

# 非编码RNA与乳腺癌的研究进展

卢山 龚朝辉 王琳 徐进\* 季林丹\*

(宁波大学医学院, 宁波 315211)

**摘要** 乳腺癌是女性中最常见的和死亡率最高的肿瘤, 生殖因素、激素水平、药物滥用和酗酒等构成了乳腺癌的危险因素。最近, 大量研究发现, 非编码RNA表达水平的改变与乳腺癌的发生、发展、诊断、治疗和预后密切相关。该文就非编码RNA与乳腺癌的关系及相关机理进行综述, 有助于读者了解非编码RNA在乳腺癌发病过程中的重要性, 为乳腺癌的综合防治提供线索。

**关键词** 非编码RNA; 乳腺癌; miRNA

## Non-coding RNA and Breast Cancer

Lu Shan, Gong Zhaohui, Wang Lin, Xu Jin\*, Ji Lindan\*

(Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China)

**Abstract** Breast cancer is one of the most common cancers and causes the highest mortality in women. Reproduction, hormone level, drug and alcohol abuse are the main risk factors for breast cancer. A large number of recent studies find that the expression level of non-coding RNA are associated with the development, diagnosis, treatment and prognosis of breast cancer. To help the readers understand the importance of non-coding RNA in the pathology of breast cancer, this review summarize current state of knowledge about the association between non-coding RNA and breast cancer, and the underlying mechanisms.

**Key words** non-coding RNA; breast cancer; miRNA

### 1 乳腺癌概述

乳腺癌(esophageal cancer)系指起源于乳腺组织的一种肿瘤, 大多数起源于运输乳汁的乳管内层细胞或者生成乳汁的小叶, 前者称为导管癌, 后者称为小叶癌。乳腺癌可见于人类及其他哺乳类动物, 大多数病例发生在女性, 仅极少数男性也会罹患乳腺癌, 女性的发病率约为男性的100倍以上<sup>[1]</sup>。乳腺癌是全球女性中最常见的和死亡率最高的肿瘤, 在2008年, 大约有1 380 000新发病例(约占当年女性全部新发肿瘤病例的23%)和458 400死亡病例(约占当年女性全部肿瘤死亡病例的14%)<sup>[2]</sup>。总体而言, 西

欧和北欧、澳大利亚/新西兰和北美地区的乳腺癌发病率较高, 南美、加勒比海岸和北非地区的发病率居中, 撒哈拉以南非洲和亚洲地区的发病率较低(图1)。不同国家/地区之间发病率的变异主要是由生殖、激素和早期医学筛查等影响因素的差异引起的<sup>[3]</sup>。增加乳腺癌罹患风险的生殖因素主要包括较长的月经史、未产妇、绝经后激素替代治疗或使用口服避孕药、首胎生产年龄延迟等<sup>[4-5]</sup>。饮酒过量也可能增加乳腺癌的罹患风险<sup>[6-7]</sup>。

在中国人群中, 乳腺癌也是女性中最常见的恶性肿瘤, 并且发病率呈逐年上升趋势。中国女性乳

收稿日期: 2013-01-15 接受日期: 2013-02-26

国家自然科学基金(批准号: 30901216)、浙江省教育厅科研基金(批准号: Y201224146)和宁波市科技创新团队(批准号: 2011B82014)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0574-87609603, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn; Tel: 0574-87609951, E-mail: jilindan@nbu.edu.cn

Received: January 15, 2013 Accepted: February 26, 2013

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.30901216), the Science and Research Foundation of Zhejiang Provincial Education Department (Grant No.Y201224146) and the Scientific Innovation Team Project of Ningbo (Grant No.2011B82014)

\*Corresponding author. Tel: +86-574-87609603, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn; Tel: +86-574-87609951, E-mail: jilindan@nbu.edu.cn

网络出版时间: 2013-05-16 15:28 URL: http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130516.1528.001.html

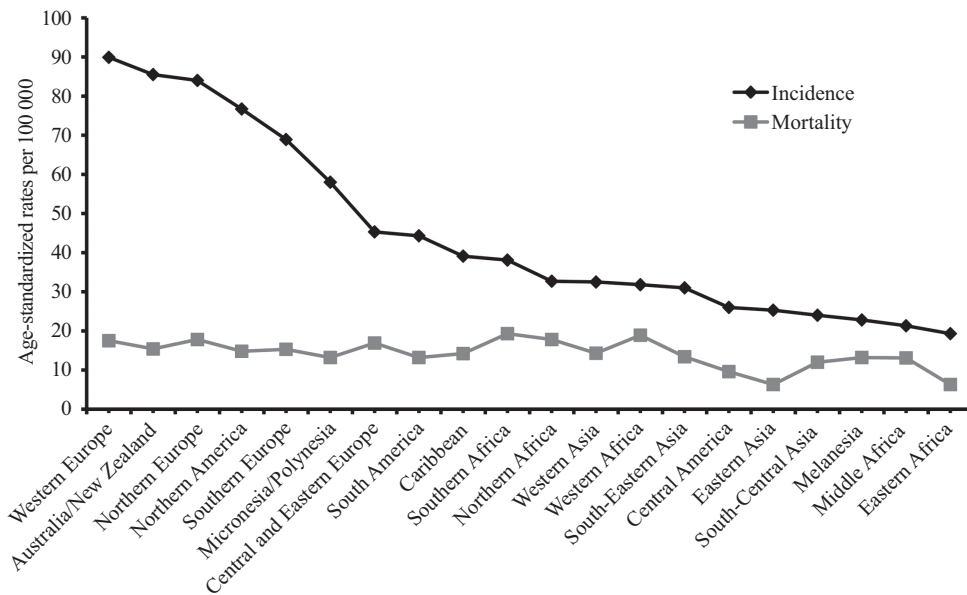


图1 不同地区乳腺癌年龄标准化发病率和病死率(根据参考文献[2]数据绘制)

Fig.1 Age-standardized breast cancer incidence and mortality rates by world area(data from reference [2])

腺癌的高发年龄段为44~64岁,尤其是44~54岁之间。从2000年到2005年,女性中的乳腺癌每年新增病例增加了38.5%。乳腺癌的发生率和病死率在所有年龄段均升高,但在45~64岁这个年龄段最为显著<sup>[8]</sup>。在过去的几十年里,由于计划生育政策的实行导致的生育模式改变<sup>[9]</sup>(平均生育率由1970年的5.9胎降到1979年的2.9胎及2004年的1.7胎)和生活方式改变(如体重增加、饮酒和激素替代疗法的使用等),中国的乳腺癌发病率正逐年增加,这种趋势在北京、上海等发达地区更为明显<sup>[10-11]</sup>。

## 2 非编码RNA与乳腺癌的发生、发展

自从2005年乳腺癌中存在miRNA失调的首次报道<sup>[12]</sup>后,目前已有许多研究miRNA在乳腺癌中的表达水平变化及其在肿瘤发生、发展过程中的作用的报道。Blenkiron等<sup>[13]</sup>提出不同类型乳腺癌如基底细胞样乳腺癌和管腔样乳腺癌的miRNA存在差异表达,并且肿瘤在不同的分化程度、阶段以及雌激素受体情况下miRNA的表达谱也会存在差异。肿瘤的发生很可能是由于抑癌miRNA的表达下调和/或致癌miRNA的表达上调引起的。目前,miRNA表达谱研究已经鉴定了许多在乳腺癌中异常表达的miRNA(表1)。

miRNA的类型和表达水平变化与乳腺癌的发生密切相关。Iorio等<sup>[12]</sup>首次应用芯片分析了乳腺

癌与正常乳腺组织中的miRNA表达谱,发现乳腺癌中miR-10b、miR-125b和miR-145表达下调,而miR-21和miR-155的表达显著上调,提示两组miRNA可能分别具有抑癌和致癌作用。Sempere等<sup>[14]</sup>分析了一系列广泛用于研究的乳腺癌细胞系以及正常和癌变乳腺组织样本中7种miRNA的表达情况,结果发现,miR-145和miR-205的表达仅限于正常肌上皮细胞,而在匹配的肿瘤组织中表达下降或缺失。相反,let-7a、miR-21、miR-141和miR-214在正常管腔上皮细胞内均呈现不同水平的表达,但miR-21在恶性肿瘤细胞中高表达而let-7a则表达降低。Yan等<sup>[15]</sup>分析了原发性乳腺癌和癌旁组织中435个miRNA的表达情况,发现miR-21、miR-365、miR-181b、let-7f、miR-155、miR-29b、miR-181d、miR-98和miR-29c等9个miRNA在乳腺癌中表达升高,而miR-497、miR-31、miR-355、miR-320、miR-140、miR-127和miR-30a-3p等7个miRNA的表达显著下调。

随后, Bockmeyer等<sup>[16]</sup>系统地分析了正常基底细胞样和管腔样乳腺上皮细胞, Luminal A型、Luminal B型和三阴性乳腺癌以及乳房恶性肌上皮瘤中664个miRNA的表达情况。结果发现, let-7c、miR-125b、miR-126、miR-127-3p、miR-143、miR-145、miR-146b-5p和miR-199a-3p等8种miRNA在正常基底细胞样乳腺上皮中高表达,其表达水平大约比管腔样乳腺上皮细胞高4~1 000倍;而这8种

表1 乳腺癌中异常表达的miRNA  
Table 1 Abnormal miRNA expression profile in breast cancer

miRNA MicroRNA	表达变化 Expression profile	检查样本 Sample	参考文献 Reference
miR-10b, miR-125b and miR-145	↓	Breast cancer	[12]
miR-21 and miR-155	↑	Breast cancer	[12]
miR-145 and miR-205	↓ / -*	Tumor specimens	[14]
miR-21	↑	Malignant cells	[14]
let-7a	↓	Malignant cells	[14]
miR-21, miR-365, miR-181b, let-7f, miR-155, miR-29b, miR-181d, miR-98 and miR-29c	↑	Primary breast cancer	[15]
miR-497, miR-31, miR-355, miR-320, miR-140, miR-127 and miR-30a-3p	↓	Primary breast cancer	[15]
let-7c, miR-125b, miR-126, miR-127-3p, miR-143, miR-145, miR-146b-5p and miR-199a-3p	↑	Malignant myoepithelioma	[16]
miR-200c and miR-429	↑	Luminal and basal type of breast cancer	[16]
let-7d, miR-210 and miR-221	↓	In situ ductal carcinoma	[17]
let-7d, miR-210 and miR-221	↑	Invasive ductal carcinoma	[17]
let-7	↓	Tumor-initiating cells	[18]
miR-31	↓	Invasion metastasis	[21]
miR-126	↓	Invasion metastasis	[22]
miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141, miR-429 and miR-205	↓	Epithelial to mesenchymal transition	[23]
miR-373 and miR-520c	↑	Invasion metastasis	[25]

\*: 完全缺如。

\*: completely eliminated.

miRNA在恶性肌上皮瘤中也均高表达。miR-200家族的2个成员(miR-200c和miR-429)在正常管腔细胞中高表达,并在管腔样和基底细胞样乳腺癌中高表达。因此,从miRNA表达谱上来看,恶性肌上皮瘤与正常基底细胞样上皮细胞相似,而所谓的基底细胞样乳腺癌的表达谱更接近于正常管腔样上皮细胞。Volinia等<sup>[17]</sup>研究了浸润性导管癌、导管原位癌和正常乳腺组织的miRNA的表达谱,发现9个miRNA可以区分浸润性和原位导管癌,其中let-7d、miR-210和miR-221在原位癌中表达下调而在浸润性癌肿表达上调。在原位癌中,miR-210靶向激活BRCA1、FANCD、FANCF、PARP1、E-cadherin和Rb1,而这6个蛋白在浸润癌肿被靶向抑制。上述研究为不同miRNA在不同类型乳腺上皮细胞的癌变过程中的作用研究奠定了基础。

乳腺癌也可起源于罕见的能自我更新的肿瘤起始细胞(tumor-initiating cell, T-IC)。但是, T-IC是如何进行自我更新、保持多向分化能力和致瘤性尚未研究清楚。在比较了乳腺肿瘤起始细胞和非起始细胞的多能分化细胞和终末分化细胞的miRNA表

达谱之后,发现T-IC中let-7 miRNA显著减少,随着分化程度的增加其表达升高。在T-IC中通过慢病毒转染let-7可以促进细胞的终末分化。Let-7 miRNA很可能通过靶向抑制多个基因来调控T-IC的干细胞样特征<sup>[18]</sup>。Let-7 miRNA最初发现于秀丽线虫,调节增殖和分化,序列和功能高度保守<sup>[19]</sup>。近年来,let-7 miRNA成为了研究最为广泛的miRNA家族之一。研究表明, RNA联结蛋白Lin28A和Lin28B是let-7 miRNA生物合成中的重要转录后抑制子。人类乳腺癌肿瘤样品中大多数肿瘤均独特地仅表达Lin28A或Lin28B: Lin28A主要表达在HER2过表达的乳腺癌细胞中, Lin28B特征性地表达于三阴乳腺癌中。Piskounova等<sup>[20]</sup>证实了Lin28A和Lin28B是以不同的机制阻断Let-7生物合成的: Lin28A主要通过募集TUTase(Zcchc11/TUT4)至let-7前体介导末端尿苷化,从而阻断细胞中Dicer的处理过程和let-7的成熟;而Lin28B则是在细胞核中以Zcchc11非依赖性机制阻断let-7加工的。研究数据表明,在Lin28A表达肿瘤缺失Zcchc11时才能显著抑制人类癌细胞的致瘤性和转移潜能。

miRNA也与乳腺癌的侵袭和转移密切相关。miR-31通过靶向抑制*RHOA*和*WAVE3*等促转移基因的表达而抑制乳腺癌的侵袭和转移<sup>[21]</sup>。如果miR-31的启动子发生甲基化,则这种转移抑制作用消失。miR-126通过靶向抑制*IGFBP2*、*PITPNC1*和*MERTK*等促血管生成基因的表达而抑制肿瘤细胞的血管内皮细胞募集、血管生成和肿瘤转移<sup>[22]</sup>。miRNA-200家族成员(miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141和miR-429)和miR-205在经历表皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的细胞中表达明显下调<sup>[23]</sup>。miR-200c可以通过靶向抑制ZEB1/ZEB2和E-cadherin等蛋白表达而抑制表皮-间充质转化(EMT)。此外,miR-200c还可以通过影响细胞骨架蛋白(FHOD1和PPM1F)的识别来调控细胞迁移、细胞伸长以及转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )介导的应力纤维的形成,从而与乳腺癌细胞的侵袭和转移相关<sup>[24]</sup>。miR-373和miR-520c也能促进肿瘤转移。在将miRNA表达文库转移进非侵袭性人乳腺癌细胞系并进行转移试验时,miR-373和miR-520c显示能显著刺激肿瘤细胞侵袭和转移。在乳腺癌的转移样本中,miR-373表达上调与CD44的表达水平负相关,提示miR-373促进肿瘤侵袭和转移的作用可能与调控CD44相关<sup>[25]</sup>。

此外,长非编码RNA(lncRNA)在乳腺癌的发生过程中也起着重要作用<sup>[26]</sup>。转录自失活的X染色体的顺式调控lncRNA *XIST*可能与遗传性的*BRCAl*缺陷性乳腺癌的发生相关<sup>[27-28]</sup>。反式调控lncRNA *HOTAIR*在乳腺癌中表达上调<sup>[29]</sup>。*HOTAIR*过表达可以辅助异常Polycomb抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)募集到其靶基因的基因组位置处表现抑制PRC2的靶基因,从而促进乳腺癌的侵袭。反式调控lncRNA *GAS5*可以诱导凋亡并抑制肿瘤细胞增殖,在乳腺癌细胞系以及人类乳腺癌组织中表达水平下降<sup>[30]</sup>。此外,类固醇激素受体RNA激活因子(the steroid receptor RNA activator, SRA)是一种能够激活人性激素受体<sup>[31]</sup>并与乳腺癌的发生密切相关的长非编码RNA<sup>[32]</sup>。

### 3 非编码RNA与乳腺癌的诊断

miRNA的类型和表达水平变化与乳腺癌的发生密切相关。在乳腺癌发生、发展过程中表达水平发生改变的miRNA均可作为其诊断的候选

标记<sup>[12,14-15]</sup>。此外,通过比较男性和女性乳腺癌的miRNA表达谱变化也发现了男性特异的miRNA表达特征性改变<sup>[33-34]</sup>。Schrauder等<sup>[35]</sup>系统比较了早期乳腺癌与正常对照的血液miRNA表达谱的差异,其中59个miRNA的表达水平存在差异(乳腺癌样本中13个miRNA表达显著上调,46个显著下调)。基于其中240个miRNA的径向基核函数支持向量机和10倍交叉验证结果提示评估预测的特异性为78.8%,灵敏度为92.5%,准确性为85.6%。因此,血液来源的miRNA可以作为乳腺癌早期诊断的新型标志物。

miRNA的类型和表达水平变化与乳腺癌的分子亚型也相关。不同学者发现不同亚型的乳腺癌细胞中的miRNA表达谱也存在差异。Bockmeyer等<sup>[16]</sup>发现,let-7c、miR-125b、miR-126、miR-127-3p、miR-143、miR-145、miR-146b-5p和miR-199a-3p等8种miRNA在恶性肌上皮瘤中高表达。miR-200家族的2个成员(miR-200c和miR-429)在管腔样和基底细胞样乳腺癌中高表达。Volinia等<sup>[17]</sup>发现,9个miRNA可以区分浸润性和原位导管癌,其中let-7d、miR-210和-221在原位癌中表达下调而在浸润性癌肿表达上调。

miRNA也与特定的乳腺癌临床病理因素如激素受体(ER、PR和HER2)的分布、肿瘤分期、血管浸润转移等密切相关<sup>[13]</sup>。在对多项miRNA的芯片数据进行meta分析后发现,ER<sup>+</sup>和ER<sup>-</sup>的乳腺癌细胞的miRNA存在稳定的差异表达,而在ER<sup>-</sup>乳腺癌中过表达的许多基因是多种人类癌症的恶性转化标志<sup>[36]</sup>。通过芯片分析和定量RT-PCR已经鉴定了相关的miRNA亚群以区分HER2<sup>+</sup>和HER2<sup>-</sup>、ER<sup>+</sup>和ER<sup>-</sup>以及ER $\alpha$ <sup>+</sup>和ER $\alpha$ <sup>-</sup>的乳腺癌。其中,miR-155在ER<sup>+</sup>和ER<sup>-</sup>的乳腺癌中存在显著的差异性表达<sup>[37]</sup>;miR-206在ER $\alpha$ <sup>+</sup>乳腺癌表达显著下降<sup>[38]</sup>,而ER $\alpha$  mRNA的3'-UTR区存在2个miR-206的结合位点<sup>[39]</sup>,即提示ER $\alpha$ 和miR-206之间可能存在负反馈调节。Yan等<sup>[15]</sup>研究了乳腺癌中435个miRNA与其临床病理特征的关联性,发现miR-21过表达与乳腺癌晚期、淋巴结转移以及不良预后等临床病理特征相关。而miR-7和miR-516-3p也与乳腺癌的病理分级、细胞周期失调密切相关,尤其是在ER $\alpha$ <sup>+</sup>的乳腺癌中<sup>[40-43]</sup>。

### 4 非编码RNA与乳腺癌的治疗

新辅助化疗在乳腺癌的治疗中应用越来越广。在阿霉素抗性的MCF-7/ADR乳腺癌细胞中,miR-



221的表达水平显著上调。miR-221的表达水平与肿瘤细胞的激素受体状态显著相关, miR-221表达水平高的患者倾向于无激素受体。因此血浆miR-221可以作为乳腺癌患者对新辅助治疗效应的一个预期因子<sup>[44]</sup>。

由于P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)等药物外向转运体过表达引起的多药物耐受(multidrug resistance, MDR)是限制乳腺癌化疗效果的一个主要问题。通过siRNA靶向抑制P-gp的表达可以提高抗癌药物的疗效。同时使用P-gp的siRNA靶向抑制可以极大地增强肿瘤细胞对阿霉素的摄取而显著提高阿霉素的抗癌效果<sup>[45]</sup>。miR-451和miR-298过表达也可以下调P-糖蛋白并提高转移性乳腺癌细胞对阿霉素(doxorubicin)化疗的敏感性<sup>[46-47]</sup>。在tamoxifen抗性的MCF-7乳腺癌细胞中, miR-221和miR-222的表达显著上调, 异位表达miR-221和miR-222也可以促使MCF-7亲代细胞对tamoxifen抵抗。因此, miR-221/miR-222表达水平可以用于预期乳腺癌患者对tamoxifen的化疗效果<sup>[48-49]</sup>。

乳腺癌干细胞(breast cancer stem cell, BCSC)是乳腺肿瘤的祖细胞, 相对普通癌细胞它们对化疗和放疗的抵抗力更强。因此, 通过诱导分化靶向治疗BCSC是乳腺癌治疗的一种极有效的策略。通过shRNA靶向抑制CD44的表达可以使BCSC分化, 其特性接近于普通癌细胞, 对化疗和放疗的敏感性提高<sup>[50]</sup>。

在乳腺癌的治疗过程中, 雌激素及受体状态也具有很大的影响。在雌激素应答的MCF-7乳腺癌细胞中, 雌二醇(E<sub>2</sub>)通过与雌激素受体ER $\alpha$ 结合, 抑制miR-16、miR-143和miR-203等miRNA的表达, 从而诱导bcl2、细胞周期蛋白D1(cyclin D1)和survivin蛋白等的表达促进肿瘤的进展<sup>[51]</sup>。在三阴性乳腺癌组织中, 上述三种miRNA高表达, 提示它们具有抑癌作用。因此, 可以通过siRNA靶向破坏ER $\alpha$ 受体或者使用雷洛昔芬等抗雌激素药物消除E<sub>2</sub>的作用进行抗癌治疗。此外, 定量RT-PCR分析提示, 乳腺癌中miR-206表达水平与ER $\alpha$ 的mRNA水平呈现显著的负相关, 这提示miR-206可以作为乳腺癌治疗中针对ER $\alpha$ 的内分泌治疗的新靶点<sup>[38-39]</sup>。

此外, 巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory, MIF)可以促进肿瘤细胞存活, 若肿瘤细胞内MIF蛋白水平升高, 则肿瘤侵袭性更强, 患者预后较差。其分子机制为肿瘤激活热休克蛋

白HSP90分子伴侣与MIF形成复合体可以防止MIF被降解。因此, 通过siRNA靶向抑制HSP90表达可以促使肿瘤细胞中的MIF降解, 改善患者的存活及预后<sup>[52]</sup>。在乳腺癌细胞系MDA-MB-231中, 通过shRNA靶向抑制骨桥蛋白(osteopontin, OPN)表达可以抑制乳腺癌细胞增殖并提高它们对阿霉素化疗的敏感性<sup>[53]</sup>。

DNA甲基化使得抑癌基因和miRNA的功能沉默在乳腺癌的发生中也起着作用。这种甲基化改变可以通过5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-aza-2'-deoxycytidine, DAC)等药物去甲基化逆转, 因此也代表着一种新的治疗策略<sup>[54]</sup>。在抗细胞凋亡的MCF-7TN-R乳腺癌细胞系中, 在组蛋白去乙酰化酶抑制剂曲古菌素A给药24小时后, 有22个miRNA表达显著上调以及10个miRNA表达显著下调, 使得肿瘤细胞的致癌性降低<sup>[55]</sup>。

## 5 非编码RNA与乳腺癌的预后

随着技术的发展, 包含人类已知miRNA的芯片分析可以应用于分析肿瘤的总miRNA表达谱, 因此, miRNA的表达特征在乳腺癌的预后判定中得到应用<sup>[17,56]</sup>。Foekens等<sup>[57]</sup>研究了185个ER<sup>+</sup>和114个ER<sup>-</sup>乳腺癌样品中的249个miRNA的表达情况与肿瘤转移及预后的关系。结果发现, 4个miRNA(miR-7、miR-128a、miR-210和miR-516-3p)与ER<sup>+</sup>的无淋巴结转移乳腺癌患者的肿瘤进展相关, 而miR-210与ER<sup>-</sup>且无淋巴结转移的以及三阴性乳腺癌患者的肿瘤进展相关。在另外一项研究了43对原发性乳腺癌及淋巴结转移样品中, 转移性癌细胞的miRNA表达特征谱包括miR-10b、miR-21、miR-30a、miR-30e、miR-125b、miR-141、miR-200b、miR-200c和miR-205等<sup>[58]</sup>。miR-205高表达者其预后相对较好<sup>[14]</sup>。最近的一项研究发现, 内皮细胞中的miR-132表达上调可以抑制内皮p120 RasGap的表达从而增强乳腺癌新生血管的生成<sup>[59]</sup>。

乳腺癌中miR-21高表达通常指示肿瘤晚期和进展、以及激素受体缺失等状态<sup>[60]</sup>。临床数据表明, miR-21高表达与淋巴结转移、肿瘤晚期以及患者生存期缩短密切相关<sup>[15]</sup>。miR-21与肿瘤进展的具体分子机制可能包括: (1)通过靶向抑制TPM1、PDCD4和maspin等抑癌基因, 这些基因的3'-UTR均含有miR-21的结合位点<sup>[61]</sup>。(2)通过靶向调节金属

蛋白酶3基因的表达<sup>[62]</sup>,金属蛋白酶-3可以水解细胞外基质。此外,某些癌基因促进乳腺癌侵袭和进展的作用是通过上调miR-21表达进行的,比如*Her2*<sup>[63]</sup>、*TGF-β*<sup>[60]</sup>等。

miR-335、miR-206和miR-126在部分高转移性的乳腺癌细胞系中表达下调<sup>[64]</sup>。在大多数原发性肿瘤复发的患者中,miR-126和miR-335表达缺失。miR-126或miR-335的表达缺失,则肿瘤易发生远处组织的转移性复发并且患者的生存情况相对较差。实验研究发现,miR-335可以通过靶向调节与转移相关的一组基因的表达来抑制肿瘤细胞侵袭和转移。这组基因的3'-UTR区存在miR-335的结合位点。体内实验也表明,如果恢复肿瘤细胞中miR-126的表达则可减少肿瘤细胞生长和增殖,恢复miR-335的表达可以抑制乳腺癌的肺和骨转移。上述研究结果提示,miR-126和miR-335在乳腺癌中可抑制肿瘤转移,提示在评估患者预后时,除传统的临床和病理指标外,也可以通过miRNA进行乳腺癌患者预后分层分析,提高防止肿瘤复发的效率。

Volinia等<sup>[17]</sup>研究了浸润性导管癌、导管原位癌和正常乳腺组织的miRNA的表达谱,发现miR-210、miR-21、miR-106b\*、miR-197和let-7i与两种癌的预后均相关。另外一项在MCF-7乳腺癌细胞核219名早期乳腺癌患者样品中的研究发现,miR-210表达水平与患者的总体生存率和无疾病生存情况密切相关,提示miR-210是乳腺癌的一个独立预后因素<sup>[65-66]</sup>。此外,长非编码RNA中的反式调控lncRNA *HOTAIR*在乳腺癌中表达上调,也是评估乳腺癌患者的总体存活情况以及无进展存活情况的一个预后因子<sup>[29]</sup>。

## 6 展望

目前,非编码RNA与乳腺癌的研究已广泛开展,并有了丰硕的成果。但考虑到非编码RNA可能有数个靶基因,对其如何作用于靶基因并通过哪些信号通路引起乳腺癌的发生目前仍不清楚。因此,深入探索非编码RNA调节的基因网络将帮助我们明确乳腺癌的发病机理并找到合适的治疗方法。随着对非编码RNA研究的不断深入,非编码RNA的干预技术有可能成为治疗乳腺癌的有效手段。为了达到这一目标,欧美部分高科技生物医药公司正筛选与乳腺癌发生、发展、转移、耐药等相关的非编码RNA,

预测并明确其靶基因以及相关作用机制,通过化学合成非编码RNA及其抑制剂,以期最终实现治疗乳腺癌的目的。

## 参考文献 (References)

- 1 Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367(9510): 595-604.
- 2 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
- 3 Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(8): 1893-907.
- 4 Zhang X, Tworoger SS, Eliassen AH, Hankinson SE. Postmenopausal plasma sex hormone levels and breast cancer risk over 20 years of follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(3): 883-92.
- 5 Li CI, Beaver EF, Tang MT, Porter PL, Daling JR, Malone KE. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20-44 years of age. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(2): 579-87.
- 6 Key J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, Boobis AR, *et al.* Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control* 2006; 17(6): 759-70.
- 7 Wu AH, Vigen C, Razavi P, Tseng CC, Stanczyk FZ. Alcohol and breast cancer risk among Asian-American women in Los Angeles County. *Breast Cancer Res* 2012; 14(6): R151.
- 8 Yang L, Parkin DM, Ferlay J, Li L, Chen Y. Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 243-50.
- 9 Hesketh T, Lu L, Xing ZW. The effect of China's one-child family policy after 25 years. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1171-6.
- 10 Linos E, Spanos D, Rosner BA, Linos K, Hesketh T, Qu JD, *et al.* Effects of reproductive and demographic changes on breast cancer incidence in China: A modeling analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(19): 1352-60.
- 11 杨雷,孙婷婷,王宁. 2004-2008年北京市女性乳腺癌发病及死亡变化趋势. *中华预防医学杂志*(Yang Lei, Sun Tingting, Wang Ning. The incidence and mortality trends of female breast cancer in Beijing, China: Between 2004 and 2008. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*) 2012; 46(11): 1009-14.
- 12 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(16): 7065-70.
- 13 Blenkinson C, Goldstein LD, Thorne NP, Spiteri I, Chin SF, Dunning MJ, *et al.* MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol* 2007; 8(10): R214.
- 14 Sempere LF, Christensen M, Silahtaroglu A, Bak M, Heath CV, Schwartz G, *et al.* Altered MicroRNA expression confined to specific epithelial cell subpopulations in breast cancer. *Cancer Res* 2007; 67(24): 11612-20.
- 15 Yan LX, Huang XF, Shao Q, Huang MY, Deng L, Wu QL, *et al.* MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is as-

- sociated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *RNA* 2008; 14(11): 2348-60.
- 16 Bockmeyer CL, Christgen M, Muller M, Fischer S, Ahrens P, Langer F, *et al.* MicroRNA profiles of healthy basal and luminal mammary epithelial cells are distinct and reflected in different breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(3): 735-45.
- 17 Volinia S, Galasso M, Sana ME, Wise TF, Palatini J, Huebner K, *et al.* Breast cancer signatures for invasiveness and prognosis defined by deep sequencing of microRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(8): 3024-9.
- 18 Yu F, Yao H, Zhu P, Zhang X, Pan Q, Gong C, *et al.* let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell* 2007; 131(6): 1109-23.
- 19 Nam Y, Chen C, Gregory RI, Chou JJ, Sliz P. Molecular basis for interaction of let-7 microRNAs with Lin28. *Cell* 2011; 147(5): 1080-91.
- 20 Piskounova E, Polyarchou C, Thornton JE, LaPierre RJ, Pothoulakis C, Hagan JP, *et al.* Lin28A and Lin28B inhibit let-7 microRNA biogenesis by distinct mechanisms. *Cell* 2011; 147(5): 1066-79.
- 21 Augoff K, McCue B, Plow EF, Sossey-Alaoui K. miR-31 and its host gene lncRNA LOC554202 are regulated by promoter hypermethylation in triple-negative breast cancer. *Mol Cancer* 2012; 11: 5.
- 22 Png KJ, Halberg N, Yoshida M, Tavazoie SF. A microRNA regulation that mediates endothelial recruitment and metastasis by cancer cells. *Nature* 2011; 481(7380): 190-4.
- 23 Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, *et al.* The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol* 2008; 10(5): 593-601.
- 24 Jurmeister S, Baumann M, Balwierz A, Keklikoglou I, Ward A, Uhlmann S, *et al.* MicroRNA-200c represses migration and invasion of breast cancer cells by targeting actin-regulatory proteins FHOD1 and PPM1F. *Mol Cell Biol* 2012; 32(3): 633-51.
- 25 Huang Q, Gumireddy K, Schrier M, le Sage C, Nagel R, Nair S, *et al.* The microRNAs miR-373 and miR-520c promote tumour invasion and metastasis. *Nat Cell Biol* 2008; 10(2): 202-10.
- 26 Prensner JR, Chinnaiyan AM. The emergence of lncRNAs in cancer biology. *Cancer Discov* 2011; 1(5): 391-407.
- 27 Ganesan S, Silver DP, Greenberg RA, Avni D, Drapkin R, Miron A, *et al.* BRCA1 supports XIST RNA concentration on the inactive X chromosome. *Cell* 2002; 111(3): 393-405.
- 28 Richardson AL, Wang ZC, De Nicolo A, Lu X, Brown M, Miron A, *et al.* X chromosomal abnormalities in basal-like human breast cancer. *Cancer Cell* 2006; 9(2): 121-32.
- 29 Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464(7291): 1071-6.
- 30 Mourtada-Maarabouni M, Pickard MR, Hedge VL, Farzaneh F, Williams GT. GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer. *Oncogene* 2009; 28(2): 195-208.
- 31 Lanz RB, McKenna NJ, Onate SA, Albrecht U, Wong J, Tsai SY, *et al.* A steroid receptor coactivator, SRA, functions as an RNA and is present in an SRC-1 complex. *Cell* 1999; 97(1): 17-27.
- 32 Yan Y, Skliris GP, Penner C, Chooniedass-Kothari S, Cooper C, Nugent Z, *et al.* Steroid Receptor RNA Activator Protein (SRAP): A potential new prognostic marker for estrogen receptor-positive/node-negative/younger breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2009; 11(5): R67.
- 33 Fassan M, Baffa R, Palazzo JP, Lloyd J, Crosariol M, Liu CG, *et al.* MicroRNA expression profiling of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; 11(4): R58.
- 34 Lehmann U, Streichert T, Otto B, Albat C, Hasemeier B, Christgen H, *et al.* Identification of differentially expressed microRNAs in human male breast cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 109.
- 35 Schrauder MG, Strick R, Schulz-Wendtland R, Strissel PL, Kahmann L, Loehberg CR, *et al.* Circulating micro-RNAs as potential blood-based markers for early stage breast cancer detection. *PLoS One* 2012; 7(1): e29770.
- 36 Smith DD, Saetrom P, Snove O Jr, Lundberg C, Rivas GE, Glackin C, *et al.* Meta-analysis of breast cancer microarray studies in conjunction with conserved cis-elements suggest patterns for coordinate regulation. *BMC Bioinformatics* 2008; 9: 63.
- 37 Zhu W, Qin W, Atasoy U, Sauter ER. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects. *BMC Res Notes* 2009; 2: 89.
- 38 Kondo N, Toyama T, Sugiura H, Fujii Y, Yamashita H. miR-206 Expression is down-regulated in estrogen receptor alpha-positive human breast cancer. *Cancer Res* 2008; 68(13): 5004-8.
- 39 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. *Mol Endocrinol* 2007; 21(5): 1132-47.
- 40 Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, Harris A, Fox S, Smeds J, *et al.* Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(4): 262-72.
- 41 van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415(6871): 530-6.
- 42 Yu JX, Sieuwerts AM, Zhang Y, Martens JW, Smid M, Klijn JG *et al.* Pathway analysis of gene signatures predicting metastasis of node-negative primary breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 182.
- 43 Yu K, Lee CH, Tan PH, Hong GS, Wee SB, Wong CY, *et al.* A molecular signature of the Nottingham prognostic index in breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64(9): 2962-8.
- 44 Zhao R, Wu J, Jia W, Gong C, Yu F, Ren Z, *et al.* Plasma miR-221 as a predictive biomarker for chemoresistance in breast cancer patients who previously received neoadjuvant chemotherapy. *Onkologie* 2011; 34(12): 675-80.
- 45 Navarro G, Sawant RR, Biswas S, Essex S, Tros de Ilarduya C, Torchilin VP. P-glycoprotein silencing with siRNA delivered by DOPE-modified PEI overcomes doxorubicin resistance in breast cancer cells. *Nanomedicine (Lond)* 2012; 7(1): 65-78.
- 46 Kovalchuk O, Filkowski J, Meservy J, Illytsky Y, Tryndyak VP, Chekhun VF, *et al.* Involvement of microRNA-451 in resistance of the MCF-7 breast cancer cells to chemotherapeutic drug doxorubicin. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(7): 2152-9.
- 47 Bao L, Hazari S, Mehra S, Kaushal D, Moroz K, Dash S. Increased expression of P-glycoprotein and doxorubicin chemoresistance of metastatic breast cancer is regulated by miR-298. *Am J Pathol* 2012; 180(6): 2490-503.

- 48 Miller TE, Ghoshal K, Ramaswamy B, Roy S, Datta J, Shapiro CL, *et al.* MicroRNA-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27Kip1. *J Biol Chem* 2008; 283(44): 29897-903.
- 49 Zhao JJ, Lin J, Yang H, Kong W, He L, Ma X, *et al.* MicroRNA-221/222 negatively regulates estrogen receptor alpha and is associated with tamoxifen resistance in breast cancer. *J Biol Chem* 2008; 283(45): 31079-86.
- 50 Pham PV, Phan NL, Nguyen NT, Truong NH, Duong TT, Le DV, *et al.* Differentiation of breast cancer stem cells by knockdown of CD44: Promising differentiation therapy. *J Transl Med* 2011; 9: 209.
- 51 Yu X, Zhang X, Dhakal IB, Beggs M, Kadlubar S, Luo D. Induction of cell proliferation and survival genes by estradiol-repressed microRNAs in breast cancer cells. *BMC Cancer* 2012; 12: 29.
- 52 Schulz R, Marchenko ND, Holembowski L, Fingerle-Rowson G, Pesic M, Zender L, *et al.* Inhibiting the HSP90 chaperone destabilizes macrophage migration inhibitory factor and thereby inhibits breast tumor progression. *J Exp Med* 2012; 209(2): 275-89.
- 53 Yang L, Wei L, Zhao W, Wang X, Zheng G, Zheng M, *et al.* Down-regulation of osteopontin expression by RNA interference affects cell proliferation and chemotherapy sensitivity of breast cancer MDA-MB-231 cells. *Mol Med Report* 2012; 5(2): 373-6.
- 54 Radpour R, Barekati Z, Kohler C, Schumacher MM, Grussenmeyer T, Jenoe P, *et al.* Integrated epigenetics of human breast cancer: Synoptic investigation of targeted genes, microRNAs and proteins upon demethylation treatment. *PLoS One* 2011; 6(11): e27355.
- 55 Rhodes LV, Nitschke AM, Segar HC, Martin EC, Driver JL, Elliott S, *et al.* The histone deacetylase inhibitor trichostatin A alters microRNA expression profiles in apoptosis-resistant breast cancer cells. *Oncol Rep* 2012; 27(1): 10-6.
- 56 Cascione L, Gasparini P, Lovat F, Carasi S, Pulvirenti A, Ferro A, *et al.* Integrated microRNA and mRNA signatures associated with survival in triple negative breast cancer. *PLoS One* 2013; 8(2): e55910.
- 57 Foekens JA, Sieuwerts AM, Smid M, Look MP, de Weerd V, Boersma AW, *et al.* Four miRNAs associated with aggressiveness of lymph node-negative, estrogen receptor-positive human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(35): 13021-6.
- 58 Baffa R, Fassan M, Volinia S, O'Hara B, Liu CG, Palazzo JP, *et al.* MicroRNA expression profiling of human metastatic cancers identifies cancer gene targets. *J Pathol* 2009; 219(2): 214-21.
- 59 Anand S, Majeti BK, Acevedo LM, Murphy EA, Mukthavaram R, Schepke L, *et al.* MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis. *Nat Med* 2010; 16(8): 909-14.
- 60 Qian B, Katsaros D, Lu L, Preti M, Durando A, Arisio R, *et al.* High miR-21 expression in breast cancer associated with poor disease-free survival in early stage disease and high TGF-beta1. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(1): 131-40.
- 61 Zhu S, Wu H, Wu F, Nie D, Sheng S, Mo YY. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis. *Cell Res* 2008; 18(3): 350-9.
- 62 Song B, Wang C, Liu J, Wang X, Lü L, Wei L, *et al.* MicroRNA-21 regulates breast cancer invasion partly by targeting tissue inhibitor of metalloproteinase 3 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 29.
- 63 Huang TH, Wu F, Loeb GB, Hsu R, Heidersbach A, Brinca A, *et al.* Up-regulation of miR-21 by HER2/neu signaling promotes cell invasion. *J Biol Chem* 2009; 284(27): 18515-24.
- 64 Tavazoie SF, Alarcon C, Oskarsson T, Padua D, Wang Q, Bos PD, *et al.* Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 2008; 451(7175): 147-52.
- 65 Camps C, Buffa FM, Colella S, Moore J, Sotiriou C, Sheldon H, *et al.* hsa-miR-210 Is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(5): 1340-8.
- 66 Ivan M, Harris AL, Martelli F, Kulshreshtha R. Hypoxia response and microRNAs: No longer two separate worlds. *J Cell Mol Med* 2008; 12(5A): 1426-31.