

microRNA1281在不同肿瘤中的研究进展

李冰冰

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月20日

摘要

MiRNAs是一种短小(约22个核苷酸)的非编码RNA (NcRNAs), 通过与特定的mRNA靶标结合并促进其降解和/或翻译抑制来调节基因的表达。许多研究已经证明microRNAs在癌症生物学中的重要性, 它通过控制其靶标mRNAs的表达来促进肿瘤的生长、侵袭、血管生成和免疫逃避。大量研究表明microRNA1281在胃癌、乳腺癌、结直肠肿瘤的血浆、细胞及组织中差异表达, 并且在各种肿瘤细胞增殖、侵袭、转移及细胞凋亡中发挥重要的作用。肿瘤细胞可以释放通过结合到微泡中而稳定存在的microRNAs, 这些微RNA在多次冻融循环和长期暴露于室温后在循环中仍表现出稳定性。MicroRNAs在其他体液中也表现出稳定性, 例如血液、尿液和唾液等。因此MicroRNAs, 可以在细胞、组织及生物液中检测到癌症相关的microRNA生物标志物, 从而实现更少的侵入性检测。本文旨在对microRNA1281在不同肿瘤中的表达差异及作用机制进行总结, 以为肿瘤患者的诊断、预后、监测和治疗提供新方向。

关键词

microRNA1281, 早期诊断标志物, 靶向治疗

Research Progress of microRNA1281 in Different Tumors

Bingbing Li

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 13th, 2023; published: Jul. 20th, 2023

Abstract

MiRNAs are short (about 22 nucleotides) non-coding Rnas (NcRNAs) that regulate gene expression by binding to specific mRNA targets and promoting their degradation and/or translation inhibi-

tion. Many studies have demonstrated the importance of microRNAs in cancer biology, which promote tumor growth, invasion, angiogenesis, and immune evasion by controlling the expression of their target mRNAs. Numerous studies have shown that microRNA1281 is differentially expressed in the plasma, cells and tissues of gastric cancer, breast cancer and colorectal cancer, and plays an important role in the proliferation, invasion, metastasis and apoptosis of various tumor cells. Tumor cells can release microRNAs that are stabilized by binding to microvesicles, and these microRNAs remain stable in the cycle after multiple freeze-thaw cycles and long-term exposure to room temperature. MicroRNAs also show stability in other body fluids, such as blood, urine and saliva. Therefore, MicroRNAs can detect cancer-related microRNA biomarkers in cells, tissues and biological fluids, thus achieving less invasive detection. This paper aims to summarize the expression differences of microRNA1281 in different tumors and the mechanism of action, in order to provide a new direction for the diagnosis, prognosis, monitoring and treatment of tumor patients.

Keywords

microRNA1281, Early Diagnostic Markers, Targeted Therapy

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. 引言

MicroRNAs (MiRNAs)是一类非编码的 RNA 分子, 通过与互补的靶 mRNAs 结合, 导致 mRNA 的翻译抑制或降解, 在细胞分化、增殖和生存中发挥重要作用[1]。第一个 miRNA 于 1993 年被鉴定为从秀丽线虫 LIN-4 位点转录的小 RNA [2]。7 年后发现了第一个哺乳动物 miRNA let-7 [3]。MicroRNAs (MiRNAs) 的转录受癌基因或肿瘤抑制因子的调控。例如, 在多梳抑制复合体 2 (PRC2) 的抑制下, 抑制肿瘤的 miRNAs 的启动子甲基化可能导致 miRNA 基因沉默, 而 MYC 等癌基因可以增加致癌 miRNAs 的表达。一些 miRNAs 是从蛋白质编码基因的内含子加工而来的, 而另一些 miRNAs 则来自它们自己的由 RNA 多聚酶 II (PolII) 转录的专用转录本。这些前体转录本(pri-miR)可以在转录本中包含一个或几个不同的 miRNAs。MiRNAs 是通过连续地切割从 pri-miR 加工而来的。在细胞核中, 微处理器复合体的 DROSHA 内切核酸酶组件切割 pri-miR, 以释放前 miR 发夹。然后, 通过 exportin 5 与 RAS 相关核蛋白结合到鸟苷 5'-三磷酸(Ran-GTP), 将前 miR 从细胞核输出。在细胞质中, Dicer 内切核酸酶裂解前 miR 的环, 产生成熟的 miRNA。产生的小 RNA 滞留在 RNA 诱导沉默复合体(RISC)的 ArgAerte (AGO)蛋白的凹槽中, 从而通过与靶标的 3'非翻译区(UTR)碱基配对引导其与靶向 mRNAs。当与 mRNA 结合时, RISC 可以抑制翻译, 但主要作用是加速去腺化, 从而加速 mRNA 30 的降解, 从而控制许多与癌症相关的 mRNA 转录本的表达[4]。在干细胞应用中, miRNAs 被作为重新编程细胞命运的试剂进行研究, 并被用作识别未知组织起源的癌症的组织分化状态的生物标志物。同时 miRNAs 已被证明在一系列标本类型中保存得异常完好, 包括血浆或血清、尿液和福尔马林固定的组织块, 而且也可以比蛋白质更敏感地进行测量。这引起了人们对将 miRNAs 作为生物标记物用于各种分子诊断应用的浓厚兴趣, 包括癌症[5]。理想的早期检测生物标记物应该能够在癌症仍然可以治愈的时候识别潜在的侵袭性肿瘤, 同时最大限度地减少对惰性疾病的检测。并且应该通过现有的技术, 包括定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)、原位杂交、酶发光 miRNA 分析、微阵列或下一代测序等及早发现有意义的肿瘤的早期诊断标志物及治疗靶标[6]。因此对于将 miRNAs 作

为早期肿瘤标志物以及新的靶向药物的研究靶点进行深入研究,对于肿瘤患者的早期诊断及治疗预后都具有十分重要的意义。

2. microRNA1281

microRNA1281 是一个不太保守的 miRNA,只在 3 种胎盘哺乳动物(即人类、黑猩猩和牛;<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=miR-1281>)中被注释,可能是一个生物标志物。根据国家生物技术信息中心的数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100302237>), miR-1281 起源于人类基因组中 EP30050-UTR (EP300: E1a 结合蛋白 p300,一种赖氨酸乙酰转移酶)的上游区域[7]。大量研究表明 miR-1281 在多种肿瘤中异常表达。研究表明 miR-1281 在膀胱癌中表达降低[8] [9]。miR-1281 通过靶向重要的癌基因 HDAC4 抑制了血小板衍生生长因子诱导的肺动脉平滑肌细胞的增殖和迁移,提示 miR-1281 可能是一种潜在的肿瘤抑制因子[10] [11] [12]。

2.1. 胃癌

胃癌是一种全球性的重要疾病。据估计,胃癌每年新发病例超过 100 万,是全球第五大恶性肿瘤。胃癌的危险因素:幽门螺杆菌感染、年龄、高盐摄入量和低水果和蔬菜的饮食。胃癌在内镜活检后进行组织学诊断,并使用 CT、超声内镜、PET 和腹腔镜进行分期。由于胃癌诊断时往往已是晚期,导致胃癌死亡率很高,成为癌症相关死亡的第三大常见原因,因此研究发现更加敏感的胃癌早期诊断标志物,对于胃癌患者的诊断、治疗及预后具有十分重要的意义[13]。刘等[14]通过实时定量聚合酶链反应检测 GIHCG 在 GC 中的表达,并通过双荧光素酶报告基因实验验证 GIHCG 与 miR-1281 和 miR-1281 与 TLE1 的关系。利用细胞计数试剂盒(CCK-8)和 Transwell 实验验证 GIHCG、miR-1281 和 TLE1 对细胞功能的影响。研究发现在胃癌中,GIHCG 显著过表达,会促进细胞的增殖和迁移,其机制可能是通过吸附 miR-1281 上调 TLE1 的表达。双荧光素酶报告显示当 miR-1281 在细胞中上调后,无论在 mRNA 水平还是在蛋白水平,TLE1 的表达都显著降低,结果证实 miR-1281 可能下调 TLE1 的表达。生物信息学分析表明,TLE1 是 miR-1281 和 miR-1281 下调 TLE1 表达的潜在靶基因。进一步的功能实验证实,TLE1 促进了胃癌细胞的迁移和增殖,并部分缓解了 miR-1281 对胃癌细胞的抑制。Tle1 (HGNC:11837)属于 Split 的 Groucho/转录素样增强子家族,可能调节和控制转录过程,并在 Notch 和 Wnt 信号转导中发挥作用[15]。已有研究证实其异常表达可能导致多发性肿瘤的发生和发展。对于肺癌,TLE1 通过抑制 E-钙粘附素的表达促进肺癌细胞的上皮间充质转化,从而参与肺癌的进展[16]。TLE1 在肝癌(HCC)中表达降低。这可能提示 TLE1 在肝脏肿瘤抑制中发挥作用。

综上所述,TLE1 是 miR-1281 和 miR-1281 下调 TLE1 表达的潜在靶基因,miR-1281 在胃癌中表达下调,表明其可能作为一种重要的肿瘤抑制因子在胃癌细胞的迁移及侵袭中发挥重要的作用。

2.2. 乳腺癌

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,女性乳腺癌目前已超过肺癌成为 2020 年全球癌症发病的首要原因,估计新增病例 230 万,占全部癌症病例的 11.7%。它是全球癌症死亡率的第五大原因[17]。乳腺癌的治疗是多学科的;它包括局部(手术和放射治疗)和系统治疗方法。系统治疗包括激素受体阳性疾病的内分泌治疗、化疗、HER2 阳性疾病的抗 HER2 治疗、骨稳定剂、BRCA 突变携带者的聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂,以及最近的免疫治疗[18]。乳腺癌未来的治疗理念旨在个体化治疗,以及基于肿瘤生物学和早期治疗反应的治疗降级和升级。在目前关于乳腺癌的研究中,从基因水平更好地了解分子机制和调控网络将具有重要意义。这对于建立新的有效的治疗技术和寻找具有预后价值的生物标志物也是十分必要

的[19]。L.-Y. Fan [20]等采用实时定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 53 对乳腺癌(BCA)肿瘤组织及癌旁组织中 GIHCG 的表达。分析 GIHCG 水平与乳腺癌临床指标及预后的交互作用。将慢病毒导入 BCA 细胞,建立 GIHCG 基因敲除模型。通过细胞计数试剂盒-8 (CCK-8)、细胞克隆和 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(EDU)测定,分析 GIHCG 对 BCA 细胞生物学功能的影响,并探讨其是否通过调控 microRNA-1281 发挥作用。研究表明, MicroRNA-1281 在 BCA 组织和细胞系中低表达, QRT-PCR 结果表明,沉默 GIHCG 可上调 miR-1281 的表达,从而促进 BCA 的恶性进展。此外, miR-1281 的沉默逆转了 GIHCG 对 BCA 增殖能力的影响,从而增强了细胞的抗凋亡能力。这表明在乳腺癌细胞中, miR-1281 水平的下调促进乳腺癌的恶性进展。

2.3. 骨肉瘤

骨肉瘤(OS)是一种高度侵袭性的恶性骨肿瘤,多发于儿童和青少年,年发病率约为 4.8/1,000,000 [21] [22]。骨肉瘤的标准治疗,包括手术和化疗,是在 1980 年代建立的,其结果是 > 60%的患者长期存活;然而,自那时以来,治疗进展有限。对该疾病生物学的进一步了解突出了其异质性,并揭示了定义潜在患者亚群的分子异常。这些进步之所以成为可能,是因为从世纪之交开始建立了完善的组织库,同时更广泛地提供了全面分子分析技术。在骨肉瘤中发现的许多最常见的基因改变,如 TP53 分离易位和 RB1 缺失,取消了对关键的肿瘤抑制蛋白的表达,这对靶向治疗具有挑战性。然而,这些肿瘤的小部分具有潜在的靶向性体细胞改变。更广泛地说,纳入基于生物标志物选择的临床试验设计可能会增加从特定治疗中受益的骨肉瘤患者的比例[23]。蒋等[24]研究表明内质网应激诱导的 miR-1281 在体外和体内促进骨肉瘤细胞凋亡和降低内质网应激适应性。进一步的机制研究表明, p53 是一个重要的肿瘤抑制因子,它可以直接结合到 miR-1281 的启动子上,导致其在 ER 应激下增加。研究进一步表明 USP39 是 miR-1281 的靶标,并参与内质网应激诱导的细胞凋亡。因此,该研究结果提示 miR-1281 在骨肉瘤中的新作用,并提示 p53 依赖的 miR-1281 介导的 USP39 通路抑制人骨肉瘤细胞在 ER 应激下的存活。miR-1281 对于骨肉瘤的作用机制包括:第一,内质网应激显著触发 miR-1281 上调和随之而来的细胞凋亡增加。第二, miR-1281 可显著抑制内质网应激诱导的细胞凋亡。此外, miR-1281 的过表达促进了细胞的凋亡。第三,在体内, miR-1281 抑制剂显著抑制肿瘤生长和增加细胞凋亡。P53-miR-1281-USP39 轴是一个新的内质网应激反应通路,在骨肉瘤对内质网应激的适应中发挥重要作用。结果表明 miR-1281 的过表达可以抑制骨肉瘤细胞的增殖并促进其凋亡。

2.4. 脑胶质瘤

胶质母细胞瘤是最常见的恶性原发性脑肿瘤,约占所有胶质瘤的 57%和所有原发性恶性中枢神经系统(CNS)肿瘤的 48% [25]。尽管胶质母细胞瘤的综合治疗包括手术、放疗、全身治疗((化疗、靶向治疗))和支持治疗,但总体预后仍然很差,长期生存率很低[26]。新一代测序技术的进步使人们对胶质母细胞瘤的分子基础和基因组景观有了更深入的了解。从基因水平更好地了解肿瘤发生的分子机制和调控网络对于脑胶质瘤的发现及治疗愈后将具有重要意义。胡等[27]通过 CCK8 实验,观察到 miR-1281 对脑胶质瘤细胞的增殖有抑制作用。此外, miR-1281 模拟物还抑制脑胶质瘤细胞的迁移和侵袭能力,用 TargetScan7 分析了 miR-1281 的潜在靶点,荧光素酶报告表明 miR-1281 与 TRIM65 之间存在直接相互作用。研究发现 TRIM65 的表达可以被 miR-1281 的模拟物所抑制,并且 TRIM65 在胶质瘤中过表达。研究表明 miR-1281 水平被 LINC01857 抑制, miR-1281 在胶质瘤组织中的表达降低。此外, miR-1281 的过表达减弱了胶质瘤细胞的迁移能力。综上所述, miR-1281 在脑胶质瘤中的表达降低,其可能通过靶向 TRIM65 发挥作用,表明 miR-1281 在脑胶质瘤中可能是一种重要的肿瘤抑制因子。

2.5. 口腔癌

头颈部鳞状细胞癌(HNSCCs)是全球第六大最常见的癌症,2018年有89万新病例和45万人死亡[28][29]。人乳头瘤病毒(HPV)相关的口咽鳞状细胞癌(OPSCC)被认为是头颈鳞状细胞癌(HNSCC)的一个独特亚群。HPV感染被认为是OPSCC的主要致病因素,其中HPV16是最常见的HPV型别。大多数头颈部癌起源于口腔、咽和喉部的黏膜上皮,统称为头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)。口腔和喉癌通常与吸烟、酗酒或两者都有关,而咽癌越来越多地归因于感染人类乳头瘤病毒(HPV),主要是HPV-16。因此,HNSCC可分为HPV阴性和HPV阳性HNSCC[30]。Martin Hufbauer等[31]研究表明miR1281在HPV16(人乳头瘤病毒16型)+OPSCCs(口咽鳞状细胞癌)中也显著上调。虽然miRNA靶标预测算法不能预测上皮细胞粘附分子(EpCAM)基因作为miR-1281的直接靶标,但抑制实验导致CD44High/EpCAMLow细胞数量减少,这表明miR-1281在EpCAM调控中起间接作用。由于miR-1281的抑制也导致CD44High/EpCAMHigh静止肿瘤干细胞(CSC)的上调,miR-1281可被认为是Csc表型的调节因子。根据这些发现,在HPV16+OPSCC的CD44High/EpCAMLow CSC中DRIM水平的降低也表明DRIM在miR-1281依赖的转移调节中发挥作用。DRIM作为miR-1281直接靶点的实验验证与机制研究相结合,将进一步有助于理解miR-1281下游信号通路。

3. 结论与展望

综上所述,miR-1281可以影响胃癌、肺癌、骨肉瘤、脑胶质瘤、乳腺癌、结直肠癌等肿瘤的生长,microRNA-1281吸附miR-1281通过上调TLE1的表达,显著促进胃癌细胞的增殖和迁移。microRNA-1281表达上调,可抑制胃癌细胞增殖,诱导细胞凋亡。miR-1281在内质网应激处理中被诱导,并通过靶向USP39在骨肉瘤细胞中促进骨肉瘤细胞凋亡。抑制microRNA-1281可促进乳腺癌的恶性进展,通过靶向miR-1281上调TRIM65可促进胶质瘤的侵袭性,LINC00963通过抑制miR-1281的表达,正向调节TRIM65在结直肠癌的进展,显示出作为治疗结直肠癌的治疗靶点的潜力。FOXO_3直接被miR-1281靶向,hSA_CIRC_0000729基因敲除通过miR-1281/FOXO_3轴抑制非小细胞肺癌的发生。肿瘤的早期诊断对于提高胃癌患者的存活率及愈后十分重要,肿瘤靶基因的筛选和确定是新的靶向药物研发的基础,也是提高肿瘤患者生存率的重要手段。miR-1281参与多种肿瘤的发生、发展及转移。探讨miR-1281在各种肿瘤中的表达水平及其对肿瘤侵袭和迁移能力的影响和分子机制,有望为肿瘤的诊断及治疗提供新的选择。

参考文献

- [1] Bartel, D.P. (2004) MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*, **116**, 281-297. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00045-5)
- [2] Lee, R.C., Feinbaum, R.L. and Ambros, V. (1993) The *C. elegans* Heterochronic Gene *lin-4* Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to *lin-14*. *Cell*, **75**, 843-854. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-Y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-Y)
- [3] Reinhart, B.J., Slack, F.J., Basson, M., et al. (2000) The 21-Nucleotide *let-7* RNA Regulates Developmental Timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, **403**, 901-906. <https://doi.org/10.1038/35002607>
- [4] Goodall, G.J. and Wickramasinghe, V.O. (2021) RNA in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 22-36. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00306-0>
- [5] Pritchard, C.C., Cheng, H.H. and Tewari, M. (2012) MicroRNA Profiling: Approaches and Considerations. *Nature Reviews Genetics*, **13**, 358-369. <https://doi.org/10.1038/nrg3198>
- [6] Lan, H., Lu, H., Wang, X., et al. (2015) MicroRNAs as Potential Biomarkers in Cancer: Opportunities and Challenges. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 125094. <https://doi.org/10.1155/2015/125094>
- [7] Li, Y., Li, L., Qian, Z., et al. (2018) Phosphatidylinositol 3-Kinase-DNA Methyltransferase 1-miR-1281-Histone Deacetylase 4 Regulatory Axis Mediates Platelet-Derived Growth Factor-Induced Proliferation and Migration of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e007572. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007572>

- [8] Pignot, G., *et al.* (2013) microRNA Expression Profile in a Large Series of Bladder Tumors: Identification of a 3-miRNA Signature Associated with Aggressiveness of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *International Journal of Cancer*, **132**, 2479-2491. <https://doi.org/10.1002/ijc.27949>
- [9] Farabaugh, S.M., Chan, B.T., Cui, X., *et al.* (2016) Lack of Interaction between ErbB2 and Insulin Receptor Substrate Signaling in Breast Cancer. *Cell Communication and Signaling: CCS*, **14**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s12964-016-0148-8>
- [10] Gao, S.-B., Li, K.-L., Qiu, H., *et al.* (2017) Enhancing Chemotherapy Sensitivity by Targeting PcG via the ATM/p53 Pathway. *American Journal of Cancer Research*, **7**, 1874-1883.
- [11] Gruber, W., Scheidt, T., Aberger, F., *et al.* (2017) Understanding Cell Signaling in Cancer Stem Cells for Targeted Therapy—Can Phosphoproteomics Help to Reveal the Secrets? *Cell Communication and Signaling: CCS*, **15**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s12964-017-0166-1>
- [12] Järvelin, A.I., Noerenberg, M., Davis, I., *et al.* (2016) The New (Dis)order in RNA Regulation. *Cell Communication and Signaling: CCS*, **14**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s12964-016-0132-3>
- [13] Smyth, E.C., Nilsson, M., Grabsch, H.I., *et al.* (2020) Gastric Cancer. *The Lancet*, **396**, 635-648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
- [14] Liu, G., Jiang, Z., Qiao, M., *et al.* (2019) Lnc-GIHCG Promotes Cell Proliferation and Migration in Gastric Cancer through miR-1281 Adsorption. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **7**, e711. <https://doi.org/10.1002/mgg3.711>
- [15] Kaul, A., Schuster, E. and Jennings, B.H. (2014) The Groucho Co-Repressor Is Primarily Recruited to Local Target Sites in Active Chromatin to Attenuate Transcription. *PLoS Genetics*, **10**, e1004595. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004595>
- [16] Yao, X., Ireland, S.K., Pham, T., *et al.* (2014) TLE1 Promotes EMT in A549 Lung Cancer Cells through Suppression of E-Cadherin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **455**, 277-284. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.11.007>
- [17] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [18] Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., *et al.* (2019) Breast Cancer. *Nature Reviews. Disease Primers*, **5**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
- [19] Medeiros, B. and Allan, A.L. (2019) Molecular Mechanisms of Breast Cancer Metastasis to the Lung: Clinical and Experimental Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, E2272. <https://doi.org/10.3390/ijms20092272>
- [20] Fan, L.-Y., Shi, K.-Y., Xu, D., *et al.* (2019) LncRNA GIHCG Regulates microRNA-1281 and Promotes Malignant Progression of Breast Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 10842-10850.
- [21] Bao, P.P., *et al.* (2019) Incidence and Mortality of Sarcomas in Shanghai, China, during 2002-2014. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 662. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00662>
- [22] Lancia, C., Anninga, J.K., Sydes, M.R., *et al.* (2019) A Novel Method to Address the Association between Received Dose Intensity and Survival Outcome: Benefits of Approaching Treatment Intensification at a More Individualised Level in a Trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **83**, 951-962. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03797-3>
- [23] Gill, J. and Gorlick, R. (2021) Advancing Therapy for Osteosarcoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 609-624. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00519-8>
- [24] Jiang, J., Ma, B., Li, X., *et al.* (2018) MiR-1281, a p53-Responsive microRNA, Impairs the Survival of Human Osteosarcoma Cells upon ER Stress via Targeting USP39. *American Journal of Cancer Research*, **8**, 1764-1774.
- [25] Ostrom, Q.T., Gittleman, H., Truitt, G., *et al.* (2018) CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro-Oncology*, **20**, iv1-iv86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nyy131>
- [26] Tan, A.C., Ashley, D.M., López, G.Y., *et al.* (2020) Management of Glioblastoma: State of the Art and Future Directions. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 299-312. <https://doi.org/10.3322/caac.21613>
- [27] Hu, G., Liu, N., Wang, H., *et al.* (2019) LncRNA LINC01857 Promotes Growth, Migration, and Invasion of Glioma by Modulating miR-1281/TRIM65 Axis. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 22009-22016. <https://doi.org/10.1002/jcp.28763>
- [28] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., *et al.* (2019) Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods. *International Journal of Cancer*, **144**, 1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>

- [29] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (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>
- [30] Johnson, D.E., Burtneß, B., Leemans, C.R., *et al.* (2020) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
- [31] Hufbauer, M., Maltseva, M., Meinrath, J., *et al.* (2018) HPV16 Increases the Number of Migratory Cancer Stem Cells and Modulates Their miRNA Expression Profile in Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Cancer*, **143**, 1426-1439. <https://doi.org/10.1002/ijc.31538>