

REVIEW ARTICLE

췌장암과 MicroRNAs

황진혁

서울대학교 의과대학 내과학교실

Pancreatic Cancer and MicroRNAs

Jin-Hyeok Hwang

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

MicroRNAs (miRNAs) are recently discovered non-coding small RNAs that play a role as regulators of genetic expressions in eukaryotic cells. It comprises about 20 nucleotides, which contains seed sequence to bind 3'-untranslated lesion of specific target mRNA. It regulates self-renewal, proliferation and differentiation via post-transcriptional gene slicing in normal situation. Aberrant expressions of miRNAs are observed in many cancers as well. miRNAs in cancer cells have been investigated extensively to have a role in tumorigenesis, invasion, metastasis and chemoresistance. In cancer cells, miRNAs act both as tumor suppressors or oncogenes by doing down-regulation of oncogenes or up-regulation of tumor suppressors, respectively. This suggests miRNAs can be potential therapeutic and diagnostic targets in cancers. Pancreatic cancer is one of the most lethal tumors. In spite of many efforts, overall 5-year survival rate of pancreatic cancer is still very low (<5%). Recently, several miRNAs as an oncomir (acting like oncogenes or tumor suppressor genes) are discovered in pancreatic cancer. Here, the role of miRNAs in pancreatic cancer will be discussed and its possibility of diagnostic/therapeutic target will be also mentioned. (**Korean J Gastroenterol 2012;59:395-400**)

Key Words: Pancreatic neoplasma; MicroRNAs; Epithelial-mesenchymal transition

서론

최근 생물학의 발전 중의 하나는 small RNAs의 발견 및 RNA 간섭(RNA interference)에 대한 이해이며 이러한 연구 분야는 암에서도 활발히 이루어지고 있다. Small RNAs 중 microRNAs (miRNAs)는 최근에 주목받고 있는 연구주제 중 하나인데, 약 20개 내외의 뉴클레오타이드로 이루어진 작은 단일가닥의 non-coding RNA로서 표적 mRNA의 3'-untranslated lesion (UTR)에 결합하여 해당 RNA의 번역(translation)을 억제하거나 파괴시켜 전사후 조절(post-transcriptional gene silencing)에 관여함으로써 표적 mRNA의 발현을 조절한다. 1993년 *Caenorhabditis elegans*에서 발견된 이후로 현재까지 700종 이상의 miRNAs가 인간세포에 존재

하고 있음이 밝혀졌다(<http://microma.sanger.ac.uk/>).¹ miRNAs는 인간이 지니고 있는 전체 유전자의 약 30% 이상을 조절하여 정상세포의 발생과정, 재생, 분화, 세포증식, 줄기세포 기능유지 등 세포가 기능을 유지하는 데 중요한 역할을 하며 염증 및 암발생/암진행 등의 병적 상태에서도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

miRNA의 생합성과정을 간략히 살펴보면(Fig. 1), 전사된 miRNA 전구체는 RNA 절단효소 III의 일종인 Drosha에 의해 머리핀 구조의 premature miRNA (pre-miRNA)가 만들어진다. Pre-miRNA는 핵에서 세포질로 이동하여 RNA 절단효소 III의 일종인 Dicer에 의해 가공되어 성숙 miRNA가 만들어진다. 이렇게 만들어진 성숙 miRNA는 RNA-induced silencing complex (RISC)를 이루어 표적 mRNA의 3'-UTR

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 황진혁, 463-707, 성남시 분당구 구미로 166번지, 분당서울대학교병원 내과

Correspondence to: Jin-Hyeok Hwang, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 166 Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea. Tel: +82-31-787-7009, Fax: +82-31-787-4051, E-mail: woltoong@snu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

의 상보적인 위치에 결합함으로써 그 역할을 수행한다.

본 론

1. 암발생과 miRNA

유전자의 불안전성(genetic instability)은 암발생 및 진행에 있어 매우 중요한 역할을 하는데, 다양한 암에서 발견되는

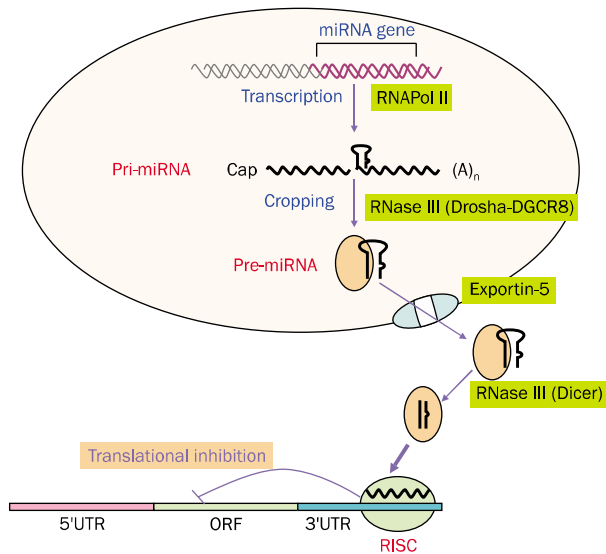


Fig. 1. Biogenesis of microRNAs (miRNAs). Biogenesis of a miRNA begins with the synthesis of pri-miRNA, a long transcript by RNA polymerase II. Pri-miRNA contains 5' cap and 3' poly (A) tail. It is processed to pre-miRNA by Drosha. The pre-miRNA is exported by exportin-5 to the cytoplasm and converted to mature duplex miRNA by Dicer. Mature miRNA suppress the expression of target mRNA through interaction with the 3'UTR. The specificity of miRNA-mRNA interaction is mainly conferred by 'seed sequence'. RNase III, ribonuclease III; Pri-miRNA, primary miRNA; Pre-miRNA, premature miRNA; ORF, open reading frame; UTR, untranslated region of mRNA; RISC, RNA-induced silencing complex.

유전자 불안전성으로 인해 miRNA가 암세포에서 비정상적으로 발현되고 있음이 밝혀지고 있다. 2002년 Calin 등²은 만성 임파구성백혈병환자에서 miR-15a와 miR-16-1의 유전정보가 coding되어 있는 염색체 13q14 결손이 빈번히 발견됨을 밝혀 암억제 miRNA의 존재를 처음 밝혔다. 또한 miR-125b-1은 유방암, 자궁암 등에서 흔히 결손이 발견되는 염색체 11q24에 위치하고 있어 암발생에서 miRNA가 중요한 역할을 함을 짐작할 수 있다.³ Lu 등⁴은 여러 종류의 암에서 정상세포에 비해 miRNAs의 발현이 전반적으로 억제되어 있고 all-trans-retinoic acid (ATRA)를 백혈병 세포에 투여할 경우 정상세포로 재분화하는 것과 동시에 억제되어 있었던 miRNAs의 발현이 정상적으로 회복됨을 밝혔다. 이들은 암발생 과정에서 miRNAs의 발현이 비정상적으로 낮아져 있으며 이를 정상발현의 상태로 조절할 경우 암을 치료할 수 있을 것이라고 주장하면서 암치료의 새로운 가능성을 제시하였다. 이처럼 암세포에서 miRNAs는 세포성장을 제어함으로써 암억제 유전자의 역할을 하는 한편 세포증식을 유도함으로써 암유전자의 역할을 하기도 한다.

Table 1은 현재까지 알려진 대표적인 암 관련 miRNAs (oncomirs)의 염색체 위치 및 기능, 그리고 암종을 보여준다.⁵ miR-17-92 cluster는 대표적인 종양 유발 miRNA인데 이 유전자는 염색체 13q31.3에 위치하고 있다. 일부 림프종에서 이 부위의 유전자 증폭(amplification)이 발견되며 이들은 세포 주기 조절단백인 E2F1의 기능을 억제해서 암발생을 유발한다고 알려져 있다.⁶ 또 다른 대표적인 암유발 miRNA는 miR-21인데, miR-21은 거의 모든 암에서 증가되어 있으며 주로 암억제 유전자인 phosphatase and tensin homolog (PTEN)이나 programmed cell death protein 4 (PDCD4)를 억제함으로써 암발생을 유발한다.^{7,8} 다른 한편으로 일부 miRNA는 암억제 기능을 하는데, 다음 몇몇 대표적인 암억제 miRNAs를 소개하겠다. 폐암에서 let-7의 발현이 억제되어

Table 1. The Most Common Cancer-related miRNAs (oncomirs)

miRNA	Chromosomal location	Property	Malignancy
let-7 family	Multiple members (chromo-somes 3, 9, 11, 19, 21, 22)	Tumor suppressor	Gastric, lung, prostate, breast, ovarian, colon
miR-15a/16-1 cluster	13q14.2	Tumor suppressor	Lymphoma, prostate, pancreatic
miR-17-92 family	Multiple members (chromo-somes 7, 13, X)	Oncogenic	Lymphoma, lung, breast, colon
miR-21	17q23.1	Oncogenic	Lymphoma, breast, gastric, lung, colorectal, pancreatic
miR-34a/b/c	1p36.22 (a) 11q23.1 (b, c)	Tumor suppressor	CLL, lymphoma, pancreatic, colon
miR-155	21q21.3	Oncogenic	Lymphoma, CLL, lung, colon, breast, pancreatic
miR-200/141 family	Multiple members (chromo-somes 1, 12)	Tumor suppressor	Breast, gastric
miR-205	1q32.2	Tumor suppressor	Prostate, esophagus

CLL, chronic lymphocytic leukemia.

있고 이의 조절을 받는 Ras 단백질의 발현이 증가되어 있는 것으로 알려져 있다.⁹ miR-34s (miR-34a/b/c)는 암억제 단백질 p53에 의해 유발되는 대표적인 암억제 miRNA이며 Bcl-22, CDK4, 그리고 c-MET을 억제하여 세포자멸사 및 세포주기조절을 통해 세포를 노화(senescence)에 이르게 한다.¹⁰ miR-15a-miR-16-1 cluster는 만성림프구성 백혈병에서 Bcl-2와 cyclin D1의 발현을 조절함으로써 암발생을 억제한다.² 하지만 miRNA의 기능은 조직 및 암 특이적인데, 예를 들면 miR-155는 고형암이나 림프종에서 발현이 증가되어 있어 암 유발 기능을 수행하지만 내분비종양에서는 발현이 억제되어 있다.

2. 암전이와 miRNA

암환자 사망의 대부분의 원인은 원발부위에서 침윤이 일어나서 다른 기관으로 암이 전이하기 때문인데, 여러 miRNAs가 암침윤 및 전이에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이는 유방암 연구에서 처음 밝혀졌는데, miR-10b는 유방암세포에서 HOXD-10의 억제를 통하여 전이유발 유전자인 Ras homolog gene family, member C의 발현을 증가시켜 암전이를 촉진시킨다.¹¹ 또한 miR-373과 miR-520c는 특히 유방암세포의 전이를 촉진하는 miRNA로 알려져 있다. 이 두 miRNAs는 'seed sequence'가 비슷하여 CD44라는 같은 표적을 공유

하는데, CD44의 발현을 억제하여 유방암세포의 전이를 촉진한다.¹² miR-21은 matrix metalloproteinase (MMP)를 억제하는 tissue inhibitor of metalloproteinases 3 (TIMP3)와 reversion-inducing-cysteine-rich protein with kazal motifs (RECK)를 억제하여 MMP의 발현을 증가시키고, 간암세포에서는 PTEN을 억제하여 MMP2, MMP9의 발현을 증가시켜 암세포가 침윤하고 전이하는 데에 역할을 한다.⁷

암세포가 침윤 및 전이를 하기 위해서는 상피세포의 특징적인 표현형인 E-cadherin이 간질세포의 특징적 표현형인 N-cadherin이나 vimentin으로 전환되는 것이 필수적인데 이를 epithelial-mesenchymal transition (EMT)이라고 하며 이는 암세포의 침윤과 전이에 중요한 분자생물학적 기전이다 (Fig. 2).

이러한 암전이 과정에도 miRNAs가 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. miR-200 family (miR-200a/b/c와 miR-141)와 miR-205는 EMT를 유발하는 전사인자인 zinc finger E-box-binding homeobox (ZEB1/ZEB2 (특히 ZEB1))를 억제함으로써 EMT를 억제하는데, 여러 종양에서 miR-200 family가 억제되어 있는 것이 알려져 있어 miRNAs는 암세포의 전이과정에도 중요한 역할을 하고 있음을 짐작할 수 있다.^{13,14} 암세포 전이를 억제하는 miRNAs도 알려져 있는데, 유방암세포에서 miR-335, miR-126가 전이암에서 발현이 감소되어 있으며 miR-335는 SOX4를 억제해서 암세포의 전이능을 감소시킨다.¹⁵

최근 암줄기세포에 대한 연구가 많이 진행되고 있다. 암줄기세포는 1997년 급성 골수성 백혈병에서 처음으로 존재가 확인되었으며,¹⁶ 2003년 유방암에서도 확인되어 혈액암뿐만 아니라 고형암에서도 암줄기세포의 존재가 확인되었다.¹⁷ 암줄기세포는 자기재생(self-renewal) 및 다분화능력 (pluripotency)을 가지고 있으며 암발생, 암전이, 암재발 및 암치료 내성 등에 중요한 역할을 한다. miR-134, miR-296, miR-470 등은 암줄기세포의 기능을 조절하는 OCT-4, NANOG, SOX2 등의 발현을 조절하는 것으로 알려졌으며 이후 여러 연구에서도 miRNAs가 암줄기세포의 기능을 조절하고 있음이 밝혀져 이를 이용하여 암세포의 전이나 치료내성을 극복할 수 있는 새로운 치료법을 개발하고자 하는 연구들이 활발히 진행되고 있다.

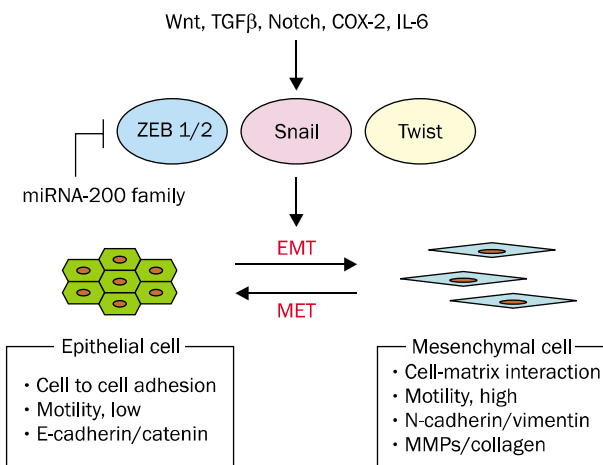


Fig 2. Signal pathway of epithelial-mesenchymal transition (EMT). Various signal pathways (Wnt, TGFβ and Notch) activate transcriptional repressors of E-cadherin, such as zinc finger E-box-binding homeobox (ZEB)1/ZEB2, twist and snail and induce EMT. During EMT, phenotypic changes occur from epithelial phenotype to mesenchymal phenotype. EMT plays an essential role in tumor invasion and metastasis. Reverse process-mesenchymal-epithelial transition (MET) may be crucial at metastatic cancer cells colonization. miR-200 family regulates EMT as well, by targeting ZEB1/ZEB2. TGFβ, transforming growth factor β; COX-2, cyclooxygenase-2; IL-6, interleukin-6; miRNA, micro RNA; MMP, matrix metalloproteinase.

3. 췌장암에서 miRNAs의 역할

췌장암에서도 정상 췌장 및 만성 췌장염과 비교했을 때 다양한 miRNAs의 발현 이상이 관찰된다. Bloomston 등¹⁸은 정상 췌장과 비교해서 췌장암에서 30개의 miRNAs의 발현이 증가되어 있었고 3개의 miRNAs의 발현이 감소되어 있었으며 만성 췌장염과 비교했을 때 15개의 miRNAs의 발현이 증

Table 2. miRNAs in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

miRNA	Property	Targets	Function
miR-21	Oncogenic	PTEN, PDCD4, TIMP3	Inhibition of apoptosis Chemoresistance
miR-27a	Oncogenic	Sprouty2	Growth promotion
miR-146a	Oncogenic	EGFR, NF- κ B	Invasion/metastasis
miR-196a	Oncogenic	HOXB8	Poor survival
miR-200a	Oncogenic	ZEB2, E-cadherin	Invasion/metastasis
miR-20a	Tumor suppressor	STAT3	Inhibition of migration
miR-34a	Tumor suppressor	BCL-2	Apoptosis
miR-96	Tumor suppressor	KRAS, AKT	Apoptosis
miR-217	Tumor suppressor	KRAS, AKT	Growth inhibition

PTEN, phosphatase and tensin homolog; PDCD4, programmed cell death protein 4; TIMP3, tissue inhibitor of metalloproteinases 3; EGFR, epidermal growth factor receptor 3; NF- κ B, nuclear factor- κ B; HOXB8, homeobox protein Hox-B8; ZEB2, zinc finger E-box-binding homeobox 2; BCL-2, B-cell lymphoma-2; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3.

가되어 있었고 8개의 miRNAs가 감소되어 있음을 보고하였다. 특히 췌장암에서 발현이 증가되어 있는 miRNAs 중 약 40%는 저산소증에서 발현이 증가되는 miRNAs인 반면 만성 췌장염에서는 약 10%의 miRNAs만이 저산소증에서 발현이 증가하는 miRNAs였다. 이들은 췌장암의 진행과정에 특정 miRNAs가 중요한 역할을 할 수 있음을 시사하며 만성 췌장염과의 감별진단에 유용한 도구로 사용될 가능성을 제시하였다. 최근 수 년간 췌장암에서 miRNAs의 역할에 관한 많은 연구결과가 발표되었으며 이 중 췌장암에서 중요한 miRNAs의 기능 및 표적에 대해 Table 2에 정리해 놓았다. 췌장암에서 miRNAs의 임상적 유용성에 대해 살펴보기로 하겠다.

1) 췌장암 진단 및 예후

최근 췌장암 진단에 있어 초음파내시경의 역할이 커지고 있는데, Szafranska 등¹⁹은 초음파내시경하 세침흡인조직을 이용하여 miR-196a 및 -217의 발현을 정량적으로 분석, 췌장암 진단에 추가적 도움을 줄 수 있음을 보고하였다. 또 다른 연구에서 10명의 intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) 환자의 췌액을 이용하여 miR-155의 발현을 조사하였는데, 대조환자(0%)에 비해 60%의 IPMN 환자에서 발현이 증가되어 있어 췌장암 조기진단의 분자생물학적 표지자로서 miR-155의 가능성을 제시하였다.²⁰ 췌장암 환자 혈액에서 miRNAs의 임상적 의미에 관한 여러 연구결과가 발표되었는데, miR-210이 환자 혈액에서 증가되어 있으며,²¹ 수술이 불가능한 췌장암 환자에서 miR-196a가 상승되어 있을 경우 예후가 좋지 않다는 연구결과도 발표되었다.²² 하지만 이러한 혈중 miRNA의 농도변화가 췌장암에서 직접 기인한 것인지 신체반응의 결과인지에 대해서는 추후 연구가 필요하다.

2) 항암제 내성 극복

일부 miRNAs의 발현을 조절함으로써 췌장암세포의 항암제 내성을 극복할 수 있다는 실험실 연구결과가 발표되었는데, miR-21이 대표적이다. 최근에는 천연물을 이용, miRNA

의 발현을 조절하여 암치료에 응용하고자 하는 연구도 활발히 진행되고 있는데, 카레의 주성분인 curcumin 유사체는 췌장암세포에서 miR-21의 발현을 억제하고 miR-200의 발현을 증가시켜 gemcitabine에 대한 민감도를 증가시킨다.²³ 본 저자도 브로콜리 등의 채소에서 추출한 indole-3-carbinol을 이용하여 miR-21의 발현을 억제하였을 때 PDCD4의 발현을 증가시켜 세포자멸을 유도함으로써 gemcitabine 저항성을 극복할 수 있음을 확인하였다(미공개 자료). 또한 본 저자는 miR-21의 antisense를 이용하여 췌장암세포의 5-FU 저항성을 극복할 수 있음도 확인하였다.²⁴ 이 외에도 주로 콩에 존재하는 isoflavone은 췌장암세포에서 miR-200과 let-7의 발현을 증가시킴으로써 EMT 과정을 억제한다.²⁵ 이러한 세포실험 수준의 연구결과는 췌장암 환자를 대상으로 한 연구에서도 확인되었다. 본 저자는 수술로 완전 절제된 췌장암 환자 82명을 대상으로 miR-21의 발현 정도와 예후를 비교하였는데, miR-21의 발현이 낮은 환자에서 수술 후 보조요법의 효과가 더 우수함을 입증하여 췌장암 환자에서 수술 후 보조항암요법의 효과를 판정할 수 있는 예후지표로 miR-21의 가능성을 입증하였다.²⁴

3) 새로운 치료표적

췌장암의 치료표적으로서 miRNAs에 대한 연구는 아직 초보적 단계이지만 활발히 진행되고 있다. RNA 간섭에 사용되는 대표적인 물질은 small interfering RNA (siRNA)와 short-hairpin RNA (shRNA)이다. siRNA는 성숙 miRNA와 비슷한 크기의 RNA이며 추가적 과정없이 RISC를 이루어 mRNA의 발현을 조절한다. shRNA는 pre-miRNA 머리핀과 비슷한 구조를 가지고 있어 Dicer의 과정을 거친 후 mRNA의 발현을 조절할 수 있다.

췌장암 세포에서 siRNA를 이용하여 miR-10a의 발현을 억제하였을 때 암세포 전이를 억제할 수 있었으며,²⁶ lentivirus를 이용하여 miR-34 발현을 증가시켰을 때 암세포 침윤이 억

제되었으며 세포자멸 및 G1, G2/M arrest가 유도되어 새로운 췌장암 치료표적으로서 miR-34의 가능성을 제시하였다.²⁷

결 론

췌장암은 5년 생존율 5% 미만의 예후가 매우 좋지 않은 암종으로 과거 수십 년간 생존율은 거의 변화가 없었다. 최근 췌장암 기초연구에 기반한 분자생물학적 이해가 축적됨에 따라 이를 췌장암의 진단, 그리고 치료에 적용하는 중개연구가 활발히 이루어지고 있다. 최근 분자생물학적 발전 중 하나가 RNA 간섭에 대한 이해인데, 이 현상에 대해 많은 연구결과가 발표되면서 miRNA를 포함한 small RNA가 생명현상에서 매우 중요한 역할을 수행하고 있음이 규명되고 있다. miRNA는 약 20개의 뉴클레오타이드로 이루어진 non-coding RNA인데, 인간의 약 30% 이상의 mRNAs의 발현을 조절하고 있으며 암발생 및 진행에도 중요한 역할을 하고 있다. 초기 연구결과에서는 암조직에서 정상조직에 비해 miRNAs의 발현이 떨어져 있다고 이해되었지만 후속 연구결과를 종합해보면 암에 있어서 miRNAs는 암유전자의 역할을 수행하는 miRNAs가 있는 반면 암억제 유전자의 역할을 수행하는 miRNAs가 존재하며 같은 miRNA라도 암종 및 조직에 따라 정반대의 역할을 수행할 수 있음도 밝혀졌다. 췌장암에서도 miRNAs에 대한 많은 연구가 이루어지고 있는데, let-7, miR-21, miR-34, miR-155, miR-200, 그리고 miR-210 등이 췌장암에서 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. 아직까지 이를 이용하여 췌장암 진단, 치료 등의 임상진료에 적용한 연구결과는 많지 않지만 miRNA에 대한 연구를 바탕으로 췌장암 진단 및 치료에 있어서 획기적인 연구결과를 기대해 본다.

REFERENCES

- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993;75:843-854.
- Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15524-15529.
- Soto-Reyes E, González-Barrios R, Cisneros-Soberanis F, et al. Disruption of CTCF at the miR-125b1 locus in gynecological cancers. *BMC Cancer* 2012;12:40.
- Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005;435:834-838.
- Farazi TA, Spitzer JL, Morozov P, Tuschl T. miRNAs in human cancer. *J Pathol* 2011;223:102-115.
- Rinaldi A, Poretti G, Kwee I, et al. Concomitant MYC and microRNA cluster miR-17-92 (C13orf25) amplification in human mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48:410-412.
- Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007;133:647-658.
- Lu Z, Liu M, Stribinskis V, et al. MicroRNA-21 promotes cell transformation by targeting the programmed cell death 4 gene. *Oncogene* 2008;27:4373-4379.
- Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell* 2005;120:635-647.
- Tarasov V, Jung P, Verdoodt B, et al. Differential regulation of microRNAs by p53 revealed by massively parallel sequencing: miR-34a is a p53 target that induces apoptosis and G1-arrest. *Cell Cycle* 2007;6:1586-1593.
- Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature* 2007;449:682-688.
- Huang Q, Gumireddy K, Schrier M, et al. The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis. *Nat Cell Biol* 2008;10:202-210.
- Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008;10:593-601.
- Burk U, Schubert J, Wellner U, et al. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells. *EMBO Rep* 2008;9:582-589.
- Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T, et al. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 2008;451:147-152.
- Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997;3:730-737.
- Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:3983-3988.
- Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007;297:1901-1908.
- Szafranska AE, Doleshal M, Edmunds HS, et al. Analysis of microRNAs in pancreatic fine-needle aspirates can classify benign and malignant tissues. *Clin Chem* 2008;54:1716-1724.
- Habbe N, Koorstra JB, Mendell JT, et al. MicroRNA miR-155 is a biomarker of early pancreatic neoplasia. *Cancer Biol Ther* 2009;8:340-346.
- Ho AS, Huang X, Cao H, et al. Circulating miR-210 as a novel hypoxia marker in pancreatic cancer. *Transl Oncol* 2010;3:109-113.
- Kong X, Du Y, Wang G, et al. Detection of differentially expressed microRNAs in serum of pancreatic ductal adenocarcinoma patients: miR-196a could be a potential marker for poor prognosis. *Dig Dis Sci* 2011;56:602-609.
- Ali S, Ahmad A, Banerjee S, et al. Gemcitabine sensitivity can be induced in pancreatic cancer cells through modulation of miR-200 and miR-21 expression by curcumin or its analogue CDF. *Cancer Res* 2010;70:3606-3617.
- Hwang JH, Voortman J, Giovannetti E, et al. Identification of

microRNA-21 as a biomarker for chemoresistance and clinical outcome following adjuvant therapy in resectable pancreatic cancer. *PLoS One* 2010;5:e10630.

25. Li Y, VandenBoom TG 2nd, Kong D, et al. Up-regulation of miR-200 and let-7 by natural agents leads to the reversal of epithelial-to-mesenchymal transition in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2009;69:6704-6712.
26. Weiss FU, Marques IJ, Woltering JM, et al. Retinoic acid receptor antagonists inhibit miR-10a expression and block metastatic behavior of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137: 2136-2145.
27. Ji Q, Hao X, Zhang M, et al. MicroRNA miR-34 inhibits human pancreatic cancer tumor-initiating cells. *PLoS One* 2009;4:e6816.