和下调表达,并与RCC的生物学特性存在密切关系,同时miRNA表达谱比mRNA表达谱能更为精确地区分预后较差的肿瘤^[4]。为了挖掘miRNA在

[收稿日期] 2012-06-07

[接受日期] 2012-11-07

[作者简介] 朱焱, 硕士, 医师. E-mail: rachel_zhuyan@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871061, E-mail: xjtan2003@yahoo.com.cn

RCC 分子分型、诊断、转移和预后预测方面的潜在价值,本文就 miRNA 在 RCC 的异常表达及作用机制研究进展作一综述。

1 miRNA 调控基因表达的作用机制

在生物体内,miRNA 是由 RNA 聚合酶 II (Pol II) 或 RNA 聚合酶 III (Pol III) 转录而生成含有茎环结构的初级 miRNA,初级 miRNA 随后分别由 2 种 RNA 酶(Drosha RNA 酶和 Dicer 内切酶)切割加工成大约 22 nt 的 miRNA 双链体。人类双链体中的功能链进入 miRNA 诱导的沉默复合体中,参与基因表达调控。目前认为 miRNA 通过 2 种机制调节靶基因的表达:(1)miRNA 与靶基因 mRNA 的 3'端非编码区不完全互补配对,阻断该基因的翻译过程。(2)miRNA 与靶基因 mRNA 的 3'端非编码区完全互补配对,类似于 siRNA 通过降解靶基因 mRNA 而沉默 mRNA 的作用机制,不同的是 siRNA 只针对 1 个靶基因,而 miRNA 可针对多个靶基因^[5]。

2 miRNA 在 RCC 的异常表达及其机制研究

关于 RCC 等恶性肿瘤的 miRNA 表达谱研究,早期主要发现了 RCC 中 miRNA 的下调表达现象。近期的研究在 RCC 中确定了 miRNA 的上调及下调表达谱^[5-8]。尽管上述研究的结论不尽相同,但亦有多个 miRNA 吻合度较高,提示这些 miRNA 在 RCC 发生发展、肿瘤增殖、预后等方面可能发挥了重要作用^[9]。

笔者经过对近几年文献的回顾,归纳出的 miRNA 包括:与透明细胞癌(ccRCC)发生相关的表达上调的 miRNA 约有 18 个(miR-17-92 cluster^[10]、let-7f-2^[11]、miR-7-2^[11]、miR-17-5p^[10]、miR-20a^[10]、miR-21^[12]、miR-23b^[13]、miR-27^[8,11]、miR-28^[8,11]、miR-32^[14]、miR-185^[11]、miR-146a^[6]、miR-146b^[15]、miR-155^[16-17]、miR-203^[14]、miR-210^[6,16]、miR-224^[16]、miR-452^[16]),表达下调的 miRNA 有 5 个(miR-138^[18]、miR-141^[6,16]、miR-200b^[16]、miR-200c^[6,16]、miR-514^[16]);与转移相关的 miRNA 有 6 个,其中 2 个表达上调(has-miR-9^[19]、miR-21^[20]),4 个表达下调[miR-584(Rock-1)^[21]、miR-106b^[22]、miR-205^[23]、miR-215^[24]];与 ccRCC 患者预后相关的 miRNA 有 6 个。

至于 miRNA 在 RCC 中的异常表达机制,目前尚不清楚,可能与细胞所处的微环境有关。RCC 在

缺氧条件下通过 HIF-1 α 的诱导使 miR-210 呈过表达趋势。亦有研究证明,RCC 中部分 miRNA(miR-135a、miR-136、miR-154、miR-337、miR-411)的下调表达与染色体缺失相关^[25]。

3 miRNA 表达谱与 RCC 亚型诊断

肿瘤的组织形态学通常用来区分 RCC 亚型,但不适用于所有 RCC 患者。例如,在 RCC 亚型中 ccRCC、肾嫌色细胞癌(ChCC)、嗜酸粒细胞腺瘤等都会有嗜酸粒细胞,免疫组化也大致相近,因此鉴别诊断较困难。又如,乳头状结构虽然是肾乳头状细胞癌(pRCC)的特征形态,但其他亚型也可出现乳头状结构,早先的 mRNA 表达谱分析显示 pRCC 与 ccRCC 具有很大的相似性。上述均是组织形态学、分子学手段鉴别诊断 RCC 亚型的盲区,因此探索新的用于快速准确诊断 RCC 亚型的分子标志物至关重要。目前发现不同亚型的 RCC 具有特异的 miRNA 表达谱,miR-203、miR-424 在 ccRCC 中的表达远高于 pRCC^[10],此为 RCC 病理分型提供了重要线索。有研究人员发现 miRNA 在 ccRCC 和 ChCC 呈现差异化表达,在 ChCC 组织中有 51 个 miRNA 下调^[6];而较之 ccRCC 组织中,包括 miR-221 和 miR-222 等的 14 个 miRNA 在 ChCC 中呈现相对高表达^[7]。有报道在甲状腺乳头状癌^[26]、前列腺癌^[27]、乳腺癌^[28]、胶质瘤^[29]中,p27 的表达失调是由 Skp2 的表达上调造成的,但在 ChCC 中虽然存在 p27 的下调表达,但 Skp2 的表达无变化,由此推测 p27 的表达失调可能存在 miRNA 的调控机制:miR-221、miR-222 的高表达起到关键作用,高表达的 miR-221、miR-222 抑制 p27 的表达,从而促进细胞增殖^[30]。此外,有学者发现在 ChCC 中特异性表达 miR-141 和 miR-200c,在 ChCC 和嗜酸粒细胞腺瘤中 miR-221 和 miR-222 呈过表达趋势^[31]。

4 miRNA 在 RCC 的发生、侵袭转移中的作用机制

4.1 与 RCC 发生相关的 miRNA miRNA 在肿瘤发生、发展过程中通过对抑癌基因和促癌基因等的调控,既可发挥致癌亦可发挥抑癌作用^[3,5]。研究发现,miR-200c 和 miR-141 启动子区甲基化可影响上皮间质转化(EMT)过程,导致肿瘤的发生^[32]。另有报道显示 miR-141 和 miR-200c 的表达下调,使得靶基因 ZFH1B 表达上调,进而抑制了 CDH1/E-cadherin 的转录,最终导致 RCC 的发生^[6]。miR-155 可

上调诱导 TP53IN1 表达,由此活化 caspase-3 致使细胞周期停滞、发生凋亡^[17]。

4.2 促进侵袭转移的 miRNA 近来研究^[19-20]发现促进 RCC 侵袭转移的 miRNA 主要有 miR-21 和 miR-9 等。HER2/neu 异位表达诱导 miR-21 表达上调,miR-21 又能抑制细胞侵袭的靶基因 PDCD4 的表达,最终激发肿瘤的转移潜能^[33]。还有学者发现 miR-21 可调控肿瘤抑制基因 P12^{CDK2AP1} 的下调表达,从而促进肿瘤细胞的增殖和侵袭^[34]。miR-9 的甲基化也与 ccRCC 肿瘤的发展、转移和复发相关^[19]。

4.3 抑制侵袭转移的 miRNA 目前研究发现能抑制 RCC 侵袭转移的 miRNA 主要有 miR-584、miR-106b、miR-205、miR-215 等^[21-24]。miR-584 在 RCC 组织和细胞株中均呈低表达,并与侵袭相关基因 Rock-1 的表达负相关,从而发挥抑制 RCC 侵袭转移的作用^[21]。miR-205 通过下调靶基因 ErbB3 和蛋白酶 Ce 等促进肿瘤细胞 EMT,从而抑制肿瘤的侵袭和转移^[23]。

在不同 TNM 分期的 RCC 组织中检测 miR-106b,发现从早期到晚期其呈逐渐减少的趋势。miR-106b 在 RCC 早期呈高表达,在进展期及晚期呈低表达,提示通过检测肿瘤组织 miR-106b 表达量,有助于明确 RCC 肿瘤转移的分子病理基础。目前众多实验证据提示肿瘤后期 TGF- β 高表达促使肿瘤发展和转移,最近有研究发现在 RCC 中 miR-106b 与 TGF- β 的表达存在着相互调控机制:肿瘤早期,TGF- β 呈低表达并诱导 miR-106b 过表达,且预后较好的 RCC 中 miR-106b 呈过表达状态,提示 miR-106b 具有抑癌基因功能,抑制肿瘤的发展和转移^[22]。

5 miRNA 预测 RCC 患者预后

miRNA 不仅在肿瘤的诊断中发挥作用,而且可以预测 RCC 患者预后^[5]。miR-32 过表达与 ccRCC 患者不良预后密切相关。通过对 RCC 存活和复发的患者 41 个 miRNA 相关单核苷酸多态性(SNP)进行检测,发现 miR-196a、miR-423、miR-608、miR-146a 和 miR-631 与肿瘤复发和低生存率相关^[35]。miR-196a 通过抑制靶基因 ANXA1 的表达从而促进细胞增殖、抑制细胞凋亡^[36]。miR-423 抑制靶基因 HIF-1 α 表达,促进内皮细胞以及血管的形成,有利于肿瘤生长。然而研究亦发现,miR-423 等位基

因的变异体可能抑制了靶基因 KLF2 的表达,从而抑制炎症和血管形成,防止癌症复发^[37-38]。

6 miRNA 潜在的治疗价值

激肽释放酶(KLKs)家族是一组含有 15 个不同的丝氨酸蛋白酶的组^[39]。以正常肾组织作为对照,KLKs 1、3 在 ccRCC 中显著低表达,并且 KLKs 家族不同成员的特异表达与其他 RCC 亚型相关,研究人员正在探索将 KLKs 开发成为协助诊断 RCC 亚型的标志物。此外,正常肾组织中,不同成员表达水平不尽相同,同一成员的 mRNA 和蛋白水平不一致。上述证据均提示 KLKs 家族成员的差异表达存在着复杂的调控机制,其中 miRNA 的调控起到了重要的作用。miRNA 靶点预测分析显示 ccRCC 中有 61 个差异表达的 miRNA 的潜在靶点是 KLKs,包括 31 个上调表达的 miRNA,30 个下调表达的 miRNA。所有的 KLKs 成员均可被 miRNA 调控,同一个 KLKs 可被几个 miRNA 调控,一个 miRNA 可调控几个 KLKs 成员,如报道较多的 miR-122、miR-210、miR-224 的作用靶点涉及到 KLKs 1、2、5、7、10、11、15^[40]。上述研究为 miRNA 的治疗应用奠定了理论基础。由于 miRNA 这种特殊的调控方式(一种 miRNA 可调控多种基因,一种基因可被多种 miRNA 调控,使得 miRNA 同时靶向多种关键的信号通路分子,从而进行更加全面的调控、达到系统治疗的目的,但值得注意的是多种关键分子也具有不可控性,如果关键分子中存在有益肿瘤细胞增殖、破坏正常细胞生长的成员,那么 miRNA 的治疗效果就可能受到不同程度的削弱^[41]。如何把握好 miRNA 的调节功能,是挖掘 miRNA 治疗潜能、开拓 miRNA 临床治疗价值的关键。

7 展望

随着研究的深入,miRNA 在 RCC 的发生、发展、转归、治疗过程中的作用和功能逐步被挖掘:miRNA 的表达谱或特异的 miRNA 的表达可作为 RCC 的肿瘤标志物,用于 RCC 的病理诊断、预后预测;miRNA 通过对抑癌基因或促癌基因的调控发挥抑癌或促癌作用,这为将来小分子靶向治疗提供了潜在的应用前景。笔者认为,未来 miRNA 在 RCC 中的应用应从以下两方面进行探索实践:第一,目前众多学者利用 miRNAs 芯片、生物信息学等手段逐步挖掘更多与 RCC 相关的 miRNA,但均从 RCC 组

组织中取材,尚未涉及血液及尿液,使得 miRNAs 对 RCC 进行早期、无创诊断具有一定的局限性。因此,寻找血液等体液中灵敏度、特异度高的 miRNAs 以早期预测 RCC,必将是提高 RCC 早期诊断效果的飞跃。第二,关于 miRNA 对于靶基因的调控机制研究尚处于起步阶段,未来研究工作必将在此方面进行深入探索,由此为 RCC 的早期诊断、分子靶向治疗打下坚实的基础。

8 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Eble J N, Sauter G, Epstein J I, Sesterhenn I A. Pathology and genetics tumours of the urinary system and male genital organs[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004: 4-6.
- [2] Ljungberg B. Prognostic factors in renal cell carcinoma [J]. Scand J Surg, 2004, 93: 118-125.
- [3] Gregory R I, Yan K P, Amuthan G, Chendrimada T, Doratotaj B, Cooch N, et al. The microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs [J]. Nature, 2004, 432: 235-240.
- [4] Lu J, Getz G, Miska E A, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers [J]. Nature, 2005, 435: 834-838.
- [5] Huang Y, Dai Y, Yang J, Chen T, Yin Y, Tang M, et al. Microarray analysis of microRNA expression in renal clear cell carcinoma [J]. Eur J Surg Oncol, 2009, 35: 1119-1123.
- [6] Nakada C, Matsuura K, Tsukamoto Y, Tanigawa M, Yoshimoto T, Narimatsu T, et al. Genome-wide microRNA expression profiling in renal cell carcinoma: significant down-regulation of miR-141 and miR-200c [J]. J Pathol, 2008, 216: 418-427.
- [7] Jung M, Mollenkopf H J, Grimm C, Wagner I, Albrecht M, Waller T, et al. MicroRNA profiling of clear cell renal cell cancer identifies a robust signature to define renal malignancy [J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(9B): 3918-3928.
- [8] Chow T F, Youssef Y M, Lianidou E, Romaschin A D, Honey R J, Stewart R, et al. Differential expression profiling of microRNAs and their potential involvement in renal cell carcinoma pathogenesis [J]. Clin Biochem, 2010, 43(1-2): 150-158.
- [9] Schaefer A, Stephan C, Busch J, Yousef G M, Jung K. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications of microRNAs in urologic tumors [J]. Nat Rev Urol, 2010, 7: 286-297.
- [10] Chow T F, Mankaruos M, Scorilas A, Youssef Y, Girgis A, Mossad S, et al. The miR-17-92 cluster is over expressed in and has an oncogenic effect on renal cell carcinoma [J]. J Urol, 2010, 183: 743-751.
- [11] Gottardo F, Liu C G, Ferracin M, Calin G A, Fassan M, Bassi P, et al. Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers [J]. Urol Oncol, 2007, 25: 387-392.
- [12] Faragalla H, Youssef Y M, Scorilas A, Khalil B, White N M, Mejia-Guerrero S, et al. The clinical utility of miR-21 as a diagnostic and prognostic marker for renal cell carcinoma [J]. J Mol Diagn, 2012, 14: 385-392.
- [13] Liu W, Zabirnyk O, Wang H, Shiao Y H, Nickerson M L, Khalil S, et al. miR-23b targets proline oxidase, a novel tumor suppressor protein in renal cancer [J]. Oncogene, 2010, 29: 4914-4924.
- [14] Petillo D, Kort E J, Anema J, Furge K A, Yang X J, Teh B T. MicroRNA profiling of human kidney cancer subtypes [J]. Int J Oncol, 2009, 35: 109-114.
- [15] Ha E, Bang J H, Son J N, Cho H C, Mun K C. Carbamylated albumin stimulates microRNA-146, which is increased in human renal cell carcinoma [J]. Mol Med Report, 2010, 3: 275-279.
- [16] Schaefer A, Jung M, Kristiansen G, Lein M, Schrader M, Miller K, et al. MicroRNAs and cancer: current state and future perspectives in urologic oncology [J]. Urol Oncol, 2010, 28: 4-13.
- [17] Faraoni I, Antonetti F R, Cardone J, Bonmassar E. miR-155 gene: a typical multifunctional microRNA [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1792: 497-505.
- [18] Song T, Zhang X, Wang C, Wu Y, Cai W, Gao J, et al. MiR-138 suppresses expression of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) in clear cell renal cell carcinoma 786-O cells [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12: 1307-1311.
- [19] Hildebrandt M A, Gu J, Lin J, Ye Y, Tan W, Tamboli P, et al. Hsa-miR-9 methylation status is associated with cancer development and metastatic recurrence in patients with clear cell renal cell carcinoma [J]. Oncogene, 2010, 29: 5724-5728.
- [20] Zaman M S, Shahryari V, Deng G, Thamminana S, Saini S, Majid S, et al. Up-regulation of microRNA-21 correlates with lower kidney cancer survival [J]. PLoS One, 2012, 7: 31060.
- [21] Ueno K, Hirata H, Shahryari V, Chen Y, Zaman M S,

- Singh K, et al. Tumour suppressor microRNA-584 directly targets oncogene Rock-1 and decreases invasion ability in human clear cell renal cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104: 308-315.
- [22] Slaby O, Jancovicova J, Lakomy R, Svoboda M, Poprach A, Fabian P, et al. Expression of miRNA-106b in conventional renal cell carcinoma is a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 7: 90.
- [23] Gandellini P, Folini M, Longoni N, Pennati M, Binda M, Colecchia M, et al. miR-205 exerts tumor-suppressive functions in human prostate through down-regulation of protein kinase epsilon[J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 2287-2295.
- [24] White N M, Khella H W, Grigull J, Adzovic S, Youssef Y M, Honey R J, et al. miRNA profiling in metastatic renal cell carcinoma reveals a tumour-suppressor effect for miR-215[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105: 1741-1749.
- [25] Juan D, Alexe G, Antes T, Liu H, Madabhushi A, Delisi C, et al. Identification of a microRNA panel for clear-cell kidney cancer[J]. *Urology*, 2010, 75: 835-841.
- [26] Chiappetta G, De Marco C, Quintiero A, Califano D, Gherardi S, Malanga D, et al. Overexpression of the S-phase kinase-associated protein 2 in thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2007, 14: 405-420.
- [27] Shibahara T, Onishi T, Franco O E, Arima K, Sugimura Y. Down-regulation of Skp2 is correlated with p27-associated cell cycle arrest induced by phenylacetate in human prostate cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25: 1881-1888.
- [28] Sonoda H, Inoue H, Ogawa K, Utsunomiya T, Masuda T A, Mori M. Significance of skp2 expression in primary breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12: 1215-1220.
- [29] Hu L, Ibrahim S, Liu C, Skaar J, Pagano M, Karparkin S. Thrombin induces tumor cell cycle activation and spontaneous growth by down-regulation of p27Kip1, in association with the up-regulation of Skp2 and MiR-222[J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 3374-3381.
- [30] le Sage C, Nagel R, Egan D A, Schrier M, Mesman E, Mangiola A, et al. Regulation of the p27 (Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation[J]. *EMBO J*, 2007, 26: 3699-3708.
- [31] Fridman E, Dotan Z, Barshack I, David M B, Dov A, Tabak S, et al. Accurate molecular classification of renal tumors using microRNA expression[J]. *J Mol Diagn*, 2010, 12: 687-696.
- [32] Neves R, Scheel C, Weinhold S, Honisch E, Iwaniuk K M, Trompeter H I, et al. Role of DNA methylation in miR-200c/141 cluster silencing in invasive breast cancer cells[J]. *BMC Res Notes*, 2010, 3: 219.
- [33] Huang T H, Wu F, Loeb G B, Hsu R, Heidersbach A, Brincat A, et al. Up-regulation of miR-21 by HER2/neu signaling promotes cell invasion[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 18515-18524.
- [34] Zheng J, Xue H, Wang T, Jiang Y, Liu B, Li J, et al. miR-21 downregulates the tumor suppressor P12 (CDK2AP1) and stimulates cell proliferation and invasion[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112: 872-880.
- [35] Lin J, Horikawa Y, Tamboli P, Clague J, Wood C G, Wu X. Genetic variations in microRNA-related genes are associated with survival and recurrence in patients with renal cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31: 1805-1812.
- [36] Luthra R, Singh R R, Luthra M G, Li Y X, Hannah C, Romans A M, et al. MicroRNA-196a targets annexin A1: a microRNA-mediated mechanism of annexin A1 downregulation in cancers [J]. *Oncogene*, 2008, 27: 6667-6678.
- [37] Boren T, Xiong Y, Hakam A, Wenham R, Apte S, Wei Z, et al. MicroRNAs and their target messenger RNAs associated with endometrial carcinogenesis[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110: 206-215.
- [38] Kawanami D, Mahabeshwar G H, Lin Z, Atkins G B, Hamik A, Haldar S M. Kruppel-like factor 2 inhibits hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function in the endothelium[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 20522-20530.
- [39] Paliouras M, Borgono C, Diamandis E P. Human tissue kallikreins; the cancer biomarker family [J]. *Cancer Lett*, 2007, 249: 61-79.
- [40] White N M, Bui A, Mejia-Guerrero S, Chao J, Soosaipillai A, Youssef Y, et al. Dysregulation of kallikrein-related peptidases in renal cell carcinoma: potential targets of miRNAs[J]. *Biol Chem*, 2010, 391: 411-423.
- [41] Lu Y, Xiao J, Lin H, Bai Y, Luo X, Wang Z, et al. A single anti-microRNA antisense oligodeoxynucleotide (AMO) targeting multiple microRNAs offers an improved approach for microRNA interference[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37: e24.