



# MicroRNA-424 在肿瘤发生中的作用和机制研究进展

刘萍<sup>1</sup>, 赵海苹<sup>2</sup>, 罗玉敏<sup>1,2\*</sup>

(1. 首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053; 2. 首都医科大学宣武医院脑血管病研究室, 北京 100053)

**【摘要】** MiR-424 是 miR-16 家族成员。近年研究表明 miR-424 与肿瘤的发生、发展及治疗预后密切相关。本文对 miR-424 在乳腺癌、宫颈癌、肺癌、肝癌及结直肠癌等多种肿瘤及白血病中的表达变化、作用及机制进行综述。研究发现 miR-424 的表达受多种因素的影响, miR-424 可作为肿瘤诊断、分期、预后的生物标记物, 可用于明确肿瘤范围, 也可作为肿瘤的治疗靶物。

**【关键词】** miR-424; 肿瘤; 白血病

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2016)05-0529-06

doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2016.05.017

## Progress in research on the role of microRNA-424 in carcinogenesis and its related mechanism

LIU Ping<sup>1</sup>, ZHAO Hai-ping<sup>2</sup>, LUO Yu-min<sup>1,2\*</sup>

(1. Department of Neurology, 2. Department of Cerebrovascular Diseases, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

**【Abstract】** A member of miR-16 family, miR-424 has been found to be closely related with tumorigenesis, tumor progression, prognosis and therapy. This article reviews the expression changes, roles and possible regulating mechanisms of miR-424 in leukemia and various tumors such as breast, cervical, lung, liver and colorectal cancers. Recent studies have demonstrated that the expression of miR-424 is affected by many factors, and miR-424 could be a biomarker of diagnosis, staging and prognosis in cancers, to identify the area of tumor, and be a target of therapy.

**【Key words】** miR-424; Neoplasms; Leukemia

MiR-424 是 miR-16 家族成员。MiR-16 家族的种子序列为 5' 端种子区的第二个核苷酸开始出现 AGCAGC (AGCx2) 序列, 该家族在细胞周期、增殖、凋亡及存活等过程中有重要作用。MiR-16 家族主要包括 miR-15a/b、miR-16、miR-195、miR-424 和 miR-497。其中 miR-424 的基因位于染色体 Xq26.3 上, 在鼠类其同源物为 miR-322。MiR-424 可与 miR-503 聚集, 从相同的初级转录物中转录<sup>[1]</sup>。成

熟的 miR-424 也可与 miR-450b 形成簇<sup>[2]</sup>。研究表明, miR-424 与肿瘤的发生发展及治疗预后密切相关, 本文对 miR-424 在肿瘤中的表达变化、作用及机制进行综述。

研究发现 miR-424 在鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、肾癌、胰腺癌中表达均上调; 在宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌中表达均下调<sup>[3-9]</sup>。Ratert 等<sup>[10]</sup> 发现在膀胱上皮癌中 miR-424

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目 (81571280, 81201028, 30770743)。

**【作者简介】** 刘萍 (1983 -), 女, 医师, 博士, 研究方向: 脑血管病转化医学研究。E-mail: heliu1056@163.com

**【通讯作者】** 罗玉敏, 教授, 研究方向: 脑血管病发病机制。E-mail: yumin111@ccmu.edu.cn

表达与正常组织相比差异无显著性。表明 miR-424 在不同种类癌症中的表达变化不同,可能是因为 miR-424 在不同组织和器官中的作用不同。

## 1 乳腺癌

临床研究显示,miR-424 可作为乳腺癌诊断、预后的标记物。Dvinge 等<sup>[11]</sup>发现约 8% 的激素受体阳性的乳腺癌中 miR-424/503 基因所在的染色体位置出现严重缺陷。Zhang 等<sup>[12]</sup>分析微量人血清标本发现 miR-424 结合 miR-199a、miR-29c 可用于筛查出早期乳腺癌患者,敏感性为 77%,特异性为 92%,与乳腺钼靶照相技术相仿。Lerebours 等<sup>[13]</sup>发现浸润性乳腺癌中 miR-424 表达升高,可见 miR-424 高表达与乳腺癌浸润性有关,预示不良预后。

MiR-424 可促进乳腺癌细胞的增殖、转移和浸润。Cicatiello 等<sup>[14]</sup>发现雌激素刺激乳腺癌细胞系 MCF-7 时 miR-424 显著高表达,参与了雌二醇应答基因网络。Anne 等<sup>[2]</sup>报道雌激素可上调 MCF-7 细胞中 miR-424 表达以促进增殖,该作用可被维甲酸抑制。Li 等<sup>[15]</sup>也指出转移性高的乳腺癌中 miR-424/503 簇表达显著升高,过表达 miR-424/miR-503 可下调转化生长因子- $\beta$  信号通路的抑制因子包括 Smad7 和 Smad 泛素化调节因子-2 (Smurf2) 的蛋白水平表达,并增强乳腺癌的转移能力;而下调乳腺癌细胞中 miR-424/miR-503 的表达时可抑制细胞转移,延长患者生存期。Pincini 指出正常乳腺细胞 MCF-10A 细胞过表达信号分子 (p130 Crk-associated substance, p130Cas) 并活化原癌基因 erbB-2 后表现出浸润特性,同时 MCF-10A 细胞 miR-424 表达显著增高<sup>[16]</sup>。Drasin 等<sup>[17]</sup>指出在转录因子 TWIST1 或锌指转录因子 SNAI1 诱导的上皮间质转化中 miR-424 表达上调,可增加细胞活性、减少粘连并诱导生长阻滞;乳腺癌原位肿瘤与正常乳腺组织比较 miR-424 表达增加,且 miR-424 表达与 TWIST1/2 和 EMT 相关基因呈正相关;转移肿瘤的 miR-424 表达比原位肿瘤低,可见 miR-424 在 EMT-MET 轴中有双向性,提示 miR-424 在肿瘤进展中可能具有双向作用:早期促进、晚期抑制。

## 2 宫颈癌、子宫内膜癌

临床研究显示,miR-424 对宫颈癌的诊断和预后具有提示作用。与正常宫颈上皮组织比较,重度宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia,

CIN) 病灶组织的 miR-424 表达上调,结合其余 11 个 miRs 的变化可用于区分宫颈上皮内瘤变与正常上皮<sup>[18]</sup>。然而,Tian 发现未明确意义的组织学异常上皮细胞中 miR-424 表达较正常宫颈细胞下降,并且,与 HPV<sup>+</sup> 的轻度 CIN 比较,HPV<sup>+</sup> 的重度 CIN 组织中 miR-424 表达下降;与巴氏检测比较,miR-424 结合 miR-375 与 miR-218 用于检测 HPV<sup>+</sup> 的 2 级以上宫颈上皮内瘤变具有更高的敏感性,且特异性相当<sup>[19]</sup>。与正常增殖宫颈内皮比较,高分化腺癌—宫颈微偏腺癌的 miR-424-5p 表达下降<sup>[20]</sup>。高危型人乳头瘤病毒阳性 (HR-HPVs<sup>+</sup>) 的宫颈癌组织与 HR-HPV- 的正常宫颈组织比较 miR-424 表达显著下降,提示 miR-424 可能作为宫颈癌的诊断和预后生物标记物<sup>[21, 22]</sup>。Xu 等<sup>[23]</sup>也发现 miR-424 在宫颈癌组织中表达显著下降,并且 miR-424 的低表达与肿瘤低分化、高临床分期、淋巴结转移等提示不良预后的病理参数呈正相关。但 Cheung 等<sup>[18]</sup>比较宫颈癌病灶组织与正常宫颈上皮的 miRs 表达,未发现 miR-424 在二者间出现显著表达差异。推测与 Cheung 等仅用基因芯片检测且入选例数少有关。

miR-424 可抑制宫颈癌、子宫内膜癌细胞的生长、转移和浸润。在宫颈癌细胞系 SiHa 及 CaSki 中 miR-424 过表达可促进凋亡、阻滞 G1/S 转化,抑制细胞生长、转移和浸润;miR-424 直接靶向蛋白检查点激酶 1 (Chk1) 的 mRNA,下调 Chk1 和 p-Chk1 蛋白水平,下调基质金属蛋白酶 MMP-9<sup>[21, 23]</sup>,提示 miR-424 可能成为宫颈癌的抗癌治疗靶点。Li 等<sup>[7]</sup>发现子宫内膜癌组织及人子宫内膜癌细胞系 Ishikawa 和 HEC-1B 中 miR-424 表达均降低,而 miR-424 靶向抑制转录调节因子 E2F7,可抑制子宫内膜癌细胞生长。

## 3 肺癌

研究显示,肺癌患者组织中 miR-424 的高表达提示其预后较差。Chen 等<sup>[24]</sup>发现在肺癌细胞系及患者病灶组织中 miR-424 表达显著增加,并可能靶向 THBS1 及 RGS5。Donnem 等<sup>[25]</sup>发现非小细胞肺癌患者中,生存时间短的患者 miR-424 的表达明显高于生存时间长的患者,这可能与 miR-424 促血管生成有关。与此相似,接受化疗的晚期非鳞状非小细胞肺癌患者外周血中 miR-424 结合 miR-29a、miR-542-5p、miR-502-3p、miR-376a 和 miR-500a 可预测患者总生存期,miR-424 高表达时总生存期缩

短<sup>[26]</sup>。此外, Berghmans 等<sup>[27]</sup>发现用顺铂和长春瑞滨治疗的非小细胞肺癌患者中支气管镜肺活检组织 miR-424 表达结合 miR-200c、miR-29c 和 miR-124 组成参数公式,可用于预测患者预后好坏及肿瘤进展快慢。

#### 4 肝癌

临床研究显示, miR-424 在肝癌患者组织中表达降低提示其预后较差。Chiu 等<sup>[28]</sup>指出 1 型糖原贮积病导致的肝细胞腺瘤患者与 1 型糖原贮积病无肝细胞腺瘤患者和其他原因导致的肝细胞腺瘤患者比较,前者肝细胞中 miR-424 表达下降,而原发性肝癌细胞系中 miR-424 表达显著下降。Yang 等<sup>[29]</sup>发现 miR-424 在肝癌组织及细胞系中表达降低,并且 miR-424 的表达量与肝癌患者预后呈正相关。

基础研究表明, miR-424 高表达可以抑制肝癌细胞增殖、迁移、浸润。MiR-424 可使肝癌细胞 SK-TRb 阻滞细胞周期在 G1 期;体内及体外研究发现甲状腺激素可通过诱导 miR-424/503 前体转录,从而抑制表达核受体 b (TRb) 的肝癌细胞增殖、迁移及浸润<sup>[30]</sup>。Zhang 等<sup>[31]</sup>发现失巢凋亡抵抗的肝癌细胞 miR-424-5p 表达显著降低,在肝癌细胞中过表达 miR-424-5p 直接靶向抑制  $\beta$ -连环蛋白/T 细胞因子抑制子,维持细胞膜上 E-cadherin/ $\beta$ -catenin 复合物,可逆转失巢凋亡抵抗、阻止上皮间质转化、抑制迁移活性;裸鼠研究证实了上述结果;人体研究发现肝癌组织与正常肝组织比较 miR-424-5p 显著下调, miR-424-5p 的表达与重度病理分级和 TNM 分级呈负相关,且血清中 miR-424-5p 表达趋势与组织中一致。Yu 等<sup>[32]</sup>进一步明确 miR-424 表达在肝癌原位组织及细胞系中均下调,而过表达 miR-424 可靶向致癌基因 c-Myb,抑制癌细胞增殖、转移和浸润。Yang 等<sup>[29]</sup>发现 miR-424 可抑制 Akt3/E2F3 轴以抑制肝癌生长。Han 等<sup>[33]</sup>指出肝癌肿瘤起始细胞中 miR-424 表达降低,miR-424 等 4 个 miRNAs 可协同靶向维持 TICs 的关键因子 B 淋巴细胞白血病前体蛋白转录因子 3 和电压门控钙离子通道  $\alpha 2\delta 1$ 。

#### 5 胰腺癌

研究显示, miR-424 在胰腺癌患者组织中表达升高,促进胰腺癌发展<sup>[34]</sup>。Wu 等<sup>[35]</sup>发现 miR-424-5p 直接靶向细胞因子信号传导抑制蛋白 6,活化 ERK1/2 信号通路,促进胰腺癌细胞增殖、迁移和浸

润并抑制细胞凋亡,促进肿瘤发展。该发现有利于胰腺癌更好的诊断、预测预后及选择治疗方式。

#### 6 结直肠癌

研究显示, miR-424 在结直肠癌患者中的表达与在结直肠癌细胞系中的表达不同。Wang 等<sup>[36]</sup>发现在无淋巴结转移的结肠癌患者中,癌变组织中的 miR-424 表达比癌旁组织明显上调。Guo 等<sup>[37]</sup>证实了在结直肠癌中 miR-424 表达上调。中国结直肠癌患者的 miR-424 表达比正常结直肠显著增高,但未发现 miR-424 与生存曲线存在相关性;体外研究发现结直肠癌细胞系 HCT116 和 HT-29 中的 miR-424 与正常结直肠黏膜比较表达下降<sup>[38]</sup>。Gaur 等<sup>[39]</sup>发现 miR-424 在 7 种人结直肠癌细胞系中表达下降。出现这种体内体外相反结果,可能由于 HCT116 和 HT-29 细胞系来源于高加索人,即 miR-424 的表达可能与人种有关。Wang 等<sup>[40]</sup>发现在手术冰冻组织和结肠镜活检组织中,在结肠癌中 miR-424 与 miR-375 表达均显著下调,而 miR-92a 表达显著上调,用 miR-424 结合 miR-375、miR-92a 制作评定模型 (Logit 模型),用于区分结肠癌和腺瘤的准确率为 94%,用于区分结肠癌与高分化上皮内肿瘤的准确率为 89%。此外,通过对 I-IV 期结肠癌患者 miRs 测定发现 miR-424 与肿瘤转移程度呈负相关<sup>[41]</sup>。

Guo 等<sup>[37]</sup>指出 miR-424 对结直肠癌的作用不是通过靶向胰岛素样生长因子 1 受体。Wang<sup>[40]</sup>证实 miR-424 与其可能靶物—MAP2K1, MAPK3, SMAD3, WNT1, WNT7A 和 MAP2K4 的 mRNA 呈显著负相关。体外过表达 miR-424 时肿瘤细胞侵袭性降低<sup>[41]</sup>。在人直肠癌细胞系 HCT116 中 miR-424 可靶向 Cdc25A,抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 2 磷酸化,促进细胞周期 G1 期阻滞<sup>[42]</sup>。在人结肠癌、前列腺癌等肿瘤细胞中 miR-424/503 簇受抑制后介导 Rictor 上调,导致 mTORC2 复合物形成并使其活化,活化的 mTORC2 可活化 AKT,以促进细胞增殖、转移和肿瘤生长及进展<sup>[43]</sup>。以上研究提示 miR-424 具有抑制结直肠癌的作用。

#### 7 骨肉瘤

研究显示, miR-424 表达在成骨肉瘤中上调,具有抑制骨肉瘤增殖、迁移、浸润的作用。Palmieri 等<sup>[44]</sup>发现在多孔聚乙烯作用下人成骨肉瘤细胞系 MG-63 中 miR-424 表达上调。在人骨肉瘤细胞系

U2OS 中 miR-424 可靶向 Cdc25A, 抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cdk2) 磷酸化, 促进细胞周期 G1 期阻滞<sup>[42]</sup>。Long 等<sup>[45]</sup>证明 miR-424 作为肿瘤抑制物可靶向脂肪酸合成酶, 下调其 mRNA 及蛋白水平, 从而抑制骨肉瘤细胞系 U2OS 的迁移和浸润。

## 8 皮肤和头颈部鳞状细胞癌

研究显示, miR-424 的表达在皮肤、舌、咽喉鳞状细胞癌中表达均上调<sup>[46,47]</sup>。Sand 等<sup>[9]</sup>通过 miRs 微阵列分析发现皮肤鳞状细胞癌患者病灶处与病灶周边正常组织对比 miR-424 表达显著增加。Boldrup 等<sup>[46]</sup>发现 miR-424 在舌鳞状细胞癌细胞中表达上调, 而 miR-424 表达在病灶周围正常的舌组织中与完全正常舌组织比较表达下降, 提示 miR-424 可能作为癌变范围的生物标记物, 并对舌鳞状细胞癌的生长有作用。然而, Yata 等<sup>[47]</sup>发现 miR-424 表达在头颈部鳞状细胞癌肿瘤干细胞表达低于普通肿瘤细胞。

## 9 其他肿瘤

在肾癌细胞系 786-O 中 miR-424 表达下调, 靶向 G2/M 期检查点的关键激酶 WEE1, 进而使有丝分裂细胞周期依赖性蛋白激酶 Cdc2 活化, 抑制增殖、取消 G/M 期阻滞以进入有丝分裂、促进凋亡<sup>[48]</sup>。在膀胱癌组织中 miR-424 表达降低, 与膀胱癌恶性生长、高临床分级及不良预后相关, 上调 miR-424 可通过靶向 EGFR 而抑制 AKT 信号通路从而抑制膀胱癌生长率及侵袭性<sup>[49]</sup>。并且 DNA 甲基转移酶 DNMT1 可抑制 miR-424 的转录<sup>[49]</sup>。在人前列腺癌细胞系 DU145 新建转移模型 DU145-LN4 中间质向上皮细胞转换机制之一为下调 miR-424; 过表达 miR-424 可出现上皮向间质细胞转化<sup>[50]</sup>。甲状腺乳头状癌中 miR-424 表达明显上调, 并与肿瘤侵袭性相关<sup>[51]</sup>。

Zhang 等<sup>[52]</sup>通过体内外试验对肿瘤相关成纤维细胞 CAFs 研究发现: CAF 形成时 miR-424 表达升高, 直接靶向氧化磷酸化向糖酵解转化的代谢开关—异柠檬酸脱氢酶 3 复合物的  $\alpha$  亚基, 减低  $\alpha$ -酮戊二酸与琥珀酸和延胡索酸的比率, 从而抑制脯氨酸羟化酶活性, 使 HIF-1 $\alpha$  保持稳定, 促进 CAF 的糖酵解抑制氧化磷酸化, 促进肿瘤生长。

## 10 miR-424 与抗肿瘤药物

除了对肿瘤细胞的作用外, miR-424 还影响肿

瘤对化疗药物的敏感性。Vilquin 等<sup>[53]</sup>发现 miR-424 表达在稳定转染人芳香化酶基因的 MCF-7aro (ER<sup>+</sup> 乳腺癌细胞株) 中高于芳香酶抑制剂抵抗的细胞系包括 Res-Let(来曲唑抵抗)、Res-Ana(阿那曲唑抵抗); 而在芳香酶抑制剂药物敏感的 MCF-7aro 细胞中抑制 miR-424 表达可显著降低细胞对来曲唑的敏感性; 该作用可能与 miR-424 抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路活化有关。癌干细胞中 miR-424 的高表达与卵巢癌化疗抵抗和肿瘤进展相关<sup>[54]</sup>。但是, Cecco 等<sup>[55]</sup>指出, 使用含未甲基化胞嘧啶-磷酸二酯键-鸟嘌呤基序的寡脱氧核糖核苷酸治疗人卵巢癌细胞系 IGROV-1 种植小鼠, 与盐水治疗相比 miR-424 表达显著下降, 但 miR-424 表达的下降对顺铂毒性未见显著促进作用。在肿瘤细胞(黑色素瘤细胞 A375、胶质母细胞瘤细胞 U251、结肠癌细胞 HCT116) 中低氧诱导 pri-miR-424 和成熟 miR-424 高表达, 而过表达 miR-424 可降低肿瘤细胞对化疗药物阿霉素和依托泊甙的敏感性, 抑制 miR-424 则出现相反作用; 其机制为 HIF1 $\alpha$  与 pri-miR-424 启动子区上游的低氧反应域 (HRE) 结合, 促进 miR-424 转录, 并 miR-424 靶向 PDCD4 (肿瘤抑制物), 进而抑制凋亡、降低肿瘤对化疗的敏感性; 裸鼠肿瘤异种种植模型也证实过表达 miR-424 可增加肿瘤对阿霉素的抵抗性; 临床分析发现乳腺癌组织中 miR-424 与 PDCD4 呈负相关<sup>[56]</sup>。与此相反, Pouliot 等<sup>[57]</sup>发现降低 miR-424 表达可介导肿瘤细胞出现顺铂抵抗, 而过表达 miR-424 可通过靶向细胞周期激酶 WEE1 和 CHK1 促进顺铂抵抗的恶性肿瘤细胞凋亡。可见 miR-424 对不同的抗肿瘤药物作用机理不同, 因而产生不同应答。

## 11 小结

总之, 目前 miR-424 在肿瘤中的研究多集中在对 miR-424 表达变化方面, 进一步的机制研究较少, 缺乏全面的机制研究。MiR-424 在不同肿瘤中表达可能相反, 也有研究发现 miR-424 在同一种肿瘤发展的不同时期表达不同并且作用不同, 在肿瘤早期可能促进肿瘤生长, 而在肿瘤后期则表现为抑制作用<sup>[17]</sup>。以上研究指出 miR-424 的表达受多种因素的影响, 其可作为肿瘤诊断、分期、预后的生物标记物, 可用于明确肿瘤范围, 也可作为肿瘤的治疗靶物, 因此有必要进行更进一步的机制研究, 以期应用于临床。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Caporali A, Emanuelli C. MicroRNA-503 and the extended microRNA-16 family in angiogenesis[J]. Trends Cardiovasc Med, 2011, 21(6):162-166.
- [ 2 ] Saumet A, Vetter G, Bouttier M, et al. Estrogen and retinoic acid antagonistically regulate several microRNA genes to control aerobic glycolysis in breast cancer cells[J]. Mol Biosyst, 2012, 8(12):3242-3253.
- [ 3 ] Rentoft M, Fahlen J, Coates PJ, et al. miRNA analysis of formalin-fixed squamous cell carcinomas of the tongue is affected by age of the samples[J]. Int J Oncol, 2011, 38(1):61-69.
- [ 4 ] Dahiya N, Sherman-Baust CA, Wang TL, et al. MicroRNA expression and identification of putative miRNA targets in ovarian cancer[J]. PLoS One, 2008, 3(6):e2436.
- [ 5 ] Rui W, Bing F, Hai-Zhu S, et al. Identification of microRNA profiles in docetaxel-resistant human non-small cell lung carcinoma cells (SPC-A1)[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(1-2):206-214.
- [ 6 ] Petillo D, Kort EJ, Anema J, et al. MicroRNA profiling of human kidney cancer subtypes[J]. Int J Oncol, 2009, 35(1):109-114.
- [ 7 ] Li Q, Qiu XM, Li QH, et al. MicroRNA-424 may function as a tumor suppressor in endometrial carcinoma cells by targeting E2F7[J]. Oncol Rep, 2015, 33(5):2354-2360.
- [ 8 ] Szczyrba J, Loprich E, Wach S, et al. The microRNA profile of prostate carcinoma obtained by deep sequencing[J]. Mol Cancer Res, 2010, 8(4):529-538.
- [ 9 ] Sand M, Skrygan M, Georgas D, et al. Microarray analysis of microRNA expression in cutaneous squamous cell carcinoma[J]. J Dermatol Sci, 2012, 68(3):119-126.
- [ 10 ] Ratert N, Meyer HA, Jung M, et al. Reference miRNAs for miRNAome analysis of urothelial carcinomas[J]. PLoS One, 2012, 7(6):e39309.
- [ 11 ] Dvinge H, Git A, Graf S, et al. The shaping and functional consequences of the microRNA landscape in breast cancer[J]. Nature, 2013, 497(7449):378-382.
- [ 12 ] Zhang L, Xu Y, Jin X, et al. A circulating miRNA signature as a diagnostic biomarker for non-invasive early detection of breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 154(2):423-434.
- [ 13 ] Lerebours F, Cizeron-Clairac G, Susini A, et al. miRNA expression profiling of inflammatory breast cancer identifies a 5-miRNA signature predictive of breast tumor aggressiveness[J]. Int J Cancer, 2013, 133(7):1614-1623.
- [ 14 ] Cicatiello L, Mutarelli M, Grober OM, et al. Estrogen receptor alpha controls a gene network in luminal-like breast cancer cells comprising multiple transcription factors and microRNAs[J]. Am J Pathol, 2010, 176(5):2113-2130.
- [ 15 ] Li Y, Li W, Ying Z, et al. Metastatic heterogeneity of breast cancer cells is associated with expression of a heterogeneous TGFbeta-activating miR424-503 gene cluster[J]. Cancer Res, 2014, 74(21):6107-6118.
- [ 16 ] Pincini A, Tornillo G, Orso F, et al. Identification of p130Cas/ErbB2-dependent invasive signatures in transformed mammary epithelial cells[J]. Cell Cycle, 2013, 12(15):2409-2422.
- [ 17 ] Drasin DJ, Guarnieri AL, Neelakantan D, et al. TWIST1-induced microRNA-424 reversibly drives mesenchymal programming while inhibiting tumor initiation[J]. Cancer Res, 2015; 75(9):1908-1921.
- [ 18 ] Cheung TH, Man KN, Yu MY, et al. Dysregulated microRNAs in the pathogenesis and progression of cervical neoplasm[J]. Cell Cycle, 2012, 11(15):2876-2884.
- [ 19 ] Tian Q, Li Y, Wang F, et al. MicroRNA detection in cervical exfoliated cells as a triage for human papillomavirus-positive women[J]. J Natl Cancer Inst, 2014, 106(9): pii: dju241.
- [ 20 ] Lee H, Kim KR, Cho NH, et al. MicroRNA expression profiling and Notch1 and Notch2 expression in minimal deviation adenocarcinoma of uterine cervix[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12:334.
- [ 21 ] Li Y, Wang F, Xu J, et al. Progressive miRNA expression profiles in cervical carcinogenesis and identification of HPV-related target genes for miR-29[J]. J Pathol, 2011, 224(4):484-495.
- [ 22 ] Shen Y, Li Y, Ye F, et al. Identification of miR-23a as a novel microRNA normalizer for relative quantification in human uterine cervical tissues[J]. Exp Mol Med, 2011, 43(6):358-366.
- [ 23 ] Xu J, Li Y, Wang F, et al. Suppressed miR-424 expression via upregulation of target gene Chk1 contributes to the progression of cervical cancer[J]. Oncogene, 2013, 32(8):976-987.
- [ 24 ] Chen QY, Jiao DM, Yan L, et al. Comprehensive gene and microRNA expression profiling reveals miR-206 inhibits MET in lung cancer metastasis[J]. Mol Biosyst, 2015, 11(8):2290-2302.
- [ 25 ] Donnem T, Fenton G, Lonvik K, et al. MicroRNA signatures in tumor tissue related to angiogenesis in non-small cell lung cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(1):e29671.
- [ 26 ] Joerger M, Baty F, Fruh M, et al. Circulating microRNA profiling in patients with advanced non-squamous NSCLC receiving bevacizumab/erlotinib followed by platinum-based chemotherapy at progression (SAKK 19/05)[J]. Lung Cancer, 2014, 85(2):306-313.
- [ 27 ] Berghmans T, Ameye L, Willems L, et al. Identification of microRNA-based signatures for response and survival for non-small cell lung cancer treated with cisplatin-vinorelbine A ELCWP prospective study[J]. Lung Cancer, 2013, 82(2):340-345.
- [ 28 ] Chiu LY, Kishnani PS, Chuang TP, et al. Identification of differentially expressed microRNAs in human hepatocellular adenoma associated with type I glycogen storage disease: a potential utility as biomarkers[J]. J Gastroenterol, 2014, 49(8):1274-1284.
- [ 29 ] Braza-Boils A, Salloum-Asfar S, Mari-Alexandre J, et al. Peritoneal fluid modifies the microRNA expression profile in endometrial and endometriotic cells from women with endometriosis[J]. Hum Reprod, 2015, 30(10):2292-2302.
- [ 30 ] Ruiz-Llorente L, Ardila-Gonzalez S, Fanjul LF, et al. microR-

- NAs 424 and 503 are mediators of the anti-proliferative and anti-invasive action of the thyroid hormone receptor beta[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(10):2918–2933.
- [31] Zhang Y, Li T, Guo P, et al. MiR-424-5p reversed epithelial-mesenchymal transition of anchorage-independent HCC cells by directly targeting ICAT and suppressed HCC progression[J]. *Sci Rep*, 2014, 4:6248.
- [32] Yu L, Ding GF, He C, et al. MicroRNA-424 is down-regulated in hepatocellular carcinoma and suppresses cell migration and invasion through c-Myb[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91661.
- [33] Han H, Du Y, Zhao W, et al. PBX3 is targeted by multiple miRNAs and is essential for liver tumour-initiating cells[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8271.
- [34] Lee EJ, Gusev Y, Jiang J, et al. Expression profiling identifies microRNA signature in pancreatic cancer[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(5):1046–1054.
- [35] Wu K, Hu G, He X, et al. MicroRNA-424-5p suppresses the expression of SOCS6 in pancreatic cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2013, 19(4):739–748.
- [36] Wang YX, Zhang XY, Zhang BF, et al. Initial study of microRNA expression profiles of colonic cancer without lymph node metastasis[J]. *J Dig Dis*, 2010, 11(1):50–54.
- [37] Guo ST, Jiang CC, Wang GP, et al. MicroRNA-497 targets insulin-like growth factor 1 receptor and has a tumour suppressive role in human colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2013, 32(15):1910–1920.
- [38] Wang X, Wang J, Ma H, et al. Downregulation of miR-195 correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):919–927.
- [39] Gaur A, Jewell DA, Liang Y, et al. Characterization of microRNA expression levels and their biological correlates in human cancer cell lines[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6):2456–2468.
- [40] Wang S, Wang L, Bayaxi N, et al. A microRNA panel to discriminate carcinomas from high-grade intraepithelial neoplasms in colonoscopy biopsy tissue[J]. *Gut*, 2013, 62(2):280–289.
- [41] Chen DT, Hernandez JM, Shibata D, et al. Complementary strand microRNAs mediate acquisition of metastatic potential in colonic adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(5):905–912, 912–913.
- [42] Sarkar S, Dey BK, Dutta A. MiR-322/424 and-503 are induced during muscle differentiation and promote cell cycle quiescence and differentiation by down-regulation of Cdc25A[J]. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(13):2138–2149.
- [43] Oneyama C, Kito Y, Asai R, et al. MiR-424/503-mediated Rictor upregulation promotes tumor progression[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e80300.
- [44] Palmieri A, Pezzetti F, Brunelli G, et al. Medpor regulates osteoblast's microRNAs[J]. *Biomed Mater Eng*, 2008, 18(2):91–97.
- [45] Long XH, Mao JH, Peng AF, et al. Tumor suppressive microRNA-424 inhibits osteosarcoma cell migration and invasion via targeting fatty acid synthase[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(4):1048–1052.
- [46] Boldrup L, Coates PJ, Laurell G, et al. Downregulation of miRNA-424: a sign of field cancerisation in clinically normal tongue adjacent to squamous cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(11):1760–1765.
- [47] Yata K, Beder LB, Tamagawa S, et al. MicroRNA expression profiles of cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4):1249–1256.
- [48] Chen B, Duan L, Yin G, et al. Simultaneously expressed miR-424 and miR-381 synergistically suppress the proliferation and survival of renal cancer cells—Cdc2 activity is up-regulated by targeting WEE1[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68(6):825–833.
- [49] Wu CT, Lin WY, Chang YH, et al. DNMT1-dependent suppression of microRNA424 regulates tumor progression in human bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27):24119–24131.
- [50] Banyard J, Chung I, Wilson AM, et al. Regulation of epithelial plasticity by miR-424 and miR-200 in a new prostate cancer metastasis model[J]. *Sci Rep*, 2013, 3:3151.
- [51] Cong D, He M, Chen S, et al. Expression profiles of pivotal microRNAs and targets in thyroid papillary carcinoma; an analysis of The Cancer Genome Atlas[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:2271–2277.
- [52] Zhang D, Wang Y, Shi Z, et al. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by IDH3alpha downregulation[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(8):1335–1348.
- [53] Vilquin P, Donini CF, Villedieu M, et al. MicroRNA-125b up-regulation confers aromatase inhibitor resistance and is a novel marker of poor prognosis in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17(1):13.
- [54] Park YT, Jeong JY, Lee MJ, et al. MicroRNAs overexpressed in ovarian ALDH1-positive cells are associated with chemoresistance[J]. *J Ovarian Res*, 2013, 6(1):18.
- [55] De Cecco L, Berardi M, Sommariva M, et al. Increased sensitivity to chemotherapy induced by CpG-ODN treatment is mediated by microRNA modulation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58849.
- [56] Zhang D, Shi Z, Li M, et al. Hypoxia-induced miR-424 decreases tumor sensitivity to chemotherapy by inhibiting apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5:e1301.
- [57] Pouliot LM, Chen YC, Bai J, et al. Cisplatin sensitivity mediated by WEE1 and CHK1 is mediated by miR-155 and the miR-15 family[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(22):5945–5955.