

Research Progress of c-Myc and miR-196a-5p in Triple-negative Breast Cancer

Xinyu Song Haoyi Xu Huiling Li Xiaoli Xu

Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University Breast and Thyroid Surgery Department, Urumqi, Xinjiang, 830000, China

Abstract

Breast cancer has surpassed lung cancer to become the malignant tumor with the highest incidence in women in the world, and it is also the second leading cause of female death. Triple-negative breast cancer (TNBC) is characterized by strong aggressiveness, high metastasis rate and recurrence rate, and lack of specific treatment. Therefore, effective targeted intervention and treatment measures for TNBC are still the main research hotspot. A large number of literatures have documented the central role of c-Myc in the proliferation and malignant transformation of human and animal cells, and it is highly expressed in breast cancer, especially in TNBC. miR-196a-5p, which is also a biomarker for multiple cancers, also plays a similar role in the occurrence and progression of TNBC. In this paper, the role of c-Myc and miR-196a-5p in the development of TNBC and the relationship between them were reviewed, which provided theoretical basis for further research.

Keywords

c-Myc; miR-196a-5p; triple-negative breast cancer

c-Myc 与 miR-196a-5p 在三阴性乳腺癌中的研究进展

宋欣玉 徐浩译 李慧玲 许晓丽

新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺甲状腺外科, 中国·新疆 乌鲁木齐 830000

摘要

乳腺癌已超越肺癌成为全球女性发病率最高的恶性肿瘤,也是影响女性死亡的第二大原因,其中三阴性乳腺癌(TNBC)具有侵袭性强、转移率和复发率高、缺乏特异性治疗的特点,因此关于TNBC的有效靶向干预治疗措施仍为主要研究热点。大量文献记录了c-Myc在人类和动物细胞增殖和恶性转化中的核心作用,在乳腺癌尤其是TNBC中为高表达存在;同样作为多种癌症的生物标志物的miR-196a-5p在TNBC的发生与进展中也发挥着相似的表现。论文对c-Myc与miR-196a-5p在TNBC发展中发挥的作用及二者之间的关系做一综述,为进一步研究提供理论依据。

关键词

c-Myc; miR-196a-5p; 三阴性乳腺癌

1 引言

最新研究表明,乳腺癌已经超过肺癌成为影响女性健康的首要疾病,也是女性癌症死亡的主要原因,因此关于乳腺癌的诊治是一项重大的全球健康挑战^[1]。针对ER、PR阳性表达患者的内分泌治疗以及抗HER-2的靶向治疗在乳腺癌的临床预后方面有极其重要的意义,但TNBC患者由于缺乏ER、PR和HER-2的表达,目前对其治疗在外科手术切除的基础上只有化学药物治疗和局部放射治疗,缺乏有效的精准分子靶向治疗手段。研究表明,c-Myc在癌症细胞中通过控制细胞功能与增殖、生长、新陈代谢和细胞死亡以及程序的组织重塑和再生起到调节生长、分化、代谢和死

亡的作用。大量研究指出c-Myc在乳腺癌尤其是三阴性乳腺癌中高表达并且参与肿瘤细胞生长增殖凋亡的多个环节。miRANA作为外泌体中的一项重要组成成分,跟随着外泌体由活细胞分泌到血液循环中,不仅是细胞间通讯的重要媒介,也可以将信息传递给肿瘤微环境。近年来,关于miR-196a-5p在癌症中的生物过程被广泛研究。MiR-196a在癌症的致癌功能中发挥重要作用,如抑制抑癌基因并表现出致癌作用,miR-196a已被证明可以促进肿瘤进展,其在三阴性乳腺癌中也呈高表达状态,并与TNBC预后密切相关^[2]。论文回顾了c-myc与miR-196a-5p的多种作用及其调控机制,去探索c-myc与miR-196a-5p的表达与TNBC发生发展发挥的作用以及二者之间的关系并发现潜在治疗靶点。

【作者简介】宋欣玉(1996-),女,中国河南长葛人,在读硕士,从事肿瘤学研究。

2 1c-Myc 与 TNBC

自从在20世纪70年代末发现c-Myc基因以来,大量

文献记录了它在人类和动物细胞增殖和恶性转化中的核心作用, Myc 是一种核转录因子, 协调细胞内和细胞外程序, 使细胞以有序的方式分裂。Myc 家族由三个功能相关的基因组成: c-Myc (MYC)、l-Myc (MYCL) 和 n-Myc, 可以明确 MYC 蛋白是人类肿瘤发生的主要驱动因子, 并且高 MYC 表达通常与不良预后相关。大量研究表明, c-Myc 作为 MYC 家族的一员, c-Myc 的表达在正常细胞中受到严格调控, 但在癌症细胞中大量表达, 其在癌症细胞中通过控制细胞功能与增殖、生长、新陈代谢和细胞死亡以及程序的组织重塑和再生起到调节生长、分化、代谢和死亡的作用。c-Myc 分析表明有 15% 的乳腺癌活检中 c-Myc 基因的检测到扩增, 并通过介导抗癌治疗的获得性耐药性影响患者预后^[3]。c-Myc 与乳腺癌的关系已被广泛研究, 在正常乳腺组织、非 TNBC、TNBC、伴有腋窝淋巴结转移的 TNBC 中 c-Myc 的阳性表达是逐渐递增的^[4], 且已有敲除 c-Myc 导致小鼠乳腺癌模型乳腺癌细胞的凋亡以及生长和转移的速度减慢的报道^[5]。在 TNBC 中, c-Myc 扮演着重要的角色。部分文献表明 c-Myc 可通过激活 AMPK、AKT 和 mTOR 等信号通路促进细胞的迁移、凋亡及侵袭, 可以通过调控 T 细胞趋化因子促进 TNBC 的免疫逃避和对免疫检查点抑制剂的抵抗^[6], 可见 c-Myc 参与乳腺癌的多个环节且对多种生理过程都有着一定的影响。通过查找文献, 发现针对 TNBC 肿瘤组织与癌旁组织进行蛋白组学分析, 对比 TNBC 癌旁组织发现 c-Myc 在 TNBC 肿瘤组织内表达显著升高, 通过 GO 分析和 KEGG 分析发现 c-Myc 通过调控多个 miRNA 在癌症的发生发展及通路激活发挥作用^[7]。因此, c-Myc 或是调控 TNBC 的核心蛋白。

3 MiRNA 与 TNBC

miRNA 作为外泌体中的一项重要组成成分, 跟随着外泌体由活细胞分泌到血液循环中, 不仅是细胞间通讯的重要媒介, 也可以将信息传递给肿瘤微环境。微小 RNA (miRNA) 是一类长度约 22 个核苷酸的小分子非编码 RNA, 通过降解靶信使 RNAs (mRNA) 或抑制翻译, 在转录后水平发挥重要的调节作用, 其在与靶 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' -UTR) 完全互补的情况下降解 mRNA, 或者在部分互补的情况下抑制翻译, 可以明确得出, miRNA 通过抑制靶基因翻译或调节靶基因 mRNA 降解从而负性调节基因表达。相关研究表明, miRNA 在多种癌症的中异常表达, 包括乳腺癌, 因此对于 miRNA 其在机体内的表达分析及分子作用机制的研究十分重要。通过大量实验证明 miRNA 的差异性表达主要在 TNBC 进展中的作用机制较为复杂, 主要在细胞增殖、细胞凋亡、细胞侵袭、癌症干细胞的分化、自噬、上皮-间充质转化 (EMT) 和化疗耐药性等方面起着重要作用。由此可见, miRNA 在 TNBC 生长发育的不同阶段表达具有高度的特异性, 它广泛参与到肿瘤的发生发展过

程, 其中对恶性肿瘤调节的研究最为广泛, 且 miRNA 具有稳定性好、灵敏度高、特异性好、可体内合成、毒副作用小等优点, 逐渐成为诸多癌症发生发展过程中的潜在分子标志, 为恶性肿瘤发生发展的研究打开了新的视野, 并在预后判断、治疗等环节都有重要应用前景。

4 miR-196a-5p 与 TNBC

miR-196a-5p 是 miR-196 家族的成员, miR-196 的过表达可促进细胞增殖和侵袭、淋巴结转移和对治疗 (放疗或化疗) 的抗性, 还可通过靶向不同类型癌症中的重要基因来抑制凋亡, 该家族由人类基因组中的三个位点编码 miR-196 miRNA 前体家族成员 (miR-196a-1、miR-196a-2 和 miR-196b) 均位于 HOX 基因簇之间并具有表达能力, miR-196a-5p 是由 miR-196a-1、miR-196a-2 和 miR-196b 产生的成熟 miRNA, 有研究表明前体 MIR 196 A2 与新疆维吾尔族乳腺癌患者的不良预后相关, 同时也受前体 MIR 196 A1 的调控^[8]。研究表明, miR-196 a 作为一种癌基因, 在多种肿瘤发生和发展中发挥着多种功能。在近年来的研究中, miR-196a-5p 被认为是多种癌症的标志物, miR-196a-5p 的高水平表达和三阴性乳腺癌生存时间差相关, GAS5 可以通过与靶向 FOXO1/PI3K/AKT 轴的 miR-196a-5p 相互作用来抑制 TNBC 的进展^[2], miR-196a-5p 可能是 TNBC 患者新的诊断指标和潜在的治疗靶点。在一项对照试验中, 健康对照组、乳腺良性疾病组、乳腺癌组, 血清 miR-196a-5p 水平依次升高, 与术前比较, 乳腺癌患者术后血清 miR-196a-5p 水平明显降低, 还指出乳腺癌患者血清 miR-196a-5p 水平与肿瘤直径、淋巴结转移和 TNM 分期明显有关^[9], 一项动物实验证明, 与对照组相比, miR-196a-MDA-MB-231-luc 转染的裸鼠肿瘤增长更快, 恶性程度更高^[10]。文献表明, 50 对原发性三阴性乳腺癌患者与周围邻近正常组织进行比较, 结果显示: 与匹配的相邻正常乳腺组织相比, miR-196a-5p 在 TNBC 组织中显著上调 ($P < 0.001$), 并且 miR-196a-5p 的过表达与侵袭性 TNBC 表型相关 ($P < 0.01$), miR-196a-5p 表达水平较低的 TNBC 患者比 miR-196a-5p 表达水平较高的患者生存时间要长得多^[2]。miR-196a-5p 的预测对乳腺癌有较好的诊断价值与潜在的预后监测价值, 迄今为止, miR-196a-5p 在乳腺癌中, 特别是在 TNBC 中的生物学功能, 在很大程度上仍是未知的, miR-196a-5p 可能是 TNBC 患者的一种新的诊断标志物。

5 c-myc 与 miR-196a-5p

综上所述, 无论是 c-Myc 还是 miR-196a-5p 在癌症的各个阶段通过控制细胞功能与增殖、生长、新陈代谢和细胞死亡以及程序的组织重塑和再生起到调节生长、分化、代谢和死亡的作用, 发挥着核心分子作用。二者在正常乳腺组织、非 TNBC、TNBC 依次增高表达。多篇文献证实, 二者在乳腺癌, 尤其是 TNBC 中与预后因素密切相关, 并在耐药乳腺中发挥

着关键作用。文献证明, c-Myc 可直接调控 miR-196a 的转录来抑制成熟 miR-196a 的在 miR-196a-MDA-MB-231-luc 转染的裸鼠内发挥肿瘤促进作用^[10]。有文献表明, MYC 通过调节 HOXB7 阻遏因子 miR-196a 的转录调节 HOXB7 的表达, 在 ER、HER 的表达中发挥作用^[11]。但关于 c-Myc 与 miR-196a-5p 在 TNBC 内的调控作用仍需进一步验证。

6 讨论

TNBC 占全部乳腺癌的 10%~20%, 但因其缺乏有效靶点的特异性干预, 仍严重危害着人类的健康, 我们需要更多的更有效生物标志物以及靶点来应对三阴性乳腺癌。众所周知, 癌症是一个多阶段和多变性为特征的长期发展疾病, 即使是同一种疾病, 不同患者的分子机制也会有所出入。随着基因分子水平的深入研究, 越来越多在癌症发生进展中发挥作用的机制被发现, 也发现多种因子、基因、蛋白影响着三阴性乳腺癌。论文对 c-Myc 和 miR-196a-5p 在 TNBC 中的作用和调控机制进行综述, 发现两者在不同癌症及癌症的不同阶段发挥的作用是多变的, 关于两者在 TNBC 发生进展中的作用已经被深入阐明, 这对提高二者与 TNBC 之间的认识非常重要。我们发现 c-Myc 和 miRNAs 之间的相互作用是癌症发展的重要环节, c-Myc 与 miR-196a-5p 在乳腺癌的治疗尤其是内分泌耐药的乳腺癌中发挥作用, 与 TNBC 的不良预后均密切相关, 关于 c-Myc 与 miR-196a-5p 二者之间的关系仍需进一步探讨。

大量研究表明, 与癌症相关的特异性相关基因的扩增和靶向药物的发现密切相关, 基于基因多样性特点, 同一肿瘤的不同患者相关基因表达的水平不尽相同, 因此发现基因表达在不同阶段及不同患者之间的波动对实施个性化诊治尤为重要。随着分子检测技术的提升, 发现癌症潜在的靶点并为不同患者制定特异性诊治方案, 成为未来医学治疗法阵趋势。这不仅可避免药物的过度及不当使用, 同时可大大提高患者的预后和生存治疗。

参考文献

[1] Sung, H., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN

Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

[2] Li, S., et al. Long noncoding RNA GAS5 suppresses triple negative breast cancer progression through inhibition of proliferation and invasion by competitively binding miR-196a-5p. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2018, 104: 451-457.

[3] Cao, L., et al. MYC Characteristics of Amplification and Their Association with Clinicopathological and Molecular Factors in Patients with Breast Cancer. *DNA and cell biology*, 2022, 41(5):521-538.

[4] 曾剑锋等.c-myc蛋白在三阴性乳腺癌组织表达及其与术后复发转移关系研究[J].*中国实用外科杂志*,2014,34(4):339-343.

[5] Michail, A., et al. Prox1 Suppresses the Proliferation of Breast Cancer Cells via Direct Inhibition of c-Myc Gene Expression. *Cells*, 2023, 12(14).

[6] Lee, K.M., et al. Epigenetic Repression of STING by MYC Promotes Immune Evasion and Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer immunology research*, 2022, 10(7): 829-843.

[7] 董朝等.三阴性乳腺癌中受c-Myc调节的微小RNA表达谱分析[J].*中华实验外科杂志*,2021,38(12):2480-2484.

[8] 陈晶等.has-mir-125a-5p和has-mir-196a2基因多态性与新疆汉族和维吾尔族乳腺癌的相关性研究[J].*重庆医学*,2018,47(12):1685-1687+1690.

[9] 吴衍等.血清miR-196a-5p和miR-339-5p表达水平在乳腺癌诊断中的应用价值[J].*中国普通外科杂志*,2021,30(5):551-557.

[10] Yuan, Y., et al. ANXA1 inhibits miRNA-196a in a negative feedback loop through NF-kB and c-Myc to reduce breast cancer proliferation. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 27007.

[11] Jin, K., et al. HOXB7 Is an ER α Cofactor in the Activation of HER2 and Multiple ER Target Genes Leading to Endocrine Resistance. *Cancer Discovery*, 2015, 5(9): 944-959.