

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

小激活RNA (saRNA) 与恶性肿瘤的研究进展

孙雨沛, 胡火军, 李格, 黄益玲

引用本文:

孙雨沛, 胡火军, 李格, 等. 小激活RNA(saRNA)与恶性肿瘤的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(01): 52-55.

SUN Yupei, HU Huojun, LI Ge, et al. Research Advances of saRNA in Human Malignant Tumors[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2018, 45(01): 52-55.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0639>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

甲状腺癌RNA分子研究进展

Research Progress of RNA Molecules in Thyroid Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1031-1035 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0431>

环状RNA:肺癌的潜在生物标志物

Circular RNA: A Potential Biomarker for Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(07): 654-657 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1589>

缺氧相关的miRNA-210在肿瘤中的研究进展

Research Advance of Hypoxia-regulated miR-210 in Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(07): 500-504 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1457>

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3在肿瘤免疫中的研究进展

Advances of T cell Immunoglobulin Mucin-3 in Tumor Immunity

肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 701-705 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0233>

靶向FGFR4的抗肿瘤药物研究进展

Research Progress of FGFR4 Targeted Anti-tumor Drug

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 61-65 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.013>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0639

• 综述 •

小激活RNA (saRNA) 与恶性肿瘤的研究进展

孙雨沛¹, 胡火军², 李格¹, 黄益玲^{1,3}**Research Advances of saRNA in Human Malignant Tumors**SUN Yupei¹, HU Huojun², LI Ge¹, HUANG Yiling^{1,3}

1. Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2. Department of Neurosurgery, The First Clinical Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443003, China; 3. Department of Pathology, Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China
Corresponding Author: HUANG Yiling, E-mail: lotusyj@126.com

Abstract: In the regulation of gene expression, a series of non-coding RNA (ncRNA) play a wide role. RNA activation (RNAa) is a newly discovered model for RNA-regulated gene expression. The process is triggered by double-stranded RNA (dsRNA) molecules, resulting in de novo expression of the target genes at the transcriptional level by targeting the gene promoter region. These RNA molecules are termed as small activating RNAs (saRNA). The saRNA-induced gene expression can last relatively longer than siRNA-induced gene silencing, which provides a new idea and method for the treatment of cancer, metabolism and genetic diseases. Therefore, it represents a potential means in disease intervention. In this paper, we summarize the definition of saRNA, its characteristics of action and potential roles in tumor regulation and cure.

Key words: Small activating RNA(saRNA); Gene activation; Malignant tumors

摘要: 在基因的表达调控过程中, 一系列非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA) 发挥着广泛作用。RNA激活 (RNA activation, RNAa) 是近来发现的由小分子双链RNA (double-stranded RNA, dsRNA) 靶向作用于基因启动子区域在转录水平诱导基因表达的基因调节现象。具有激活功能的小dsRNA称之为小激活RNA (small activating RNA, saRNA)。与RNAi的沉默效果相比, RNAa的激活作用更为持久, 它为肿瘤、代谢及遗传性疾病的治疗提供了一个崭新的思路和方法, 将成为重要的分子生物学工具, 应用于实验研究和疾病的基因治疗当中。本文将从saRNA的发现、saRNA的特征及其在肿瘤调控和治疗中的潜在作用予以综述。

关键词: 小激活RNA; 基因激活; 恶性肿瘤

中图分类号: R730.2 **文献标识码:** A

0 引言

非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA) 在基因的表达调控过程中发挥着重要作用^[1], 小激活RNA (small activating RNA, saRNA) 是新近发现的能够靶向作用于基因启动子区域并在转录水平

诱导基因表达的小分子双链RNA, 可在疾病的靶向治疗中发挥重要作用。本文就saRNA的发现、特征及其在肿瘤中的作用作一综述。

1 saRNA的发现

RNA激活 (RNA activation, RNAa) 是由小分子双链RNA靶向作用于基因启动子区域, 在转录水平诱导基因表达的现象。而具有激活功能的小dsRNA被称之为小激活RNA。早在1969年, Britten等发现基因组非编码区转录出的RNA能够激活一大类基因的表达, 并提出激活RNA的概念, 但未获进一步证实。直到2006年, saRNA才被Li等^[2]正式发现并命名, Li等在应用靶向E-钙黏素基因启动子区的siRNA (dsEcad-302、dsEcad-215) 转染前列腺癌PC-3和DU-145时意外发现, 目的基因没有

收稿日期: 2017-06-07; 修回日期: 2017-09-13

基金项目: 湖北省自然科学基金面上项目 (2014CFB682), 2015年肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室开放基金 (2015KZL11), 宜昌市科技研究与开发项目 (A12301-49), 三峡大学科研启动基金 (KJ2013B054)

作者单位: 1. 443002 宜昌, 三峡大学医学院肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室; 2. 443003 宜昌, 三峡大学第一临床医学院神经外科; 3. 443002 宜昌, 三峡大学医学院病理学系

通信作者: 黄益玲, E-mail: lotusyj@126.com

作者简介: 孙雨沛 (1991-), 女, 硕士在读, 主要从事肿瘤病理的研究

发生预期的表达沉默，反而分别上调了14倍和3.8倍。之后，Janowski等^[3]将靶向孕酮受体（progesterone receptor, PR）基因的dsRNA转染乳腺癌T47D和MCF-7细胞，发现PR的表达与对照组相比上调了18倍。Huang等^[4]通过对非洲绿猴、大猩猩以及小鼠、大鼠的研究发现，saRNA在哺乳动物细胞中具有保守性，这项研究使建立动物模型并实施saRNA药物治疗的临床前实验成为了可能。Yin和Vasudevan等认为广义的saRNA并不是指单一结构的RNA，还包括Piwi-interacting RNA（piRNA）介导的后生效应^[5]及miRNA介导的转录激活^[6]。本文所指的saRNA为狭义的saRNA，长度通常为21 bp，是针对靶基因启动子区特定序列的人工合成化合物，常用转染的方法导入细胞内。

2 saRNA的特征

研究发现saRNA有如下特征：（1）saRNA的特异性与dsRNA的长度密切相关，其功能长度不超过30 bp，目前用于激活的saRNA通常为21 bp；Li等^[2]将具有激活作用的dsEcad-215截短至16 nt或延长至26 nt，结果发现截短或延长的dsRNA均不具备激活作用；（2）saRNA序列的5'端是其激活作用的关键因素：Li等^[2]将dsRNA中反义核酸链5'端替换掉5个碱基对后，E-cad和P21的激活作用完全丧失，而3'端和中部替换掉同样数目的碱基对后激活作用则无影响；（3）saRNA具有细胞特异性：dsEcad-215能上调PC-3和DU-145中Ecad的表达，而对HeLa细胞中Ecad的表达无激活作用；dsVEGF-706在HeLa细胞中能上调靶基因VEGF的表达，而在HEK293细胞中对其上调无作用；（4）saRNA具有序列特异性，例如同样是靶向启动子区域，Ting等^[7]设计的dsEcad-60、dsEcad-75、dscad-185能成功地实现目的基因沉默，而Li等^[2]设计的dsEcad-215和dsEcad-302则能有效激活基因表达；（5）对于saRNA而言，单纯的互补识别并不足以诱发激活，还需要dsRNA与基因间的相互作用，Janowski等^[3]发现PR11能够和PR8及PR12竞争同一位点而诱发不同的调节作用，PR11可通过改变启动子区结合蛋白的组成和空间定位，将干扰作用逆转为激活作用；（6）与siRNA相比，saRNA的激活作用具有较长的持续性：Li等^[2]转染dsEcad-215 13天后仍然能够检测到E-cad表达上调，Janowski等^[3]也发现了类似现象：PR11的激活作用能够持续10天甚至15天；（7）saRNA双链结构的完整性在小RNA诱导的基因激活中至关重要^[8]，陈弘^[8]设计针对抑癌

基因INTS6的saRNA并导入前列腺癌PC3，DU145细胞中都能够有效上调基因的表达，同时抑制肿瘤的增殖和运动能力。然而将saRNA拆为两条单链，直接转染单链RNA时，INTS6基因不能够被激活。

3 saRNA与肿瘤

研究显示，大多数肿瘤的发生都与抑癌基因失活或者表达降低有关，RNA激活可以通过激活特定的抑癌基因、细胞周期调节基因和细胞凋亡基因等发挥肿瘤治疗作用，已有的saRNA研究见表1。

表1 不同类型肿瘤中saRNA介导的基因表达

Table1 saRNA-related gene expression in different types of cancer

saRNA	Targeting site	Types of cancer
CDH1(E-cad)	dsE-cad-215 dsE-cad-302	Breast cancer ^[9] , Bladder cancer ^[10] , Prostate cancer ^[2]
CDKN1A (p21)	dsp21-322	Lung cancer ^[11] , Glioma ^[12] , Bladder cancer ^[13]
C/EBPα	ds C/EBPα-51	Liver cancer ^[14] , Pancreatic cancer ^[15]
Dpysl3	saV2-9(V2p-876/-858)	Prostate cancer ^[16]
HIC1	dsHIC1-2998	Breast cancer ^[17] , Gastric cancer ^[18]
KLF4	dsKLF4-496	Prostate cancer ^[19]
MALAT1	dsMALAT1-574	Nasopharyngeal carcinoma ^[20]
NKX3-1	dsNKX3-1-381	Prostate cancer ^[21]
NUMB	dsNUMB-298	Prostate cancer ^[22]
PAWR	dsPAWR-433	Prostate cancer ^[23]
PTEN	dsPTEN-1067	Lung cancer ^[24]
VEZT	dsVEZT-94	Gastric cancer ^[25]
WT1	dsWT1-319	Liver cancer ^[26]

3.1 saRNA与肺癌

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一，已位居我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第一位。Wei等^[11]用靶向p21启动子区域的saRNA（dsp21-322）转染非小细胞肺癌A549细胞，在mRNA与蛋白水平上均可检测到P21表达上调，dsp21-322可明显抑制A549细胞及其小鼠移植瘤的生长，还可提高A549细胞对顺铂的化疗敏感度。

Li等^[24]研究表明，将针对PTEN的dsPTEN-1067转染至肺癌H-157细胞后，PTEN在mRNA水平及蛋白水平的表达均显著上调，并可诱导肺癌细胞凋亡，抑制肿瘤细胞转移。这说明saRNA在H-157细胞中能通过激活PTEN的表达发挥其抑癌作用。

3.2 saRNA与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，在过去的20年中，乳腺癌的发病率呈持续增长的趋势。E-钙黏蛋白（E-cadherin, E-cad）表达缺失在

乳腺癌侵袭转移过程中发挥重要作用。Wei等^[9]实验发现特异性saRNA (dsEcad-215)可激活E-cad的表达,抑制乳腺癌细胞MDA-MB-453及MCF-7细胞增殖及集落形成,同时使肿瘤细胞停滞于G₂/M期。体内实验发现,dsEcad-215能明显抑制MDA-MB-453裸鼠移植瘤的生长。

Zhao等^[17]研究表明HIC-1的表达在乳腺癌组织中显著降低。在转染了dsHIC1-2998后,HIC-1在mRNA水平及蛋白水平的表达均显著上调,并可诱导乳腺癌细胞凋亡,抑制肿瘤细胞转移从而抑制肿瘤生长。

3.3 saRNA与前列腺癌

前列腺癌是老年男性的常见肿瘤,有关前列腺癌的saRNA的研究最为广泛。多项研究表明saRNA可靶向性激活抑癌基因,抑制肿瘤生长,为前列腺癌的基因治疗提供了新的思路和方法。Li等^[2]在应用靶向E-cad基因启动子区siRNA (dsEcad-302, dsEcad-215)转染前列腺癌PC-3和DU-145时意外发现Ecad-215分别上调了14倍和3.8倍,并显著抑制前列腺癌的生长。Wang等^[19]设计了针对转录因子KLF4的saRNA,实验发现dsKLF4-496明显抑制PC3、DU145等前列腺癌细胞增殖,并上调其下游的细胞周期相关基因p21、p27表达,诱导细胞周期阻滞。NKX3-1作为抑癌基因,参与调节细胞周期和细胞凋亡信号通路, Ren等^[21]研究发现靶向NKX3-1启动子区的saRNA dsNKX3-1-381能激活LNCaP、PC-3和DU145等前列腺癌细胞中NKX3-1的表达,抑制前列腺癌细胞的增殖,诱导前列腺癌细胞凋亡,并促进细胞发生G₀/G₁期停滞,体外动物实验也得到相同的结果。Li等^[16]设计靶向DPYSL3的saRNA,能有效上调DPYSL3的表达并在细胞和动物水平抑制前列腺癌的侵袭和转移。此外, Yang等^[23]研究也发现, saRNA能上调PAWR基因表达,诱导前列腺癌细胞凋亡,从而发挥其抑癌作用。

3.4 saRNA与胃癌

胃癌是全球常见的一种恶性肿瘤,居我国恶性肿瘤发病率的第二位,死亡率的第三位。癌高甲基化基因1 (hypermethylated in cancer 1, HIC1)是一种抑癌基因,因表观遗传甲基化修饰导致其在多种癌细胞和组织中表达沉默。Pan等^[18]研究表明, dsHIC1-2998激活HIC1表达上调后可诱导SGC-7901、BGC-823、MKN-28等胃癌细胞发生凋亡并阻滞于G₀期, saRNA还能有效抑制胃癌细胞迁移。黏着连接跨膜蛋白 (Vezatin VEZT)是新近发现的胃癌相关候选抑癌基因,发挥着类似E-cad

的作用,与肿瘤细胞分化、增殖、凋亡及免疫应答等过程密切相关。Xie等^[25]研究发现, dsVEZT-94能特异性激活VEZT的表达,并抑制胃癌细胞的生长、侵袭和迁移。小激活RNA上调抑癌基因的表达,可为抗胃癌治疗研究提供新的思路和途径。

3.5 saRNA与肝癌

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)是死亡率极高的恶性肿瘤之一。钠碘转运体 (NIS)是存在于甲状腺滤泡细胞基底膜上的一种跨膜糖蛋白,可用于介导¹³¹I放射治疗,是一种新的基因治疗靶点。然而,肝癌细胞中的NIS常低表达。Xia等^[27]设计了一个靶向NIS启动子序列的saRNA,将其转染人肝癌细胞HepG2及hep3b,发现saRNA能激活NIS的表达,抑制肝癌细胞的生长,细胞凋亡比例也明显增加。转录因子CCAAT/增强子结合蛋白 α (transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein α , C/EBP α)是肝功能的重要调节器,能抑制许多肝脏疾病。Zhao等^[14]使用saRNA激活C/EBP调后,与对照组相比,C/EBP不仅能减少肿瘤体积,还能改善血清肝功能标志物。目前saRNA疗法应用于肝癌治疗已进入临床试验阶段。此外, Qin等^[26]将靶向WT1的dsWT1-319通过脂质体转染人肝癌细胞系HepG2细胞中,发现WT1在mRNA和蛋白水平的表达均明显升高,并明显抑制HepG2细胞生长。这说明saRNA介导的WT1基因的高表达在肝癌的治疗中可能发挥着潜在的作用。

3.6 saRNA与胶质瘤

脑胶质瘤是最常见的中枢神经系统原发性肿瘤,具有侵袭性生长的特征。Dong等^[12]将靶向激活p21的saRNA转染胶质瘤SHG-44细胞,RT-PCR和Western blot法均检测到p21表达上调, dsP21-322能抑制SHG-44细胞增殖,促进SHG-44细胞凋亡,并使其阻滞在G₀/G₁期,具有明显的体外抗肿瘤效应。

4 前景及展望

saRNA激活基因表达的现象已在国际上被越来越多的研究证实。saRNA因其靶向特异性及作用的强效性,在肿瘤治疗方面有着传统基因治疗方法无可比拟的优势。目前有关saRNA的研究主要集中在细胞及动物水平激活抑癌基因的表达,通过抑制肿瘤生长、诱导凋亡、诱导细胞周期阻滞及抑制肿瘤细胞侵袭迁移发挥抗癌作用。关于saRNA的研究,尚有以下问题需进一步研究:(1) saRNA的作用机制,同siRNA相比, saRNA能引起截然不同的生物学效应。尽管有研究报道,可能和saRNA在靶启

动子中诱导核小体枯竭区域 (nucleosome-depleted region, NDR) 去除RNAP II 结合位点和转录起始位点 (TSS) 之间的核小体屏障有关^[28], 但其具体机制尚需进一步阐明, 从而尽可能提高saRNA设计的有效性。(2) 小分子RNA药物的稳定性及靶向输入肿瘤组织和肿瘤细胞的途径^[29], Wang等^[30]设计了一种能封装saRNA的肿瘤选择性载体: TSLPP-p21-SaRNA-322, 能抑制体外和原位鼠的结直肠癌生长。另外, 将纳米颗粒包裹saRNA与肿瘤特异性标志物的偶联分子有望提高肿瘤局部的药物浓度。除了利用saRNA激活抑癌基因治疗肿瘤性疾病外, 还可利用saRNA诱导干细胞定向分化, 或激活某一个功能性基因表达治疗遗传或代谢性疾病。随着科学家对saRNA作用机制的进一步认识及小分子RNA靶向导入技术的不断发展和完善, 小激活RNA有望成为治疗肿瘤、代谢及遗传性疾病的有力武器。

参考文献:

[1] Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs[J]. Nature, 2012, 482(7385): 339-46.
 [2] Li LC, Okino ST, Zhao H, et al. Small dsRNA induce transcriptional activation in human cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(46): 17337-42.
 [3] Janowski BA, Younger ST, Hardy DB, et al. Activating gene expression in mammalian cells with promoter-targeted duplex RNAs[J]. Nat Chem Biol, 2007, 3(3): 166-73.
 [4] Huang V, Qin Y, Wang J, et al. RNAa is conserved in mammalian cells[J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8848.
 [5] Yin H, Lin H. An epigenetic activation role of Piwi and a Piwi-associated piRNA in Drosophila melanogaster[J]. Nature, 2007, 450(7167): 304-8.
 [6] Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation[J]. Science, 2007, 318(5858): 1931-4.
 [7] Ting AH, Schuebel KE, Herman JG, et al. Short double-stranded RNA induces transcriptional gene silencing in human cancer cells in the absence of DNA methylation[J]. Nat Genet, 2005, 37(8): 906-10.
 [8] 陈弘. 小RNA诱导INTS6基因激活对去势抵抗性前列腺癌的作用及机制研究[D]. 浙江大学, 2013. [Cheng H. The role and mechanism study of small RNA induced INTS6 gene activation castration resistant prostate cancer[D]. Zhejiang Da Xue, 2013.]
 [9] Wei JX, Gao P, Han Y, et al. Double strand RNA-guided endogenous E-cadherin up-regulation induces the apoptosis and inhibits proliferation of breast carcinoma cells *in vitro*, and *in vivo*[J]. Cancer Sci, 2010, 101(8): 1790-6.
 [10] Mao Q, Li Y, Zheng X, et al. Up-regulation of E-cadherin by small activating RNA inhibits cell invasion and migration in 5637 human bladder cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 375(4): 566-70.
 [11] Wei J, Zhao J, Long M, et al. p21WAF1/CIP1 gene transcriptional activation exerts cell growth inhibition and enhances chemosensitivity to cisplatin in lung carcinoma cell[J]. BMC Cancer, 2010, 10(1): 632.
 [12] Dong Z, Dang Y, Chen Y. Small double-stranded RNA mediates the anti-cancer effects of p21WAF1/CIP1 transcriptional activation in a human glioma cell line[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(2): 324-30.

[13] Yang K, Zheng XY, Qin J, et al. Up-regulation of p21WAF1/Cip1 by saRNA induces G1-phase arrest and apoptosis in T24 human bladder cancer cells[J]. Cancer Letters, 2008, 265(2): 206-14.
 [14] Zhao X, Voutilainen J, Ghobrial S, et al. Treatment of Liver Cancer by C/EBPα saRNA[M]/RNA Activation. 1st ed. Springer Singapore, 2017, 983: 189-94.
 [15] Yoon S, Rossi JJ. Treatment of Pancreatic Cancer by Aptamer Conjugated C/EBPα-saRNA[M]/RNA Activation. 1st ed. Springer Singapore, 2017, 983: 173-88.
 [16] Li C, Jiang W, Hu Q, et al. Enhancing DPYSL3 gene expression via a promoter-targeted small activating RNA approach suppresses cancer cell motility and metastasis[J]. Oncotarget, 2016, 7(16): 22893-910.
 [17] Zhao F, Pan SL, Gu Y, et al. Small Activating RNA restores the activity of the tumor suppressor HIC-1 on breast cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86486.
 [18] Pan S, Wang Z, Chen Y, et al. Inactivation of tumor suppressor gene HIC1 in gastric cancer is reversed via small activating RNAs[J]. Gene, 2013, 527(1): 102-8.
 [19] Wang J, Place RF, Huang V, et al. Prognostic value and function of KLF4 in prostate cancer: RNAa and vector-mediated overexpression identify KLF4 as an inhibitor of tumor cell growth and migration[J]. Cancer Res, 2010, 70(24): 10182-91.
 [20] 谢林英, 胡志燕, 王晓燕, 等. 长非编码MALAT1基因在人鼻咽癌细胞株的表达及生物学意义[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(5): 692-7. [Xie LY, Hu ZY, Wang XY, et al. Expression of long noncoding RNA MALAT1 gene in human nasopharyngeal carcinoma cell lines and its biological significance[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2013, 33(5): 692-7.]
 [21] Ren S, Kang MR, Wang J, et al. Targeted induction of endogenous NKX3-1 by small activating RNA inhibits prostate tumor growth[J]. Prostate, 2013, 73(14): 1591-601.
 [22] 陈金彪, 颜醒愚. saRNA上调人前列腺癌PC-3细胞中Numb基因表达的研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(4): 439-41. [Chen JB, Yan XY. Up-regulation of Numb gene expression by saRNA in PC-3 human prostate cancer cells[J]. Chongqing Yi Xue, 2016, 45(4): 439-41.]
 [23] Yang K, Shen J, Chen SW, et al. Upregulation of PAWR by small activating RNAs induces cell apoptosis in human prostate cancer cells[J]. Oncol Rep, 2016, 35(4): 2487-93.
 [24] Li M, Peng Z, Ren W, et al. Small activating ribonucleic acid reverses tyrosine kinase inhibitor resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer by increasing the expression of phosphatase and tensin homolog[J]. Thorac Cancer, 2016, 7(4): 481-5.
 [25] Xie D, Shang L, Peng L, et al. Up-regulation of VEZT by small activating RNA inhibits the proliferation, invasion and migration of gastric cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(4): 542-8.
 [26] Qin Q, Lin YW, Zheng XY, et al. RNAa-mediated overexpression of WT1 induces apoptosis in HepG2 cells[J]. World J Surg Oncol, 2012, 10: 11.
 [27] Xia W, Li D, Wang G, et al. Small activating RNA upregulates NIS expression: promising potential for hepatocellular carcinoma endoradiotherapy[J]. Cancer Gene Ther, 2016, 23(10): 333-40.
 [28] Wang B, Hu Y. Promoter-Targeted Small Activating RNAs Alter Nucleosome Positioning[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 983: 53-61.
 [29] Pecot CV, Calin GA, Coleman RL, et al. RNA interference in the clinic: challenges and future directions[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(1): 59-67.
 [30] Wang LL, Feng CL, Zheng WS, et al. Tumor-selective lipopolyplex encapsulated small active RNA hampers colorectal cancer growth *in vitro* and in orthotopic murine[J]. Biomaterials, 2017, 141: 13-28.

[编辑: 安凤; 校对: 杨卉]