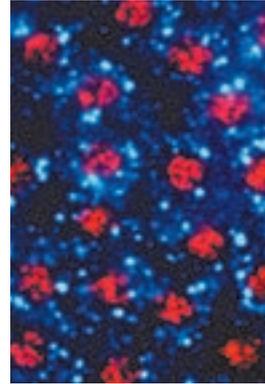


Micro-ARN : oncogènes et suppresseurs de tumeurs

Anne-Laure Finoux, Pascal Chartrand

Les micro-ARN représentent une découverte majeure dans le domaine de la régulation de l'expression des gènes. Ils participent à la régulation de l'expression de protéines en inhibant la traduction et/ou en induisant la dégradation de leurs ARNm correspondants. L'étude de leurs fonctions a révélé leur rôle dans la prolifération cellulaire et le développement chez les métazoaires. La recherche des altérations moléculaires en cause dans l'apparition de cancers a permis d'identifier ces molécules en tant que nouveaux acteurs de la transformation néoplasique. Ainsi, des micro-ARN présentant les caractéristiques d'oncogènes (*miR-17-92*) ou celles de suppresseur de tumeurs (*let-7*) ont été découverts ces dernières années. <



Département de Biochimie,
Université de Montréal,
2900, Édouard-Montpetit,
Montréal, Québec,
H3C 3J7 Canada.
p.chartrand@umontreal.ca

Les micro-ARN (miARN) sont de petits ARN non codants identifiés récemment comme des éléments clés de la régulation de l'expression des gènes. Depuis leur découverte chez le nématode *Caenorhabditis elegans* en 1993 [1], des études ont révélé, chez l'humain, la présence de plus de 500 miARN pouvant cibler potentiellement près de 30 % des ARNm humains [2]. Chez les plantes et les métazoaires [3], les miARN constituent une classe abondante de petits ARN de 18 à 24 nucléotides de longueur. Un miARN lie une ou plusieurs séquences précises dans la région 3'-UTR d'un ARNm cible et recrute ainsi le complexe RISC (*RNA-induced silencing complex*) vers cet ARNm (Figure 1). Il est admis que si la complémentarité entre le miARN et sa cible est parfaite, la protéine Ago2 - un composant du complexe RISC - clive l'ARNm, qui est alors dégradé par les enzymes des voies de dégradation. En revanche, si la complémentarité est imparfaite, une répression de la traduction de l'ARNm cible est généralement observée. Il existe cependant plusieurs cas pour lesquels une complémentarité imparfaite provoque une dégradation de l'ARNm cible, démontrant ainsi que cette règle n'est pas toujours respectée [4]. Une propriété supplémentaire des miARN est venue s'ajouter récemment à leur champ d'action. Deux études ont en effet proposé que certains miARN

sont également capables d'activer spécifiquement la traduction de leurs ARNm cibles [5, 6].

La découverte de ces petits ARN régulateurs a révolutionné l'étude des mécanismes biologiques liés au développement des organismes et aux maladies, notamment le cancer. En effet, jusqu'alors, les études se focalisaient essentiellement sur les gènes codant pour des protéines considérées comme étant les effecteurs uniques de la transformation cellulaire néoplasique. Depuis, de nombreuses études ont mis en évidence une corrélation entre la dérégulation de l'expression de certains miARN et certains cancers, pointant ainsi vers un nouveau type de molécule effectrice dans l'apparition et la progression des tumeurs.

Les micro-ARN et leur rôle dans les cancers

Les miARN participent à des étapes clés du développement des métazoaires ; cependant, leur dérégulation va de pair avec l'apparition et le développement de certains cancers. Ainsi, des études consacrées à mesurer l'expression des miARN ont révélé des altérations dans des échantillons cliniques de patients atteints de cancers [7]. La cartographie des gènes codant pour ces miARN a confirmé ces observations, en révélant qu'ils sont présents dans des régions chromosomiques amplifiées ou délétées dans les cellules tumorales [8]. Leur existence a également permis de comprendre pourquoi certaines de ces régions génomiques n'étaient

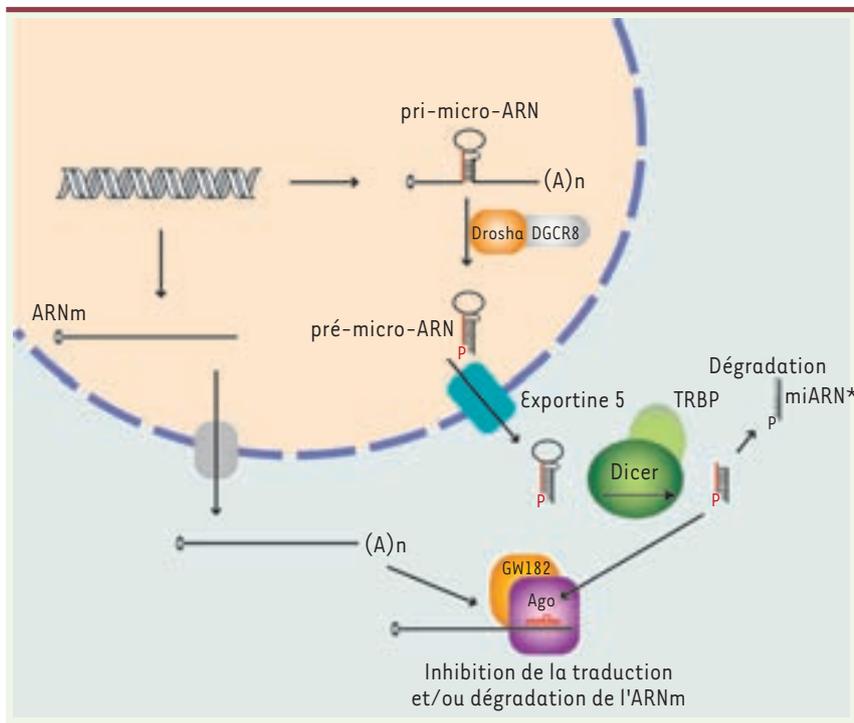


Figure 1. Biogenèse des micro-ARN. Les miARN sont synthétisés presque exclusivement par l'ARN polymérase II sous la forme de longs précurseurs appelés pri-micro-ARN. Ils possèdent leur propre unité de transcription ou sont produits à partir de régions introniques d'ARNm. Certains miARN sont synthétisés à partir d'un même pri-micro-ARN et sont sous la dépendance d'un même promoteur, on parle alors de miARN polycistronique. Le pri-miARN est modifié par l'ajout d'une coiffe en 5' et d'une queue poly(A) en 3', tout comme les ARNm, mais n'est pas traduit en protéine. Il se replie et adopte des structures secondaires en tige boucle, puis subit une étape de maturation par un complexe formé d'une RNase de type III, Drossha, et de son cofacteur DGCR8. Il en résulte alors une molécule de 60 à 70 nucléotides possédant comme caractéristiques une extrémité 5' phosphate et une extrémité 3' présentant deux nucléotides sortants. Cette molécule intermédiaire, appelée

pré-micro-ARN (pré-miARN), est ensuite exportée du noyau vers le cytoplasme par un transporteur de la famille Ran, l'exportine-5. Une dernière étape de maturation est nécessaire afin de produire le miARN. Dicer, une seconde RNase de type III, est responsable du clivage de la boucle terminale du pré-miARN. Un duplex double brin constitué du miARN et de son complémentaire appelé miARN* est alors produit. Le miARN mature est incorporé dans le complexe RISC (Ago/GW182) tandis que son complémentaire est dégradé.

associées ni à un suppresseur de tumeurs ni à un oncogène connu. La recherche des fonctions biologiques de ces miARN et leurs rôles dans la tumorigenèse ouvre un nouveau champ d'investigation pour la recherche biomédicale en raison du lien établi entre l'expression de miARN et certains cancers. Bien que plusieurs miARN associés à des cancers aient été décrits ces dernières années, nous ne discuterons dans cet article que de deux exemples, *miR-17-92* et *let-7*, qui comptent parmi les mieux caractérisés et qui illustrent la façon dont les petits ARN peuvent agir comme oncogènes ou suppresseurs de tumeurs.

miR-17-92 : un polycistron de miARN oncogène

Les nouvelles méthodes d'analyse d'expression des gènes par micropuces ont établi que les profils des miARN pouvaient être utilisés comme marqueurs moléculaires de tumeurs puisque ceux-ci varient entre tissus sains et cancéreux. Les miARN du polycistron *miR-17-92* sont les premiers à avoir été identifiés par cette technique comme étant potentiellement oncogéniques [9]. Le locus *miR-17-92* code pour six miARN (*miR-17-5*, *miR-18a*, *miR-19a*, *miR-20a*, *miR-19b*, et *miR-92*) exprimés à partir d'une même unité de transcription (d'où le nom de polycistron) située dans le troisième intron d'une phase ouverte de lecture (C13orf25). Il existe dans le génome humain deux autres polycistrons de miARN, *miR-106a-363* et *miR-106b-25*, qui codent pour des miARN homologues à ceux de *miR-17-92* [10] et qui auraient également des propriétés oncogéniques (voir revue de J.T. Mendell [11] pour plus de détails).

Ces miARN participent au développement de la souris puisqu'une délétion du locus *miR-17-92* rend la souris non viable, possiblement à cause d'une hypoplasie des poumons et d'une anomalie cardiaque [12]. Le polycistron *miR-17-92* semble aussi être important pour le développement des cellules lymphoïdes puisque sa délétion dans les cellules B progénitrices mène à une diminution de la survie des lymphocytes B [12] et que sa surexpression dans les lymphocytes B favorise plutôt leur prolifération [13]. Cette observation est en accord avec un rôle pro-prolifératif du polycistron, qui présente différentes propriétés d'un oncogène. En effet, d'une part, il est localisé dans une région fréquemment amplifiée dans plusieurs types de lymphomes et de cancers du poumon, la région 13q31-32 du chromosome 13 [14, 15] et, d'autre part, ces miARN sont surexprimés dans plusieurs cancers (Tableau 1). Cette hypothèse a été confirmée dans un premier temps grâce à une souris modèle pour la formation de lymphomes (souris $\text{E}\mu\text{-Myc}$) puisque dans cet organisme, la surexpression simultanée de c-Myc et d'une forme tronquée du polycistron *miR-17-92* accélère de façon dramatique l'apparition de lymphomes [9]. De même, la surexpression de ce polycistron dans les cellules progénitrices épithéliales du poumon favorise leur prolifération [16].

Micro-ARN	Fonctions	Types de cancer*	ARNm cibles*
Polycistron <i>miR-17-92</i>	Oncogène	Lymphomes des cellules B [15], cancer des poumons [14], cancer de la prostate [39], cancer du côlon [39]	E2F1, PTEN, Bim/BCL2L11, p21, Rbl2/p130
	Suppresseur de tumeurs	Cancer du sein [28]	AIB1
<i>Let-7</i>	Suppresseur de tumeurs	Cancer du sein [40], cancer des poumons [29, 31], cancers hématopoïétiques [36]	RAS, CDK6, CDC25A, HMGA2, c-MYC

Tableau 1. miARN oncogéniques ou suppresseurs de tumeurs et types de cancer où on les trouve altérés. *Soutenus par des résultats expérimentaux.

Ainsi, plusieurs données chez la souris convergent pour indiquer un rôle pro-prolifératif et/ou pro-survie du polycistron *miR-17-92*.

Pour comprendre le rôle d'un miARN dans un processus cellulaire, il est nécessaire d'identifier également ses ARNm cibles. Les ARNm dont l'inhibition par le polycistron *miR-17-92* a été vérifiée expérimentalement ont permis de mieux caractériser son rôle cellulaire et son potentiel oncogénique. Il ressort que plusieurs des ARNm régulés par les miARN du polycistron *miR-17-92* codent pour des facteurs pro-apoptotiques ou des inhibiteurs du cycle cellulaire. Une des premières cibles identifiée du polycistron *miR-17-92* est E2F1 [17, 18]. Il s'agit d'un facteur de transcription qui fait partie d'une famille de régulateurs du cycle cellulaire qui favorise la transition de la phase G1 à la phase S. De plus, le proto-oncogène c-Myc, lui aussi engagé dans la transition G1-S, est directement responsable de l'induction de l'expression du polycistron *miR-17-92*, ce qui place ce polycistron au sein d'une des principales voies oncogéniques [17]. Deux études ont aussi montré que les facteurs de transcription E2F1 et E2F3 stimulent la transcription de *miR-17-92* [18, 19]. Comme E2F1 et E2F3 sont des cibles du polycistron *miR-17-92*, cela suggère l'existence d'une boucle d'autorégulation entre ces facteurs de transcription et *miR-17-92* (Figure 2). Compte tenu du fait qu'un haut niveau d'expression

de c-Myc et E2F1 peut entraîner l'apoptose, il est essentiel pour les cellules d'ajuster leurs niveaux d'expression. Le polycistron *miR-17-92* pourrait restreindre l'activité E2F1 à un degré favorisant la prolifération cellulaire plutôt que l'apoptose.

D'autres ARNm cibles permettent d'expliquer la capacité oncogénique du polycistron. En effet, certains de ses ARNm cibles codent pour des inhibiteurs du cycle cellulaire et des suppresseurs de tumeurs, ce qui constituerait un mécanisme pro-prolifératif supplémentaire de ce polycistron. Ainsi, le facteur CDKN1A/p21, un inhibiteur de l'activité kinase dépendante des cyclines et un régulateur négatif de la transition G1-S, est aussi une cible de *miR-17-92* [20], de même que Rbl2/p130, un répresseur des facteurs de transcription E2F, membre de la famille Rb et suppresseur de tumeurs [21]. Finalement, le suppresseur de tumeurs PTEN qui agit comme inhibiteur de la voie PI_3 kinase et d'Akt/PKB est également régulé par le polycistron *miR-17-92* [13]. Ce facteur complexe, qui est fréquemment muté dans plusieurs cancers [22], représente une cible des miARN d'intérêt majeur puisqu'il participe à une cascade de signalisation cellulaire limitant la prolifération cellulaire ou déclenchant l'apoptose.

Plusieurs études suggèrent que *miR-17-92* exercerait un rôle dans le déclenchement de l'apoptose. Effectivement, l'inhibition des miARN *miR-17-5* et *miR-20a*, issus du polycistron *miR-17-92*, provoque l'apoptose dans des cellules de cancer du poumon [23]. Le rôle de *miR-17-92* dans la régulation de l'apoptose a été renforcé récemment par l'identification du facteur pro-apoptotique Bim comme cible de ce polycistron [12, 13, 24]. Bim régule la mort cellulaire en agissant comme antagoniste du facteur anti-apoptotique Bcl2. Il est

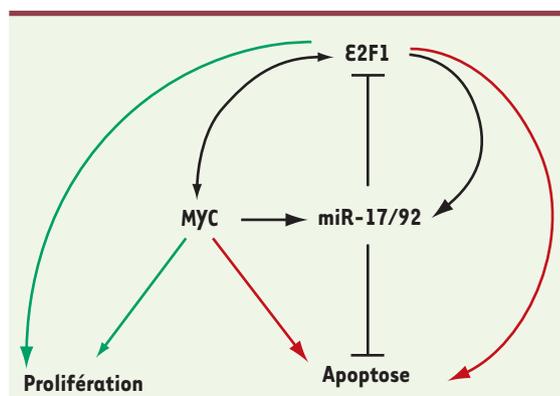


Figure 2. Boucle autorégulatrice entre le polycistron *miR-17-92* et les facteurs de transcription c-Myc et E2F1. Les protéines E2F1 et c-Myc s'activent mutuellement (flèche noire bidirectionnelle) et provoquent la transcription de *miR-17-92* (flèches noires). Cette activation permet, en retour, une régulation de l'expression de ces facteurs par le polycistron (traits noirs). Comme E2F1 et c-Myc peuvent promouvoir la prolifération cellulaire (flèches vertes) ou l'apoptose (flèches rouges) selon leur niveau d'expression, un modèle serait que *miR-17-92* agirait comme un senseur du niveau d'activité de ces facteurs de transcription. Ainsi, en régulant l'expression de facteurs pro-apoptotiques (E2F1, PTEN) et anti-prolifératifs (p21), *miR-17-92* favoriserait la prolifération cellulaire plutôt que l'apoptose dans des conditions normales de croissance cellulaire.

particulièrement important lors de la maturation des lymphocytes B puisqu'il participe à l'élimination des lymphocytes B autoréactifs [25]. Fait intéressant, Bim est connu pour agir comme suppresseur des lymphomes de cellules B induits par c-Myc ; d'ailleurs, une des deux copies du gène Bim est fréquemment mutée dans ces lymphomes [26]. Ces résultats suggèrent que l'inhibition de Bim par les miARN du polycistron *miR-17-92* pourrait expliquer en partie l'augmentation des lymphomes de type B chez les souris surexprimant à la fois c-Myc et ce polycistron. Cependant, comme nous l'avons décrit précédemment, le rôle anti-apoptotique du polycistron *miR-17-92* ne constitue probablement pas la seule explication à la fonction pro-oncogénique de ces miARN.

Finalement, d'autres observations suggèrent de façon surprenante que *miR-17-92* aurait aussi des propriétés anti-oncogéniques dans certains tissus. Le locus 13q31.3, où est situé ce polycistron, présente fréquemment une délétion dans des cancers des ovaires, du sein et dans des mélanomes [27]. L'expression de *miR-17-5*, un miARN du polycistron *miR-17-92*, dans des lignées de cancer du sein, diminue leur prolifération [28]. Une cible de *miR-17-5* pourrait être AIB-1, un co-activateur du récepteur des œstrogènes et de E2F1, essentiel à la croissance de certaines tumeurs du sein [28]. Ainsi, selon le contexte cellulaire et les ARNm cibles exprimés dans ces tissus, *miR-17-92* aurait des propriétés oncogéniques ou de suppression de tumeurs. Cependant, il n'y a actuellement aucune preuve expérimentale montrant que *miR-17-92* agit comme suppresseur de tumeurs.

Let-7 : un miARN suppresseur de tumeurs

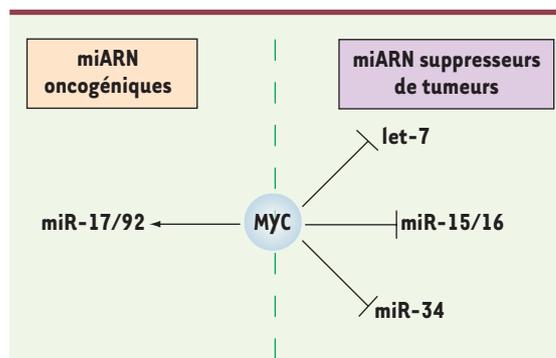
Plusieurs miARN ont également été identifiés comme appartenant à la catégorie des suppresseurs de tumeurs et agissent, généralement, en réduisant l'expression d'oncogènes. Dans le cas des miARN, il semble qu'une réduction de leur expression atteignant un seuil critique soit suffisante pour engendrer une augmentation de l'oncogène ciblé et ainsi un phénotype de cancer. *Let-7* illustre bien cette catégorie dans la mesure où il a été identifié comme inhibiteur du proto-oncogène RAS [29]. Chez l'humain, onze homologues du miARN *let-7* sont connus et sont exprimés à partir de huit gènes différents, qui présentent fréquemment des délétions dans plusieurs cancers (Tableau 1) [8]. L'analyse de ce miARN dans différents tissus a révélé que son expression était très forte dans les cellules de poumons sains [30]. En revanche, son niveau est fréquemment réduit dans des cancers du poumon,

et celui-ci est concomitant à une surexpression de l'oncogène RAS, suggérant qu'il exercerait un rôle de suppresseur de tumeurs [29]. Cette observation permet ainsi de proposer un mécanisme pour l'action de *let-7* dans les cancers. De plus, l'expression artificielle de ce miARN dans ce type de tumeurs entraîne une diminution de la prolifération des cellules [31]. D'autres ARNm ciblés par *let-7* confirment l'importance de ce miARN pour la régulation de la croissance cellulaire. Par exemple, des facteurs essentiels pour la régulation du cycle cellulaire tels que les proto-oncogènes CDK6 et CDC25A sont des cibles validées de *let-7* [32]. En diminuant leur expression, *let-7* contrôlerait la transition de la phase G1 à S. Un autre oncogène caractérisé comme étant une cible de *let-7* est HMGA2, protéine participant à la régulation de la transcription lors de la prolifération et de la différenciation cellulaires [33]. L'expression de HMGA2 est anormalement élevée dans plusieurs types de carcinomes, notamment dans les cancers des poumons où *let-7* est fréquemment inhibé. L'expression ectopique de *let-7* a pour conséquence de réduire la synthèse du facteur HMGA2 et d'affecter la prolifération des cellules [34, 35]. Enfin, *let-7* régule également l'oncogène c-Myc, comme cela a été démontré dans des cancers hématopoïétiques du type lymphome de Burkitt [36]. L'expression du précurseur de *let-7a* diminue la synthèse de c-Myc et ainsi l'expression des gènes régulés par Myc. Parmi les gènes réprimés par c-Myc, il est intéressant de noter que plusieurs codent pour *let-7* [37], ce qui suggère que c-Myc constitue un centre de régulation clé de l'expression de plusieurs micro-ARN dans la tumorigenèse (Figure 3).

Discussion et conclusion

Ces observations montrent que l'étude de la fonction d'un miARN est une tâche complexe. Dans la mesure où un même miARN peut cibler plusieurs ARNm, une variation dans le niveau d'un miARN peut avoir de larges répercussions sur l'expression de plusieurs gènes. Pour

Figure 3. c-Myc régule l'expression de plusieurs miARN impliqués dans des cancers. Les données récentes montrent que c-Myc induit la transcription de miARN oncogéniques, comme *miR-17-92* (flèche noire) et réprime l'expression de miARN suppresseurs de tumeurs, comme *let-7*, *miR-34* ou *miR-15/16* (traits noirs) [17, 37]. Plusieurs cancers expriment des niveaux très élevés de c-Myc, ce qui favoriserait la surexpression de miARN pro-oncogéniques et diminuerait l'expression de miARN suppresseurs de tumeurs. Cependant, le fait que les gènes de miARN oncogéniques comme *miR-17-92* soient souvent amplifiés dans des tumeurs surexprimant c-Myc suggère que cette régulation n'est pas suffisante en elle-même pour promouvoir la tumorigenèse.



cette raison, les études futures chercheront à déterminer si ce sont seulement quelques ARNm cibles d'un miARN qui sont responsables de l'effet physiologique observé ou si c'est plutôt l'ensemble des ARNm cibles. Par exemple, une étude sur des souris transgéniques montre que la surexpression de *let-7* réduit la croissance de tumeurs chez ces souris [38]. L'expression ectopique de versions de RAS ou de HMGA2 sans leur 3'UTR ne restaure que partiellement la croissance tumorale chez ces souris, suggérant que des cibles autres que RAS et HMGA2 soient aussi responsables de l'action antitumorale de *let-7*. Dans le cas d'un polycistron de miARN, cette recherche se complexifie dans la mesure où plusieurs miARN peuvent coopérer entre eux pour réguler plusieurs ARNm. Les études du polycistron *miR-17-92* réalisées dans différents types de tumeurs ont cependant permis d'apporter des éléments de réponse quant aux mécanismes d'action de tels polycistrons. Par exemple, *miR-17-5* et *miR-19*, deux miARN de ce polycistron, coopéreraient pour réguler l'expression de PTEN [13]. Une autre complication vient aussi du fait qu'il existe plusieurs miARN redondants, comme les 11 homologues de *let-7* dans le génome humain. Sont-ils spécialisés, avec certains homologues de *let-7* qui ne s'expriment que dans certains tissus, ou ont-ils des fonctions redondantes ? De même, le polycistron *miR-17-92* a deux homologues dans les génomes humain et murin, *miR-106a-363* et *miR-106b-25*. Alors que la délétion de *miR-17-92* est létale chez la souris, la délétion de *miR-106a-363* ou de *miR-106b-25* produit des souris viables, suggérant des fonctions différentes entre ces polycistrons [12]. Finalement, le tissu dans lequel est exprimé un miARN affecterait aussi le type d'ARNm qu'il cible et le rôle de ce miARN. Comme cela est mentionné plus haut, alors que le polycistron *miR-17-92* agit comme oncogène lorsqu'il est surexprimé dans certains cancers (lymphomes, cancers du poumon), il semble avoir des caractéristiques de suppresseur de tumeurs dans d'autres cancers (sein), où il serait plus sujet à délétions. Les études futures devront approfondir ces différents aspects pour mieux comprendre le rôle des miARN dans les cancers. ♦

SUMMARY

Oncogenic and tumour suppressor microRNAs

microRNAs constitute one of the most important discoveries in the past few years in the field of gene expression regulation. They can precisely regulate the expression of a specific protein by inhibiting its translation and/or promoting the degradation of its mRNA. In several cancers, the expression of some microRNAs is misregulated, pointing toward the existence of microRNAs

with oncogenic or tumour suppressor properties. The *miR-17-92* miRNA cluster has been reported to have a pro-oncogenic role in a mouse model system of Myc-induced B cell lymphoma. Some of its targets mRNAs code for proteins with pro-apoptotic or anti-proliferative functions, which shed some light on the mechanism of action of this cluster. On the other hand, a tumour suppressor miRNA like *let-7* targets mRNAs coding for oncogenes and is frequently down-regulated in cancers. The finding that c-Myc controls the expression of several of these microRNAs reveals new information on how misregulation of this proto-oncogene can promote tumorigenesis. ♦

RÉFÉRENCES

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993 ; 75 : 843-54.
- 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.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004 ; 116 : 281-97.
- Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. *Cell* 2008 ; 132 : 9-14.
- Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science* 2007 ; 318 : 1931-4.
- Ørom UA, Nielsen FC, Lund AH. MicroRNA-10a binds the 5'UTR of ribosomal protein mRNAs and enhances their translation. *Mol Cell* 2008 ; 30 : 460-71.
- Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006 ; 6 : 857-66.
- 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.
- He L, Thomson JM, Hemann MT, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. *Nature* 2005 ; 435 : 828-33.
- Tanzer A, Stadler PF. Molecular evolution of a microRNA cluster. *J Mol Biol* 2004 ; 339 : 327-35.
- Mendell JT. miRNA roles for the miR-17-92 cluster in development and disease. *Cell* 2008 ; 133 : 217-22.
- Ventura A, Young AG, Winslow MM, et al. Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17-92 family of miRNA clusters. *Cell* 2008 ; 132 : 875-86.
- Xiao C, Srinivasan L, Calado DP, et al. Lymphoproliferative disease and autoimmunity in mice with increased miR-17-92 expression in lymphocytes. *Nat Immunol* 2008 ; 9 : 405-14.
- Hayashita Y, Osada H, Tatematsu Y, et al. A polycistronic microRNA cluster, miR-17-92, is overexpressed in human lung cancers and enhances cell proliferation. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 9628-32.
- Ota A, Tagawa H, Karnan S, et al. Identification and characterization of a novel gene, C13orf25, as a target for 13q31-q32 amplification in malignant lymphoma. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 3087-95.
- Lu Y, Thomson JM, Wong HYF, et al. Transgenic over-expression of the microRNA miR-17-92 cluster promotes proliferation and inhibits differentiation of lung epithelial progenitor cells. *Dev Biol* 2007 ; 310 : 442-53.
- O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature* 2005 ; 435 : 839-43.
- Sylvestre Y, De Guire V, Querido E, et al. An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 2135-43.
- Woods K, Thomson JM, Hammond SM. Direct regulation of an oncogenic micro-RNA cluster by E2F transcription factors. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 2130-4.
- Petrocca F, Visone R, Onelli MR, et al. E2F1-regulated microRNAs impair TGFbeta-dependent cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer. *Cancer Cell* 2008 ; 13 : 272-86.
- Wang Q, Li YC, Wang J, et al. miR-17-92 cluster accelerates adipocyte differentiation by negatively regulating tumor-suppressor Rb2/p130. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 2889-94.
- Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997 ; 275 : 1943-7.
- Matsubara H, Takeuchi T, Nishikawa E, et al. Apoptosis induction by antisense oligonucleotides against miR-17-5p and miR-20a in lung cancers overexpressing miR-17-92. *Oncogene* 2007 ; 26 : 6099-105.
- Koralov SB, Muljo SA, Galler GR, et al. Dicer ablation affects antibody diversity and cell survival in the B lymphocyte lineage. *Cell* 2008 ; 132 : 860-74.
- Bouillet P, Metcalf D, Huang DC, et al. Proapoptotic Bcl-2 relative Bim required for certain apoptotic responses, leukocyte homeostasis, and to preclude autoimmunity. *Science* 1999 ; 286 : 1735-8.

