

结直肠癌与肿瘤能量代谢谷氨酰胺旁路途径调控进展研究

陈松耀, 陈创奇, 程吕佳, 于龙(中山大学附属第一医院胃肠外科中心、结直肠外科, 广东广州 510080)

【摘要】 Warburg 效应是大多数肿瘤细胞能量代谢主要途径。谷氨酰胺参与肿瘤细胞另一代谢方式, 不仅为其代谢提供氮源和碳源, 而且对肿瘤细胞氧化还原稳态、信号转导起重要作用。在肿瘤细胞的谷氨酰胺代谢调控中, 需要限速酶或关键酶的参与。近年研究表明, 多种因子在不同水平通过影响关键酶或限速酶来调控结直肠肿瘤细胞的谷氨酰胺代谢, 为结直肠癌的研究和临床治疗提供重要参考。

【关键词】 结直肠癌; 肿瘤能量代谢; 谷氨酰胺

Research progress in regulation of glutamine metabolism pathway in colorectal cancer CHEN Song-yao, CHEN Chuang-qi, CHENG Lv-jia, YU Long. Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong Province Guangzhou 510080, China

Corresponding author: CHEN Chuang-qi, Email: chenchqi@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Warburg effect is the main pathway of energy metabolism in most tumor cells. Glutamine take part in the another type of cancer energy metabolism by not only providing nitrogen and carbon sources for their metabolism, but also playing an important role in redox homeostasis and signal transduction of tumor cell. In energy metabolism regulation of cancer, rate-limiting enzyme and key enzymes are really indispensable. Recent studies have shown that many factors regulate the metabolism of glutamine in colorectal cancer cells by affecting key enzymes or rate-limiting enzymes at different levels, providing important references for the research and clinical treatment of colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal cancer; Energy metabolism of tumor; Glutamine

结直肠癌是一个影响全球的公众健康问题, 在导致肿瘤相关性死亡中排第 2 位。同时, 结直肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤, 其发病机制尚未完全明确。目前, 关于能量代谢的重构参与结直肠癌细胞恶性增殖得到越来越多证据支持, 有学者尝试利用肿瘤细胞能量代谢转变作为化学调控靶点^[1,2], 为结直肠癌的研究、早期诊断及治疗提供新的思路和方法。

1 肿瘤细胞的糖酵解途径

肿瘤细胞因具有异质性而其能量代谢不同于正常细胞。随着肿瘤生长微环境的改变, 其能量代谢的方式及特点随之改变。能量代谢的重构是恶性肿瘤重要特征之一^[3]。肿瘤细胞发生能量代谢重构的一个重要表现是糖酵解途径的改变, 肿瘤细胞在氧气充足的情况下仍倾向于糖酵

解, 藉由提升糖酵解途径 (glycolysis) 来补充其所需要的能量, 即通过糖酵解途径产生丙酮酸, 并最终转变成柠檬酸进入三羧酸循环产生 ATP, 这种现象被命名为“Warburg 效应”^[4]或“有氧糖酵解”。虽然糖酵解产能效率低, 但它能为肿瘤细胞代谢快速提供能量和物质。其次, 肿瘤细胞膜上的葡萄糖转运体能将细胞外的葡萄糖转运至细胞内, 再通过细胞内的己糖激酶、丙酮酸激酶, 磷酸果糖激酶等糖酵解的分解代谢, 产生丙酮酸及 ATP, 丙酮酸在缺氧区域与乳酸脱氢酶反应, 形成大量乳酸, 乳酸转运到细胞外, 形成局部酸性环境, 此微环境有利于肿瘤对周围组织的侵袭^[5]。最后, 有氧糖酵解还能激活磷酸戊糖途径导致还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 和谷胱甘肽 (GSH) 产量增加, 两者将有利于肿瘤细胞对抗氧化损伤。因此, 糖酵解在肿瘤细胞代谢供能中占较大比例^[6]。

2 肿瘤细胞的谷氨酰胺代谢途径

研究表明, “Warburg 效应” 或有氧氧化不足以维持有效的三羧酸循环, 肿瘤细胞往往还依赖增强的谷氨酰胺代

基金项目: 广东省科技计划项目 (2010B080701106, 2013B021800131), 广州市科技计划项目 (201604020003)

通信作者: 陈创奇, E-mail: chenchqi@mail.sysu.edu.cn

代谢途径^[7,8]。谷氨酰胺代谢在结直肠癌中发生的作用及谷氨酰胺代谢的调控机制中尚未明确。有学者已证明,晚期癌症患者血液中谷氨酰胺水平升高^[9]。肿瘤细胞对谷氨酰胺的消耗远远超过其他类型氨基酸——高水平的谷氨酰胺代谢途径^[10]。谷氨酰胺进入细胞后在谷氨酰胺酶(GLS)催化作用下分解为谷氨酸(Glutamate, Glu),后者可在谷氨酸半胱氨酸连接酶作用下转变为谷胱甘肽(GSH),或在线粒体内转变为底物 α -酮戊二酸(α -KG)参与三羧酸循环产生ATP。肿瘤细胞生长及增殖需要大量的能量维持,除了有氧化及糖酵解,还依赖谷氨酰胺代谢旁路途径满足其对能量的需要。肿瘤细胞的生长与增殖需要大量的核酸、蛋白质、脂类和能量,谷氨酰胺提供 γ -氨基氮参与嘌呤与嘧啶的合成,为核酸的合成提供氮源^[11];来源于谷氨酰胺的Glu通过转氨基作用合成多种非必需氨基酸(如丙氨酸、天冬氨酸);谷氨酰胺是肿瘤细胞代谢产生ATP和乳酸的重要前体,大量的谷氨酰胺优先为肿瘤细胞所摄取,运输到肿瘤细胞中促进细胞的增殖、生物合成和碳循环^[12],谷胱甘肽是细胞内氧自由基清除剂,降低肿瘤细胞内ROS水平,维持细胞内氧化还原的稳态^[13]及参与细胞内信号通路的转导。在谷氨酰胺代谢途径中,谷氨酰胺酶(glutaminase, GA or GLS)作为Glu分解代谢途径的关键酶和限速酶^[14],GLS的表达和活性水平与肿瘤的发生与发展密切相关^[15]。谷氨酰胺的分解代谢的第一步是由在细胞线粒体内的磷酸化激活的谷氨酰胺酶(phosphate-activated glutaminase, PAG)所催化^[16],磷酸化激活的谷氨酰胺酶(PAG)把谷氨酰胺分解成谷氨酸(Glu)和氨(NH₃),肿瘤细胞的生长依赖其中间代谢产物(谷氨酸、乳酸、脯氨酸、氨等)^[17]。GLS可以通过影响谷氨酰胺代谢来影响肿瘤的生长和增殖。Matsuno等证实了在肝细胞癌细胞中谷氨酰胺合成酶的活性仅有正常肝脏细胞1/3,但谷氨酰胺酶(GLS)的活性却增加了大约20倍^[18]。研究表明谷氨酰胺酶与多种肿瘤细胞的恶性增殖和正常细胞的生长速率密切相关^[19]。

3 谷氨酰胺的不同基因编码亚型及其调控机制

谷氨酰胺酶在不同哺乳动物的组织中均有所表达,主要存在于脑、肝脏、肾脏以及肠道等细胞内。在人体内主要有两种不同基因编码的亚型:肾型(K-type or GLS-1, KGA)和肝型(L-type or GLS-2, LGA)^[20,21]。前者主要分布于肾脏和其他大部分组织,后者主要分布于肝脏和脑组织。GLS-1的活性增加或高表达与GLS-2的活性降低或低表达都是肿瘤发生的重要因素。GLS的表达与活性调控分子机制也逐渐明确,在神经母细胞瘤中,N-myc能通过转录调控GLS-2^[22];神经细胞与通过下调GLS-2的泛素连接酶CDh1的水平上来上调其表达与阿尔兹海默症的发生密切相关^[23];抑制Sirt5的活性能增加GLS-1的琥珀酰化,进而降低其活性,抑制氨基酸的生成,诱导细胞自噬^[24]。与Amelio I等^[25]发现在肺腺癌细胞中,p73通过转录调控GLS-2的表达,促进谷氨酸转化,加快谷氨酰胺代谢,增加

谷胱甘肽的合成。McGivan等^[26]研究发现缓慢生长的结肠腺瘤细胞AA/C1和快速增殖的结肠癌细胞HT-29均高表达KGA和LGA两种亚型的mRNA。Northern blotting检测结果发现两种细胞株均表达多种谷氨酰胺酶亚型,但结肠癌细胞HT-29比结肠腺瘤细胞AA/C1在转录水平上具有更低的谷氨酰胺酶表达,而且在其他另外两种结肠腺瘤细胞株(BH/C1和SB10C)和两种结肠癌细胞株(JW/2和SW620)的谷氨酰胺酶表达的检测同样证实了这一点。因此,推测结肠癌肿瘤细胞的增殖速率和恶性程度与至少其中一种谷氨酰胺酶亚型的表达相关,且提示其机制可能是在转录后水平对其表达进行调控。

目前关于谷氨酰胺酶作为影响谷氨酰胺代谢靶点,其调控机制尚未完全阐明。近年来,myc基因的异位表达已被证明能增加谷氨酰胺酶和谷氨酰胺合成酶的表达促进谷氨酰胺代谢或谷氨酰胺的合成^[27-29]。myc基因可以促进线粒体谷氨酰胺代谢,进而促进肿瘤细胞对谷氨酰胺的依赖^[27]。c-myc癌性扩增后,会影响葡萄糖代谢,进而影响细胞分裂,具体而言,c-myc通过上调GLUT-1(glucose transporter 1,葡萄糖转运子1),HK2(hexokinase 2,己糖激酶2),PKM2(pyruvate kinase M2 isoform 2,丙酮酸激酶2),LDHA(lactate dehydrogenase A,乳酸脱氢酶A)等促进有氧酵解并促进核酸及氨基酸的代谢。在c-myc扩增的细胞中,生物合成过程对谷氨酰胺的需求也进一步增加。Maher EA^[30]等人发现人类胶质母细胞瘤中发现新的谷氨酰胺合成酶升高。最近研究发现c-myc在多种肿瘤细胞中通过microRNA作用于谷氨酰胺代谢途径,从而促进肿瘤细胞的生长和增殖^[31]。原癌基因c-myc表达c-myc蛋白是一种多功能蛋白,在生长控制、细胞周期进程和细胞转化中发挥作用,可直接调控涉及线粒体生物合成的葡萄糖代谢相关酶类及基因^[32,33]。癌基因c-myc在基因转录和细胞周期调节中起“分子开关”作用,在人类结肠癌细胞中呈过度表达^[34]。Lagerholm等^[35]研究发现结直肠癌组织中c-myc的表达明显增高,c-myc可能成为结直肠癌的标志物。Harnicarova等^[36]发现大约70%的结肠癌出现c-myc基因的过度表达。因此,推测在c-myc基因在结直肠癌发生机制中发挥重要作用。

早期研究证实了由于谷氨酰胺酶催化谷氨酰胺分解为谷氨酸,而后者进一步转化参与三羧酸循环,这一细胞代谢途径可能是c-myc过度表达使肿瘤细胞对于谷氨酰胺缺乏导致的凋亡更加敏感^[37]。Nicklin P^[38]等人已证明c-myc是通过直接激活谷氨酰胺转运蛋白sle1a5,SLC7A5/SLC3A2表达,进而促进谷氨酰胺摄取。在此基础上,Ping Gao等^[39]利用一种四环素抑制性的c-myc结构转染人类P-483B淋巴细胞,从而证实了c-myc原癌基因通过上调癌细胞中谷氨酰胺酶的表达水平影响了肿瘤细胞能量代谢。当谷氨酰胺酶表达下调时,可出现细胞氧耗减少,导致相关性ATP水平的下降以及谷胱甘肽水平下降,从而使活性氧ROS水平增高和细胞凋亡增加。在其他具有c-myc

原癌基因的人类 B 淋巴细胞 (CB33) 和前列腺癌细胞 PC 3 中同样发现了谷氨酰胺酶水平与 c-myc 基因表达水平相关。结果还显示 c-myc 能抑制癌细胞中 miR-23 a/b 水平,增加谷氨酰胺酶的表达,进而增强谷氨酰胺代谢。该研究还通过 CHIP 方法验证了 c-myc 能直接调节 miR-23a/b。Wang JB^[40]等发现白血病细胞通过上调 NF- κ B 家族成员 p65 来抑制 miR-23a 转录的表达,进而抑制 GLS-1 的表达。

MicroRNAs (miRNAs) 是一类近期在真核生物中发现的,对基因表达有调控功能的非编码小 RNA,在转录后水平调控基因的表达。研究发现,miRNAs 在细胞生长、分化等多个生物学过程中起着重要作用^[41],miRNAs 有助于肿瘤的发生和发展,且在正常组织和癌组织中有差异表达。Shibo Sun^[42]等人发现胃癌组织中 miR-155 表达下降,而通过实验上调其 miR-155 表达水平,胃癌细胞活力、增殖及黏附能力明显降低。许多研究显示,miRNAs 在结直肠癌的发生发展中起着重要的作用。但目前 miRNAs 和 c-myc 相互作用在结直肠癌发生发展中所起作用仍不明确。Hong Li^[43]等人通过分析 88 例结直肠癌与 10 例正常人的 microRNA 表达谱发现,实验组与对照组相比 microRNA 表达上调的有 let-7b、mir-1290 和 miR-126,表达下调的有 miR-16 和 mir-760。Michael 等^[44]发现,在表达 c-myc 基因的结肠癌组织中,miR-143 和 miR-145 的表达明显下调。Schepeler 等^[45]对 10 个正常黏膜组织和 49 个 II 期结肠癌细胞进行筛选,发现癌组织中 miR-145 表达较正常组织低,miR-320 和 miR-498 的表达可能与结直肠癌的复发有关。miR-1290 及其靶基因 myc 在 CRC 的发生发展中至关重要,在 miR-1290 表达上调的结肠癌细胞中,削弱了胞质分裂;过度的 miR-1290 激活 Wnt 信号通路;miR-1290 促进 c-myc 原癌基因的表达,进而促进肿瘤的发生发展^[46]。Liu M 等^[47]报告利用荧光素酶报告基因检测技术显示 miR-185 的表达显著抑制 RhoA 和 Cdc42 基因 3'UTR 高度保守序列的激活,进而降低结直肠癌细胞的增殖活性、侵袭性,使癌细胞停留在细胞周期 G1 期,促进细胞凋亡。

肿瘤细胞对能量代谢调控的自主性和谷氨酰胺的依赖性很大程度上来自于原癌基因的激活与抑癌基因的失活。在人结肠癌细胞系中可观察到 c-myc 基因的扩增,且存在多种 microRNA 的改变。国外许多项研究显示通过反义核酸技术或小分子化合物可抑制谷氨酰胺酶表达,进而干扰肿瘤细胞内谷氨酰胺代谢影响肿瘤细胞的生长和增殖。随着对不同肿瘤细胞能量代谢途径中致癌基因信号和组织微环境的深入了解,miRNA 被发现在多种表达 c-myc 基因肿瘤细胞中可增强谷氨酰胺代谢,从而促进肿瘤生长和增殖。因而,通过把肿瘤细胞的能量和癌基因联系起来,从一个全新的角度来研究结直肠癌的发生进展过程,无疑为结直肠癌的研究提供一个良好的策略。因此,c-myc 基因可能通过 microRNA 调控谷氨酰胺酶(GLS)-1 的表达,从而在增强结直肠癌细胞能量代谢中发挥重要的作

用,仍需进一步研究 microRNA 具体的调控机制对明确 c-myc 基因与结直肠癌细胞谷氨酰胺代谢途径关系,为阐明结直肠癌早期发生发展的分子机制提供实验依据,为结直肠癌的早期诊断、早期治疗和预防提供新思路和新方法。

参考文献

- [1] Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism[J]. Nat Rev Cancer, 2011,11(2):85-95.
- [2] Dang CV, Hamaker M, Sun P, et al. Therapeutic targeting of cancer cell metabolism[J]. J Mol Med, 2011, 89(3):205-212.
- [3] Yuneva M. Finding an "Achilles' heel" of cancer: the role of glucose and glutamine metabolism in the survival of transformed cells[J]. Cell Cycle, 2008, 7(14):2083-2089.
- [4] Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells [J]. Trends BiochemSci, 2016, 41 (3): 211-218.
- [5] Kianercy A, Veltri R, Pienta KJ, et al. Critical transitions in a game theoretic model of tumour metabolism[J]. Interface Focus, 2014, 4(4):20140014.
- [6] Pacini N, Borziani F, et al. Cancer stem cell theory and the warburg effect, two sides of the same coin [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(5):8893-8930.
- [7] Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MS. The role of high rates of glycolysis and glutamine utilization in rapidly dividing cells [J]. Biosci Rep, 1985, 5:393-400.
- [8] Medina MA, Sánchez-Jiménez F, Márquez J, et al. Relevance of glutamine metabolism to tumor cell growth [J]. Mol Cell Biochem, 1992, 113(1):1-15.
- [9] Lai H S, Lee J C, Lee P H, et al. Plasma free amino acid profile in cancer patients[J]. Semin Cancer Biol, 2005, 15 (4) : 267-276.
- [10] Shanware NP, Mullen AR, DeBerardinis RJ, et al. Glutamine: pleiotropic roles in tumor growth and stress resistance[J]. J Mol Med, 2011, 89(3):229-236.
- [11] Meng M, Chen S, Lao T, et al. Nitrogen anabolism underlies the importance of glutaminolysis in proliferating cells [J]. Cell Cycle, 2010, 9(19):3921-3932.
- [12] DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007,104:19345-19350.
- [13] DeBerardinis RJ, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer[J]. Oncogene, 2010, 29(3):313-324.
- [14] Lohmann R, Souba WW, Bode BP, et al. Rat liver endothelial cell glutamine transporter and glutaminase expression contrast with parenchymal cells [J]. Am J Physiol, 1999, 276 (3Pt1): G743-750.
- [15] Erickson JW, Cerione RA. Glutaminase: A hot spot for regulation of cancer cell metabolism [J]. Oncotarget, 2010, 1 (8): 734-740.

- [16] Häussinger, D., Sies, Helmut, *Glutamine Metabolism in Mammalian Tissues*; Springer-Verlag; Berlin.1984.p3840.
- [17] Matsumoto K, Yamazaki K, Matsumoto K, et al. JNK (c-Jun NH2 terminal kinase) and p38 during ischemia reperfusion injury in the small intestine [J]. *Transplantation*, 2006, 81 (9): 1325–1330.
- [18] Matsuno T, Goto I. Glutaminase and glutamine synthetase activities in human cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 1992; 52(5):1192–1194.
- [19] Souba WW. Glutamine and cancer [J]. *Ann Surg*, 1993, 218 (6):715–728.
- [20] Shapiro RA, Farrell L, Srinivasan M, et al. Isolation, characterization and in vitro expression of a cDNA that encodes the kidney isoenzyme of the mitochondrial glutaminase [J]. *J Biol Chem*, 1991, 266:18792–18796.
- [21] Chung-Bok MI, Vincent N, Jhala U, et al. Rat hepatic glutaminase: identification of the full coding sequence and characterization of a functional promoter[J]. *Biochem J*, 1997, 324:193–200.
- [22] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease [J]. *Nat Rev Genet*. 2011, 12(12):861–874.
- [23] Rouhi, A, et al. MiRNAs, epigenetics, and cancer [J]. *Mammalian Genome*, 2008,19(7–8): p.281–297.
- [24] Bartel, D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): p.281–297.
- [25] Amelio I, Markert EK, Rufini A, et al. p73 regulates serine biosynthesis in cancer [J]. *Oncogene*, 2014, 33 (42):5039–5046.
- [26] Turner A, McGivan JD. Glutaminase isoform expression in cell lines derived from human colorectal adenomas and carcinomas [J]. *Biochem J*, 2003, 370:403–408.
- [27] Wise DR, DeBerardinis RJ, Mancuso A, et al. Myc regulates a transcriptional program that stimulates mitochondrial glutaminolysis and leads to glutamine addiction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008,105(48):18782–18787.
- [28] Yuneva MO, Fan TW, Allen TD, et al. The metabolic profile of tumors depends on both the responsible genetic lesion and tissue type [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(2):157–170.
- [29] Bott AJ, Peng IC, Fan Y, et al. Oncogenic Myc Induces Expression of Glutamine Synthetase through Promoter Demethylation [J]. *Cell Metab*. 2015, 22(6):1068–1077.
- [30] Maher EA, Marin-Valencia I, Bachoo RM, et al. Metabolism of [U-13 C]glucose in human brain tumors in vivo [J]. *NMR Biomed*, 2012, 25(11):1234–1244.
- [31] O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression [J]. *Nature*, 2005, 435:839–843.
- [32] Kita K, Suzuki T, Ochi T. Down-regulation of glutaminase C in human hepatocarcinoma cell by diphenylarsinic acid, a degradation product of chemical warfare agents [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 220:262–270.
- [33] Eilers M, Eisenman RN. C-myc's broad reach [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(20):2755–2766.
- [34] Schmidt EV. The role of c-myc in regulation of translation initiation[J]. *Oncogene*, 2004, 23:3217–3219.
- [35] Lagerholm S, Lagerholm S, Dutta S, et al. Non-invasive detection of c-myc p64, c-myc p67 and c-erbB-2 in colorectal cancer [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40:1343–1350.
- [36] Harnicarova A, Kozubek S, Pachernik J, et al. Distinct nuclear arrangement of active and inactive c2 c-myc genes in control and differentiated colon carcinoma cells [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312:4019–4023.
- [37] Yuneva M, Zamboni N, Oefner P, et al. Deficiency in glutamine but not glucose induces C-MYC-dependent apoptosis in human cells [J]. *J Cell Biol*, 2007, 178:93–105.
- [38] Nicklin P, Bergman P, Zhang B, et al. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy [J]. *Cell*, 2009, 136:521–534.
- [39] Gao P, et al. c-myc suppression of miR-23 a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism [J]. *Nature*, 2009; 458(7239):762–765.
- [40] Wang JB, Erickson JW, Fuji R, et al. Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation [J]. *Cancer Cell*. 2010, 18(3):207–219.
- [41] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*. 2009, 136:215–233.
- [42] Sun S, Sun P, Wang C, et al. Downregulation of microRNA-155 accelerates cell growth and invasion by targeting c-myc in human gastric carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3): 951–956.
- [43] Li H, Zhang H, Lu G, et al. Mechanism analysis of colorectal cancer according to the microRNA expression profile [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4):2329–2336.
- [44] Michael MZ, O'Connor SM, van Holst Pellekaan NG, et al. Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia [J]. *Mol Cancer Res*, 2003, 1(12):882–891.
- [45] Schepeler T, Reinert JT, Ostefeld MS, et al. Diagnostic and prognostic microRNAs in stage II colon cancer [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15):6416–6424.
- [46] Wu J, Ji X, Zhu L, et al. Up-regulation of microRNA-1290 impairs cytokinesis and affects the reprogramming of colon cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 329:155–163.
- [47] Liu M, Lang N, Chen X, et al. miR-185 targets RhoA and Cdc42 expression and inhibits the proliferation potential of human colorectal cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, 301(2):151–160.