



刘芝华 教授, 博士生导师, 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室副主任。教育部“长江学者奖励计划”特聘教授, 国家杰出青年基金获得者, 获“卫生部有突出贡献的中青年专家”、第二届“中国青年女科学家奖”、第八届“中国青年科技奖”、“百千万人才工程国家级人选”、“政府特殊津贴”、“跨世纪优秀人才”、“霍英东优秀青年教师奖”等荣誉称号。现任中国抗癌协会肿瘤病因学专业委员会副主任委员, 《中国肿瘤临床》副主编, 《科学通报》、《癌症》责任编辑, 《PLoS ONE》、《American Journal of Cancer Research》、《Chinese Journal of Cancer Research》、《中华肿瘤杂志》、《中华预防医学杂志》等杂志编委。主要从事癌变的分子机理研究, 主持多项国家级课题, 目前共发表SCI论文60篇, 总影响因子350分, 被引用1800余次。科研成果获中华医学科技一等奖和北京市科学技术二等奖。

microRNAs 与乳腺癌*

刘芝华 张绪森

摘要 microRNAs(miRNAs)是一类长约21~24个核苷酸的小分子非编码RNA, 通过与位于靶基因mRNA 3' UTR区域的特异性结合位点互补配对结合, 促进靶基因mRNA的降解和/或抑制翻译过程, 从而行使调节基因表达的功能。miRNAs广泛存在于真核细胞内, 参与了细胞的分化、增殖、凋亡、周期调控、迁移以及肿瘤的发生发展等多种生物学进程。miRNAs表达谱是一类潜在的强有力的评估肿瘤发生、发展、诊断、治疗及预后的生物学指标, 在人类肿瘤的不同类型中均存在显著差异。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 不同类型的乳腺癌组织中miRNAs的表达谱也不同。本文对目前为止发现的一些与乳腺癌发生发展、转移及治疗反应等相关的miRNAs及其下游靶基因在乳腺癌中的表达及作用进行综述。

关键词 乳腺癌 miRNAs 转移 治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20131944

MicroRNAs and breast cancer

Zhihua LIU, Xusen ZHANG

Correspondence to: Zhihua LIU; E-mail: liuzh@cicams.ac.cn

Chinese Academy of Medical Science Cancer Institute and Hospital, National Key Laboratory of Molecular Oncology, Beijing 100021, China

Abstract MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNA molecules with 21 to 24 nucleotides in length, which can regulate post-transcriptional gene expression by interacting with the 3' untranslated regions of the target mRNAs. MiRNAs are widely expressed in eukaryotic cells and involved in a variety of biological processes, such as in the development, differentiation, proliferation, and apoptosis of cells. They also play essential roles in cell cycle regulation, migration, and tumor development. MicroRNA expression varies in different human tumors and is considered a powerful potential biological indicator in the development, diagnosis, treatment, and prognosis of cancers. Breast cancer is one of the most common malignancies, and miRNA expression has been found to be differentially expressed in various types of breast cancer. The expression and function of some miRNAs involved in breast cancer development, metastasis, and treatments are briefly summarized in this review.

Keywords: breast cancer, microRNA, metastasis, therapy

miRNAs是一类长约21~24个核苷酸的单链小分子非编码RNA, 通过与位于靶基因mRNA 3' UTR区域的结合位点完全或不完全互补配对结合, 促进

mRNA的降解和/或抑制翻译过程, 从而行使调节基因表达的生物学功能^[1]。生物信息学表明miRNAs可能调节超过人类约三分之一的基因, 广泛参与了发

作者单位: 中国医学科学院肿瘤医院肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室(北京市100021)

*本文课题受国家重点基础研究发展计划(973)项目(编号:2011CB504205)和国家自然科学基金项目(编号:91019009)资助

通信作者: 刘芝华 liuzh@cicams.ac.cn

育、分化、增殖、凋亡、周期调控、迁移以及肿瘤形成等多种生物学进程。在人类肿瘤的不同类型中均存在 miRNAs 表达谱的改变,是一类潜在的强有力的评估肿瘤发生、发展,诊断、治疗及预后的生物学指标。特定类型的癌症中 miRNAs 表达谱的特异性改变与肿瘤的发生、转移、临床病理特征及预后等相关。

2005年,Iorio等^[2]首次报道了人乳腺癌中 miRNAs 表达谱的改变,鉴定出了29种 miRNAs 存在表达失调现象。其中 miRNA-10b、miRNA-125b 和 miRNA-145 表达明显下调,而 miRNA-21 及 miRNA-155 的表达则显著上调,多个 miRNAs 的表达与乳腺癌的一些临床病理特征相关,如 ER/PR 的表达、转移等。其后,Blenkiron等^[3]在93例原发性乳腺癌患者标本中对309种 miRNAs 的表达进行了研究,发现在乳腺正常组织和/或癌组织中表达 miRNAs 为133种,其中一些 miRNAs 与乳腺癌的分子亚型相关,并鉴定出了一些与乳腺癌的临床病理特征相关的 miRNAs。

1 家族性乳腺癌相关 miRNAs

约15%乳腺癌患者具有家族史,其中大部分的遗传性乳腺癌与乳腺癌易感基因(BRCA-1、BRCA-2)有关。Pinto等^[4]对56例家族性乳腺癌及16例散发性乳腺癌患者的研究表明,miRNA-17、miRNA-21 及 Let-7a 在家族性乳腺癌患者中的表达明显高于散发性乳腺癌患者,且这3种 miRNAs 的表达异常与 BRCA 基因突变明显相关。miRNA-15a 及 miRNA-16 被证实参与了对 BRCA-1 表达的直接调节。miRNA-146a 及 miRNA-17 也被认为参与了对 BRCA-1/2 表达的调节,但并无证据表明 miRNA-146a 及 miRNA-17 直接参与了对 BRCA-1/2 表达的调节。

除了 BRCA-1/2 之外,p53、PTEN 以及 Li-Fraumeni 综合征基因的异常也与家族性乳腺癌密切相关。在 Li-Fraumeni 综合征患者的成纤维细胞永生过程中,干扰素信号通路常发生异常改变^[5]。在后面的论述中,也将论及多个 miRNAs 与 p53 及 PTEN 基因的相关性,这些 miRNAs 的表达异常是否与家族性乳腺癌相关仍有待探讨。

此外,miRNAs 的单核苷酸多态性(SNP)似乎也能影响乳腺癌的遗传易感性。位于 pre-miRNA-27a 的 rs895819 以及位于 pre-miRNA-149 的 rs2292832 是影响乳腺癌的易感因素,此外还包括 miRNA-146a 的 rs2910164、miRNA-196a 的 rs11614913 以及 miRNA-499 的 rs3746444,但也有研究认为这些 SNPs 并不是乳腺癌的易感因素^[6]。值得注意的是,这些相反的证据来自于对不同种族人群的分析,因此这些 miRNAs 的 SNP 是否是特定人群乳腺癌的易感因素尚

需进一步的研究。

2 乳腺癌中与雌激素受体相关的 miRNAs

ER- α 在约75%的原发性乳腺癌患者中存在过表达现象,PR能引起和增强雌激素对ER的反应,起到促进和协同的作用,HER-2蛋白的表达水平与患者对雌激素药物的敏感性密切相关。

Lowery等^[7]鉴定了6种 miRNAs (miRNA-342、miRNA-299、miRNA-217、miRNA-190、miRNA-135b、miRNA-218)与ER表达相关,4种 miRNAs (miRNA-520g、miRNA-377、miRNA-527-518a、miRNA-520f-520c)的表达与PR相关,5种 miRNAs (miRNA-520d、miRNA-181c、miRNA-302c、miRNA-376b、miRNA-30e)与HER-2相关。深入研究 miRNAs 参与 ER、PR 及 HER-2 信号途径的机制对于乳腺癌的治疗和预后判定具有重要意义。

2.1 参与 ER- α 表达调节的 miRNAs

miRNA-206 在 ER- α 阳性的乳腺癌组织中表达明显低于 ER- α 阴性者,同样,在乳腺癌细胞系中,miRNA-206 在 ER- α 阳性的 MCF-7 细胞中的表达明显低于 ER- α 阴性的 MDA-MB-231 细胞,miRNA-206 的表达与 ER- α mRNA 的表达呈负相关,并且 miRNA-206 引起的 ER 依赖性细胞的生长抑制与 miRNA-206 之间存在剂量-时间依赖性。Adams等^[8]证实,miRNA-206 能结合位于 ER- α mRNA 3' UTR 区的结合位点并在 mRNA 及蛋白表达两个水平层面上抑制 ER- α 的表达。

乳腺癌细胞系中 miRNA-221/222 ER- α 阳性表达明显高于 ER- α 阴性。这2种 miRNAs 能同样直接作用于 ER- α ,另一方面 ER- α 又能作用于 miRNA-221/222 启动子区,抑制这2种 miRNAs 的表达,从而形成双向负反馈调节。体外实验证实 miRNA-130a 能抑制 ER- α 3' UTR 区的报告基因(luciferase)活性,miRNA-130a 可能也是调节 ER- α 的 miRNAs 之一,而 miRNA-130a 又能通过作用于 c-MET 调节 miRNA-221/222 的表达^[9]。可见 miRNAs 及其靶基因之间的调节亦是错综复杂。

miRNA-17/92 除了能直接作用于 ER- α 外,ER- α 的共激活因子 SRC3 也是 miRNA-17/92 的靶基因。复杂的是,miRNA-17/92 可被 c-Myc 和 Cyclin D 激活,而 c-Myc 和 Cyclin D 均是 ER- α 的下游靶基因;同时,c-Myc 和 Cyclin D 又是 miRNA-17/92 簇的靶基因,这就形成了一个复杂的调控网络。无疑,这种复杂调控网络的失衡与乳腺癌的发生、发展之间具有密切的联系。

miRNA-18a 在乳腺癌细胞系及乳腺癌组织标本中均表达上升,且 miRNA-18a/b 在 ER- α 阴性组织标

本中的表达明显高于ER- α 阳性者,miRNA-18a/b、miRNA-193b及miRNA-302c也能直接作用于ER- α mRNA中的保守位点调节ER- α 的表达。此外,Let-7也是直接调节ER- α 表达的miRNAs之一。

一些miRNAs虽不能直接调节ER- α 的表达,但其表达和/或功能与ER的表达密切相关。miRNA-17-5p则通过调节AIB1影响ER的转录激活能力,AIB1是属于p160/SRC家族的一种核受体共激活因子,在多种肿瘤中存在扩增现象,其中也包括乳腺癌。此外,17 β -雌二醇是促进雌激素依赖性肿瘤发生发展的重要因素。细胞色素P450 1B1(CYP1B1)是一种与代谢相关的酶,参与了多种前致癌原(procarcinogen)、前诱变剂(promutagen)以及17 β -雌二醇的代谢。细胞色素P450在乳腺癌中常表达增高,与ER依赖性乳腺癌的增殖密切相关,在CYP1B1 mRNA的3' UTR区域含有miRNA-27b的结合位点^[10]。

Al-Nakhle等^[11]研究发现,miRNA-92的表达与ER- β 1的mRNA表达呈负相关,并证实miRNA-92能与ER- β 1 mRNA的3' UTR区保守序列结合且能影响其luciferase活性,miRNA-92也是目前报道的有直接证据表明其能与ER- β 直接结合并调节其表达的miRNAs。

2.2 PR相关miRNAs

参与PR表达调节的miRNAs研究目前仍较少。来自肿瘤组织标本研究证据表明^[2],miRNA-30家族成员的表达与PR的表达明显相关,Lu等^[12]也证实miRNA-155的表达与PR的表达呈负相关,然而,并无证据表明这些miRNAs能直接调节PR的表达,有关miRNAs对PR表达调节的机制仍需进一步的研究。

2.3 HER-2相关miRNAs

miR-125a/b能与HER-2/3 mRNA中的保守序列结合,并在mRNA及蛋白两个水平上均调节HER-2/3的表达。在SKBr3细胞中过表达miRNA-125a或miRNA-125b均能导致细胞的锚定依赖性生长受阻,同时也能抑制细胞的侵袭、转移能力。

Rodríguez-González等^[13]的研究表明,乳腺癌中miRNA-30c的表达与HER-2信号通路相关。而来自卵巢癌石蜡包埋标本的回顾性研究也同样发现^[14],miRNA-30家族成员及miRNA-532-5p与HER-2的表达密切相关,但并无证据表明这些miRNAs能直接调节HER-2的表达。深入研究miRNA-30家族调节HER-2信号通路的分子机制具有重要的意义。

在HER-3 mRNA的3' UTR区存在miRNA-205的结合位点,miRNA-205能通过该位点直接调节HER-3的表达,并进而抑制AKT的活性,影响细胞

增殖^[15]。

3 miRNAs在乳腺癌中的作用

3.1 具有抑癌基因功能的miRNAs

在肿瘤组织和/或细胞系中,一些miRNAs的表达水平降低,其功能的丧失与肿瘤的发生、发展具有密切的关系,这些miRNAs在肿瘤的发生中行使抑制因子的功能。

如前所述的miRNA-205、miRNA-125a/miRNA-125b以及miRNA-145在乳腺癌(或乳腺癌细胞系)中均表达降低,miRNA-145通过作用于RTNK进而抑制乳腺癌的生长。RTKN基因编码的蛋白能与Rho相互作用,而Rho参与多种重要的细胞进程,包括胞质分裂、转录、细胞增殖以及转化。目前发现并确定的miRNA-145下游靶基因还包括Myc和胰岛素受体底物-1(IRS-1),二者均参与对细胞增殖的调节。miRNA-205的下游靶基因之一是参与血管生成调节的一个重要因子VEGF-A^[16]。

肿瘤是一种细胞周期性疾病,细胞周期的调控是Cyclin、CDK等多种调节因素相互作用的结果,任何一种调节因素的失调都必将影响细胞周期的正常运行。乳腺癌中miRNA-17-5p的表达是降低的,这种miRNAs除了具有如前所述的影响ER的功能外,miRNA-17-5p/miRNA-20a还能通过Cyclin D1影响细胞的增殖。另外,目前还发现其能抑制胰岛素样生长因子1介导的细胞锚定非依赖性生长。miRNA-17-5p表达缺失对于肿瘤细胞的相对无限增殖具有促进作用。

miRNA-34家族成员也被认为起到抑癌基因的作用,其下游靶基因包括Cyclin D1、Cyclin E2、CDK4及CDK6等,这些均是细胞周期调节中的重要因子^[17]。此外,miRNA-34的下游靶基因还包括Fra-1、Myc、SIRT1、Notch1及细胞凋亡调节因子Bel-2等^[18]。Notch1是跨膜蛋白受体,细胞通过其进行沟通来调控细胞命运和生长,miRNA-34可以通过对Notch1的调节来影响乳腺癌细胞对阿霉素的敏感性。

3.2 具有癌基因功能的miRNAs

在乳腺癌的发生发展过程中,一些miRNAs的表达常升高,这些miRNAs的调控基因涉及肿瘤细胞的凋亡、增殖及转移等。目前比较明确的有miRNA-21、miRNA-27a、miRNA-155、miRNA-10b、miRNA-373以及miRNA-520c等。

已鉴定的miRNA-21靶基因包括PTEN、Pcd4、TPM1、maspin等。其中PTEN通过调节AKT/PKB信号通路参与肿瘤的发生发展;凋亡因子4(Pcd4)为致瘤性转化抑制因子,被认为参与了凋亡的调节;TPM1(tumor suppressor tropomyosin 1)是一种高度保

守且分布广泛的 actin 结合蛋白;maspin 而则被认为能抑制肿瘤的生长、侵袭及转移。这些基因的功能均与肿瘤的发生、发展密切相关,miRNA-21 的表达失调也与乳腺癌的侵袭、转移密切相关。

miRNA-27a 调节一种被称为 ZBTB10 的锌指蛋白基因。目前认为该基因产物是特异蛋白的抑制因素,乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 转染 ZBTB10 反义寡聚核苷酸后,检测到 VEGF、VEGFR1 以及 survivin 的表达水平降低;另外 miRNA-27a 还调节 Myt-1, Myt-1 通过磷酸化 Cdc2 使之失活而参与细胞 G₂/M 期转换。

miRNA-155 在乳腺癌中的表达明显升高,降低 miRNA-155 的表达能抑制 TGF- β 诱导的 EMT 过程并阻断细胞间的紧密连接^[19],而在向细胞内转入缺乏 3' UTR 的 RhoA 后,可在很大程度上逆转 miRNA-155 以及 TGF- β 引起的表型变化。因此认为,miRNA-155 在乳腺癌中促进侵袭的功能可能是通过作用于 RhoA 实现的。miRNA-155 的另一个下游靶基因是一个调节细胞凋亡的重要因子 FOXO3a^[20],被认为具有触发细胞凋亡的功能。此外,miRNA-155 也能作用于 TP53INP1 (tumor protein p53 inducible nuclear protein 1),后者能与 p53 相互作用调节其转录活性,TP53INP1 的过表达能引起细胞周期阻滞及凋亡等,并且,TP53INP1 也能通过非 p53 依赖性途径调节细胞周期及凋亡。

4 miRNAs 与乳腺癌转移及治疗

4.1 miRNAs 与乳腺癌转移

转移是恶性肿瘤的一个重要特征,也是导致治疗失败、患者死亡的一个重要因素。

miRNA-10b 在浸润性乳腺癌中表达增高,在非侵袭性乳腺癌中过表达 miRNA-10b 能引起细胞出现侵袭及转移表型。转录因子 Twist 能结合 miRNA-10b 启动子区域并促进其表达,并结合到 HOXD10 mRNA 的 3' UTR 区域抑制其翻译,进而导致 RHOC 的表达增强。RHOC 是一种小分子 GTP 酶,能促进胞质骨架蛋白 actin 重组并调节细胞形态、黏附以及迁移。在小鼠模型实验中,采用化学合成的抗 miRNA-10b 寡聚核苷酸能明显抑制乳腺癌细胞的肺转移能力。

miRNA-31 在非转移性乳腺癌细胞中的表达略低于正常乳腺细胞,而在转移性乳腺癌细胞中的表达则明显降低,与乳腺癌转移呈负相关^[21]。miRNA-31 的下游靶基因包括 RhoA、MMP16 等均与恶性肿瘤的转移相关,在 SUM-159 细胞中过表达 miRNA-31 能明显抑制其转移能力,临床资料研究也同样显示 miRNA-31 与乳腺癌转移密切相关^[22]。

CD44 分子是存在于细胞表面的基质透明质酸受

体,miRNA-373 以及 miRNA-520c 均能结合于 CD44 mRNA,在 MCF-7 细胞中过表达 miRNA-373 和/或 miRNA-520c 能使细胞产生高侵袭转移表型。组织微环境对肿瘤的转移具有显著的影响,缺氧环境能明显诱导 miRNA-373 和 miRNA-210 的表达,降低 miRNA-373 和 miRNA-210 的表达能明显抑制缺氧所导致的肿瘤转移。

在具有高度转移能力的 MDA-MB-231 细胞中降低 miRNA-21 的表达能明显抑制该细胞系的侵袭能力,小鼠模型体内实验中降低 miRNA-21 的表达能明显降低 MDA-MB-231 细胞的肺转移能力。基质金属蛋白酶 3 组织抑制因子也是 miRNA-21 的下游靶基因之一,miRNA-21 对转移的促进作用部分依赖于对细胞外基质的降解作用。在 HER-2 高表达的乳腺癌中,很可能通过 MAPK 信号通路促进了 miRNA-21 的表达。此外,TGF- β 也能诱导 miRNA-21 的高表达。乳腺癌组织标本中也同样证实了 miRNA-21 的高表达与淋巴结转移密切相关^[23]。

Tavazoie 等^[24]研究发现 miRNA-335、miRNA-126 在乳腺癌转移病灶中表达降低,这 2 种 miRNAs 表达的降低与患者的不良预后密切相关,且在小鼠动物模型实验中过表达 miRNA-335 和 miRNA-126 能明显减少转移病灶的数量。SOX4 和细胞黏合素 C (tenascin C) 均是 miRNA-335 的下游靶基因,因 SOX4 广泛涉及 Wnt、TGF- β 、Notch、Hedgehog 信号通路,因此 miRNA-335 也就与这些信号通路有了交叉对话,这些信号通路均与肿瘤的转移密切相关。细胞黏合素 C 是一种细胞外基质蛋白,主要功能是加强结缔组织、调节细胞形态。miRNA-335 表达的降低会导致微环境中黏合素 C 的表达增加,从而促进细胞外基质重构,参与肿瘤的转移过程^[25]。配体信号 (CrK) 蛋白,参与了黏着斑的形成和细胞的迁移过程,miRNA-126 能直接调节 CrK 的表达。

Foekens 等^[26]在 185 个 ER 阳性和 114 个 ER 阴性原发性乳腺癌组织标本中,检测分析了 249 种成熟 miRNAs 转录本的表达情况,发现 4 种 miRNAs (miRNA-7、miRNA-128a、miRNA-210 及 miRNA-516-3p) 与 ER 阳性的乳腺癌淋巴结转移密切相关。此外,miRNA-30a/e、miRNA-125b、miRNA-141、miRNA-200b/c 及 miRNA-205 也与乳腺癌的转移有密切关系。

上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。此过程中,细胞黏附分子 (如 E-钙黏蛋白) 表达减少、上皮细胞失去了细胞极性、失去与基底膜的连接等是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过

程。miRNA-9、miRNA-200家族及miRNA-205均能调节E-钙黏蛋白的表达从而参与乳腺癌的侵袭转移。其中,miRNA-9的转录促进因子之一是Myc蛋白,Myc基因家族及其产物可促进细胞增殖、去分化和转移等,该基因在乳腺癌中常有扩增现象。miRNA-145的靶基因包括IRS-1、mucin 1以及c-Myc等。介于c-Myc对miRNA-9的转录作用,miRNA-145与miRNA-9之间可以形成一个级联,共同促进肿瘤细胞的转移。mucin 1在上皮更新与分化,维持上皮完整性等方面均起到重要的作用,miRNA-145通过对mucin 1的调节参与了EMT及MET过程的调节。

肿瘤转移是一个动态的过程。理论上来说,在肿瘤转移的不同阶段,miRNAs的表达也应该是动态的,然而这方面的报道并不多见。Let-7在哺乳动物胚胎发育的晚期开始表达,其下游靶基因涉及细胞周期调控及细胞增殖等,其家族成员多与乳腺癌的临床病理特征相关,其中Let-7f-1、Let-7a-3及Let-7a-2与乳腺癌的淋巴结转移相关,在肿瘤形成的早期,Let-7的表达即下降。miRNA-200家族参与了EMT/MET过程,其下游靶基因ZEB1/ZEB2属于转录抑制因子,参与上皮细胞极性的调节。当肿瘤细胞获得侵袭特征时,miRNA-200的表达降低,而当肿瘤细胞到达转移病灶,表现出MET过程时则表达上升。在肿瘤转移的动态过程中,miRNA-200b表达下降会导致细胞从原发病灶脱落,这种脱落使得细胞失去了细胞外基质的支撑,处于失巢状态,而失巢状态又将使miRNA-200b表达进一步降低,并使得肿瘤细胞获得抵抗失巢凋亡的能力^[27]。

4.2 miRNAs与乳腺癌治疗

4.2.1 miRNAs与乳腺癌的化疗

乳腺癌的临床治疗中,常采用的化疗药物为顺铂、紫杉醇、多柔比星等。一些miRNAs的表达异常与乳腺癌细胞对化疗药物的敏感性密切相关。

顺铂耐药性的MCF-7细胞中miRNA-146a、miRNA-10a、miRNA-221/222、miRNA-345、miRNA-200b以及miRNA-200c的表达明显异常,而多药耐药基因MDR是miRNA-345和miRNA-7的靶基因。这些miRNAs在乳腺癌细胞中产生顺铂耐药性,对于是否采用顺铂治疗或采用顺铂联合用药治疗具有重要的参考价值。

多柔比星耐药性产生的原因之一是多柔比星聚集于胞浆内而不进入胞核,导致多药耐药蛋白和P-糖蛋白表达的增加。在多柔比星耐药的乳腺癌细胞中发现miRNA-298表达下降,并与P-糖蛋白表达的增加密切相关。过表达miRNA-298能使得胞核内多柔比星的聚集量明显增加,显著促进乳腺癌细胞对

多柔比星的敏感性^[28]。

紫杉醇耐药与miRNA-34a、miRNA-141的表达上升及miRNA-7、miRNA-16、miRNA-30a、miRNA-125a-5p及miRNA-126的表达下降密切相关。另一方面,Bcl-2和Cyclin D1在紫杉醇耐药的细胞中表达也明显下降,而Bcl-2和Cyclin D1均是miRNA-34a的下游靶基因。降低miRNA-34a的表达能显著改变紫杉醇耐药MCF-7细胞对药物的敏感性;反之,过表达miRNA-34a则能增加紫杉醇敏感的MCF-7细胞对药物的耐药。miRNA-125b通过对Bak1的直接调节影响细胞对紫杉醇的敏感性。高表达miRNA-125b的乳腺癌细胞能明显降低紫杉醇诱导的细胞毒性和凋亡的发生^[29]。

Lin28能阻断Let-7的成熟过程。转染Lin28能明显抑制紫杉醇诱导的细胞凋亡,该过程中Let-7a起到了重要的作用,化疗前检测Let-7a的表达可能对是否采用紫杉醇治疗有借鉴意义。有意思的是,研究发现Lin28也能通过对Caspase、Let-7的作用间接影响乳腺癌细胞对放疗的敏感性^[30-31]。因此,在化疗前检测Let-7的表达对于化疗药物的选择、判断是否采用放疗或者患者是否适用于放疗具有借鉴意义。

4.2.2 miRNAs与乳腺癌的内分泌治疗

乳腺癌内分泌治疗对激素依赖性复发转移性乳腺癌以及乳腺癌术后辅助治疗起到非常重要的作用。目前主要通过测定肿瘤组织中ER、PR的表达来预测内分泌治疗的疗效。如前所述,多种miRNAs参与了对ER、PR表达的调节,这些miRNAs的表达异常对于是否采用内分泌治疗、判断疗效具有重要的借鉴价值。miRNAs的表达对于内分泌治疗中药物的选择同样具有借鉴参考意义。

氟维司群常用于绝经后、ER阳性的经抗雌激素治疗后病情仍恶化的乳腺癌患者。在具有氟维司群耐药的MCF-7细胞中鉴定出17种miRNAs表达下调。这些miRNAs的表达异常与乳腺癌细胞的氟维司群耐药密切相关。

miRNA-342在具有他莫昔芬耐药的MCF-7细胞中表达明显下降,恢复miRNA-342的表达则能明显促进乳腺癌细胞对他莫昔芬的敏感性,而高表达miRNA-221/222能明显降低MCF-7细胞对他莫昔芬的敏感性。p27kip1是miRNA-221/222的下游靶基因之一,过表达p27kip1能抑制miRNA-221/222表达上升所引起的他莫昔芬耐药。此外,miRNA-30c也能作为判断他莫昔芬疗效的一个独立指标^[13,32]。

恩替诺特与依西美坦联合用于绝经后雌激素受体阳性且非甾体芳香酶抑制剂(NSAIs)耐药的乳腺

癌患者时,可延长其无进展生存期与总生存期。研究表明,恩替诺特能诱导HER-2高表达的乳腺癌细胞发生凋亡,恩替诺特的这种作用部分是通过诱导miRNA-125a、miRNA-125b以及miRNA-205的表达来实现的。因此,理论上来说,在采用恩替诺特进行治疗后,检测这3种miRNAs的表达,可预测药物的疗效^[33]。

4.2.3 miRNAs与乳腺癌的分子靶向治疗 分子靶向治疗就是将与肿瘤的发生、发展密切相关的特异性物质作为靶点,以对肿瘤细胞有选择性亲和作用的物质为载体,将药物定向作用于肿瘤组织。赫赛汀是乳腺癌分子靶向治疗中常见的药物,选择性地通过作用于HER-2的细胞外部位发挥其治疗作用。Jung等^[34]发现,血浆miRNA-210的表达水平与乳腺癌患者对赫赛汀的敏感性密切相关。然而,miRNA-210是否参与以及以何种方式参与了HER-2信号通路的调节目前尚未见报道。

Le等^[35]在采用赫赛汀处理SKBr3及BT474细胞时发现,miRNA-194的表达在2种细胞中均出现表达上升的现象。miRNA-194能直接调节细胞骨架蛋白Talin2的表达,而赫赛汀对细胞的作用部分依赖于其对Talin2蛋白表达的下调作用。深入研究赫赛汀上调miRNA-194的机制可能对于寻找用于HER-2表达阴性的乳腺癌的治疗靶点具有重要的参考意义。

如前所述,miRNA-205能直接调节HER-3受体的表达,在SKBr3细胞中导入miRNA-205能抑制细胞的克隆形成能力并增强细胞对酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼的敏感性。

乳腺癌的临床治疗是综合治疗,在制定治疗方案时检测一些miRNAs的表达情况,对于选择治疗方案及药物的配伍具有重要的意义。

5 展望

目前肿瘤的药物治疗正处于从单纯细胞毒性攻击到分子靶向性调节的过渡时期,分子靶向治疗是一项很有希望的治疗手段,寻找新的靶点也正成为目前研究的热点。miRNAs与乳腺癌发生、发展、侵袭、转移以及耐药的关系正逐渐被人们所认识,肿瘤发生的复杂性、大多数实体肿瘤的多靶点、多环节调控过程的特点以及miRNAs作用的广泛性都使之在分子靶标的寻找中成为焦点。

参考文献

- 1 Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing[J]. *Cell*, 2008, 132(1):9-14.
- 2 Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16):7065-7070.
- 3 Blenkinsop C, Goldstein LD, Thorne NP, et al. MicroRNA expres-

sion profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype[J]. *Genome Biol*, 2007, 8(10):R214.

- 4 Pinto R, Pilato B, Ottini L, et al. Different methylation and microRNA expression pattern in male and female familial breast cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(6):1264-1269.
- 5 Li Q, Tainsky MA. Higher miRNA tolerance in immortal Li-Fraumeni fibroblasts with abrogated interferon signaling pathway[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(1):255-265.
- 6 Catucci I, Yang R, Verderio P, et al. Evaluation of SNPs in miR-146a, miR196a2 and miR-499 as low-penetrance alleles in German and Italian familial breast cancer cases[J]. *Hum Mutat*, 2010, 31(1):E1052-1057.
- 7 Lowery AJ, Miller N, Devaney A, et al. MicroRNA signatures predict oestrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu receptor status in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(3):R27.
- 8 Adams BD, Furneaux H, White BA. The micro-ribonucleic acid (miRNA) miR-206 targets the human estrogen receptor-alpha (ERalpha) and represses ERalpha messenger RNA and protein expression in breast cancer cell lines[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(5):1132-1147.
- 9 Acunzo M, Visone R, Romano G, et al. miR-130a targets MET and induces TRAIL-sensitivity in NSCLC by downregulating miR-221 and 222[J]. *Oncogene*, 2012, 31(5):634-642.
- 10 Tsuchiya Y, Nakajima M, Takagi S, et al. MicroRNA regulates the expression of human cytochrome P450 1B1[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(18):9090-9098.
- 11 Al-Nakhle H, Burns PA, Cummings M, et al. Estrogen receptor (beta)1 expression is regulated by miR-92 in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(11):4778-4784.
- 12 Lu Z, Ye Y, Jiao D, et al. miR-155 and miR-31 are differentially expressed in breast cancer patients and are correlated with the estrogen receptor and progesterone receptor status[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(5):1027-1032.
- 13 Rodríguez-González FG, Sieuwerts AM, Smid M, et al. MicroRNA-30c expression level is an independent predictor of clinical benefit of endocrine therapy in advanced estrogen receptor positive breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 127(1):43-51.
- 14 Lee H, Park CS, Deftereos G, et al. MicroRNA expression in ovarian carcinoma and its correlation with clinicopathological features[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10:174.
- 15 Iorio MV, Casalini P, Piovon C, et al. microRNA-205 regulates HER3 in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(6):2195-2200.
- 16 Wu H, Zhu S, Mo YY. Suppression of cell growth and invasion by miR-205 in breast cancer[J]. *Cell Res*, 2009, 19(4):439-448.
- 17 Lee YM, Lee JY, Ho CC, et al. miRNA-34b as a tumor suppressor in estrogen-dependent growth of breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6):R116.
- 18 Yang S, Li Y, Gao J, et al. MicroRNA-34 suppresses breast cancer invasion and metastasis by directly targeting Fra-1[J]. *Oncogene*, 2013, 32(36):4294-4303.
- 19 Kong W, Yang H, He L, et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(22):6773-6784.

- 20 Kong W, He L, Coppola M, et al. MicroRNA-155 regulates cell survival, growth, and chemosensitivity by targeting FOXO3a in breast cancer[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(23):17869-17879.
- 21 Ma L, Reinhardt F, Pan E, et al. Therapeutic silencing of miR-10b inhibits metastasis in a mouse mammary tumor model[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(4):341-347.
- 22 Valastyan S, Reinhardt F, Benaich N, et al. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis[J]. *Cell*, 2009, 137(6):1032-1046.
- 23 Yan LX, Huang XF, Shao Q, et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis[J]. *RNA*, 2008, 14(11):2348-2360.
- 24 Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T, et al. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2008, 451(7175):147-152.
- 25 Scharer CD, McCabe CD, Ali-Seyed M, et al. Genome-wide promoter analysis of the SOX4 transcriptional network in prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(2):709-717.
- 26 Foekens JA, Sieuwerts AM, Smid M, et al. Four miRNAs associated with aggressiveness of lymph node-negative, estrogen receptor-positive human breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(35):13021-13026.
- 27 Zhang X, Zhang B, Gao J, et al. Regulation of the MicroRNA 200b (miRNA-200b) by transcriptional regulators PEA3 and ELK-1 protein affects expression of Pin1 protein to control anoikis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(45):32742-32752.
- 28 Bao L, Hazari S, Mehra S, et al. Increased expression of P-glycoprotein and doxorubicin chemoresistance of metastatic breast cancer is regulated by miR-298[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(6):2490-2503.
- 29 Zhou M, Liu Z, Zhao Y, et al. MicroRNA-125b confers the resistance of breast cancer cells to paclitaxel through suppression of pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 (Bak1) expression[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(28):21496-21507.
- 30 Lv K, Liu L, Wang L, et al. Lin28 mediates paclitaxel resistance by modulating p21, Rb and Let-7a miRNA in breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e40008.
- 31 Wang L, Yuan C, Lv K, et al. Lin28 mediates radiation resistance of breast cancer cells via regulation of caspase, H2A.X and Let-7 signaling[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e67373.
- 32 Citlely DM, Das PM, Spoelstra NS, et al. Downregulation of miR-342 is associated with tamoxifen resistant breast tumors[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:317.
- 33 Wang S, Huang J, Lyu H, et al. Functional cooperation of miR-125a, miR-125b, and miR-205 in entinostat-induced downregulation of erbB2/erbB3 and apoptosis in breast cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4:e556.
- 34 Jung EJ, Santarpia L, Kim J, et al. Plasma microRNA 210 levels correlate with sensitivity to trastuzumab and tumor presence in breast cancer patients[J]. *Cancer*, 2012, 118(10):2603-2614.
- 35 Le XF, Almeida MI, Mao W, et al. Modulation of MicroRNA-194 and cell migration by HER2-targeting trastuzumab in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e41170.

(2013-11-27 收稿)

(2013-12-09 修回)

(本文编辑:张俣)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2014年《中国肿瘤临床》征订启事

《中国肿瘤临床》为中国科协主管、中国抗癌协会主办、国内外公开发行的肿瘤学专业学术期刊。秉承“引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用”的办刊宗旨,快速报道国内外肿瘤学领域优秀科研成果和临床诊疗经验,促进国内外肿瘤学领域学术交流,为肿瘤医学事业发展而服务。主要栏目:基础研究、临床研究与应用、特约综述、国家自然科学基金研究进展、综述等。被 Chemical Abstracts(CA)、Biological Abstracts(BA)、《中国科学引文索引》、《中文核心期刊要目总览》等收录。

《中国肿瘤临床》为半月刊,全年出版24期,每月15日和30日出版,国内外公开发行。国内定价16.8元/册。国内刊号:CN12-1099/R,国际刊号:ISSN 1000-8179,邮发代号:6-18,国外代号:M6690。全国各地邮局订购,也可向编辑部直接邮购。

编辑部地址:天津市河西区体院北环湖西路肿瘤医院C楼3层 邮编:300060

电话/传真:022-23527053

网址: <http://www.cjco.cn>

邮箱: cjcotj@sina.com cjco@cjco.cn

《中国肿瘤临床》编辑部