

MicroRNA 在雌激素受体阳性乳腺癌中的研究进展

王 晨^{1,2}, 杨红健^{1,2}, 凌志强³

(1.温州医科大学第一临床医学院,浙江 温州 325035;2.浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022;
3.浙江省肿瘤医院,浙江省肿瘤研究所,浙江 杭州 310022)

摘 要: MicroRNA(miRNA)能调节细胞生长、增殖、分化和凋亡等活动,与各种恶性肿瘤的发生发展息息相关,乳腺癌亦不例外。在乳腺癌中,雌激素受体(ER)阳性者占有相当大的比例,约 75%,因此雌二醇(E₂)、ER 与 miRNA 的相互联系以及相互调节机制需予以重视,进而有助于探索 miRNA 对 ER 阳性乳腺癌的临床应用价值。全文就近年来的相关研究成果加以概述和总结,旨在为转化医学提供信息,将相关研究成果应用于临床。

关键词: microRNA; 乳腺癌; 雌激素受体; 雌激素

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2016)04-0286-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.04.A009

Research Progress in microRNA in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer

WANG Chen^{1,2}, YANG Hong-jian^{1,2}, LIN Zhi-qiang³

(1. The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 3. Zhejiang Cancer Institute, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: microRNA(miRNA) regulates the growth, proliferation, differentiation and apoptosis of cells, which plays significantly important role in all kinds of tumors, and breast cancer is no exception. According to the molecular classification of breast cancer, the estrogen receptor (ER) positive subtype approximately accounts for 75%. As this subtype is major, the relationship and mechanism between estradiol (E₂), ER and miRNA should be paid more attention to. So that we can further study the clinical value of miRNA in ER positive breast cancer. This article summarizes the current studies, aims to give some useful information from relevant researches to clinic.

Key words: microRNA; breast cancer; estrogen receptor; estradiol

MiRNA 是一种具有 21~25 个碱基对的内源性非编码单链 RNA,且核苷酸序列高度保守。miRNA 虽不编码蛋白质,但能通过结合 mRNA 的 3'非编码区(3'-UTR)或开放阅读框抑制翻译过程。因此,miRNA 在细胞的生长、增殖、分化和凋亡等活动中起着重要作用。由于恶性肿瘤本质是细胞的异常增殖与分化,故 miRNA 与恶性肿瘤发生发展存在密切联系。近年来,关于 miRNA 的文献数量呈现出指数

增长的趋势,miRNA 在乳腺癌、E₂、ER 等相关领域的研究中也取得了不少成果,但一些具有临床应用前景的基础研究数据仍有待完善,相关临床试验仍需跟进。

1 ER 分类

乳腺癌患者中,ER 阳性者约占 75%。ER 分为两个亚型,即 ER α 和 ER β 。

与 ER β 相比,ER α 不仅发现早,其相关研究也相对透彻,而且在乳腺腺体组织中,ER α 表达更多,是雌激素的主要受体。此外,已有研究表明 ER α 与

收稿日期:2015-09-22;修回日期:2015-12-24

基金项目:浙江省自然科学基金面上项目(LY12H16030),浙江省医药卫生科技计划项目(2011RCA015),浙江省中医药科学研究基金项目(2011ZA016)

通讯作者:杨红健, E-mail: yhjzlyy@163.com

乳腺癌发生、发展密切相关^[1]。故下文中所讨论的内容将围绕 ER α 展开。

ER β 发现较晚,且相关作用机制以及潜在临床价值等仍有待研究。一般情况下,在乳腺肿瘤形成时,ER β 的整体水平下降^[2]。有学者提出,ER β 的发现提示我们需要重新评估 E₂ 对激素相关疾病的作用^[3]。根据 Klinge 的研究,截止 2012 年 5 月,只有一种 miRNA——miR-92 与 ER β 的调节有关^[4]。

2 miRNA 与 ER、E₂ 间相互调节

miRNA 在恶性肿瘤的各个阶段都占有很重要的地位。某一类恶性肿瘤可涉及多种不同 miRNA 的变化。据不同 miRNA 在 ER 阳性乳腺癌各阶段出现的不同改变和不同作用,可将其大致分为: oncomiR 是对原发性肿瘤的发生和演进起重要促进作用的一类 miRNA; 若有明确证据显示与肿瘤的转移有关,则称为 metastamiR。例如 miR-200a 和 miR-519a,前者与正常细胞向恶性细胞转化有关,后者与细胞活力及周期的促进有关^[5,6]。 oncosuppressor miRNA 是对肿瘤产生抑制作用的 miRNA,例如 miR-34b,其通过作用于细胞周期蛋白 D1、Jagged-1,以及过表达的 miR-34b 抑制 ER 阳性乳腺癌的生长^[7]。

近年来有关 miRNA 与 ER、E₂ 之间存在相互调节的研究频繁被报道,且研究结果显示该调节涉及多个通路。

2.1 miRNA 对 ER、E₂ 调节

早在 2008 年就有学者指出 miR-221、miR-222 可直接结合 ER 的 3'-UTR,而不是 mRNA,从而降低 ER 蛋白的表达^[8]。自后,又有证据提示 miR-18a、miR-18b、miR-193b、miR-206 和 miR-302c 也是通过该途径对 ER 进行调节^[9]。此外,miRNA 能调节 ER 翻译后修饰。有报道称 miR-873 参与 ER 的磷酸化修饰。miR-873 能以 CDK3 为靶点,进而使 ER 蛋白上 Ser104、Ser116 以及 Ser118 这些位点产生磷酸化,抑制 ER 转录后活性,并且降低 miR-873 的表达能够增强 ER 的磷酸化作用^[10]。

2.2 ER、E₂ 对 miRNA 调节

在 ER 阳性乳腺癌细胞中,E₂ 能减少 miR-26a 和 miR-26b 的表达。E₂MYC-miR-26 轴通过 *CHD1*、*GREB1* 和 *KPNA2* 这三个靶向基因促进 E₂ 敏感细

胞的增殖^[11]。AGO2 作为沉默复合体的组成部分,在 miRNA 的成熟过程中起重要作用。有报道称,与 ER 阴性相比,在 ER 阳性细胞和肿瘤中,AGO2 的表达降低,进一步提示 AGO2 的表达与 ER-E₂ 通路相关^[12]。

当然,更多的调节机制是至今尚不明确的。例如 miR-342-3p 与 ER 表达所呈现出的正相关关系^[13]; miR-15a、miR-24、let-7b/g、miR-125a/b、miR-98 和 miR-29a 对 E₂ 具有抑制作用^[4,14]。另一方面,更多的定量研究目前亦没有完善,我们仍需了解精确的调节程度等。深入研究 miRNA 与 ER、E₂ 存在的相互调节,有助于我们筛选出更具特异性和敏感度 miRNA,为 ER 阳性乳腺癌的治疗或其他相关临床决策提供新的方法和思路。

3 miRNA 与 ER 阳性乳腺癌的诊断

miRNA 本身具有高度的稳定性,加之从循环血液中提取 miRNA 样本十分快速便捷,这使得 miRNA 有望成为一个良好的临床指标^[15]。相对于细胞学穿刺检查,循环 miRNA 检测更为微创,并且前者较难发现早期微小的病灶。与钼靶检查相比,循环 miRNA 检测次数可更为频繁;况且钼靶假阳性率偏高^[16]。

Kodahl 等^[17]的一项病例对照研究证明了 miRNA 与早期 ER 阳性乳腺癌的密切关系: 将 48 例早期 ER 阳性乳腺癌患者 (24 例淋巴结转移,24 例淋巴结未转移)的血清与 24 名健康人相比较。在排除混杂因素后,发现 miR-15a、miR-18a、miR-107、miR-425 显著性增加; 而 miR-133a、miR-139-5p、miR-143、miR-145、miR-365 明显减少。

4 miRNA 与 ER 阳性乳腺癌的治疗

由于 ER 阳性乳腺癌存在 ER 这一特殊的靶点,因此内分泌治疗是其特殊的治疗方法。暂无研究表明 miRNA 与 ER 阳性乳腺癌的外科治疗及放疗有相关联系,但在内分泌治疗及化疗方面,却有不少相关研究给出了证据。

4.1 内分泌治疗

内分泌治疗为 ER 阳性乳腺癌的主要治疗手段之一,特别是针对有转移病灶的患者^[18]。治疗药物主

要分为三种:他莫昔芬(TAM)、第三代芳香化酶抑制剂(AI)以及氟维司群。其中 TAM 应用时间最长,自上世纪 70 年代就已在临床使用。随着临床上耐药情况的不断出现,有关 miRNA 在抗内分泌治疗方向上的研究获得了不少进展,特别是针对 TAM 这一经典药物,研究较为透彻。

TAM 是选择性雌激素受体调节剂,药理学作用是与 E₂ 竞争性结合 ER,故 TAM 和 miRNA 之间的联系与 E₂ 及 ER 密切相关。其他有关 TAM 耐药的调节通路有很多。近年来发现 miRNA 可作为细胞周期调控因子参与抗内分泌治疗:miR-519a 能以 PI3K 信号通路中的肿瘤抑制基因 (CDKN1A、RB1 及 PTEN)为靶点产生抗 TAM 作用^[6]。另外,上皮-间质转化通路也发挥重要作用:重新表达 miR-375 能使原本对 TAM 耐药的细胞恢复对 TAM 的敏感性,且这一改变与降低异粘蛋白的表达有关^[19]。

关于第三代 AI 和氟维司群,其 miRNA 的相关研究较少。有报道称,过表达 miR-125b 或 miR-205,或下调 miR-424 有助于产生抗 AI 作用,且作用机制可能与 AKT/mTOR 通路有关^[20];miR-221 以及 miR-222 参与抗氟维司群作用,且作用机制涉及多个信号通路,例如激活 β -连环蛋白,下调转化生长因子 β 信号等^[21]。

4.2 化 疗

化疗作为另一主要治疗手段,对其研究却远没有像内分泌治疗那样透彻,但相关的研究结果近年来也有报道。阿霉素和紫杉醇为临床上较为常见的化疗药物。针对两者出现的耐药现象,有证据提示阿霉素耐药与 miR-200c 作用于耐药基因 1 以及 p-糖蛋白有关^[22];而紫杉醇耐药与 miR-125b、miR-19 有密切联系,作为靶点分别作用于 Bak1、PTEN 这两种蛋白^[23,24]。

5 miRNA 与 ER 阳性乳腺癌的预后

多项临床研究显示,miRNA 与 ER 阳性乳腺癌的预后存在密切联系。一项临床研究提示,在 ER 阳性乳腺癌中,miR-126、miR-10a 等表达与患者无瘤生存时间的延长有关^[25]。另一项临床研究表明,在 89 例早期 ER 阳性乳腺癌患者中,miR-210 高表达与无复发生存率的降低有关^[26]。一篇关于 miR-21 的

meta 分析指出,miR-21 表达与 ER 表达以及淋巴结转移等有关,并且 miR-21 表达的增高与乳腺癌生存率的降低有潜在性的关系^[27]。这说明 miRNA 对预测 ER 阳性乳腺癌预后存在可能性,但具体应用至临床仍需要更进一步的研究。

6 总 结

在 ER 阳性乳腺癌中,miRNA 与 ER 和 E₂ 有着密切的关系。相关临床研究的数据也显示将 miRNA 的检测应用于临床决策,指导临床做早期诊断,选择用药,判定预后以及术后复发等。

近年来随着循环 miRNA、外泌体 miRNA 等概念的提出,检测体液中的 miRNA 这一检验方法被广泛接受。我们可以根据检测体液中 miRNA 其含量增加或减少,进而了解 ER 阳性乳腺癌病情的变化,帮助我们进行临床决策。但至于这一方法在临床上的具体应用,仍面临很多问题。

首先,我们需要进行更大样本量的相关研究,以便我们在 miRNA 数据库中筛选出真正具有代表性的 miRNA。其次,明确所筛选出的 miRNA 的作用机制也是至关重要的。此外,定性检测的同时更应注重定量检测。虽然有众多疑点难点亟待解决,但不可否认的是 miRNA 为 ER 阳性乳腺癌的诊断、治疗及预后等提供了新的思路。

参考文献:

- [1] Kerdivel G,Flouriot G,Pakdel F. Modulation of estrogen receptor alpha activity and expression during breast cancer progression[J]. Vitam Horm,2013,93:135-160.
- [2] Leygue E,Murphy LC. A bi-faceted role of estrogen receptor beta in breast cancer [J]. Endocr Relat Cancer, 2013,20(3):R127-139.
- [3] Haldosen LA,Zhao C,Dahlman-Wright K. Estrogen receptor beta in breast cancer [J]. Mol Cell Endocrinol, 2014,382(1):665-672.
- [4] Klinge CM. miRNAs and estrogen action [J]. Trends Endocrinol Metab,2012,23(5):223-233.
- [5] Becker LE,Takwi AA,Lu Z,et al. The role of miR-200a in mammalian epithelial cell transformation [J]. Carcinogenesis,2015,36(1):2-12.
- [6] Ward A,Shukla K,Balwierz A,et al. MicroRNA-519a is a

- novel oncomir conferring tamoxifen resistance by targeting a network of tumour-suppressor genes in ER+ breast cancer[J]. *J Pathol*, 2014, 233(4):368–379.
- [7] 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.
 - [8] Zhao JJ, Lin J, Yang H, et al. MicroRNA-221/222 negatively regulates estrogen receptor alpha and is associated with tamoxifen resistance in breast cancer [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(45):31079–31086.
 - [9] Leivonen SK, Makela R, Ostling P, et al. Protein lysate microarray analysis to identify microRNAs regulating estrogen receptor signaling in breast cancer cell lines [J]. *Oncogene*, 2009, 28(44):3926–3936.
 - [10] Cui J, Yang Y, Li H, et al. MiR-873 regulates ERalpha transcriptional activity and tamoxifen resistance via targeting CDK3 in breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2015, 34(30):3895–3907.
 - [11] Tan S, Ding K, Li R, et al. Identification of miR-26 as a key mediator of estrogen stimulated cell proliferation by targeting CHD1, GREB1 and KPNA2 [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(2):R40.
 - [12] Adams BD, Claffey KP, White BA. Argonaute-2 expression is regulated by epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinase signaling and correlates with a transformed phenotype in breast cancer cells [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(1):14–23.
 - [13] He YJ, Wu JZ, Ji MH, et al. miR-342 is associated with estrogen receptor-alpha expression and response to tamoxifen in breast cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(3):813–818.
 - [14] Yamagata K, Fujiyama S, Ito S, et al. Maturation of microRNA is hormonally regulated by a nuclear receptor[J]. *Molecular Cell*, 2009, 36(2):340–347.
 - [15] Hayes EL, Lewis-Wambi JS. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: an overview of the proposed roles of noncoding RNA[J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17:40.
 - [16] Langagergaard V, Garne JP, Vejborg I, et al. Existing data sources for clinical epidemiology: the Danish Quality Database of Mammography Screening [J]. *Clinical Epidemiology*, 2013, 5:81–88.
 - [17] Kodahl AR, Lyng MB, Binder H, et al. Novel circulating microRNA signature as a potential non-invasive multi-marker test in ER-positive early-stage breast cancer: a case control study[J]. *Molecular Oncology*, 2014, 8(5):874–883.
 - [18] Zhao M, Ramaswamy B. Mechanisms and therapeutic advances in the management of endocrine-resistant breast cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(3):248–262.
 - [19] Ward A, Balwierz A, Zhang JD, et al. Re-expression of microRNA-375 reverses both tamoxifen resistance and accompanying EMT-like properties in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2013, 32(9):1173–1182.
 - [20] Vilquin P, Donini CF, Villedieu M, et al. MicroRNA-125b upregulation confers aromatase inhibitor resistance and is a novel marker of poor prognosis in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17:13.
 - [21] Rao X, Di Leva G, Li M, et al. MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways[J]. *Oncogene*, 2011, 30(9):1082–1097.
 - [22] Chen J, Tian W, Cai H, et al. Down-regulation of microRNA-200c is associated with drug resistance in human breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4):2527–2534.
 - [23] 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.
 - [24] Liang Z, Li Y, Huang K, et al. Regulation of miR-19 to breast cancer chemoresistance through targeting PTEN[J]. *Pharmaceutical Research*, 2011, 28(12):3091–3100.
 - [25] Hoppe R, Achinger-Kawecka J, Winter S, et al. Increased expression of miR-126 and miR-10a predict prolonged relapse-free time of primary oestrogen receptor-positive breast cancer following tamoxifen treatment[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(17):3598–3608.
 - [26] Rothe F, Ignatiadis M, Chaboteaux C, et al. Global microRNA expression profiling identifies MiR-210 associated with tumor proliferation, invasion and poor clinical outcome in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6):e20980.
 - [27] Pan F, Mao H, Deng L, et al. Prognostic and clinicopathological significance of microRNA-21 overexpression in breast cancer: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9):5622–5633.