

· 综述 ·

微小 RNA 在人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌中的研究进展

苑晔 李曼

【摘要】 微小 RNA(miRNA)是一种可调控 mRNA 表达的单链小分子 RNA,其异常表达与诸多肿瘤的发生、发展密切相关。研究表明,miRNA 在 HER-2 阳性乳腺癌中扮演着重要角色,为其临床诊断及治疗提供了新思路。笔者就 miRNA 作为一种新的分子标志物在 HER-2 阳性乳腺癌中的研究进展作一综述。

【关键词】 微 RNA; 核糖核苷酸类; 乳腺肿瘤; 受体,表皮生长因子

【中图法分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类内源性单链非编码小分子 RNA,长约 19~25 个核苷酸 (nucleotide, nt),广泛存在于真核生物中,通过与靶分子信使 RNA (message RNA, mRNA) 3'末端的非翻译区结合,抑制其翻译及蛋白质合成,参与生命过程中的一系列重要进程,如早期胚胎发育、细胞增殖、细胞凋亡、细胞周期调控及免疫调节等^[1-2]。近期研究表明,miRNA 在肿瘤细胞的增殖、迁移及肿瘤血管生成等方面也发挥重要作用,与包括乳腺癌、肺癌、胃癌在内的诸多恶性肿瘤关系密切^[3]。

乳腺癌是女性常见的肿瘤之一,有 20%~25% 患者呈 HER-2 阳性^[4]。HER-2 阳性乳腺癌往往表现为肿瘤恶性程度高、生存率低、病情进展迅速、早期易转移^[5]。临床中通常采取化疗及靶向治疗(如曲妥珠单抗克隆抗体),但近年来患者逐渐出现耐药现象^[6]。越来越多的研究表明,miRNA 与 HER-2 阳性乳腺癌密切相关,HER-2 阳性乳腺癌中特定 miRNA 的表达可通过参与细胞周期、信号转导通路等方面影响乳腺癌细胞的增殖;同时,通过微环境、上皮间质转换、血管生成等各因素调控 HER-2 阳性乳腺癌的侵袭及转移^[7];HER-2 阳性乳腺癌相关 miRNA 在预测患者预后及临床靶向治疗耐药方面也有相应的实验及推理,引起了国内外学者的广泛关注^[8]。深入研究特定 miRNA 将为 HER-2 阳性乳腺癌的诊断、治疗及耐药方面的处理策略提供新思路。

一、miRNA 的合成及作用机制

miRNA 通常位于蛋白质编码基因的内含子、非编码基因的内含子或外显子处。在细胞核中,miRNA 主要由位于基因间隔区域的核苷酸编码,经 RNA 聚合酶 II 转录,形成初始 miRNA (pri-miRNA),随后在 Drosha 酶的作用下裂解为长

约 60~70 nt 的前体 miRNA (pre-miRNA),由核转运蛋白 5 转运至细胞质,经 Dicer 酶加工成较短的双链 miRNA,解链后形成成熟的 miRNA^[9-10]。miRNA 与相关蛋白组成 RNA 诱导沉默复合物,与编码蛋白的 mRNA 3'非编码区序列完全或不完全互补配对,降解编码 mRNA 或抑制其翻译过程从而使靶基因沉默^[11],进一步调节细胞的生长、分化、增殖、凋亡等重要环节。

miRNA 在肿瘤形成及发展的各环节均起到关键调控作用。根据 miRNA 在肿瘤中的作用,大致将其分为原癌 miRNA 和抑癌 miRNA。原癌 miRNA 在肿瘤中呈高表达状态,通常通过下调调控细胞分化及凋亡的基因(多为抑癌基因)表达,刺激细胞增生、血管形成,从而促进肿瘤的发生、发展。抑癌 miRNA 在肿瘤中则呈低表达状态,通过抑制原癌基因的表达,促进细胞的分化、凋亡,抑制肿瘤的形成^[12-13]。

二、miRNA 在 HER-2 阳性乳腺癌中的作用

1. miRNA 在 HER-2 阳性乳腺癌信号转导通路中的作用

HER-2 属于表皮生长因子受体家族的成员,是具有蛋白酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白。HER-2 过表达可致持久而增强的受体酪氨酸激酶活化,使其下游分子发生磷酸化级联反应,激活磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B, PI3K-AKT)、Ras 蛋白-丝裂原活化蛋白激酶 (Ras-mitogen-activated protein kinase, Ras-MAPK)、Janus 激酶-信号转导及转录活化因子 (Janus activated kinase-signal transduction and activators of transcription, JAK-STAT) 等诸多重要的细胞信号通路^[14]。而 HER-2 阳性乳腺癌相关特定 miRNA 的表达可通过参与调控相应的信号转导通路,影响乳腺癌细胞的增殖。

Mattie 等^[15]通过检测临床乳腺癌患者肿瘤组织标本中 miRNA 的表达,发现与其他类型乳腺癌相比,miRNA-125 在 HER-2 阳性乳腺癌组织中明显低表达,提示 miRNA-125 可能为抑癌 miRNA。Scott 等^[16]的研究表明,在 HER-2 阳性乳腺癌细胞株 SKBR3 中过表达 miRNA-125a 及 miRNA-125b 可使 HER-2、HER-3 表达水平明显下降,从而严重影响 HER-2-

HER-3 二聚体的促肿瘤作用;下游信号通路中的细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)和 AKT 表达进而受到抑制,从而使 HER-2 阳性乳腺癌细胞生长缓慢,迁移能力下降显著。Hofmann 等^[17]则发现 miRNA-125b 不仅可抑制 HER-2 阳性乳腺癌细胞株中 HER-2 的表达,还能作用于 c-Raf 激酶,其机制可能是通过 ERK 通路下调 G₁/S-特异性周期蛋白-D1(cyclin D1),从而抑制乳腺癌细胞的生长。

Blenkiron 等^[18]通过检测 93 例原发性乳腺癌组织中 300 余种 miRNA 的表达,发现 miRNA-199b-5p 在 HER-2 阳性乳腺癌组织中呈低表达状态。Fang 等^[19]进一步在 HER-2 阳性乳腺癌细胞株 SKBR3、BT-474 中过表达 miRNA-199b-5p,发现癌细胞的迁移及集落形成能力明显下降,深入研究证实 miRNA-199b-5p 可直接靶向作用于 HER-2 的 3'末端序列,从而抑制其蛋白的表达,HER-2 下游信号通路中 ERK1/2 及 AKT 的水平也同样受到抑制,致使乳腺癌细胞株生长缓慢。

Persson 等^[20]研究发现,miRNA-4726、miRNA-4727、miRNA-4728 和 miRNA-4734 定位于染色体 17q12 区域,该区域基因的异常变异可导致 HER-2 基因扩增。其中 miRNA-4728 定位于 HER-2 基因的一个内含子处,提示其可能为半 mirtron(miRNA 的一个亚型)。进一步研究发现,在 HER-2 阳性乳腺癌组织标本及 HER-2 阳性乳腺癌细胞株中 miRNA-4728-3p 均呈过表达状态,Persson 等^[20]猜测,miRNA-4728-3p 可能作用于 HER-2 下游信号通路中调控细胞生长和分化的 MAPK1 及交换因子 1 反馈调整 HER-2 的表达,从而影响 HER-2 阳性乳腺癌的发生、发展。

Patel 等^[21]检测 HER-2 阳性乳腺癌细胞中 miRNA 的表达,发现 miRNA-489 表达水平低,在乳腺癌细胞中过表达 miRNA-489 则抑制其生长。进一步检测表明,HER-2 可通过 MAPK 通路抑制 miRNA-489 的表达,而过表达 miRNA-489 的乳腺癌细胞中 HER-2、磷酸化的 HER-2、含 Src 同源区 2 蛋白酪氨酸磷酸酶 2(Src homology region 2-containing protein-tyrosine phosphatase-2, SHP2)、磷酸化的 AKT 和 ERK 的水平降低。针对 HER-2 的 3'非编码区实验表明,miRNA-489 可与其 3'非编码区结合从而直接抑制 HER-2 的表达。此外,在 MDA-MB-231 细胞株中过表达 HER-2 和 SHP2,下游磷酸化的 ERK 水平升高,转染 miRNA-489 后 ERK 受抑制,细胞生长明显减缓。综合以上研究结果,Patel 等^[21]提出,miRNA-489 参与了一个双反馈环,HER-2、SHP2 通过活化 ERK 通路抑制 miRNA-489 的表达,而 miRNA-489 反之可作用于 HER-2、SHP2 影响 ERK 通路,从而抑制肿瘤细胞的生长。可见 miRNA 与 HER-2 信号通路关系极为密切,相互作用,互相影响。

2. miRNA 在 HER-2 阳性乳腺癌侵袭和转移中的作用

肿瘤的侵袭、转移是一个相当复杂的过程,也是导致 HER-2 阳性乳腺癌患者死亡的主要原因之一。miRNA 可通过调节机体原癌基因、抑癌基因及相关细胞因子的表达,调控血管生成、上皮间质转化,从而影响 HER-2 阳性乳腺癌的侵袭和转移。

研究表明,miRNA-21 在乳腺癌中呈高表达状态,提示其可能发挥致癌基因的作用,属于原癌 miRNA^[22]。Lee 等^[23]通过检测 109 例临床乳腺癌组织标本发现:miRNA-21 的表达与肿瘤大小、临床分期、病理分级及 HER-2、ER 状态相关;高水平的 miRNA-21 与 HER-2 阳性呈正相关。另有研究表明,HER-2 可诱导 miRNA-21 的表达,从而下调在肿瘤侵袭转移中起重要作用的程序性细胞死亡 4(programmed cell death 4, PCD4)的表达水平,促进乳腺癌细胞的异常增殖,使其侵袭、转移能力增强^[24]。另外,miRNA-21 还可抑制 PTEN、ANP32A、SMARCA4 等抑癌基因的表达,进一步促进 HER-2 阳性乳腺癌的发展^[25-26]。

miRNA-10b 是转录因子 twist 直接作用的靶 miRNA,而 twist 在转移性乳腺癌中高表达,可增强体内外肿瘤细胞的侵袭能力。同时 miRNA-10b 可抑制同源异型框 D10(homeobox D10, HOXD10),促进转移基因 Ras 同源基因家族成员 C(Ras homolog gene family member C, RhoC)的表达,促进乳腺癌的侵袭与转移^[27]。Liu 等^[28]则在正常乳腺组织、乳腺瘤组织及乳腺癌转移组织中检测 miRNA-10b 的水平,发现 miRNA-10b 的表达与 HER-2 阳性正相关,且在乳腺癌转移组织中明显呈高表达状态,提示 miRNA-10b 在可能 HER-2 阳性乳腺癌的侵袭、转移中发挥着重要作用。

Mattie 等^[15]研究发现 miRNA-205 在 HER-2 阳性乳腺癌组织中表达水平低,提示 miRNA-205 可能起抑癌作用。Adachi 等^[29]将乳腺上皮细胞株 MCF 10A 转染 HER-2 后细胞生长迅速,细胞周期相关蛋白 cyclin D1、cyclin E 等表达升高,但 miRNA-205 表达水平明显降低;而用 siRNA 抑制 HER-2 后 miRNA-205 表达较前升高。过表达 HER-2 的 MCF-10A 集落形成顺利,而将 miRNA-205 转染后,细胞生长速度下降,集落形成减少,细胞周期相关蛋白 cyclin E 表达下降。综合以上研究结果,Adachi 等^[29]猜测 miRNA-205 可能参与 HER-2 调控 cyclin E 的过程,而 HER-2 可通过下调 miRNA-205 的表达促进乳腺癌的侵袭。两者相互作用的机制有待进一步研究。

Zhu 等^[30]进行了 H-Ras、HER-2、c-Myc 等基因的小鼠乳腺癌成瘤实验,检测转基因小鼠模型中 miRNA 的表达水平,发现在 HER-2 小鼠模型中 let-7d/7e/7f、miRNA-193、miRNA-185、miRNA-130b、miRNA-98、miRNA-691、miRNA-684、miRNA-469、miRNA-539 均有所表达,但对比其他转基因小鼠模型,miRNA-193 为 HER-2 小鼠特异性表达,表明 miRNA-193 可能在 HER-2 阳性乳腺癌的发生、发展及侵袭、转移中起重要促进作用。

3. miRNA 影响 HER-2 阳性乳腺癌的预后及治疗

结合现有研究,miRNA 与 HER-2 阳性乳腺癌关系密切,检测特定 miRNA 的表达水平可能对临床诊断及预后判断提供新思路。另外,HER-2 阳性乳腺癌恶性程度较高、早期易复发转移,针对 HER-2 的靶向治疗虽然延长了部分患者的生存期,但常由于抑癌基因 PTEN 表达下降或缺失、PI3K/AKT 通路异常激活等出现耐药现象,而特殊 miRNA 对靶向药物的疗效也起显著影响,研究其具体作用有助于临床靶向

表 1 HER-2 阳性乳腺癌相关 miRNA 的表达及作用

相关 miRNA	表达水平	相关调控因子/作用	参考文献
miRNA-125/199b-5p/489/205	低	HER-3/ERK/AKT/c-Raf/SHP2	Scott 等 ^[16-17, 19, 21, 29]
miRNA-4728/21/10b	高	MAPK1/SOS1/PTEN/ANP32A/ SMARCA4/HOXD10/RhoC	Persson 等 ^[20, 25-26, 28]
miRNA-195-5p/181d/342-5p	低	预后差	Tashkandi 等 ^[32-33]
miRNA-146a-5p	高	预后差	Tashkandi 等 ^[32]
miRNA-199b-5p/375	低	曲妥珠单抗克隆抗体敏感度增强	Fang 等 ^[19, 36]
miRNA-21	高	曲妥珠单抗克隆抗体耐药	Gong 等 ^[34]
miRNA-205	低	吉非替尼、拉帕替尼敏感度增强	Iorio 等 ^[37]

注:HER 表示人表皮生长因子受体;miRNA 表示微小 RNA;ERK 表示细胞外调节蛋白激酶;AKT 表示蛋白激酶 B;c-Raf 表示 c-Raf 激酶;SHP2 表示蛋白酪氨酸磷酸酶 2;MAPK1 表示丝裂原活化蛋白激酶 1;SOS1 表示交换因子 1;PTEN 表示人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因;ANP32A 表示 ANP32A 基因;SMARCA4 表示 SMARCA4 基因;HOXD10 表示同源异型框 D10;RhoC 表示 Ras 同源基因家族成员 C

治疗的深入发展^[31]。

Tashkandi 等^[32]检测了过表达 HER-2 的乳腺上皮细胞株 MCF 10A 中 miRNA 的表达,发现 miRNA-146a-5p 表达水平升高,而 miRNA-195-5p、miRNA-181d 表达水平降低。进一步研究发现,miRNA-146a-5p 在 HER-2 阳性乳腺癌中高表达,生存分析提示,高表达 miRNA-146a-5p 及低表达 miRNA-195-5p、miRNA-181d 的乳腺癌患者预后不良。Leivonen 等^[33]研究发现,miRNA-342-5p 对 HER-2 阳性乳腺癌细胞的生长有抑制作用,深入探究 HER-2 阳性乳腺癌患者群体的生存率,结果发现 miRNA-342-5p 高表达提示患者预后相对良好。这些 miRNA 指标可能为 HER-2 阳性乳腺癌的预后提供有力参考依据。

前已提及,miRNA-199b-5p 对 HER-2 阳性乳腺癌细胞的生长有抑制作用,而众所周知曲妥珠单抗克隆抗体也能抑制 HER-2 阳性乳腺癌细胞的增殖。Fang 等^[19]进一步在 HER-2 阳性乳腺癌细胞株 SKBR3、BT-474 中联合应用曲妥珠单抗克隆抗体及 miRNA-199b-5p,发现肿瘤细胞迁移及集落形成能力较单用曲妥珠单抗克隆抗体下降更为明显,提示 miRNA-199b-5p 增强了曲妥珠单抗克隆抗体的抗肿瘤效果。

Gong 等^[34]研究发现,在接受新辅助治疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者中,miRNA-21 高表达的患者对曲妥珠单抗克隆抗体治疗的反应性相对较差。进一步在细胞水平研究证实,HER-2 阳性乳腺癌细胞株出现获得性曲妥珠单抗克隆抗体耐药后,miRNA-21 的表达水平升高;而在曲妥珠单抗克隆抗体敏感的 HER-2 阳性乳腺癌细胞株中,过表达 miRNA-21 可通过抑制 PTEN 引起曲妥珠单抗克隆抗体耐药^[34]。而 De Mattos-Arruda 等^[35]不仅证实 miRNA-21 能下调 PTEN、PDCD4 的表达,间接引起 HER-2 阳性乳腺癌细胞株对曲妥珠单抗克隆抗体、多柔比星或紫杉醇敏感度降低,还发现 miRNA-21 下调 PTEN 后 IL-6 释放增加,诱导上皮间质转化,同时 PI3K/AKT 通路、STAT3/NF-κB 通路异常活化,进一步促进乳腺癌细胞耐药。

Ye 等^[36]用曲妥珠单抗克隆抗体持续处理 HER-2 阳性乳腺癌细胞株 SKBR3 获得耐药细胞株,检测不同 miRNA 的表达水平变化,发现 miRNA-375 表达下降明显,而胰岛素样生

长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)表达升高;进一步过表达 miRNA-375 后 IGF1R 水平下降,耐药细胞株对曲妥珠单抗克隆抗体敏感度增强,集落形成受到抑制,在体实验中裸鼠移植瘤对曲妥珠单抗克隆抗体的反应也显著提升。Ye 等^[36]推测 miRNA-375 可能通过调控 IGF1R 的表达,影响 AKT 等下游信号通路因子,部分逆转曲妥珠单抗克隆抗体耐药。

Iorio 等^[37]研究表明,miRNA-205 可直接抑制 HER-2 阳性乳腺癌细胞株 SKBR3 中 HER-3 的表达,而又有报道报道 HER-3 可能导致吉非替尼(EGFR 酪氨酸激酶抑制剂)和拉帕替尼(HER-2 酪氨酸激酶抑制剂)耐药^[38]。Iorio 等^[37]在 SKBR3 细胞株中转染前体 miRNA-205,发现肿瘤细胞对吉非替尼和拉帕替尼 2 种药物的敏感度增加,细胞死亡比例明显升高,这为临床相应靶向药物的应用提供了有力的支持。

三、结语

HER-2 阳性乳腺癌作为乳腺癌的亚型之一,恶性程度高、易出现复发转移,且临床治疗耐药现象严重。针对 miRNA 的诸多研究表明,miRNA 在 HER-2 阳性乳腺癌的发生、发展及侵袭、转移中起着重要作用(表 1),将其作为辅助工具应用于临床具有相当广阔的前景。但目前对 miRNA 的作用靶点、作用机制的了解仍十分有限,随着对 miRNA 更加深入的研究,相信在不久的将来,能通过检测特异性 miRNA 来指导临床 HER-2 阳性乳腺癌的诊断、治疗,为临床耐药现象提供新思路、新方法,为 HER-2 阳性乳腺癌患者带来福音。

参 考 文 献

- [1] Sontheimer EJ, Carthew RW. Silence from within: endogenous siRNAs and miRNAs[J]. Cell, 2005, 122(1): 9-12.
- [2] He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation[J]. Nat Rev Genet, 2004, 5(7): 522-531.
- [3] Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers[J]. Nat Rev Genet, 2006, 6(11): 857-866.
- [4] Demonty G, Bernard-Marty C, Puglisi F, et al. Progress and new standards of care in the management of HER-2 positive breast cancer[J]. Eur J Cancer, 2007, 43(3): 497-509.
- [5] Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers

- [J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1652-1654.
- [6] Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2011, 9(1): 16-32.
- [7] Lowery AJ, Miller N, McNeill RE, et al. MicroRNAs as prognostic indicators and therapeutic targets: potential effect on breast cancer management[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(2): 360-365.
- [8] Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer[J]. Theranostics, 2015, 5(10): 1122-1143.
- [9] Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, et al. MiRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature [J]. Nucleic Acids Res, 2006, 34(Database issue): D140-144.
- [10] Brown JR, Sanseau P. A computational view of microRNAs and their targets[J]. Drug Discov Today, 2005, 10(8): 595-601.
- [11] Silva M, Melo SA. Non-coding RNAs in exosomes: new players in cancer biology[J]. Curr Genomics, 2015, 16(5): 295-303.
- [12] Zhang B, Pan X, Cobb GP, et al. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors[J]. Dev Biol, 2007, 302(1): 1-12.
- [13] Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? [J]. Cancer Metastasis Rev, 2009, 28(3/4): 369-378.
- [14] Marmor MD, Skaria KB, Yarden Y. Signal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(3): 903-913.
- [15] Mattie MD, Benz CC, Bowers J, et al. Optimized high-throughput microRNA expression profiling provides novel biomarker assessment of clinical prostate and breast cancer biopsies [J]. Mol Cancer, 2006, 5: 24.
- [16] Scott GK, Goga A, Bhaumik D, et al. Coordinate suppression of ERBB2 and ERBB3 by enforced expression of micro-RNA miR-125a or miR-125b[J]. J Biol Chem, 2007, 282(2): 1479-1486.
- [17] Hofmann MH, Heinrich J, Radziwill G, et al. A short hairpin DNA analogous to miR-125b inhibits C-Raf expression, proliferation, and survival of breast cancer cells [J]. Mol Cancer Res, 2009, 7(10): 1635-1644.
- [18] Blenkiron C, Goldstein LD, Thorne NP, et al. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype [J]. Genome Biol, 2007, 8(10): R214.
- [19] Fang C, Zhao Y, Guo B. MiR-199b-5p targets HER2 in breast cancer cells[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(7): 1457-1463.
- [20] Persson H, Kvist A, Rego N, et al. Identification of new microRNAs in paired normal and tumor breast tissue suggests a dual role for the ERBB2/Her2 gene[J]. Cancer Res, 2011, 71(1): 78-86.
- [21] Patel Y, Shah N, Lee JS, et al. A novel double-negative feedback loop between miR-489 and the HER2-SHP2-MAPK signaling axis regulates breast cancer cell proliferation and tumor growth [J]. Oncotarget, 2016, 7(14): 18 295-18 308.
- [22] Farazi TA, Horlings HM, Ten Hoeve JJ, et al. MicroRNA sequence and expression analysis in breast tumors by deep sequencing [J]. Cancer Res, 2011, 71(13): 4443-4453.
- [23] Lee JA, Lee HY, Lee ES, et al. Prognostic implications of microRNA-21 overexpression in invasive ductal carcinomas of the breast[J]. J Breast Cancer, 2011, 14(4): 269-275.
- [24] Huang TH, Wu F, Loeb GB, et al. Up-regulation of miR-21 by HER2/neu signaling promotes cell invasion[J]. J Biol Chem, 2009, 284(27): 18 515-18 524.
- [25] Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer[J]. Gastroenterology, 2007, 133(2): 647-658.
- [26] Schramedei K, Mörbt N, Pfeifer G, et al. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes ANP32A and SMARCA4[J]. Oncogene, 2011, 30(26): 2975-2985.
- [27] Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer [J]. Nature, 2007, 449(7163): 682-688.
- [28] Liu Y, Zhao J, Zhang PY, et al. MicroRNA-10b targets E-cadherin and modulates breast cancer metastasis[J]. Med Sci Monit, 2012, 18(8): BR299-308.
- [29] Adachi R, Horiuchi S, Sakurazawa Y, et al. ErbB2 down-regulates microRNA-205 in breast cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 411: 804-808.
- [30] Zhu M, Yi M, Kim CH, et al. Integrated miRNA and mRNA expression profiling of mouse mammary tumor models identifies miRNA signatures associated with mammary tumor lineage [J]. Genome Biol, 2011, 12: R77.
- [31] Mao L, Sun AJ, Wu JZ, et al. Involvement of microRNAs in HER2 signaling and trastuzumab treatment [J]. Tumour Biol, 2016, 37(12): 15 437-15 466.
- [32] Tashkandi H, Shah N, Patel Y, et al. Identification of new miRNA biomarkers associated with HER2-positive breast cancers [J]. Oncoscience, 2015, 2(11): 924-929.
- [33] Leivonen SK, Sahlberg KK, Mäkelä R, et al. High-throughput screens identify microRNAs essential for HER2 positive breast cancer cell growth[J]. Mol Oncol, 2014, 8(1): 93-104.
- [34] Gong C, Yao Y, Wang Y, et al. Up-regulation of miR-21 mediates resistance to trastuzumab therapy for breast cancer [J]. J Biol Chem, 2011, 286(21): 19 127-19 137.
- [35] De Mattos-Arruda L, Bottai G, Nuciforo PG, et al. MicroRNA-21 links epithelial-to-mesenchymal transition and inflammatory signals to confer resistance to neoadjuvant trastuzumab and chemotherapy in HER2-positive breast cancer patients [J]. Oncotarget, 2015, 6(35): 37 269-37 280.
- [36] Ye XM, Zhu HY, Bai WD, et al. Epigenetic silencing of miR-375 induces trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer by targeting IGF1R [J]. BMC Cancer, 2014, 14: 134.
- [37] Iorio MV, Casalini P, Piovan C, et al. MicroRNA-205 regulates HER3 in human breast cancer [J]. Cancer Res, 2009, 69(6): 2195-2200.
- [38] Hsieh AC, Moasser MM. Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3 [J]. Br J Cancer, 2007, 97(4): 453-457.

(收稿日期: 2016-11-29)

(本文编辑: 宗贝歌)

苑晔, 李曼. 微小 RNA 在人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌中的研究进展 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2017, 11(3): 162-165.