

多发性骨髓瘤患者骨髓组织中微小RNA-17-5p 和 PTEN 表达及意义

刘 靚¹, 蔡晓辉², 王 婷², 邓晓兰¹, 孟 芳¹, 朱 灵¹

(1. 东南大学附属中大医院无锡分院, 江苏 无锡 214000;

2. 常州市第二人民医院, 江苏 常州 213100)

摘 要: [目的] 研究多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者骨髓液中微小 RNA(miRNA, miR)-17-5p 及磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的表达及其临床意义。[方法] 采用荧光实时定量 PCR 检测 82 例 MM 患者及 40 例健康人群骨髓组织中 miR-17-5p 及 PTEN 的表达, 统计学分析两组间表达差异以及两者与临床病理特征之间关系。[结果] 与对照组相比, MM 组患者骨髓组织中 miR-17-5p 表达量明显较高, 而 PTEN 表达量明显较低($t=15.365, 11.647, P$ 均 <0.001)。MM 组患者骨髓组织中 miR-17-5p 及 PTEN 表达与 D-S 分期、髓外浸润有关($t=9.713, 3.147, 8.901, 2.259, P=0.000, 0.002, 0.000, 0.027$)。MM 组患者骨髓组织中 miR-17-5p 与 PTEN 表达呈负相关($r=-0.611, P<0.001$)。化疗前、后 MM 患者骨髓中 miR-17-5p、PTEN 的相对表达量无显著性差异($t=1.590, 1.439, P=0.114, 0.152$)。化疗有效患者化疗后 miR-17-5p 表达较化疗前明显降低($t=2.149, P=0.034$), 而 PTEN 表达明显较高($t=2.252, P=0.026$)。[结论] MM 患者骨髓组织中 miR-17-5p 表达升高, 而 PTEN 表达降低, 两者与 D-S 分期、髓外浸润有关, 有望成为 MM 诊断治疗的标志物。

关键词: 多发性骨髓瘤; miR-17-5p; PTEN

中图分类号: R733.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)09-0817-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.09.B013

Expression and Clinical Significance of MicroRNA-17-5p and PTEN in Bone Marrow of Patients with Multiple Myeloma

LIU Liang¹, CAI Xiao-hui², WANG Ting², DENG Xiao-lan¹, MENG Fang¹, ZHU Ling¹

(1. Wuxi Branch, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Wuxi 214000, China;

2. Changzhou Second People's Hospital, Changzhou 213100, China)

Abstract: [Objective] To study the expression of microRNA-17-5p (miR-17-5p) and phosphatase and tensin homolog(PTEN) in bone marrow of patients with multiple myeloma(MM) and their clinical significance. [Methods] The expressions of miR-17-5p and PTEN in bone marrow of 82 MM patients and 40 healthy subjects were detected by fluorescent real-time quantitative RT-PCR. The correlation of miR-17-5p and PTEN expression with clinicopathological features of MM patients was analyzed. [Results] Compared with the control group, the expression of miR-17-5p in bone marrow tissue of patients with MM was significantly higher, while the expression of PTEN was significantly lower ($t=15.365$ and $11.647, P<0.01$). The expressions of miR-17-5p and PTEN in bone marrow tissue of patients with MM were correlated with DS staging and extramedullary infiltration ($t=9.713, 3.147$ and $8.901, 2.259, P=0.000, 0.002$ and $0.000, 0.027$). There was a significant negative correlation between miR-17-5p and PTEN expression in the bone marrow tissue of patients with MM ($r=-0.611, P<0.001$). There was no significant difference in the relative expression of miR-17-5p and PTEN in the bone marrow of patients with MM before and after chemotherapy ($t=1.590, 1.439, P=0.114, 0.152$). After chemotherapy, miR-17-5p expression was significantly lower($t=2.149, P=0.034$), while PTEN expression was significantly higher ($t=2.252, P=0.026$) than those before chemotherapy in response patients. [Conclusion] The expression of miR-17-5p in bone marrow tissue of MM patients is increased, while the expression of PTEN is decreased. Both of them are correlated with the D-S stage of MM and extramedullary infiltration, which indicates that miR-17-5p and PTEN may be used as markers for diagnosis and treatment of multiple myeloma.

Subject words: multiple myeloma; miR-17-5p; PTEN

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是 B 细

胞恶性增殖性疾病, 其发病率在血液系统恶性肿瘤中排第二位。微小 RNA(microRNA, miR)是长度为 18~25 个核苷酸的 RNA 分子, miRNA 可通过 5' 端的种子序列, 结合靶基因的信使 RNA 3' 非翻译区的

基金项目: 江苏省科技项目(BK20160283)

通信作者: 刘靚, 主治医师, 硕士; 东南大学附属中大医院无锡分院血液肿瘤科, 江苏省无锡市锡山区大成路 1128 号(214000); E-mail: kyoko2046@163.com

收稿日期: 2020-03-18; **修回日期:** 2020-04-02

调控元件,改变信使 RNA 稳定性,进而调控靶基因转录。大量研究发现,miRNA 参与发育分化、肿瘤及免疫等多种病理生理学过程^[1]。miR-17-5p 基因位于 13q31.3,属于 miR-17 家族成员。研究表明,miR-17-5p 能够直接调控癌基因 Myc、激活丝裂原激活的蛋白激酶等多种癌基因的表达,发挥促进肿瘤细胞增殖、浸润转移及抑制细胞凋亡的功能^[2]。磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 基因位于 10q23.31,其表达的 PTEN 蛋白具有磷酸酯酶的活性,负性调控磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/ 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (serine/threonine kinase 1, AKT) 信号通路的传导,抑制肿瘤细胞的恶性增殖及迁移,发挥抑制抑癌基因的作用^[3]。研究表明,PTEN 是 miR-17-5p 潜在作用靶点,抑制 miR-17-5p 表达能通过 miR-17-5p/PTEN 轴抑制肿瘤的恶性进展^[4]。本研究通过检测多发性骨髓瘤组织中 miR-17-5p 和 PTEN 表达,初步探讨两者在 MM 发生发展中的作用及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集自 2017 年 2 月至 2018 年 2 月期间东南大学附属中大医院无锡分院收治的 MM 患者 82 例 (MM 组)。纳入标准:①MM 诊断均符合 2014 年国际骨髓瘤工作组 MM 诊断标准^[5];②患者以往未接受过任何抗肿瘤治疗;③临床资料和病理资料完整。排除标准:①合并其他血液系统的恶性肿瘤或其他血液系统疾病;②合并免疫系统疾病等;③妊娠、哺乳期妇女。MM 组,男性 46 例、女性 36 例;年龄 36~75 岁,平均年龄 (55.6±6.3) 岁;细胞学类型:成熟浆细胞型 15 例,幼浆细胞型 41 例,原浆细胞型 9 例,网状细胞型 17 例;髓外浸润 20 例,无髓外浸润 62 例;Durie-Salmon (D-S) 分期:Ⅰ期 7 例,Ⅱ期 35 例,Ⅲ期 40 例; β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) < 4mg/L 38 例,≥4mg/L 44 例;初治患者 57 例,复发/难治患者 25 例。选择 40 例骨髓象正常的门诊患者的骨髓穿刺标本作为对照,其中男性 25 例、女性 15 例,年龄 37~73 岁,平均年龄 (54.2±6.1) 岁。两组在性别、年龄具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者或家属已签署知情同意书。

患者初治时均予以 VAD 方案 (长春地辛、表柔比星及地塞米松) 化疗,经 3 个周期化疗后进行疗效评价,参考 2008 年《中国多发骨髓瘤诊治指南》^[6] 疗效评价标准:化疗有效包括完全缓解 (CR)、接近完全缓解 (nCR)、非常好的完全缓解 (VGPR)、部分缓解 (PR) 及微小缓解 (MR);化疗无效包括无变化 (NC) 和疾病进展 (PD)。

1.2 骨髓组织 miR-17-5p、PTEN 表达检测

化疗前取骨髓组织 2~4ml, EDTA 抗凝后生理盐水稀释 4 倍,然后加入 Ficoll 淋巴细胞分离液 4ml, 2000rpm/min 离心 20min,取界面层的骨髓单个核细胞,生理盐水重悬为 1×10^7 /ml 单细胞悬液。应用 CD138+MACS 磁珠 (美国 Biotec 公司) 分离并纯化原代骨髓瘤细胞,台盼蓝染色检测细胞活力均在 95% 以上,流式细胞仪富集后浆细胞比例 > 90%。采用 Trizol 法提取细胞中总 RNA,应用 Nanodrop 检测总 RNA 的浓度及纯度,OD260/OD280 介于 1.8~2.1。将总 RNA 溶于 50μl DEPC 水中。以 5μl 溶于含 DEPC 水的总 RNA 为模板,按逆转录试剂盒说明反转录合成 cDNA,反转录条件 16℃ 30min, 37℃ 30min, 72℃ 10min。以 cDNA 为模板,按 2×SYBR Green Real Time PCR Master Mix 试剂盒说明书进行 qPCR 扩增。miR-17-5p 正向引物序列 5'-CTCT-TACAGTGCAGGTAGAAAA-3', 逆向引物序列 5'-TGCCATCGTCGGCAAAGGAG-3', 以 U6 为内参, U6 正向引物序列 5'-ACGCAAATTCGTGAAGCGTT-3', 逆向引物序列 5'-CGCTCCTGGAGGATGGTGAT-3'; PTEN 正向引物序列: 5'-TGGATTCTGACTTAGAC-TTGACCT-3', 逆向引物序列 5'-GGTGGGTTATG-GTCTTCAAAAGG-3', 以 GAPDH 为内参, GAPDH 正向引物序列 5'-GAAGGTGAAGGTCCGAGTC-3', 逆向引物序列 5'-GAAGATGGTGAT-GGGATTTC-3'。PCR 总反应体系 20μl: 2×PCR Master Mix 10μl, 上游及下游引物各 1μl, cDNA 1μl, DEPC 水 7μl。反应条件: 92℃ 预变性 10min, 95℃ 变性 30s, 62℃ 退火 60s, 70℃ 延伸 40s, 变性退火延伸共 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因相对表达量。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件分析,计量资料以均数±标准差表示,两组比较采用 *t* 检验。采用 Pearson 相关分析 miR-17-5p 和 PTEN 表达的相关性。 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗前 miR-17-5p、PTEN 表达

MM 组和对照组 miR-17-5p 相对表达量分别为 0.960 ± 0.157 、 0.532 ± 0.114 ；PTEN 相对表达量分别为 0.672 ± 0.126 、 0.961 ± 0.134 。与对照组相比，MM 组化疗前 miR-17-5p 明显较高，而 PTEN 表达明显较低 (t 分别为 15.365、11.647, P 均 < 0.001) (Figure 1)。

2.2 miR-17-5p、PTEN 表达与临床病理特征的关系

MM 患者骨髓组织中 miR-17-5p、PTEN 相对表达量与 D-S 分期及髓外浸润有关 (P 均 < 0.05)，而与性别、年龄、细胞学类型、是否初治及血 β_2 -MG 水平无关 (P 均 > 0.05) (Table 1)。

2.3 miR-17-5p 表达与 PTEN 表达相关性

多发性骨髓瘤患者骨髓组织 miR-17-5p 表达相对表达量与 PTEN 相对表达量呈负相关 ($r = -0.611$, $P < 0.001$) (Figure 2)。

2.4 MM 患者化疗前后 miR-17-5p、PTEN 表达变化

MM 患者化疗前后 miR-17-5p、PTEN 相对表达量之间无统计学差异 ($t = 1.590$ 、 1.439 , $P = 0.114$ 、 0.152)。化疗后有效者 61 例，化疗无效者 21 例，化

疗有效患者化疗后 miR-17-5p 表达较化疗前降低 ($t = 2.149$, $P = 0.034$)，而 PTEN 表达升高 ($t = 2.252$, $P = 0.026$)；而化疗无效者化疗前、后 miR-17-5p、PTEN 的相对表达量之间无统计学差异 ($t = 0.167$ 、 1.109 , $P = 0.868$ 、 0.274) (Table 2)。

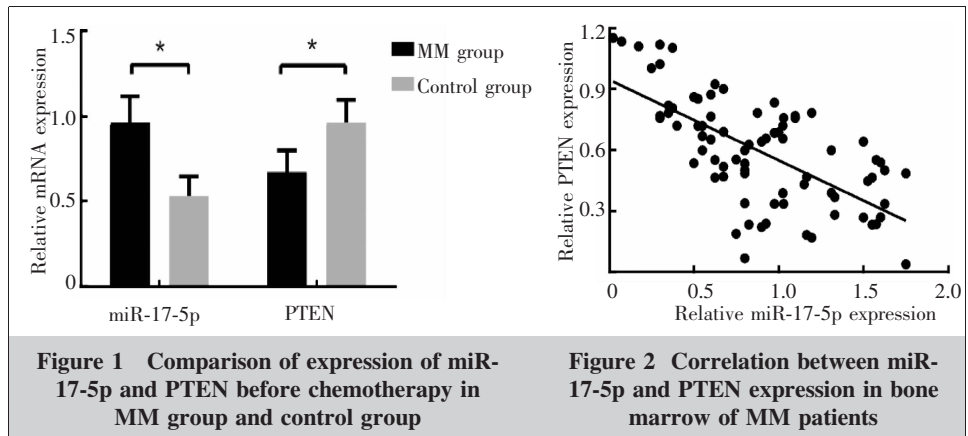


Table 1 Relationship between expression of miR-17-5p, PTEN and clinicopathological characteristics of bone marrow tissue in MM patients

Clinical features	N	miR-17-5p			PTEN		
		$\bar{x} \pm s$	t/F	P	$\bar{x} \pm s$	t/F	P
Gender							
Male	46	0.948 ± 0.153	0.775	0.441	0.664 ± 0.122	0.716	0.476
Female	36	0.975 ± 0.161			0.684 ± 0.130		
Age (years old)							
≤ 60	45	0.935 ± 0.152	1.592	0.115	0.660 ± 0.123	0.996	0.322
> 60	37	0.990 ± 0.160			0.688 ± 0.131		
Cytology type							
Mature plasma cell type	15	0.974 ± 0.160	0.362	0.779	0.680 ± 0.128	2.394	0.075
Juvenile plasmacytotype	41	0.943 ± 0.156			0.653 ± 0.124		
Protoplasmic type	9	0.993 ± 0.161			0.775 ± 0.126		
Reticulocyte type	17	0.971 ± 0.155			0.660 ± 0.129		
D-S stage							
I ~ II	42	0.793 ± 0.150	9.713	< 0.001	0.794 ± 0.129	8.901	< 0.001
III	40	1.136 ± 0.169			0.546 ± 0.123		
Whether initial treatment							
Initial treatment	57	0.954 ± 0.155	0.586	0.560	0.678 ± 0.128	0.559	0.578
Relapse / refractory	25	0.976 ± 0.160			0.661 ± 0.124		
β_2 -MG (mg/L)							
< 4	38	0.949 ± 0.155	0.632	0.529	0.682 ± 0.128	0.610	0.544
≥ 4	44	0.971 ± 0.159			0.665 ± 0.124		
Extramedullary infiltration							
Yes	20	1.056 ± 0.161	3.147	0.002	0.617 ± 0.122	2.259	0.027
No	62	0.930 ± 0.154			0.691 ± 0.129		

Table 2 Comparison of miR-17-5p and PTEN expression in MM patients before and after chemotherapy

Group	N	miR-17-5p		PTEN	
		Before chemotherapy	After chemotherapy	Before chemotherapy	After chemotherapy
MM group	82	0.960 ± 0.157	0.922 ± 0.149	0.672 ± 0.126	0.703 ± 0.124
Chemotherapy ineffective group	21	0.954 ± 0.153	0.977 ± 0.154	0.663 ± 0.152	0.616 ± 0.121
Chemotherapy effective group	61	0.962 ± 0.158	$0.903 \pm 0.145^*$	0.675 ± 0.156	$0.733 \pm 0.127^*$

Compared with before chemotherapy, *: $P < 0.05$

3 讨论

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,特点是浆细胞恶性增殖的同时,分泌产生大量免疫球蛋白或M蛋白片段,中老年患者多见,大约在血液系统恶性肿瘤中占10%。浆细胞的恶性增殖、浸润及免疫球蛋白的沉积,导致广泛的骨质破坏、肾功能障碍等临床表现,严重威胁人类健康。目前MM的治疗主要是联合化疗及造血干细胞移植,但均无法彻底治愈,完全缓解率较低,常规VAD及MP化疗方案完全缓解率均小于10%^[7]。因此需深入研究MM病因及发病机制,寻找有利于早期诊断、疗效判断的标志物。

miRNA是小的非编码RNA分子,能在转录后水平对下游目的基因的表达进行精细调控。miRNA能与靶基因信使RNA的3'非翻译区结合,改变靶基因信使RNA稳定性,影响靶基因的表达。研究发现,miRNA在胃癌、肺癌等多种恶性肿瘤中均存在异常表达的现象,并影响肿瘤的发生发展的过程,有助于肿瘤的早期诊断、治疗及预后判断^[8]。研究表明,miR-17-5p在MM骨髓瘤细胞系中表达水平升高,并发挥促进肿瘤细胞的增殖、抑制凋亡等功能^[9]。本研究中,MM组患者骨髓组织中miR-17-5p表达明显高于对照组,其机制可能与miR-17-5p启动子的转录调控有关。研究发现,MM时核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor, erythroid 2 like 2, Nrf-2)活化,并能直接结合miR-17-5p启动子区域,并促进miR-17-5p表达^[10]。此外,本研究中MM组骨髓组织中miR-17-5p表达与D-S分期、髓外浸润有关,分期越高、伴髓外浸润的MM患者骨髓组织中miR-17-5p表达水平越高,表明miR-17-5p可能参与促进MM的恶性进展。在MM体外细胞实验中证实,miR-17表达上调后能够直接促进细胞周期G₁/S期的转变,促进肿瘤细胞增殖,导致DS分期升高^[11],并能够直接结合并抑制转化生长因子受体2表达,促进肿瘤细胞的侵袭能力,导致髓外浸润^[12]。本研究进一步分析化疗前后miR-17-5p变化,化疗有效患者化疗后骨髓中miR-17-5p表达较化疗前降低,而化疗无效患者变化不明显,表明骨髓组织中miR-17-5p表达水平变化可能有助于反映化疗疗效,有望成为预测化疗疗效的标志物。有学者报道,检测外周血外泌体

中miR-17-5p水平变化能够预测MM患者硼替佐米化疗疗效及耐药性的发生^[13]。

PTEN又称为张力样磷酸酶-1,其编码蛋白是蛋白酪氨酸磷酸酶家族成员,使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3)去磷酸化失活。PIP3是细胞中的重要第二信使,能够激活下游信号分子,促进细胞增殖、血管生成等。近年来大量发现,PTEN基因是一种重要的抑癌基因,在乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤中均发现PTEN异常表达降低或缺失的现象,促进肿瘤的发生发展^[14]。本研究中,MM患者骨髓中PTEN表达明显低于对照组,表明MM中PTEN表达降低,其原因可能与PTEN转录或转录后调控异常有关。MM时负调控PTEN表达的反式作用因子如核蛋白-1(nuclear protein 1, NUPR-1)能够结合并抑制PTEN基因启动子的活性,降低PTEN表达^[15]。此外,MM组骨髓中多药耐药基因(multidrug resistance gene1, MDR1)表达与D-S分期及髓外浸润有关,分期较高、伴髓外浸润的MM患者PTEN表达水平较低,表明PTEN的表达可能参与MM发生发展。其机制可能是PTEN的表达受到miRNA转录后调控的影响。研究发现,miR-20a能够结合于PTEN信使RNA的3'UTR区,负性调控PTEN表达后,激活PI3K/AKT信号通路的传导,促进MM细胞增殖及迁移^[16]。本研究中,化疗有效患者化疗后骨髓中PTEN表达较化疗前升高,而化疗无效患者变化不明显。其原因可能与不同MM患者PTEN表达降低机制不同有关,化疗有效患者中可能主要以PTEN基因的突变为主,PTEN基因突变增加了化疗药物的敏感性^[17],而化疗无效患者尚存在其他激活PI3K/AKT信号通路的机制,该通路激活促进了化疗耐药或抵抗性的产生^[18]。因此,有必要深入研究MM中调控PTEN表达上游机制,寻找关键的诊断治疗靶点。miRNA是转录后调控PTEN基因表达的重要机制。本研究初步分析MM患者骨髓组织中miR-17-5p与PTEN表达相关性,两者呈负相关。目前其机制尚不清楚,但在胃癌^[19]、鼻咽癌^[20]等肿瘤中均发现PTEN基因受miR-17-5p调控,miR-17-5p结合PTEN基因mRNA的3'UTR区,抑制PTEN表达,从而促进肿瘤的恶性进展,但两者是否在MM中亦存在相互作用有待深入研究。

综上所述,MM患者骨髓组织中miR-17-5p表达

升高,而 PTEN 表达水平降低,两者均与 D-S 分期及髓外浸润有关,共同参与 MM 发生发展过程,有望成为多发性骨髓瘤疗效判断的肿瘤标志物,对于两者的具体作用机制及临床意义有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Martinez B, Peplow PV. MicroRNAs as disease progression biomarkers and therapeutic targets in experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(10): 1831–1837.
- [2] Xi G, Hayes E, Lewis R, et al. CD133 and DNA-PK regulate MDR1 via the PI3K-or Akt-NF- κ B pathway in multidrug-resistant glioblastoma cells in vitro [J]. *Oncogene*, 2016, 35(2): 241–250.
- [3] Sa R, Song H, Wei M, et al. MiR-616 plays oncogenic role in hepatocellular carcinoma progression through suppressing PTEN expression and activating PI3K/AKT pathway[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 728–734.
- [4] Shan SW, Fang L, Shatseva T, et al. Mature miR-17-5p and passenger miR-17-3p induce hepatocellular carcinoma by targeting PTEN, GalNT7 and vimentin in different signal pathways[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 6): 1517–1530.
- [5] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): e538–e548.
- [6] China multiple myeloma working group. Guidelines for the diagnosis and treatment of multiple myeloma in China[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2008, 47(10): 869–872. [中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(10): 869–872.]
- [7] Joshua DE, Bryant C, Dix C, et al. Biology and therapy of multiple myeloma[J]. *Med J Aust*, 2019, 210(8): 375–380.
- [8] Yonemori K, Kurahara H, Maemura K, et al. MicroRNA in pancreatic cancer[J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(1): 33–40.
- [9] Liu Y. The effect and significance of rmhTRAIL combined with bortezomib on miR-17-5p and miR-886-5p in multiple myeloma cell lines[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University. [刘阳.rmhTRAIL 联合硼替佐米对多发性骨髓瘤细胞株中 miR-17-5p 和 miR-886-5p 的影响及其意义[D]. 郑州: 郑州大学.]
- [10] Kong Y, Hu L, Lu K, et al. Ferroportin downregulation promotes cell proliferation by modulating the Nrf2-miR-17-5p axis in multiple myeloma[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 624.
- [11] Wang SY, Xu RR, Huang HM, et al. Effect of MiR-17-3P on the proliferation of multiple myeloma cells[J]. *Journal of Transportation Medicine*, 2015, 29(1): 4–6. [王顺业, 徐瑞容, 黄红铭, 等. MiR-17-3P 对多发性骨髓瘤细胞增殖的影响[J]. *交通医学*, 2015, 29(1): 4–6.]
- [12] Cai N, Hu L, Xie Y, et al. MiR-17-5p promotes cervical cancer cell proliferation and metastasis by targeting transforming growth factor- β receptor 2[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7): 1899–1906.
- [13] Zhang L, Pan L, Xiang B, et al. Potential role of exosome-associated microRNA panels and in vivo environment to predict drug resistance for patients with multiple myeloma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(21): 30876–30891.
- [14] Ngeow J, Sesock K, Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 165(1): 1–8.
- [15] Zeng C, Li X, Li A, et al. Knockdown of NUPR1 inhibits the growth of U266 and RPMI8226 multiple myeloma cell lines via activating PTEN and caspase activation dependent apoptosis[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(3): 1487–1494.
- [16] Jiang Y, Chang H, Chen G. Effects of microRNA-20a on the proliferation, migration and apoptosis of multiple myeloma via the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 10001–10007.
- [17] Shi Y, Gera J, Hu L, et al. Enhanced sensitivity of multiple myeloma cells containing PTEN mutations to CCI-779 [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(17): 5027–5034.
- [18] Wang L, Lin N, Li Y. The PI3K/AKT signaling pathway regulates ABCG2 expression and confers resistance to chemotherapy in human multiple myeloma[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3): 1678–1690.
- [19] Lu R, Zhao G, Yang Y, et al. Long noncoding RNA HO-TAIRM1 inhibits cell progression by regulating miR-17-5p/PTEN axis in gastric cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 4952–4965.
- [20] Hu Z, Zhou S, Luo H, et al. miRNA-17 promotes nasopharyngeal carcinoma radioresistance by targeting PTEN/AKT [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(1): 229–240.