DOI: 10.13376/j.cbls/2017152
文章编号：1004-0374(2017)11-1149-07

miR-17-92、自噬在肿瘤中的研究进展

张新菊[1]，张笑天[2]，马中良[1]*
(1 上海大学生命科学学院非编码RNA与癌症实验室，上海 200444；2 上海交通大学附属第六人民医院骨科，上海 200233)

摘　要：microRNA (miRNA) 是一类在转录后水平调控目的基因表达的功能性小 RNA 分子。miR-17-92 基因簇是一个高度保守的基因簇，编码 6 个 miRNAs，分别为：miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-19b-1、miR-20a 和 miR-92a。细胞自噬 (autophagy) 是将细胞内受损、变性或衰老的蛋白质以及细胞器运输到溶酶体进行消化降解的过程。miRNA 的异常表达可影响自噬水平，从而影响肿瘤的发生发展。研究证明 miR-17-92 基因簇与细胞自噬及肿瘤的发生密切相关，有望成为具有潜在价值的肿瘤标志物或肿瘤治疗的新靶点。现对 miR-17-92 基因簇与细胞自噬和肿瘤的关系进行综述。

关键词：miRNA；miR-17-92；自噬；肿瘤
中图分类号：R730.2　　**文献标志码：**A

miR-17-92 cluster and autophagy in cancer

ZHANG Xin-Ju[1], ZHANG Xiao-Tian[2], MA Zhong-Liang[1]*
(1 Laboratory for non-coding RNA & Cancer, School of Life Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China;
2 Department of Orthopaedics, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

Abstract: MiRNAs are small RNA molecules that regulate the expression of target genes at the post transcriptional level. MiR-17-92 is a highly conserved gene cluster encoding 6 miRNAs: miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b-1, miR-20a and miR-92a. Autophagy is the process of digestion and degradation of proteins, and organelles that are damaged, denatured or aged. Studies have reported that the abnormal expression of miRNA is sufficient to affect autophagy, thus affecting the development of tumor. MiR-17-92 cluster is closely related to autophagy and tumor development, and it is promising to be a potential tumor marker or a new target for tumor therapy. Here, we review the progress of miR-17-92 gene cluster in autophagy and tumor.

Key words: miRNA; miR-17-92; autophagy; tumor

miRNA 是高度保守的小的非编码 RNA 分子，通过降解靶基因 mRNA 或干扰蛋白质表达来调节细胞过程[1]。在哺乳动物中，miRNA 大约调节 50% 的蛋白质编码基因，并且在细胞增殖和分化、细胞凋亡、信号转导、器官发育、肿瘤发生和进展等过程中发挥重要作用[2]。

越来越多的研究表明，miRNA 在不同肿瘤的生物学中发挥重要调节作用。而细胞自噬是广泛存在于真核细胞内的一种溶酶体依赖性的降解途径。营养缺乏、缺氧、雷帕霉素等可诱导细胞自噬，而 miRNA 在自噬过程的不同阶段均起到一定的调控作用。

1　miRNA与自噬

日本科学家大隅良典 (Yoshinori Ohsumi) 因阐明细胞自噬的机制获 2016 年诺贝尔生理学或医学奖。目前自噬基因及其功能被相继发现，自噬成为继凋亡 (apoptosis) 之后生命科学最热的研究领域之一。

自噬在肿瘤发生中的作用机制仍不清楚[3]。在乳腺癌细胞中，自噬有助于癌细胞的存活[4]。然而，

收稿日期：2017-04-11；**修回日期：**2017-05-18
基金项目：国家自然科学基金项目(81601887)
***通信作者：**E-mail: zlma@shu.edu.cn

在 HCT116 结肠癌细胞中，自噬促进细胞死亡 [5-6]。目前普遍认为，在缺氧、营养缺乏、代谢应激等条件以及抗癌治疗 (如化学疗法、放射疗法) 等环境下，癌细胞在自噬的作用下仍可以继续生存 [5, 7]。有研究表明，共济失调毛细血管扩张突变 (ataxia telangiectasia mutated, ATM) 在细胞毒性或者活性氧应激的情况下促进自噬进程 [8]。在不同肿瘤细胞 (如黑色素瘤、肝细胞癌、骨髓性白血病、结肠癌、宫颈癌、乳腺癌) 中发现的与自噬相关的 miRNA 详见表 1。

2 miR-17-92、自噬与肿瘤

2.1 miR-17-92

miR-17-92 基因簇是第一个被发现的 miRNA 癌基因 [28]。前体转录物包含串联茎 - 环发夹结构，最终产生 6 个成熟 miRNA：miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-19b-1、miR-20a 和 miR-92a[29]。miR-17-92 在乳腺癌、结肠癌和卵巢癌等细胞中高表达，并且显示参与多种类型的肿瘤的细胞增殖过程。除此之外，miR-17-92 的表达也可以提高雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和一些转录因子的活性。

2.2 miR-17

自噬相关蛋白 7 (autophagy-related 7, ATG7) 是关键的自噬促进基因，在调节各种细胞类型的细胞死亡和存活中起关键作用，负责自噬体形成和囊泡进展两个主要过程。有文献报道，ATG7 是 miR-17 的潜在靶标，该 miRNA 可以负调节 ATG7 表达，导致T98G胶质母细胞瘤内源性自噬过程的发生 [10]。

Du 等 [30] 研究表明，miR-17 能够抑制腺苷酸环化酶 5 (adenylate cyclase 5, ADCY5) 和胰岛素受体激酶 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) 的表达。其中 miR-17-5p 作用于 ADCY5，使 ADCY5 与 G 蛋白信号调节因子 2 (regulator of G-protein signaling 2, RGS2) 的结合减弱，导致 RGS2 被释放并移位到核，使得 RGS2 与缺氧诱导因子 1α 亚基 (hypoxia inducible factor 1 alpha subunit, HIF1α) 和丝裂原活化蛋白 (mitogen-activated protein, MKP7) 启动子结合，增强 MKP7 的转录。而 miR-17-3p 抑制 IRS1 的表达，使下游 LC3B 和 FOXO3a 的表达增加，从而促进自噬进程 (图 1)。 miR-17 抑制 ADCY5 的同时也促进了表皮

表1 miRNA与自噬的关系

microRNA	靶基因	组织/细胞系/疾病	参考文献
miR-101	RAB5A、ATG4D	乳腺癌	[9]
miR-17	ATG7	T98G (恶性胶质瘤细胞)	[10]
miR-17/20/93/106	p62	造血细胞	[11]
miR-130a	ATG2B	慢性淋巴细胞白血病	[12]
miR-18a	mTORC1	HCT11 (结肠癌细胞)	[13]
miR-181a	ATG5	鳞状细胞癌	[14]
miR-19a/b	Smad2、Akt	纤维细胞	[15]
miR-196	IRGM、LC3	Crohn病	[16]
miR-20a	LC3、ATG7	前列腺癌	[17]
	ATG16L1	白血病	
miR-20a,miR-106b	ULK1	C2C12 (成肌细胞)	[18]
miR-204	LC3B	肾细胞癌	[19]
miR-30a	Beclin1	T98G、MDA-MB-468 (乳腺癌细胞)、H1299 (肺腺癌细胞)	[20]
	ATG5	慢性髓细胞性白血病	[21]
miR-30b	Beclin1、ATG12	幽门螺杆菌	[22]
miR-34a	ATG9A	*Caenorhabditis elegan*	[23]
	BCL-2、SIRT1	乳腺癌	[24]
miR-374a	UVRAG、ATG5	鳞状细胞癌	[14]
miR-375	ATG7	肝癌	[25]
miR-376b	Beclin1、ATG4C	MEC-7 (黏液表皮样癌细胞)、Huh-7 (肝癌细胞)	[7]
miR-519a	Beclin1、ATG10A、ATG16L1	鳞状细胞癌	[14]
miR-630	ATG12	鳞状细胞癌	[14]
miR-885-3P	ULK2、BCL-2、ATG16L2	鳞状细胞癌	[26]
miR-92a	FBXW7	神经胶质瘤	[27]

生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和 MKP7 从膜转移到细胞质和线粒体中。重要的是，MKP7 通过在 Thr246 位点磷酸化富含脯氨酸结构 Akt 底物 40 (proline-rich Akt substrate 40, PRAS40) 和在 Ser2248 位点磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 促进两个分子的相互作用，使其功能丧失，最终抑制衰老。

2.3　miR-18a

在一些癌症和正常组织中，miR-18a 对 mTOR 信号转导通路起抑制作用。在胃癌中，miR-18a 过表达可降低 mTOR 底物 (S6K1 和 4E-BP1) 的磷酸化，从而使 mTOR 途径失活 [31]。在三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 中，miR-18a 过表达抑制 mTOR 途径，从而促进自噬 [8]。

在 HCT116 结肠癌细胞中，ATM 通过激活 AMPK/LKB1/TSC2 信号通路，抑制自噬关键基因哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycine complex 1, mTORC1) 的表达而激活自噬。因此，通过化学或者基因技术调控 ATM 来调控自噬进程成为肿瘤研究的热点。miR-18a 靶向 ATM，过表达 miR-18a 可以上调 ATM，抑制 mTORC1 活性，从而促进 HCT116 细胞自噬，抑制结肠癌的发生 [32]。

2.4　miR-19a/b

转化生长因子β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) 信号转导通路的激活可以促进心肌细胞纤维化 [33]，最终导致心力衰竭 (heart failure, HF)。TGF-β1 可通过 3- 甲基腺嘌呤抑制自噬，从而抑制纤维化的发生，而 mTOR 抑制剂雷帕霉素则能促进纤维化。Ikeda 等 [34] 的研究发现，miRNA 表达谱在心脏疾病中显著改变，并且在不同形式的心脏疾病中 miRNA 的表达模式是不同的。其中，miR-19a-3p/19b-3p 的表达在扩张型心肌病 (dilate-dcardiomyopathy, DCM)($P \leqslant 0.001$)、缺血性心肌病 (ischemic cardiomyopathy, ICM)($P < 0.001$) 和主动脉瓣狭窄 (aortic valve stenosis, AS)($P < 0.001$)[34] 中较低，调控心肌细胞基因的异常表达，诱导心肌细胞肥大和受损的心肌细胞活性减弱，最终导致心力衰竭 [35-36]。

此外，miR-19a-3p/19b-3p 抑制上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 以及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和宿主细胞因子的产生。Zou 等 [15] 的研究表明，miR-19a-3p/19b-3p 通过靶向 TGF-βRII mRNA 抑制 HCF 的自噬。另外，自噬的增强减弱了 miR-19a-3p/19b-3p 通过 TGF-βRII 信号对 Smad2 和 Akt 磷酸化的抑制作用。miR-19a-3p/19b-3p 通过靶向 TGF-βRII 抑制自噬，是导致心肌细胞纤维化的新机制。

2.5　miR-20a

根据文献报道，miR-20a 与前列腺癌、白血病及肾脏疾病的发生发展有很大的关系。雷公藤红素能抑制 AR 及 miR-20a 或 miR-17 的表达，miR-20a 或 miR-17 的低表达能促进 ATG7 的表达，促进自噬的激活 [37-39]。即雷公藤红素抑制 miR-17/20a 的表达，从而诱导前列腺癌细胞自噬。目前的研究表明，

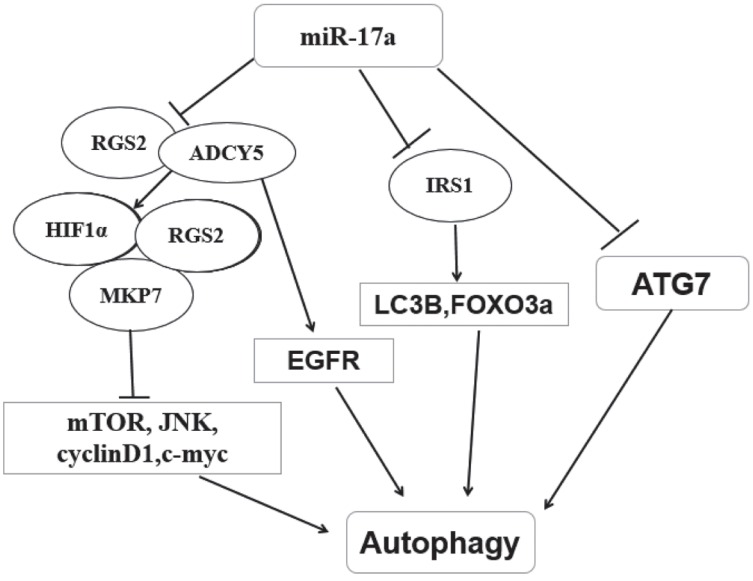

图1　miR-17与其靶基因的关系

miR-17-92基因簇在自噬的调控中发挥消极的作用。

在髓样白血病细胞中，He 等[40]研究表明，HIF-1α 通过直接靶向细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (cyclin dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A) 和信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 来下调 miR-17 和 miR-20a。而 miR-20a 直接靶向自噬相关蛋白 16 类似物 1 (autophagy related 16 like 1, ATG16L1) 的 3'UTR，并通过下调自噬相关蛋白轻链 3 (light chain 3, LC3) 和 ATG16L1 来抑制自噬 (图 2)。ATG16L1 是 ATG16L1 同种型，对于自噬体形成是必需的[41]。总而言之，HIF-1α-miR-20a-ATG16L1 的调节可能是缺氧诱导的破骨细胞分化的关键机制。除此之外，在低氧条件下，miR-20a 同样通过靶向 ATG16L1 调控自噬[42-43]。

2.6 miR-92a

已报道 miR-92a 通过复杂的机制在肿瘤生物学中发挥关键作用。例如，过表达的 miR-92a 通过靶向 FBXW7 (F-box and WD repeat domain containing 7) 促进宫颈癌增殖和侵袭[44]。研究表明，miR-92a 在结肠直肠癌的发展中起关键作用，可作为结肠直肠癌及其转移的诊断和预后生物标志物[45-46]。此外，miR-92a 与涉及 RAK 异常表达的肺癌侵袭相关[47]。Shigoka 等[48]发现 miR-92a 在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中高度表达。Chen 等[49]报道，miR-92a 部分通过抑制钙黏蛋白 1 (cadherin 1, CDH1) 的表达促进食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 细胞迁移和侵袭。Haug 等[50]证明 miRNA-92 受 MYCN 调节，并抑制神经母细胞瘤中 DKK3 (dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 3) 的分泌。虽然越来越多的研究提到 miR-92a 在肿瘤生物学中发挥关键作用，但其在胃癌发生过程中的作用鲜有报道。

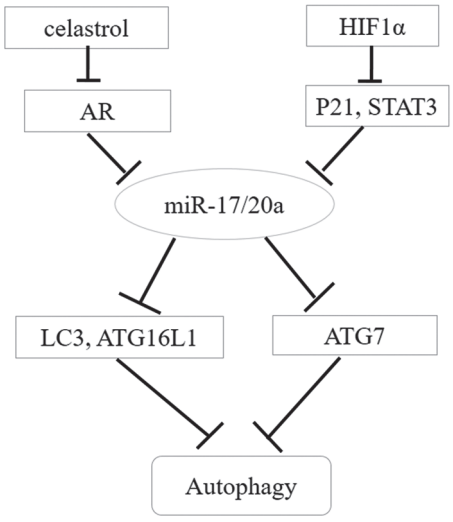

图2 miR-20a与其靶基因的关系

目前已有研究表明，miRNA 在胃癌形成中的重要性[51-52]，并且 miR-92a 已经被证明在多发性骨髓瘤的发生、转移和诊断中发挥重要作用[47, 53]。Wu 等[54]发现 miR-92a 促进胃癌干细胞的增殖。此外，在胃癌细胞 SGC7901 和 MKN-45 中，抗 miR-92a 寡核苷酸诱导的细胞存活率受到明显抑制。miR-92a 可在胃癌检测中作为生物标志物[55]，其分子机制为：miR-92a 的下调可促进 FBXW7 的表达，从而抑制细胞周期蛋白 E 和 c-myc 的表达，降低胃癌细胞活力，抑制其侵袭，诱导胃癌细胞凋亡。而 FBXW7 已被证明与胃癌侵袭相关[44]。

除此之外，Niu 等[56]证明 miR-92a 可以通过调节涉及 Bim 的凋亡信号通路发挥新的致癌作用，即上调的 miR-92a 抑制 Bim 蛋白的表达，从而促进成胶质瘤细胞的增殖，并抑制其凋亡。在肝癌细胞 HCC 中，剪接因子 Slu7 的下调显著降低 miR-17、miR-20 和 miR-92a 的表达，最终导致 CDKN1A (P21) 和 Bim 上调。Slu7 的缺失与过量的活性氧共同引发自噬相关的细胞凋亡[57]。

3 总结与展望

细胞自噬在多种生理病理活动中都发挥重要作用，大致包括 5 个阶段：自噬起始、成核、自噬泡延伸、自噬体成熟与降解。每个阶段都在多个蛋白质的参与下完成。据现有文献报道，miRNA 从上游的自噬信号起始至延伸这一系列过程都发挥重要作用 (图 3)。例如在自噬起始阶段，miR-18a、miR-19a/b 和 miR-20a 分别通过抑制 AKT、mTORC1、ULK1/2 发挥作用。在成核过程中，miRNA 主要通过作用于 Beclin1 促进成核。而延伸阶段，miR-17、miR-20a 通过调节 LC3 和 ATG 相关蛋白的表达促进自噬。成熟和降解过程中，miRNA 也发挥重要作用，但具体机制尚未研究清楚。

miRNA-17-92 基因簇与细胞自噬和肿瘤发生的研究仍然在不断深入。miRNA-17-92 基因簇中的每个成员都与细胞自噬有直接或间接的关系，并能通过调控自噬相关蛋白的表达对肿瘤的发生发展起到促进或抑制作用。这一发现无疑为研究 miRNA 与细胞自噬和肿瘤发生之间的关系开辟了一个新的思路，提

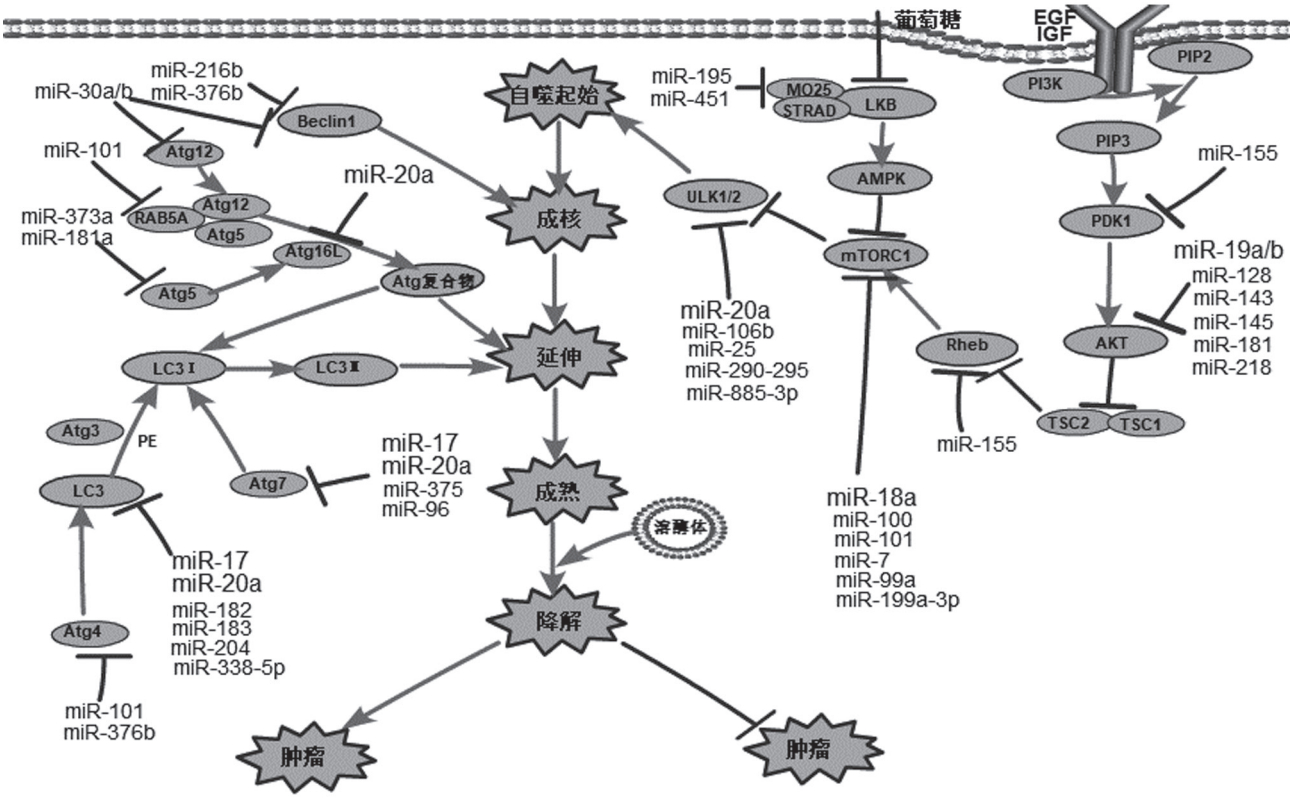

图3 miRNA、自噬与肿瘤

示细胞自噬与癌症之间可能存在着更为复杂的关系，也使得人们对于细胞自噬和癌症的认识更加深入。

随着精准医疗理论的提出以及技术的进步，miR-17-92 基因簇在肿瘤细胞及各种癌症中的研究不断深入，特别是在淋巴癌和白血病中的重要作用被不断探索。He 等 [28] 运用基因芯片技术，发现前体及成熟的 miR-17-92 基因簇在 B 细胞淋巴瘤患者样本和细胞系中均过度表达，推测 miR-17-92 基因簇过度表达与淋巴瘤的发生发展有关。还有研究表明，miR-17-92 基因簇在恶性 B 细胞淋巴瘤、外套细胞淋巴瘤的发生发展中起到关键性作用 [58-59]。

而在慢性粒细胞白血病中，miR-17-92 基因簇通过靶向 A20 激活 NF-κB 信号通路，从而促进其发生和发展 [60]。除此之外，研究表明 miR-19 通过作用于 PRKAA1、PPP2R5E 和 Bim 等多种靶基因，参与了急性淋巴细胞白血病的发生 [61]。综上所述，miR-17-92 基因簇在多种癌症的发生发展中都发挥着重要的作用，对它的进一步研究可能为恶性肿瘤研究提供新的思路，为癌症的临床治疗提供新的靶标，为肿瘤的精准治疗提供更好的依据。

[参　考　文　献]

[1] Ma ZL, Zhang BJ, Wang DT, et al. Tanshinones suppress AURKA through up-regulation of miR-32 expression in non-small cell lung cancer. Oncotarget, 2015, 6: 20111-20

[2] Shao Y, Shen YQ, Li YL, et al. Direct repression of the oncogene CDK4 by the tumor suppressor miR-486-5p in non-small cell lung cancer. Oncotarget, 2016, 7: 34011-21

[3] Wu WK, Coffelt SB, Cho CH, et al. The autophagic paradox in cancer therapy. Oncogene, 2012, 31: 939-53

[4] Chaachouay H, Ohneseit P, Toulany M, et al. Autophagy contributes to resistance of tumor cells to ionizing radiation. Radiother Oncol, 2011, 99: 287-92

[5] Ko H, Kim YJ, Amor EC, et al. Induction of autophagy by dimethyl cardamonin is associated with proliferative arrest in human colorectal carcinoma HCT116 and LOVO cells. J Cell Biochem, 2011, 112: 2471-9

[6] Yuk JM, Shin DM, Song KS, et al. Bacillus calmette-guerin cell wall cytoskeleton enhances colon cancer radiosensitivity through autophagy. Autophagy, 2010, 6: 46-60

[7] Korkmaz G, le Sage C, Tekirdag KA, et al. miR-376b controls starvation and mTOR inhibition-related autophagy by targeting ATG4C and BECN1. Autophagy, 2012, 8: 165-76

[8] Qased AB, Yi H, Liang N, et al. MicroRNA-18a upregulates autophagy and ataxia telangiectasia mutated gene expression in HCT116 colon cancer cells. Mol Med

Rep, 2013, 7: 559-64
[9] Frankel LB, Wen JY, Lees M, et al. microRNA-101 is a potent inhibitor of autophagy. EMBO J, 2011, 30: 4628-41
[10] Comincini S, Allavena G, Palumbo S, et al. microRNA-17 regulates the expression of ATG7 and modulates the autophagy process, improving the sensitivity to temozolomide and low-dose ionizing radiation treatments in human glioblastoma cells. Cancer Biol Ther, 2013, 14: 574-86
[11] Meenhuis A, van Veelen PA, de Looper H, et al. MiR-17/20/93/106 promote hematopoietic cell expansion by targeting sequestosome 1-regulated pathways in mice. Blood, 2011, 118: 916-25
[12] Kovaleva V, Mora R, Park YJ, et al. miRNA-130a targets ATG2B and DICER1 to inhibit autophagy and trigger killing of chronic lymphocytic leukemia cells. Cancer Res, 2012, 72: 1763-72
[13] Qased A, Yi HQ, Liang N, et al. MicroRNA-18a upregulates autophagy and ataxia telangiectasia mutated gene expression in HCT116 colon cancer cells. Mol Med Rep, 2013, 7: 559-64
[14] Huang Y, Guerrero-Preston R, Ratovitski EA. Phospho-δNp63α-dependent regulation of autophagic signaling through transcription and micro-RNA modulation. Cell Cycle, 2012, 11: 1247-59
[15] Zou M, Wang F, Gao R, et al. Autophagy inhibition of hsa-miR-19a-3p/19b-3p by targeting TGF-β R II during TGF-β1-induced fibrogenesis in human cardiac fibroblasts. Sci Rep, 2016, 6: 24747
[16] Brest P, Lapaquette P, Souidi M, et al. A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease. Nat Genet, 2011, 43: 242-5
[17] Sun KT, Chen MY, Tu MG, et al. MicroRNA-20a regulates autophagy related protein-ATG16L1 in hypoxia-induced osteoclast differentiation. Bone, 2015, 73: 145-53
[18] Wu H, Wang F, Hu S, et al. MiR-20a and miR-106b negatively regulate autophagy induced by leucine deprivation via suppression of ULK1 expression in C2C12 myoblasts. Cell Signal, 2012, 24: 2179-86
[19] Mikhaylova O, Stratton Y, Hall D, et al. VHL-regulated miR-204 suppresses tumor growth through inhibition of LC3B-mediated autophagy in renal clear cell carcinoma. Cancer Cell, 2012, 21: 532-46
[20] Pan CC, Kumar S, Shah N, et al. Endoglin regulation of Smad2 function mediates Beclin1 expression and endothelial autophagy. J Biol Chem, 2015, 290: 14884-92
[21] Yu Y, Cao L, Yang L, et al. microRNA 30A promotes autophagy in response to cancer therapy. Autophagy, 2012, 8: 853-5
[22] Tang B, Li N, Gu J, et al. Compromised autophagy by MIR30B benefits the intracellular survival of *Helicobacter pylori*. Autophagy, 2012, 8: 1045-57
[23] Yang J, Chen D, He Y, et al. MiR-34 modulates *Caenorhabditis elegans* lifespan via repressing the autophagy gene *atg9*. Age (Dordr), 2013, 35: 11-22
[24] Li L, Yuan L, Luo J, et al. MiR-34a inhibits proliferation and migration of breast cancer through down-regulation of Bcl-2 and SIRT1. Clin Exp Med, 2013, 13: 109-17
[25] Liang C, Lee JS, Inn KS, et al. Beclin1-binding UVRAG targets the class C Vps complex to coordinate autophagosome maturation and endocytic trafficking. Nat Cell Biol, 2008, 10: 776-87
[26] Huang Y, Chuang AY, Ratovitski EA. Phospho-δNp63α/miR-885-3p axis in tumor cell life and cell death upon cisplatin exposure. Cell Cycle, 2011, 10: 3938-47
[27] Zhou HY, Zhang Y, Wei XM, et al. Down-regulation of miR-92a inhibits cell proliferation and invasion but induces apoptosis of gastric cancer by regulating FBXW7. Int J Clin Exp Pathol, 2016, 9: 4283-91
[28] He L, Thomson JM, Hemann MT, et al. A microRNA polycistron as a potential human oncogene. Nature, 2005, 435: 828-33
[29] Zhou M, Cai JF, Tang YL, et al. MiR-17-92 cluster is a novel regulatory gene of cardiac ischemic/reperfusion injury. Med Hypotheses, 2013, 81: 108-10
[30] Du WW, Yang W, Fang L, et al. miR-17 extends mouse lifespan by inhibiting senescence signaling mediated by MKP7. Cell Death Dis, 2014, 5: e1355
[31] Alexander A, Walker CL. The role of LKB1 and AMPK in cellular responses to stress and damage. FEBS Lett, 2011, 585: 952-7
[32] Alexander A, Cai SL, Kim J, et al. ATM signals to TSC2 in the cytoplasm to regulate mTORC1 in response to ROS. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 4153-8
[33] Brooks WW, Conrad CH. Myocardial fibrosis in transforming growth factor β(1)heterozygous mice. J Mol Cell Cardiol, 2000, 32: 187-95
[34] Ikeda S, Kong SW, Lu J, et al. Altered microRNA expression in human heart disease. Physiol Genomics, 2007, 31: 367-73
[35] McKinsey TA, Olson EN. Toward transcriptional therapies for the failing heart: chemical screens to modulate genes. J Clin Invest, 2005, 115: 538-46
[36] Zhou J, Chen J, Sun HY, et al. Engineering the heart: Evaluation of conductive nanomaterials for improving implant integration and cardiac function. Sci Rep, 2014, 4: 3733
[37] Guo JQ, Huang XM, Wang H, et al. Celastrol induces autophagy by targeting AR/miR-101 in prostate cancer cells. PLoS One, 2015, 10: e0140745
[38] Libertini SJ, Tepper CG, Rodriguez V, et al. Evidence for calpain-mediated androgen receptor cleavage as a mechanism for androgen independence. Cancer Res, 2007, 67: 9001-5
[39] Yang H, Murthy S, Sarkar FH, et al. Calpain-mediated androgen receptor breakdown in apoptotic prostate cancer cells. J Cell Physiol, 2008, 217: 569-76
[40] He M, Wang QY, Yin QQ, et al. HIF-1α downregulates miR-17/20a directly targeting p21 and STAT3: a role in myeloid leukemic cell differentiation. Cell Death Differ, 2013, 20: 408-18
[41] Knowles HJ, Cleton-Jansen AM, Korsching E, et al. Hypoxia-inducible factor regulates osteoclast-mediated bone resorption: role of angiopoietin-like 4. FASEB J,

2010, 24: 4648-59
[42] Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. Nat Genet, 2006, 38: 228-33
[43] Chien CH, Sun YM, Chang WC, et al. Identifying transcriptional start sites of human microRNAs based on high-throughput sequencing data. Nucleic Acids Res, 2011, 39: 9345-56
[44] Gong J, Cui Z, Li L, et al. MicroRNA-25 promotes gastric cancer proliferation, invasion, and migration by directly targeting F-box and WD-40 Domain Protein 7, FBXW7. Tumour Biol, 2015, 36: 7831-40
[45] Liu GH, Zhou ZG, Chen R, et al. Serum miR-21 and miR-92a as biomarkers in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. Tumor Biol, 2013, 34: 2175-81
[46] Zhou T, Zhang GJ, Liu ZL, et al. Overexpression of miR-92a correlates with tumor metastasis and poor prognosis in patients with colorectal cancer. Int J Colorectal Dis, 2013, 28: 19-24
[47] Lin HY, Chiang CH, Hung WC. STAT3 upregulates miR-92a to inhibit RECK expression and to promote invasiveness of lung cancer cells. Br J Cancer, 2013, 109: 731-8
[48] Shigoka M, Tsuchida A, Matsudo T, et al. Deregulation of miR-92a expression is implicated in hepatocellular carcinoma development. Pathol Int, 2010, 60: 351-7
[49] Chen ZL, Zhao XH, Wang JW, et al. microRNA-92a promotes lymph node metastasis of human esophageal squamous cell carcinoma via E-cadherin. J Biol Chem, 2011, 286: 10725-34
[50] Haug BH, Henriksen JR, Buechner J, et al. MYCN-regulated miRNA-92 inhibits secretion of the tumor suppressor DICKKOPF-3 (DKK3) in neuroblastoma. Carcinogenesis, 2011, 32: 1005-12
[51] Kim CH, Kim HK, Rettig RL, et al. miRNA signature associated with outcome of gastric cancer patients following chemotherapy. BMC Med Genomics, 2011, 4: 79
[52] Li SC, Liao YL, Ho MR, et al. miRNA arm selection and isomiR distribution in gastric cancer. BMC Genomics, 2012, 13 Suppl 1: S13
[53] Ohyagi-Hara C, Sawada K, Kamiura S, et al. miR-92a inhibits peritoneal dissemination of ovarian cancer cells by inhibiting integrin α5 expression. Am J Pathol, 2013, 182: 1876-89
[54] Wu Q, Yang Z, Wang F, et al. MiR-19b/20a/92a regulates the self-renewal and proliferation of gastric cancer stem cells. J Cell Sci, 2013, 126: 4220-9
[55] Zhu C, Ren C, Han J, et al. A five-microRNA panel in plasma was identified as potential biomarker for early detection of gastric cancer. Br J Cancer, 2014, 110: 2291-9
[56] Niu H, Wang K, Zhang A, et al. miR-92a is a critical regulator of the apoptosis pathway in glioblastoma with inverse expression of BCL2L11. Oncol Rep, 2012, 28: 1771-7
[57] Urtasun R, Elizalde M, Azkona M, et al. Splicing regulator SLU7 preserves survival of hepatocellular carcinoma cells and other solid tumors via oncogenic miR-17-92 cluster expression. Oncogene, 2016, 35: 4719-29
[58] Koralov SB, Muljo SA, Galler GR, et al. Dicer ablation affects antibody diversity and cell survival in the B lymphocyte lineage. Cell, 2008, 132: 860-74
[59] Ventura A, Young AG, Winslow MM, et al. Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17 through 92 family of miRNA clusters. Cell, 2008, 132: 875-86
[60] Jia Q, Sun H, Xiao F, et al. miR-17-92 promotes leukemogenesis in chronic myeloid leukemia via targeting A20 and activation of NF-κB signaling. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 487: 868-74
[61] Liu C, Kelnar K, Liu BG, et al. The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. Nat Med, 2011, 17: 211-U105