

MicroRNA在子宫肌瘤发病机制研究中的现状

刘 琴^{1,2} 徐明娟^{1*}

(¹上海第二军医大学附属长海医院, 上海 200433; ²上海市第七人民医院, 上海 200011)

摘要 微小RNA(microRNA, miRNA)是一类非编码单链小分子RNA, 参与调控细胞增殖、分化、凋亡及迁移等多种生理过程。最新研究发现, miRNA在子宫肌瘤发生发展中的细胞转化、组织重构、血管生成及炎症反应等方面均起着重要调控作用。这提示, miRNA不但可以作为探索子宫肌瘤发病机制的新途径, 而且可能成为子宫肌瘤诊断、治疗和预后判断的新靶点。该文就近年来miRNA在子宫肌瘤发病机制研究中的现状进行综述。

关键词 微小RNA; 子宫肌瘤; 发病机制; 诊断

Recent Progress of microRNA in the Pathogenesis of Human Uterine Leiomyomas

Liu Qin^{1,2}, Xu Mingjuan^{1*}

(¹Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; ²Shanghai 7th People's Hospital, Shanghai 200011, China)

Abstract MicroRNA (miRNA) is a small non-coding single strand RNA molecule. The functions of miRNA are broadly involved in cell proliferation, differentiation, apoptosis and migration. Recent findings indicated that miRNA also played an important role in the pathogenesis of human uterine leiomyomas, which includes cell transformation, tissue remodeling, angiogenesis and inflammation. It may be applied as not only a new way to explore the pathogenesis of human uterine leiomyomas, but also a new target for disease diagnosis, therapy and prognosis. In this review, the most newly progress of miRNA in the pathogenesis of human uterine leiomyomas will be summarized.

Keywords miRNA; human uterine leiomyomas; disease mechanism; diagnosis

子宫肌瘤(human uterine leiomyomas)是由子宫平滑肌组织增生而成、其间有少量纤维结缔组织、对雌孕激素敏感的良性肿瘤。其多发生于生育年龄妇女, 据报道, 在生育期妇女中发病率为30%~50%, 在50岁之前总的发病率高达70%~75%^[1]。子宫肌瘤病情轻者一般无症状, 病情严重者常可引起月经紊乱、经量过多及继发性贫血。增大的肌瘤可引起压迫症状, 如尿急、便秘、疼痛等, 还可能引起不孕、

流产。肌瘤的退行性变化也可引起急腹症、恶变等, 也是引起子宫全切术的首要病因, 严重威胁大众健康。解决这一问题的关键是探索其发病的细胞及分子机制。研究发现, 遗传因素、性激素及其受体、生长因子和细胞外基质在子宫肌瘤的形成与生长中起重要作用^[2]。但到目前为止, 子宫肌瘤确切的发病机制尚未完全明确。最新的研究发现, 一类被称为微小RNA(microRNA, miRNA)的非编码小RNA在肿

收稿日期: 2014-07-22 接受日期: 2014-09-03

长海医院“1255”学科建设计划(批准号: CH125510105)和上海卫生系统重大疾病联合攻关项目(批准号: 2013ZYJB0201)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-81870765, E-mail: 13636373419@163.com

Received: July 22, 2014 Accepted: September 3, 2014

This work was supported by Changhai Hospital “1255” Subject Construction Funding Project (Grant No.CH125510105) and Shanghai Health System Important Disease Joint Research Project (Grant No.2013ZYJB0201)

*Corresponding author. Tel: +86-21-81870765, E-mail: 13636373419@163.com

网络出版时间: 2014-12-25 09:55 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20141225.0955.002.html>

瘤发生中起着非常重要的调控作用^[3]。

miRNA是近年来发现的一类非编码单链小RNA分子,被认为是基因表达调控领域的重大突破^[4-5]。它们在不同物种间具有较高的保守性。自1993年在线虫中发现第一个miRNA以来,相继在烟草、果蝇、斑马鱼、小鼠和人类中发现了大量的miRNA。miRNA在细胞内以较长的前体形式转录,依次被Drosha-DGCR8酶、Dicer酶剪切后形成22 bp左右的成熟体形式,在RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)的帮助下,结合到靶基因miRNA的3'非翻译区,降解靶基因的mRNA或者抑制靶基因的翻译最终导致靶基因的沉默,是细胞内广泛存在的一种精细调节蛋白表达的转录后调控机制。更为重要的是,由于它和靶基因以不完全匹配的方式结合,因此,一个miRNA可以作用于多个靶基因,生物体内至少有30%的基因受到miRNA的调控^[6]。研究证实,miRNA已经广泛参与到包括神经系统疾病、免疫系统以及心血管系统疾病在内的人类多种重大疾病的发生以及细胞凋亡、增殖、分化及迁移等重要的细胞生理过程中^[7]。

最新的研究结果显示,miRNA在子宫肌瘤组织标本中的表达发生了显著的变化。早在2007年,Wang等^[8]对56例子宫肌瘤临床标本进行了miRNA芯片分析,发现在子宫肌瘤与匹配肌层中,超过45种miRNA的表达水平发生了显著的上调或者下调,其中上调最明显的包括let-7、miR-21、miR-23b、miR-29b和miR-197等。随后,Marsh等^[1]利用芯片对肌瘤中的miRNA表达水平进行了分析,发现46种miRNA异常表达,其中19种表达上调,27种表达下调,在此基础上进一步用荧光定量PCR证实,miR-21、miR-34a、miR-125b、miR-139和miR-323的表达发生变化。同年,Pan等^[9]发现,91种miRNA表达水平在肌瘤平滑肌细胞中有显著改变,通过定量PCR证实了包括miR-20a、miR-21、miR-23a、miR-23b、miR-26a、miR-18a、miR-206、miR-183和miR-142-5p在内的9个miRNA的表达发生变化。2012年,Boryana等^[10]通过高通量测序的方法发现,超过50种miRNAs在肌瘤中表达异常,表达下调明显的前五个分别是miR-363、miR-490、miR-137、miR-217和miR-4792,表达上调明显的是miR-21。这些miRNA及其靶基因大多参与细胞分化、凋亡、转录调控等

生物学行为,因而表明miRNA在子宫肌瘤的发生发展中起重要调控作用^[11]。一系列的细胞事件组成了子宫肌瘤发病的基本机理,分别包括细胞转化、组织重构、血管生成以及炎症反应等,本文将对以上事件中miRNA的作用分别作详细的综述。

1 miRNA对肌瘤细胞增殖及凋亡的调控作用

肌瘤发生过程中,平滑肌细胞的增殖和凋亡直接影响疾病的发生及发展。已有研究显示,在肌瘤细胞的增殖、凋亡及转化过程中,miRNA起着非常重要的调控作用^[3,12]。

1.1 miR-26a

研究发现,miR-26a在肌瘤中表达显著降低,它的靶基因*HMGAI*(high mobility group A1)和*HMG2*的表达水平在多种肿瘤组织中表达显著升高,两者具有负相关性。在甲状腺肿瘤细胞中过表达miR-26a能够抑制靶基因*HMGAI*和*HMG2*的表达水平,进而抑制肿瘤细胞的增殖^[13]。另外,有报道发现,*HMG2*在肌瘤细胞中还是另一个miRNA let-7的靶基因,而后者在肌瘤发病过程中有着非常重要的作用^[8]。在小鼠中过表达miR-26a,可增加肌酸激酶的活性,该酶在肌细胞生成时显著增加,可促进肌分化因子和肌细胞生成素的表达^[14]。

1.2 miR-27b

miR-27b位于人染色体9q22.1上,和miR-23b及miR-24成簇排列,它是另一个在肿瘤细胞中表达下调的miRNA,通过作用于靶基因*CYP11B1*从而调控雌激素代谢通路。在肌瘤细胞中,miR-27b的表达也被显著抑制^[8]。这提示,在肌瘤发生过程中,miR-27b可能通过调控雌激素代谢通路从而促进肌瘤细胞的增殖。

1.3 miR-27a

Myt-1是一个能够阻断细胞周期至G₂/M期的蛋白,而miR-27a能通过作用于Myt-1从而促进细胞周期及细胞增殖^[15]。但肌瘤样品中miR-27a的表达变化在不同的研究中结果并不一致,Marsh等^[1]发现,肌瘤中miR-27a表达上调;而Pan等^[9]发现,miR-27a在肌瘤组织中表达下降,这可能是受不同月经周期标本所影响。这提示,miR-27a可随月经周期不同而表达不同,从而调节肌瘤细胞的分裂周期而导致肌瘤的发生、发展。

1.4 let-7家族

报道显示, let-7家族多个成员在抑制细胞增殖方面起重要调节作用^[16]。肌瘤发生中 let-7家族成员表达异常, let-7通过结合到 *HMGA2* 转录产物的 3'UTR, 抑制该基因在细胞浆中的表达。肌瘤中 let-7表达下降, 解除了对 *HMGA2* mRNA 的抑制作用, 导致 *HMGA2* 蛋白表达显著上调, 这可能是肌瘤中 miRNA 通过调节多个靶基因的表达, 进而调节细胞周期所致^[17]。细胞肥大是子宫肌瘤发展中的一个环节, 包含 miR-21 和 miR-18b 在内的几个 miRNA 能够通过影响细胞肥大从而调控子宫肌瘤的进展。在小鼠心肌细胞中抑制 miR-21、miR-18b 的表达, 能够增加肌细胞中肌动蛋白的表达以及显著促进细胞肥大。另外, 还有包括 miR-199a、miR-199a*、miR-199b、miR-21 和 miR-214 在内的其他 miRNA 在肥大细胞中的表达均发生显著变化^[18]。

综上所述, miRNA 通过作用于细胞周期、细胞分化、细胞凋亡以及细胞肥大相关基因, 从而广泛参与到子宫肌瘤的发生发展中。

2 miRNA与肌瘤组织重构

对于纤维性疾病而言, 组织重构非常重要, 细胞外基质调节、黏附分子、蛋白酶的表达、肌纤维母细胞核型异常是这一过程的基本要素^[19-21]。平滑肌瘤中核心蛋白聚糖(decorin)、波形蛋白(vimentin)、细胞外基膜蛋白(fibulin)和纤调蛋白(fibromodulin)表达升高, 通过结合到 TGF- β , 控制 TGF- β 自分泌及旁分泌行为, 最终产生组织纤维化^[20,22-28]。在这些过程中, 有许多 miRNA 的参与。

2.1 miR-21

子宫肌瘤发生过程中, 纤维组织紊乱是一个显著的特征, miR-21 在平滑肌瘤组织及增生的血管平滑肌组织中低表达, 可能参与内膜损伤过程。研究发现, miR-21 的靶基因是 TGF- β 受体基因, miR-21 通过作用于 TGF- β 受体基因, 进而造成 TGF- β 信号通路中相关组分的表达异常, 包括细胞外基质、蛋白酶及其他相关基因, 这是导致子宫肌瘤纤维组织紊乱及新生内膜损伤的重要诱因^[29-31]。

2.2 miR-206、miR-1

miR-206、miR-1 是另外两个在肌细胞分化过程中表达下降的 miRNA, 它们的靶基因 *Cx43* 则表达上调, 对于肌细胞分化起着重要作用。在子宫肌瘤

发生过程中, 包括 *Cx43* 在内的多个间隙连接蛋白以及 miR-206 的表达都会受到卵巢激素的调控^[29]。另外, 几个肌肉特异性的 miRNA, 例如 miR-1、miR-206 和 miR-133a 受到不同的刺激条件而呈现不同的表达变化, 在骨骼肌受压时 miR-206 表达显著增加, miR-1 表达下调^[32]。

2.3 miR-17-92簇集

miR-17-92 簇集包括 miR-17-5p、miR-17-3p、miR-18a、miR-19a、miR-20a、miR-19b 以及 miR-92-1。miR-18a 和 miR-19a 分别作用于结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)和血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1), 介导了 TGF- β 引起的组织纤维化过程, 这说明 miR-18a 通过作用于组织纤维化基因调节组织纤维化过程。虽然 miR-18a 和 miR-19a 在子宫肌瘤及子宫平滑肌细胞中具有类似的表达, 但是通过作用于不同的靶基因对肌瘤发生中的组织重构起着关键的调控功能^[33]。

2.4 miR-29b

研究发现, miR-29b 在子宫肌瘤中表达下降。Wenan 等^[3]通过成年雌性卵巢去势的 NOD-scid IL2-R^{null} 小鼠建立肾包膜下异种移植瘤模型研究发现, 恢复肌瘤细胞中 miR-29b 的表达水平可抑制细胞外基质聚积和肿瘤的发展, 而敲除正常肌层细胞中的 miR-29b 可引起胶原蛋白的表达增加, 但并不会导致子宫肌瘤的发展, 这提示 miR-29b 下调对于肌瘤细胞的转化是重要的但不是必需的。在该模型中, 雌激素和孕激素可下调 miR-29b, 上调多种胶原蛋白的 mRNAs, 提示卵巢激素可能通过下调 miR-29b 而调节细胞外基质的产生, 促进肌瘤的发生发展。

2.5 miR-200c

Chuang 等^[34]通过对 76 例子宫肌瘤患者的研究发现, 子宫肌瘤组织中 miR-200c 表达明显下降。在平滑肌瘤细胞(leiomyoma smooth muscle cells, LSMCs)、子宫肌层平滑肌细胞(myometrial smooth muscle cells, MSMCs)和平滑肌肉瘤细胞(SKLM-S1)中发现, miR-200c 可抑制 ZEB1、ZEB2 的 mRNA 和蛋白水平, 增加 E-cadherin(CDH1)的表达和减少波形蛋白的表达及表型改变。进一步通过基因芯片分析验证发现, 在子宫肌瘤组织中基质金属蛋白酶组织抑制因子-2(tissue inhibitors of metalloproteinases-2, TIMP-2)和人衰老关键蛋白-5(Fibulin-5, *FBLN-5*)的 mRNA 表达水平减弱, 但蛋白质表达增强, 这在一

定程度上与激素治疗有关。鉴于ZEBs、VEGFA、FBLN5和TIMP2在细胞活动中的功能主要是促进组织纤维化和细胞转移、血管生成,因此可以推断,miR-200c在子宫肌瘤发生纤维化过程及血管新生中起重要作用。

3 miRNA与肿瘤血管生成

血管生成受许多因素影响,平滑肌瘤中表达一些有血管生成作用的因子,包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)、内皮素(endothelin)和肾上腺髓质素(adrenomedullin)^[35-39]。这些血管生成和抗血管新生因子在肌瘤生长中非常重要,miRNA中确定起调节血管生长因子表达作用的有let-7家族、miR-27b、miR-221、miR-222、miR-26a、miR-291、miR-15和miR-16^[40]。

3.1 miR-221、miR-222

miR-221、miR-222在内皮细胞中过表达,miR-221、miR-222能够显著降低干细胞因子受体(c-Kit)的表达,并通过阻止管腔形成和迁移来阻止血管新生^[41]。还可间接降低内皮细胞一氧化氮酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOs)的表达,此酶可促进内皮细胞的血管新生。在肌瘤样品中,虽然miR-221、miR-222也有一定量的表达,但是表达相对较低,提示miR-221、miR-222在血管新生机制中发挥一定的作用^[42]。

3.2 miR-15b、miR-16

在肌瘤中miR-15b、miR-16表达下降,其靶基因VEGF得以表达上调。VEGF是一种重要的促血管新生因子,可促进肌瘤中血管新生,因此提示,miR-15b、miR-16是一组参与肌瘤形成的关键miRNA。此外,缺氧条件下肌瘤中的miR-15b、miR-16的表达受到抑制,由此证明miR-15b、miR-16在血管新生和肌瘤生长过程中起着抑制作用^[42]。

3.3 miR-378

miR-378是另一个在肌瘤中表达下降的miRNA。在裸鼠皮下肿瘤形成的实验中,分别给小鼠注射过表达miR-378的癌细胞和对照癌细胞,结果发现,在注射过表达miR-378的癌细胞的小鼠中形成了更大的皮下肿瘤,并且肿瘤富含更粗大的血管,提示miR-378在血管生成中的作用明显^[43]。

4 miRNA与炎症反应

炎症反应和调节功能对于正常组织维持平衡非常重要,炎症过程的异常可导致包括组织纤维化在内的一系列相关疾病,包括IL-4、IL-6、IL-8、IL-13、IL-15、IL-17、TGF- β 、TNF- α 、MCP-1和GM-CSF在内的炎症介质及细胞因子均可诱导炎症反应导致组织纤维化^[44-46]。在子宫肌瘤组织及正常肌层组织均有表达的miRNAs,包括let-7、miR-17-5p、miR-20a、miR-106a、miR-125b、miR-146和miR-155,均被证实可通过作用于炎症反应因子而调控肌瘤的发生^[47-49]。

4.1 miR125b、miR-155

miR125b、miR-155在免疫细胞中的炎症反应至关重要,巨噬细胞接触到前炎性细胞因子(如TNF- α)后,miR125b、miR-155表达发生变化,巨噬细胞暴露于内毒素后,miR155表达升高,增加TNF- α 的产生。肌瘤中巨噬细胞、T-细胞和肥大细胞数量均比肌层细胞高,提示miR125b、miR-155调节肌瘤中炎症或免疫相关基因^[50-54]。

4.2 miR-17-5p、miR-20a、miR-106a

另一些miRNA,如miR-17-5p、miR-20a和miR-106a能够抑制单核细胞分化与成熟,它们通过作用于TGF- β 以及TGF- β 受体家族成员,从而广泛影响抗炎性细胞因子的分泌,进一步调控了细胞外基质以及黏附分子的表达,最终影响组织纤维化进程。miR-17-5p、miR-20a、miR-106a通过调控TGF- β 及其受体的表达,从而实现对蛋白酶、细胞外基质和黏附分子不能程度的调节,最终促成组织纤维化^[55-56]。

4.3 miR-181a

在成熟T细胞中,发现miR-181a表达显著增加,并且能够作用于抗凋亡蛋白,如BCL-2。在肌瘤样本及子宫平滑肌细胞中,miR-181a表达因受不同激素调节而呈现不同的表达模式^[56-57]。

4.4 miR-93、miR-106b

miR-93、miR-106b和宿主基因MCM7位于平滑肌瘤常见染色体重排区域chr7q22。在平滑肌瘤组织中,miR-93表达明显降低,而MCM7表达升高,基本不受种族及激素的影响。体外细胞株中miR-93、miR-106b可通过直接与3'端非翻译区作用抑制F3和IL8的表达,并可通过F3间接抑制IL8、CTGF和PAI-1的表达。上述作用在F3的RNAi实验以及组织因子Vlla激活F3的两个实验中得到进一步证实,表

明了miR-93、miR-106b在子宫肌瘤发生的炎症反应中起重要作用^[58]。

以上结果表明, 差异表达的miRNA能够通过促进炎症反应以及调节组织纤维化基因表达来增强肌瘤的纤维化过程。

5 展望

子宫肌瘤是生育期妇女多发的肿瘤, 也是引起子宫全切术的首要原因。子宫肌瘤的发病机制, 特别是肌瘤诱发因素, 尚未得到很好的阐明。近年来, 随着基因组学研究的广泛深入, 人们对肿瘤与miRNA的关系也有了新的认识。最新研究发现, miRNA与子宫肌瘤也有着密切的关系, 多种miRNA在子宫肌瘤组织中表达异常, 通过作用于不同的靶基因, miRNA在子宫肌瘤发生发展中起着重要的调控作用, 这提示miRNA不但可以作为探索子宫肌瘤发病机制的新途径, 而且可能成为子宫肌瘤诊断、预后判断和治疗的新靶点^[3]。随着对miRNA功能与机制的研究不断完善, 将发现更多与子宫肌瘤相关的miRNA, 也将促进miRNA在子宫肌瘤的诊断和治疗中的应用。

参考文献 (References)

- Marsh EE, Lin Z, Yin P, Milad M, Chakravarti D, Bulun SE. Differential expression of microRNA species in human uterine leiomyoma versus normal myometrium. *Fertil Steril* 2008; 89(6): 1771-6.
- Norian JM, Owen CM, Taboas J, Korecki C, Tuan R, Malik M, *et al.* Characterization of tissue biomechanics and mechanical signaling in uterine leiomyoma. *Matrix Biol* 2012; 31(1): 57-65.
- Qiang W, Liu Z, Serna VA, Druschitz SA, Liu Y, Espona-Fiedler M, *et al.* Down-regulation of miR-29b is essential for pathogenesis of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2014; 155(3): 663-9.
- Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature* 2012; 482(7385): 347-55.
- Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431(7006): 350-5.
- 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(1): 15-20.
- Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease. *Dev Cell* 2006; 11(4): 441-50.
- Wang T, Zhang X, Obijuru L, Laser J, Aris V, Lee P, *et al.* A micro-RNA signature associated with race, tumor size, and target gene activity in human uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46(4): 336-47.
- Pan Q, Luo X, Chegini N. Differential expression of microRNAs in myometrium and leiomyomas and regulation by ovarian steroids. *J Cell Mol Med* 2008; 12(1): 227-40.
- Georgieva B, Milev I, Minkov I, Dimitrova I, Bradford AP, Baev V. Characterization of the uterine leiomyoma microRNAome by deep sequencing. *Genomics* 2012; 99(5): 275-81.
- Karmon AE, Cardozo ER, Rueda BR, Styer AK. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: Does evidence support future strategies for clinical intervention? *Hum Reprod Update* 2014; 20(5): 670-87.
- Cirilo PD, Marchi FA, Barros Filho Mde C, Rocha RM, Domingues MA, Jurisica I, *et al.* An integrative genomic and transcriptomic analysis reveals potential targets associated with cell proliferation in uterine leiomyomas. *PLoS One* 2013; 8(3): e57901.
- Visone R, Pallante P, Vecchione A, Cirombella R, Ferracin M, Ferraro A, *et al.* Specific microRNAs are downregulated in human thyroid anaplastic carcinomas. *Oncogene* 2007; 26(54): 7590-5.
- Wong CF, Tellam RL. MicroRNA-26a targets the histone methyltransferase enhancer of zeste homolog 2 during myogenesis. *J Biol Chem* 2008; 283(15): 9836-43.
- Mertens-Talcott SU, Chintharlapalli S, Li X, Safe S. The oncogenic microRNA-27a targets genes that regulate specificity protein transcription factors and the G₂-M checkpoint in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67(22): 11001-11.
- Rehfeld F, Rohde AM, Nguyen DT, Wulczyn FG. Lin28 and let-7: Ancient milestones on the road from pluripotency to neurogenesis. *Cell Tissue Res* 2014; doi: 10.1007/s00441-014-1872-2.
- Klemke M, Meyer A, Hashemi Nezhad M, Belge G, Bartnitzke S, Bullerdick J. Loss of let-7 binding sites resulting from truncations of the 3' untranslated region of HMGA2 mRNA in uterine leiomyomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 196(2): 119-23.
- Sayed D, Hong C, Chen IY, Lypowy J, Abdellatif M. MicroRNAs play an essential role in the development of cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2007; 100(3): 416-24.
- Hagl C, Schafer KH, Hellwig I, Barrenschée M, Harde J, Holtmann M, *et al.* Expression and function of the transforming growth factor- β system in the human and rat enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25(7): 601-e464.
- Loeys BL, Mortier G, Dietz HC. Bone lessons from Marfan syndrome and related disorders: Fibrillin, TGF- β and BMP at the balance of too long and too short. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10 Suppl 2: 417-23.
- Wei Y, Zhi-Hong W, Gui-Xing Q, Bin Y, Jun C, Yi-Peng W. Extracellular signal-regulated kinase inhibition modulates rat annulus fibrosus cell response to interleukin-1. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38(17): E1075-81.
- Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Galli A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G. The myofibroblast: One function, multiple origins. *Am J Pathol* 2007; 170(6): 1807-16.
- Schmierer B, Hill CS. TGF β -SMAD signal transduction: Molecular specificity and functional flexibility. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(12): 970-82.
- Rahimi RA, Leof EB. TGF- β signaling: A tale of two responses. *J Cell Biochem* 2007; 102(3): 593-608.
- Leask A. Targeting the TGF β , endothelin-1 and CCN2 axis to combat fibrosis in scleroderma. *Cell Signal* 2008; 20(8): 1409-14.

- 26 ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGF β signaling in vascular development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(11): 857-69.
- 27 Ahn J, Yoon Y, Yeu Y, Lee H, Park S. Impact of TGF- β on breast cancer from a quantitative proteomic analysis. *Comput Biol Med* 2013; 43(12): 2096-102.
- 28 Finnson KW, Chi Y, Bou-Gharios G, Leask A, Philip A. TGF- β signaling in cartilage homeostasis and osteoarthritis. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 251-68.
- 29 Luo X, Ding L, Xu J, Chegini N. Gene expression profiling of leiomyoma and myometrial smooth muscle cells in response to transforming growth factor- β . *Endocrinology* 2005; 146(3): 1097-118.
- 30 Pan Q, Luo X, Chegini N. Genomic and proteomic profiling I: Leiomyomas in African Americans and Caucasians. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 34.
- 31 Luo X, Levens E, Williams RS, Chegini N. The expression of Abl interactor 2 in leiomyoma and myometrium and regulation by GnRH analogue and transforming growth factor- β . *Hum Reprod* 2006; 21(6): 1380-6.
- 32 McCarthy JJ, Esser KA. MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 102(1): 306-13.
- 33 Luo X, Ding L, Chegini N. CCNs, fibulin-1C and S100A4 expression in leiomyoma and myometrium: Inverse association with TGF- β and regulation by TGF- β in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells. *Mol Hum Reprod* 2006; 12(4): 245-56.
- 34 Chuang TD, Panda H, Luo X, Chegini N. miR-200c is aberrantly expressed in leiomyomas in an ethnic-dependent manner and targets ZEBs, VEGFA, TIMP2, and FBLN5. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19(4): 541-56.
- 35 Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004; 10(3): 207-20.
- 36 Jiang Y, Suo G, Sadarangani A, Cowan B, Wang JY. Expression profiling of protein tyrosine kinases and their ligand activators in leiomyoma uteri. *Syst Biol Reprod Med* 2010; 56(4): 318-26.
- 37 Edris B, Fletcher JA, West RB, van de Rijn M, Beck AH. Comparative gene expression profiling of benign and malignant lesions reveals candidate therapeutic compounds for leiomyosarcoma. *Sarcoma* 2012; 2012: 805614.
- 38 Navarro A, Yin P, Monsivais D, Lin SM, Du P, Wei JJ, *et al.* Genome-wide DNA methylation indicates silencing of tumor suppressor genes in uterine leiomyoma. *PLoS One* 2012; 7(3): e33284.
- 39 Maekawa R, Sato S, Yamagata Y, Asada H, Tamura I, Lee L, *et al.* Genome-wide DNA methylation analysis reveals a potential mechanism for the pathogenesis and development of uterine leiomyomas. *PLoS One* 2013; 8(6): e66632.
- 40 Collier HA, Forman JJ, Legesse-Miller A. "Myc'ed messages": Myc induces transcription of E2F1 while inhibiting its translation via a microRNA polycistron. *PLoS Genet* 2007; 3(8): e146.
- 41 Poliseno L, Tuccoli A, Mariani L, Evangelista M, Citti L, Woods K, *et al.* MicroRNAs modulate the angiogenic properties of HU-VECs. *Blood* 2006; 108(9): 3068-71.
- 42 Hua Z, Lv Q, Ye W, Wong CK, Cai G, Gu D, *et al.* MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia. *PLoS One* 2006; 1: e116.
- 43 Lee DY, Deng Z, Wang CH, Yang BB. MicroRNA-378 promotes cell survival, tumor growth, and angiogenesis by targeting SuFu and Fus-1 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(51): 20350-5.
- 44 Scadding G. Cytokine profiles in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14(5): 435.
- 45 Striz I, Brabcova E, Kolesar L, Sekerkova A. Cytokine networking of innate immunity cells: A potential target of therapy. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126(9): 593-612.
- 46 Xu XJ, Tang YM. Cytokine release syndrome in cancer immunotherapy with chimeric antigen receptor engineered T cells. *Cancer Lett* 2014; 343(2): 172-8.
- 47 Chen CZ, Lodish HF. MicroRNAs as regulators of mammalian hematopoiesis. *Semin Immunol* 2005; 17(2): 155-65.
- 48 Lodish HF, Zhou B, Liu G, Chen CZ. Micromanagement of the immune system by microRNAs. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(2): 120-30.
- 49 Li SC, Tang P, Lin WC. Intronic microRNA: Discovery and biological implications. *DNA Cell Biol* 2007; 26(4): 195-207.
- 50 O'Connell RM, Taganov KD, Boldin MP, Cheng G, Baltimore D. MicroRNA-155 is induced during the macrophage inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(5): 1604-9.
- 51 Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, *et al.* Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 2007; 316(5824): 608-11.
- 52 Costinean S, Zanesi N, Pekarsky Y, Tili E, Volinia S, Heerema N, *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(18): 7024-9.
- 53 Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Smith H, Ueno Y, Patel T. The MicroRNA let-7a modulates interleukin-6-dependent STAT-3 survival signaling in malignant human cholangiocytes. *J Biol Chem* 2007; 282(11): 8256-64.
- 54 Meng F, Wehbe-Janek H, Henson R, Smith H, Patel T. Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes. *Oncogene* 2008; 27(3): 378-86.
- 55 Martel KM, Ko AC, Christman GM, Stribley JM. Apoptosis in human uterine leiomyomas. *Semin Reprod Med* 2004; 22(2): 91-103.
- 56 Li QJ, Chau J, Ebert PJ, Sylvester G, Min H, Liu G, *et al.* miR-181a is an intrinsic modulator of T cell sensitivity and selection. *Cell* 2007; 129(1): 147-61.
- 57 Neilson JR, Zheng GX, Burge CB, Sharp PA. Dynamic regulation of miRNA expression in ordered stages of cellular development. *Genes Dev* 2007; 21(5): 578-89.
- 58 Chuang TD, Luo X, Panda H, Chegini N. miR-93/106b and their host gene, MCM7, are differentially expressed in leiomyomas and functionally target F3 and IL-8. *Mol Endocrinol* 2012; 26(6): 1028-42.