

MicroRNA-141 靶向致癌基因 Bmi-1 抑制胰腺癌细胞的增殖

吴康健, 吴假假, 曾 凯, 张晓辉, 魏 威, 许利剑*

南京医科大学第二附属医院普外科, 江苏 南京 210011

[摘要] **目的:**探讨 miR-141 调控胰腺癌细胞增殖的机制。**方法:**采用 qRT-PCR 检测正常胰腺细胞和 4 种胰腺癌细胞株中 miR-141 的表达。从 Gene Expression Omnibus 数据库(GEO)下载包含 36 例胰腺癌样本和 16 例正常样本的 GSE71533 miR-141 表达文件,分析 miR-141 在胰腺癌及癌旁的表达差异。Western blot 检测 Bmi-1 在正常胰腺细胞和 4 种胰腺癌细胞株中的表达。荧光素酶报告基因检测 miR-141 和 Bmi-1 之间的靶向关系。通过 CCK8、平板克隆形成检测 Bmi-1 和 miR-141 对胰腺癌细胞增殖能力的影响。**结果:**qRT-PCR 显示与正常胰腺细胞相比,miR-141 在胰腺癌细胞中表达下调;GSE71533 数据集分析结果也显示 miR-141 在胰腺癌组织中下调;Western blot 分析结果表明 Bmi-1 在胰腺癌细胞中高表达,双荧光素酶实验表明 miR-141 锚定在 Bmi-1 的 3'非编码区,下调 Bmi-1 可以抑制胰腺癌细胞的增殖;上调 miR-141 可以降低 Bmi-1 的蛋白质表达水平,从而抑制胰腺癌细胞中细胞增殖。**结论:**miR-141 通过靶向 Bmi-1 在胰腺癌中起抑制作用,在胰腺癌诊疗中具有潜在功能。

[关键词] miR-141; Bmi-1; 细胞增殖; 胰腺癌

[中图分类号] R735.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)07-950-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20180715

MicroRNA-141 suppresses proliferation in pancreatic cancer by targeting oncogene Bmi-1

Wu Kangjian, Wu Jiajia, Zeng Kai, Zhang Xiaohui, Wei Wei, Xu Lijian*

Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210011, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism of miR-141 regulating cell proliferation in pancreatic cancer. **Methods:** Expression of miR-141 in normal pancreas cell and four pancreatic cancer cell lines were detected by quantitative reverse transcription PCR (qRT-PCR). miR-141 expression file of GSE71533 which including 36 pancreatic cancer samples and 16 normal samples was downloaded from Gene Expression Omnibus (GEO) to analyze the expression of miR-141. Western blot was used to detect the expression of Bmi-1 in normal pancreatic cell and four pancreatic cancer cells. Luciferase reporter assay was performed to analyze the relationship between Bmi-1 and miR-141. The effects of miR-141 and Bmi-1 on cell proliferation was examined by CCK8 and colony formation assay, respectively. **Results:** The qRT-PCR results showed that miR-141 was significantly down-regulated in pancreatic cancer cells. miR-141 was down-regulated in pancreatic cancer tissues by analyzing the microarray of GSE71533. Western blot analysis results demonstrated that Bmi-1 was up-regulated in pancreatic cancer cells. The dual luciferase assay indicated that miR-141 was anchored at the 3'-untranslated region of Bmi-1. Down-regulation of Bmi-1 inhibited the proliferation of pancreatic cancer cells. Upregulating miR-141 decreased the protein level of Bmi-1, thus repressing cell proliferation in pancreatic cancer cell. **Conclusions:** miR-141 acts as a tumor-suppressor in pancreatic cancer by targeting Bmi-1. These findings revealed that miR-141's potential function in the treatment of pancreatic cancer.

[Key words] miR-141; Bmi-1; cell proliferation; pancreatic cancer

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(07):950-955]

[基金项目] 江苏省卫计委面上项目(H201409);江苏省“六大人才高峰”资助(WAW-008)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xulijian185@126.com

胰腺癌是世界上最致命和最具侵袭性的人类癌症之一,其5年存活率约为4%。由于早期转移、侵袭性表型和化疗耐药性,胰腺癌患者的预后仍然不可预测和不同意。对于中国男性来说,从2000—

2010年,胰腺癌的发病率逐年上升^[1]。因此,研究胰腺癌发生发展的分子机制有助于了解胰腺癌的发病机制,提供新的治疗靶点。

微小RNA(miRNA)是一类长度为20~24个核苷酸的内源性单链RNA,通过与靶标的3'非编码区(3'UTR)结合而引起mRNA降解或抑制mRNA翻译^[2-3]。miRNA在调节人类肿瘤生长、凋亡和转移中起重要作用^[4]。越来越多的证据表明,miRNA作为肿瘤抑制基因或癌基因发挥作用^[5-6]。miRNA-141(miR-141)是miR-200家族的成员。据报道,miR-141在子宫内膜腺癌和鼻咽癌中过表达^[7-8]。相反,它在结直肠癌、肾癌和前列腺癌中表达下调^[9-11]。这表明,miR-141在癌症进程中的功能是有争议的。

B细胞特异性莫洛尼鼠白血病病毒插入位点(Bmi-1)是转录抑制因子polycomb组的成员,作为与c-myc相关的致癌基因被发现,形成小鼠淋巴瘤^[12-13]。Bmi-1可能作为INK4a/ARF基因座的转录抑制因子调控细胞周期^[14]。Bmi-1可增强非小细胞肺癌、乳腺癌和卵巢癌等人类肿瘤的细胞生长侵袭以及不良预后^[15-17]。这提示Bmi-1可能在人类癌症中起到启动作用。Bmi-1作为miR-141的靶基因,与miR-141表达呈负相关。本研究是miR-141对胰腺癌细胞增殖的影响及其机制的初步探究。

1 材料和方法

1.1 材料

从Gene Expression Omnibus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)数据库下载包括36例胰腺癌组织和16例正常胰腺组织的数据集GSE71533。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染

选取人胰腺癌细胞株BxPc-3、ASPC-1、SW1990和PANC-1(上海博谷生物科技有限公司)和正常胰腺细胞HPDE6c7细胞(ATCC,美国)。细胞培养于含10%胎牛血清(Gibco公司,美国)的培养基RPMI-1640中(Gibco公司,美国),放置在37℃、5%CO₂饱和湿度的恒温培养箱中培养。

miR-141 mimic及miR-141 NC由上海吉玛制药技术有限公司提供,Bmi-1-siRNA及Bmi-1 NC、突变型和野生型Bmi-1-Luc由广州锐博生物科技公司提供。采用Lipfectamine 2000基因转染试剂盒(北京赛因百奥公司)按说明书进行转染。

1.2.2 Western blot法

每个样品以相同的蛋白量(30 μg)进行聚丙烯

酰胺凝胶电泳。电泳结束后,转至PVDF膜(Millipore公司,美国),95 V,3 h。待转膜完毕用5%脱脂奶粉室温封闭2 h,加一抗β-actin(1:1 000,北京博奥森)、Bmi-1兔单克隆抗体(1:1 000,Abcam公司,美国)。4℃,摇床孵育过夜。Tris-HCl缓冲液(TBST)洗涤10 min,3次,孵育二抗辣根过氧化物酶(HRP)标记的抗兔IgG,1:30 000稀释(Santa Cruz公司,美国),室温,摇床孵育1.5 h,TBST洗涤12 min,3次。化学发光成像系统(Bio-Rad公司,美国)曝光,Image J分析数据。

1.2.3 qRT-PCR

6孔板中细胞用TRIzol(Invitrogen公司,美国)提取RNA,随后用逆转录试剂盒(TaKaRa公司,日本)逆转录成cDNA。测定浓度后,取等量cDNA(1 μg),采用SYBR Green法(Roche公司,德国)行定量PCR分析。PCR在QuantStudio6 Flex仪器运行,在50℃条件下2 min,95℃10 min变性,经过40个循环扩增,每个循环包括95℃15 s,60℃1 min。引物序列如下:miR-141正义链:5'-CGCTAACACTGTCTGGTAAAG-3',反义链:5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'。U6正义链:5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3',反义链:5'-GGAACGCTT CACGAATTTG-3'。

1.2.4 细胞平板克隆实验

将转染后的细胞消化后接种于6孔板中,每孔约500个细胞,7~10 d后当出现肉眼可见的克隆时终止培养,吸去培养基,PBS洗3次,4%多聚甲醛固定15 min,PBS洗3次,0.1%结晶紫(南京碧云天公司)染色20 min,PBS洗3次,干燥、计数。

1.2.5 CCK-8检测细胞增殖

将转染后的细胞消化重悬,调整细胞密度为2×10⁴个/mL。在96孔板中接种细胞悬液100 μL/孔,每组设5个复孔。将培养板放在培养箱培养(37℃,5%CO₂)。每孔加入10 μL的CCK-8(南京碧云天公司)溶液,培养箱内孵育1~4 h。用酶标仪测定吸光度,连续测5 d。

1.2.6 双荧光素酶报告基因检测

将PANC-1细胞接种于24孔板,将突变型和野生型Bmi-1-Luc分别与miR-141 mimic或miR-141 NC共转染至细胞中,于24 h后加入Dual-Glo Luciferase Reagent,待室温反应10~15 min后,吸取100 μL细胞液按照荧光素酶报告试剂盒(Dual-Luciferase Reporter Assay System, Promega公司,美国)说明书,检测荧光素酶的活性。

1.3 统计学方法

采用SPSS21.0统计软件分析数据。数据均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本间比较采用*t*检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

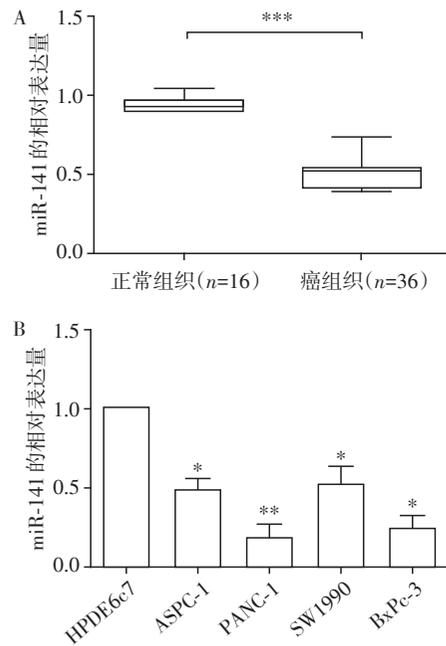
2 结果

2.1 miR-141在胰腺癌中表达下调

通过对GSE71533数据集的分析,显示了胰腺癌样品与正常组织相比miR-141的表达下调,lgFC为1.5($P < 0.001$,图1A)。与HPDE6c7细胞相比,4种人胰腺癌细胞系(ASPC-1、BxPC-3、PANC-1和SW1990)中miR-141的表达显著降低(图1B)。这些结果表明与正常组织和细胞相比,在胰腺癌组织和细胞系中miR-141低表达。

2.2 Bmi-1是miR-141的直接靶基因

使用预测工具miRanda寻找miR-141的作用靶点。在预测到的多个不同靶点中,Bmi-1因其致癌作用而被关注。据报道Bmi-1可促进肺癌、乳腺癌和白血病等肿瘤细胞的增殖^[18-20]。通过Western blot检测HPDE6c7细胞以及4种胰腺癌细胞系(ASPC-1、BxPC-3、PANC-1和SW1990)中Bmi-1的表达(图2A),证实了Bmi-1在胰腺癌细胞中高表达。综合图1的结果表明,胰腺癌细胞系中miR-141与Bmi-1的表达水平呈负相关。为明确miR-141与Bmi-1是否有直接作用,本研究依据预测的结合位点(图2B)构建了突变型和野生型Bmi-1-Luc,分别与miR-141 mimic或miR-141 NC共转染至PANC-1细胞并观察荧光素酶的活性。结果发现,野生型组转染miR-141 mimic后荧光素酶的活性水平与转染miR-141 NC相比显著下降,而突变型组荧光素酶活性并无明显变化($P < 0.05$,图2C),此结果说明miR-141能直接作用于Bmi-1 mRNA的3'UTR而对其发挥调控



A: GSE71533数据集文件分析miR-141在癌组织和正常组织中的表达情况,两组比较,*** $P < 0.001$; B: RT-PCR检测与正常胰腺细胞HPDE6c7及各胰腺癌细胞系中miR-141的相对表达情况,与HPDE6c7细胞比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ ($n=3$)。

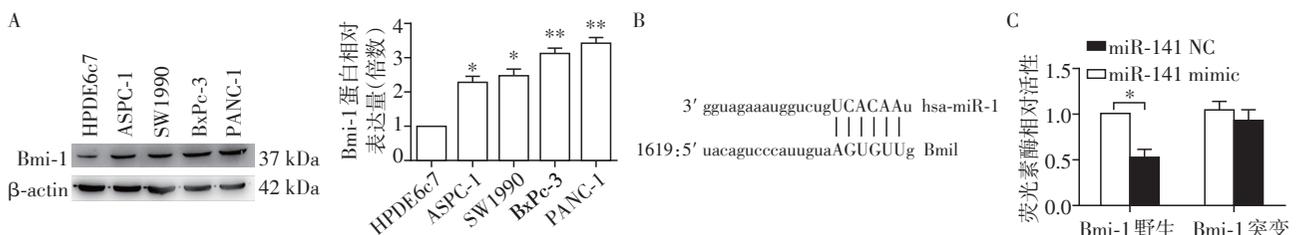
图1 miR-141在胰腺癌中表达下调

Figure 1 miR-141 is down-regulated in pancreatic cancer

作用,Bmi-1是miR-141的直接靶基因。由于Bmi-1在PANC-1细胞系表达量最高,后续实验在PANC-1细胞系中进行。

2.3 下调Bmi-1抑制胰腺癌细胞增殖

转染Bmi-1 siRNA及Bmi-1 NC至PANC-1细胞,通过Western blot确定Bmi-1干扰效果(图3A)。CCK8测定Bmi-1干扰对细胞增殖的影响。如图3B所示,与对照细胞相比,Bmi-1下调后显著抑制PANC-1细胞的生长。平板克隆形成分析显示与对照细胞相比,Bmi-1下调后的肿瘤细胞平板克隆形成的能力大大降低($P < 0.05$,图3C)。这些数据表



A: Western blot检测在正常胰腺细胞HPDE6c7细胞和各个胰腺癌细胞系中Bmi-1的表达情况及相对表达量,与HPDE6c7细胞比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ ($n=3$); B: 预测的miR-141与Bmi-1结合位点; C: 突变型和野生型Bmi-1-Luc转染后各组荧光素酶的相对活性,两组比较,* $P < 0.05$ ($n=3$)。

图2 Bmi-1是miR-141的直接靶基因

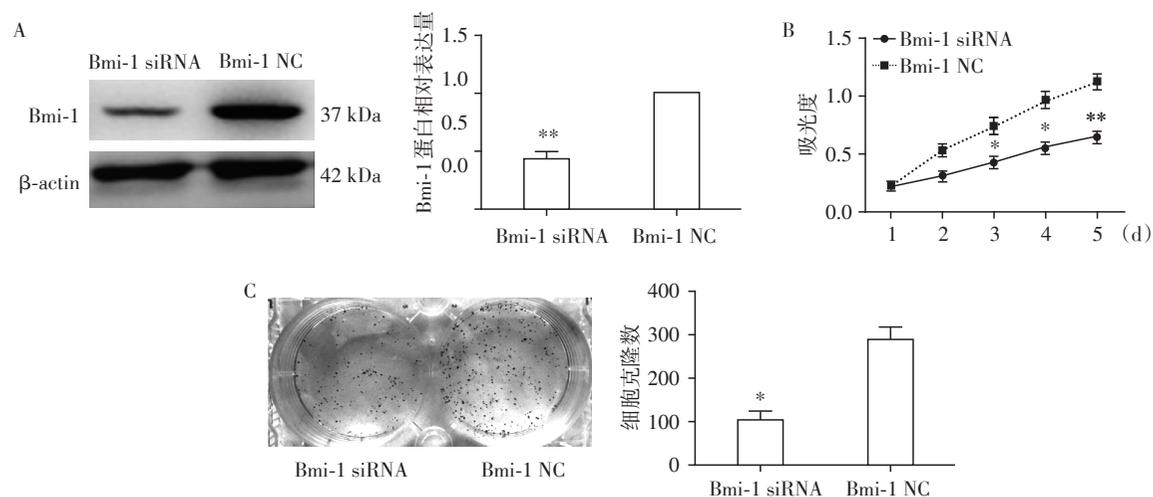
Figure 2 Bmi-1 is a direct regulatory target of miR-141

明,胰腺癌细胞中Bmi-1的表达降低显著抑制胰腺癌细胞的体外生长。

2.4 miR-141通过靶向Bmi-1调节胰腺癌细胞增殖

为了研究miR-141是否通过Bmi-1调节胰腺癌细胞的功能,用miR-141 mimic或miR-141 NC转染PANC-1细胞,Western blot测定Bmi-1的表达水平。

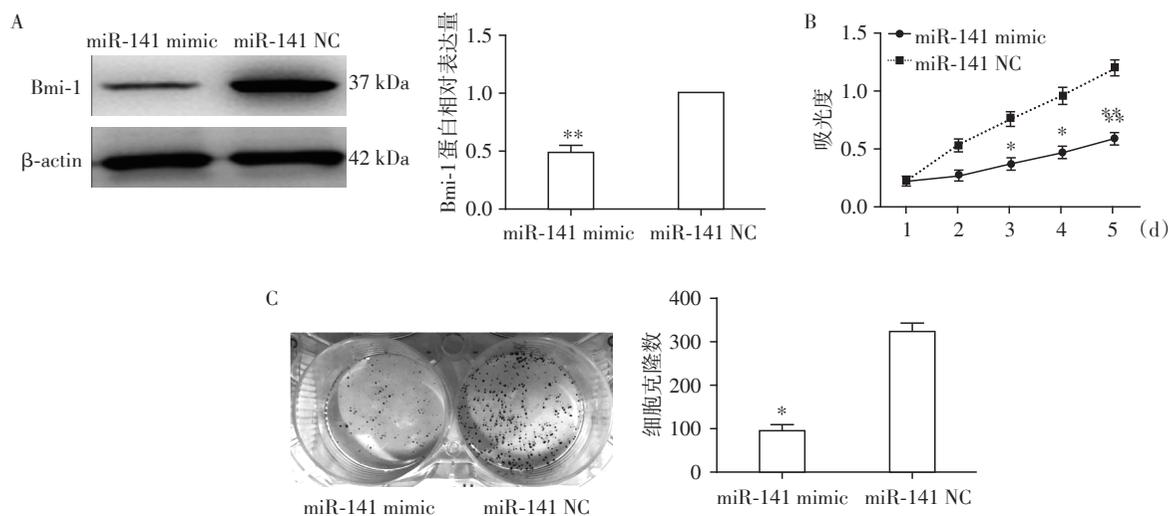
与miR-141 NC转染细胞相比,miR-141 mimic转染细胞中Bmi-1的蛋白表达水平明显降低(图4A),进一步证明了miR-141对Bmi-1的靶向抑制作用。CCK8和平板克隆形成实验显示,过表达miR-141后,PANC-1细胞的增殖受到抑制($P < 0.05$,图4B、C)。提示miR-141可能通过靶向Bmi-1而抑制胰腺



A: Western blot 检测 Bmi-1 siRNA 的干扰效果; B: 转染 siRNA 后细胞增殖能力受到抑制; C: 转染 siRNA 后细胞的克隆形成能力降低。与 Bmi-1 NC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ ($n=3$)。

图3 下调Bmi-1抑制胰腺癌细胞增殖

Figure 3 Down-regulation of Bmi-1 inhibits cell proliferation in pancreatic cancer cell



A: Western blot 检测过表达 miR-141 后 Bmi-1 的蛋白水平; B: 转染 miR-141 mimic 后细胞增殖能力受到抑制; C: 转染 miR-141 mimic 后细胞的克隆形成能力降低。与 miR-141 NC 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ ($n=3$)。

图4 miR-141下调Bmi-1的表达且抑制胰腺癌细胞的增殖

Figure 4 miR-141 down-regulates the expression of Bmi-1 and inhibits the proliferation in pancreatic cancer cells

癌细胞的增殖能力。

3 讨论

目前迫切需要开发新的预测和预后指标,以帮

助优化和个性化治疗,从而降低胰腺癌的病死率。miRNA在转录后水平通过抑制或者破坏目的基因mRNA来调节基因表达^[21],这充分表明miRNA在抑制或逆转肿瘤的病理学和病理生理过程中的巨大

潜力和前景。现在已经有越来越多的证据表明,许多miRNA直接参与了众多肿瘤的发病过程^[22]。例如,Zuo等^[23]发现miR-337-3p通过靶向JAK2抑制肝癌的增殖和侵袭。MiR-194可通过抑制上皮-间质转化(EMT)抑制结直肠癌转移^[24]。因此,应该筛选和鉴定更具体的miRNA来改善癌症患者的治疗。

已有许多miRNA被发现在胰腺癌中异常表达。Chen等^[25]发现在人胰腺癌组织中miR-217水平显著降低,并且miR-217可以在胰腺癌中起肿瘤抑制剂的作用。Long等^[26]表明miR-92b可能通过靶向Gabra3来抑制胰腺癌细胞的增殖和侵袭。

miR-141因其在许多癌症中的重要作用而受到关注^[27-28]。miR-141可抑制结直肠癌细胞增殖和治疗耐药性^[9]。而在肾癌中,miR-141可能是一个重要的肿瘤抑制基因^[10]。Liu等^[11]发现miR-141通过靶向包括EZH2、CD44和Rho GTP酶的前转基因的队列来抑制前列腺癌细胞生长和转移。然而,miR-141在胰腺癌中的确切作用尚未被充分阐明。本研究通过对GSE71533数据集的分析以及RT-PCR的结果均表明miR-141在胰腺癌中表达下调,符合之前的报道。因此,假设miR-141可能在胰腺细胞中起肿瘤抑制剂的作用。

miRNA调控着人类大约30%的基因,几乎存在于人类大部分的恶性肿瘤中。其大多数通过与下游靶基因的3' UTR的靶向结合来发挥作用。为了研究miR-141的特定调控网络及潜在机制,筛选了几个潜在的靶基因并评估它们之间的相互关系。其中,Bmi-1是转录抑制因子polycomb组的成员,是细胞增殖和细胞衰老的基本调节因子^[29-30]。它还调节诸多致癌表型,如癌细胞的侵袭、迁移和转移^[31-33]。当上调Bmi-1时,可增强非小细胞肺癌、乳腺癌和卵巢癌等几种人类肿瘤细胞的侵袭能力^[18-20],表明其在致癌过程中起关键作用。尽管如此,Bmi-1在胰腺癌中的功能及其调节机制尚不清晰。本研究探讨了miR-141与Bmi-1的关系。首先Western blot检测结果表明Bmi-1在胰腺癌组织和细胞系中过度表达;siRNA下调Bmi-1的表达后可以抑制胰腺癌细胞的增殖能力。随后通过靶基因预测软件分析可能的结合位点,经荧光素酶报告实验验证了胰腺癌细胞中miR-141可以与Bmi-1的3' UTR结合。随后课题组构建了过表达miR-141的细胞模型,检测上调miR-141对Bmi-1的表达水平以及细胞增殖的影响。结果表明上调miR-141水平后,细胞

中Bmi-1的蛋白表达水平显著降低,癌细胞的增殖能力也受到了明显的抑制。

综上所述。本研究表明,miR-141在胰腺癌中表达下调,并且在胰腺癌中起着潜在的肿瘤抑制miRNA的作用。miR-141可以直接靶向致癌基因Bmi-1来抑制胰腺癌细胞的增殖。miR-141表达恢复可以提高基于miRNA治疗中的治疗效果。然后本研究也存在一些缺陷,miR-141/Bmi-1对胰腺癌细胞功能学影响的探索仅局限于增殖。下一步将搜集完善组织样本,通过免疫组化等实验进一步分析miR-141与临床病理资料之间的相关性,并更深层次地挖掘miR-141在胰腺癌中的生物学作用及其下游通路机制。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132
- [2] Brown M, Suryawanshi H, Hafner M, et al. Mammalian miRNA curation through next-generation sequencing [J]. *Front Genet*, 2013, 4: 145
- [3] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9): 597-610
- [4] Ambros V. microRNAs: tiny regulators with great potential [J]. *Cell*, 2001, 107(7): 823-826
- [5] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(9): 2999-3004
- [6] Zhang B, Pan X, Cobb GP, et al. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors [J]. *Dev Biol*, 2007, 302(1): 1-12
- [7] Snowdon J, Zhang X, Childs T, et al. The microRNA-200 family is upregulated in endometrial carcinoma [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e22828
- [8] Zhang L, Deng T, Li X, et al. microRNA-141 is involved in a nasopharyngeal carcinoma-related genes network [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(4): 559-566
- [9] Ye J, Wang Z, Zhao J, et al. MicroRNA-141 inhibits tumor growth and minimizes therapy resistance in colorectal cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(3): 1037-1042
- [10] Xu Y, Lv LN, Guo ZY, et al. Invasion and metastasis ability of renal cancer cell strains 786-0: under the influence of miR-141 [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2016, 30(2): 365-372
- [11] Liu C, Liu R, Zhang D, et al. MicroRNA-141 suppresses prostate cancer stem cells and metastasis by targeting a cohort of pro-metastasis genes [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14270

- [12] Haupt Y, Alexander WS, Barri G, et al. Novel zinc finger gene implicated as myc collaborator by retrovirally accelerated lymphomagenesis in E mu - myc transgenic mice [J]. *Cell*, 1991, 65(5): 753-763
- [13] Van Lohuizen M, Verbeek S, Scheijen B, et al. Identification of cooperating oncogenes in E mu - myc transgenic mice by provirus tagging [J]. *Cell*, 1991, 65(5): 737-752
- [14] Jung Y, Nolte JA. BMI1 regulation of self-renewal and multipotency in human mesenchymal stem cells [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2016, 11(2): 131-140
- [15] Zhang X, Tian T, Sun W, et al. Bmi-1 overexpression as an efficient prognostic marker in patients with nonsmall cell lung cancer [J]. *Medicine*, 2017, 96(26): e7346
- [16] Gong XF, Yu AL, Tang J, et al. MicroRNA-630 inhibits breast cancer progression by directly targeting BMI1 [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(2): 378-385
- [17] Zhao Q, Qian Q, Cao D, et al. Role of BMI1 in epithelial ovarian cancer: investigated via the CRISPR/Cas9 system and RNA sequencing [J]. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 31
- [18] Yong KJ, Basseres DS, Welner RS, et al. Targeted BMI1 inhibition impairs tumor growth in lung adenocarcinomas with low CEBPalpha expression [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(350): 350ra104
- [19] Srinivasan M, Bharali DJ, Sudha T, et al. Downregulation of Bmi1 in breast cancer stem cells suppresses tumor growth and proliferation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38731-38742
- [20] Zhang Y, Zhou SY, Yan HZ, et al. miR-203 inhibits proliferation and self-renewal of leukemia stem cells by targeting survivin and Bmi-1 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19995
- [21] Yonemori K, Kurahara H, Maemura K, et al. MicroRNA in pancreatic cancer [J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(1): 33-40
- [22] Sandiford OA, Moore CA, Du J, et al. Human aging and cancer: role of miRNA in tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1056: 137-152
- [23] Zuo XL, Chen ZQ, Wang JF, et al. miR-337-3p suppresses the proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells through targeting JAK2 [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(4): 662-674
- [24] Cai HK, Chen X, Tang YH, et al. MicroRNA-194 modulates epithelial-mesenchymal transition in human colorectal cancer metastasis [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1269-1278
- [25] Chen Q, Wang P, Fu Y, et al. MicroRNA-217 inhibits cell proliferation, invasion and migration by targeting Tpd5212 in human pancreatic adenocarcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(6): 3567-3573
- [26] Long M, Zhan M, Xu S, et al. miR-92b-3p acts as a tumor suppressor by targeting Gabra3 in pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 167
- [27] Feng J, Xue S, Pang Q, et al. miR-141-3p inhibits fibroblast proliferation and migration by targeting GAB1 in keloids [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2): 302-308
- [28] Li S, Zhu J, Li J, et al. MicroRNA-141 inhibits proliferation of gastric cardia adenocarcinoma by targeting MACC1 [J]. *Arch Med Sci*, 2018, 14(3): 588-596
- [29] Zang J, Hui L, Yang N, et al. Downregulation of miR-203a disinhibits Bmi1 and promotes growth and proliferation of keratinocytes in cholesteatoma [J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(5): 447-455
- [30] Dimri M, Carroll JD, Cho JH, et al. microRNA-141 regulates BMI1 expression and induces senescence in human diploid fibroblasts [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(22): 3537-3546
- [31] Datta S, Hoenerhoff MJ, Bommi P, et al. Bmi-1 cooperates with H-Ras to transform human mammary epithelial cells via dysregulation of multiple growth-regulatory pathways [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(21): 10286-10295
- [32] Dimri GP, Martinez JL, Jacobs JJ, et al. The Bmi-1 oncogene induces telomerase activity and immortalizes human mammary epithelial cells [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(16): 4736-4745
- [33] Kim RH, Lieberman MB, Lee R, et al. Bmi-1 extends the life span of normal human oral keratinocytes by inhibiting the TGF-beta signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(16): 2600-2608

[收稿日期] 2018-03-08