

miR-31 在乳腺癌中的研究进展

王江坤, 郭宝良

(哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要: 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 近年来多篇文献报道 miRNA 可通过特异性结合靶基因, 参与调控乳腺癌细胞的迁移、侵袭、转移、凋亡等进程。miR-31 因介入乳腺癌侵袭-转移级联活动的多个关键步骤而成为研究热点。全文就 miR-31 在乳腺癌中研究进展作一综述。

关键词: miR-31; 乳腺癌; 靶基因; 作用机制

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)01-0022-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.01.B006

Research Progress on miR-31 in Breast Cancer

WANG Jiang-kun, GUO Bao-liang

(The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract: Breast cancer is the most common malignant tumor among women. In recent years, many studies have revealed that miRNAs participate in the regulation of cell migration, invasion, metastasis and apoptosis of breast cancer through sequence-specific binding to the target genes. Because of involvement in multiple steps of the invasion-metastasis cascade, miR-31 becomes a hot area of research in breast cancer. This article reviews the recent progress on the roles of miR-31 in breast cancer.

Subject words: miR-31; breast cancer; target gene; mechanism

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 发病率逐年升高^[1-3]。乳腺癌的发生发展涉及到原癌基因、抑癌基因以及一系列调节因子的动态失衡, 其中 miRNA 扮演了极其重要的角色^[4]。miRNA 是一类长约 22nt 的内源性非编码小 RNA 分子, 可通过特异性结合靶基因, 参与调控多种恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡等病理过程。其中 miR-31 在多种恶性肿瘤中发挥抑癌作用, 包括乳腺癌^[5]、胃癌^[6]、肺癌^[7]、食管癌^[8]、卵巢癌^[9]等; 而在乳腺癌方面, miR-31 因参与调控乳腺癌侵袭-转移级联活动的多个关键步骤而成为近几年研究热点。本文就 miR-31 在乳腺癌中的研究进展作一综述, 以期对乳腺癌的诊疗提供新思路。

通信作者: 郭宝良, 副主任, 主任医师, 博士后; 哈尔滨医科大学附属第二医院乳腺外科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区保健路 148 号(150000); E-mail: baoliangguo@aliyun.com

收稿日期: 2017-12-22; **修回日期:** 2018-01-11

1 乳腺癌中 miR-31 的表达及作用

多项研究发现 miR-31 在乳腺癌中的表达远低于正常乳腺细胞, 且表达丰度与乳腺癌的转移状态呈负相关^[5,10-11], 即在正常乳腺细胞中, miR-31 表达正常; 在非转移性乳腺癌细胞系中, miR-31 表达减低; 而在转移性细胞系及小鼠模型体内几乎检测不到, 提示 miR-31 在乳腺癌中发挥抑癌作用。Valastyan 等^[5]首次证实, 他们在高侵袭性乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 和 SUM-159, 利用逆转录 PCR 技术(reverse transcription PCR RT-PCR)诱导 miR-31 过表达, 抑制了乳腺癌细胞的侵袭及转移能力; 相反地抑制其表达, 乳腺癌细胞的侵袭及转移能力则被逆转。这在小鼠模型中得到进一步论证, 研究者采用一种稳定的 microRNA “海绵策略 (sponge strategy)”用于小鼠体内持续抑制 miR-31 的表达, 使

原本没有转移性的肿瘤细胞产生了转移性。有趣的是,研究还显示 miR-31 抑制乳腺癌侵袭及转移的同时,也促进了原位癌灶的生长;然而相比对照组,高表达 miR-31 的肿瘤却“包裹”得更好,提示 miR-31 可能抑制乳腺癌侵袭转移级联活动中的早期阶段,且抑制作用具有特异性,不被促进肿瘤生长等其他作用所干扰。

2 乳腺癌中 miR-31 的上游基因及调控

研究发现,在乳腺癌^[11]、胃癌^[6]、卵巢癌^[9]等多种恶性肿瘤的进展过程中,大量发挥抑癌作用的 miRNA 表达逐渐减低甚至缺失,其中 miR-31 的变化最为显著。研究证实,在乳腺癌中,miR-31 的“基因沉默”与其启动子的超甲基化^[11]、DNA 异常甲基化^[12]关系密切,异常甲基化可阻遏 miR-31 基因的转录,致使 miR-31 对细胞监管效应的减弱,进而导致了乳腺癌细胞的发生与发展。另外抑癌蛋白 EMSY 也参与了对 miR-31 下调^[13];近期还发现组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors HDACIs) 将 miR-31 作为作用靶点,并通过激活 miR-31,发挥诱导乳腺癌细胞凋亡及衰老的作用^[14]。

2.1 启动子、DNA 甲基化

Augoff 等^[11]通过对乳腺癌细胞系的研究证实,miR-31 启动子的超甲基化是其基因表达减低的重要调控机制,且相比于 Luminal 型乳腺癌、三阴性乳腺癌中 miR-31 启动子的超甲基化比例更高,提示启动子的超甲基化状态与乳腺肿瘤的恶性程度及侵袭状态有关。进一步发现,miR-31 基因表达主要取决于其启动子内 CpG 岛中 CpG 序列的超甲基化状态。CpG 岛是一个胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤集聚的区域 (CpG island CpG 岛),其内富含 CpG 二核苷酸,并常位于基因启动子的核心序列;因此当乳腺肿瘤发生时,致癌因素会使 CpG 岛中的 CpG 序列发生超甲基化,从而抑制前体 miR-31 基因的转录。另外 Vrba 等^[12]证实,在乳腺癌中,miR-31 的基因表达还与 DNA 甲基化相关,他们发现异常 DNA 甲基化可通过转移酶 (DNMTs) 作用于 CpG 岛中的 CpG 序列,使 CpG 5'端的胞嘧啶转变为 5'-甲基胞嘧啶,进而抑制了 miR-31 基因的表达。

2.2 EMSY

众所周知,EMSY 是一种原癌蛋白,约在 13%散

发性乳腺癌中呈过表达,且与腋窝淋巴结转移、预后较差正相关^[15,16]。Viré 等^[13]在分子细胞水平论证了 EMSY 与 miR-31 的关系,在乳腺癌中,两者表达呈负相关;致癌基因 EMSY 的扩增可使 miR-31 表达水平显著性下降。进一步发现,EMSY 是通过与组蛋白去甲基化酶 (histone demethylase KDM5B) 一起被 DNA 结合转录因子 (DNA binding transcription factor, ETS-1) 招募至 miR-31 基因的启动子上,从而抑制了 miR-31 基因的转录生成,进而导致了乳腺癌细胞的侵袭及转移。该研究论证了乳腺癌中致使 miR-31 基因表达减低的另一种机制,即除启动子及 DNA 异常甲基化外,miR-31 基因的表达还受致癌基因 EMSY 负调控。

2.3 HDACIs、Bmi-1

Cho 等^[14]通过乳腺癌相关 miRNA 的微阵列分析,发现 miR-31 为组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors, HDACIs) 发挥作用的新靶点。HDACIs 是一类干扰组蛋白去乙酰化酶的化合物,可在转录水平负调控某些致癌基因的表达,发挥抑制肿瘤迁移、侵袭及转移的作用^[17],而在乳腺癌中,HDACIs 可诱导肿瘤细胞凋亡及衰老^[14]。同样 B 细胞特异的单克隆鼠白血病病毒插入位点 1 (B-cell-specific molone ymurine leukemia virus insertion site 1, Bmi-1),作为 PcG 蛋白家族中的核心成员之一,是多梳蛋白抑制复合物 (polycomb repressive complex 1, PRC1) 的核心组成部分,也发挥了抑制乳腺癌细胞衰老的作用^[18]。进一步发现,在 MDA-MB-231 细胞系中,miR-31 与 BMI1 互相作用,诱导 miR-31 过表达,BMI1 的表达水平受到抑制;反之上调 BMI1 则又抑制了 miR-31 的表达,深入研究表明,在乳腺癌中,HDACIs 是通过调控 miR-31 及 BMI1 的表达并诱导乳腺癌细胞衰老及凋亡,从而发挥抑癌作用。

3 乳腺癌中 miR-31 相关靶基因及调控

有研究预测在哺乳动物中 miR-31 至少调控了 200 个 mRNA,它们不仅在细胞的分化、生长、发育等生理过程中发挥重要作用,而且还参与了肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、凋亡等病理进程^[19]。多年来通过对乳腺癌相关基因及基因产物的研究,已发现多个 miR-31 的靶基因,包括早期发现的整合蛋白 α -5 (integrin α -5 ITGA5)、radixin (RDX)、RAS 超家族成

员-RhoA (ras homolog gene family, member A; RhoA)、WASP 家族富含脯氨酸家族同源蛋白 3 (WASP family verprolin homologous protein3, WAVE3)、 ϵ 型蛋白激酶 C (protein kinase C epsilon, PKC ϵ)。近期发现的 GNA13 (guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-13, GNA13)、特异 AT 序列结合蛋白 (special AT-rich sequence binding protein, SATB2) 等, 涉及乳腺癌细胞迁移、侵袭、转移、凋亡等级联活动的多个关键步骤, 在乳腺癌发生发展过程发挥极其重要的调控作用。

3.1 ITGA5、RDX、RhoA

早期一系列研究^[5,10,20,21]证实, 在乳腺癌中, 有 3 个有意义的靶基因受 miR-31 直接调控: RDX、ITGA5、RhoA, 其中 RDX 是一种细胞骨架蛋白, 连接肌动蛋白微丝与细胞膜; ITGA 是整合素家族之一, 参与乳腺癌细胞间黏附; 而 RhoA 参与肌动蛋白细胞骨架的调控, 这 3 种基因所编码的蛋白均与乳腺癌细胞的运动、迁移相关。在对乳腺细胞系的研究中证实, miR-31 表达水平与这 3 种靶基因呈负相关, 诱导 miR-31 过表达, 可明显抑制 3 种靶基因的表达; 相反地, 上调 3 种靶基因的表达, 则之前被抑制的乳腺癌细胞迁移、侵袭及转移能力又被修复^[5,10]。通过荧光素酶法证实, miR-31 直接作用这 3 个靶基因的 3'-UTR, 在转录后水平负调控靶基因的表达。进一步发现同时抑制 3 个靶基因的内源性表达, 即使是微弱的下调, 也能极大地削弱乳腺癌细胞的迁移、侵袭及转移能力^[20]。从小鼠乳腺癌转移瘤模型的研究中得到进一步印证^[21], 研究者将这 3 种靶基因同时抑制, 结果发现这不仅阻碍了肿瘤细胞从原发肿瘤的初始逃逸能力, 也大大削弱了肿瘤细胞在远处转移灶中的存活及生长能力; 对这 3 种靶基因的同时抑制无法解释 miR-31 对转移细胞总数和转移灶形成的全部效应, 提示还可能存在其他的基因及相关调控。

3.2 WAVE3

WAVE3 是一种肌动蛋白重组蛋白, 在乳腺癌中的表达水平与转移状态呈正相关^[22,23]。研究表明, 它是通过激活肌动蛋白相关 2/3 复合体 (actin related 2/3 complexes, Arp2/3 复合体), 使细胞形态发生改变, 从而参与乳腺癌细胞的侵袭及转移过程^[24]。Sossey 等^[25]发现, 在乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 中,

诱导 miR-31 过表达可使 WAVE3 表达水平减少 50% 以上, 且 miR-31 对乳腺癌的抑制效应可被 WAVE3 的重新表达完全逆转, 提示 WAVE3 是乳腺癌侵袭、转移特性的必需条件, 且由 miR-31 负调控。进一步研究发现, 在乳腺癌中, miR-31 是通过直接作用于 WAVE3 mRNA 的 3'-UTR, 抑制其蛋白翻译, 进而发挥抑癌作用。

3.3 $\beta 1$ 整联蛋白

研究表明, $\beta 1$ 整联蛋白是 miR-31 的另一靶基因, 在多种肿瘤及新生血管内皮细胞中高表达^[26,27], 提示它是一种致癌蛋白。 $\beta 1$ 整联蛋白作为整合素 β 亚单位之一, 可与 α 亚单位结合, 通过介导细胞与细胞外基质之间的粘附, 参与肿瘤的血管生成、侵袭及转移等过程^[28]。在乳腺癌中, miR-31 直接作用于与 $\beta 1$ 整联蛋白组合的 $\alpha 2$ 、 $\alpha 5$ 、 αV 亚基的 3'-UTR, 从而抑制了 $\beta 1$ 整联蛋白的表达水平, 进而阻遏了乳腺癌细胞的侵袭及转移过程^[29]。

3.4 PRKCE

ϵ 型蛋白激酶 C 由 PRKCE 基因编码而成, 是蛋白激酶 C 家族的一个重要亚型, 参与调控细胞生长、凋亡等过程^[30]。Korner 等^[31]发现, 在乳腺癌中, miR-31 直接作用于其靶基因 PRKCE 的 3'-UTR, 抑制了 PRKCE 的翻译过程, 致使 ϵ 型蛋白激酶 C 的表达减低, 从而发挥诱导细胞凋亡的作用。进一步证实, miR-31 诱导细胞凋亡的过程中, NF- κ B 转导通路被广泛抑制, 另外 miR-31 还通过抑制 PRKCE, 间接下调了抗凋亡基因 BCL2 的表达, 诱导乳腺癌细胞凋亡的同时还增加了乳腺癌细胞对放疗及化疗的敏感性。

3.5 GNA13

GNA13 基因编码的 G $\alpha 13$ 蛋白, 是 G 蛋白 α 亚基家族之一, 可介导跨膜信号通路并激活下游效应物, 发挥促进肿瘤侵袭及转移的作用^[32]。相比正常组织, GNA13 在乳腺癌^[33]、前列腺癌^[34]中的表达均明显增高, 且与肿瘤的侵袭性及转移状态呈正相关, 即肿瘤侵袭性越高、分期越晚, GNA13 表达会越高。Rasheed 等^[33]发现, GNA13 过表达可诱导乳腺癌细胞发生侵袭, 相反地, 抑制其表达则侵袭能力也随之减弱。既往研究证实, GNA13 诱导前列腺癌细胞侵袭的作用受 miRNA 直接调控^[34]。在乳腺癌中, Rasheed 等^[33]通过使用 Targetscan 法及荧光素酶法,

筛选作用于 GNA13 3'-UTR 的潜在 miRNA,最后发现 miR-31 与 GNA13 表达呈负相关,诱导 miR-31 过表达可显著性抑制 GNA13 的表达,且 miR-31 对乳腺癌细胞侵袭性的抑制效应可被 GNA13 的过表达所逆转。另外,一些研究^[35,36]提示 GNA13 可通过激活 RhoA,促使细胞骨架重塑,以利于乳腺癌细胞转移。总之,在乳腺癌中,miR-31 可能通过阻遏 GNA13 的表达,并抑制 RhoA 活性,进而发挥抑制乳腺癌细胞侵袭及转移的作用,其具体机制还需深入研究。

3.6 SATB2

SATB2 是一种富含 AT 序列的结合蛋白,在染色质重组及转录调控发挥重要作用。Patani 等^[37]通过对 115 例乳腺癌组织及 31 例正常组织的比较分析,发现 SATB2 在乳腺癌组织中的表达显著性高于正常组织,且与肿瘤分期晚、预后差呈正相关,提示在乳腺癌中,SATB2 是一种致癌蛋白。Luo 等^[38]在三阴性乳腺癌组织及细胞系的研究中证实,在乳腺癌中 SATB2 呈高表达,且表达水平与 miR-31 负相关,提示 SATB2 是 miR-31 的潜在靶基因。进一步发现,miR-31 是通过直接作用于 SATB2 的 3'-UTR,发挥负调控作用;SATB2 表达水平的减低,可能阻碍了对 ERK 信号通路的激活,进而抑制了乳腺癌细胞的迁移及侵袭。该研究还发现,在诱导高表达 miR-31 的三阴性乳腺癌细胞系中沉默 SATB2 基因的表达,抑制乳腺癌细胞迁移及侵袭的同时还抑制了细胞增殖,提示 SATB2 除 miR-31 之外,还可能受其他因素的调控。

3.7 SYNJ2

SYNJ2 是一种具有内吞作用的致癌蛋白,在一部分乳腺癌患者中呈高表达,且预后较差。在 MDA-MB-231 细胞系及小鼠乳腺肿瘤异种移植的研究中^[39],发现 SYNJ2 能促进细胞迁移并诱导乳腺癌细胞发生骨、胸膜及肺转移。双荧光素酶报告实验提示,SYNJ2 是 miR-31 直接作用靶点。进一步研究发现,miR-31 可直接作用于 SYNJ2 的 3'-UTR,调控 SYNJ2 的表达,使 SYNJ2 的 mRNA 及蛋白水平均显著性下调。而 SYNJ2 促使乳腺癌发生远处转移的机制尚未明确,可能与 Rho GTP 酶有关^[40]。

在乳腺癌的发生发展中,miRNA 扮演了极其重要的角色,其中既有发挥抑癌作用的 miRNA 的表达沉默,也有致癌基因及蛋白的表达激活。研究发现 miR-31 作为抑癌基因,可通过负调控多个靶基因的

表达,在乳腺癌细胞的迁移、侵袭、转移、凋亡、衰老等病理进程中发挥极其重要的抑癌作用。探讨致使 miR-31“基因沉默”的机制,并分析了 miR-31 对下游靶基因的具体调控通路,以期对乳腺癌的治疗提供了新的思路及靶点,不过后续仍需要大样本数据支持及更深入的实验研究。

参考文献:

- [1] Chen W,Zheng R,Baade PD,et al.Cancer statistics in China,2015[J].CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] Siegel RL,Miller KD,Jemal A. Cancer statistics,2016[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(1):7-30.
- [3] Khodari W,Sedrati A,Naisse I,et al. Impact of loco-regional treatment on metastatic breast cancer outcome:a review[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2013,87(1):69-79.
- [4] Nassar FJ,Nasr R,Talhok R,et al. MicroRNAs as biomarkers for early breast cancer diagnosis,prognosis and therapy prediction[J]. Pharmacol Ther,2017,172:34-49.
- [5] 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.
- [6] Wang H,Zhang X,Liu Y,et al. Downregulated miR-31 level associates with poor prognosis of gastric cancer and its restoration suppresses tumor cell malignant phenotypes by inhibiting E2F2[J]. Oncotarget,2016,7(24):36577-36589.
- [7] Xu H,Ma J,Zheng J,et al.MiR-31 functions as a tumor suppressor in lung adenocarcinoma mainly by targeting HuR[J].Clin Lab,2016,62(4):711-718.
- [8] Ning Z,Zhu H,Li F,et al. Tumor suppression by miR-31 in esophageal carcinoma is p21-dependent[J]. Genes Cancer,2014,5(11-12):436-444.
- [9] Braga EA,Fridman MV,Kushlinskii NE,et al. Molecular mechanisms of ovarian carcinoma metastasis:key genes and regulatory microRNAs[J]. Biochemistry (Mosc),2017,82(5):529-541.
- [10] Valastyan S,Benaich N,Chang A,et al. Concomitant suppression of three target genes can explain the impact of a microRNA on metastasis[J]. Genes Dev,2009,23(22):2592-2597.
- [11] Augoff K,McCue B,Plow EF,et al. MiR-31 and its host gene lncRNA LOC554202 are regulated by promoter hypermethylation in triple-negative breast cancer[J]. Mol Cancer,2012,11:5.
- [12] Vrbra L,Munoz-Rodriguez JL,Stampfer MR,et al. miRNA gene promoters are frequent targets of aberrant DNA methylation in human breast cancer[J]. PLoS One,2013,8(1):e54398.
- [13] Laoighse Mulrane,William M Gallagher,Darran P O'Connor. A novel mechanism of regulation of the anti-metastatic

- miR-31 by EMSY in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2014, 16:467.
- [14] Cho JH, Dimri M, Dimri GP. MicroRNA-31 is a transcriptional target of histone deacetylase inhibitors and a regulator of cellular senescence[J]. J Biol Chem, 2015, 290(16):10555–10567.
- [15] Madjd Z, Akbari ME, Zarnani AH, et al. Expression of EMSY, a novel BRCA2-link protein, is associated with lymph node metastasis and increased tumor size in breast carcinomas[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(4):1783–1789.
- [16] Määttä KM, Nurminen R, Kankuri-Tammilehto M, et al. Germline EMSY sequence alterations in hereditary breast cancer and ovarian cancer families [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):496.
- [17] Joelle Roche, Philippe Bertrand. Inside HDACs with more selective HDAC inhibitors[J]. Eur J Med Chem, 2016, 121(4):451–483.
- [18] Deng X, Wu X, Weng H, et al. The siRNA-mediated silencing of Bmi-1 promotes apoptosis and inhibits invasion of MCF-7 breast cancer cells[J]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi, 2016, 32(8):1036–1040.
- [19] Laurila EM, Kallioniemi A. The diverse role of miR-31 in regulating cancer associated phenotypes[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2013, 52(12):1103–1113.
- [20] Valastyan S, Weinberg RA. miR-31: a crucial overseer of tumor metastasis and other emerging roles[J]. Cell Cycle, 2010, 9:2124–2129.
- [21] Valastyan S, Chang A, Benaich N, et al. Activation of miR-31 function in already-established metastases elicits metastatic regression[J]. Genes Dev, 2011, 25:646–659.
- [22] Fernando HS, Davies SR, Chhabra A, et al. Expression of the WASP verprolin-homologues (WAVE members) in human breast cancer[J]. Oncology, 2007, 73(5–6):376–383.
- [23] Davuluri G, Schiemann WP, Plow EF, et al. Loss of WAVE3 sensitizes triple-negative breast cancers to chemotherapeutics by inhibiting the STAT-HIF-1 α -mediated angiogenesis[J]. JAKSTAT, 2014, 3(4):e1009276.
- [24] Sossey-Alaoui K, Safina A, Li X, et al. Down-regulation of WAVE3, a metastasis promoter gene, inhibits invasion and metastasis of breast cancer cells[J]. Am J Pathol, 2007, 170:2112–2121.
- [25] Sossey-Alaoui K. WAVE3, an actin remodeling protein, is regulated by the metastasis suppressor microRNA, miR-31, during the invasion-metastasis cascade[J]. Int J Cancer, 2011, 129:1331–1343.
- [26] Klahan S, Huang WC, Chang CM, et al. Gene expression profiling combined with functional analysis identifies integrin beta1 (ITGB1) as a potential prognosis biomarker in triple negative breast cancer[J]. Pharmacol Res, 2016, 104:31–37.
- [27] Myhre K, Knelson EH, Gatz CE, et al. TBR1/ β -arrestin2 regulates integrin α 5 β 1 trafficking, function, and localization in epithelial cells[J]. Oncogene, 2013, 32(11):1416–1427.
- [28] Toscani AM, Sampayo RG, Barabas FM, et al. Distinct ErbB2 receptor populations differentially interact with beta1 integrin in breast cancer cell models[J]. PLoS One, 2017, 12(3):e0174230.
- [29] Augoff K, Das M, Bialkowska K, et al. miR-31 is a broad regulator of β 1-integrin expression and function in cancer cells[J]. Mol Cancer Res, 2011, 9:1500–1508.
- [30] Wang H, Gutierrez-Uzquiza A, Garg R, et al. Transcriptional regulation of oncogenic protein kinase C ϵ (PKC ϵ) by STAT1 and Sp1 proteins[J]. J Biol Chem, 2014, 289(28):19823–19838.
- [31] Korner C, Keklikoglou I, Bender C, et al. MicroRNA-31 sensitizes human breast cells to apoptosis by direct targeting of protein kinase C epsilon (PKCepsilon)[J]. J Biol Chem, 2013, 288:8750–8761.
- [32] Shankar E, Krishnamurthy S, Parandhi R, et al. PKCepsilon induces Bcl-2 by activating CREB [J]. Int J Oncol, 2010, 36:883–888.
- [33] Rasheed SA, Teo CR, Beillard EJ, et al. MicroRNA-31 controls G protein alpha-13 (GNA13) expression and cell invasion in breast cancer cells[J]. Mol Cancer, 2015, 14:67.
- [34] Rasheed SA, Teo CR, Beillard EJ, et al. MicroRNA-182 and microRNA-200a control G-protein subunit alpha-13 (GNA13) expression and cell invasion synergistically in prostate cancer cells[J]. J Biol Chem, 2013, 288:7986–7995.
- [35] Kozasa T, Hajicek N, Chow CR, et al. Signalling mechanisms of RhoGTPase regulation by the heterotrimeric G proteins G12 and G13[J]. J Biochem, 2011, 150:357–369.
- [36] Chen Z, Guo L, Hadas J, et al. Activation of p115-RhoGEF requires direct association of alpha13 and the Dbl homology domain[J]. J Biol Chem, 2012, 287:25490–25500.
- [37] Patani N, Jiang W, Mansel R, et al. The mRNA expression of SATB1 and SATB2 in human breast cancer[J]. Cancer Cell Int, 2009, 9:18.
- [38] Luo LJ, Yang F, Ding JJ, et al. MiR-31 inhibits migration and invasion by targeting SATB2 in triple negative breast cancer[J]. Gene, 2016, 594:47–58.
- [39] Ben-Chetrit N, Chetrit D, Russell R, et al. Synaptotagmin 2 is a druggable mediator of metastasis and the gene is overexpressed and amplified in breast cancer [J]. Sci Signal, 2015, 8(360):ra7.
- [40] Maleczk PC, McCabe C, Spaargaren E, et al. Synaptotagmin 2, a novel Rac1 effector that regulates clathrin-mediated endocytosis[J]. Curr Biol, 2000, 10(21):1383–1386.