

• 综 述 •

MicroRNA 异常表达谱与前列腺癌的关系*

李琦综述,徐佳,温雪,尚晓泓[△]审校

(中国中医科学院西苑医院检验科,北京 100091)

摘要: 前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病率日益增长,严重威胁着男性的健康。微小 RNA(miRNAs)是一类由 21~25 个核苷酸组成的内源性、非编码单链 RNA,通过与靶基因的 mRNA 结合发挥作用,从而调控细胞的整个代谢过程,如转移、侵袭、炎症反应、细胞周期以及凋亡等。目前,miRNAs 对前列腺癌等肿瘤疾病进程的调控及功能研究已成为生物医学最热门的研究领域之一。本文就 miRNAs 异常表达对前列腺癌所发挥作用的最新研究进展进行综合论述,为其进一步研究提供理论依据及思路。

关键词: 前列腺肿瘤; 微小 RNA; 凋亡; 上皮-间质转化; 肿瘤干细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.04.020 **中图法分类号:**R37.25;Q522

文章编号:1673-4130(2019)04-0459-05

文献标识码:A

The relationship between abnormal expression spectrum of microRNA and prostate cancer*

LI Qi, XU Jia, WEN Xue, SHANG Xiaohong[△]

(Department of Clinical Laboratory, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract: Prostate cancer is one of the most common malignancies in the male genitourinary system, and its incidence is increasing, which seriously threatens the health of men. MicroRNAs (miRNAs) are an endogenous, non-coding, single-stranded RNA consisting of 21 to 25 nucleotides that act on the mRNA of a target gene to regulate the entire metabolic process of the cell, such as metastasis, invasion, inflammation, cell cycle and apoptosis. At present, miRNAs have become one of the most popular research areas in biomedicine for the regulation and function of prostate cancer and other tumor diseases. This article discusses the latest advances in the role of abnormal expression of miRNAs in prostate cancer and provides theoretical basis and ideas for further research.

Key words: prostate cancer; miRNAs; apoptosis; epithelial-mesenchymal transition; cancer stem cells

前列腺癌是最常见的癌症,也是美国男性癌症中导致死亡的第二大原因。在中国,随着寿命的延长、环境的改变和诊断技术的改进,前列腺癌的发病率逐渐升高,目前,前列腺癌已成为国内泌尿生殖系统的首要癌症^[1]。传统上对前列腺癌的研究集中于影响蛋白质组的基因组和表观遗传学的改变,但在过去 10 年中,越来越多的研究证明前列腺癌的发生依赖于大量非编码 RNA 的改变^[2]。

微小 RNA(miRNAs)是一类较小的(20~25 个核苷酸)进化保守的非编码 RNA,通过序列依赖的识别机制对转录水平进行调控^[3]。miRNAs 在细胞生物学过程的调控中发挥着关键作用^[4],参与了包括前列腺癌在内的各种人类恶性肿瘤的发生和进展^[5]。miRNAs 作为前列腺癌生物标志物的潜在效用引起

了人们越来越多的关注,本文主要介绍近几年发现的,对前列腺癌发生和发展有贡献的 miRNAs 及其靶点,包括其在细胞增殖、转移和侵袭、细胞周期和凋亡、上皮-间质转化(EMT)、前列腺癌肿瘤干细胞(PCSC)等中的作用及机制。

1 影响前列腺癌细胞的增殖、转移和侵袭

近几年,miRNA 在肿瘤中的生物学意义作用方面引起了人们的广泛关注,目前已有大量实验证明,miRNAs 对前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭具有抑制或促进作用。

CHI 等^[6]收集了 20 位前列腺癌患者的肿瘤组织和肿瘤邻近组织,对肿瘤蛋白 D52(TPD52L2)和 miRNA-503(miR-503)分子之间的相互作用进行预测,并分别用阴性对照、miR-503 模拟物、miR-503 抑

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81472382)。

△ 通信作者,E-mail:shangxh2056@sina.com。

本文引用格式:李琦,徐佳,温雪,等. MicroRNA 异常表达谱与前列腺癌的关系[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(4):459-463.

制剂转染 DU145 细胞,采用 RT-RNA 和 Western blot 法检测 miR-503 和 TPD52L2 mRNA 的水平及 TPD52L2 蛋白的表达水平,用 Transwell 和 MTT 分析前列腺细胞的迁移和增殖能力,以此来探讨 miR-503 在前列腺癌细胞中的表达及其对前列腺癌的作用和作用机制。结果发现前列腺癌组织中 TPD52L2 表达增加而 miR-503 表达降低;TargetScan 将 TPD52L2 的 3'非翻译区(3'UTR)鉴定为 miR-503 的直接靶标;与空白组和阴性对照组相比,转染 miR-503 模拟物的 DU145 细胞中 miR-503 的表达显著增加,TPD52L2 mRNA 和蛋白水平显著降低,迁移细胞数量显著减少,吸光度显著降低,这些结果表明 miR-503 的过表达抑制了 TPD52L2 的转录翻译和 DU145 细胞的迁移和增殖能力。

GUAN 等^[7]发现去势抵抗性前列腺癌(CRPC)组织比雄激素依赖性前列腺癌(ADPC)组织 miR-744 的表达水平更高,且 CRPC 细胞(DU145 和 PC3 细胞株)和雄激素非依赖性前列腺癌(AIPC)细胞(LN-CaP-AI)中 miR-744 表达水平显著高于 ADPC 细胞(LNCaP),并且 miR-744 的表达水平与 CRPC 患者的生存呈负相关。该研究将抗 miR-744 寡核苷酸或抗 NC 寡核苷酸、miR-NC、miR-744 模拟物转染到 PC3、DU145 和 LNCaP-AI 细胞中,通过分析发现与抗 NC 寡核苷酸相比,抗 miR-744 寡核苷酸明显抑制 PC3、DU145 和 LNCaP-AI 细胞的增殖、迁移和侵袭;相应地,与 miR-NC 转染相比,miR-744 模拟物的过表达显著增强了 LNCaP 细胞的增殖、迁移和侵袭。通过基因表达阵列,途径富集分析和 Western blot,进一步发现 miR-744 通过靶向作用于 Wnt/ β -catenin 信号传导的多个负调节物(包括 SFRP1、GSK3 β 、TLE3 和 NKD1)显著激活 Wnt/ β -catenin 途径。在分子水平上,发现 NKD1 是 miR-744 的主要功能靶标。因此,该研究表明 miR-744 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

ZHANG 等^[8]比较了 LNCaP、DU145、PC-3 和 RWPE-1 细胞系中 miR-30c 的表达水平并研究了 miR-30c 的过表达对细胞增殖、迁移和侵袭的影响以及用 Western blot 分析了 miR-30c 对 KRAS 的影响。结果显示与 LNCaP、DU145 和 RWPE-1 细胞系相比,PC-3 细胞系中 miR-30c 的表达显著降低。miR-30c 在 PC-3 中的过度表达抑制了肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。此外,与阴性对照组相比,miR-30c 过表达细胞系中 KRAS 蛋白表达水平明显下调,表明 miR-30c 的过表达可能导致 KRAS 蛋白水平下调,从而抑制前列腺癌细胞系增殖、迁移和侵袭。

2 干扰前列腺癌细胞周期和细胞凋亡

细胞增殖的快慢是由完成一个细胞周期的时间长短决定的。整个细胞周期分为 G₁、S、G₂ 和 M₄ 期,而 G₁ 期则是整个细胞周期长短的关键。大量实验证

明 miRNAs 主要通过调节 G₀/G₁ 细胞群和靶向调控相关基因和蛋白质的表达水平影响肿瘤细胞的细胞周期并最终诱导肿瘤细胞凋亡的。

HUANG 等^[9]对前列腺癌组织中选择性剪接因子/剪接因子 2(ASF/SF2)的表达水平和 ASF/SF2 是否为 miR-30c 的直接靶基因进行了研究,并用 miR-30c 模拟物转染前列腺癌细胞系后检测 miR-30c 对前列腺癌细胞凋亡的影响。结果发现与健康组织比较,前列腺癌组织表现出更高水平的 ASF/SF2,并揭示了 miR-30c 与 ASF/SF2 基因的 3'非编码区靶向结合,从而下调 ASF/SF2 蛋白的表达。同时该研究还发现 ASF/SF2 降低引起细胞增殖的减少与细胞周期停滞相关,且 miR-30c 过表达的细胞中凋亡细胞的百分比显著增加,表明 miR-30c 通过下调 ASF/SF2 诱导前列腺癌细胞周期停滞和细胞凋亡。

COLDEN 等^[10]分析了 miR-466 对前列腺癌细胞周期和凋亡的影响。结果发现与对照 miRNA 相比,miR-466 可诱导转移性前列腺癌 PC3 和 DU145 细胞中 G₀/G₁ 细胞周期停滞和细胞凋亡;并进一步证明 miR-466 通过直接靶向 RUNX2 并减弱其已知介导前列腺癌骨转移的下游靶基因来部分发挥这些作用。

3 调节前列腺癌的上皮-间质转化(EMT)

EMT 是一种多步骤的变化,其中上皮细胞特征丧失并且获得间充质表型。EMT 使癌细胞具有转移、侵袭性和干细胞的恶性特性。miRNAs 通过调节 EMT 相关转录因子、上皮和间质基因或关键信号通路来调节 EMT^[11]。在前列腺癌中,报道了多种调节 EMT 的 miRNAs,如 miR-145、miR-200 家族、miR-205 等^[12]。

浆细胞瘤变异易位 1(PVT1)是一种新型长链非编码 RNA,已被证明在许多肿瘤细胞中上调,并且越来越多的证据表明 PVT1 可以调控许多癌症相关的细胞过程^[13]。CHANG 等^[14]采用生物信息学分析,Western blot 等技术研究了 PVT1 在前列腺癌中的作用及其机制。该研究表明 PVT1 通过海绵效应作用于 miRNA-186-5p 并正向调节 Twist1(一种与 EMT 相关的转录因子),从而促进 EMT,进而促进前列腺癌的转移和侵袭作用。因此,PVT1/miR-186/Twist1 调控轴可能是前列腺癌的一种新的治疗靶点。

GURURAJAN 等^[15]为研究 miR-154 * 和 miR-379 在前列腺癌 EMT 中的作用,在间充质型 ARCaPM 前列腺癌细胞中引入了 shRNA 以产生 miR-154 * 敲低(ARCaPM-154 * i)或 miR-379 敲低(ARCaPM-379i)细胞,并使用 scrambled shRNA 产生对照 shRNA 载体(ARCaPM-C)。通过 qRT-PCR 分析发现,与 ARCaPM-C 相比,在 ARCaPM-154 * i 和 ARCaPM-379i 细胞中检测到 miR-154 * 和 miR-379 的表达降低,并且 ARCaPM-154 * i 细胞中 STAG2 的表达水平显著增加。此外,该实验发现对 miR-154 * 或 miR-379 进

行抑制后,间充质 ARCaPM 细胞可逆转为上皮表型,并伴随 ARCaPM-154 * 和 ARCaPM-379i 细胞中上皮标志物 E-钙黏着蛋白的上调。由此可证明 DLK1-DIO3 簇的 miR-154 * 和 miR-379 通过下调 STAG2 促进前列腺癌细胞发生 EMT。

WANG 等^[16]为验证 miR-802 是否可以调节前列腺癌细胞中的 EMT,通过分析评估常见的 EMT 标志物,发现与转染对照 miRNA 的细胞比较,miR-802 模拟物转染的 DU145 细胞中间质细胞标志物(波形蛋白和 N-钙黏蛋白)表达水平降低;上皮细胞标志物(E-钙黏蛋白)表达水平升高。此外,荧光素酶活性分析将 Flot2 鉴定为 miR-802 在前列腺癌细胞中的直接靶标,miR-802 高表达可降低 Flot2 的表达水平,从而抑制前列腺癌细胞发生 EMT。

4 调节前列腺癌肿瘤干细胞(CSCs),抑制前列腺癌发生

CSCs 是肿瘤块中癌症细胞亚群的一个子集,并被认为是肿瘤发生,抗癌治疗耐药,复发和转移的原因^[17]。据报道,miRNA 是调控 PCSCs 干细胞的关键因子。异常表达的 miRNA 可能导致与 CSCs 功能相关的特定信号通路失调如 TGF- β 、Wnt/ β -连环蛋白和 MAPK 途径。因此,鉴定调节 CSC 特性的特定 miRNAs 将有助于扩大对前列腺癌分子发病机制的理解,并为前列腺癌治疗设计更好的策略^[18]。

CHANG 等^[18]研究了人类前列腺癌细胞系和非致瘤性前列腺上皮细胞系中 miR-7 的表达水平,结果发现 miR-7 在前列腺癌细胞系中显著下调。这暗示了其对抗前列腺癌潜在的抑制作用。该研究又进一步检测了 CD44⁺ CD133⁺ 和 CD44⁻ CD133⁻ 亚群中干细胞因子的表达水平,以此探究 CD44⁺ CD133⁺ 亚群在前列腺癌中是否具有 CSC 特征及 miR-7 发挥作用的具体机制,结果发现 CD44⁺ CD133⁺ 细胞中干细胞因子的表达水平显著高于 CD44⁻ CD133⁻ 亚群,miR-7 的表达水平显著低于 CD44⁻ CD133⁻ 亚群,这表明 CD44⁺ CD133⁺ 具有 PCSC 特性并且 miR-7 与 PCSC 的干性密切相关。此外该研究通过荧光素酶报告基因证明,miR-7 通过抑制关键干细胞因子 KLF4 来消除 PCSC 的干细胞从而抑制前列腺癌发生,并且 miR-7 对 PCSCs 干细胞的抑制作用在异种移植物中可持续数代。

JIN 等^[19]研究证明,通过寡核苷酸转染的 miR-128 过表达可抑制体内异种移植瘤的增殖、侵袭和癌细胞克隆,并且其表达水平与前列腺癌细胞的致瘤潜力反向相关。他们进一步筛选了 miR-128 的潜在靶标并发现 miR-128 的过表达以细胞类型依赖性方式降低了包括 Bmi-1、Nanog、TGFBR1 和 EGFR 在内的前列腺癌细胞中的致瘤和干细胞相关基因的表达水平;在 PC3 细胞中,miR-128 显著降低 NANOG 和 TGFBR1 水平;而在 PPC-1 细胞中 miR-128 降低了

E2F3 mRNA 水平;在 DU145 细胞中 miR-128 减弱了除 EGFR 外的所有分子的 mRNA 水平。所有这些基因都与维持肿瘤干细胞特性有关,通过荧光素酶报告基因分析发现,BMI-1 为 miR-128 的直接靶标。这些数据表明,miR-128 通过抑制 BMI-1 的表达而削弱 PCSC 特性进而抑制前列腺癌的发生。

LIU 等^[20]检测了 miR-199a-3p 对 PCSC 特性的影响,结果发现与阴性对照相比,用 miR-199a-3p 转染的纯化的 CD44⁺ DU145 细胞、PC3 和 LACP9 细胞中均表现出显著降低的克隆效率,表明 miR-199a-3p 可能在体外抑制 PCSC 的自我更新,起到负向调节的作用。他们进一步证明了 miR-199a-3p 过表达减少了 CD44⁺ 前列腺癌细胞的肿瘤起始能力及来自本体前列腺癌细胞的肿瘤再生,并发现 miR-199a-3p 可靶向作用于干细胞相关和促有丝分裂分子 CD44、c-MYC、细胞周期蛋白 D1(CCND1)和 EGFR,从而抑制 PCSC 的扩增和致瘤能力。

5 在前列腺癌化疗药耐药中的机制和作用

紫杉烷类(如多西他赛)已被证明在前列腺癌等肿瘤疾病中是一类具有细胞毒性的化疗药物^[21]。虽然紫杉烷能提高晚期前列腺癌的存活率,但其药物耐药性的发展仍不可避免,患者的病情最终会发生进展,因此,只能获得有限的治疗。在前列腺癌中存在多种多西他赛耐药机制:不利的肿瘤微环境、药物外排泵、微观结构和(或)功能的改变以及凋亡缺陷(如 Bcl-2 的上调或 PTEN/PI3K/mTOR 途径的激活和 MAPK/ERK 途径的激活)^[22]。

WANG 等^[23]为研究 miR-375 在多西紫杉醇耐药中的作用,使用 pre-miRNA 慢病毒载体转染 miR-375,并考察了外源性过表达 miR-375 对两种前列腺癌细胞株 DU145 和 PC-3 细胞生长的影响。同时,为确定过度表达的 miR-375 对体内肿瘤生长和化疗耐药的影响,将 miR-375 过度表达的前列腺癌细胞注入裸鼠皮下。结果发现 miR-375 在前列腺癌的增殖中发挥了双重作用,虽然 miR-375 过表达导致细胞生长抑制和细胞凋亡,但 miR-375 升高也显著降低了细胞对多西他赛治疗的敏感性。为进一步明确耐药机制,该研究用 miR-375 模拟物转染前列腺癌细胞系,并对 SEC23A 和 YAP1 mRNA 的表达进行检测。结果发现 SEC23A 和 YAP1 mRNA 表达显著降低。可见 miR-375 通过调控 SEC23A 和 YAP1 表达,影响了对多西他赛化疗耐药性的发展。因此,miR-375 或其靶基因 SEC23A 或 YAP1 可作为潜在的生物标志物用于在 mCRPC 阶段化疗和(或)治疗的靶点,以克服化疗耐药性。

SHI 等^[24]测定了多西他赛耐药 PC3 细胞中 miRNAs 的表达并用实时 PCR 技术对阵列结果进行了验证。结果发现 miR-21 在 PC3R 细胞中上调。在 PC3 野生型细胞中,miR-21 的异位表达增强了多西

他赛的耐药性,而在 PC3R 细胞中使用 miR-21 抑制剂使细胞 miR-21 沉默后导致细胞对多西他赛敏感。此外,还发现 miR-21 可以直接下调 PDCD4 的表达。PDCD4 表达的沉默增加了 PC3 细胞的细胞活力和对多西他赛的抗性,这表明 PDCD4 是 miR-21 诱导多西他赛化学抗性的功能靶点。可见 miR-21 有助于 PC3 细胞对多西他赛的抵抗,靶向作用于 miR-21 可减弱前列腺癌对多西他赛的耐药性。

长链非编码 RNA CASC2 作为 miR-183 的竞争性内源 RNA 具有肿瘤抑制作用,而 Sprouty2 (SPRY2) 是 RTK 信号的关键拮抗剂,也可用作肿瘤抑制剂。GAO 等^[25]研究发现在前列腺癌组织及细胞系中 CASC2 和 SPRY2 的表达水平均有所下调,而 CASC2 和 SPRY2 的过度表达可以达到抑制前列腺癌细胞增殖,促进前列腺癌细胞凋亡,增强前列腺癌细胞对多西他赛敏感性的效果,而 miRNA-183 可降低 SPRY2 的表达,进而部分减弱多西他赛对前列腺癌细胞的细胞毒性。通过进一步研究发现,CASC2 对 SPRY2 的表达具有正向调控作用,CASC2 可直接靶向作用于 miR-183,同时结合 SPRY2 的 3'UTR,并通过 SPRY2 的表达抑制其下游胞外调节蛋白激酶 (ERK) 信号传导通路的激活。由此可见,CASC2 与 SPRY2 竞争结合 miR-183 以拯救 SPRY2 在前列腺癌细胞中的表达,从而通过 SPRY2 下游 ERK 信号传导途径增强前列腺癌细胞对多西他赛的敏感性。

6 前列腺癌诊断、治疗和预后的新型标志物

大量研究证明 miRNAs 在肿瘤诊断、预后和治疗中具有生物标志物的潜在用途,并将其表达水平与临床病理参数联系起来^[26]。评估 miRNAs 在前列腺癌细胞中的表达水平可用于前列腺癌的诊断、预后和进展监测,并且可以通过各种广泛使用的标准技术(如 qRT-PCR、微阵列和小 RNA 测序)轻松检测和准确定量,同时它们可存在于体液中^[27],不需要侵入式活检,因此,可成为前列腺癌治疗选择和判断预后的良好标志物^[28]。WASEEM 等^[29]使用 miRNA 微阵列芯片,对来自良性前列腺增生症(BPH)和不同病理级别的前列腺癌组织样品进行了全面的 miRNA 分析。该研究发现与 BPH 和健康对照组相比,miR-711 在前列腺癌组织中显著下调,这与微阵列和 qRT-PCR 的分析结果一致。他们还发现 miR-711 的表达与肿瘤细胞的转移和前列腺癌的进展呈负相关,这暗示该新型 miR-711 在前列腺癌进展中具有肿瘤抑制作用,此外,ROC 曲线分析显示 miR-711 是特异度和灵敏度均较高的候选生物标志物。

WANG 等^[30]通过 miRNA 微阵列分析比较了 CRPC 和 ADPC 差异表达的 miRNA,结果发现 miR-4638-5p 在 CRPC 中表达水平显著下调并且 miR-4638-5p 在早期阶段比在晚期疾病中的表达高出近 4.7 倍。在与 CRPC 发育密切相关的前列腺癌干细胞的

单独 miRNA 微阵列分析中,与未选择的 DU145 细胞群相比,miR-4638-5p 是最显著下调的 miRNA,具有近 12.6 倍的差异。另外,他们还测定了 LNCaP、PC3、DU145 和 LNCaP C4-2B 前列腺癌细胞系中 miR-4638-5p 的表达水平,结果与在临床样品中的观察结果一致。因此,miR-4638-5p 可能会成为前列腺癌诊断和治疗的新型生物标志物。

7 结 论

前列腺癌作为男性泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一,其检测目前主要基于血清前列腺特异性抗原生物标志物和数字直肠检查等手段^[31]。然而,这些方法可能会造成对患者过度诊断和治疗的不良后果,因此,仍然需要可用于前列腺癌检测和预后的新型生物标志物。近几年,有关 miRNA 与前列腺癌关系的报道越来越多,miRNA 几乎参与前列腺癌所有关键的细胞过程^[31],如本文介绍的 miR-503、miR-30c 可抑制前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,而 miR-744 对前列腺癌细胞的增殖、转移和侵袭起促进作用;miR-30c、miR-466 可诱导前列腺癌细胞的细胞周期停滞和细胞凋亡;miR-186-5p、miR-154 *、miR-379 可促进前列腺癌细胞发生上皮-间质转化,而 miR-802 抑制前列腺癌细胞 EMT 的发生;miR-7、miR-128、miR-1993a-3p 对 PCSC 的扩增和致瘤能力具有抑制作用;miR-375、miR-21 可减弱多西他赛的化疗耐药性,而 miR-183 的表达则会减弱多西他赛的敏感性;miR-711、miR-4638-5p 等可成为前列腺癌诊断和治疗的潜在的新型生物标志物。

miRNA 与前列腺癌的相关研究尽管取得显著的进步,但仍然面临很大挑战。首先,miRNA 通常被包裹在脂质微泡中而免于降解,这使其对 RNA 酶和物理化学条件有较强的抵抗力,从而可能会造成生物污染^[32]。其次,各研究所使用的研究设计及分析平台等应尽可能地减少差异,从而为临床提供对疾病的诊断、治疗及预后一致有用的信息。另外,对于 miRNA 与前列腺癌的相关研究多停留在研究阶段,要想在临床实践中使用 miRNA 作为标志物和治疗靶标,还需要更加深入的临床研究。

参考文献

- [1] Li Q, Lai Y, Wang C, et al. Matrine inhibits the proliferation, invasion and migration of castration-resistant prostate cancer cells through regulation of the NF-kappaB signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 375-381.
- [2] ORFANELLI U, JACHETTI E, CHIACCHIERA F, et al. Antisense transcription at the TRPM2 locus as a novel prognostic marker and therapeutic target in prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(16): 2094-2102.
- [3] IORIO M V, CROCE C M. Causes and consequences of microRNA dysregulation[J]. *Cancer J (Sudbury, Mass)*, 2012, 18(3): 215-222.

- [4] AAKULA A, KOHONEN P, LEIVONEN S K, et al. Systematic Identification of microRNAs that impact on proliferation of prostate cancer cells and display changed expression in tumor tissue. [J]. *European Urology*, 2016, 69(6):1120-1128.
- [5] CEDER Y. Non-coding RNAs in prostate cancer: from discovery to clinical applications [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 886(10):155-170.
- [6] CHI Y, DING F, ZHANG W, et al. microRNA-503 suppresses the migration, proliferation and colony formation of prostate cancer cells by targeting tumor protein D52 like 2[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1):473-478.
- [7] GUAN H, LIU C, FANG F, et al. MicroRNA-744 promotes prostate cancer progression through aberrantly activating Wnt/beta-catenin signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9):14693-14707.
- [8] ZHANG J, WANG X, WANG Y, et al. Low expression of microRNA-30c promotes prostate cancer cells invasion involved in downregulation of KRAS protein [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1):363-368.
- [9] HUANG Y Q, LING X H, YUAN R Q, et al. miR30c suppresses prostate cancer survival by targeting the ASF/SF2 splicing factor oncoprotein[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3):2431-2438.
- [10] COLDEN M, DAR A A, SAINI S, et al. MicroRNA-466 inhibits tumor growth and bone metastasis in prostate cancer by direct regulation of osteogenic transcription factor RUNX2[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1):2572.
- [11] ZARAVINOS A. The regulatory role of microRNAs in EMT and cancer[J]. *J Oncol*, 2015, 2015:865816.
- [12] FANG Y X, CHANG Y L, GAO W Q. MicroRNAs targeting prostate cancer stem cells[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2015, 240(8):1071-1078.
- [13] ZHU S, SHUAI P, YANG C, et al. Prognostic value of long non-coding RNA PVT1 as a novel biomarker in various cancers; a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68):113174-113184.
- [14] CHANG Z, CUI J, SONG Y. Long noncoding RNA PVT1 promotes EMT via mediating microRNA-186 targeting of Twist1 in prostate cancer[J]. *Gene*, 2018, 654:36-42.
- [15] GURURAJAN M, JOSSON S, CHU G C, et al. miR-154 * and miR-379 in the DLK1-DIO3 microRNA megacenter regulate epithelial to mesenchymal transition and bone metastasis of prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(24):6559-6569.
- [16] WANG D, LU G, SHAO Y, et al. MicroRNA-802 inhibits epithelial-mesenchymal transition through targeting flotillin-2 in human prostate cancer[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2):155-170.
- [17] VISVADER J E, LINDEMAN G J. Cancer stem cells: current status and evolving complexities[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(6):717-728.
- [18] CHANG Y L, ZHOU P J, WEI L, et al. MicroRNA-7 inhibits the stemness of prostate cancer stem-like cells and tumorigenesis by repressing KLF4/PI3K/Akt/p21 pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27):24017-24031.
- [19] JIN M, ZHANG T, LIU C, et al. miRNA-128 suppresses prostate cancer by inhibiting BMI-1 to inhibit tumor-initiating cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(15):4183-4195.
- [20] LIU R, LIU C, ZHANG D, et al. miR-199a-3p targets stemness-related and mitogenic signaling pathways to suppress the expansion and tumorigenic capabilities of prostate cancer stem cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35):56628-56642.
- [21] FITZPATRICK J M, de WIT R. Taxane mechanisms of action: potential implications for treatment sequencing in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(6):1198-1204.
- [22] KOPCZYNSKA E. Role of microRNAs in the resistance of prostate cancer to docetaxel and paclitaxel[J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(6):423-427.
- [23] WANG Y, LIEBERMAN R, PAN J, et al. miR-375 induces docetaxel resistance in prostate cancer by targeting SEC23A and YAP1[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1):70.
- [24] SHI G H, YE D W, YAO X D, et al. Involvement of microRNA-21 in mediating chemo-resistance to docetaxel in androgen-independent prostate cancer PC3 cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(7):867-873.
- [25] GAO W, LIN S, CHENG C, et al. Long non-coding RNA CASC2 regulates Sprouty2 via functioning as a competing endogenous RNA for miR-183 to modulate the sensitivity of prostate cancer cells to docetaxel[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 65(6):1198-1204.
- [26] SONG C, CHEN H, WANG T, et al. Expression profile analysis of microRNAs in prostate cancer by next-generation sequencing[J]. *Prostate*, 2015, 75(5):500-516.
- [27] FOJ L, FERRER F, SERRA M, et al. Exosomal and Non-Exosomal Urinary miRNAs in Prostate Cancer Detection and Prognosis[J]. *Prostate*, 2017, 77(6):573-583.
- [28] FABRIS L, CEDER Y, CHINNAIYAN A M, et al. The potential of microRNAs as prostate cancer biomarkers [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(2):312-322.
- [29] WASEEM M, AHMAD M K, SRIVATAVA V K, et al. Evaluation of miR-711 as novel biomarker in prostate cancer progression[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(8):2185-2191.
- [30] WANG Y, SHAO N, MAO X, et al. MiR-4638-5p inhibits castration resistance of prostate cancer through repressing Kidins220 expression and PI3K/AKT pathway activity[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30):47444-47464.
- [31] FILELLA X, FOJ L. MiRNAs as novel biomarkers in the management of prostate cancer[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(5):715-736.
- [32] SCHWARZENBACH H, DA SILVA A M, CALIN G, et al. Data normalization strategies for microRNA quantification[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(11):1333-1342.