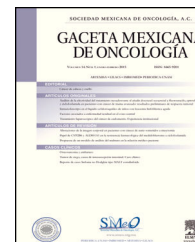




SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Desregulación de microARN en el cáncer: un enfoque terapéutico y diagnóstico



Luis Tume^{a,b,*}, Carlos Cisneros^c, Jossell Sevillano^a, Romina Pacheco-Tapia^a,
Daniel Matos^a, Román Acevedo-Espínola^{a,d}, Roberto Ubidia-Incio^a y Wilder Rodríguez^b

^a Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

^b Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Piura, Piura, Perú

^c Laboratorio de Medicina Regenerativa, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

^d Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada del Norte, Lima, Perú

Recibido el 12 de junio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 10 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer;
MicroARN;
Silenciamiento;
Terapia

KEYWORDS

Cancer;
MicroRNAs;
Silencing;
Therapy

Resumen El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, y en muchos casos esto se debe a la detección tardía de la enfermedad, complicando su tratamiento. Los microARN son secuencias de ARN no codificantes cortos de ~19-23 nucleótidos que juegan un papel crítico en múltiples procesos celulares a través de la regulación postranscripcional y traduccional de genes específicos, y una alteración en este mecanismo de regulación conduce al cáncer. En esta revisión se discute la desregulación de los microARN en el cáncer y, además, nosotros proponemos las aplicaciones de estas pequeñas moléculas en el tratamiento y diagnóstico del cáncer.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

MicroRNA dysregulation in cancer: A therapeutic and diagnostic approach

Abstract Cancer is one of the leading causes of death worldwide, and in many cases this is due to late detection of the disease, which complicates its treatment. MicroRNAs are short non-coding RNA sequences of ~19-23 nucleotides that play a critical role in multiple cellular processes through post-transcriptional and translational regulation of specific genes, and an alteration in this regulatory mechanism leads to cancer. In this review, we discuss microRNA

* Autor para correspondencia. Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima 31, Perú. Teléfono: +51 997775098.

Correo electrónico: luis.tume.f@upch.pe (L. Tume).

dysregulation in cancer, and propose applications of these small molecules in the treatment and diagnosis of cancer.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El Proyecto Genoma Humano reveló la existencia de aproximadamente 25,000 genes codificantes de proteínas. En tanto que dichas proteínas mayoritariamente median funciones biológicas, existen diversas barreras regulatorias a la transcripción y a la traducción génica requeridas para una función celular adecuada. Entre estas se encuentran los factores de transcripción, los cuales desempeñan un papel importante en la activación génica a través de interacciones con la región 5' no traducida (5'UTR) del ARN mensajero (ARNm). De manera interesante, y más recientemente, también se ha encontrado que la región 3' no traducida (3'UTR) del ARNm es importante en la regulación de la expresión génica. Los microARN (miARN) son reguladores de la eficiencia traduccional que ejercen su efecto mediante la interacción con las 3'UTR de los ARNm¹ y en casos especiales con las 5'UTR. Los microARN (miARN o miR) son pequeños ARN no codificantes que regulan los perfiles de expresión de distintos genes. En consecuencia, los miARN controlan y regulan diversos procesos celulares, como la proliferación, la apoptosis y la diferenciación, todos ellos involucrados en el desarrollo y metástasis del cáncer.

La evidencia actual sugiere que los miARN se encuentran presentes en el suero y otros líquidos corporales en pacientes con diversos procesos patológicos, especialmente en el cáncer. Los diferentes perfiles de miARN específicos de pacientes con cáncer podrían conducir a una nueva manera de detectar y predecir el cáncer³⁻⁵. En la presente revisión se analizan los mecanismos de regulación de miARN involucrados en la carcinogénesis y metástasis de algunos tipos de cáncer. Finalmente, también se examinan las posibles aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de algunos miARN.

Biogénesis de los microARN

Los genes de los miARN son transcritos por la ARN polimerasa II (polimerasa III en el caso de algunos miARN) y a continuación forman los nacientes, «encasquetados» y poliadenilados transcritos primarios (3'), llamados «pri-miARN», los cuales presentan una longitud variable que oscila entre cientos y miles de ribonucleótidos. Dichos transcritos pueden ser monocistrónicos (con una sola horquilla) o policistrónicos (varias horquillas). Los miARN presentan 3 características definitorias: 1) estructura de asa; 2) protuberancias internas, y 3) estructura bicatenaria. Los pri-miARN son procesados posteriormente para formar precursores más cortos (de aproximadamente 70 nucleótidos, ahora llamados pre-miARN) por una enzima RNasa tipo III llamada «Drosha»

junto con al menos otros 20 polipéptidos, como la proteína de la región crítica del gen 8 del síndrome DiGeorge (Pasha en las plantas). Subsecuentemente a la formación de pre-miARN, estos son transportados del núcleo al citoplasma, lo cual es facilitado por la proteína exportina-5. En el citoplasma, el pre-miARN es escindido por Dicer (RNasa III), generando un dúplex de miARN de ~22 nt. En la vía canónica de procesamiento de los miARN, una de las cadenas es tomada por la proteína Argonauta (Ago) a través de un mecanismo aún desconocido. Diversos modelos hipotéticos explican la incorporación de una sola cadena para dar forma al complejo de silenciamiento inducido por miARN (*miRNA-induced silencing complex* [miRISC])⁶.

La supresión postranscripcional se logra predominantemente mediante la unión del complejo miARN-RISC en la 3'UTR del ARNm. La complementariedad de las bases entre el miARN y el ARNm influye en el resultado final de esta represión, en tanto que un emparejamiento completo produce una degradación del ARNm diana, no obstante, un emparejamiento imperfecto deriva en un secuestro de los «cuerpos P» por el ARNm diana en el interior del citoplasma. Es preciso tener presente que existe una secuencia «semilla» que debe ser estrictamente complementaria al ARNm diana (2-8 nucleótidos en el extremo 5' de un miARN maduro)⁷. Las secuencias «semilla» se conservan en muchas especies y existe variación dependiendo de los genes que regulan, y generalmente se utilizan para clasificar familias de miARN. Las mutaciones en la región semilla podrían presentar cambios dramáticos en la expresión génica, conduciendo al cáncer³ (fig. 1).

Desregulación de los microARN en el cáncer

La transformación maligna es un proceso de etapas múltiples donde las células normales adquieren diferentes alteraciones genéticas y epigenéticas. En dicho proceso, las células adquieren alteraciones que favorecen el crecimiento y la supervivencia celular y afectan a los genes supresores tumorales. Por ejemplo, p53 es un reconocido supresor tumoral que monitoriza el ciclo celular e induce la apoptosis, pero se encuentra ausente o mutado en el 50% de todos los cánceres humanos¹. Como resultado de dichos procesos de transformación, las células transformadas pueden volverse independientes del crecimiento, resistentes a la apoptosis, invasoras de tejidos y/o metastásicas.

El papel del miARN fue examinado por Mohammadi et al.⁸. Estos investigadores, utilizando un enfoque con un vector lentiviral que contenía miARN, sobreexpresaron el miARN-340 en la línea celular «MDA-MB-231» de cáncer

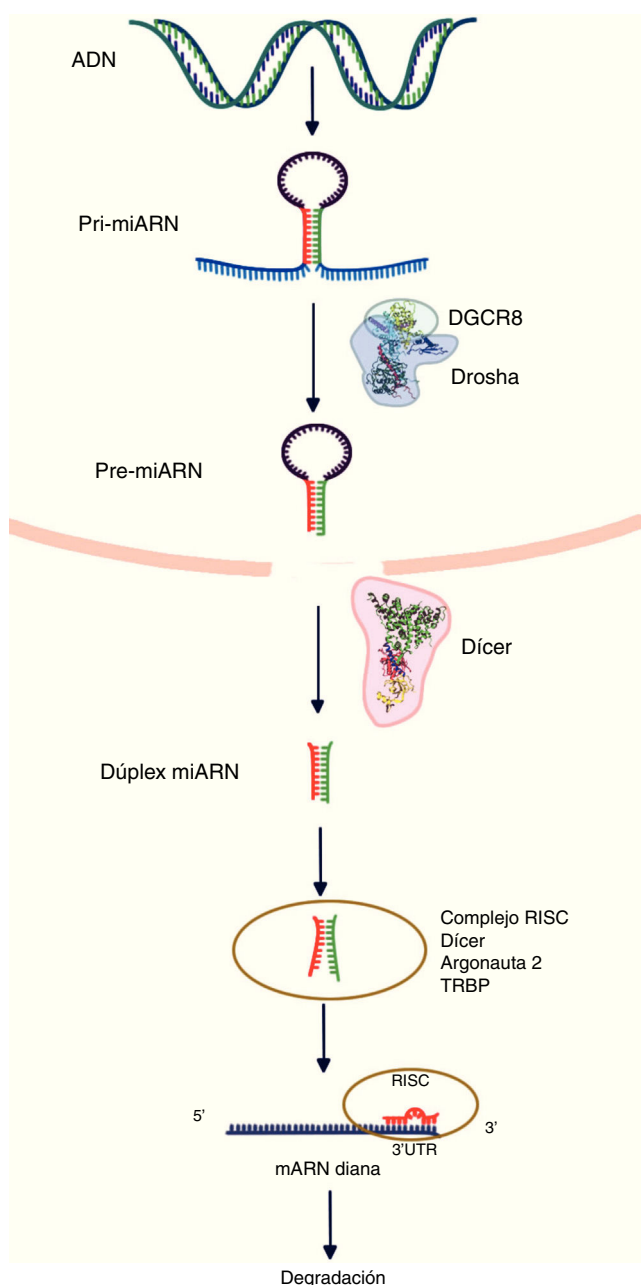


Figura 1 El procesamiento del microARN del núcleo al citoplasma y su subsecuente unión al ARNm diana en la región 3'UTR conduce a la represión de sus genes diana.

de mama triple negativo, mostrando una declinación en la expresión del factor de transcripción SOX2 y de los inhibidores de cinasa P16 y P27 dependientes de ciclina. Asimismo, se registró un incremento en la expresión de la ciclina A2, de las cinasas dependientes de la ciclina 2 (*cyclin-dependent kinases 2* [CDK2]), del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina P18, del factor de transcripción SOX17 y de SMAD 4. Por lo tanto, miARN-340 inhibe genes asociados al cáncer de mama y debería ser investigado más ampliamente en cuanto a su uso terapéutico.

MiARN-21 es uno de los miARN oncogénicos más conocidos que regulan la expresión de diversos genes diana relacionados con el cáncer. Reportes previos señalan que miARN-21

se encuentra más elevado en el suero, plasma y tejidos de pacientes con cáncer de mama, pulmón, ovario, colon y gástrico⁹⁻¹¹. Junto con miARN-21, miARN-146a también se muestra significativamente más elevado en muestras de plasma de pacientes con cáncer de mama¹². Los niveles de expresión de miARN-21 son significativamente más altos en pacientes con cáncer de mama con enfermedad en estadio III y mal pronóstico¹³.

Los polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms* [SNP]) que residen dentro de los genes del miARN potencialmente podrían alterar diversos procesos biológicos al influir en la biogénesis del miARN y alterar la selección de dianas. Los SNP y las mutaciones en las secuencias de los miARN o en los sitios diana de los miARN pueden afectar el proceso de maduración o la selección de dianas, respectivamente. Varios estudios investigaron las repercusiones de los polimorfismos de los miARN y el riesgo de diversos cánceres^{14,15}. Li et al.¹⁶ encontraron que las asociaciones entre los SNP rs3746444 en miARN-499 y rs4919510 en miARN-608 se asocian significativamente a un incremento en el riesgo de cáncer pulmonar. Dichos polimorfismos producen un decremento significativo en la expresión de miARN-499 y miARN-608 en comparación con los tejidos normales adyacentes. Además, el polimorfismo en miARN-499 incrementa el riesgo de cáncer de próstata¹⁴.

En el carcinoma colorrectal, Christensen et al.¹⁷ encontraron que el incremento en la expresión de miARN-362-3p se relaciona con la interrupción del ciclo celular y la inhibición del crecimiento tumoral, lo cual sugiere que este incremento en la expresión se asocia a un mejor pronóstico en aquellos pacientes que han recibido algún tratamiento previo como, por ejemplo, quimioterapia. Nordtoft et al.¹⁸ publicaron un análisis de casi 600 miARN en tumores de pacientes con cáncer de vejiga en progresión donde los pacientes fueron tratados con cisplatino y encontraron que 15 miARN desempeñan un papel importante en dicha respuesta, 5 en el intervalo de supervivencia y 3 en ambos aspectos. En células de cáncer de ovario sensibles a cisplatino, la sobreexpresión de miARN-21 disminuyó los niveles de «muerte celular programada 4» (*programmed cell death 4* [PDCD4]) e incrementó la proliferación celular. Sin embargo, el bloqueo de JNK-1, el principal activador de la fosforilación de c-Jun, redujo la expresión de pre-miARN-21 e incrementó la expresión de su gen diana, PDCD4. Por lo tanto, la vía JNK-1/c-Jun/miARN-21 contribuye a la resistencia al cisplatino en el cáncer ovárico¹¹.

Papel de los microARN en la metástasis

La metástasis se refiere a la diseminación de un centro canceroso a un lugar distinto de la parte del organismo en que se inició. Normalmente esto ocurre a través de las vías sanguínea o linfática. Aproximadamente el 98% de las muertes causadas por cáncer no detectado se deben a este proceso de migración de las células cancerígenas¹⁹. El papel de los miARN en el desarrollo de metástasis fue observado inicialmente por Ma et al.²⁰. Años después, estos investigadores descubrieron que la sobreexpresión de miARN-10b era el responsable del inicio del cáncer de mama y de su metástasis a pulmón^{21,22}. Asimismo, en el glioma, miARN-10b presenta una expresión elevada, especialmente en los

gliomas de grado avanzado²³. La inhibición de miARN-10b produce efectos pleiotrópicos en el crecimiento de líneas celulares de glioma, mas no en el crecimiento de neuronas y astrocitos normales²⁴.

La sobreexpresión de miARN-320a inhibe la capacidad de invasión y migración del cáncer de mama *in vitro*, en tanto que el silenciamiento de miARN-320a podría favorecerla. Este efecto se debe a que miARN-320a suprime el potente oncogén metadherina. Experimentos adicionales con xenoinjertos también mostraron que miARN-320a podía inhibir la metástasis del cáncer de mama *in vivo*²⁵. Asimismo, en el cáncer pancreático, la sobreexpresión de miARN-320a contribuyó fuertemente a la adquisición de características tales como altos niveles de proliferación, invasión, metástasis y farmacoresistencia, así como a la transición epitelio-mesenquimal al actuar selectivamente sobre PDCD4²⁶.

Publicaciones recientes muestran que la sobreexpresión de miARN-335 suprime la metástasis y la migración²⁷ por medio del silenciamiento del factor de transcripción SOX4, la «tenascina C» (proteína de la matriz celular) y el gen de secuencia pareada 6 (*paired box 6* [PAX6]) en la línea celular MCF-7 de cáncer de mama. La señalización no canónica del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) es regulada por la acción selectiva sobre la proteína cinasa 1 asociada a Rho con motivo estructural de hélice superenrollada (*Rho-associated coiled-coil containing protein kinase* [ROCK1]) y MAPK1, así como por la inhibición de la expresión de ambas por miARN-335, lo cual deriva en un decremento de la fosforilación de la proteína motora de la cadena ligera de miosina (*myosin light chain* [MLC]), conduciendo a una inhibición significativa del potencial invasivo y migratorio de las células de neuroblastoma²⁸.

El fármaco hipoglucemiante metformina (clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida) mata las células precursoras del cáncer. El cáncer de mama triple negativo es más sensible a los efectos de metformina, y el ácido graso sintasa (*fatty acid synthase* [FASN]) es uno de los genes cuya expresión se ve más significativamente reducida tras 24 h de tratamiento por un incremento en la expresión de uno de los miembros de la familia miARN-193, miARN-193b²⁹. La expresión de miARN-193b actúa como supresor tumoral en el cáncer pancreático y se encuentra notoriamente disminuida en los tejidos con neoplasia avanzada. Líneas celulares transfectadas con miARN-193b exhibieron un decremento significativo en la proliferación, la migración y la invasividad³⁰.

Los microARN en el tratamiento del cáncer

Descubrimientos recientes muestran que cada cáncer posee una combinación específica de miARN, ya sea oncomiARN sobreexpresados o miARN supresores tumorales con expresión inhibida³¹. Este perfil de cada uno de ellos podría establecerse como una «huella digital» para diseñar terapias personalizadas a fin de contar con tratamientos específicos para pacientes con cáncer. Algunas de las estrategias terapéuticas antineoplásicas más efectivas *in vitro* consisten en el diseño de anti-miARN para el silenciamiento de genes que se sobreexpresan en el cáncer, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor* [EGFR])³² (fig. 2). Sin embargo, barreras

fisiológicas y celulares obstaculizan la eficacia *in vivo* de las tecnologías anti-miARN.

Como se mencionó previamente, se ha constatado que uno de los primeros miARN detectados en el genoma humano, miARN-21, se sobreexpresa en el glioblastoma³³ y podría ser utilizado como objetivo terapéutico en este tipo de cáncer. En las células de glioblastoma, la interacción aditiva de inhibidores tanto de miARN-21 como de miARN-10b (oligonucleótido antisentido) puede constituir una estrategia terapéutica efectiva para controlar el crecimiento del glioblastoma mediante la inhibición de la expresión de oncogenes y la sobreexpresión de genes supresores tumorales. De manera independiente, un inhibidor de miARN-21 puede interrumpir la actividad de las vías del EGFR, incrementando de este modo la expresión de PDCD4 y TPM1 y reduciendo las actividades de las MMP. El valor IC 50 descendió dramáticamente en células tratadas con una combinación de inhibidores de miARN-10b y miARN-21. Además, dichos inhibidores, combinados sinérgicamente, incrementaron la apoptosis de manera significativa y redujeron la capacidad de invasión³⁴.

Existen 2 retos relacionados con la manipulación de la función de los miARN. El primero concierne a la identificación adecuada de miARN (diseño *in silico*) que pueden inhibir o imitar de manera efectiva la función de miARN específicos, con el objeto de lograr la pérdida o ganancia de funciones de los miARN, respectivamente. El segundo reto consistiría en la eficiencia de la liberación por tiempo prolongado de dichas moléculas en sus sitios diana específicos. Sin embargo, Cheng et al.³⁵ desarrollaron recientemente una nueva forma de liberación de miARN específicamente dirigida al miARN-155 en un microambiente tumoral ácido en linfoma murino, evadiendo la barrera hepática y facilitando una ruta mediante una vía endocítica no específica.

En la actualidad se están desarrollando estrategias para hacer llegar el miARN al interior de la célula recurriendo a diferentes enfoques. Por ejemplo, Song et al.³⁶ evaluaron el péptido R3V6 como transportador de oligodeoxinucleótidos antisentido. El ensayo de estabilidad en suero mostró que R3V6 los protegió de las nucleasas más eficientemente que la polietilimina (PEI; 25 kDa, PEI25k). En un ensayo de transfección *in vitro*, el péptido R3V6 transportó el oligodeoxinucleótido antisentido anti-miARN-21 al interior de las células más eficientemente que PEI (25 kDa, PEI25k) y lipofectamina.

La quimioterapia y la terapia con miARN mostraron actividades antineoplásicas sinérgicamente incrementadas. Por ejemplo, doxorubicina (DOX) previene la replicación del ADN en las células de cáncer mediante la regulación epigenética de la transcripción génica a través de la inhibición de la expresión de la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1); posteriormente, DOX reactiva genes supresores tumorales silenciados por la metilación del ADN en el glioblastoma³³. Asimismo, taxol incrementa su eficacia en células de glioblastoma tratadas con un inhibidor de miARN-21. La combinación de un inhibidor de miARN-21 y taxol podría ser una estrategia terapéutica efectiva para controlar el crecimiento del glioblastoma multiforme (GBM) mediante la inhibición de la expresión y la fosforilación de STAT3³⁷. De manera similar, la inhibición de NADPH oxidasa (NOX) abatió drásticamente el potencial invasivo del cáncer pulmonar *in vitro* a través

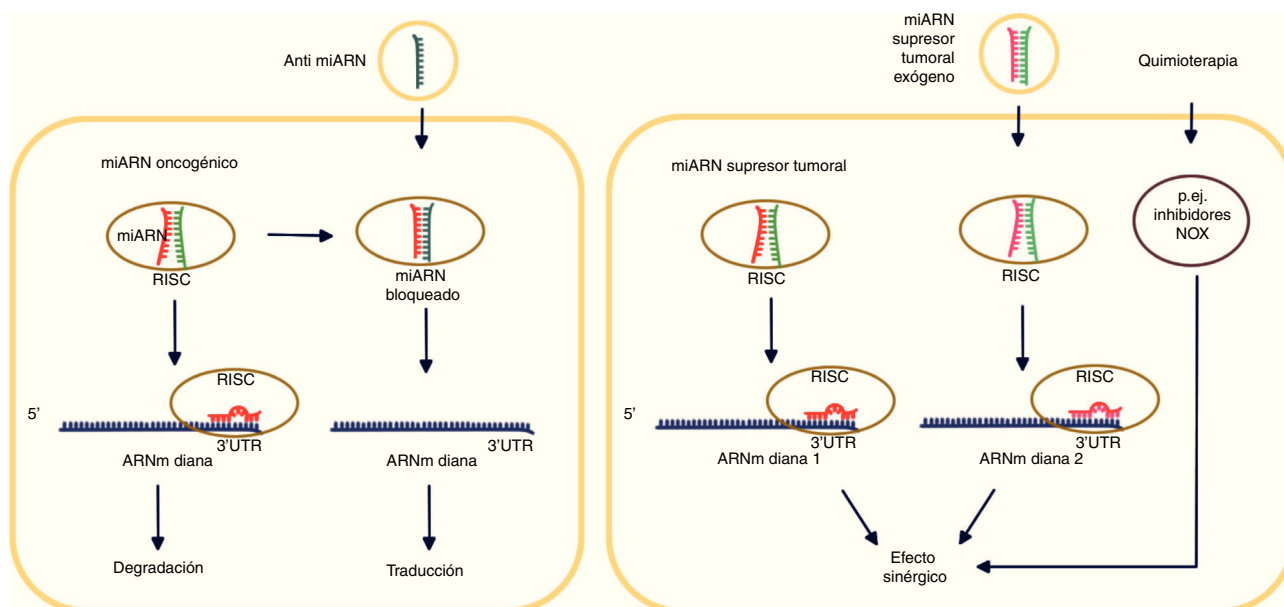


Figura 2 MicroARN en el tratamiento del cáncer. Se emplean distintas estrategias dependiendo del efecto del miARN. Los anti-miARN bloquean la unión de los miARN oncogénicos con su ARN diana. Los miARN supresores tumorales pueden actuar sinérgicamente cuando se combinan los miARN endógenos con los exógenos. La quimioterapia también muestra propiedades sinérgicas que actúan junto con los miARN.

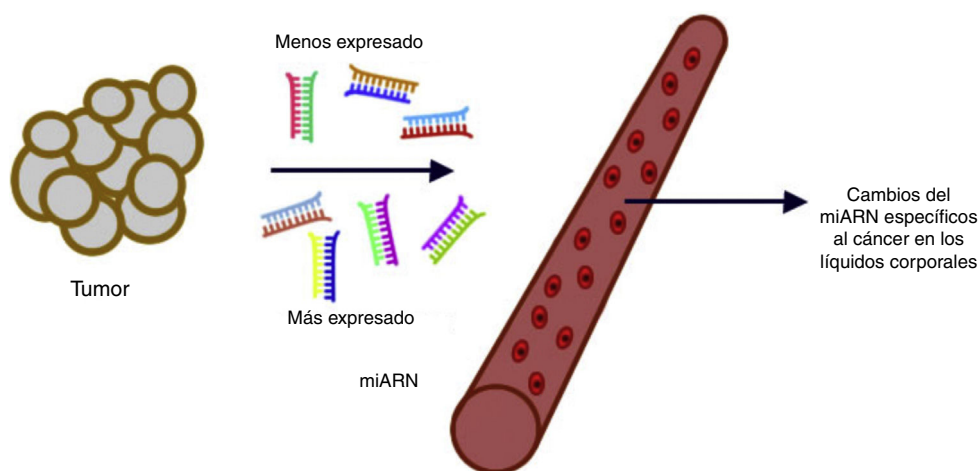


Figura 3 Los microARN en el diagnóstico del cáncer. La composición de miARN en el suero u otros líquidos corporales muestra diferencias en los individuos con algún tipo de cáncer en particular.

del incremento de PTEN y el decremento de MMP9 inducidos por miARN-21³⁸ (fig. 2).

Los microARN en el diagnóstico del cáncer

Para el diagnóstico oportuno del cáncer, es crítica la caracterización de biomarcadores sensibles y específicos, preferiblemente de aquellos que circulan en los líquidos del organismo. La detección temprana de la enfermedad con una prueba de escrutinio mínimamente invasiva incrementará de manera significativa la efectividad del tratamiento y disminuirá su costo. En la actualidad, los miARN están cobrando creciente importancia como los principales reguladores de

la expresión génica, lo cual los convierte en una poderosa herramienta para la detección de transformaciones malignas incipientes. Los niveles disminuidos de algunos miARN con supresores tumorales se deben a las proteínas disfuncionales involucradas en su biogénesis; este resultado es consecuente con la observación de una disminución general en la expresión de miARN maduro en células cancerosas en comparación con su expresión en tejidos normales³⁹. La desregulación de la expresión del miARN puede ser el resultado de una alteración genética. Se encontró que el 53% de los genes de miARN se localizaban en sitios frágiles, donde es mucho más probable que presenten susceptibilidad a las mutaciones, lo cual respalda firmemente la idea de que los miARN desempeñan un papel crucial en el desarrollo del cáncer. Se ha reportado

que en algunos tumores se presenta una pérdida de expresión de Dicer. La inhibición de la expresión de maquinarias importantes de la biogénesis del miARN como Drosha, Dicer y Dicer disminuye sustancialmente la producción de miARN y promueve un fenotipo de células más transformado^{1-5,40}.

Se pueden asignar perfiles de miARN significativamente diferentes a diversos tipos de tumores, los cuales podrían servir como firmas fenotípicas en distintos cánceres para su explotación en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del cáncer. Si los perfiles de miARN pueden predecir neoplasias malignas con precisión, esta tecnología podría explotarse como una herramienta para superar los retos diagnósticos⁴¹. Varios estudios recientes han revelado que los miARN son detectables establemente en plasma/suero. Debido a su liberación a la circulación y a su extraordinaria estabilidad, los niveles de miARN en plasma y en otros líquidos biológicos pueden servir como biomarcadores diagnósticos y pronósticos de enfermedades⁴² (fig. 3).

Conclusión

La expresión de los miARN se encuentra alterada en el proceso de carcinogénesis y puede ser inhibida o estimulada dependiendo del papel de cada miARN en particular. Por lo tanto, se pueden diseñar oncomiARN para inhibir a los miARN involucrados en el silenciamiento de genes supresores tumorales y miARN para silenciar oncogenes y de algún modo tratar el cáncer. Asimismo, algunos miARN podrían predecir el desarrollo de algunos tipos de cáncer y, en un futuro cercano, esta tecnología podría explotarse como herramienta para superar los retos diagnósticos.

Autoría

El presente manuscrito se llevó a cabo parcialmente con la tutoría de Rodríguez W. en la Universidad Nacional de Piura.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A CONCYTEC a través de CIENCIACTIVA por su apoyo financiero mediante una beca de maestría en la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Referencias

1. Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2011;3:140–55.
2. Qu H, Zheng L, Song H, et al. microRNA-558 facilitates the expression of hypoxia-inducible factor 2 alpha through binding to 5'-untranslated region in neuroblastoma. *Oncotarget*. 2016, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9813>.
3. Tume L, Aquino-Ordinola R. Dysregulation of specific microRNAs in pancreatic cancer progression. *GAMO*. 2015;14:164–70.
4. Tume-Farfán LF. Epigenetic changes and microRNAs in the diagnosis and therapy of lung cancer. *Rev Venez Oncol*. 2015;27:119–30.
5. Tume-Farfán LF. Epigenetic alterations in the progression of cancer. *GAMO*. 2014;13:236–43.
6. Bizuayehu TT, Babiak I. MicroRNA in teleost fish. *Genome Biol Evol*. 2014;6:1911–37.
7. Mullany LE, Herrick JS, Wolff RK, Slattery ML. *PLoS One*. 2016;11:e0154177.
8. Mohammadi Yeganeh S, Vasei M, Tavakoli R, Kia V, Paryan M. The effect of miR-340 over-expression on cell-cycle-related genes in triple-negative breast cancer cells. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1111/ecc.12496>.
9. Si H, Sun X, Chen Y, Cao Y, Chen S, Wang H. Circulating microRNA-92a and microRNA-21 as novel minimally invasive biomarkers for primary breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:223–9.
10. Zhang X, Wang C, Shan S, Liu X, Jiang Z, Ren T. TLR4/ROS/miRNA-21 pathway underlies lipopolysaccharide instructed primary tumor outgrowth in lung cancer patients. *Oncotarget*. 2016, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9902>.
11. Echevarría-Vargas IM, Valiyeva F, Vivas-Mejía PE. Upregulation of miR-21 in cisplatin resistant ovarian cancer via JNK-1/c-Jun pathway. *PLoS One*. 2014;9:e97094.
12. Kumar S, Keerthana R, Pazhanimuthu A, Perumal P. Overexpression of circulating miRNA-21 and miRNA-146a in plasma samples of breast cancer patients. *Indian J Biochem Biophys*. 2013;50:210–4.
13. Ozgün A, Karagoz B, Bilgi O, Tuncel T, Baloglu H, Kandemir EG. MicroRNA-21 as an indicator of aggressive phenotype in breast cancer. *Onkologie*. 2013;36:115–8.
14. Hashemi M, Moradi N, Ziaee SA, et al. Association between single nucleotide polymorphism in miR-499, miR-196a2, miR-146a and miR-149 and prostate cancer risk in a sample of Iranian population. *J Adv Res*. 2016;7:491–8.
15. Ren YG, Zhou XM, Cui ZG, Hou G. Effects of common polymorphisms in miR-146a and miR-196a2 on lung cancer susceptibility: A meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2016;8:1297–305.
16. Li D, Zhu G, Di H, et al. Associations between genetic variants located in mature microRNAs and risk of lung cancer. *Oncotarget*. 2016, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9566>.
17. Christensen LL, Tobiasen H, Holm A. MiRNA-362-3p induces cell cycle arrest through targeting of E2F1, USF2 and PTPN1 and is associated with recurrence of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2013;133:67–78.
18. Nordentoft I, Birkenkamp-Demtroder K, Agerbaek M. miRNAs associated with chemo-sensitivity in cell lines and in advanced bladder cancer. *BMC Med Genomics*. 2012;5:40.
19. Negrini M, Calin GA. Breast cancer metastasis: A microRNA story. *Breast Cancer Res*. 2008;10:203.
20. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*. 2007;449:682–8.
21. Ma L. Role of miR-10b in breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res*. 2010;12:210.
22. Ma L, Reinhardt F, Pan E, et al. Therapeutic silencing of miR-10b inhibits metastasis in a mouse mammary tumor model. *Nat Biotechnol*. 2010;28:341–7.
23. Ji Y, Wei Y, Wang J, Gong K, Zhang Y, Zuo H. Correlation of microRNA-10b upregulation and poor prognosis in human gliomas. *Tumour Biol*. 2015;36:6249–54.
24. Teplyuk NM, Uhlmann EJ, Wong AH, et al. MicroRNA-10b inhibition reduces E2F1-mediated transcription and miR-15/16 activity in glioblastoma. *Oncotarget*. 2015;6:3770–83.
25. Yu J, Wang JG, Zhang L, et al. MicroRNA-320a inhibits breast cancer metastasis by targeting metadherin. *Oncotarget*. 2016, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9572>.
26. Wang W, Zhao L, Wei X, et al. MicroRNA-320a promotes 5-FU resistance in human pancreatic cancer cells. *Sci Rep*. 2016;6:27641.

27. Meng Y, Zou Q, Liu T, Cai X, Huang Y, Pan J. microRNA-335 inhibits proliferation, cell-cycle progression, colony formation, and invasion via targeting PAX6 in breast cancer cells. *Mol Med Rep.* 2015;11:379–85.
28. Lynch J, Fay J, Meehan M, et al. MiRNA-335 suppresses neuroblastoma cell invasiveness by direct targeting of multiple genes from the non-canonical TGF- β signalling pathway. *Carcinogenesis.* 2012;33:976–85.
29. Wahdan-Alaswad RS, Cochrane DR, Spoelstra NS, et al. Metformin-induced killing of triple-negative breast cancer cells is mediated by reduction in fatty acid synthase via miRNA-193b. *Horm Cancer.* 2014;5:374–89.
30. Li J, Kong F, Wu K, Song K, He J, Sun W. miR-193b directly targets STMN1 and uPA genes and suppresses tumor growth and metastasis in pancreatic cancer. *Mol Med Rep.* 2014;10:2613–20.
31. Sethi S, Ali S, Sethi S, Sarkar FH. MicroRNAs in personalized cancer therapy. *Clin Genet.* 2014;86:68–73.
32. Costa PM, Pedrosa de Lima MC. MicroRNAs as molecular targets for cancer therapy: On the modulation of microRNA expression. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013;6:1195–220.
33. Zhang S, Han L, Wei J, et al. Combination treatment with doxorubicin and microRNA-21 inhibitor synergistically augments anticancer activity through upregulation of tumor suppressing genes. *Int J Oncol.* 2015;46:1589–600.
34. Dong CG, Wu WK, Feng SY, Wang XJ, Shao JF, Qiao J. Co-inhibition of microRNA-10b and microRNA-21 exerts synergistic inhibition on the proliferation and invasion of human glioma cells. *Int J Oncol.* 2012;41:1005–12.
35. Cheng CJ, Bahal R, Babar IA, et al. MicroRNA silencing for cancer therapy targeted to the tumour microenvironment. *Nature.* 2015;518:107–10.
36. Song H, Oh B, Choi M, Oh J, Lee M. Delivery of anti-microRNA-21 antisense-oligodeoxynucleotide using amphiphilic peptides for glioblastoma gene therapy. *J Drug Target.* 2015;9:1–11.
37. Ren Y, Zhou X, Mei M, et al. MicroRNA-21 inhibitor sensitizes human glioblastoma cells U251 (PTEN-mutant) and LN229 (PTEN-wild type) to taxol. *BMC Cancer.* 2010;10:27.
38. Yan S, Liu G, Pei C, et al. Inhibition of NADPH oxidase protects against metastasis of human lung cancer by decreasing microRNA-21. *Anticancer Drugs.* 2015;26:388–98.
39. Macfarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: Biogenesis, function and role in cancer. *Curr Genomics.* 2010;11:537–61.
40. Link S, Grund SE, Diederichs S. Alternative splicing affects the subcellular localization of Drosha. *Nucl Acids Res.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkw400>.
41. Ahmad J, Hasnain SE, Siddiqui MA, Ahamed M, Musarrat J, Al-Khedhairi AA. MicroRNA in carcinogenesis & cancer diagnostics: A new paradigm. *Indian J Med Res.* 2013;137:680–94.
42. Takasaki S. Roles of microRNAs in cancers and development. *Methods Mol Biol.* 2015;1218:375–413.