

微小RNA与肿瘤发生发展的关系

王秀宏

作者单位:300120 天津市,天津市中医药研究院附属医院检验科

微小RNA(microRNA或miRNA)是近几年发现的一类长度约22个核苷酸的内在性非编码RNA,通过与靶mRNA互补结合,转录后水平调节靶基因的表达,是细胞内基因表达的调控机制之一。迄今为止,已在哺乳动物细胞中鉴定出800多种miRNA,它们在细胞生长、分化、增殖、凋亡及体内稳态等多种生理过程中发挥重要的调节作用^[1,2]。miRNA的异常表达与各种类型恶性肿瘤(包括血液恶性肿瘤)的发生密切相关,在不同类型肿瘤中有特征性的表达^[3]。约50%的miRNA定位于基因组与肿瘤相关的脆性位点(fragile site, FRA)上^[4],这些miRNA所起的作用类似于抑癌基因和癌基因。深入理解miRNA在肿瘤中的作用,对其早期诊断及建立有效的miRNA靶向治疗具有重要意义。本文就miRNA与肿瘤疾病发生发展的关系做一综述。

1 miRNA的生成及作用机制

目前人类miRNA的生物合成已得到较为详尽的阐述。首先,在细胞核中,miRNA基因被RNA聚合酶II或聚合酶I-II转录成较长的(100~1000个核苷酸)、含有5'7-甲基鸟苷帽及3'polyA尾的初级转录物(Pri-miRNA)^[5-7]。而后,Pri-miRNA被RnaseIII型核酸内切酶Drosha及其辅酶DGCR8加工成约70个核苷酸的茎环发卡结构前体(Pre-miRNA),由GTP依赖的转运蛋白-5运至细胞质中。细胞质中的前体被另一种RnaseIII型核酸内切酶Dicer及其辅助因子TRBP/PACT剪切掉环状结构形成约22个核苷酸的双链miRNA。其中的一条链在Argonautes蛋白引导下进入RNA诱导的沉默复合体(reticent complex, RISC),成为成熟miRNA,同时另一条链降解^[8-12]。

成熟miRNA通过与特异的靶mRNA 3'非翻译区(untranslated region, UTR)核酸序列互补结合,对靶基因产生调控。其作用方式有两种:靶向降解mRNA和抑制靶mRNA翻译,到底产生哪种作用主要取决于miRNA与靶mRNA的互补性^[13,14]。前者是靶向特异的miRNA分子与胞质中的核酸内切酶、解旋酶等一起构成RISC,对靶mRNA进行切割,发挥基因沉默效应,该机制要求miRNA与靶mRNA严格互补;后者即抑制翻译机制,是miRNA序列与mRNA 3'UTR序列结合,抑制核糖体功能,从而抑制相应mRNA的翻译过程^[14],该机制不需要严格互补,只要miRNA序列与靶向mRNA 3'UTR序列部分互补结合,就可发挥作用,这种方式不影响靶mRNA的稳定性,只影响蛋白表达水平。翻译抑制机制的存

在使一个miRNA可以调节多个靶基因,而一个靶基因也可受多种miRNA的调节,使调节机制更加复杂。在与靶基因识别过程中,miRNA 5'端2~8个核苷酸几乎无一例外的能与靶mRNA 3'UTR完全互补,在特异识别靶mRNA中起关键作用,被称为“种子序列”。虽然绝大部分研究显示miRNA主要介导基因沉默,但Vasudevan等^[15]的研究显示miRNA也可以促进翻译过程:在饥饿诱导的细胞周期G1捕获期间,miR-369-3和人工合成的miRNA模拟因子受体可以增强mRNA翻译,在其他细胞周期则抑制翻译。这一研究无疑拓宽了miRNA对蛋白表达的作用,同时也增加了miRNA应用的复杂性。有研究显示miRNA靶mRNA的抑制作用也可以是可逆的;另有研究显示miRNA还可去掉mRNA的poly-A尾从而加速靶向mRNA的降解,这同样不需要二者碱基的严格配对,并有可能产生“旁观者效应”,加速其他mRNA的降解^[16]。

2 miRNA在肿瘤中的异常表达

2.1 miRNA的分布 miRNA常位于恶性肿瘤相关基因区(cancer gene region, CAGR)或FRA,可能是与人类恶性肿瘤发生密切相关的一类基因。miRNA在人类基因组中并非随机分布,17号及19号染色体包含的miRNA明显多于其他染色体,而4号染色体上的miRNA数则较少^[17]。Calin等^[18]发现52.5%的miRNA位于CAGR或FRA,FRA常发生姐妹染色体交换、易位、缺失、扩增或与质粒、乳头状瘤病毒等肿瘤相关病毒整合,位于FRA的miRNA易受累及。CAGR包括最小杂合子缺失区(提示抑癌基因的存在)、最小扩增区(提示癌基因的存在)和位于癌基因及抑癌基因内或其附近的断裂点区。其中43%的miRNA位于最小杂合子缺失区及最小扩增区,在肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、白血病和淋巴瘤等多种肿瘤中均有报道。

2.2 miRNA作为癌基因或抑癌基因在急性白血病发病中的意义 一些miRNA通过表达水平的变化在转录后水平对癌基因及抑癌基因起调控作用,而另一些miRNA则可直接作为癌基因或抑癌基因,在肿瘤的发病中起重要作用。在急性白血病中也发现一些起癌基因或抑癌基因作用的miRNA,如miR-155、miR-17-5P、miR-20a、miR-106a、miR-221/miR-222、miR-181、miR-15a/16-1和let-7a等^[17]。

2.2.1 miR-155位于非编码B细胞整合基因区,在儿童Burkitt淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)及肺癌

和乳腺癌等实体瘤中表达上调。提示 miR-155 作为癌基因在多种肿瘤的发病中起重要作用, 且与 CLL 及肺癌预后相关。miR-155 过表达的转基因小鼠模型出现早期 B 细胞的多克隆增殖, 发生前体急性 B 细胞型淋巴瘤白血病^[18]。在急性髓细胞性白血病 (acute myelocytic leukemia, AML) 中发现 miR-155 在有 FLT3-ITD 突变患者中表达水平明显增高^[19]。

2.2.2 miR-17-92 基因簇位于染色体 13q31-32 的 cl3orf25 基因的第三个外显子区, 进化上相对保守, 包括 miR-17-5P、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-19-b-1 及 miR-92 编码基因^[20]。Fontana 等^[20]发现 miR-17-5P、miR-20a 和 miR-106a 与 AML1 mRNA 3' UTR 区结合, 调控 AML1 蛋白水平。miR-17-5P、miR-20a 和 miR-106a 表达水平增高可抑制 AML1 蛋白表达, 导致巨噬细胞集落刺激因子受体下调, 促进细胞增殖, 抑制单核细胞分化及成熟。而 AML1 蛋白通过与 miR-17-5P-92、106a-92 基因启动子区结合抑制 miRNA 基因转录, 负反馈调节 miRNA 表达。另一研究表明 miR-17-5P 和 miR-20a 可直接下调转录因子 E2F1 蛋白水平^[21]。原癌基因可诱导 E2F1 基因表达, 同时 E2F1 也可通过正反馈环诱导原癌基因表达。miR-17-5P 和 miR-20a 通过作用于 E2F1, 削弱该反馈机制, 从而抑制原癌基因诱导的细胞增殖, 此时 miR-17-5P 和 miR-20a 又具有抑癌基因的功能^[21]。

2.2.3 miR-221 和 miR-222 可作为肿瘤抑制因子下调 kit 癌基因的表达。在乳头状甲状腺癌中已得到证实^[22]。miR-221 和 miR-222 在乳头状甲状腺癌中较正常组织中明显增高, 通过与 kit mRNA 3' UTR 区结合抑制 kit 蛋白的表达^[22]。提高 miR-221、miR-222 表达水平可通过 kit 途径抑制红白血病细胞系生长^[23]。但 Isken 等^[24]对 50 例 AML 患者进行 miRNA 及 mRNA 表达分析中发现 miR-221 和 miR-222 表达明显升高, 与 kit mRNA 及蛋白表达水平无相关性, 提示在白血病中 miR-221 和 miR-222 可能通过其它途径调控白血病的发生。另有研究^[25]显示在一些肿瘤细胞系中, miR-221 和 miR-222 通过抑制抑癌基因 CDKN1B 的表达从而促进肿瘤细胞增殖。

2.2.4 在 CLL 中, miR-15a 和 miR-16-1 作为抑癌因子通过下调 Bcl-2 表达而促进细胞增殖^[26]。let-7 在肺癌、乳腺癌等实体瘤中通过转录后调控抑制 Ras 蛋白表达, 并与肺癌不良预后有关^[27]。在 ATRA 诱导过程中, 急性早幼粒细胞白血病患者及细胞系中 miR-15a、miR-15b、miR-16-1、let-7a-3、let-7c 及 let-7d 表达水平均升高^[28]。ATRA 诱导后 RAS 及 Bcl-2 的低表达分别与 let-7a 和 miR-15a/miR-16-1 的转录后调节有关, 提示 let-7a 和 miR-15a/miR-16-1 的抑癌因子作用^[28]。

3 miRNA 在肿瘤诊断和分型中的作用

迄今为止, 已有多个研究证实 miRNA 在不同类型的肿瘤中表达不同, 可应用于肿瘤的诊断及分型。Lu 等^[29]检测了 334 个样本中 217 种 miRNA 表达, 样本包括多种肿瘤组织及

正常组织, 发现在不同肿瘤中 miRNA 表达不同, 通过 miRNA 表达特征可进一步区分肿瘤的分子学亚型, 如 bcr-abl 阳性样本。另外, 在组织学无法准确诊断的 17 种恶性肿瘤中, 通过 miRNA 筛选可作出诊断, 较 mRNA 表达谱芯片更为准确。

由于 AML 及急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 的治疗方案及预后差别较大, 明确诊断 ALL 和 AML 对治疗方案的选择具有重要意义。虽然通过形态学、组化、免疫表型及分子遗传学等方法可准确鉴别 AML 及 ALL, 但开展这些试验需要较多的资源, 且单一的方法不能确诊。随着高通量 miRNA 芯片技术在急性白血病中的应用, 发现 miRNA 在 AML 及 ALL 中具有特征性表达, 可指导 AML 及 ALL 的诊断及分型。

一项对 54 例 AML 及 18 例 ALL 的大规模 miRNA 芯片筛选研究发现, 27 种 miRNA 在 AML 及 ALL 中表达水平有差异, 其中 miR-128a 和 miR-128b 在 ALL 中表达水平明显增高, let-7b 和 miR-223 表达水平降低^[30]。这四种 miRNA 中任意两种组合即可区分 AML 及 ALL, 准确度达 97%~99%^[30]。

另外两个研究表明 miR-181a 在 AML FAB 分型 M1、M2 中的表达水平较 M4、M5 高^[24,30]。miR-181a 在正常人骨髓 B 细胞、T 细胞、单核细胞和粒细胞中表达高^[30]。miR-181a 在 AML 中的表达特点提示其在白血病分型中具有一定价值。

根据 miRNA 表达水平的差异不仅可对 AML 进行分类, 还可预测 AML 细胞遗传学及分子异常, 如 t(8;21)、inv(16)、t(15;17)、NPM1 及 C/EBPα 突变等。几个已被证实为癌基因及抑癌基因的 miRNA 如 miR-155、miR-21、let-7 与 AML 亚型相关。Garzon 等^[19]也发现 miRNA 表达与一些细胞遗传学及分子异常如 t(11q23) 和 FLT3-ITD 突变有关。miR-181a 在 AML 伴多系增生不良的患者表达水平低, 而 miR-155 在 FLT3-ITD 突变者表达水平增高, 与该突变类型密切相关。两者表达水平均与白细胞计数及原始细胞数相关。miRNA 可区分 NPM1 突变阴性及阳性患者: 在 NPM1 突变阳性患者中 miR-10a、10b、let-7 和 miR-29 家族成员表达上调, 而其 miR-204 和 miR-128a 表达下调^[31]。但是与 Lu 等^[29]在其它肿瘤中发现不同, Debernardi 等^[32]发现在 AML 中根据 miRNA 表达特征预测分子突变不如 mRNA 准确。如果几个 miRNA 联合分析, 对 AML 分子突变如 NPM1、C/EBPα、FLT3-ITD 的预测准确度可与 mRNA 相当。

在 ALL 中 miRNA 表达研究较少。Zanette 等^[33]对 7 例 ALL 患者用 miRNA 芯片筛选, 发现 miR-128b、miR-204、miR-218、miR-331 及 miR-181b 在 ALL 中较正常人表达明显增高。

4 miRNA 的发展前景

近年来, miRNA 的研究呈现快速发展的态势, 其在许多生物学和疾病进程的新作用被相继发现。但是, 目前的研究

仍处于初级阶段, 大部分文献只是鉴定各种生物系统中的 miRNA, 真正全面描述这些分子功能的报道很少, 其原因主要有两点: 一是缺少对 miRNA 怎样发挥其功能的基本理解; 二是缺乏对 miRNA 作用的特定靶基因的一致性认识。目前 miRNA 的作用靶基因是通过其结构的互补性计算预测出来的, 只有个别靶基因是通过试验验证的。由于有不同的计算方法, 预测的特定 miRNA 的靶基因也不同。这个问题的解决也许可以通过在一个缺少内源性 miRNA 的系统 (例如 dicer 敲除模型) 中外源性地表达特定 miRNA, 在基因和蛋白水平上测定其差异来完成^[34, 35]。

尽管 miRNA 既可充当癌基因又可充当抑癌基因, 但研究发现^[36], miRNA 表达在大多数肿瘤中总体显示为减少。这种下调的机制还不清楚, 可能与 miRNA 生物合成过程的缺陷有关。例如, 肺癌中这种 Dicer 酶水平的下降与预后差有关。最近研究^[36, 37]发现当细胞株和小鼠的内源性 miRNA 沉默时, 细胞转化和致癌性将提高, 显示出 miRNA 在癌症中的抑癌作用。但是, 在很多其它类型的肿瘤中也发现有些 miRNA 高表达, 表现出原癌基因的特点 (如 miR-155 和 miR-17-92), 这些 miRNA 过度表达的机制似乎与特定的 miRNA 有关, 而且和恶性肿瘤有关 (如染色体扩增), 这使得某些基因在总体向下调节的情况下显得表达增高。这样, 恢复 miRNA 的功能有可能成为一个可行的肿瘤治疗方法。然而, 这样做由于增加了特定 miRNA 的致癌潜能, 有可能导致肿瘤的进一步恶化。

随着越来越多的 miRNA 在多种类型肿瘤中被鉴定, 有些 miRNA 高频地出现在各种状况中, 其作用已经很清楚。如 miR-21、miR-155、miR-221/222、miR-181 和 miR-17-92 簇与很多癌症有关, 包括多种实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤。这些不寻常的现象有可能说明这些 miRNA 在总体的恶性表型上起着基本作用。但是, 这并不能必然的说明这些 miRNA 在不同的癌症中有相同作用, 因为他们的多效性完全依赖于目标基因在特定肿瘤中的表达。通过研究多种类型肿瘤中的常见靶基因, 有可能鉴定出这些通用的致癌基因^[38, 39]。

据研究^[40, 41]报道, 分析 miRNA 表达水平对于癌症的诊断和预后判断有潜在意义。目前的技术已经可以检测血清或体液里 miRNA 的表达水平, 因此 miRNA 有望成为无创诊断癌症的方法。有几项研究还探索了以 miRNA 为基础的治疗方法, 用反义技术抑制特定的 miRNA, 在体外和体内试验研究中, 成功采用反义技术抑制了特定的 miRNA。最引人瞩目的是 Krutzfeldt 等^[42]给小鼠注射了改良过的 2'-O 甲基反义分子, 发现在除脑组织外的所有组织中有显著持久抑制特定 miRNA 的效果。另外, 抑制肝脏特异的 miR-122, 使血浆中胆固醇水平下降 40%。

总之, 随着对 miRNA 研究的深入, miRNA 可能成为一种

新的表观遗传调节者。越来越多的学者认识到, 中心法则对于基因表达如何真正在生物系统中发挥作用来讲实在是过于简化了, 包括 miRNA 在内的多种层次的调节在这个过程中同样发挥着不可忽视的作用。

miRNA 的表达水平常常与实际检测到的蛋白质水平不一致, 说明 miRNA 仅代表了一类微小调节的 RNA 分子, 对于其它目前我们还不知道的 RNA, 如微小非编码 RNA (tnRNA) 和小型调节 RNA (smRNA), 还有待进一步研究。约 98% 的人类转录产物是非蛋白编码的 RNA 分子, 这表明我们对于基因表达的理解还处在初级阶段。通过更细致地了解 miRNA, 将有利于进一步理解 miRNA 在生物发展中的作用, 并为我们利用 miRNA 进行临床诊断和治疗提供新的依据。

5 参考文献

- 1 Stefani G, Slack FJ. Small non-coding RNAs in animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9: 219-230.
- 2 Williams AE. Functional aspects of animal microRNAs. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65: 545-562.
- 3 Calin G, Croce C. MicroRNA-cancer connection: the beginning of a new tale. *Cancer Res*, 2006, 66: 7390-7394.
- 4 Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 2999-3004.
- 5 Cai X, Hagedorn CH, Cullen BR. Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs. *RNA*, 2004, 10: 1957-1966.
- 6 Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*, 2004, 23: 4051-4060.
- 7 Borchert GM, Lanier W, Davidson BL. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. *Nat Struct Mol Biol*, 2006, 13: 1097-1011.
- 8 Zeng Y, Yi R, Cullen BR. Recognition and cleavage of primary microRNA precursors by the nuclear processing enzyme Drosha. *EMBO J*, 2005, 24: 138-148.
- 9 Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes Dev*, 2003, 17: 3011-3016.
- 10 Bohnsack MT, Czaplinski K, Gorlich D. Exportin 5 is a RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs. *RNA*, 2004, 10: 185-191.
- 11 Jiang F, Ye X, Liu X, et al. Dicer-1 and R3D1-L catalyze microRNA maturation in Drosophila. *Genes Dev*, 2005, 19: 1674-1679.
- 12 Sheng XH, Du LX. Progress on the research of microRNAs and its function in humans and animals. *Yi Chuan*, 2007, 29: 651-658.
- 13 Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116: 281-297.

- 14 Engels BM, Hutvagner G. Principles and effects of microRNA-mediated post-transcriptional gene regulation. *Oncogene*, 2006, 25: 6163-6169.
- 15 Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science*, 2007, 318: 1931-1934.
- 16 Wu L, Fan J, Belasco JG. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 4034-4039.
- 17 Fabbri M, Garzon R, Andreeff M, et al. MicroRNAs and noncoding RNAs in hematological malignancies: molecular, clinical and therapeutic implications. *Leukemia*, 2008, 22: 1095-1105.
- 18 Costinean S, Zanasi N, Pekarsky Y, et al. Pre-B cell proliferation and lymphoblastic leukemia/high-grade lymphoma in E(mu)-miR155 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 7024-7029.
- 19 Garzon R, Volinia S, Liu CG, et al. MicroRNA signatures associated with cytogenetics and prognosis in acute myeloid leukemia. *Blood*, 2008, 111: 3183-3189.
- 20 Fontana L, Pelosi E, Greco P, et al. MicroRNAs 17-5p-20a-106a control monocytopoiesis through AML1 targeting and M-CSF receptor upregulation. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 775-787.
- 21 Fabbri M, Ivan M, Cimmino A, et al. Regulatory mechanisms of microRNAs involvement in cancer. *Expert Opin Biol Ther*, 2007, 7: 1009-1019.
- 22 He H, Jazdzewski K, Li W, et al. The role of microRNA genes in papillary thyroid carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 19075-19080.
- 23 Felli N, Fontana L, Pelosi E, et al. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 18081-18086.
- 24 Isken F, Steffen B, Merk S, et al. Identification of acute myeloid leukaemia associated microRNA expression patterns. *Br J Haematol*, 2008, 140: 153-161.
- 25 Le Sage C, Nagel R, Egan DA, et al. Regulation of the p27 (Kip1) tumour suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation. *EMBO J*, 2007, 26: 3699-3708.
- 26 Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 13944-13949.
- 27 Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res*, 2004, 64: 3753-3756.
- 28 Garzon R, Pichiorri F, Palumbo T, et al. MicroRNA gene expression during retinoic acid-induced differentiation of human acute promyelocytic leukemia. *Oncogene*, 2007, 26: 4148-4157.
- 29 Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, 435: 834-838.
- 30 Mi S, Lu J, Sun M, et al. MicroRNA expression signatures accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 19971-19976.
- 31 Garzon R, Garofalo M, Martelli MP, et al. Distinctive microRNA signature of acute myeloid leukemia bearing cytoplasmic mutated nucleophosmin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 3945-3950.
- 32 Debernardi S, Skoulakis S, Molloy G, et al. MicroRNA miR-181a correlates with morphological sub-class of acute myeloid leukemia and the expression of its target genes in global genome-wide analysis. *Leukemia*, 2007, 21: 912-916.
- 33 Zanette DL, Rivadavia F, Molfetta GA, et al. miRNA expression profiles in chronic lymphocytic and acute lymphocytic leukemia. *Braz J Med Biol Res*, 2007, 40: 1435-1440.
- 34 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*, 2005, 120: 15-20.
- 35 Griffiths-Jones S, Grocock RJ, Van Dongen S, et al. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res*, 2006, 34: D140-D144.
- 36 Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, 435: 834-838.
- 37 Hammond SM. MicroRNAs as tumor suppressors. *Nat Genet*, 2007, 39: 582-583.
- 38 Volinia S, Calin GA, Liu CG, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 2257-2261.
- 39 Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA*, 2007, 297: 1901-1908.
- 40 Barbarotto E, Calin GA. Potential therapeutic applications of miRNA-based technology in hematological malignancies. *Curr Pharm Des*, 2008, 14: 2040-2050.
- 41 Lawrie CH. MicroRNA expression in lymphoid malignancies: new hope for diagnosis and therapy. *J Cell Mol Med*, 2008, 12: 1432-1444.
- 42 Krutzfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al. Silencing of microRNAs in vivo with "antagomirs". *Nature*, 2005, 438: 685-689.

(收稿日期: 2010-05-28)

(本文编辑: 陈淑莲)