

# miR-298通过抑制TAZ改善耐药肺癌细胞株的耐药性

王灵杰\*, 单立群, 章雪林#

温岭市第一人民医院胸外科, 浙江 温岭

收稿日期: 2023年2月24日; 录用日期: 2023年3月19日; 发布日期: 2023年3月28日

## 摘要

目的: 寻找在肺癌耐药性生成中起到调节作用的miRNA, 研究miR-298在肺癌耐药细胞株中的表达规律及作用, 探讨miR-298通过靶向TAZ调节耐药肺癌细胞株的作用, 为肺癌寻找新的治疗靶点。方法: 利用生物信息学技术分析顺铂耐药与敏感的肺癌病人中差异表达的miRNA, 通过建立顺铂耐药的肺癌细胞株模型, 验证miR-298表达下调。利用miR-298 mimics转染, 验证miR-298对耐药肺癌细胞株的作用, 通过转染WB, RT-PCR、双荧光素酶报告实验验证miR-298对TAZ的靶向调控作用, 通过转染TAZ-siRNA检测TAZ在肺癌耐药株中的作用。结果: 我们通过生物信息学技术发现miR-298在顺铂耐药的肺癌病人标本中低表达, 在顺铂耐药肺癌细胞呈低表达, 通过miR-298 mimics转染可以增高miR-298的表达量, 可以在一定程度上改善顺铂的耐药性, 同时抑制细胞的克隆形成。TAZ在肺癌耐药细胞中表达增高, miR-298可以靶向下调TAZ的表达, 而敲低顺铂耐药细胞株中的TAZ, 可以改善顺铂耐药, 抑制细胞克隆形成。结论: miR-298在肺癌耐药中发挥重要的调节作用, 通过上调miR-298可以改善肺癌的耐药性, miR-298可能是通过靶向抑制TAZ发挥作用的。

## 关键词

miR-298, 非小细胞肺癌, 顺铂耐药, TAZ

# miR-298 Improving Drug Resistance of Drug-Resistant Lung Cancer Cell Lines by Inhibiting TAZ

Lingjie Wang\*, Liqun Shan, Xuelin Zhang#

Department of Thoracic Surgery, Wenling First People's Hospital, Wenling Zhejiang

\*第一作者。

#通讯作者。

## Abstract

**Objective:** To find miRNAs that play a regulatory role in the generation of lung cancer drug resistance, to study the expression and role of miR-298 in lung cancer drug-resistant cell lines, and to explore the role of miR-298 in regulating drug-resistant lung cancer cell lines by targeting TAZ, To find new therapeutic targets for lung cancer. **Methods:** Using bioinformatics technology to analyze the differentially expressed miRNAs in cisplatin-resistant and sensitive lung cancer patients, and establish a cisplatin-resistant lung cancer cell line model to verify the down-regulation of miR-298. Transfection with miR-298 mimics was used to verify the effect of miR-298 on drug-resistant lung cancer cell lines. The targeted regulation of miR-298 on TAZ was verified by transfection of WB, RT-PCR, and dual luciferase report experiments. TAZ-siRNA was used to detect the role of TAZ in drug-resistant lung cancer strains. **Results:** Through bioinformatics technology, we found that miR-298 is low in cisplatin-resistant lung cancer patient specimens and low in cisplatin-resistant lung cancer cells. Transfection with miR-298 mimics can increase the expression of miR-298 the amount can improve the drug resistance of cisplatin to a certain extent, while inhibiting the formation of cell clones. TAZ expression is increased in lung cancer drug-resistant cells, miR-298 can target down-regulation of TAZ expression, and knocking down TAZ in cisplatin-resistant cell lines can improve cisplatin resistance and inhibit cell clone formation. **Conclusion:** miR-298 plays an important regulatory role in lung cancer drug resistance. Up-regulating miR-298 can improve lung cancer drug resistance, and miR-298 may play a role through targeted inhibition of TAZ.

## Keywords

miR-298, Non Small Cell Lung Cancer, Cisplatin-Resistant, TAZ

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 简介

肺癌是全世界范围内造成死亡最多的癌症, 据报道在 2018 年, 约有 200 余万人被诊断为肺癌, 约有 160 余万人死于肺癌[1]。在所有类型的肺癌中, 非小细胞性肺癌(NSCLC)最为常见, 约有 85%为 NSCLC, NSCLC 包括肺腺癌和肺鳞癌。NSCLC 的预后差, 死亡率很高。尽管近年来诊断和治疗的技术飞速发展, 但 NSCLC 的复发和死亡率仍然很高, NSCLC 的预后并没有得到明显的改善, 在全球范围内的 5 年生存率 < 15% [2]。铂类的化疗药物包括顺铂, 它被用于手术后的化疗以及无法手术的患者, 但这类药物经常会获得耐药性, NSCLC 耐药性生成后, 顺铂治疗的有效性明显减弱。因此探究引起顺铂耐药性的分子机制对发展 NSCLC 的新治疗手段具有非常重要的意义。

MicroRNAs (MiRNA)是一种长度为 20~22 个核苷酸的短链非编码 RNA, 通过影响 mRNA 的稳定性以及结合转录位点, miRNA 能够调节转录后的基因表达。miRNA 可以调控人体内 30%左右的蛋白编码基因, 广泛地参与包括增殖、分化、代谢等各种生理活动, 并且 miRNA 表达的失调与肿瘤的发生发展密切相关。近年来, 有许多学者报道 miRNA 与肿瘤的耐药性有很大的关联。比如 miR-765 在耐药的胃癌细胞以及病人血清中表达上调, 通过靶向结合 BATF2 调节促进肿瘤耐药[3]。miR-29a 可以通过促进 PTEN

在结肠癌细胞中的表达, 逆转 P 糖蛋白诱导的耐药性[4]。miR-298 在许多类型的肿瘤中表达异常, 比如甲状腺癌[5]、肝癌[6]、结肠癌[7]等, 有研究报道 miR-298 对肺癌的发生发展和转移的过程起到调节作用[8], 并且有少量报道 miR-298 与肿瘤的耐药机制有一定的关联[9]。但 miR-298 是否在肺癌的耐药性生成中起到重要的作用, 目前尚未有研究报道。

在本次研究中, 我们通过生物信息学技术发现 miR-298 在顺铂耐药的 NSCLC 中表达下降, 利用建立的顺铂耐药的 NSCLC 细胞株, 我们验证了 miR-298 在顺铂耐药株中表达下降, 上调 miR-298 可以改善顺铂耐药株的耐药性, 并降低其克隆形成能力, 我们进一步研究发现 miR298 可以靶向抑制具有 PDZ 结合基序的转录共激活子(Transcriptional Coactivator with PDZ-binding motif, TAZ), miR-298 改善顺铂耐药的效应可能是通过抑制 TAZ 产生的。

## 2. 实验方法

### 2.1. 生物信息学分析

利用 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), 检索肺癌耐药相关的芯片数据, 搜索获得基因芯片 GSE168707。下载芯片数据及平台注释文件, 利用 perl 语言进行注释, R 语言 limma 包对数据进行差异性分析, 以  $\log_2$  fold change = 1, p value < 0.05 为标准。

### 2.2. 细胞培养与转染

人非小细胞肺癌细胞 A549 购买自普诺赛生物(武汉), 细胞培养于 5% 二氧化碳的 37 摄氏度培养箱中, 用含 10% FBS 及 1% 青链霉素的 DMEM 高糖培养基培养。miR-298 mimics, NC mimics, TAZ siRNA, NC siRNA 使用 Lipofectamine 2000 作为载体进行转染, 转染步骤依据试剂盒说明书。

### 2.3. 耐药细胞株建立

取对数生长期的非小细胞肺癌细胞 A549, 利用含顺铂的 DMEM 高糖培养基培养, 不断提高顺铂的药物浓度, 依次使用 2、4、8、16、32、64  $\mu\text{mol/mL}$  顺铂的培养基培养, 在每个药物浓度下持续培养 30 天, 最后得到耐药的细胞株, 利用 CCK-8 检测顺铂对耐药细胞抑制率。成功构建耐药细胞株后, 利用浓度为 64  $\mu\text{mol/mL}$  含顺铂培养基维持耐药细胞株的耐药性。

### 2.4. CCK-8 实验

收集对数生长期的各组细胞, 以 5000 个/孔的密度接种于 96 孔板中, 将 96 孔板置于 37 度, 5% 二氧化碳的培养箱中培养 24 小时后, 经不同处理因素处理相应的时间后, 弃去原有培养基, 每孔加入含 10% CCK-8 的培养基 100  $\mu\text{L}$ , 37 度环境下孵育 1 小时, 于 450 nm 波长下检测吸光度。

### 2.5. 克隆形成实验

取对数生长期的细胞, 计数, 以 800 个/孔接种于 96 孔板中, 每 3 日换液一次, 37 度 5% 二氧化碳培养箱中培养 2 周后, 多聚甲醛固定 0.5 小时, 5% 结晶紫染色 0.5 小时, 拍照。

### 2.6. qRT-PCR

MiR-298 和 TAZ 的 mRNA 表达水平用 qRT-PCR 检测, 利用总 RNA 提取试剂盒(天根, 北京, DP419), 根据说明书提取总 RNA。利用 miRNA 提取分离试剂盒(天根, 北京, DP501)提取 miRNA。利用 cDNA 第一链合成试剂盒合成 cDNA (天根, 北京, KR103)。利用天根 PCR 试剂盒(KT201)进行 PCR。采用 GAPDH 和 U6 分别作为 TAZ 和 miR-298 的内参, 引物序列详见表 1。

**Table 1.** Primer sequences**表 1.** 引物序列

	上游引物	下游引物
miR-298	5'-ACACTCAGCTGGGAGCAGAAGCAGGGAG-3'	5'-GGTGTCGTGGAGTCG-3'
TAZ	5'-TGAGAGCCGAAGCCCTTAGA-3'	5'-GGATTCATCTTCTGGGCGGG-3'
U6	5'-TCCGATCGTGAAGCGTTC-3'	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'

## 2.7. 双荧光素酶报告实验

构建 TAZ-WT (含 TAZ-WT 片段)和 TAZ-MUT (含 TAZ-MUT 片段突变体)的荧光素酶报告载体, 使用 miR-298 mimics, NC mimics 转染 HEK293T 细胞, 48 小时后, 使用双荧光素酶报告分析系统进行测定。

## 2.8. WB

使用 RIPA 提取细胞蛋白, 采用 BCA 定量后, 根据样品浓度计算上样量, 将样品变性后与 loading buffer 混合, 加入上样孔, 进行电泳, 随后使用 PVDF 膜进行转膜, 依次进行封闭、一抗孵育、二抗孵育、ECL 显色。一抗的货号及稀释浓度分别为  $\beta$ -Actin: CST#3700S 1:1000, TAZ#72804T 1:1000。

## 2.9. 统计分析

利用 SPSS19.0 进行数据统计学分析, 所有数据以均数  $\pm$  标准差表示, 利用单因素方差方法分析, 取  $p < 0.05$  为具有统计学差异。

## 3. 实验结果

### 3.1. miR-298 在耐药肺癌细胞中表达下降

为了寻找肺癌发生耐药后的 miRNA 靶点, 我们通过生物信息学技术发现在 GES168707 芯片中, 顺铂耐药病人的肺癌样本与顺铂敏感肺癌病人样本相比, 共有 11 种差异表达的 miRNA, 其中 6 种表达下调, 5 种表达上调, miR-298 是其中表达下降的一种 miRNA,  $\log_2$  fold change = 1,  $p$ value  $< 0.05$  (图 1(a))。为了验证 miR-298 在耐药细胞中表达下降, 我们通过顺铂的梯度培养, 建立了非小细胞肺癌细胞 A549 的耐药细胞株。我们发现在肺癌耐药细胞中 miR-298 表达下调(图 1(b)-(d))。以上结果说明 miR-298 在肺癌耐药细胞中表达下调。

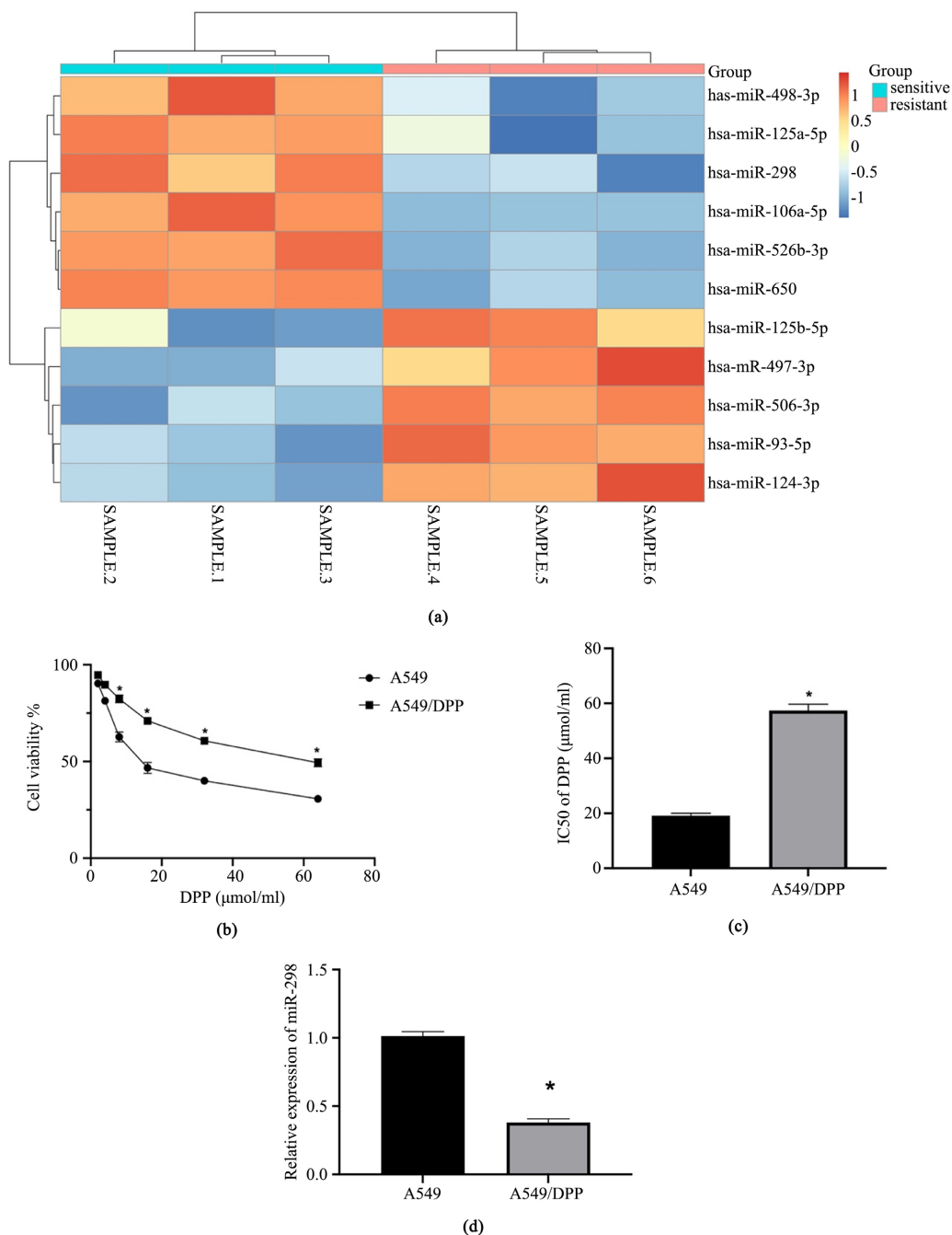
### 3.2. miR-298 可以改善化疗的敏感性并抑制细胞克隆形成

克隆形成实验是检验细胞克隆集落形成的能力, 反应细胞的增殖能力。为了验证 miR-298 在肺癌耐药中的作用, 我们利用 CCK-8 实验以及细胞克隆形成实验检测 miR-298 mimics 和 NC mimics 在肺癌耐药细胞中对化疗敏感性的作用以及对细胞克隆形成的影响。我们发现 miR-298 mimics 可以提高 miR-298 的表达水平。miR-298 mimics 转染后可以一定程度上改善耐药 A549 细胞的顺铂敏感性, 并且抑制耐药 A549 细胞克隆形成能力的增高。(图 2(a)-(e))

### 3.3. miR-298 可以靶向负向调控 TAZ

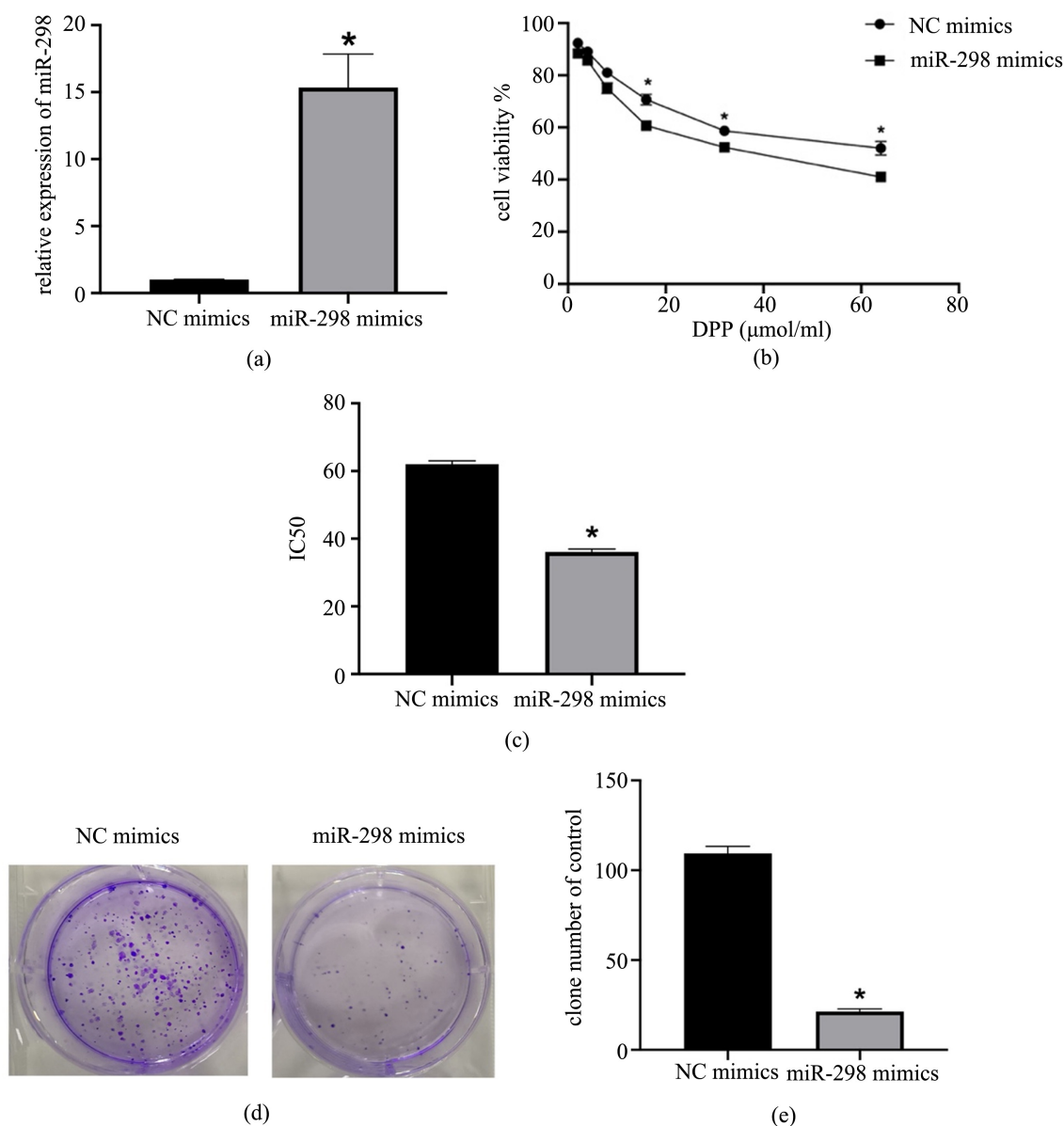
为了寻找 miR-298 起效的下游靶点, 我们通过在线工具预测 miR-298 的下游靶点发现 TAZ 是 miR-298 的潜在的靶基因(图 3(a)和图 3(b)), 双荧光素酶报告实验提示 miR-298 可以直接与 TAZ 靶向结合(图 3(c)), 随后我们用 WB 检测转染 miR-298 mimics 和 NC mimics 后的耐药 A549 细胞中 TAZ 表达水平, 发现转染

miR-298 mimics 组 TAZ 表达水平明显下降(图 3(d))。以上结果说明 TAZ 是 miR-298 的下游靶点, 受到 miR-298 的负向调控。



**Figure 1.** MiR-298 is highly expressed in the specimens and cells of drug-resistant lung cancer. (a) There are 11 differentially expressed miRNAs in the GSE168707, of which 5 have increased expression, 6 have decreased expression, and miR-298 has decreased expression. (b)~(d) We established a cisplatin-resistant human non-small cell lung cancer A549 cell line, and we found that the expression of miR-298 in cisplatin-resistant A549 cells was significantly reduced. \*Represents  $p < 0.05$

**图 1.** MiR-298 在耐药肺癌病人标本和细胞中高表达。(a) 在基因芯片 GSE168707 中共有 11 种差异表达的 miRNA, 其中表达升高的有 5 种, 表达下降的有 6 种, miR-298 表达下降。(b)~(d) 我们建立了顺铂耐药的人非小细胞肺癌 A549 细胞株, 我们发现顺铂耐药的 A549 细胞中 miR-298 的表达明显下降。\*代表  $p < 0.05$



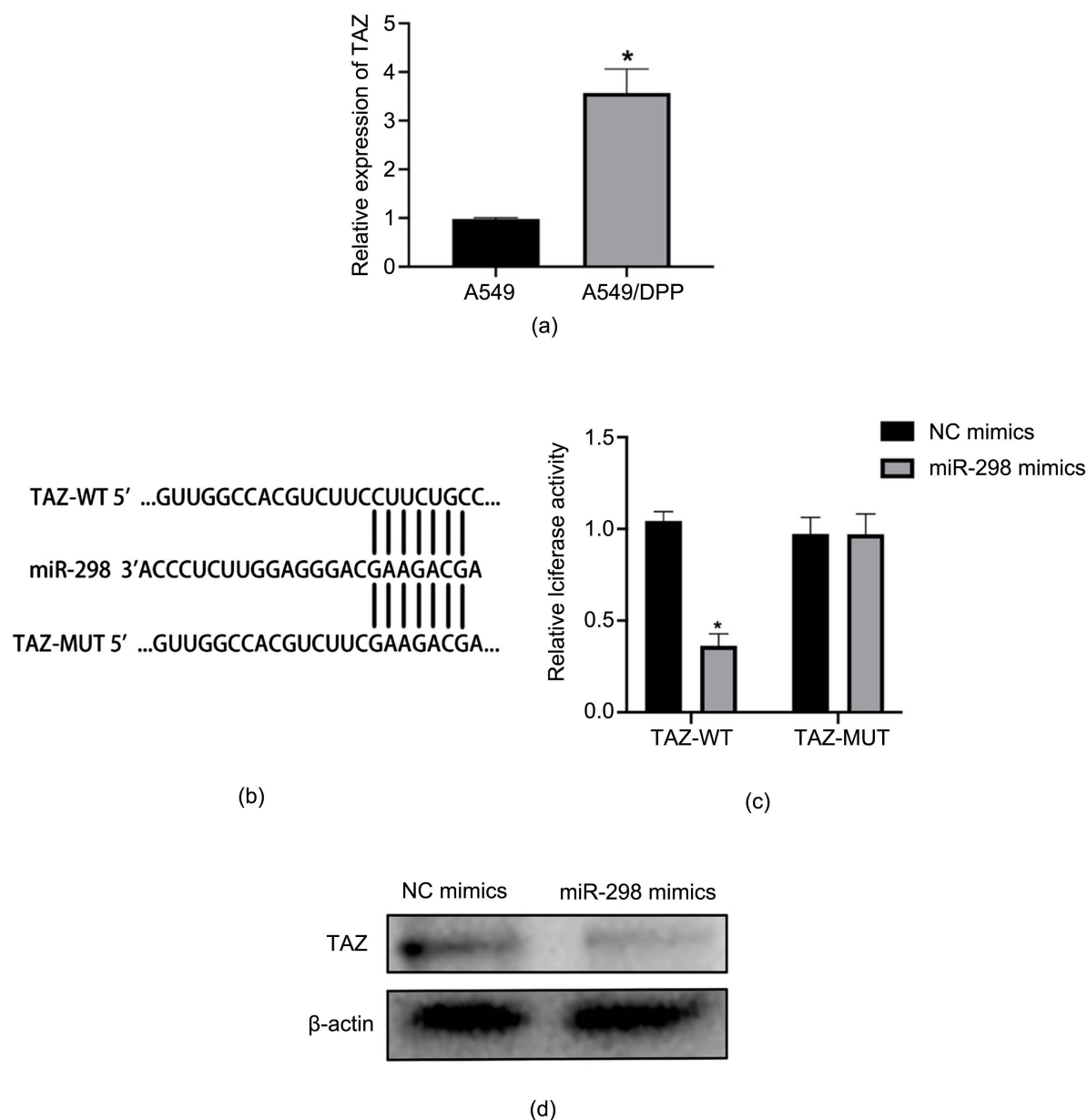
**Figure 2.** Transfection of miR-298 improved the cisplatin resistance of drug-resistant A549 cells and inhibited clone formation. (a) Transfection of miR-298 significantly increased the expression level of miR-298 in drug-resistant A549 cells. (b) and (c) Transfection of miR-298 can improve the cisplatin resistance of drug-resistant cell lines. (d) and (e) Transfection of miR-298 inhibited cell clone formation in drug-resistant cell lines. \*Represents  $p < 0.05$

**图 2.** 转染 miR-298 可以改善耐药 A549 细胞的顺铂耐药性抑制克隆形成。(a) 通过转染 miR-298 可以明显增高 miR-298 在耐药 A549 细胞中的表达水平, (b)、(c) 转染 miR-298 可以改善耐药细胞株的顺铂耐药性, (d)、(e) 转染 miR-298 可以抑制耐药细胞株细胞克隆形成。\*代表  $p < 0.05$

### 3.4. 敲低 TAZ 改善耐药细胞的顺铂敏感性并抑制细胞克隆形成

为了研究 TAZ 是否调控肺癌细胞的耐药性, 我们利用 WB 实验发现 TAZ 在耐药的 A549 细胞中表达明显上升(图 4(a)), 说明 TAZ 在肺癌的耐药性生成过程中有重要作用。在耐药细胞中利用 TAZ-siRNA 和 NC-siRNA 进行转染, 我们发现 TAZ-siRNA 组 TAZ 的表达量下降, 并且对顺铂的敏感性增高, 克隆形成增多(图 4(b)~(e))。以上结果说明 TAZ 在肺癌耐药细胞中起到重要作用。



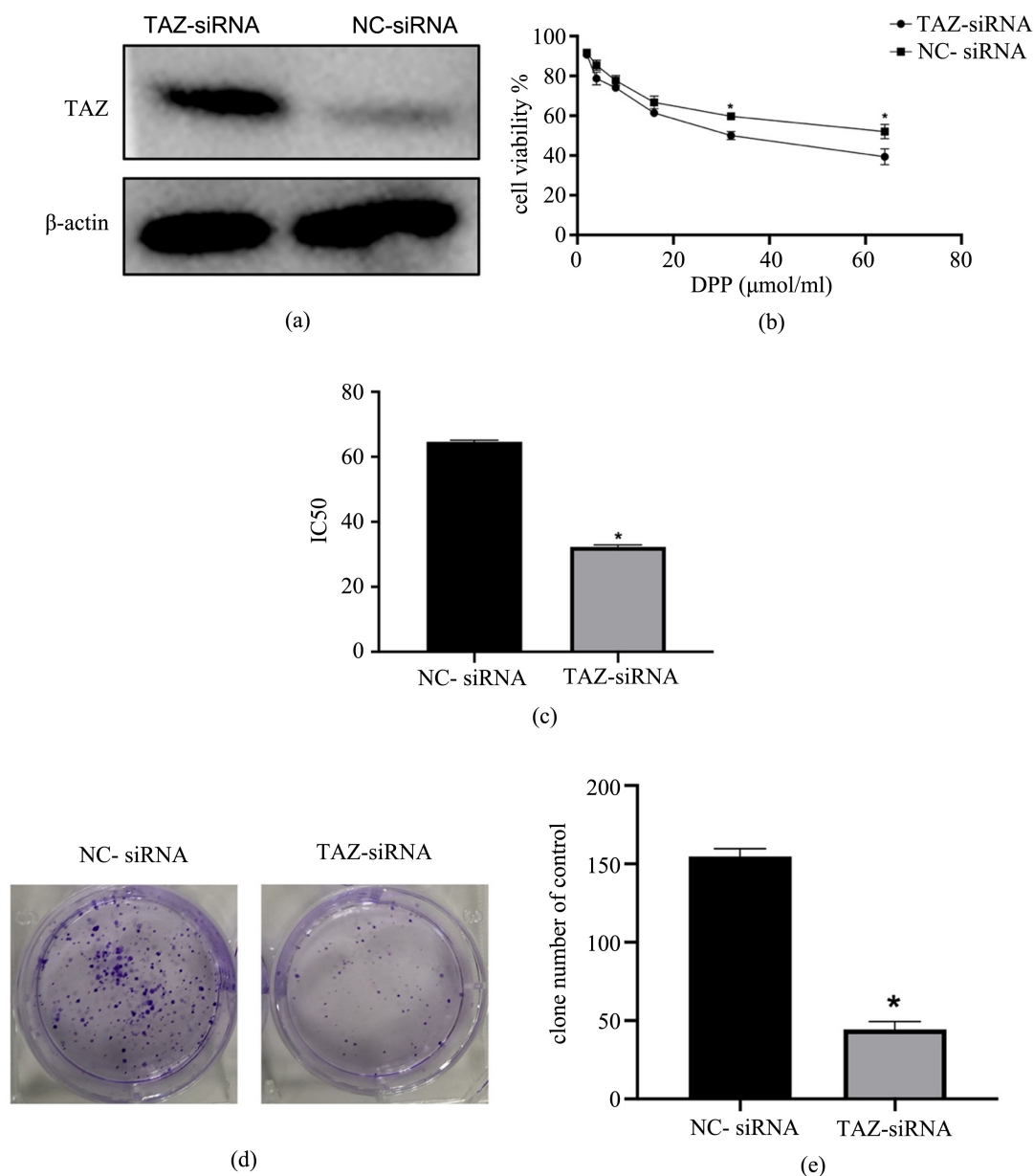


**Figure 3.** TAZ is negatively regulated by miR-298. (a) In drug-resistant cell lines, TAZ has a higher level of mRNA expression. (b) Predicted targeting sequence of miR-298 on the 3'UTR of TAZ. (c) The dual luciferin reporter system analysis showed that the fluorescence activity of TAZ-WT cells in the miR-298 group was significantly reduced, showing that miR-298 can target TAZ. (d) WB results showed that the expression of TAZ in the miR-298 transfection group was significantly decreased. \*Represents  $p < 0.05$

**图 3.** TAZ 受 miR-298 的负向调控。(a) A549 耐药株中, TAZ 在 mRNA 的表达水平更高; (b) 预测 miR-298 在 TAZ 的 3'UTR 上的靶向序列。(c) 双荧光素酶报告基因显示 miR-298 组 TAZ-WT 细胞的荧光活性明显降低, 可见 miR-298 可靶向 TAZ。(d) WB 结果显示 miR-298 转染组 TAZ 的表达量明显下降。\*代表  $p < 0.05$

#### 4. 讨论

肺癌作为世界上致死人数最多的癌症之一, 一直是临床上十分棘手的问题。吸烟是肺癌最重要致病因素, 尽管近些年戒烟观念在民众中普及, 但由于空气污染的日益严重, 肺癌的发生率仍没有明显降低。顺铂是目前肺癌术后常用的化疗药之一, 尽管免疫治疗、靶向治疗的新的治疗手段快速发展, 顺铂在



**Figure 4.** Knockdown of TAZ in cisplatin-resistant cell lines improved cisplatin resistance and inhibited cell clone formation. (a) Transfection of TAZ-siRNA can significantly down-regulate the expression of TAZ. (b)、(c) The cisplatin resistance of drug-resistant cell lines after TAZ knockdown has improved. (d) and (e) The clone formation of drug-resistant cell lines was significantly reduced after TAZ knockdown. \* Represents  $p < 0.05$

**图 4.** 敲低顺铂耐药细胞株中的 TAZ, 可以改善顺铂耐药性, 抑制细胞克隆形成。(a) 通过转染 TAZ-siRNA, 可以明显下调 TAZ 的表达。(b)、(c) TAZ 敲低后的耐药细胞株的顺铂耐药性有所改善。(d)、(e) TAZ 敲低后耐药细胞株的克隆形成有明显减少。\*代表  $p < 0.05$

肺癌的治疗仍将在未来的很长一段时间中占据着重要地位。顺铂主要通过靶向肿瘤细胞的 DNA 结构, 抑制其分裂。在临床上肺癌的治疗经常会产生顺铂耐药性, 细胞产生顺铂耐药性的方式主要有以下三种: 药物摄入减少、DNA 修复能力增强以及细胞代谢增快。miRNA 是目前研究十分广泛的一种短链非编码 RNA, 自从 miRNA 被发现以来, 短短二十年间 miRNA 的研究领域得到了很大的扩展, 对 miRNA 在肿瘤领域的深入了解, 使得 miRNA 成为十分有前景的肿瘤治疗和诊断的靶点。研究发现, miRNA 在肿瘤



耐药性的生成过程中发挥着重要的调节作用。Concetta 等[10]人报道在胰腺癌发生吉西他滨耐药时, miRNA-217 的表达受到明显的下调, 上调 miRNA-217 可以通过调节细胞周期相关因子改善胰腺癌细胞的吉西他滨耐药性。Tao 等[11]人报道在结肠癌中, 外泌体来源的 miR-208b 与奥沙利铂的耐药性生成密切相关, 通过影响调节性 T 细胞调节肿瘤免疫环境。miRNA 在肺癌的耐药性调控中也起到重要作用, 潘有光[12]等人报道 miR-92b 在耐药的肺非小细胞肺癌细胞中表达降低, 通过转染 miR-92b 模拟物可以改善非小细胞肺癌的耐药性。miR-298 是一种与肿瘤耐药性密切相关的 miRNA, Bao 等[9]人报道, 在阿霉素耐药的人乳腺癌细胞中, miR-298 的表达量明显下降。P 糖蛋白是一种通过影响阿霉素进入细胞核, 从而抑制阿霉素的肿瘤杀伤性的重要蛋白。在耐药的乳腺癌细胞中 miR-298 的下调伴随着 P 糖蛋白的下降, miR-298 可以直接抑制 P 糖蛋白的表达, 从而调节乳腺癌的耐药性。在本研究中, 我们通过生物信息学技术发现 miR-298 在顺铂耐药的肺癌患者中表达下降, 随后我们建立了顺铂耐药的肺癌细胞株, 发现 miR-298 的表达下降。随后我们在耐药的 A549 细胞株中转染了 miR-298 mimics, 发现随着 miR-298 的表达上调, A549 细胞的耐药性明显改善, 并且细胞克隆形成的能力受到抑制。因此 miR-298 在肺癌的耐药性中也起到十分重要的作用。随后我们进一步研究了 miR-298 调节肺癌耐药性的分子机制。我们通在线上工具预测了 miR-298 的下游靶点, 我们发现 TAZ 是 miR-298 潜在的靶基因。TAZ 是 Hippo 信号通路的下游效应因子, TAZ 通常在肺癌中异常高表达, 是肺癌中非常有前景的潜在治疗靶点[13]。通过调节 TAZ 的核转位和稳定性可以影响肺癌干细胞的干性[14]。研究发现 TAZ 在许多肿瘤受到 miRNA 的调控, Yang 等[15]人报道 miR-125 通过靶向 TAZ 抑制结肠癌细胞的增殖和侵袭。Yuan 等[16]人报道在胶质细胞瘤中, miR-125a-5p 通过靶向 TAZ 促进肿瘤细胞分化。但 TAZ 是否受到 miR-298 的调控, 目前未有文献报道。在本次研究中, 我们首次发现在耐药 A549 细胞中, TAZ 的表达明显上升, 而 miR-298 可以直接靶向结合 TAZ, 抑制 TAZ 的表达, 而转染 miR-298 和 TAZ-siRNA, 在耐药的 A549 细胞中可以得到类似的效果, 均可以改善顺铂耐药性, 以及抑制克隆形成。因此我们认为 miR-298 可以通过靶向调节 TAZ, 改善肺癌细胞的耐药性。

但本文有几点明显的不足: 一、我们只是进行了基础实验相关的研究, 并没有结合临床患者的数据, 如肿瘤分期、复发情况、生存周期等因素; 二、我们仅在细胞水平进行论证, 并未进行动物实验; 三、本项目在探讨机制方面有所不足, 我们认为 miR298 通过抑制 TAZ 产生效应, 我们仅仅做了 TAZ 敲低的实验, 并未构建 TAZ 过表达的细胞株, 因此在论证强度上有所不足。因此在未来的研究中, 我们应结合更多的临床数据、体内实验以及更完善的机制探讨, 更加深入地研究 miR298 在肺癌中的作用, 为肺癌寻找新的治疗靶点。

## 5. 结论

miR-298 在非小细胞肺顺铂耐药的过程中起着重要的调节作用, 上调 miR-298 的表达可以改善顺铂耐药性, miR-298 调节耐药性可能是通过靶向抑制 TAZ 实现的。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: Globocan Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Wong, M.L., McMurry, T.L., Stukenborg, G.J., Francescatti, A.B., Amato-Martz, C., Schumacher, J.R., Chang, G.J., Greenberg, C.C., Winchester, D.P., McKellar, D.P., Walter, L.C. and Kozower, B.D. (2016) Impact of Age and Comorbidity on Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Recurrence Following Complete Resection: A Nationally Representative Cohort Study. *Lung Cancer*, **102**, 108-117. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.11.002>
- [3] Lin, W., Miao, Y., Meng, X., Huang, Y., Zhao, W. and Ruan, J. (2020) miRNA-765 Mediates Multidrug Resistance

- via Targeting BATF2 in Gastric Cancer Cells. *FEBS Open Bio*, **10**, 1021-1030. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12838>
- [4] Shi, X., Valizadeh, A., Mir, S.M., Asemi, Z., Karimian, A., Majidina, M., Safa, A. and Yosefi, B. (2020) MiRNA-29a Reverses P-Glycoprotein-Mediated Drug Resistance and Inhibits Proliferation via up-Regulation of PTEN in Colon Cancer Cells. *European Journal of Pharmacology*, **880**, Article ID: 173138. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173138>
- [5] Li, X., Liu, C., Zhao, X., Wang, R., Gu, N., Shen, H., Li, X., Wang, L. and Li, C. (2020) Effects of CDK6 Regulated by miR-298 on Proliferation and Apoptosis of Thyroid Cancer Cells. *Oncology Letters*, **19**, 2909-2915. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11398>
- [6] Mo, Y., He, L., Lai, Z., Wan, Z., Chen, Q., Pan, S., Li, L., Li, D., Huang, J., Xue, F. and Che, S. (2018) LINC01287 Regulates Tumorigenesis and Invasion via miR-298/MYB in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 5477-5485. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13818>
- [7] Arabsorkhi, Z., Gharib, E., Yaghmoorian Khojini, J., Farhadieh, M.E., Nazemalhosseini-Mojarad, E. and Zali, M.R. (2020) miR-298 Plays a Pivotal Role in Colon Cancer Invasiveness by Targeting PTEN. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 4335-4350. <https://doi.org/10.1002/jcp.29310>
- [8] Zhang, Z., Lin, W., Lin, Y., Kang, M., Zhu, J., Tong, Z., Wu, L., Sun, J. and Lin, J. (2021) Long Intergenic Non-Coding RNA Linc00485 Promotes Lung Cancer Progression by Modulating miR-298/c-Myc Axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 309-322. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16036>
- [9] Bao, L., Hazari, S., Mehra, S., Kaushal, D., Moroz, K. and Dash, S. (2012) Increased Expression of P-Glycoprotein and Doxorubicin Chemoresistance of Metastatic Breast Cancer Is Regulated by miR-298. *The American Journal of Pathology*, **180**, 2490-2503. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.02.024>
- [10] Panebianco, C., Trivieri, N., Villani, A., Terracciano, F., Latiano, T. P., Potenza, A., Perri, F., Binda, E. and Pazienza, V. (2021) Improving Gemcitabine Sensitivity in Pancreatic Cancer Cells by Restoring miRNA-217 Levels. *Biomolecules*, **11**, Article No. 639. <https://doi.org/10.3390/biom11050639>
- [11] Ning, T., Li, J., He, Y., Zhang, H., Wang, X., Deng, T., Liu, R., Li, H., Bai, M., Fan, Q., Zhu, K., Ying, G. and Ba, Y. (2021) Exosomal miR-208b Related with Oxaliplatin Resistance Promotes Treg Expansion in Colorectal Cancer. *Molecular Therapy*, **29**, 2723-2736. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.04.028>
- [12] 潘有光, 傅文凡, 莫益俊, 等. MiR-92b-3p 通过靶向 RAD21 增强非小细胞肺癌对顺铂的化学敏感性[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(14): 1897-1902.
- [13] Lo Sardo, F., Strano, S. and Blandino, G. (2018) YAP and TAZ in Lung Cancer: Oncogenic Role and Clinical Targeting. *Cancers*, **10**, Article No. 137. <https://doi.org/10.3390/cancers10050137>
- [14] Noto, A., De Vitis, C., Pisanu, M. E., Roscilli, G., Ricci, G., Catizone, A., Sorrentino, G., Chianese, G., Tagliatalella-Scafati, O., Trisciuglio, D., Del Bufalo, D., Di Martile, M., Di Napoli, A., Ruco, L., Costantini, S., Jakopin, Z., Budillon, A., Melino, G., Del Sal, G., Ciliberto, G. and Mancini, R. (2017) Stearoyl-CoA-Desaturase 1 Regulates Lung Cancer Stemness via Stabilization and Nuclear Localization of YAP/TAZ. *Oncogene*, **36**, 4573-4584. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.75>
- [15] Yang, M., Tang, X., Wang, Z., Wu, X., Tang, D. and Wang, D. (2019) MiR-125 Inhibits Colorectal Cancer Proliferation and Invasion by Targeting TAZ. *Bioscience Reports*, **39**, Article ID: BSR20190193. <https://doi.org/10.1042/BSR20190193>
- [16] Yuan, J., Xiao, G., Peng, G., Liu, D., Wang, Z., Liao, Y., Liu, Q., Wu, M. and Yuan, X. (2015) MiRNA-125a-5p Inhibits Glioblastoma Cell Proliferation and Promotes Cell Differentiation by Targeting TAZ. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **457**, 171-176. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.12.078>