

新抑癌基因 *PAQR3* 功能研究进展

凌清^{1,2}, 凌哲南³, 张翔宇¹, 马晓倩¹, 凌志强²

(1. 天津医科大学基础医学院, 天津 300070; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江省肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 3. 浙江大学城市学院医学院, 浙江 杭州 310015)

摘要: *PAQR3* 又名 *RKTG*, 隶属于 *PAQR* 家族, 是一个定位于高尔基体上的具有Ⅲ型拓扑结构的七次跨膜蛋白。近年来研究发现 *PAQR3* 具有抑癌基因功能, 可通过调节多种通路影响细胞增殖、恶性转化, 抑制血管生成以及抑制肿瘤侵袭转移, 同时发现 DNA 损伤结合蛋白 (*DDB2*) 及一些 *miRNAs* 可通过调控 *PAQR3* 表达水平继而影响肿瘤的进展, 为未来肿瘤的治疗提供了新的理论依据。

关键词: *PAQR3*; 抑癌基因; 细胞增殖; 侵袭; 转移

中图分类号: R73 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2016)07-0524-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.07.A006

Research Progress on Function of Novel Tumor Suppressor Gene *PAQR3*

LING Qing^{1,2}, LING Zhe-nan³, ZHANG Xiang-yu¹, et al.

(1. Tianjin Medical University, College of Basic Medicine, Tianjin 300070, China; 2. Zhejiang Cancer Research Institute, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 3. Zhejiang University City College School of Medicine, Hangzhou 310015, China)

Abstract: *PAQR3* or raf kinase trapping to golgi (*RKTG*) is a newly discovered tumor suppressor and belongs to the progesterone and adipoQ receptor (*PAQR*) family. *PAQR3*, a seven-transmembrane protein with type Ⅲ topology structure, is localized at the Golgi apparatus. *PAQR3* modulates cell proliferation and malignant transformation, and also inhibits the angiopoiesis, neoplasm invasion and metastasis. Recently, accumulating data demonstrate that tumor progression can be influenced by the expression level of the *PAQR3*, which is in turn modulated by various molecules, such as *DDB2* (damage-specific DNA-binding protein 2) and some microRNAs. Understanding the function of *PAQR3* provides a new theoretical basis for the future treatment of tumors.

Key words: *PAQR3*; tumor suppressor gene; cell proliferation; invasion; metastasis

PAQR 基因家族是一组可以在真细菌、古细菌、秀丽隐杆线虫和哺乳动物等多类物种中广泛表达的跨膜蛋白^[1-3], 在不同物种间的表达具有高度保守性, 但在不同组织间分布差异较大, 表明 *PAQR* 家族在生命进化中具有重要意义^[3]。在哺乳动物基因组中, *PAQR* 家族包括 11 个成员, 即 *PAQR 1~11*。每个 *PAQR* 蛋白都有类似于 G 蛋白偶联受体的七次跨膜结构, 但是 *PAQR* 的 N 末端朝向胞内, C 末端朝向胞外, 这一点和经典 G 蛋白偶联受体的局部解剖学

有所区别^[2,4]。*PAQR3* 是首个被发现的位于高尔基体上的七次跨膜蛋白, 作为一种新的抑癌基因, *PAQR3* 可以通过抑制细胞增殖、细胞恶性转化、抑制血管生成以及抑制肿瘤转移来影响肿瘤的进展, 同时发现了其下调的分子机制。*PAQR3* 基因敲除小鼠模型的建立为探讨 *PAQR3* 在不同疾病中的作用及其相关机制奠定了基础。本文对新抑癌基因 *PAQR3* 功能研究的进展作一介绍。

1 *PAQR3* 的结构和亚细胞定位

PAQR 家族新成员 *PAQR3*, 是一个具有Ⅲ型拓扑结构的高尔基体细胞器膜蛋白, 它可以通过将 *Raf-1*

收稿日期: 2016-01-04; 修回日期: 2016-02-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81372332, 81572822); 浙江省自然科学基金重点项目 (LZ13H160002); 浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目; 浙江省新世纪 151 人才工程重点资助项目

通讯作者: 凌志强, E-mail: lingzq@zjcc.org.cn

锚定到高尔基体上进而阻断下游的信号传导^[5,6]。所以,PAQR 又被称为高尔基 Raf 激酶陷阱蛋白(RKTG)。PAQR3 是一种 N 末端朝向胞浆,C 末端朝向胞外的七次跨膜蛋白,其中很多序列影响它和高尔基体以及 Raf-1 的结合。膜上接近 N、C 末端的两小段氨基酸序列(氨基酸 61~71 和 299~303 片段)影响 PAQR3 和高尔基体的结合。还有三个位于跨膜域间面对胞浆的弯曲部分对 PAQR3 与高尔基体和 Raf-1 的相互作用有影响,第一个胞浆中的弯曲部分仅对 PAQR3 在高尔基上的定位有关,第三个弯曲部分与两者均有关系^[7]。

2 PAQR3 具有多种抑癌功能

2.1 PAQR3 抑制细胞增殖和恶性转化

PAQR3 能够通过多种方式调节信号通路继而调节细胞的增殖和恶性转化。在骨肉瘤和喉鳞状上皮细胞癌中,PAQR3 通过抑制 ERK 磷酸化,继而抑制 MAPK 信号转导通路,调节细胞的增殖和恶性转化^[8,9];在恶性黑色素瘤中,PAQR3 可以和 Raf 激酶家族最常见的变异基因 *B-raf* 相结合,并将其锚定至高尔基体,藉此阻断下游 ERK 信号转导通路,调节恶性黑色素瘤细胞的增殖^[5];在皮肤癌中,PAQR3 通过使 Raf-1 与上下游信号分子隔离,继而抑制 ERK 磷酸化,调节表皮角化细胞的增殖^[10]。在胃癌中,PAQR3 通过抑制 ERK 和 AKT 两种信号通路来抑制细胞的 EMT,继而抑制胃癌的发生^[11]。在结直肠癌中,PAQR3 通过调节 EGF 诱导的 ERK 磷酸化和 β -连环蛋白的核内积聚来抑制细胞的增殖^[12]。

2.2 PAQR3 抑制肿瘤血管生成

PAQR3 在肿瘤的发生过程中可以抑制肿瘤血管的形成,这可能与 PAQR3 调节血管内皮细胞的 Raf/ERK/MEK 级联通路和血管内皮生长因子(VEGF)自分泌信号通路有关。在肾透明细胞癌中,PAQR3 通过抑制丝裂原活化蛋白激酶信号通路,阻断 HIF-1 α /p300 复合体的形成以及抑制 VEGF 的转录来调节 HIF-1 α 的间接激活,从而减少乏氧诱导生成的 VEGF 的表达,抑制肿瘤血管的生成。研究发现,肾透明细胞癌患者体内 PAQR3 的表达水平显著下调,与 VEGF 的表达水平呈负相关^[13]。

2.3 PAQR3 抑制肿瘤侵袭转移

PAQR3 被认为具有抑制肿瘤侵袭转移的作用。

研究发现,在肝细胞癌转移灶中 PAQR3 的表达显著低于癌旁正常组织,而 PAQR3 表达水平正常的肝癌细胞其侵袭转移力显著降低^[14]。在胃癌中,PAQR3 的表达水平与胃癌的发生和转移密切相关,PAQR3 下调可以导致胃癌细胞发生上皮细胞—间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),其 E-cadherin 表达显著下调,而 Vimentin、Twist、Snail 和 Zeb1 表达显著上调,继而促进胃癌的侵袭和转移,表明 PAQR3 具有抑制胃癌细胞转移能力^[11]。敲减胃癌细胞中 DDB2 的表达水平,继而减少了 PAQR3 的泛素化,使 PAQR3 的表达上调,并抑制了胃癌细胞的侵袭转移^[15]。

2.4 PAQR3 基因敲除小鼠模型的研究

PAQR3 基因敲除小鼠模型的建立和相关研究是揭示 PAQR3 在机体内发挥正常生理功能及抑癌作用的重要举措。已有研究表明 PAQR3 能通过干扰 Raf 激酶与其上下游信号分子的结合抑制 Ras/Raf/MEK/ERK 丝裂原信号途径的活化。应用 PAQR3 基因敲除小鼠模型和相应的皮肤癌诱导研究揭示了 PAQR3 在机体内通过阻抑 Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路活化所发挥的正常生理功能。

DMBA 单独或与 TPA 联用可以诱导小鼠皮肤细胞 *H-Ras* 的突变激活及其它抑癌基因的突变失活从而导致皮肤肿瘤发生。PAQR3 基因缺失引起小鼠皮肤角质细胞有丝分裂原信号 Ras/Raf/MEK/ERK 通路的高水平激活,促进了表皮角化细胞的增殖。进一步研究表明,当小鼠皮肤细胞受到 DMBA 或 TPA 等丝裂原的刺激时,PAQR3 基因的缺失能显著提高小鼠原代细胞体外扩增速率,大大缩短药物诱导皮肤肿瘤发生的潜伏期。实验证明 PAQR3 能通过结合 Raf 来抑制 Ras/Raf/MEK/ERK 丝裂原信号通路,从而抑制细胞在分裂原刺激或原癌基因激活时的过度增殖和恶性转化,具有保障动物机体细胞正常增殖的生理功能^[10]。近期研究揭示了 PAQR3 在胰岛素活性中的调节机制。调节胰岛素活性的信号通路有很多,其中以磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/AKT 途径最为重要。PI3K 可以将胰岛素受体接受的外源信号转导至下游的靶目标,并在质膜上催化产生 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇,其作为第二信使进一步调节丝氨酸—苏氨酸蛋白激酶(AKT)和其他下游效应分子,继而调节胰岛素的活性。在 PI3K 不同的催化亚

基中,p110 α 主要起调控胰岛素信号通路的作用,p110 α 的失活可以导致高胰岛素血症,糖耐量异常等一系列改变^[16]。P110 α 主要分布于胞浆、高尔基体和细胞核内,研究发现只有胞浆中的 p110 α 能够参与调控胰岛素信号途径。高尔基体上的 PAQR3 可以与 p110 α 上的 p85 结合域相结合,将其锚定到高尔基体上,降低了胞浆内 p110 α 的水平并且阻止了 p110 α 与 p85 形成复合体,进而干扰信号向下游效应分子转导,调控调节胰岛素受体信号转导通路。PAQR3 敲除后高尔基体上的 p110 浓度降低,胞浆中的 p110 α 的浓度升高,继而增强 PI3K/AKT 通路的活性,机体对胰岛素的敏感性增强^[17]。

近期系列研究还揭示了 PAQR3 在胆固醇代谢、能量代谢、肥胖、瘦素信号通路中的作用和功能。通过建立 PAQR3 基因敲除小鼠模型,可以更好地研究 PAQR3 在相关疾病中的作用及机制,这是未来代谢研究领域方向之一。

2.5 PAQR3 在 H3K4 甲基化中的作用

组蛋白修饰是表观遗传学的重要组成部分,组蛋白修饰模式的异常能导致基因表达的改变,这在发育和肿瘤的发生、发展中起着重要作用。组蛋白甲基化是组蛋白最主要的修饰方式之一,在真核细胞染色质的遗传外修饰中占有中心地位,对细胞分化、发育、基因表达、基因组稳定性及癌症研究等均有深远的影响,例如在异染色质形成、X 染色体失活、转录调节和肿瘤形成中起着重要作用^[18,19]。组蛋白 H3 第四位赖氨酸(H3K4)的三甲基化一直是活跃转录基因的标志,与生物发育进程以及人类疾病发生特别是肿瘤密切相关^[18]。组蛋白 H3K4 甲基化通过 COMPASS 样复合体实现,COMPASS 是最先被发现的一种 H3K4 甲基转移酶,它在发育相关基因如 *HOX* 基因家族的活跃性中起决定性作用,同时在肿瘤细胞基因组中也起着决定性作用。该复合体由催化亚基 MLL1 (混合家系白血病 1) 等和四个调节亚基 WDR5、RBBP5、ASH2、DPY30 构成,这四个调节亚基构成的 WRAD 亚复合体在组蛋白 H3K4 甲基转移酶中起核心作用。

新近发现 PAQR3 可以负向调节哺乳动物细胞中组蛋白 H3K4 甲基化水平。当 PAQR3 过表达时,WRAD 亚复合物中包括的 ASH2、WDR5、RBBP5 和 DPY30 四个成员均位于细胞核中。PAQR3 过表

达后会影响 WDR5 和 MLL1 碳末端之间的结合,并通过直接或间接的方式和 COMPASS 样复合物中四个核心调节亚基发生作用然后锚定它们到高尔基体上,从而使组蛋白 H3K4 甲基化水平下降^[20]。随着肿瘤的进展,实体肿瘤细胞常处于一个乏氧状态。在乏氧下,组蛋白去乙酰化酶 3 (histone deacetylase 3, HDAC3) 可以和乏氧诱导的 WDR5 相互作用,接着招募组蛋白甲基化酶复合体促进组蛋白 H3K4 甲基化,从而增强间叶细胞基因的表达活性。敲减 WDR5 会终止在乏氧状态下间叶细胞基因的活性。研究显示在肿瘤进展中常有的乏氧可以通过调节组蛋白 H3K4 甲基化来诱导上皮间质转化的发生^[21]。敲减 PAQR3 促进乏氧诱导的组蛋白 H3K4 三甲基化(H3K4me3)。这些结果提示,在特定细胞中 H3K4me3 的基础水平主要取决于 PAQR3 的表达水平。在胃癌细胞系 AGS 细胞中,低氧诱导乏氧诱导 H3K4me3 增强,过表达 PAQR3 后 H3K4me3 水平被显著抑制^[11]。

2.6 抑制 HER2 表达

乳腺癌细胞的表面、胞浆和细胞核里有许多不同的受体,其中很重要的有雌激素受体、孕酮激素受体和人类表皮生长因子受体-2 (HER-2)^[22]。HER-2 是乳腺癌治疗的靶点,在靶向、精准理念的指导下,抗 HER-2 治疗已经成为 HER-2 阳性乳腺癌全身治疗的基本组成部分。在临床乳腺癌标本中,PAQR3 下调与 HER2 高表达密切相关,且 PAQR3 表达水平可以作为预测乳腺癌患者生存状况的一个独立指标。在细胞水平,PAQR3 可以抑制乳腺癌细胞增殖,集落形成和肿瘤细胞的转移。

HER-2 上调导致 PAQR3 下调,PAQR3 下调丧失了抑制 HER2 的作用。在体外实验中,上调 PAQR3 表达水平可显著减弱 HER-2 在乳腺癌中的促进作用^[23]。深入研究 PAQR3 在 HER-2 介导的乳腺癌进展中的分子机制是改善乳腺癌靶向治疗疗效,阐明其发生进展机制的关键。

3 下调 PAQR3 的分子机制

3.1 DDB2 调控 PAQR3 泛素化降解

最近研究发现,DNA 损伤结合蛋白 (damage-specific DNA-binding protein 2,DDB2) 与 PAQR3 的

泛素化降解有关,DDB2 水平的上升提高了 PAQR3 的泛素化水平并促进了 PAQR3 蛋白的降解,敲减 DDB2 水平可提高 PAQR3 的稳定性并降低其泛素化。PAQR3 通过 N 末端的 40~60 氨基末端与 DDB2 结合,锚定 DDB2 到高尔基体上从而改变 DDB2 的亚细胞区化。PAQR3 的 Lys61 与 DDB2 相互作用,Lys61 突变,PAQR3 的泛素化会下降^[15]。

体外实验显示,DDB2 通过调节 PAQR3 的降解影响胃癌细胞的迁移,敲减 DDB2 可以抑制胃癌细胞的增殖和迁移,该作用可通过敲减 PAQR3 而被中止,因此,DDB2 在胃癌细胞中的作用受 PAQR3 调节。PAQR3 调节的表皮细胞生长因子和胰岛素激活的信号通路均可被 DDB2 改变^[15]。推测在 PAQR3 起重要抑癌作用的肿瘤类型中,DDB2 同样起着重要作用;在这类肿瘤中,DDB2 过表达抑制了 PAQR3 的抑癌功能,促进肿瘤进展。

3.2 调控 PAQR3 表达的 miRNAs

MicroRNAs(miRNAs)是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA,其长约 20~25 个核苷酸。最近的研究发现,miRNAs 表达与多种癌症相关,大约 50%得到注解的 miRNAs 在基因组上定位于与肿瘤相关的脆性位点(fragile site)。说明 miRNAs 在肿瘤发生过程中起至关重要的作用,这些 miRNAs 所起的作用类似于抑癌基因和癌基因的功能,在细胞增殖、细胞凋亡、基因调控和细胞分化中起着重要作用,因此 miRNA 也被称作“oncomirs”^[24-26]。近期在临床肝细胞癌组织和细胞系中发现 miR-543 水平显著上调,且促进了细胞增殖和侵袭能力。同时发现,miR-543 可通过与 PAQR3 mRNAs 的 3'UTR 末端结合负向调节 PAQR3 的转录后水平。这些结果提示在人肝细胞癌中 miR-543 通过调节 PAQR3 的表达起到抑制肿瘤的作用。提示 miRNA-543 在未来有望成为肝细胞癌诊断和治疗的新靶点^[14]。在膀胱癌细胞中,miR-137 显著上调,且发现 PAQR3 是其直接作用靶点。miR-137 通过与 PAQR3 mRNAs 的 3'UTR 末端结合负向调节 PAQR3 的转录后水平,从而促进膀胱癌细胞增殖、迁移和侵袭。PAQR3 表达水平的恢复可部分抑制 miR-137 促进的膀胱癌细胞增殖和侵袭。提示 miR-137 在未来可能会成为膀胱癌的诊断和治疗

靶点^[27]。

4 小 结

PAQR3 能够调节与细胞增殖、细胞恶性转化、肿瘤血管生成和侵袭转移相关的多种信号通路,在肿瘤的发生发展中具有重要意义。PAQR3 可以负向调节哺乳动物细胞中组蛋白 H3K4 甲基化水平,从而影响胃癌的发生以及上皮间质的转化。HER-2 可致 PAQR3 下调,但尚不确定 PAQR3 下调是否会增强 HER-2 的致癌作用,因此有关 PAQR3 在 HER-2 介导的乳腺癌进展中的分子机制研究是未来亟待解决的问题,这不仅有助于阐明乳腺癌发生机理,而且对乳腺癌靶向治疗大有裨益。miRNAs 通过调节 PAQR3 表达水平在肿瘤进展中起着重要作用,这对深入解析 PAQR3 生物学功能和作用机理具有重要意义。DDB2 通过影响 PAQR3 泛素化降解来影响肿瘤进展,从另一个角度很好地解释了肿瘤组织中 PAQR3 下调的机制及其意义。PAQR3 功能非常强大,最新的研究还发现 PAQR3 不仅可通过其支架功能显著提高Ⅲ型 PI3K 复合物诱导自噬发生能力,而且可联合 AMPK 信号去活化 ATG14L-相关 VPS34 复合物以应对葡萄糖饥饿状态^[28]。深入了解 PAQR3 的结构和功能以及在相关信号通路中的分子机制,有助于阐明肿瘤发生发展的规律,制定防控措施。

参考文献:

- [1] Villa NY, Moussatche P, Chamberlin SG, et al. Phylogenetic and preliminary phenotypic analysis of yeast PAQR receptors: potential antifungal targets [J]. J Mol Evol, 2011, 73(3-4): 134-152.
- [2] Villa NY, Kupchak BR, Garitaonandia I, et al. Sphingolipids function as downstream effectors of a fungal PAQR[J]. Mol Pharmacol, 2009, 75(4): 866-875.
- [3] Tang YT, Hu T, Arterburn M, et al. PAQR proteins: a novel membrane receptor family defined by an ancient 7-transmembrane pass motif[J]. J Mol Evol, 2005, 61(3): 372-380.
- [4] Zhu D, Zhang J, Bin Y, et al. Dielectric studies on the heterogeneity and interfacial property of composites made of polyacene quinone radical polymers and sulfonated polyurethanes[J]. J Phys Chem A, 2012, 116(9): 2024-2031.
- [5] Fan FJ, Feng L, He J, et al. RKTG sequesters B-Raf to the Golgi apparatus and inhibits the proliferation and tumori-

- genicity of human malignant melanoma cells [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(6):1157–1163.
- [6] Feng L, Xie X, Ding Q, et al. Spatial regulation of Raf kinase signaling by PAQR3 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(36):14348–14353.
 - [7] Luo X, Feng L, Jiang X, et al. Characterization of the topology and functional domains of PAQR3[J]. *Biochem J*, 2008, 414(3):399–406.
 - [8] Ma ZQ, Wang YL, Piao TK, et al. The tumor suppressor role of PAQR3 in osteosarcoma [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5):3319–3324.
 - [9] Wu Q, Zhuang K, Li HJ. PAQR3 plays a suppressive role in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1):561–565.
 - [10] Xie XD, Zhang YX, Jiang YH, et al. Suppressive function of RKTG on chemical carcinogen-induced skin carcinogenesis in mouse[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(8):1632–1638.
 - [11] Ling ZQ, Guo W, Lu XX et al. A Golgi-specific protein PAQR3 is closely associated with the progression, metastasis and prognosis of human gastric cancers [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7):1363–1372.
 - [12] Wang X, Li XB, Fan FJ, et al. PAQR3 plays a suppressive role in the tumorigenesis of colorectal cancers[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(11):2228–2235.
 - [13] Zhang Y, Jiang X, Qin X, et al. RKTG inhibits angiogenesis by suppressing MAPK-mediated autocrine VEGF signaling and is downregulated in clear-cell renal cell carcinoma[J]. *Oncogene*, 2010, 29(39):5404–5415.
 - [14] Yu L, Cheng Y, Fan J, et al. MicroRNA-543 acts as an oncogene by targeting PAQR3 in hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2014, 4(6):897–906.
 - [15] Qiao SS, Guo WW, Liao LJ, et al. DDB2 is involved in ubiquitination and degradation of PAQR3 and regulates tumorigenesis of gastric cancer cells [J]. *Biochem J*, 2015, 469(3):469–480.
 - [16] Sopasakis VR, Liu P, Suzuki R, et al. Specific roles of the p110alpha isoform of phosphatidylinositol 3-kinase in hepatic insulin signaling and metabolic regulation [J]. *Cell Metabolism*, 2010, 11(3):220–230.
 - [17] Wang X, Wang L, Zhu L, et al. PAQR3 Modulates Insulin Signaling by Shunting Phosphoinositide 3-Kinase p110a to the Golgi Apparatus[J]. *Diabetes*, 2013, 62(2):444–456.
 - [18] Martin C, Zhang Y. The diverse functions of histone lysine methylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(11):838–849.
 - [19] Krivtsov AV, Armstrong SA. MLL translocations, histone modifications and leukaemia stem-cell development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(11):823–833.
 - [20] Liu C, Zhang Y, Hou Y, et al. PAQR3 modulates H3K4 trimethylation by spatial modulation of the regulatory subunits of COMPASS-like complexes in mammalian cells[J]. *Biochem J*, 2015, 467(3):415–424.
 - [21] Wu MZ, Tsai YP, Yang MH, et al. Interplay between HDAC3 and WDR5 is essential for hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(5):811–822.
 - [22] Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(8):790–800.
 - [23] Li ZH, Ling ZQ, Guo WW, et al. PAQR3 expression is downregulated in human breast cancers and correlated with HER2 expression[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(14):12357–12368.
 - [24] Gong M, Ma J, Guillemette R, et al. MiR-335 Inhibits Small Cell Lung Cancer Bone Metastases via IGF-IR and RANKL Pathways[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(1):101–110.
 - [25] Jung CJ, Iyengar S, Blahnik KR, et al. Epigenetic modulation of miR-122 facilitates human embryonic stem cell self-renewal and hepatocellular carcinoma proliferation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11):e27740.
 - [26] Jin J, Cai L, Liu ZM, et al. miRNA-218 Inhibits Osteosarcoma Cell Migration and Invasion by Down-regulating of TIAM1, MMP2 and MMP9 [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6):3681–3684.
 - [27] Xiu Y, Liu Z, Xia S, et al. MicroRNA-137 upregulation increases bladder cancer cell proliferation and invasion by targeting PAQR3[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109734.
 - [28] Xu DQ, Wang Z, Wang CY, et al. PAQR3 controls autophagy by integrating AMPK signaling to enhance ATG14L-associated PI3K activity[J]. *EMBO J*, 2016, 35(5):496–514.