

MiRNA在甲状腺癌中的研究进展

张廷华^{1*}, 胡友元²

(¹怀化市第二人民医院检验科, 怀化 418000; ²怀化市第二人民医院病理科, 怀化 418000)

摘要: 甲状腺癌是内分泌肿瘤中最常见的恶性肿瘤, 多数微小RNA(microRNA, miRNA)在甲状腺癌中表达失调, 且miRNA在甲状腺癌的发生发展中发挥关键作用。本文分别从筛查诊断、调控治疗、预后三个方面对miRNA在甲状腺癌中的研究进展进行简要阐述。

关键词: 微小RNA; 甲状腺癌; 生物标志物

Research progress of miRNA in thyroid cancer

ZHANG Tinghua^{1*}, HU Youyuan²

(¹Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Huaihua City, Huaihua 41800, China;

²Pathology Laboratory, the Second People's Hospital of Huaihua City, Huaihua 41800, China)

Abstract: Thyroid cancer is the most common malignant tumor in endocrine tumors. Most of the microRNAs (miRNAs) are dysregulated in thyroid cancer, and miRNAs play a key role in the occurrence and development of thyroid cancer. In this paper, the research progress of miRNA in thyroid cancer is briefly reviewed from three aspects: screening diagnosis, regulation therapy and prognosis.

Key Words: microRNA; thyroid cancer; biomarkers

甲状腺癌是内分泌肿瘤中最常见的恶性肿瘤, 根据病理学分类可分为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)、甲状腺髓样癌、甲状腺滤泡状癌与甲状腺未分化癌。恶性程度最高的为甲状腺未分化癌, 甲状腺髓样癌具有中等恶性程度, PTC与甲状腺滤泡状癌恶性程度较低。PTC、甲状腺滤泡状癌与甲状腺未分化癌起源于滤泡样细胞, 而甲状腺髓样癌起源于非滤泡样细胞^[1]。PTC占甲状腺癌的绝大部分, 是最常见的甲状腺肿瘤类型。近年来, PTC发病率在全球许多国家增长迅速^[2]。由于PTC极具侵袭性和转移性, 其发病率增长速度快于全球其他实体瘤^[3]。

尽管甲状腺癌的诊治取得了一定的研究进展, 但是由于甲状腺癌的隐匿性与复发性, 促使

人们探索新的诊断生物标志物与治疗靶点, 而微小RNA(microRNA, miRNA)成为极具潜力的研究对象之一。MiRNA是一类短小的非编码RNA, 含有22个左右核苷酸, 可以通过降解信使RNA或者抑制信使RNA翻译来调控基因表达。研究发现, 多数miRNA在甲状腺癌中表达严重失调, miRNA在甲状腺癌细胞的增殖、分化、凋亡、血管生成、侵袭和转移中发挥关键作用^[4]。本文针对近年来miRNA在甲状腺癌中的研究新进展, 分别从筛查诊断、调控治疗和预后三个方面进行阐述。

1 MiRNA在甲状腺癌筛查诊断中的作用

1.1 组织miRNA在甲状腺癌筛查诊断中的作用

目前, 甲状腺癌诊断的常用方法仍然是对患

收稿日期: 2022-08-02

基金项目: 怀化市科技计划项目(2021R3113)

*通信作者: E-mail: zth19890820@163.com

者进行穿刺操作,通过组织细胞学检查来确诊,此方法操作复杂且创伤性大^[5]。虽然甲状腺穿刺检查是甲状腺癌诊断的金标准,但是穿刺组织无法覆盖癌症全貌,有一定误诊概率,通过检测甲状腺癌组织中异常表达的miRNA或许可以使其成为新的补充性筛查诊断标志物,以期提高甲状腺癌诊断的特异性与敏感性。

研究发现,与同一患者的甲状腺正常组织相比,miR-146b、miR-181a、miR-187、miR-221和miR-222在PTC组织中表达显著上调;与结节性甲状腺肿相比,miR-146b、miR-187、miR-221和miR-222在PTC组织中也表达上调,通过检测这几种失调miRNA的表达水平或许可以进行甲状腺癌的早期诊断与鉴别诊断^[6]。检测单个miRNA或许存在诊断准确性不高的情况,人们又提出了用miRNA比值或者miRNA组合来进一步提高甲状腺癌诊断的准确性。有研究指出,与单个miR-221或miR-222相比,miR-221/222比值在PTC诊断中的敏感性和特异性可分别达到75%和80%,受试者工作特征曲线下面积显示为0.85^[7]。另有研究深入分析了PTC组织的miRNA表达谱,发现miRNA组合(miR-152-3p、miR-221-3p、miR-551b-3p和miR-7-5p)显示受试者工作特征曲线下面积为0.841,此组合可以作为PTC潜在的诊断工具^[2]。有研究首次证实了miR-138和miR-21组合将甲状腺癌诊断的敏感性提升到了73.3%,特异性提升到了76.5%,比其他单个生物标志物的诊断价值都高,二者组合可以作为区分PTC与甲状腺良性病变的诊断工具^[8]。数据显示,与对照组相比,甲状腺髓样癌组织样本中miR-127的表达显著增加,通过检测miR-127的异常表达水平,可能会使其成为甲状腺髓样癌的诊断生物标志物^[9]。

1.2 血清或血浆miRNA在甲状腺癌筛查诊断中的作用

虽然组织中的miRNA可以区分甲状腺病变组织的良恶性,而且在甲状腺癌的不同阶段与不同部位也有差异表达,但是对患者的创伤性仍是不可避免的严重问题。于是,人们开始探索创伤性更小的甲状腺癌筛查诊断标志物。

研究报道,大量miRNA在PTC血清或血浆中表达严重失调,对它们进行检测可以提高甲状腺

癌诊断的敏感性和特异性,可能成为新的PTC筛查诊断标志物^[10]。在PTC患者血浆中,let-7家族(let-7a、let-7c、let-7d和let-7f)的表达水平显著高于健康对照组^[11],miR-221、miR-181b、miR-146b、miR-21和miR-222在血浆中也显著过表达^[12],它们可以作为PTC非侵入性的诊断生物标志物。另有研究在甲状腺癌鉴别诊断中发现,与良性甲状腺结节患者相比,PTC患者血浆miR-222、miR-181a和miR-146a的表达水平显著增加,表明miR-222、miR-181a和miR-146a在鉴别甲状腺良恶性结节中具有潜在的诊断价值^[13]。

与现有的筛查诊断方法相比,血清或血浆miRNA分布广泛、取材便捷、性质稳定,通过检测其表达水平,不仅可以减少患者的创伤性,还可以节省患者经济费用且能够获得更高的检测准确性。近年来的研究表明,检测血清或血浆miRNA的表达水平逐渐成为甲状腺癌患者一种实用且无创性的筛查诊断方法^[14]。

1.3 外泌体miRNA在甲状腺癌筛查诊断中的作用

外泌体是细胞内囊泡,参与细胞间的转运与调控,对细胞间的通信起至关重要的作用。外泌体容易获取、性质稳定,来源具有一定特异性,在癌症的发生发展与转移中发挥关键作用,其中,外泌体中的miRNA被人们认为是肿瘤筛查诊断的生物标志物。近年来,关于外泌体miRNA在甲状腺癌中的研究逐渐增多,主要集中于外泌体miRNA作为甲状腺癌筛查诊断的潜在生物标志物。

研究发现,与甲状腺正常细胞系相比,甲状腺癌细胞系外泌体中的五种miRNA(miR-21-5p、miR-31-5p、miR-221-3p、miR-222-3p和let-7i-3p)表达显著失调,有一定的诊断价值^[15]。血液外泌体中分离的三种miRNA组合(miR-146b-5p、miR-223-5p与miR-182-5p)显示受试者工作特征曲线下面积为0.981、敏感性为93.8%、特异性为92.9%,三者组合进行检测具有极高的灵敏度和特异性,可能是区分甲状腺癌与正常个体的最佳诊断组合^[16]。另有研究发现,与甲状腺良性肿瘤和健康对照相比,甲状腺恶性肿瘤患者血清外泌体中miR-130a-3p表达显著降低,其降低水平与肿瘤恶性程度显著相关,可以用作甲状腺恶性肿瘤的诊断生物标

志物^[17]。

2 MiRNA在甲状腺癌调控治疗中的作用

失调的miRNA不仅可以作为甲状腺癌的筛查诊断标志物，在甲状腺癌细胞的增殖、凋亡中还发挥着关键的调控作用，多数miRNA可直接调控其靶基因发挥抑癌作用，极少数发挥致癌作用。

研究发现，miR-524-5p过表达可以抑制甲状腺癌细胞迁移与增殖^[1]。MiR-145在PTC中表达显著下调，可直接靶向*RAB5C*基因来抑制PTC细胞增殖、迁移并促进细胞凋亡^[18]。MiR-643在PTC组织中表达显著上调，可靶向调节*CYP11B1*基因来促进甲状腺癌细胞的增殖且抑制凋亡^[19]。MiR-200c是一种抑癌miRNA，可直接调控靶基因*DACH1*来促进PTC细胞增殖^[20]。MiR-144-3p在甲状腺癌组织中表达显著上调，抑制miR-144-3p的表达可以通过上调*PTEN*基因来抑制甲状腺癌细胞的增殖、侵袭与促进细胞凋亡^[21]。MiR-144-5p过表达可以通过靶向调控*ITGA3*基因来抑制甲状腺癌细胞的增殖，并促进细胞凋亡^[22]。MiR-9-5p过表达可通过诱导细胞凋亡来抑制PTC细胞的活力^[23]。MiR-4728在PTC组织和细胞系中均表达下调，miR-4728过表达可以抑制PTC细胞的增殖^[24]。MiR-363-3p表达下调可以直接靶向*NOB1*基因来抑制PTC细胞的增殖^[25]。在PTC与甲状腺滤泡状癌中，miR-369-3p表达显著下调，miR-369-3p过表达可以靶向*TSPAN13*基因来抑制PTC细胞的增殖并促进细胞凋亡^[26]。MiR-30a

通过直接靶向*E2F7*基因在PTC中发挥抑癌作用，miR-30a过表达显著抑制了PTC细胞的增殖^[27]。失调的miR-21-3p和miR-21-5p与甲状腺癌的发生发展密切相关，miR-21-3p和miR-21-5p过表达可下调*TIMP3*、*MAT2A*、*TGFBR2*和*PLAT*基因，导致金属硫蛋白、金属离子和未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的急性时向反应显著增加，抑制miR-21-3p和miR-21-5p过表达可能是甲状腺癌诊疗中一种有前景的干预治疗策略^[28]。甲状腺髓样癌组织和细胞系中miR-592的表达水平显著增加，miR-592可通过降低*CDK8*基因的表达而发挥致癌作用^[29]。

MiRNA还可以通过靶向信号通路中的一个或者多个基因来激活整个信号通路发挥肿瘤调控作用。有研究指出，miRNA可作为信号通路的关键调节剂而发挥重要的调控作用，失调的miRNA在甲状腺癌中主要靶向调控的三种信号通路为MAPK、PI3K和TGF-β通路^[30]。MiR-128可通过抑制CXCR4/RhoA信号通路来抑制甲状腺癌细胞的增殖并促进细胞凋亡^[31]。

以上研究可见，miRNA可对其下游靶基因与某些信号通路进行调控，在甲状腺癌细胞的增殖与凋亡中发挥关键作用(表1)。目前，已用于临床研究的miR-34疗法就是人们所熟知的一种miRNA治疗方法，上调的miRNA可以通过人工拮抗剂抑制过表达，下调的miRNA可以通过合成miRNA模拟物进行补充。在甲状腺癌的研究中也发现，外

表1 MiRNA在甲状腺癌中的调控作用

MiRNA成员	调控基因/信号通路	调控作用	参考文献
MiR-524-5p	/	抑制迁移与增殖	[1]
MiR-145	RAB5C	抑制迁移、增殖，促进凋亡	[18]
MiR-643	CYP11B1	促进增殖，抑制凋亡	[19]
MiR-200c	DACH1	促进增殖	[20]
MiR-144-3p	PTEN	影响增殖、侵袭与凋亡	[21]
MiR-144-5p	ITGA3	抑制增殖，促进凋亡	[22]
MiR-9-5p	/	诱导凋亡	[23]
MiR-4728	/	抑制增殖	[24]
MiR-369-3p	NOB1、TSPAN13	抑制增殖，促进凋亡	[25,26]
MiR-30a	E2F7	抑制增殖	[27]
MiR-592	CDK8	致癌作用	[29]
MiR-128	CXCR4/RhoA	抑制增殖，促进凋亡	[31]

源性增加miR-363-3p的表达水平可能是治疗PTC的候选方法^[25]。这些miRNA治疗方法逐渐成为癌症研究中的常见策略,甲状腺癌中miRNA及靶基因或许能成为新的调控靶点与潜在的治疗药物。

3 MiRNA在甲状腺癌预后中的作用

近年来,尽管甲状腺癌的诊断与治疗取得了一定的研究进展,但是甲状腺癌术后复发和转移率仍然很高。MiRNA是甲状腺癌细胞迁移与侵袭的一类关键调控因子,其还与甲状腺癌肿瘤大小、淋巴血管侵犯、淋巴结转移和远处转移等阶段密切相关。与其他生物标志物相比,miRNA因具有易获得性、无创性与稳定性等优点逐渐成为甲状腺癌患者非侵入性的预后生物标志物。

MiR-144-5p^[22]、miR-363-3p^[25]、miR-30a^[27]与miR-299-5p^[3]可以抑制甲状腺癌细胞侵袭与迁移。MiR-146b的表达水平与肿瘤大小和分期直接相关,其过表达促进了甲状腺癌细胞的迁移和侵袭^[32]。MiR-96-3p的上调可以通过调节SDHB/AKT/mTOR通路促进甲状腺癌细胞的侵袭与迁移^[33]。MiR-3121-3p在体外通过抑制PTC中的*Rap1GAP*基因促进肿瘤侵袭与迁移^[34]。MiR-625-3p、miR-564、miR-205、miR-34c-5p在甲状腺癌细胞的迁移和侵袭中发挥重要的调控作用^[35]。MiR-1179、miR-133b、miR-3194、miR-3912、miR-548j、miR-6720、miR-6734和miR-6843这8个miRNA可能通过Hedgehog信号通路和钙信号通路影响PTC的预后^[36]。MiR-483-3p在甲状腺未分化癌中表达上调,通过靶向*Pard3*基因促进转化生长因子 β 1诱导的细胞迁移、侵袭和上皮间质转化,可以对甲状腺未分化癌的预后进行预测^[37]。

与甲状腺癌复发与淋巴结转移相关的miRNA也有很多。MiR-146是甲状腺癌中研究最多的miRNA之一,通过对其靶基因进行深入研究,可以预测PTC淋巴结转移^[4]。MiR-221的过表达也与甲状腺癌复发显著相关^[6]。MiR-181p、miR-182、miR-183、miR-204、miR-206、miR-128-3p、miR-375等miRNA可以显著影响甲状腺癌的进展,miR-193-3p、miR-182-5p和miR-3607-3p与甲状腺癌转移显著相关^[32]。MiR-136、miR-21和miR-127这3种miRNA表达水平与甲状腺癌远处转移和复发显

著相关^[38]。

以上报道的miRNA均可能成为新的PTC预后生物标志物,且在预后中发挥重要作用。通过深入研究miRNA的预后情况,有助于临床医生随访与患者自身随时监测,可以有效避免不必要的二次有创性诊疗。

4 总结与展望

MiRNA被证实在甲状腺癌的筛查诊断、调控治疗与预后中发挥重要作用,但是,关于miRNA在甲状腺癌中的研究仍然存在一定的局限性。MiRNA的检测方法不够成熟,虽形式多样,却没有统一的检测标准。很多miRNA在人体分布广泛,除了在甲状腺癌中表达失调外,在其他癌症与其他疾病中也有异常表达,所以,对于miRNA检测的特异性仍需要进一步的研究。再者,为了确定人群中miRNA用于甲状腺癌筛查诊断与预后的判断标准,仍然需要进行更大样本量的研究与多中心研究,才能得到可靠的界限标准。MiRNA用于甲状腺癌的调控治疗时也存在多靶点性,miRNA不仅可以靶向调控多种基因与多条信号通路,还可以调控多种生理机制与病理机制,所以将miRNA用于甲状腺癌临床治疗中的安全性与特异性仍需要进一步验证。另外,基于miRNA治疗甲状腺癌的使用剂量,给药方法与给药部位等问题仍需要进行大量的前瞻性研究。

总之,miRNA在甲状腺癌的诊疗中有很好的应用前景,但是,仍需要进一步研究miRNA及其靶基因的调控作用,只有将实验室研究向临床诊疗不断转变,miRNA才会为甲状腺癌的筛查诊断、调控治疗与预后提供更多新的思路与方法。

参考文献

- [1] Jiang S, Yan J, Chen X, et al. Ginsenoside Rh2 inhibits thyroid cancer cell migration and proliferation via activation of miR-524-5p. *Arch Med Sci*, 2020, 18(1): 164
- [2] Rogucki M, Sidorkiewicz I, Niemira M, et al. Expression profile and diagnostic significance of microRNAs in papillary thyroid cancer. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11): 2679
- [3] Wang Z, He L, Sun W, et al. MiRNA-299-5p regulates estrogen receptor alpha and inhibits migration and invasion of papillary thyroid cancer cell. *Cancer Manag*

- Res, 2018, 10: 6181-6193
- [4] Santiago K, Chen Wongworawat Y, Khan S. Differential microRNA-signatures in thyroid cancer subtypes. *J Oncol*, 2020, 2020: 2052396
 - [5] Rogucki M, Buczyńska A, Krtowski AJ, et al. The importance of miRNA in the diagnosis and prognosis of papillary thyroid cancer. *J Clin Med*, 2021, 10(20): 4738
 - [6] Celakovský P, Kovariková H, Chrobok V, et al. MicroRNA deregulation in papillary thyroid cancer and its relationship with BRAF V600E mutation. *In Vivo*, 2021, 35(1): 319-323
 - [7] Cai S, Ma J, Wang Y, et al. Biomarker value of miR-221 and miR-222 as potential substrates in the differential diagnosis of papillary thyroid cancer based on data synthesis and bioinformatics approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 794490
 - [8] Wang L, Duan Y, Peng W, et al. MiR-21 facilitates the diagnostic value of miR-138 for papillary thyroid cancer in formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(5): 1718-1726
 - [9] Rahmani Samani M, Zarif-yeganeh M, Mehrabi A, et al. Expression of miR-127, miR-154, and miR-183 in medullary thyroid carcinoma tumors. *Iran J Public Health*, 2021, 50(2): 391
 - [10] Papaioannou M, Chorti AG, Chatzikyriakidou A, et al. MicroRNAs in papillary thyroid cancer: what is new in diagnosis and treatment. *Front Oncol*, 2021, 11: 755097
 - [11] Perdas E, Stawski R, Kaczka K, et al. Analysis of let-7 family miRNA in plasma as potential predictive biomarkers of diagnosis for papillary thyroid cancer. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(3): 130
 - [12] Kondrotien A, Dauka A, Pamedytė D, et al. Plasma-derived miRNA-222 as a candidate marker for papillary thyroid cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6445
 - [13] Rezaei M, Khamaneh AM, Zarghami N, et al. Evaluating pre- and post-operation plasma miRNAs of papillary thyroid carcinoma (PTC) patients in comparison to benign nodules. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 690
 - [14] Ghafouri-Fard S, Shirvani-Farsani Z, Taheri M. The role of microRNAs in the pathogenesis of thyroid cancer. *Non-coding RNA Res*, 2020, 5(3): 88-98
 - [15] Maggisano V, Capriglione F, Verrienti A, et al. Identification of exosomal microRNAs and their targets in papillary thyroid cancer cells. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 961
 - [16] Toraih EA, Elshazli RM, Trinh LN, et al. Diagnostic and prognostic performance of liquid biopsy-derived exosomal microRNAs in thyroid cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(17): 4295
 - [17] Yin G, Kong W, Zheng S, et al. Exosomal miR-130a-3p promotes the progression of differentiated thyroid cancer by targeting insulin-like growth factor 1. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 283
 - [18] Zhang W, Ji W, Li T, et al. MiR-145 functions as a tumor suppressor in papillary thyroid cancer by inhibiting RAB5C. *Int J Med Sci*, 2020, 17(13): 1992-2001
 - [19] Yin H, Shao J. MicroRNA-643 promotes proliferation and inhibits apoptosis of papillary thyroid carcinoma by down-regulating the cytochrome P450 family member 11B1. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(3): 1465-1475
 - [20] Ren ZF, Du MF, Fu H, et al. MiR-200c promotes proliferation of papillary thyroid cancer cells via Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(10): 5512-5518
 - [21] Cao HL, Gu MQ, Sun Z, et al. MiR-144-3p contributes to the development of thyroid tumors through the PTEN/PI3K/AKT pathway. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 9845-9855
 - [22] Zhang J, Zhong Y, Sang Y, et al. MiRNA-144-5p/ITGA3 suppressed the tumor-promoting behaviors of thyroid cancer cells by downregulating ITGA3. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 9181941
 - [23] Guo F, Hou X, Sun Q. MicroRNA-9-5p functions as a tumor suppressor in papillary thyroid cancer via targeting BRAF. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6815
 - [24] Liu Z, Zhang J, Gao J, et al. MicroRNA-4728 mediated regulation of MAPK oncogenic signaling in papillary thyroid carcinoma. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(5): 986-990
 - [25] Dong S, Xue S, Sun Y, et al. MicroRNA-363-3p downregulation in papillary thyroid cancer inhibits tumor progression by targeting NOB1. *J Investig Med*, 2021, 69(1): 66-74
 - [26] Li P, Dong M, Wang Z. Downregulation of TSPAN13 by miR-369-3p inhibits cell proliferation in papillary thyroid cancer (PTC). *Bosn J Basic Med Sci*, 2019, 20: 146
 - [27] Guo H, Zhang L. MicroRNA-30a suppresses papillary thyroid cancer cell proliferation, migration and invasion by directly targeting E2F7. *Exp Ther Med*, 2019, 18: 209
 - [28] Nwadiugwu MC. Thyroid tumor: investigating microRNA-21 gene suppression in FTC and FTA. *Cancer Inform*, 2020, 19: 117693512094847
 - [29] Liu T, Meng J, Zhang Y. miR-592 acts as an oncogene and promotes medullary thyroid cancer tumorigenesis by targeting cyclin-dependent kinase 8. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 3316
 - [30] Ramírez-Moya J, Santisteban P. MiRNA-directed regulation of the main signaling pathways in thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 430
 - [31] Zheng X, Wang S, Hong S, et al. CXCR4/RhoA signaling pathway is involved in miR-128-regulated proliferation and apoptosis of human thyroid cancer cells. *Int J Clin*

- Exp Pathol, 2017, 10(9): 9213-9222
- [32] Ulisse S, Baldini E, Lauro A, et al. Papillary thyroid cancer prognosis: an evolving field. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(21): 5567
- [33] Zhao X, Li Y, Zhou Y. MicroRNA-96-3p promotes metastasis of papillary thyroid cancer through targeting SDHB. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 287
- [34] Xu M, Zhou J, Zhang Q, et al. MiR-3121-3p promotes tumor invasion and metastasis by suppressing Rap1GAP in papillary thyroid cancer *in vitro*. *Ann Transl Med*, 2020, 8(19): 1229
- [35] Hamidi AA, Taghehchian N, Basirat Z, et al. MicroRNAs as the critical regulators of cell migration and invasion in thyroid cancer. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 40
- [36] Yi W, Liu J, Qu S, et al. An 8 miRNA-based risk score system for predicting the prognosis of patients with papillary thyroid cancer. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 153303382096559
- [37] Zhang X, Liu L, Deng X, et al. MicroRNA 483-3p targets Pard3 to potentiate TGF- β 1-induced cell migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. *Oncogene*, 2019, 38(5): 699-715
- [38] Park JL, Kim SK, Jeon S, et al. MicroRNA profile for diagnostic and prognostic biomarkers in thyroid cancer. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 632