

# MicroRNAs 在视网膜母细胞瘤的研究新进展

曾 静, 唐瑞雪, 何融泉, 陈 罡

基金项目: 广西壮族自治区卫生厅科研课题 (No. Z2008159)

作者单位: (530021) 中国广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 曾静, 女, 博士, 副主任医师。

通讯作者: 陈罡, 男, 毕业于比利时布鲁塞尔自由大学, 博士, 教授, 研究方向: 肿瘤分子病理学. chen\_gang\_triones@163.com

收稿日期: 2014-05-05 修回日期: 2014-10-27

## New research progress of microRNAs in retinoblastoma

Jing Zeng, Rui - Xue Tang, Rong - Quan He, Gang Chen

**Foundation item:** Guangxi Zhuang Autonomous Region Health Department Research Projects (No. Z2008159)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Gang Chen. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. chen\_gang\_triones@163.com

Received: 2014-05-05 Accepted: 2014-10-27

## Abstract

• Retinoblastoma (RB) is the most common intraocular malignancy of children with extremely poor prognosis. MicroRNAs are small non-coding single-stranded RNAs in eukaryotic cells, which regulate the expression of gene by mRNA degradation or translation inhibition. MicroRNAs, acting as oncogenes or tumor suppressor genes, are associated with the occurrence and development of RB directly, which is vital for the early diagnosis and clinical targeted therapy of RB. This review summarized the expression of microRNAs in RB and the related mechanism.

• **KEYWORDS:** microRNAs; retinoblastoma; oncogenes; tumor suppressor gene

**Citation:** Zeng J, Tang RX, He RQ, *et al.* New research progress of microRNAs in retinoblastoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(11):1995-1998

## 摘要

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是婴幼儿最常见的眼内恶性肿瘤, 预后较差。MicroRNAs 是一类存在于真核

细胞中的非编码单链小分子 RNA, 通过对 mRNA 的降解和翻译抑制调控基因表达。MicroRNAs 作为癌基因或抑癌基因, 可直接参与 RB 的发生、发展, 并在 RB 的早期诊断和临床靶向治疗中具有重要作用。本文主要对近年来 RB 中 microRNAs 的表达情况以及其在 RB 形成中的作用机制的研究进行简要综述。

**关键词:** microRNAs; 视网膜母细胞瘤; 癌基因; 抑癌基因

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.21

**引用:** 曾静, 唐瑞雪, 何融泉, 等. MicroRNAs 在视网膜母细胞瘤的研究新进展. *国际眼科杂志* 2014;14(11):1995-1998

## 0 引言

现已有上百种 microRNAs (miRNAs) 相继在眼部组织中发现表达, 如角膜、晶状体、视网膜等, 它们为这些组织的生理功能提供分子基础, 保证各组织功能的正常发挥。因此, miRNAs 的异常表达与眼部疾病的发生密切相关, 如视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB)。近年来国内外在 miRNAs 在 RB 的作用研究方面已有不少成果, 可能会为 RB 的治疗带来新突破, 本文对此做一总结。

## 1 MicroRNAs 的生成和作用

MicroRNAs (miRNAs) 是一类广泛存在于动物、植物和病毒中, 长约 18 ~ 24nt 的稳定非编码可调控的 RNA 分子, 并以单拷贝、多拷贝或基因簇等形式存在于细胞核基因组中。单链前体 RNA (pre-miRNA) 由位于基因间隔区的核苷酸序列编码形成, 为 70 ~ 90 个碱基大小的发卡样结构, 可经 Dicer 酶剪切加工形成 miRNAs。成熟的 miRNAs 能与细胞质中的大分子蛋白结合形成 RNA 诱导的沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC), RISC 可识别并结合靶基因 mRNA 的 3' 非编码区 (3'-untranslational region, 3'UTR), 通过靶序列特异性结合, 抑制或降解 mRNA, 从而实现靶基因表达的负调控, 参与调节细胞生长发育、分化和凋亡等生理过程<sup>[1]</sup>。MiRNAs 的表达具有组织细胞特异性、发育时序性和进化保守性, 并在转录后水平调节靶基因的表达, 参与调节细胞周期、干细胞自我更新过程、细胞分化、生长发育等功能<sup>[2]</sup>。MiRNAs 突变或异常表达将影响正常体细胞的分化、增殖和死亡, 从而可能导致细胞癌变。因此, miRNAs 作为调控细胞发育的重要分子, 将可能成为肿瘤分级、分类和判断预后的新分子标志物。

## 2 视网膜母细胞瘤

视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 是一种起源于视网膜胚胎性核层细胞的恶性肿瘤, 是婴幼儿最常见的原发性眼内恶性肿瘤, 占婴幼儿全部恶性肿瘤的 3%, 全世界发病率约为 1:20000, 发病无种族、地域和性别差异<sup>[3]</sup>。普遍认为 RB 的发病机制与 RB1 等位基因的二次突变有

关。RB分为遗传型和非遗传型两种类型<sup>[4]</sup>,遗传型的RB1等位基因突变好发于生殖细胞,约占40%,其中约85%患儿为双眼多灶性,发病年龄早(从新生儿到12月龄);非遗传型的RB1等位基因突变以体细胞为主,约占60%,单眼患病为主,发病平均年龄为24月龄<sup>[4]</sup>。RB临床表现以白瞳症和斜视为主。新辅助化疗联合局部治疗是目前国际上的首选治疗,在发达国家,联合治疗生存率可达99%。

### 3 MiRNAs在眼部的表达

MiRNAs广泛分布于各种真核组织细胞中,其表达具有组织特异性。MiRNAs在眼部组织的发育、分化、损伤后再生以及昼夜节律调控等生理过程中扮演着重要角色。MiRNAs在正常视网膜中呈特异性表达<sup>[5,6]</sup>,如miR-23a, miR-29, miR-107, miR-124, miR-7, let-7d, miR-135a, miR-135b, miR-143, miR-200b以及miR-206等。相关研究证实,在成年小鼠视网膜至少有78种miRNAs表达,其中21种miRNAs呈特异性表达<sup>[7]</sup>。Karali等<sup>[8]</sup>亦发现成年小鼠视网膜神经上皮、晶状体、角膜和视网膜色素上皮中miRNAs的表达,在研究发现的597种miRNAs中有200多种呈高表达,在晶状体中的功能也有部分研究成果<sup>[9]</sup>。

MiRNAs在肿瘤中也同样具有组织特异性,不同肿瘤组织中miRNAs具有不同的表达谱<sup>[10]</sup>。眼部恶性肿瘤中,根据miRNAs的功能分为两类,一类为癌基因作用的miRNAs,在正常组织低表达,在RB中高表达,如miR-17~92家族<sup>[11,12]</sup>,miR-373<sup>[13]</sup>等;另一类为抑癌基因作用的miRNAs,在正常组织高表达,在RB中低表达,如let-7<sup>[14]</sup>, miR-22<sup>[15]</sup>等。分述如下。

#### 3.1 癌基因与miRNAs

**3.1.1 MiR-17~92基因簇** MiR-17~92基因簇定位于人染色体13q31-q32上,位于基因C13orf25内。MiR-17~92基因簇有两个旁系同源体,分别是miR-106a-363和miR-106b-25基因簇。在成年小鼠和人类RB中,miR-17~92基因簇均呈高表达,并通过控制RB细胞增殖促进肿瘤形成<sup>[11,12]</sup>。实验中,miR-17~92基因簇的失活可抑制小鼠RB形成,并且共沉默miR-17/20a(miR-17~92基因簇来源)和p53可降低人RB细胞的生存能力<sup>[16]</sup>。O'Donnell等<sup>[17]</sup>通过逆转录病毒介导miR-17~92基因簇过表达,促进了癌基因c-myc诱导的淋巴瘤发生,说明miR-17~92家族可作为癌基因诱导肿瘤的发生。在不同的淋巴瘤细胞中miR-17~92基因簇可促进凋亡蛋白Bim和抑癌基因P21的表达下调<sup>[18]</sup>。同时,转录因子E2F具有调节细胞周期和促凋亡作用,miR-17~92基因簇可抑制其表达<sup>[19]</sup>。以上实验综合提示miR-17~92基因簇可能是通过抑制抑癌基因和细胞周期调控基因的表达促进RB的发生发展的。

**3.1.2 MiR-373** MiR-373属于miR-71~373簇中的一员,位于人染色体19q13.42。在人类正常视网膜和RB组织中检测发现miR-373的表达超过了正常视网膜组织中的4倍<sup>[13]</sup>,但其在RB中的作用机制尚不明确。MiR-373在其他肿瘤中的致癌作用机制研究认为,miR-373通过阻断p53通路参与人睾丸生殖细胞肿瘤的发生过程<sup>[20]</sup>;通

过抑制肿瘤抑制因子同源物2(large tumor suppressor homolog 2,LATS2),参与人食管癌的形成,促进食管癌细胞的增殖<sup>[21]</sup>。目前尚认为miR-373可靶向作用基因的启动序列并诱导基因表达<sup>[22]</sup>,与癌症的发生、转移和预后密切相关<sup>[23]</sup>。

**3.1.3 MiR-376a** MiR-376家族位于人14号染色体14q32区域,是miR-376家族(miR-376a,miR-376b和miR-c)成员之一,其靶基因是caspase-3。caspase-3属于caspase家族,caspase家族是由一组结构相关的半胱氨酸蛋白酶组成,部分caspase明确参与了细胞凋亡的不同阶段,其中caspase-3是细胞凋亡过程的最终执行者之一。Zhang等研究发现经三氧化二砷(ATO)诱导miR-376a表达下调可引起靶基因caspase-3蛋白水平升高,进而诱导RB细胞的凋亡;miR-376在高表达时,RB细胞凋亡率显著降低。亦有研究发现三氧化二砷(ATO)在体外可通过诱导HXO-RB<sub>44</sub>细胞凋亡达到抑制其增殖的作用,其凋亡的作用可能与caspase-3的激活有关<sup>[24]</sup>。诱导癌细胞的凋亡是化学疗法治疗恶性肿瘤过程中最重要的细胞死亡方式,而miR-376a的靶基因caspase-3激活后则可诱发细胞凋亡,从而起到抗肿瘤的作用。因此,miR-376a有可能成为RB基因治疗在caspase-3的凋亡作用方面新的切入点。

**3.1.4 MiR-181b** MiR-181家族包括miR-181a,miR-181b,miR-181c和miR-181d,miR-181b为其中一员。某研究在RB细胞中鉴定出46个缺氧条件下表达差别超过正常情况2倍的miRNAs,其中10种(miR-181b,miR-647,miR-30c-2,miR-181d,miR-125a-3p,miR-34c-3p,miR-220b,miR-524-5p,miR-491-3p和miR-497)被称为潜在的缺氧调节的miRNAs(hypoxia-regulated miRNAs,HRMs),其中以miR-181b的上调差异性最为显著<sup>[25]</sup>。该研究进一步发现使用miR-181b抑制剂能够抑制RB细胞的增殖,提示缺氧诱导miR-181b高表达,发挥类似癌基因的作用,促进RB细胞增殖。研究证实急性淋巴细胞白血病<sup>[26]</sup>、结直肠癌<sup>[27]</sup>和前列腺癌<sup>[28]</sup>等恶性肿瘤中miR-181b也呈高表达,且在前列腺癌中抑制细胞凋亡。在鼻咽癌和乳腺癌中,miR-181b也被认为是通过低氧依赖性诱导因子(hypoxia inducible factor,HIF)机制诱导产生的缺氧调节的miRNA<sup>[29]</sup>。因此,在RB中miR-181b抑制剂的作用机制以及miR-181b与缺氧的诱导机制将会是将来需要进一步研究的方向。

#### 3.2 抑癌基因与miRNAs

**3.2.1 Let-7家族** Let-7家族是公认最早被确定的研究最广泛的miRNAs之一,其第一个家族成员发现于秀丽隐杆线虫(C.elegans)<sup>[30]</sup>。人类let-7家族成员大多定位于9,11,22号染色体上,成员有12个(let-7a-1,let-7a-2,let-7a-3,let-7b,let-7c,let-7d,let-7e,let-7f-1,let-7f-2,let-7g,let-7i和miR-98)<sup>[31]</sup>,具有高度保守性、时序性、组织细胞特异性,能够调控细胞的增殖和分化的时序<sup>[32,33]</sup>。与正常视网膜组织相比,let-7家族在RB中呈低表达,与HMG2的表达以及RB细胞的增殖呈负相关性<sup>[14,34]</sup>。Let-7还可负调控原癌基因Ras<sup>[35]</sup>和c-myc<sup>[36]</sup>的表达,抑制肿瘤的发生发展。

**3.2.2 MiR-34a** MiR-34a 位于 1q36.23, 与 miR-34b 和 miR34c 是同源基因。MiR-34a 的靶基因是高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1), 且 miR-34a 下调 HMGB1 的表达<sup>[37]</sup>。HMGB1 是一种与多种肿瘤的发生发展有密切关系的非组蛋白 DNA 结合蛋白, 在细胞外是一种具有较强致炎活性的晚期炎症递质, 具有促进细胞自我吞噬(自噬)的作用<sup>[38, 39]</sup>。细胞自噬的结果之一是通过限制坏死和炎症促进肿瘤细胞的生长<sup>[40]</sup>。MiR-34a 作为一种抑癌基因在 RB 中呈低表达<sup>[41]</sup>。在此基础上, Liu 等<sup>[37]</sup>模拟 miR-34a 高表达下调 HMGB1 的表达, 抑制了 RB 细胞自噬, 而且抑制自噬还可增强化疗对 RB 细胞 DNA 的损伤, 由此提高化疗的效果。另有报道, 抑癌基因 p53 可在翻译水平(细胞质核糖体中)激活 miR-34a, 激活的 miR-34a 又有助于 p53 诱导细胞凋亡, 形成良性效应<sup>[42]</sup>。而 p53 定位于细胞质时抑制自噬<sup>[43]</sup>, 这与前两个机制形成通路循环。由此, 临床可以考虑使用 p53 活化剂(如 nutlin-3)激活 miR-34a, 进而通过 miR-43a—HMGB1 途径开辟出新的 RB 治疗的方法。

**3.2.3 MiR-145** MiR-145 定位于 5q32, 长约 4.09kb, 是一种具有肿瘤抑制作用的 miRNA<sup>[44]</sup>。MiR-145 在结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌和前列腺癌等肿瘤中均呈低表达<sup>[44]</sup>。目前已证实 c-Myc<sup>[45]</sup>, KRA<sup>[46]</sup>, BNIP3<sup>[47]</sup> 和 EGFR<sup>[48]</sup> 等均为 miR-145 的靶基因。miR-145 与靶基因作用, 阻滞细胞周期, 促进肿瘤细胞凋亡, 发挥类似抑癌基因的作用<sup>[44]</sup>。在 RB 细胞系 Y79 导入 miR-145 拟似物后, 发现细胞增殖被抑制在细胞周期的 G1 期<sup>[49]</sup>。这与已知的作用机制相吻合, 可推测 miR-145 在 RB 中为潜在的抑癌基因。

**3.2.4 MiR-183** MiR-183 家族定位于人类染色体 7q32, miR-183 是其家族成员之一(miR-96, miR-182 和 miR-183)<sup>[50]</sup>。Wang 等<sup>[51]</sup>首次确定 miR-183 的靶基因为 LRP6, 且对 LRP6 为负性调节。该研究组同时发现 miR-183 在 RB 组织呈低表达, 进而模拟 miR-183 高表达时, RB 细胞的增殖、侵袭和转移被抑制, 而上调 LRP6 后 miR-183 对 RB 细胞的抑制作用被部分抵消。MiR-183 作为可能的抑癌基因, 其低表达在骨肉瘤<sup>[52]</sup> 和卵巢癌<sup>[53]</sup> 中也有发现。由此, MiR-183—LRP6 轴作为新发现的通路将对 RB 的研究和治疗提供新的方法和途径。

#### 4 展望

迄今为止, 眼部组织中已发现上百种 miRNAs, 通过各种机制改变机体的生理状态。随着人们对 miRNAs 在 RB 发生、发展和转移过程中作用研究的不断深入, miRNAs 不仅有望作为 RB 肿瘤标志物, 还可能作为肿瘤生物治疗的靶点设计特定的药物, 为 RB 的预防、临床诊断、预后和靶向治疗提供新的契机。

#### 参考文献

- Kidner CA, Martienssen RA. Macro effects of microRNAs in plants. *Trends Genet* 2003;19(1):13-16
- 李悦, 付麒. MicroRNA 的生物学功能及其应用. *现代生物医学进展* 2009;9(9):1784-1786
- Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina* 2004;24(6):828-848
- Mehta M, Sethi S, Pushker N, et al. Retinoblastoma. *Singapore Med*

*J* 2012;53(2):128-135

- Lagos-Quintana M, Rauhut R, Meyer J, et al. New microRNAs from mouse and human. *RNA* 2003;9(2):175-179
- Ryan DG, Oliveira-Fernandes M, Lavker RM. MicroRNAs of the mammalian eye display distinct and overlapping tissue specificity. *Mol Vis* 2006;12:1175-1184
- Xu S, Witmer PD, Lumayag S, et al. MicroRNA (miRNA) transcriptome of mouse retina and identification of a sensory organ-specific miRNA cluster. *J Biol Chem* 2007;282(34):25053-25066
- Karali M, Peluso I, Marigo V, et al. Identification and characterization of microRNAs expressed in the mouse eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(2):509-515
- 陶海波, 贾音, 高谦, 等. MicroRNAs 在晶状体中的功能. *国际眼科杂志* 2014;14(1):56-58
- Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006;6(11):857-866
- Conkrite K, Sundby M, Mukai S, et al. miR-17~92 cooperates with RB pathway mutations to promote retinoblastoma. *Genes Dev* 2011;25(16):1734-1745
- Sage J, Ventura A. miR than meets the eye. *Genes Dev* 2011;25(16):1663-1667
- Zhao JJ, Yang J, Lin J, et al. Identification of miRNAs associated with tumorigenesis of retinoblastoma by miRNA microarray analysis. *Childs Nerv Syst* 2009;25(1):13-20
- Mu G, Liu H, Zhou F, et al. Correlation of overexpression of HMGA1 and HMGA2 with poor tumor differentiation, invasion, and proliferation associated with let-7 down-regulation in retinoblastomas. *Hum Pathol* 2010;41(4):493-502
- Martin J, Bryar P, Mets M, et al. Differentially expressed miRNAs in retinoblastoma. *Gene* 2013;512(2):294-299
- Nittner D, Lambert I, Clermont F, et al. Synthetic lethality between Rb, p53 and Dicer or miR-17-92 in retinal progenitors suppresses retinoblastoma formation. *Nat Cell Biol* 2012;14(9):958-965
- O'Donnell KA, Wentzel EA, Zeller KI, et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression. *Nature* 2005;435(7043):839-843
- 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(4):405-414
- Sylvestre Y, De Guire V, Querido E, et al. An E2F/miR-20a autoregulatory feedback loop. *J Biol Chem* 2007;282(4):2135-2143
- Voorhoeve PM, le Sage C, Schrier M, et al. A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. *Cell* 2006;124(6):1169-1181
- Lee KH, Goan YG, Hsiao M, et al. MicroRNA-373 (miR-373) post-transcriptionally regulates large tumor suppressor, homolog 2 (LATS2) and stimulates proliferation in human esophageal cancer. *Exp Cell Res* 2009;315(15):2529-2538
- Place RF, Li LC, Pookot D, et al. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(5):1608-1613
- Yamashita S, Yamamoto H, Mimori K, et al. MicroRNA-372 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Oncology* 2012;82(4):205-212
- 李芸, 唐罗生, 沈宏伟. 三氧化二砷诱导视网膜母细胞瘤细胞凋亡的实验研究. *中南大学学报(医学版)* 2008;33(6):476-480
- Xu X, Jia R, Zhou Y, et al. Microarray-based analysis: identification of hypoxia-regulated microRNAs in retinoblastoma cells. *Int J Oncol* 2011;38(5):1385-1393
- Zanette DL, Rivadavia F, Molfetta GA, et al. miRNA expression

- profiles in chronic lymphocytic and acute lymphocytic leukemia. *Braz J Med Biol Res* 2007;40(11):1435-1440
- 27 Xi Y, Formentini A, Chien M, et al. Prognostic values of microRNAs in colorectal cancer. *Biomark Insights* 2006;2:113-121
- 28 何龙,邱实,刘龙,等. miR-181b 在前列腺组织中的表达及对前列腺癌细胞 PC-3 生物学功能的影响. *现代肿瘤医学* 2011;19(10):2042-2047
- 29 Hua Z, Lv Q, Ye W, et al. MiRNA-directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia. *PLoS One* 2006;1:116
- 30 陈方园. MicroRNA let-7 与肿瘤关系的研究进展. *医学综述* 2011;17(12):1797-1800
- 31 张强,李明远. 癌症新策略—let-7 microRNA 家族. *西部医学* 2009;21(7):1210-1212
- 32 Stefani G, Slack FJ. Small non-coding RNAs in animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(3):219-230
- 33 Schickel R, Boyerinas B, Park SM, et al. MicroRNAs: key players in the immune system, differentiation, tumorigenesis and cell death. *Oncogene* 2008;27(45):5959-5974
- 34 Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene. *Genes Dev* 2007;21(9):1025-1030
- 35 Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell* 2005;120(5):635-647
- 36 Sampson VB, Rong NH, Han J, et al. MicroRNA let-7a down-regulates MYC and reverts MYC-induced growth in Burkitt lymphoma cells. *Cancer Res* 2007;67(20):9762-9770
- 37 Liu K, Huang J, Xie M, et al. MIR34A regulates autophagy and apoptosis by targeting HMGB1 in the retinoblastoma cell. *Autophagy* 2014;10(3):442-452
- 38 魏晓萍,惠起源. HMGB1 与肿瘤的相关性. *现代肿瘤医学* 2013;7:1639-1642
- 39 Naglova H, Bucova M. HMGB1 and its physiological and pathological roles. *Bratisl Lek Listy* 2012;113(3):163-171
- 40 邱冬梅,陈莉. 细胞自噬:病理学研究的新热点. *临床与实验病理学杂志* 2012;3:309-313
- 41 Dalgard CL, Gonzalez M, de Niro JE, et al. Differential microRNA-34a expression and tumor suppressor function in retinoblastoma cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4542-4551
- 42 杜黎黎,李艳,卢忠心,等. MicroRNAs 在 p53 信号通路中的调节作用. *广东医学* 2013;34(05):799-802
- 43 Levine B, Abrams J. p53: The Janus of autophagy? *Nat Cell Biol* 2008;10(6):637-639
- 44 张林,高林波. miR-143 和 miR-145 与肿瘤的研究进展. *西安交通大学学报(医学版)* 2013;34(1):1-6
- 45 Sachdeva M, Zhu S, Wu F, et al. p53 represses c-Myc through induction of the tumor suppressor miR-145. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(9):3207-3712
- 46 Kent OA, Chivukula RR, Mullendore M, et al. Repression of the miR-143/145 cluster by oncogenic Ras initiates a tumor-promoting feed-forward pathway. *Genes Dev* 2010;24(24):2754-2759
- 47 Chen X, Gong J, Zeng H, et al. MicroRNA145 targets BNIP3 and suppresses prostate cancer progression. *Cancer Res* 2010;70(7):2728-2738
- 48 Cho WC, Chow AS, Au JS. MiR-145 inhibits cell proliferation of human lung adenocarcinoma by targeting EGFR and NUDT1. *RNA Biol* 2011;8(1):125-131
- 49 王晓琴,陈震,邢怡桥,等. MiR-145 对视网膜母细胞瘤 Y79 细胞增殖和凋亡的影响. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2012;14(3):153-156
- 50 邱历伟,吴玮,赛文莉,等. microRNA-183 家族的表达在肝细胞癌临床诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2013;21(16):1487-1492
- 51 Wang J, Wang X, Li Z, et al. MicroRNA-183 suppresses retinoblastoma cell growth, invasion and migration by targeting LRP6. *FEBS J* 2014;281(5):1355-1365
- 52 Zhu J, Feng Y, Ke Z, et al. Down-regulation of miR-183 promotes migration and invasion of osteosarcoma by targeting Ezrin. *Am J Pathol* 2012;180(6):2440-2451
- 53 Li J, Liang S, Jin H, et al. Tiam1, negatively regulated by miR-22, miR-183 and miR-31, is involved in migration, invasion and viability of ovarian cancer cells. *Oncol Rep* 2012;27(6):1835-1842