

雷志鑫,杨海旖,谢浩,等.miRNA在乳腺癌中的研究进展[J].华中农业大学学报,2024,43(5):149-156.
DOI:10.13300/j.cnki.hnlkxb.2024.05.017

miRNA在乳腺癌中的研究进展

雷志鑫,杨海旖,谢浩,环世娇,孙涛垒

武汉理工大学化学化工与生命科学学院/神经退行性疾病纳米医药湖北省重点实验室,武汉 430070

摘要 乳腺癌是全球3种最常见的癌症之一,对人类健康构成严重威胁。MicroRNA(miRNA)作为一种基因调控的小分子,可以介导细胞靶基因调控乳腺癌发生和发展进程。本文根据miRNA的来源进行分类并综述了当前已知内源性(植物元)的功能特性,并探讨这些miRNA在乳腺癌调控中的作用机制。同时,运用生物信息学预测乳腺癌相关的外源性miRNA潜在靶点,旨在为miRNA在乳腺癌治疗中的应用提供参考。

关键词 miRNA; 乳腺癌; 抗肿瘤; 基因调控; 植物元

中图分类号 R-05; R282.71; R737.9 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2024)05-0149-08

乳腺癌是全球女性发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一^[1]。根据流行病学统计,中国女性乳腺癌的发病率和死亡率近年来急剧上升^[2]。现有研究表明,非编码RNA(ncRNA),包括微小RNA(miRNA)和长链非编码RNA(lncRNA),在肿瘤发生和进展中起着重要作用。miRNA是一种高度保守的小型非编码RNA,长度为19~22个核苷酸大小,通过识别同源序列、干扰转录、翻译或表观遗传过程来调节基因表达^[3],这些小分子与许多人类疾病有着密切联系,在基因调控、个体发育和疾病发生过程中起着重要的生理作用,并且能够影响人类癌症的发生和发展,具有重要研究意义。近年来,众多关于癌症的研究中都报告了miRNA在癌症生物学中的相关影响,进一步彰显了miRNA对于肿瘤基因的重要调控作用^[4-5]。在乳腺癌研究中,目前已有40多种miRNA被报道与乳腺癌的调控有着密切联系,这些miRNA及其调控蛋白在乳腺癌组织中异常表达,并在促进或抑制乳腺癌的发生和发展中发挥关键作用^[6-7]。根据来源,miRNA可被分为内源性miRNA与外源性miRNA。常见的内源性miRNA通过与它们的3' UTR结合,能够在转录后水平上调或下调乳腺癌靶基因表达。另一方面,外源性miRNA,即植物来源的miRNA,被哺乳动物胃肠道吸收^[8]后也能够稳定

存在于血液组织中,这样便可将外源性miRNA作为一种新型乳腺癌生物标记物来预测治疗反应,为乳腺癌的治疗提供新的思路。基于此,本综述总结近年来关于miRNA在乳腺癌中的作用机制和研究进展,探讨miRNA作为诊断和治疗工具的潜力,旨在为未来的研究和临床应用提供思路。

1 miRNA的功能与特性

1.1 内源性miRNA

内源性miRNA,是指存在于人类基因组内的短的非编码RNA,通常在转录后发挥关键调节作用。1个miRNA能够识别2~8个碱基的靶标,并通过直接与目的基因的mRNA结合即靶向mRNA控制靶基因的翻译过程或促进RNA降解,从而完成对一般生物机体内各种基因表达水平的控制,在细胞增殖、凋亡以及分化过程中起重要作用^[9]。miRNA可以同时调控多个基因,基因也可以同时被多个miRNA调控。目前,内源性miRNA调控肿瘤的研究非常广泛。科研人员已倾注大量精力来揭示miRNA作为癌症治疗潜在靶点的重要性,并证实miRNA的生物生成及其功能调控在癌症发生过程中扮演着至关重要的角色^[10]。

内源性miRNA调控作用的发生涉及3个主要步

收稿日期:2023-09-28

基金项目:国家自然科学基金项目(32202857)

雷志鑫,E-mail:leizhixin@whut.edu.cn

通信作者:孙涛垒,E-mail:suntl@whut.edu.cn

骤,如图1所示。首先, RNA聚合酶II开始转录基因片段,产生长段 mRNA,称为初级 miRNA (pri-miRNA)。第2步通过 Drosha 和 DGCR8 缩短 pri-miRNA 以产生 70 个碱基长的前体 miRNA (pre-miRNA)^[11]。第3步 pre-miRNA 由 Exportin-5 蛋白从细胞核内转运到细胞质中被内切核糖核酸酶 Drosha 和 Dicer 切割,形成成熟的 miRNA 链,后附着在 AGO-2 和 R2D2 蛋白上形成 RNA 诱导的沉默复合物(RNA-

induced silencing complex, RISC),行使着 miRNA 的调节功能,最终将 pre-miRNA 输出到细胞质^[12-13]。成熟 miRNA 与对应靶基因的 3' UTR 区发生碱基配对后, RISC 攻击靶 miRNA 以使 miRNA 完全降解或减弱其翻译速率,在基因转录后水平调控表达。此外,外源性 miRNA 在机体内调控基因表达过程与内源性 miRNA 类似,主要区别是经过了 miRNA 从植物中吸收到机体的过程。

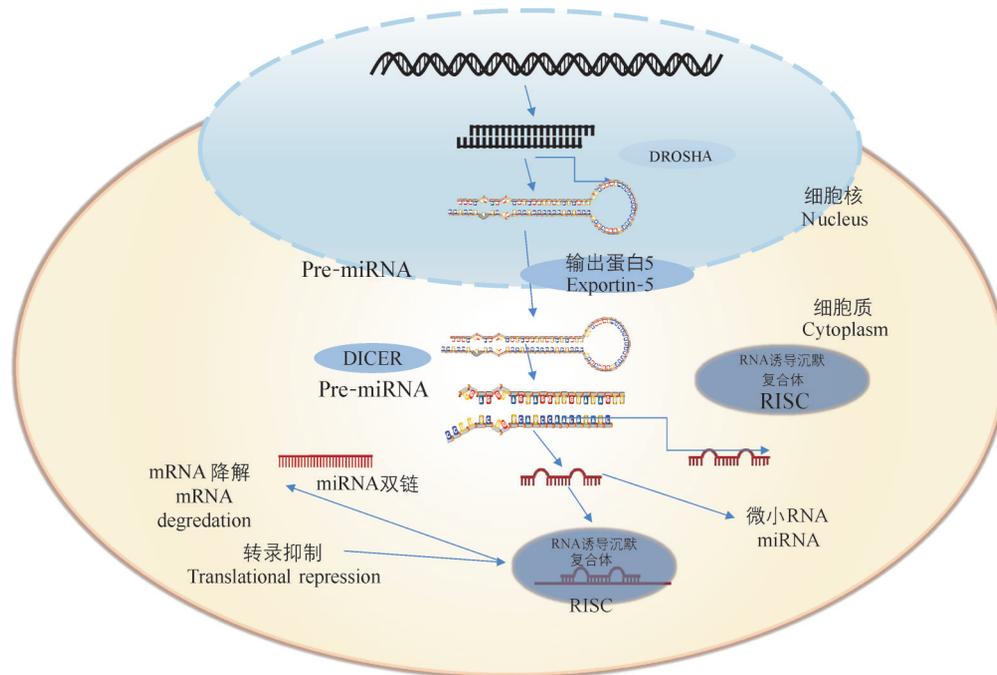


图1 miRNA的调控过程

Fig.1 The regulation of miRNAs

1.2 外源性 miRNA

植物中的外源性 miRNA 与人体内的内源性 miRNA 在结构、序列、功能等方面均有不同。通常,哺乳动物 miRNA 的结合位点位于靶 mRNA 的 3' UTR,从而阻断 mRNA 的翻译。与动物 miRNA 不同,完全或较低数量的错配使得植物 miRNA 的行为更像 RNAi,这通常导致靶 mRNA 的直接裂解。因此,传统观点认为, miRNA 在细胞外环境中是不能稳定存在的,非常容易被降解。但最新研究表明,外源性 miRNA 能够在哺乳动物的体液中能够稳定循环。Hou 等^[14]发现大量在绿叶蔬菜中表达的植物 miR156a 也在健康人血清中稳定存在,并且以内源性 miRNA 的方式调节哺乳动物基因翻译。这项研究也表明,外源性 miRNA 能够通过植物被机体消化、吸收,并存在于动物的血液中。包括 miR156a、miR166a 和 miR168a 等多种外源性 miRNA 在内的植物来源小核酸在人体内非常稳定,在一定程度上可

以抵抗高碘酸钠的氧化,而这些食物中的植物 miRNA 也能够食物采集、储存、加工等过程中不被降解,并抵抗胃酸的消化而被各种器官所吸收。

传统中药中,以清热解毒、疏风散热为名的金银花常被用于抗菌、抗病毒、抗炎等应用^[15-16],通过中医手段煎煮过后的金银花液能有效提高人体对病毒的免疫力,但其作用机制却尚未阐明。Zhou 等^[8]在金银花煎煮液中发现了非典型 miRNA 的存在,并将这种 miRNA 命名为 miR2911。对金银花进行煎煮后 miR2911 保持高度稳定,同时,将煎煮后的金银花液喂养给小鼠后,小鼠血液中 miR2911 含量有着升高趋势,通过生物信息学预测与双荧光素酶报告检测的实验,进一步证明了 miR2911 可以直接靶向甲型流感病毒多个基因型,进一步阐明金银花煎煮液对病毒调控的机理源自 miR2911。“植物元”指一类来源于植物,通过煎煮或其他特殊工艺获得的,对人体健康有益的含有特定序列的微小核酸的功能分子。例

如,“2911植物元”指来源于中药金银花或其他植物的花、茎、叶等部分(如茶叶等),含有修饰基团(如甲基化修饰、糖基化修饰等)的微小核酸 2911(miR2911)及其衍生物。这些小的非编码RNA的典型作用是通过3'未翻译区域(UTR)中的识别位点影响信使RNA(mRNA),从而调节其稳定性^[17-18]。

在哺乳动物血清和血浆中稳定表达的miRNA是由组织和细胞自身产生的,可以作为疾病的一类新的生物标志物,并在细胞间通讯时充当重要的信号分子。Zhang等^[19]证明可以通过饮食摄入植物miR168来抑制其靶向*LOX1*在肝脏中的表达,这为食物中的miRNA可能影响哺乳动物器官中的基因表达提供了证据。体外和体内的功能分析已证实,miR168a可以与人*LDLRAP1*基因的mRNA结合,抑制肝脏中*LDLRAP2*的表达,从而减少小鼠血浆中LDL的去除^[19]。进一步的实验证明源于植物的外源性miR168a在被小鼠食用后,可通过胃肠道消化进入机体循环代谢,进入肝脏后进一步交叉调节小鼠*LDLRAP1*的基因表达,表明具有完整功能结构的核苷酸对胃肠道的消化具有抵抗力,并可被输送到其他组织^[19]。Akao等^[20]研究发现水稻糊粉细胞纳米颗粒中包含的hvu-miR168-3p通过沉默线粒体电子传输链复合物I相关基因适度抑制OXPHOS,从而调控能量代谢,增强了人细胞中葡萄糖转运蛋白1(*SLC2A1*)的表达,导致血糖水平下降。自这些发现以来,通过外源性miRNA的饮食来源进行的重大疾病调节已显示出潜在的治疗价值,可对抗新冠病毒^[8]、癌症和炎症相关疾病^[21]。然而关于外源性miRNA调控肿瘤,尤其是调控乳腺癌的机制仍不清楚,值得探索研究。

2 miRNA对乳腺癌的调控作用机制

乳腺癌是一种高度异质性疾病,分为激素受体阳性(HR+)、人表皮生长因子受体2阳性(HER2+)和三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TN-BC)三大类。作为中国女性发病率最高的恶性肿瘤^[1],乳腺癌的发病率和死亡率逐年缓慢增长^[2]。与此类似,自发性犬乳腺肿瘤(Canine mammary tumor, CMT)在各年龄段的犬中也能发生,这强调了乳腺癌关键致癌途径的分子收敛性,阐明了治疗CMTs犬可能对人类乳腺癌的治疗提供潜在参考^[22]。近年的研究表明,参与哺乳动物肿瘤发病机制的miRNA能够调控细胞增殖、迁移与侵袭过程,参与乳腺癌

基因的调控^[23],在预测/预后的生物标志物肿瘤发展以及抗癌治疗耐药现象中起着至关重要的作用,是肿瘤异常串扰中利用的主要分子之一^[24]。因此,miRNA对乳腺癌的调控作用机制值得进行深入研究。

2.1 内源性miRNA与乳腺癌

1)miRNA促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。miRNA通过与它们的3'UTR结合,在转录后阶段调节目的基因表达。许多内源性miRNA也利用这种机制促进乳腺癌的出现和发展。Wu等^[25]通过将癌旁组织和正常乳腺细胞系比较,发现乳腺癌组织和乳腺癌细胞系对miR-30b-5p的表达上调,其高水平表达可以促进原发性乳腺癌细胞的增殖、转移和侵袭,从而减少了细胞的凋亡,并通过细胞凋亡实验、伤口愈合实验、Western blot实验进一步证实了miR-30b-5p通过靶向*ASPP2*,然后激活*AKT*信号通路以促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。Chen等^[26]通过生物信息学预测与双荧光素酶报告验证得出miR-146a通过调节靶基因*NM23-H1*促进乳腺癌的增殖和侵袭。同样地,Lu等^[27]通过生物信息学分析和荧光素酶报告分析鉴定出乳腺癌中的Mir靶基因,通过克隆形成、EdU测定和皮下异种移植模型测试乳腺癌细胞的生长情况;通过伤口愈合、transwell分析和肺转移模型探讨miR-934敲除对细胞转移的影响;通过Western blot检测蛋白表达;使用RIP分析验证mRNA和RNA结合蛋白的结合,最终发现miR-934通过调节*PTEN*基因和上皮-间质转化促进乳腺癌转移。此外,Lu等^[28]发现乳腺癌细胞分泌的EVs可携带miR182-5p,通过下调*CMTM7*表达和激活*EGFR/AKT*信号通路来加重乳腺癌。Yin等^[29]分析发现*EZH2*介导的miR-29/miR-30的表观遗传沉默靶向*LOXL4*并有助于乳腺癌的肿瘤发生、转移和免疫微环境重塑。Liu等^[30]采用qRT-PCR测定miR-9和*FOXO1*在乳腺癌组织、正常乳腺组织、乳腺癌细胞系和正常乳腺上皮细胞中的表达,证实miR-9可通过对靶基因*FOXO1*的下调使得乳腺癌细胞加速转移。虽然以上结果阐述了miRNA促进乳腺癌增殖、迁移和侵袭的关系,但是部分结果仍需进一步验证,以确认miRNA对乳腺癌的调控机制与相关作用通路,为乳腺癌治疗提供新思路。

2)miRNA抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。miRNA通过调节转录及转录后加工参与到表观遗传学中,使某些相关基因表达水平改变,进而参与到

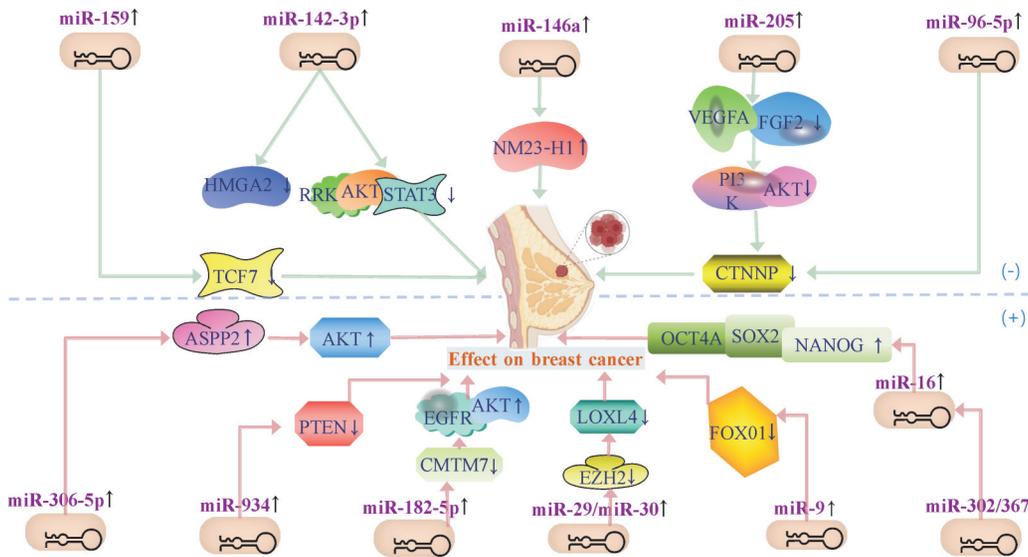
疾病或肿瘤的生物学过程中。在乳腺癌相关的病理过程中,miRNA可通过调节某些基因的表达和不同的细胞信号传导途径调节乳腺癌细胞的增殖、凋亡。Mansoori等^[31]研究发现miR-142-3p可能通过靶向致癌基因*HMGA2*在乳腺癌中起到抑癌作用,还通过抑制*ERK/AKT/STAT3*信号通路抑制乳腺癌细胞增殖。Hu等^[32]通过建立对化疗药耐药的乳腺癌细胞模型,发现miR-205靶向*VEGFA*和*FGF2*在mRNA 3' UTR区抑制其表达,导致*PI3K/AKT*信号

受损体内外细胞凋亡增加,并通过临床数据进一步证实miRNA-205能够调节乳腺癌对化疗药物的耐药性。Gao等^[33]证明miR-96-5p下调*CTNND1*,导致β-catenin表达降低、*WNT11*信号丢失、*cyclin D1*水平降低和*MMP7*表达降低,从而抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。众多研究表明miRNA在乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭过程中既有正向调控作用、又有负向调控作用(表1),调控乳腺癌的关键miRNA也有很多(图2),值得进一步研究。

表1 乳腺癌中主要异常表达的内源性miRNA及对应靶基因

Table 1 Main abnormally expressed endogenous miRNAs in breast cancer and their target genes

序号 No.	miRNA名称 miRNA name	靶基因 Target	乳腺癌相关调控机制 Functions related to the formation of BACA	细胞/小鼠模型 Cells/mouse model	文献 Reference
1	miR-30b-5p	<i>ASPP2</i>	miR-30b-5p ↑ → <i>ASPP2</i> ↑ → <i>AKT</i> ↑ → <i>TNBC</i> ↑	MDA-MB-231, HCC 1937 cells	[25]
2	miR-142-3p	<i>HMGA2, ERK/AKT/STAT3</i>	miR-142-3p ↑ → <i>HMGA2</i> ↓ → BC ↓ miRs-142-3p ↑ → <i>ERK/AKT/STAT3</i> ↓ → BC ↓	BC cells	[31]
3	miR-146a	<i>NM23-H1</i>	miR-146a ↑ → <i>NM23-H1</i> ↑ → BC ↓	BC cells	[26]
4	miR-934	<i>PTEN</i>	miR-934 ↑ → <i>PTEN</i> ↓ → BC ↑	BC cells	[27]
5	miR-205	<i>VEGFA, FGF2</i>	miR-205 ↑ → <i>VEGFA, FGF2</i> ↓ → <i>PI3K/AKT</i> ↓ → BC ↓	BC cellss	[32]
6	miR182-5p	<i>CMTM7, EGFR/AKT</i>	miR182-5p ↑ → <i>CMTM7</i> ↓ → <i>EGFR/AKT</i> ↑ → BC ↑	BC cells	[28]
7	miR-29/miR-30	<i>EZH2, LOXL4</i>	<i>EZH2</i> ↓ → miR-29/miR-30 ↑ → <i>LOXL4</i> ↓ → BC ↑	BC cells	[29]
8	miR-9	<i>FOXO1</i>	miR-9 ↑ → <i>FOXO1</i> ↓ → BC ↑	BC cells	[30]
9	miR-96-5p	<i>CTNND1</i>	miR-96-5p ↑ → <i>CTNND1</i> ↓ → BC ↓	BC cells	[33]



绿色箭头表示对乳腺癌有负调控的通路,红色箭头表示对乳腺癌有正调控的通路。The green arrow indicates the pathway that negatively regulates breast cancer, the red arrow indicates the pathway that positively regulates breast cancer.

图2 调控乳腺癌的关键miRNA

Fig.2 Key miRNAs in regulating breast cancer

2.2 外源性miRNA与乳腺癌

miRNA在植物和动物中的生物发生和作用的分子基础具有高度的相似性。最近的研究表明,通过饮食摄入,植物来源的miRNA在哺乳动物基因表达

方面具有潜在的调控作用,主要的调控机制是植物中的外源性miRNA可以被人体吸收,并在人体内以内源性miRNA的形式起作用。

Haghi等^[34]研究发现miR16和miR34a通过诱导

细胞凋亡和细胞周期停滞,能够抑制乳腺癌肿瘤细胞的入侵和迁移。Hoseinbeyki等^[35]发现 miR302/367簇的过表达能够诱导乳腺癌细胞的重编程,并通过诱导间充质到上皮的转变、细胞凋亡和增殖能力的减少来发挥肿瘤抑制作用,并且 miR16的抑制能够抵消 miR302/367在乳腺癌细胞中的重编程作用和抗肿瘤功能。Chin等^[36]通过生物信息学工具预测

后建立细胞模型与动物模型,通过原位杂交、免疫组化、Western blot、荧光素酶检测验证得出 miR159能够通过靶向编码 *Wnt* 信号转录因子的 *TCF7* 抑制增殖,导致 MYC 蛋白水平降低,从而抑制乳腺癌的发生(表2)。综上所述,植物元对于人类重大疾病尤其是乳腺癌的调控作用值得进一步深入研究。

表2 乳腺癌中主要异常表达的外源性 miRNA 及对应靶基因

Table 2 Main abnormally expressed exogenous miRNAs in breast cancer and their target genes

序号 No.	miRNA 名称 miRNA name	靶基因 Target gene	乳腺癌相关调控机制 Functions related to the formation of BACA	细胞/小鼠模型 Cells/mouse model	文献 Reference
1	miR-16, miR-34a	<i>TGFB2, SMAD2, SMAD3, BUB1, β-catenin</i>	miR-16, miR-34a ↑ → <i>TGFB2, SMAD2, SMAD3, BUB1, β-catenin</i> → BC ↓	MDA-MB-231, SK-BR-3 cells	[34]
2	miR-302/367簇, miR-16	<i>OCT4A, SOX2, NANOG</i>	miR-302/367簇 ↑ → miR-16 ↑ → <i>OCT4A, SOX2, NANOG</i> ↑ → BC ↓	MDA-MB-231 和 SK-BR-3 cells	[35]
3	miR159	<i>TCF7, MYC</i>	miR159 ↑ → <i>TCF7</i> ↓ → <i>MYC</i> ↓ → BC ↓	BC cells	[36]
4	miR168a	<i>LDLRAP1</i>	miR168a ↑ → <i>LDLRAP1</i> ↓ → LDL ↓	Caco-2, HepG2, rats	[19]
5	hvu-Mir168-3p	<i>OXPHOS, SLC2A1</i>	hvu-Mir168-3p ↑ → <i>OXPHOS</i> ↓ → <i>SLC2A1</i> ↑ → GLU ↓	rice	[20]

2.3 生物信息学预测具有潜在作用的 miRNA

中医药是中华文化的瑰宝。长期以来,传统中药在重大疾病的防治方面有着无法取代的地位,许多植物已在代代相传的治病经验中得到其有效性的验证。随着中医中药研究的不断深入,传统中药已经逐渐成为乳腺癌治疗方式之一,在术后或化疗过程中替代了一部分原有的治疗方案,其疗效亦有所保障,在国际上得到了广泛关注和认可^[37]。袁泽焕等^[38]通过数据挖掘的方法,对249个中医药方进行聚类分析,识别出当归、夏枯草、丹参、金银花等33种在治疗乳腺癌中使用频率较高的中药。

MepmiRDB 是一个药用植物 miRNA 数据库,容纳了29种药用植物的数千个新鉴定的 miRNA,提供 miRNA 序列、表达信息、前体处理信号等信息。通过在 MepmiRDB 网站上比对金银花与丹参2味中药的 miRNA 数据库,发现了28个相同的 miRNA 序列,它们可能是具有治疗乳腺癌作用的 miRNA。PsRNATarget (<https://www.zhaolab.org/psRNATarget>) 是一个植物小 RNA 及对应靶点的数据库,将上述 miRNA 序列在 psRNATarget 网站上与人类靶基因进行匹配,并根据期望值进行筛选,得到18个外源性 miRNA 所对应的44个乳腺癌相关靶点(表3)。这些 miRNA 与对应靶点有助于进一步探索调控基因表达与信号通路,为乳腺癌治疗提供重要帮助。

3 展望

尽管乳腺癌相关的实验室研究与临床研究已经持续了数十年,但其国内外发病率仍在持续上升。近年来 miRNA 在恶性肿瘤的发生、发展过程中进行的调控作用为乳腺癌的实验以及临床工作开辟了新的途径。存在于机体内的内源性 miRNA 可通过调控下游靶基因 mRNA 的表达,进而影响蛋白表达,并参与各种信号通路。同时,存在于植物中的外源性 miRNA 也被发现能够进入机体内发挥类似内源性 miRNA 的调控作用,为乳腺癌的诊断及治疗提供了新的生物标志物与作用靶标。

随着新型科学技术的发展,miRNA 相关的乳腺癌的防治手段也逐渐增多,但目前仍存在内源性 miRNA 体内代谢分布含量少、对外源性 miRNA 的提取与提纯没有较为完善的操作体系的问题,导致研究结果具有一定的局限性。因此使用内源性 miRNA 治疗乳腺癌的研究还需要进一步深入,需要通过大量样本实验验证 miRNA 与相应乳腺癌 mRNA 之间的关系。同时,因为中医药在肿瘤诊治中存在副作用小且少有复发的优势,外源性 miRNA 治疗乳腺癌的研究也尚有进一步提升的空间,比如通过生物信息学匹配预测的手段,以发现更多对乳腺癌具有潜在治疗作用的植物来源 miRNA,为乳腺癌防治提供新视角。

表3 对乳腺癌具有潜在治疗作用的miRNA
Table 3 miRNAs with potential therapeutic effects on breast cancer

序号 No.	miRNA 名称 miRNA name	序列 Sequence	靶基因 Target gene	期望评分 Expectation score
			<i>NM_005737 ARL4C</i>	2.0
			<i>NM_014873 LPGAT1</i>	2.0
			<i>NM_001031848 SERPINB8</i>	2.5
			<i>NM_001128933 SYNPO2</i>	2.5
1	miR156	UGACAGAAGAGAGAGAGCACA	<i>NM_001199876 SERF2</i>	2.5
			<i>NM_001199878 SERF2</i>	2.5
			<i>NM_207645 C11orf87</i>	2.5
			<i>NM_014048 MKL2</i>	2.5
			<i>NM_006241 PPP1R2</i>	2.5
2	miR157	GCUCUCUAUGCUUCUGUCAUC	<i>NM_001011718 XKR7</i>	2.5
3	miR159	UUUGGACUGAAGGGAGCUCUA	<i>NM_014906 PPM1E</i>	2.0
			<i>NM_133454 SGSM1</i>	2.5
			<i>NM_001080471 PEAR1</i>	2.5
4	miR160	UGCCUGGCUCUCCUGUAUGCCA	<i>NM_031904 FRMD8</i>	2.5
			<i>NM_001029883 C2orf71</i>	2.5
			<i>NM_022492 TTC31</i>	2.5
5	miR164	UGGAGAAGCAGGGCACGUGCA	<i>NM_014982 PCNX</i>	2.5
			<i>NM_016257 HPCAL4</i>	2.5
6	miR168	UCGCUUGGUGCAGGUCGGGA	<i>NM_145166 ZBTB47</i>	2.0
			<i>NM_001201407 ZNF778</i>	2.0
7	miR172	GUAGCAUCAUCAAGAUUCACA	<i>NM_020200 PRTFDC1</i>	2.5
8	miR390	AAGCUCAGGAGGGAUAGCGCC	<i>NM_005885 MARCH6</i>	1.5
			<i>NM_007029 STMN2</i>	2.5
9	miR393	UCCAAAGGGAUCGCAUUGAUC	<i>NM_001199214 STMN2</i>	2.5
			<i>NM_005099 ADAMTS4</i>	2.5
			<i>NM_001135188 AGFG1</i>	2.0
10	miR395	UGAAGUGUUUGGGGAACUC	<i>NM_144665 SESN3</i>	2.5
			<i>NM_004252 SLC9A3R1</i>	2.5
			<i>NM_001042573 ENGASE</i>	2.5
11	miR396	UUCCACAGCUUUCUUGAACUA	<i>NM_199131 VAX1</i>	2.0
			<i>NM_001203244 SEMA4G</i>	2.0
12	miR397	UCAUUGAGUGCAGCGUUGAUG	<i>NM_017893 SEMA4G</i>	2.0
			<i>NM_000655 SELL</i>	2.5
13	miR398	UUGUGUUCUCAGGUCACCCCU	<i>NM_001190708 MTRNR2L10</i>	2.5
14	miR399	UGCCAAAGGAGAGUUGCCCUG	<i>NM_016449 C22orf43</i>	2.5
15	miR408	UGCACUGCCUCUCCUGGC	<i>NM_001258374 EPS15L1</i>	2.0
			<i>NM_015278 SASH1</i>	2.5
16	miR482	UUUCCAAUCCACCAUCCUA	<i>NM_025142 TAOK1</i>	2.5
17	miR5139	AAACCUGGCUCUGAUACCA	<i>NM_006319 CDIPT</i>	2.5
			<i>NM_001135188 AGFG1</i>	2.5
			<i>NM_001145204 SHISA9</i>	2.5
18	miR528	UGGAAGGGGCAUGCAGAGGAG	<i>NM_003468 FZD5</i>	2.5
			<i>NM_020645 NRIP3</i>	2.5
			<i>NM_032236 USP48</i>	2.5

参考文献 References

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] CHEN L, HEIKKINEN L, WANG C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(5): 1836-1852.
- [4] LEE Y S, DUTTA A. MicroRNAs in cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 199-227.
- [5] HE B, ZHAO Z, CAI Q, et al. miRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14): 2628-2647.
- [6] MCGUIRE A, BROWN J A, KERIN M J. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(1): 145-155.
- [7] SABIT H, CEVIK E, TOMBULOGLU H, et al. Triple negative breast cancer in the era of miRNA [J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 157: 103196 [2023-09-28]. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103196>.
- [8] ZHOU Z, LI X, LIU J, et al. Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses [J]. *Cell Res*, 2015, 25(1): 39-49.
- [9] YI D D, XU L, WANG R, et al. miR-381 overcomes cisplatin resistance in breast cancer by targeting MDR1 [J]. *Cell biology international*, 2019, 43(1): 12-21.
- [10] SENGUPTA D, DEB M, KAR S, et al. Dissecting miRNA facilitated physiology and function in human breast cancer for therapeutic intervention [J]. *Seminars in cancer biology*, 2021, 72: 46-64.
- [11] TREIBER T, TREIBER N, MEISTER G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways [J]. *Nature reviews molecular cell biology*, 2019, 20(1): 5-20.
- [12] MACFARLANE L-A, R. MURPHY P. MicroRNA: biogenesis, function and role in cancer [J]. *Current genomics*, 2010, 11(7): 537-561.
- [13] 孙嘉玲, 文彬, 孙海涛, 等. miRNAs 与肝细胞癌的相关性研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(4): 445-449. SUN J L, WEN B, SUN H T, et al. Research progress of relevance between miRNAs and hepatocellular carcinoma [J]. *Chinese pharmacological bulletin*, 2017, 33(4): 445-449 (in Chinese with English abstract).
- [14] HOU D, HE F, MA L, et al. The potential atheroprotective role of plant MIR156a as a repressor of monocyte recruitment on inflamed human endothelial cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 57: 197-205.
- [15] 朱文卿, 任汉书, 郑媛媛, 等. 金银花的功能性成分及其生物活性研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2021, 42(13): 412-426. ZHU W Q, REN H S, ZHENG Y Y, et al. Research progress in functional components and bioactivity of honeysuckle [J]. *Science and technology of food industry*, 2021, 42(13): 412-426 (in Chinese with English abstract).
- [16] 祝家笙, 高维浩, 范红艳. 金银花提取物药理作用的研究进展 [J]. *吉林医药学院学报*, 2022, 43(2): 130-132. ZHU J S, GAO W H, FAN H Y. Research progress on pharmacological effects of honeysuckle extract [J]. *Journal of Jilin Medical University*, 2022, 43(2): 130-132 (in Chinese with English abstract).
- [17] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [18] HILL M, TRAN N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer [J/OL]. *Dis Model Mech*, 2021, 14(4): dmm047662 [2023-09-28]. <https://doi.org/10.1242/dmm.047662>.
- [19] ZHANG L, HOU D, CHEN X, et al. Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA [J]. *Cell Res*, 2012, 22(1): 107-126.
- [20] AKAO Y, KURANAGA Y, HEISHIMA K, et al. Plant hvm-MIR168-3p enhances expression of glucose transporter 1 (SLC2A1) in human cells by silencing genes related to mitochondrial electron transport chain complex I [J/OL]. *J Nutr Biochem*, 2022, 101: 108922 [2023-09-28]. <https://doi.org/10.1242/dmm.047662>.
- [21] LANG C, KARUNAIRETNAM S, LO K R, et al. Common variants of the plant microRNA-168a exhibit differing silencing efficacy for human low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1 (LDLRAP1) [J]. *Microna*, 2019, 8(2): 166-170.
- [22] KIM T M, YANG I S, SEUNG B J, et al. Cross-species oncogenic signatures of breast cancer in canine mammary tumors [J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3616 [2023-09-28]. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17458-0>.
- [23] 毛玉娣, 丁西平, 王华. 微小RNA与胃癌关系的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(6): 756-760. MAO Y D, DING X P, WANG H. Research progress on relationship between microRNA and gastric cancer [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2016, 32(6): 756-760 (in Chinese with English abstract).
- [24] COSENTINO G, PLANTAMURA I, TAGLIABUE E, et al. Breast cancer drug resistance: overcoming the challenge by capitalizing on microRNA and tumor microenvironment interplay [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3691 [2023-09-28]. <https://doi.org/10.3390/cancers13153691>.
- [25] WU T, SONG H, XIE D, et al. Mir-30b-5p promotes proliferation, migration, and invasion of breast cancer cells via targeting ASP2 [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7907269 [2023-09-28]. <https://doi.org/10.1155/2020/7907269>.

- [26] CHEN J, JIANG Q, JIANG X Q, et al. miR-146a promoted breast cancer proliferation and invasion by regulating NM23-H1 [J]. *J Biochem*, 2020, 167(1): 41-48.
- [27] LU Y, HU X, YANG X. miR-934 promotes breast cancer metastasis by regulation of PTEN and epithelial-mesenchymal transition [J/OL]. *Tissue cell*, 2021, 71: 101581 [2023-09-28]. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101581>.
- [28] LU C, ZHAO Y, WANG J, et al. Breast cancer cell-derived extracellular vesicles transfer miR-182-5p and promote breast carcinogenesis via the CMTM7/EGFR/AKT axis [J/OL]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 78 [2023-09-28]. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00338-8>.
- [29] YIN H, WANG Y, WU Y, et al. EZH2-mediated epigenetic silencing of miR-29/miR-30 targets LOXL4 and contributes to tumorigenesis, metastasis, and immune microenvironment remodeling in breast cancer [J]. *Theranostics*, 2020, 10(19): 8494-8512.
- [30] LIU D Z, CHANG B, LI X D, et al. MicroRNA-9 promotes the proliferation, migration, and invasion of breast cancer cells via down-regulating FOXO1 [J]. *Clinical & translational oncology*, 2017, 19(9): 1133-1140.
- [31] MANSOORI B, DUIJF P H G, MOHAMMADI A, et al. MiR-142-3p targets HMGA2 and suppresses breast cancer malignancy [J/OL]. *Life Sci*, 2021, 276: 119431 [2023-09-28]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119431>.
- [32] HU Y, QIU Y, YAGUE E, et al. miRNA-205 targets VEGFA and FGF2 and regulates resistance to chemotherapeutics in breast cancer [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6): e2291 [2023-09-28]. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.194>.
- [33] GAO X H, ZHANG Y L, ZHANG Z Y, et al. MicroRNA-96-5p represses breast cancer proliferation and invasion through Wnt/ β -catenin signaling via targeting CTNND1 [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 44 [2023-09-28]. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56571-z>.
- [34] HAGHI M, TAHA M F, JAVERI A. Suppressive effect of exogenous miR-16 and miR-34a on tumorigenesis of breast cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13342-13353.
- [35] HOSEINBEYKI M, TAHA M F, JAVERI A. miR-16 enhances miR-302/367-induced reprogramming and tumor suppression in breast cancer cells [J]. *IUBMB life*, 2020, 72(5): 1075-1086.
- [36] CHIN A R, FONG M Y, SOMLO G, et al. Cross-kingdom inhibition of breast cancer growth by plant miR159 [J]. *Cell Res*, 2016, 26(2): 217-228.
- [37] 李孟, 梁则徐, 李冠男, 等. 中医中药治疗乳腺癌的研究进展 [J]. *中医药学报*, 2023, 51(2): 103-108. LI M, LIANG Z X, LI G N, et al. Research progress in treatment of breast cancer with TCM [J]. *Acta Chinese medicine and pharmacology*, 2023, 51(2): 103-108 (in Chinese with English abstract).
- [38] 袁泽焕, 蔡煜佳. 基于数据挖掘中医药治疗乳腺癌用药规律 [J]. *河南中医*, 2022, 42(11): 1714-1719. YUAN Z H, CAI Y J. On the medication law of TCM in treating breast cancer based on data mining [J]. *Henan traditional Chinese medicine*, 2022, 42(11): 1714-1719 (in Chinese with English abstract).

Research progress of miRNA in breast cancer

LEI Zhixin, YANG Haiyi, XIE Hao, HUAN Shijiao, SUN Taolei

School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Science/Hubei Provincial Key Laboratory of Nanomedicine for Neurodegenerative Diseases, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China

Abstract Breast cancer is one of the three most common cancers with the highest mortality rate in the world and poses a serious threat to human health. MicroRNA (miRNA), as a small molecule of gene regulation, can mediate cellular target genes to regulate the occurrence and development of breast cancer. In this paper, we classified miRNA according to their sources, reviewed the currently known functional properties of endogenous and exogenous miRNA (botanmin), and explored their regulatory mechanisms in breast cancer. At the same time, the potential targets of exogenous miRNA associated with breast cancer were predicted by bioinformatics, which provided a reference for their application in breast cancer therapy.

Keywords miRNA; breast cancer; antitumor; gene regulation; botanmin

(责任编辑:边书京)