



# 전립선암에서 암 발생 및 진행에 관여하는 MicroRNAs의 역할에 대한 고찰

충북대학교 의과대학 충북대학교병원 비뇨기과

김원태 · 윤석중 · 김원재

## The Role of MicroRNAs in Oncogenesis and Progression of Prostate Cancer

Won Tae Kim, Seok Joong Yun, Wun-Jae Kim

Department of Urology, Chungbuk National University Hospital, College of Medicine,  
Chungbuk National University, Cheongju, Korea

MicroRNAs (miRNAs) are small noncoding RNAs that target mRNA to reduce gene and protein expression by repressing their targets' translation or inducing mRNA degradation. They play fundamental roles in various cancers, including prostate cancer. Each single miRNA may regulate hundreds of genes, and a certain gene may serve as a target by multiple miRNAs. Hence, miRNAs modulate, cell cycle, apoptosis, epithelial-mesenchymal transition (EMT), and metastasis, etc. In this review, we will summarize the several miRNAs that may function as oncogenes and tumor suppressors. And we will describe the each miRNAs associated with cell cycle, apoptosis, EMT, and metastasis in prostate cancer. (Korean J Urol Oncol 2018;16:1-6)

**Key Words:** Prostatic neoplasms · MicroRNAs · Carcinogenesis

### 서론

MicroRNAs (miRNA)는 작은 비발현 RNA 분자로 약 18개에서 22개의 nucleotide로 구성되어 있으며, 단백질 발현을 감소시키는 mRNA를 표적으로 하는 것으로 알려져 있다. 이는 miRNA가 mRNA를 분해하거나 단백질로의 번역 과정을 저해하여 단백질 발현이 이루어지지 않도록 한다.<sup>1,2</sup> miRNA는 핵 내에서 RNA polymerase II에 의해 전사된 primary RNA (pri-miRNA)가 RNase II Drosha-DGCR8 복합체에 의해 miRNA precursor (pre-miRNA)가 되고, 이것이 Exportin-5 와 Ran-GTP61에 의해 세포질로 운반된다. 여기서 RNase III Dicer가 pre-miRNA를 약 22 nucleotide의 mature double stranded miRNA로 분해를 하고, 이것이 다시 RNA induced silencing complex와 결합하면서 mRNA 자체를 쪼개거나, 단백질로의 전사를 막는다.<sup>3</sup>

또한, miRNA는 인간 유전자의 60% 이상의 활동에 관여

Received March 14, 2018, Revised April 4, 2018,  
Accepted April 7, 2018

**Corresponding Author:** Seok Joong Yun  
Department of Urology, Chungbuk National University Hospital,  
College of Medicine, Chungbuk National University, 776  
1(il)sunhwan-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 28644, Korea  
E-mail: sjyun@chungbuk.ac.kr

Tel: +82-43-269-6142, Fax: +82-43-269-6144  
ORCID code: <https://orcid.org/0000-0001-7737-4746>

**Co-corresponding Author:** Wun-Jae Kim  
Department of Urology, Chungbuk National University Hospital,  
College of Medicine, Chungbuk National University, 776  
1(il)sunhwan-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 28644, Korea  
E-mail: wjkim@chungbuk.ac.kr

Tel: +82-43-269-6371, Fax: +82-43-269-6144  
ORCID code: <https://orcid.org/0000-0002-8060-8926>

· This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) (No. 2017R1D1A3B03031486) and the International Science and Business Belt Program funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (No. 2017K000490).



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2018 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

하여 조절하는 것으로 알려져 있다. 특히, 하나의 miRNA는 수백 개의 유전자를 조절하고, 한가지 특정 유전자는 여러 가지의 miRNA에 의해서 조절 받는다.<sup>4</sup> miRNA는 유전체 안정성, 세포증식 및 세포 주기, 고사, 이동, 침윤 등과 같은 다양한 생물학적 과정에 관여하며,<sup>5</sup> 암에서는 유전자 발현에 영향을 주거나, 종양 형성이나 종양의 진행에 영향을 줄 수 있는 조절 장애에 영향을 줄 수 있어 다양한 암, 특히 전립선암에서도 miRNA가 종양 형성이나 진행에 관여한다.

전립선암에서의 miRNA profile은 최근 들어 microarray, RNA-seq, proteomic array 등과 같은 고효율 기술들(high throughput methodology)에 기반을 두고, 급속하게 많은 정보를 얻게 되었다. 이들 miRNA expression profile들은 정상과 암을 구분해주고, 이 기술을 통해 miRNA는 새로운 진단 및 예후예측마커로서의 가능성을 보여주었다.<sup>6</sup> 또, 이를 증명하기 위한 기능적 연구를 통해 miRNA가 종양 형성과 암의 진행에 관여한다는 사실을 알게 되었다.

### Oncogenic miRNA와 Tumor suppressor miRNA

일반적으로 암에서 miRNA의 조절 장애는 유전자 전위(translocation), 전사체의 변화(change of transcriptional factor), 이상 발현(aberrant expression) 등 염색체 변화(chromosomal modification), 후성학적 변화(epigenetic alteration), miRNA 처리 과정에 있어서 변화 등 여러 가지 유전체 변화에서 비롯한다.

이들 miRNA는 암유전자로도 작용을 하고, 종양억제유전자로도 작용을 하는 것으로 알려져 있다. Oncogenic miRNA (OncomiR)는 암세포에서 miRNA 발현이 증가하여 종양억제유전자의 발현을 저해시키는 miRNA이다. 반대로, Tumor suppressor miRNA (tsmiR)는 종양이 진행하도록 암세포에서 발현이 감소되어 있는 miRNA이다. 대부분의 miRNA는 oncomiR나 tsmiR 중 하나의 특성을 가지지만, miR-125b처럼 neuroblastoma, glioblastoma, 전립선암 및 갑상선암에서는 세포고사를 저해하고, 주위로의 침윤과 세포주기 진행(cell-cycle progression) 등을 유발하는 암유전자로 작용하기도 하고, 난소암, 구강암, 유방암 등에서는 세포증식(cell proliferation)과 세포주기 진행(cell-cycle progression)을 저해하는 종양억제유전자로 작용하는 miRNA도 존재하며, 동시에 oncomiR와 tsmiR로 작용하는 miRNA는 추가적인 많은 연구가 필요한 부분이다.<sup>7</sup>

### 세포주기 진행(cell-cycle progression)에 관여하는 miRNA

Cell-cycle block에 관여하는 miRNA는 miR-221/miR-222,

miR-4534, miR-650이 oncomiR로, miR-34a, miR-135a, miR-30a, Let-7이 tsmiR로 작용한다.

#### 1. miR-221/miR-222

miR-221/miR-222는 전립선암에서 증가되어 있고, *p27Kip1* 저해를 통해 S-phase kinase associated protein 2 (Skp2), cyclin A, cyclin D1을 증가시키고, 이로 인해 G1에서 S기로의 세포주기 진행을 통해 종양 형성을 촉진한다.<sup>8-10</sup> 또한, miR-221/222의 과발현은 *HECTD2*와 *RAB1A* 등의 표적 유전자를 감소시켜서 거세저항성 전립선암으로의 변화를 유도한다.<sup>11</sup>

#### 2. miR-4534

miR-4534는 전립선암에서 증가되어 있고, 나쁜 전체생존율과 무생화학 재발률에 상관관계가 있다. 이는 종양억제 유전자인 *PTEN*을 저해하여 암유전자 효과를 보인다. 과발현 시에 정상세포에서 전암의 특성을 보이고, 저해 시에는 세포 증식이나 이동, 분열을 저해하면서 전립선암의 세포고사를 유도한다.<sup>12</sup>

#### 3. miR-650

전립선암에서 발현이 증가되어 있다. miR-650의 암유전자 효과는 *cellular stress response 1 (CSRI)*의 발현을 저해하여 나타나고, miR-650을 저해하면 암세포 집단 형성과 세포주기를 차단하는 *CSRI*의 저해가 되지 않는다.<sup>13</sup>

#### 4. miR-34a

miR-34a는 전립선암의 진행에 있어 다양한 과정에 관여하는 유전자를 표적으로 하여 종양억제유전자의 역할을 한다. DNA 손상이나 암 유발 스트레스 등은 miR-34a의 p53을 통해 발현을 유도한다. 이로 인해, 세포주기 정지나 세포고사가 CDK4, CDK6, cyclin D1, cyclin E2, E2F3, BCL2 등의 여러 가지 단백질의 하향 조절을 통해 유발된다.<sup>14-17</sup>

#### 5. miR-135a

miR-135a는 epidermal growth factor receptor (*EGFR*)을 표적으로 하여 전이성 전립선암에서 종양억제작용을 한다. 이는 세포 성장, 세포 주기 진행, 이동, 침윤, 이종이식 종양 형성 등을 저해한다.<sup>18</sup> 또한, 안드로겐 수용체가 miR-135a 유전자의 AR-binding sites에 직접적으로 결합하여 전사를 활성화시키고, miR-135a의 과발현은 rho associated coiled-coil containing protein kinase 1 (*ROCK1*)과 *ROCK2*의 저하를 통해 전립선암의 침윤과 이동을 저하시킨다.<sup>19</sup>

## 6. miR-30a

miR-30a는 세포 주기 단백질인 cyclin E2의 발현을 감소시켜서 전립선암에서 종양억제유전자로 작용을 한다.<sup>20</sup>

## 7. Let-7

Let-7은 전립선암에서 감소되어 있고, 세포주기 진행, 증식, 이동, 분열, epithelial-mesenchymal transition (EMT) 진행 등에 관여하는 암유전자를 표적으로 한다. 주로, *RAS*, *HMG2*, *Ezh2*, *Lin28*, *c-Myc* 등의 다양한 암유전자를 표적으로 하는 종양억제유전자로서의 역할을 한다.<sup>21</sup>

### 세포고사(apoptosis inhibition)에 관여하는 miRNA

세포고사에 관여하는 miRNA는 miR-32, miR-25, miR-125b 이 oncomiR로, miR-34a 등은 tsmiR로 작용한다.

#### 1. miR-32

miR-32는 전립선암에서 발현이 증가되어 있다. 주로 안드로겐에 의해 유도되며 발현이 증가된다. miR-32는 세포 증식, 이동, 생존을 조절하는 *PI3K*의 저해를 조절하는 *PIK3IP1*과 *BTG-2*를 표적으로 하여 암유전자 특성을 보인다.<sup>22</sup>

#### 2. miR-25

miR-25는 암유전자군으로 전립선암에서 감소되어 있는 *CASP7* (caspase 7, apoptosis related cysteine peptidase) mRNA를 표적으로 하여 전립선암의 진행을 유발한다.<sup>23</sup>

#### 3. miR-125b

miR-125b는 안드로겐 수용체에 영향받는 miRNA로, miR-125b가 *p14<sup>ARF</sup>*를 통해 Mdm2 분해를 저해해서 *p53* 네트워크를 활성화시켜서, 전립선암에서 증가하면 세포고사를 저해하고 암세포증식을 유발한다.<sup>24</sup> 또한, miR-125b는 세포고사 전 유전자를 표적으로 하여 종양의 성장을 유도하는 안드로겐 수용체 경로에 관여한다.<sup>25</sup>

그 외 miR-34a도 세포주기 진행뿐만 아니라, 세포고사 과정에도 관여한다.

### EMT에 관여하는 miRNA

EMT에 관여하는 miRNA는 miR-21 등이 oncomiR로, miR-145, miR-200b, miR-375, miR-205가 tsmiR로 작용한다.

## 1. miR-21

miR-21은 전립선암에서 과발현되어 있고, 주로 미세혈관 증식 및 암 침윤과 연관이 있다.<sup>26</sup> 또한, miR-21은 TGFβ 수용체 II (*TGFBR2*)의 발현을 저해하고, miR-21의 과발현이 안드로겐과 연관하여 전립선암의 성장을 유발하고, 거세저항을 유도한다.<sup>27,28</sup> 또한, 종양억제유전자의 *PTEN*의 발현을 조절하는 oncomiR의 역할을 한다.<sup>29</sup>

## 2. miR-145

miR-145는 종양억제유전자로 *p53* 경로에 의해서 발현이 조절된다. miR-145는 암세포의 침윤, 이동을 저해하고, 세포주기를 멈춘다. miR-145의 기능이 회복되면 *GOLM1* miRNA를 억제하여 암세포의 이동 및 침윤을 증가시킨다.<sup>30-34</sup>

## 3. miR-200b

miR-200b는 *ERG*의 표적 유전자로 *TMPRSS2/ERG* 의존 전립선암의 발생에 중요하게 작용하며, 전립선암세포 성장과 침윤을 저해한다.<sup>35</sup>

## 4. miR-375

전립선암 세포주에서 miR-375의 과발현은 상피성 마커 (epithelial marker)를 유도하고, 간엽성 마커 (mesenchymal marker)를 저해하고, 세포 침윤도 저해한다. 또한, miR-375는 EMT를 유도하는 암유전자인 *YAP1*을 표적으로 한다.<sup>36</sup>

## 5. miR-205

miR-205는 EMT를 저해하는 대표적인 miRNA로 MET를 더 선호한다. 이는 기저막 침착과 세포-ECM 상호작용에 관여하여, miR-205의 소실이 기저막에서 비연속성을 생기게 하여 전이가 유발되도록 한다.<sup>37</sup>

### 전이(metastasis)에 관여하는 miRNA

전이에 관여하는 miRNA는 miR-18a, miR-21 등이 oncomiR로, miR-224, miR-452, miR-372, miR-145 등이 tsmiR로 작용한다.

#### 1. miR-18a

miR-18a는 전립선암에서 강하게 발현되는 miRNA로 종양유발 miRNA로 알려져 있다. miR-18a의 높은 발현은 전립선암의 진행과 연관이 있다.<sup>38</sup>

**2. miR-224**

miR-224는 *apelin*이라는 표적유전자를 통해 전립선암세포의 증식, 이동과 침윤을 저해하는 종양억제유전자의 작용을 한다.<sup>39,40</sup>

**3. miR-452**

miR-452도 세포주기, 세포 부착, 운동성 등을 차단하여 전립선암세포의 증식, 이동, 침윤을 저해한다.<sup>40</sup>

**4. miR-372**

miR-372는 전립선암세포의 증식, 이동, 침윤을 저해할 수 있다. miR-372의 표적인 *p65*의 발현이 저해되면 증식, 이동, 침윤이 저해된다. 여기에는 *CDK8*, *MMP9* 등이 연관된다.<sup>41</sup>

**5. miR-382**

miR-382는 *Snail*과 matrix metalloproteinase 2 (*MMP2*)를 포함한 COUP-transcription factor II (*COUP-TFII*)를 차단하여 전립선암세포의 증식, 이동, 침윤, 전이 등을 저해한다.<sup>42</sup>

그 외에, miR-21과 miR-145도 EMT 외에 전이에도 관여한다.

전립선암에서 암발생 및 진행에 관여하는 miRNA를 Table 1에 요약했다.

**결론**

miRNA는 전사 후나 번역단계에서 전사 후 유전자 발현을 조절하는 새로운 메커니즘을 보여주는 중요한 분자요소

**Table 1.** MicroRNAs (miRNAs) involved in prostate cancer tumorigenesis and progression

miRNA	Function	Reference
Cell-cycle block		
miR-221/222	Enhance cell proliferation, invasion and survival Induce cell cycle by targeting <i>p27</i>	8-11
miR-4534	Increases with prostate cancer. Inhibits <i>PTEN</i> Induces pro-cancerous characteristics in non-cancer cell line	12
miR-650	Increases with prostate cancer. Inhibit <i>CSR1</i>	13
miR-34a	Induces cell-cycle arrest and apoptosis and inhibits cell proliferation and invasion	14-17
miR-135	Regulated by androgen. Targets <i>ROCK1</i> , <i>ROCK2</i> Inhibits cell proliferation	19
miR-30a	Reduces expression of cell cycle protein, cyclin E2	20
Let-7	Regulate cell cycle, migration, and proliferation	21
Apoptosis inhibition		
miR-32	Inhibits apoptosis and enhances cell proliferation AR-regulated miRNA. Targets <i>BTG2</i>	22
miR-25	Induce cancer progression Targets <i>CASP7</i>	23
miR-125b	Enhances cancer cell proliferation and inhibits apoptosis	24, 25
EMT		
miR-21	Promotes tumor invasiveness Direct AR target miRNA. Targets <i>PTEN</i>	26-29
miR-145	Inhibits invasion, migration and arrests cell cycle Regulated by <i>p53</i>	30-34
miR-200b	Inhibits cancer cell growth and invasion	35
miR-375	Inhibits EMT and cell invasion	36
miR-205	Targets AR. Inhibits cell proliferation Control the lamini-332 and receptor integrin-β4	37
Metastasis		
miR-18a	Promotes cancer progression	38
miR-224	Inhibits invasion and migration of cancer cells	39, 40
miR-452	Regulates cell cycle, cellular adhesion, and motility	40
miR-372	Inhibits proliferation, migration, and invasion	41
miR-382	Inhibits cancer cell proliferation, migration, invasion, and metastasis	42

AR: androgen receptor, EMT: epithelial-mesenchymal transition.

이다. 이미 50개 이상의 miRNA가 전립선암의 발병 및 진행, 전이 등에 관여하는 것으로 알려져 있다. 최근 들어 전립선암의 치료에 있어서도 miRNA를 이용하는 치료법 등이 보고되고 있어서, 앞으로 점점 더 연구해서, 검증이 필요한 분야이다.

### 이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

### REFERENCES

- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004;116:281-97.
- Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;136:215-33.
- Jeffrey SS. Cancer biomarker profiling with microRNAs. *Nat Biotechnol* 2008;26:400-1.
- Rajewsky N. microRNA target predictions in animals. *Nat Genet* 2006;38 Suppl:S8-13.
- Ruan K, Fang X, Ouyang G. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. *Cancer Lett* 2009;285:116-26.
- Metias SM, Lianidou E, Yousef GM. MicroRNAs in clinical oncology: at the crossroads between promises and problems. *J Clin Pathol* 2009;62:771-6.
- Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, Lopez-Berestein G, Sood AK, Calin GA. MicroRNAs in body fluids--the mix of hormones and biomarkers. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:467-77.
- Mercatelli N, Coppola V, Bonci D, Miele F, Costantini A, Guadagnoli M, et al. The inhibition of the highly expressed miR-221 and miR-222 impairs the growth of prostate carcinoma xenografts in mice. *PLoS One* 2008;3:e4029.
- le Sage C, Nagel R, Egan DA, Schrier M, Mesman E, Mangiola A, et al. Regulation of the p27(Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation. *EMBO J* 2007;26:3699-708.
- Galardi S, Mercatelli N, Giorda E, Massalini S, Frajese GV, Ciafrè SA, et al. miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1. *J Biol Chem* 2007;282:23716-24.
- Sun T, Wang Q, Balk S, Brown M, Lee GS, Kantoff P. The role of microRNA-221 and microRNA-222 in androgen-independent prostate cancer cell lines. *Cancer Res* 2009;69:3356-63.
- Nip H, Dar AA, Saini S, Colden M, Varahram S, Chowdhary H, et al. Oncogenic microRNA-4534 regulates PTEN pathway in prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7:68371-84.
- Zuo ZH, Yu YP, Ding Y, Liu S, Martin A, Tseng G, et al. Oncogenic activity of miR-650 in prostate cancer is mediated by suppression of CSR1 expression. *Am J Pathol* 2015;185:1991-9.
- Romano FJ, Rossetti S, Conteduca V, Schepisi G, Cavaliere C, Di Franco R, et al. Role of DNA repair machinery and p53 in the testicular germ cell cancer: a review. *Oncotarget* 2016;7:85641-9.
- Chang TC, Wentzel EA, Kent OA, Ramachandran K, Mullendore M, Lee KH, et al. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis. *Mol Cell* 2007;26:745-52.
- Raver-Shapira N, Marciano E, Meiri E, Spector Y, Rosenfeld N, Moskovits N, et al. Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis. *Mol Cell* 2007;26:731-43.
- Tazawa H, Tsuchiya N, Izumiya M, Nakagama H. Tumor-suppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15472-7.
- Xu B, Tao T, Wang Y, Fang F, Huang Y, Chen S, et al. hsa-miR-135a-1 inhibits prostate cancer cell growth and migration by targeting EGFR. *Tumour Biol* 2016;37:14141-51.
- Kroiss A, Vincent S, Decaussin-Petrucci M, Meugnier E, Viallet J, Ruffion A, et al. Androgen-regulated microRNA-135a decreases prostate cancer cell migration and invasion through down-regulating ROCK1 and ROCK2. *Oncogene* 2015;34:2846-55.
- Zhang L, Zhang XW, Liu CH, Lu K, Huang YQ, Wang YD, et al. miRNA-30a functions as a tumor suppressor by down-regulating cyclin E2 expression in castration-resistant prostate cancer. *Mol Med Rep* 2016;14:2077-84.
- Kong D, Heath E, Chen W, Cher ML, Powell I, Heilbrun L, et al. Loss of let-7 up-regulates EZH2 in prostate cancer consistent with the acquisition of cancer stem cell signatures that are attenuated by BR-DIM. *PLoS One* 2012;7:e33729.
- Jalava SE, Urbanucci A, Latonen L, Waltering KK, Sahu B, Jänne OA, et al. Androgen-regulated miR-32 targets BTG2 and is overexpressed in castration-resistant prostate cancer. *Oncogene* 2012;31:4460-71.
- Walter BA, Valera VA, Pinto PA, Merino MJ. Comprehensive microRNA profiling of prostate cancer. *J Cancer* 2013;4:350-7.
- Amir S, Ma AH, Shi XB, Xue L, Kung HJ, Devere White RW. Oncomir miR-125b suppresses p14(ARF) to modulate p53-dependent and p53-independent apoptosis in prostate cancer. *PLoS One* 2013;8:e61064.
- Shi XB, Xue L, Ma AH, Tepper CG, Kung HJ, White RW. miR-125b promotes growth of prostate cancer xenograft tumor through targeting pro-apoptotic genes. *Prostate* 2011;71:538-49.
- Li T, Li RS, Li YH, Zhong S, Chen YY, Zhang CM, et al. miR-21 as an independent biochemical recurrence predictor and potential therapeutic target for prostate cancer. *J Urol* 2012;187:1466-72.
- Mishra S, Deng JJ, Gowda PS, Rao MK, Lin CL, Chen CL, et al. Androgen receptor and microRNA-21 axis downregulates transforming growth factor beta receptor II (TGFB2) expression in prostate cancer. *Oncogene* 2014;33:4097-106.

28. Ribas J, Ni X, Haffner M, Wentzel EA, Salmasi AH, Chowdhury WH, et al. miR-21: an androgen receptor-regulated microRNA that promotes hormone-dependent and hormone-independent prostate cancer growth. *Cancer Res* 2009;69:7165-9.
29. Talotta F, Cimmino A, Matarazzo MR, Casalino L, De Vita G, D'Esposito M, et al. An autoregulatory loop mediated by miR-21 and PDCD4 controls the AP-1 activity in RAS transformation. *Oncogene* 2009;28:73-84.
30. Sachdeva M, Zhu S, Wu F, Wu H, Walia V, Kumar S, et al. p53 represses c-Myc through induction of the tumor suppressor miR-145. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3207-12.
31. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005;65:7065-70.
32. Slaby O, Svoboda M, Fabian P, Smerdova T, Knoflickova D, Bednarikova M, et al. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. *Oncology* 2007;72:397-402.
33. Avgeris M, Stravodimos K, Fragoulis EG, Scorilas A. The loss of the tumour-suppressor miR-145 results in the shorter disease-free survival of prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2013;108:2573-81.
34. Kojima S, Enokida H, Yoshino H, Itesako T, Chiyomaru T, Kinoshita T, et al. The tumor-suppressive microRNA-143/145 cluster inhibits cell migration and invasion by targeting GOLM1 in prostate cancer. *J Hum Genet* 2014;59:78-87.
35. Zhang Z, Lanz RB, Xiao L, Wang L, Hartig SM, Ittmann MM, et al. The tumor suppressive miR-200b subfamily is an ERG target gene in human prostate tumors. *Oncotarget* 2016;7:37993-8003.
36. Selth LA, Das R, Townley SL, Coutinho I, Hanson AR, Centenera MM, et al. A ZEB1-miR-375-YAP1 pathway regulates epithelial plasticity in prostate cancer. *Oncogene* 2017;36:24-34.
37. Gandellini P, Profumo V, Casamichele A, Fenderico N, Borrelli S, Petrovich G, et al. miR-205 regulates basement membrane deposition in human prostate: implications for cancer development. *Cell Death Differ* 2012;19:1750-60.
38. Al-Kafaji G, Al-Naieb ZT, Bakhiet M. Increased oncogenic microRNA-18a expression in the peripheral blood of patients with prostate cancer: a potential novel non-invasive biomarker. *Oncol Lett* 2016;11:1201-6.
39. Kim WT, Kim WJ. MicroRNAs in prostate cancer. *Prostate Int* 2013;1:3-9.
40. Kristensen H, Haldrup C, Strand S, Mundbjerg K, Mortensen MM, Thorsen K, et al. Hypermethylation of the GABRE-miR-452-miR-224 promoter in prostate cancer predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2014;20:2169-81.
41. Kong X, Qian X, Duan L, Liu H, Zhu Y, Qi J. microRNA-372 suppresses migration and invasion by targeting p65 in human prostate cancer cells. *DNA Cell Biol* 2016;35:828-35.
42. Zhang W, Liu J, Qiu J, Fu X, Tang Q, Yang F, et al. MicroRNA-382 inhibits prostate cancer cell proliferation and metastasis through targeting COUP-TFII. *Oncol Rep* 2016;36:3707-15.