

MicroRNA-183 家族在肿瘤中的研究进展

王秀月¹, 赵川¹, 李文静², 张燕相³, 乔倩倩⁴, 马文娟¹, 党学娟¹, 汪湄¹, 楚慧媛¹, 王晶¹, 陈彻¹

(1. 甘肃中医药大学临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 华北理工大学临床医学院, 河北 唐山 063000; 3. 天津医科大学总医院, 天津 300070; 4. 唐山市路北区妇幼保健院, 河北 唐山 063000)

摘要: MicroRNA-183 家族是位于人类 7 号染色体的高度保守的 miRNA 家族。研究发现其可调控肿瘤相关基因转录及转录后水平参与肿瘤的发生发展过程, 是有价值的生物标志物。本文总结 miR-183 家族在肿瘤中的研究进展, 发现其通过靶向信使 RNA 或调控肿瘤相关信号通路方式发挥癌基因和抑癌基因的双重功能来调控肿瘤增殖、凋亡、侵袭转移等生物学行为。miR-183 家族在抗肿瘤中的调控机制研究可为肿瘤的诊断和治疗提供理论基础。

关键词: 微小 RNA; 肿瘤

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2018)02-0123-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.02.A008

Research Progress on Tumor-related MicroRNA-183 Family

WANG Xiu-yue¹, ZHAO Chuan¹, LI Wen-jing², et al.

(1. College of Clinical Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. College of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China)

Abstract: MicroRNA-183 family, located on chromosome 7, is a highly conserved miRNA family. It has been shown that miR-183 family regulates tumor related gene transcription and post-translational processing to initiate tumorigenesis and progression. Recent studies have indicate that miR-183 acts a dual-function as oncogene or tumor suppressor gene to regulate tumor proliferation, apoptosis, invasion, metastasis and other biological behavior through targeting mRNA or regulating tumor-related signaling pathways. The study on regulatory mechanisms of miR-183 family in tumorigenesis and progression may provide a novel theoretical basis for clinical diagnosis and treatment of cancer.

Key words: MicroRNA; tumor

MicroRNA(miRNA)早在 1993 年被 Lee RC 首次发现, 之后到 2001 年 miRNA 开始得到认可^[1,2]。MiRNA 是约含 22 个核苷酸的非编码内源性小 RNA。越来越多的研究表明 miR-183 家族与肿瘤密切相关, 是肿瘤检测和治疗的潜在生物标志物^[3]。miRNA 最原始是以具有帽子结构和多聚腺苷酸尾的 pri-miRNA 形式存在的, 在微处理器复合物(Drosha/DGCR8)作用下加工成为 pre-miRNA, 后经过运输蛋白 5(Exportin-5)转运到细胞质。pre-miRNA 经过 Dicer 酶进一步剪切形成成熟 miRNA^[4,5]。本文

就微小 RNA183 家族在肿瘤中的最新研究进展进行综述, 浅谈其在影响肿瘤生物学行为中潜在的分子机制。

1 MiRNA-183家族简介

MicroRNA-183(miR-183)家族是一个高度保守的基因簇, 包括 miR-183、miR-182 和 miR-96^[6]。该家族位于人类 7 号染色体上 miR-96 和 miR-182 之间有 5kb 的基因间区域^[7]。尽管它们的序列具有高度相似性, 但其序列的微小差异导致不同的 mRNA 靶标。研究表明, miR-183 家族在肿瘤中表现出异常表达, 可以通过抑制肿瘤抑制基因的表达水平充当癌

收稿日期: 2017-08-16; 修回日期: 2017-12-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460456); 研究生创新基金(CX2017-15)

通讯作者: 陈彻, E-mail: chen72123@163.com

基因或抑制癌基因作为肿瘤调控因子^[8-10]。

2 miR-183 家族与肿瘤

研究表明 miR-183 家族在膀胱癌、宫颈癌、肝癌等肿瘤中差异性表达,发挥癌基因或抑癌基因作用,与肿瘤的发生发展密切相关^[11,12]。总结发现,miR-183 家族对不同的肿瘤细胞调控作用不同,同一肿瘤不同 miRNA 的调控作用也可不同。miR-183 家族通过以下方式作用于肿瘤:①通过与 miRNA 分子靶向结合相互作用去调控 mRNA 的活性,从而影响癌相关基因的表达;②通过调节肿瘤相关信号通路的因子来影响肿瘤的发生发展。

2.1 miR-183 与肿瘤

在乳腺癌中,研究发现 miR-183-5p 的过表达显著增强 MCF-7 细胞和 MDA-MB-231 细胞的增殖并抑制细胞凋亡,通过生物信息学方法预测程序性细胞死亡 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 是 miR-183-5p 的靶标,并且 miR-183-5p 负向调节 PDCD4 的表达。这些数据共同表明,miR-183-5p 在乳腺癌中发挥重要作用,可能对使用 antimiR 作为抗癌药物治疗乳腺癌具有广泛的影响^[13]。同样,miR-183 在 SW1990 胰腺癌细胞系中的调节也是作用于 PDCD4 表达来诱导细胞的增殖、迁移侵袭^[14]。在舌鳞状细胞癌 SCC25 细胞系中,Yan 等^[15]研究发现 miR-183 与正常对照组比较显著过表达,使用其抑制剂 siRNA 转染的细胞中,细胞生长和集落形成明显降低了,进一步研究其机制发现是通过活化的半胱天冬酶 3 (caspase-3) 和 B 淋巴细胞瘤-xL 基因 (B-cell lymphoma-xL, BCL-xL) 的作用明显改变,使得凋亡百分比明显升高。这表明了 miR-183 在舌鳞状细胞癌的促癌生长作用。Ruan 等^[16]证明了在子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC) 中 miR-183 的直接靶向基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloprotein-9, MMP-9) 并负向调节 MMP-9 表达水平在 EC 肿瘤转移中发挥促癌生物学行为作用。miR-183 不仅参与肿瘤的发生发展过程,还调节肿瘤耐药。Yan 等^[17]研究表明 miR-183 可能参与紫杉醇治疗肝细胞癌 (HCC) 靶向化疗。目前,多重耐药 (multiple resistance, MDR) 在治疗肿瘤方面也起着关键作用。研究报道,miR-183 可以通过抑制细胞因子信号转导抑制因子 6 (sup-

pressor of cytokine signaling 6, SOCS6) 实现调节 MDR^[18]。这表明 miR-183 在获得肿瘤耐药性中起关键作用。但是,具体耐药机制仍需要深入研究和系统化。

然而,有研究表明 miR-183 在人乳腺癌干细胞 CSCs 中表达下调^[19]。这暗示了其可能存在抑癌作用。同样在人胰腺癌的研究中也支持 miR-183 抑制上皮-间质转化 (epithelial mesenchymal transitions, EMT) 和侵袭作用,并且证明是通过抑制肿瘤转移相关基因 1 (metastasis associated protein 1, MTA1) 的表达实现^[20]。这表明 miR-183 在同一肿瘤中都能存在差异相反的表达,其发挥的作用也可能是促癌或者抑癌的双重作用。因此 miR-183 的作用机制还应该深入研究以期选择精准的治疗方法服务于临床治疗。Fan 等^[21]的研究发现宫颈癌组织中 miR-183 的表达水平也显著下调,还发现 miR-183 可以靶向 MMP-9 发挥抑制宫颈癌细胞侵袭和转移的作用。这与 Ruan 等^[16]研究机制类同,结果却相反。表明 miR-183 在不同肿瘤发挥作用也不尽相同。此外,在鼻咽癌球状体的癌干细胞 (CSC) 亚群中有研究证实了 miR-183 的下调,且在体外抑制 CSC 生长并有效降低体内肿瘤生长^[22]。综上,miR-183 在肿瘤中具有双重调节作用,应用肿瘤的治疗中应根据相应的作用机制选择不同治疗手段,这有待于深入研究。

2.2 miR-182 与肿瘤

Wallis 等^[23]研究证明 miR-182 在前列腺癌中促进其发生发展,可以通过靶向抑制叉头转录因子 01 (forkhead transcription factor 01, FOXO1) 来增加前列腺癌的增殖、迁移和侵袭。同样也有研究在体内和体外实验中证明 miR-182-5p 可促进前列腺癌细胞增殖、侵袭和迁移,抑制细胞凋亡。该研究证实了 miR-182-5p 在前列腺癌组织中显著高表达,还发现 miR-182-5p 的表达可靶向 arrestin domain containing 3 (ARRDC3) mRNA 的 3'UTR 并影响 ARRDC3 及其下游基因整合素 $\beta 4$ (integrin subunit beta 4, ITGB4) 的表达^[24]。这些研究表明通过基因手段调控 miR-182 可以改变前列腺癌的生物学行为,因此提示可以用于临床前列腺癌的治疗。然而,中国患者前列腺癌组织中 miRNA 的特异表达机制尚不明确,所以这项研究有助于前列腺癌的早期诊断和治疗研究。在白血病中,研究表明通过抑制 miR-182 可以大大减少急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia,

APL)细胞 H60 的细胞增殖。进一步采用蛋白免疫印迹方法证明了 miR-182 的抑制增殖作用与调控胱天蛋白酶 9(recombinant caspase 9,CASP9)表达相关。CASP9 蛋白作为凋亡引发剂在线粒体细胞死亡途径中起重要作用^[25]。同样,通过锁核酸技术在人乳腺癌细胞系 MCF-7 中进行 miR-182-5p 的阻断,研究发现 miR-182-5p 的抑制作用可通过上调 CASP9 而降低 MCF-7 细胞的活性。miR-182-5p 在 MCF-7 中的促癌作用和机制类同 Sharifi 等^[26]的研究,该研究成果为转化医学的乳腺癌调查提供了理论基础。Chiang 等^[27]研究也证明了 miR-182 在乳腺癌中的促癌作用。在三阴性乳腺癌中,研究者通过敲除 miR-182 后发现其通过调节受体相互作用蛋白 1(receptor-interacting protein,RIP1)去泛素化促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)诱导三阴性乳腺癌 BT-549 细胞凋亡,证明了其在三阴性乳腺癌中的致癌作用^[28]。此外,还有研究表明,miR-182 可能通过下调 FOXF2 促进三阴性乳腺癌 TNBC(MDA-MB-231 和 MCF7)细胞和结肠直肠癌增殖和迁移^[29,30]。在上述肿瘤中可见 miR-182 可以作为靶向多种 miRNA 的潜在治疗基因,同种肿瘤中其作用机制也复杂多样,这增加了临床治疗的选择。众所周知,转化生长因子 β (TGF- β)通路在癌细胞上皮-间质转化 EMT 和转移中起关键作用^[31]。Yu 等^[32]报道 miR-182 的过度表达促进了乳腺肿瘤侵袭和 TGF- β 诱导的骨转移及破骨细胞的发生。该研究进一步证实 miR-182 的表达与人类肿瘤样本中的 SMAD7 蛋白表达呈反向关系。在 HCC 中,研究发现 miR-182 及 miR-96 都作为癌基因,通过负向调节受体酪氨酸激酶亚家族 Eph 的配体 A5(erythropoietin producing human hepatocellular carcinoma cell line A5, ephrinA5)的表达诱导 HCC 细胞增殖和迁移^[33]。同样,在胃癌中,miR-182-5p 通过下调 RAB27A 增强 GC 细胞的活性、有丝分裂、迁移和侵袭^[34]。在 HeLa 耐药细胞中,miR-182 被证明表达上调,这也提示 miR-182 可能与耐药相关^[35]。

然而,miR-182 也被报道为抑癌基因这与以上的研究结果相反。在肺癌中,有研究表明 miR-182 通过与肝细胞生长因子酪氨酸激酶受体(MNNG HOS Transforming gene, Met) 3'非翻译区的直接结合来负调节 Met 基因,从而抑制肺癌的侵袭转移,成为非小

细胞肺癌的治疗靶标^[36]。同样,miR-183-96-182 簇也靶向 FOXF2 表现为抑制肺癌的侵袭转移的作用^[37]。最新报告发现,癌症基因组图谱(TCGA)程序的 470 个 miRNA 中 miR-182 是唯一与患者良好的预后、神经发育、替莫唑胺(TMZ)易感性有高度相关性的 miRNA,并且在多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme,GBM)的低侵略性寡核苷酸亚类中最显著地表达^[38]。该研究不仅为恶性脑瘤的精确治疗提供了新颖的方法,而且为 GBM 患者带来了福音。同样,Rihani 等^[39]研究证明了 miR-182-5p 可以抑制神经母细胞瘤细胞的增殖,并且证明其是 p53 介导的抑制增殖中的 miRNA 最有价值的肿瘤生长抑制物。此外,Kouri 等^[40]人用 miR-182 合成的球形核酸(182-SNAs),即用成熟的 miR-182 双链体共价功能化的金纳米颗粒,证实静脉内施用的 182-SNAs 可以减少肿瘤负担并可增加动物的存活率。在透明细胞肾细胞癌(clear-cell carcinoma;renal cell carcinoma,ccRCC)中通过直接靶向胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1,IGF1R)抑制迁移和侵袭^[41]。Sun 等^[42]不仅确定了 miR-182 在宫颈癌中充当抗癌 miRNA 分子,还证明了 miR-182 抗癌机制是通过抑制 DNA 甲基转移酶 3a(DNA methyltransferase 3a,DNMT3a)表达实现的。

综上所述,总结得出 miR-182 在肿瘤中也扮演着双重作用。同种肿瘤中的作用多类同,其机制错综复杂。不同肿瘤作用机制更是途径多样。即使 miR-182 是 miR-183 家族相关研究中最多的,但是还有很多肿瘤未涉及。这提示 miR-182 在肿瘤中的作用机制还有很多空白,缺乏更深入的研究。

2.3 miR-96 与肿瘤

据报道,Forkhead 转录因子(Forkhead box protein O1,FOXO1)是一种关键的肿瘤抑制因子,在肿瘤细胞的增殖分化及凋亡的调节中发挥重要作用^[43]。miRNA-96 可通过调节 FOXO 和 AKT/FOXO1/Bim 信号转导通路促进人甲状腺乳头状癌细胞(papillary thyroid carcinoma,PTC)的增殖而抑制其凋亡^[44]。此外,研究发现 miR-96 可促进前列腺癌细胞增殖和克隆形成的生物学功能。深入研究发现在转染 miR-96 抑制剂后,FOXO1 在前列腺癌 PC3 细胞中上调,转染 miR-96 模拟物后在前列腺癌 LNCaP 细胞中 FOXO1 表达下调。因此可通过调节 miR-96 的表达

影响 FOXO1 的表达从而治疗前列腺癌^[45]。类似的研究也有证明 miR-96 在前列腺癌细胞中过表达抑制凋亡作用,在 69 例前列腺癌标本结果显示 FOXO1 的下调和 miR-96 的表达呈负相关^[46]。Tsai 等^[47]通过临床前列腺癌的样本证实表皮生长因子受体信号通过 miRNA-96 靶调的肿瘤抑制子 ETV6 的下调从而促进转移性前列腺癌发展。由此可见,EGFR-miR-96-ETV6 信号通路可用于研究前列腺癌相关的分子机制,也为临床提供理论依据。转移抑制基因 1 (MTSS1)是一种新型的人类癌症中潜在的转移抑制因子。有研究发现 miR-96 是通过靶向 MTSS1 信使 RNA(mRNA)促进胰腺癌的发展。因此通过调节 miR-96 可调控胰腺癌的转移,miR-96 将成为胰腺癌治疗的潜在因子^[48]。在舌鳞状细胞癌中,miR-96 被证实靶向调控 MTSS1 基因,可以通过下调 MTSS1 的表达从而介导舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞的增殖和转移,但是 MTSS1 在舌鳞状细胞癌中的确切功能和调控机制尚未明确,因此 miR-96 在舌鳞状细胞癌中的分子机制也有待于进一步研究^[49]。这些研究提供了部分肿瘤由 miR-96 介导的发生发展分子机制的见解,这可能有助于早期诊断和治疗肿瘤。

然而,在人类肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 标本中,miR-96 与转移相关蛋白埃兹蛋白 (Ezrin)的表达呈负相关,并研究发现通过调节 Ezrin 抑制 RCC 的转移^[50]。此外,还有研究通过随访了 38 例胰腺癌患者,发现胰腺癌组织中 miR-96-5p/182-5p 的表达水平较低/较高,并且这些患者生存时间较短。进一步转染 miR-96-5p 模拟物增加 Panc-1 细胞的凋亡率,其抑制剂降低 BxPC-3 的凋亡率。同时,双荧光素酶证实 miR-96-5p 靶向抑制磷脂酰肌醇蛋白聚糖 1(GPC1),最终也抑制了胰腺癌(PC)细胞的增殖,但是转染 miR-182-5p 模拟物及其抑制剂却发现其没有此作用结果^[51]。

在临床用药中,顺铂是肺癌一线的化疗药物,通过单一药物或与其他药物的组合,可用于治愈非小细胞肺癌(non small-cell lung cancer, NSCLC)。目前有研究表明 miR-96 靶向并且下调 NSCLC 中的 sterile alpha motif domain-containing (SAMD9)从而抑制顺铂诱导的细胞凋亡并诱导 NSCLC 细胞中顺铂的化学耐药性^[52]。但是相反,miR-96 还被报道可通过促进细胞凋亡调节结肠直肠癌 CRC 细胞的氟尿

嘧啶(5-FU)敏感性^[53]。由此可见,miR-96 在不同肿瘤中影响耐药作用也有不同,研究其耐药机制为临床精准治疗肿瘤提供基础理论。

3 总结与展望

目前,研究发现基因遗传学与肿瘤生物学行为密切相关。肿瘤的检测和治疗仍然是一个临床挑战,因此研究 miRNA 在肿瘤中的差异表达及其作用机制使其与肿瘤的研究早已成为热点。越来越多的研究证明了 miR-183 家族在肿瘤发生和发展中的核心作用。通过总结发现 miR-183 家族主要在调节肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭或转移、耐药上起主要作用,表现出促进和抑制的双重调控作用,多数肿瘤研究中表现为促癌作用。临床研究中,有研究表明联合血清 miR-183 可作为小儿急性早幼粒细胞白血病的新预后生物标志物,提示 miR-183 可能成为潜在的肿瘤标志物^[55]。还有临床研究发现,miR-96 表达与高级别和转移性肺癌呈正相关,研究将外泌体 miR-96 鉴定为恶性肺癌的血清生物标志物,进一步研究发现 miR-96 通过靶向 Homo sapiens LIM domain 7 (LMO7)促进肺癌进展。可见,miR-96-LMO7 轴可能是肺癌患者的治疗靶点,可以通过靶向 miR-96-LMO7 轴来开发肺癌新的诊断或治疗策略^[54]。目前 miR-183 相关的临床研究多是空白且其分子机制尚不明确,需要更多深入研究来提供依据。随着 miR-183 家族在这些肿瘤的具体调控作用机制的深入研究,可进一步从基因角度上阐述肿瘤发生和发展的分子机制,将形成 miR-183 相关的完整的分子信号通路和作用基因的网络系统。这为临床肿瘤的治疗提供了重要的指导价值,也将使肿瘤的早期诊断、精准治疗成为可能。

参考文献:

- [1] Rc L, Rl F, VA. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5):843-854.
- [2] Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Science*, 2001, 294(5543):858-862.
- [3] Pereira CM, Sehnem D, Fonseca EOD, et al. miRNAs: important targets for oral cancer pain research [J]. *BioMed*

- Res Int, 2017, 2017(11):1–8.
- [4] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(8):509–524.
 - [5] Lin S, Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathways in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(6):321–333.
 - [6] Dambal S, Shah M, Mihelich B, et al. The microRNA-183 cluster: the family that plays together stays together [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(15):7173–7188.
 - [7] Li P, Sheng C, Huang L, et al. MiR-183/-96/-182 cluster is up-regulated in most breast cancers and increases cell proliferation and migration [J]. Breast Cancer Res, 2014, 16(6):473.
 - [8] Chen H, Ling Z, Zhang L, et al. MicroRNA-183 correlates cancer prognosis, regulates cancer proliferation and bufalin sensitivity in epithelial ovarian cancer [J]. Am J Translat Res, 2016, 8(4):1748–1755.
 - [9] Longtao H, Liang H, Wang G, et al. miR-183 regulates autophagy and apoptosis in colorectal cancer through targeting of UVRAG [J]. Oncotarget, 2016, 7(4):4735–4745.
 - [10] Cao LL, Xie JW, Lin Y, et al. MiR-183 inhibits invasion of gastric cancer by targeting Ezrin [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(9):5582–5594.
 - [11] Ma Y, Liang AJ, Fan YP, et al. Dysregulation and functional roles of miR-183-96-182 cluster in cancer cell proliferation, invasion and metastasis [J]. Oncotarget, 2016, 7(27):42805–42825.
 - [12] Zhang W, Qian P, Zhang X, et al. Autocrine/Paracrine Human Growth Hormone-stimulated MicroRNA 96-182-183 Cluster Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Invasion in Breast Cancer [J]. J Biol Chem, 2015, 290(22):13812–13829.
 - [13] Cheng Y, Xiang G, Meng Y, et al. MiRNA-183-5p promotes cell proliferation and inhibits apoptosis in human breast cancer by targeting the PDCD4 [J]. Reprod Biol, 2016, 16(3):225–233.
 - [14] Lu YY, Zheng JY, Liu J, et al. miR-183 induces cell proliferation, migration, and invasion by regulating PDCD4 expression in the SW1990 pancreatic cancer cell line [J]. Biomed Pharmacother, 2015, 70:151–157.
 - [15] Yan D, Cai X, Feng Y. miR-183 Modulates Cell Apoptosis and Proliferation in Tongue Squamous Cell Carcinoma SCC25 Cell Line [J]. Oncol Res, 2016, 24(6):399.
 - [16] Ruan H, Liang X, Zhao W, et al. The effects of microRNA-183 promotes cell proliferation and invasion by targeting MMP-9 in endometrial cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89:812–818.
 - [17] Yan H, Wang S, Yu H, et al. Molecular pathways and functional analysis of miRNA expression associated with paclitaxel-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. Pharmacology, 2013, 92(3–4):167–174.
 - [18] Wang XJ, Zhang DL, Fu C, et al. MiR-183 modulates multi-drug resistance in hepatocellular cancer (HCC) cells via miR-183-IDH2/SOCS6-HIF-1 α feedback loop [J]. Eur Rev Med Pharmacol, 2016, 20(10):2020–2027.
 - [19] Shimono Y, Mukohyama J, Nakamura S, et al. MicroRNA regulation of human breast cancer stem cells [J]. J Clin Med, 2015, 5(1):2.
 - [20] Lin X, Zheng L, Song H, et al. Effects of microRNA-183 on epithelial-mesenchymal transition, proliferation, migration, invasion and apoptosis in human pancreatic cancer SW1900 cells by targeting MTA1 [J]. Exp Mol Pathol, 2017, 102(3):522–532.
 - [21] Fan D, Ying W, Qi P, et al. MicroRNA-183 functions as the tumor suppressor via inhibiting cellular invasion and metastasis by targeting MMP-9 in cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2016, 141(1):166–174.
 - [22] Cheung CC, Lun WM, Chung T Y, et al. MicroRNA-183 suppresses cancer stem-like cell properties in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma [J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):495.
 - [23] Wallis CJ, Gordanpour A, Bendavid JS, et al. MiR-182 is associated with growth, migration and invasion in prostate cancer via suppression of FOXO1 [J]. J Cancer, 2015, 6(12):1295–1305.
 - [24] Yao J, Xu C, Fang Z, et al. Androgen receptor regulated microRNA miR-182-5p promotes prostate cancer progression by targeting the ARRD3/ITGB4 pathway [J]. Biochem Bioph Res, 2016, 474(1):213–219.
 - [25] Fasihi-Ramandi M, Moridnia A, Najafi A, et al. Inducing cell proliferative prevention in human acute promyelocytic leukemia by miR-182 inhibition through modulation of CASP9 expression [J]. Biochem Pharmacol, 2017, 89:1152–1158.
 - [26] Sharifi M, Moridnia A. Apoptosis-inducing and antiproliferative effect by inhibition of miR-182-5p through the regulation of CASP9 expression in human breast cancer [J]. Cancer Gene Ther, 2017, 24(2):75–82.
 - [27] Chiang C, Chu P, Hou M, et al. MiR-182 promotes proliferation and invasion and elevates the HIF-1 α -VEGF-A axis in breast cancer cells by targeting FBXW7 [J]. Am J Cancer Res, 2016, 6(8):1785–1798.
 - [28] Wo L, Lu D, Gu X. Knockdown of miR-182 promotes apoptosis via regulating RIP1 deubiquitination in TNF- α -treated triple-negative breast cancer cells [J]. Tumour Biol, 2016, 37(10):1–10.
 - [29] Zhang Y, Wang X, Wang Z, et al. miR-182 promotes cell

- growth and invasion by targeting forkhead box F2 transcription factor in colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5):2592–2598.
- [30] Zhang X, Ma G, Liu J, et al. MicroRNA-182 promotes proliferation and metastasis by targeting FOXF2 in triple-negative breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4):4805–4811.
- [31] Zeng Y, Zhu J, Shen D, et al. Repression of Smad4 by miR-205 moderates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in A549 cell lines[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(2):700–708.
- [32] Yu J, Lei R, Zhuang X, et al. MicroRNA-182 targets SMAD7 to potentiate TGF β -induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis of cancer cells[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13884.
- [33] Wang TH, Yeh CT, Ho JY, et al. OncomiR miR-96 and miR-182 promote cell proliferation and invasion through targeting ephrinA5 in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Carcinogen*, 2016, 55(4):366–375.
- [34] Li Y, Chen S, Shan Z, et al. MiR-182-5p improves the viability, mitosis, migration and invasion ability of human gastric cancer cells by down-regulating RAB27A[J]. *Biosci Rep*, 2017.[Epub ahead of print]
- [35] Yang Y, Dai C, Cai Z, et al. The pathway analysis of microRNAs regulated drug-resistant responses in HeLa cells [J]. *IEEE Tven Technol*, 2016, 15(2):113–118.
- [36] Li Y, Zhang H, Li Y, et al. MiR-182 inhibits the epithelial to mesenchymal transition and metastasis of lung cancer cells by targeting the Met gene[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 37(3):BSR2010136.
- [37] Kundu ST, Byers LA, Peng DH, et al. The miR-200 family and the miR-183~96~182 cluster target Foxf2 to inhibit invasion and metastasis in lung cancers [J]. *Oncogene*, 2016, 35(2):173–186.
- [38] Kouri FM, Ritner C, Stegh AH. miRNA-182 and the regulation of the glioblastoma phenotype-toward miRNA-based precision therapeutics[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(24):3794–3800.
- [39] Rihani A, Goethem AV, Ongenaert M, et al. Genome wide expression profiling of p53 regulated miRNAs in neuroblastoma[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:9027.
- [40] Kouri FM, Hurley LA, Daniel WL, et al. miR-182 integrates apoptosis, growth, and differentiation programs in glioblastoma[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(7):732–745.
- [41] Wang X, Li H, Cui L, et al. MicroRNA-182 suppresses clear cell renal cell carcinoma migration and invasion by targeting IGF1R[J]. *Neoplasma*, 2016, 63(5):717–725.
- [42] Sun J, Ji J, Huo G, et al. miR-182 induces cervical cancer cell apoptosis through inhibiting the expression of DN-MT3a[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):4755–4763.
- [43] Fan C, Liu S, Zhao Y, et al. Upregulation of miR-370 contributes to the progression of gastric carcinoma via suppression of FOXO1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(6):521–526.
- [44] Song HM, Luo Y, Li DF, et al. MicroRNA-96 plays an oncogenic role by targeting FOXO1 and regulating AKT/FOXO1/Bim pathway in papillary thyroid carcinoma cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):9889–9900.
- [45] Yu JJ, Wu YX, Zhao FJ, et al. miR-96 promotes cell proliferation and clonogenicity by down-regulating of FOXO1 in prostate cancer cells[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(4):910.
- [46] Fendler A, Jung M, Stephan C, et al. The antiapoptotic function of mir-96 in prostate cancer by inhibition of FOXO1[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e80807.
- [47] Tsai Y C, Chen W Y, Siu M K, et al. Epidermal growth factor receptor signaling promotes metastatic prostate cancer through microRNA-96-mediated downregulation of the tumor suppressor ETV6[J]. *Cancer Lett*, 2017, 384:1–8.
- [48] Xu L, Zhong J, Guo B, et al. miR-96 promotes the growth of prostate carcinoma cells by suppressing MTSS1[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(9):1–10.
- [49] Yan G, Ren M S, Chao S, et al. MTSS1 gene regulated by miR-96 inhibits cell proliferation and metastasis in tongue squamous cellular carcinoma Tca8113 cell line [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9):15441–15449.
- [50] Yu N, Fu S, Liu Y, et al. miR-96 suppresses renal cell carcinoma invasion via downregulation of Ezrin expression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34(1):107.
- [51] Li C, Du X, Tai S, et al. GPC1 regulated by miR-96-5p, rather than miR-182-5p, in inhibition of pancreatic carcinoma cell proliferation[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4):6314–6327.
- [52] Wu L, Pu X, Wang Q, et al. miR-96 induces cisplatin chemoresistance in non-small cell lung cancer cells by downregulating SAMD9[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(2):945–952.
- [53] Kim SA, Kim I, Yoon SK, et al. Indirect modulation of sensitivity to 5-fluorouracil by microRNA-96 in human colorectal cancer cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(2):239–248.
- [54] Wu H, Zhou J, Mei S, et al. Circulating exosomal microRNA-96 promotes cell proliferation, migration and drug resistance by targeting LMO7[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 21(6):1228–1236.
- [55] Xiang W, Zuo D, Yuan Y, et al. MicroRNA-183 promotes cell proliferation via regulating programmed cell death 6 in pediatric acute myeloid leukemia[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(1):1–12.