

综述

lncRNA-miRNA-mRNA网络在三阴性乳腺癌中的潜在调控作用

王珍^{1,2}, 唐娜², 胡俊波^{2*}(¹湖北医药学院, 十堰 442000; ²湖北省妇幼保健院病理科, 武汉 430070)

摘要: 三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是具有侵袭性的一种乳腺癌亚型, 其特征是复发率和转移率较高。非编码RNA特别是长链非编码RNA(lncRNA)和microRNAs(miRNA)是人类基因转录组的主要组成部分, 能与调节健康和疾病的编码转录本相互作用。近年来, 研究证实, lncRNA、miRNA和mRNA之间复杂的调控网络在TNBC发生发展的不同方面起着重要作用, 但其潜在的分子机制尚未阐明。该文主要综述了lncRNA、miRNA及其下游mRNA之间调控关系的最新研究进展, 并强调了lncRNA-miRNA-mRNA网络在TNBC发生发展及诊疗中的潜在作用, 旨在为了解TNBC的发病机制和开发新的诊断与治疗策略提供重要线索。

关键词: lncRNA-miRNA-mRNA网络; 三阴性乳腺癌; 调控作用; 研究进展

Potential regulatory role of lncRNA-miRNA-mRNA network in triple-negative breast cancer

WANG Zhen^{1,2}, TANG Na², HU Junbo^{2*}(¹Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; ²Department of Pathology, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan 430070, China)

Abstract: Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype of breast cancer characterized by a high rate of recurrence and metastasis. Noncoding RNA, especially long noncoding RNA (lncRNA) and microRNA (miRNA), are major components of the human gene transcriptome and can interact with coding transcripts that regulate health and disease. A large number of studies have confirmed that the complex regulatory network among lncRNA, miRNA and mRNA plays a role in different aspects of TNBC development, but its underlying molecular mechanism has not yet been elucidated. In this article, the latest research progress on the regulatory relationship among lncRNA, miRNA and downstream mRNA is mainly reviewed, and emphasized the potential role of lncRNA-miRNA-mRNA network in the occurrence, development, diagnosis and treatment of TNBC, aims to provide important clues for understanding the pathogenesis of TNBC and developing new diagnostic and therapeutic strategies.

Key Words: lncRNA-miRNA-mRNA network; TNBC; regulatory role; research progress

乳腺癌(breast cancer, BC)是一种高度异质性的恶性肿瘤, 在组织学上可分为4种主要亚型, 包

括HER2富集型、管腔A型、管腔B型和三阴性。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是

收稿日期: 2023-03-21

基金项目: 湖北省卫生健康科研基金项目(WJ2021M185)

第一作者: E-mail: 1248586681@qq.com

*通信作者: E-mail: cqjbhu@163.com

最具侵袭性的一种,其特征是雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)缺乏表达且复发率和转移率较高^[1]。TNBC占有BC病例中的10%~20%^[2],它可发生在年轻女性,且肿瘤体积大,肿瘤分级更高,以及预后较差。TNBC细胞的增殖、迁移、侵袭、耐药、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等各种病理生理过程与TNBC的发生发展密切相关,这所涉及的分子途径极具复杂性。因此迫切需要我们揭示这其中的相关分子机制,探索有效的预防措施和治疗方法。

非编码RNA(noncoding RNA, ncRNA)在不同类型癌症中的功能、调控机制和治疗潜力被广泛研究。在TNBC中,其可以参与癌细胞的增殖、迁移、侵袭、耐药、EMT等各种病理生理过程。长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)和microRNA(miRNA)是ncRNA家族的两个主要成员。LncRNAs是长度大于200个核苷酸的可被RNA聚合酶II转录的线性RNA,也是最大的内源性非编码RNA,其序列保守且表达水平较低,可分为正义、反义、双向、基因间和内含子lncRNA 5个亚类。与mRNA类似,lncRNA也被加帽和聚腺苷酸化修饰,但不同的是lncRNA缺乏开放阅读框^[3]。LncRNA与DNA、RNA和蛋白质相互作用,在表观遗传、转录和转录后水平上调节各种生物学功能,或直接调节蛋白质活性^[4]。例如,lncRNA PCIR通过上调TNBC中TAB3和PABPC4的mRNA/蛋白水平,激活TNF- α /NF- κ B信号通路,从而促进肿瘤的生长和转移^[5]。miRNA是一种进化上保守的、内源性的单链短RNA,长度为20~24个核苷酸。通过与靶向mRNA中的互补序列结合,介导基因表达的转录后调控,抑制mRNA翻译或促进mRNA降解以在细胞生物活性的调控中发挥重要作用。

LncRNA是miRNAs和mRNA的竞争平台,lncRNA不仅结合miRNA本身,还结合其靶mRNA上的miRNA结合位点,相应地调节miRNA活性,因此,这些lncRNA被称为竞争性内源性RNA(ceRNA)/分子海绵或诱饵^[6]。或者说lncRNA可以

隔离miRNA并阻止它们与mRNA相互作用,从而使mRNA可以自由进行翻译,最终起到促进或抑制癌症的作用(图1)。此外,一些miRNA可以直接结合lncRNA并使其降解。其他作用机制还有作为引导信号,招募染色体修饰酶,诱导蛋白质复合物和相应的顺式或反式调控位点特异性结合;作为信号分子,激活下游信号通路以维持信号传导;作为分子支架,间接调控下游靶基因的转录等过程^[7]。因此,一些lncRNA、miRNA和mRNA形成某种紧密的联系,可以在细胞中相互作用和共同调控,从而形成复杂而有效的共表达分子网络^[8]。

众多研究表明,lncRNA-miRNA-mRNA网络与TNBC的各种病理生理过程密切相关。本文将通过几个方面:(1)促进TNBC肿瘤发生的lncRNA-miRNA-mRNA网络(表1);(2)抑制TNBC肿瘤发生的lncRNA-miRNA-mRNA网络(表2);(3)与TNBC化疗耐药相关的lncRNA-miRNA-mRNA网络(表3);(4)涉及EMT的lncRNA-miRNA-mRNA网络(表4),对lncRNA-miRNA-mRNA网络与TNBC关系进行总结。

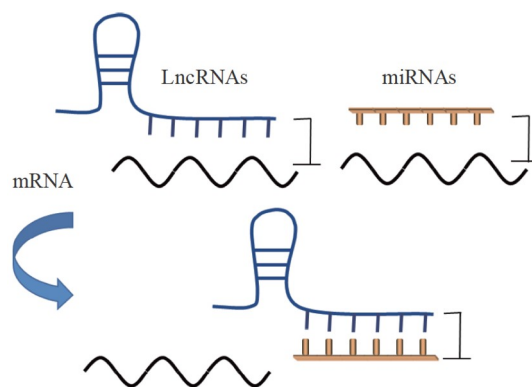


图1 lncRNA-miRNA-mRNA网络示意图

1 促进TNBC肿瘤发生的lncRNA-miRNA-mRNA网络

通常细胞质lncRNA可以在转录后水平调节其下游基因,或者说其可以通过调控miRNA的表达来参与癌症的进展,它被称为miRNA的“海绵”。以下是关于lncRNA作为miRNA分子海绵来促进TNBC肿瘤发生的lncRNA-miRNA-mRNA网络。

表1 促进TNBC肿瘤发生的lncRNA-miRNA-mRNA网络

lncRNA	miRNA	mRNA	信号通路	作用	参考文献
GATA3-AS1	miR-676-3p	COPS5		(+)增殖、迁移	[9]
DARS-AS1	miR-129-2-3p	CDK1	NF-κB/STAT3	(+)增殖、迁移	[10]
C5orf66-AS1	miR-149-5p	CTNNB1	Wnt/β-catenin	(+)增殖、迁移、侵袭; (-)凋亡	[14]
HLA-F-AS1	miR-541-3p	TRABD		(+)增殖、干细胞维持	[18]
ST8SIA6-AS1	miR-145-5p	CDCA3	p53/p21	(+)增殖、迁移、侵袭、细胞周期调控	[13]
AFAP1-AS1	miR-2110	Sp1		(+)增殖、迁移、侵袭	[15]
AFAP1-AS1	miR-145	MTH1		(+)增殖、侵袭	[16]
LINC01315	miR-876-5p	GRK5		(+)增殖、侵袭、淋巴结转移	[20]
LINC00466	miR-539-5p			(+)增殖、迁移、侵袭	[21]
LINC00339	miR-377-3p	HOXC6		(+)增殖; (-)细胞周期阻滞、凋亡	[22]
SOX2-OT	miR-942-5p	PIK3CA	PI3K/Akt	(+)迁移	[30]
GHET1	miR-377-3p	GRSF1		(+)增殖、侵袭; (-)凋亡	[28]
DUXAP8	miR-29a-3p	SAPCD2		(+)增殖; (-)凋亡	[31]
SChLAP1	miR-524-5p	HMGA2		(+)淋巴结转移; (-)凋亡	[23]
HEIH	miR-939-5p	NOS2/NO		(+)细胞活性、迁移	[24]
HEIH	miR-4458	SOCS1		(+)增殖; (-)凋亡	[26]

与正常乳腺组织或细胞系相比较，lncRNA-miRNA-mRNA网络促进(+)或抑制(-)TNBC的各种生理过程。表2、表3同

表2 抑制LSCC肿瘤发生的lncRNA-miRNA-mRNA网络

lncRNA	miRNA	mRNA	信号通路	作用	参考文献
SLC16A1-AS1	miR-182	PDCD4		(-)细胞周期	[40]
ASMTL-AS1	miR-1228-3p	SOX17	Wnt/β-catenin	(-)细胞活力、侵袭	[36]
SEAS1	miR-3940-3p	KLLN		(-)增殖、迁移、侵袭; (+)凋亡	[38]
CARMN	miR-143-3p	MCM5		(-)增殖; (+)化疗敏感性	[33]
NEF	miRNA-155		Wnt/β-catenin	(-)迁移、侵袭	[35]
PCAT18	miR-103a-3p	ATF7		(-)转移	[41]
MT1JP	miR-138	HIF-1α		(-)增殖、迁移	[42]

表3 与TNBC化疗耐药相关的lncRNA-miRNA-mRNA网络

lncRNA	表达	miRNA	mRNA	作用	参考文献
OTUD6-B-AS1	↑	miR-26a-5p	MTDH	(+)化疗耐药	[44]
LIN-C00667	↑	miR-200b-3p	Bcl-2	(+)化疗耐药	[49]
GAS5	↓	miR-378a-5p	SUFU	(+)化疗敏感性、凋亡	[45]
SNHG10	↓	miR-302b		(+)化疗敏感性、凋亡	[48]
ANRIL	↑	miR-125a	ENO1	(+)化疗耐药、糖酵解	[51]
TUG1	↓	miR-197	NLK	(+)化疗敏感性	[47]

1.1 TNBC与反义lncRNA

反义RNA是指与mRNA或其他RNA互补的

RNA分子，该类lncRNA转录方向与邻近mRNA转录方向相反。Zhang等^[9]研究探讨了位于10号染色

表4 涉及EMT的lncRNA-miRNA-mRNA网络

lncRNAs	表达	miRNAs	mRNA	作用	参考文献
SNHG8	↑	miR-335-5p	PYGO2	(+)EMT、增殖、迁移	[52]
DLX6-AS1	↑	miR-199b-5p	PXN	(+)EMT、增殖、化疗耐药	[57]
SOX21-AS1	↑	miR-520a-5p	ORMDL3	(+)EMT、增殖、迁移、侵袭	[60]
LRRc75A-AS1	↑	miR-380-3p	BAALC	(+)EMT、增殖、侵袭	[56]
LINC00921	↓	miR-9-5p	LZTS2	(-)EMT、增殖、迁移、侵袭	[53]
LINC01234	↑	miR-525-5p	MEIS2	(+)EMT、增殖、迁移、侵袭	[54]
LINC00096	↑	miR-383-5p	RBM3	(+)EMT、增殖、侵袭	[55]
ARNILA	↑	miR-204	SOX4	(+)EMT、侵袭、转移	[58]

↑: 表达上调; ↓: 表达下调; +: 促进作用; -: 抑制作用

体上的GATA结合蛋白3反义RNA1(lncRNA GATA3-AS1)对细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)的调控机制, 相对正常乳腺组织两者在TNBC组织中上调且在TNBC患者样本中呈正相关。在许多情况下, PD-L1的表达使肿瘤细胞能够逃避免疫监视因而被公认为中晚期癌症的免疫治疗方案, 而GATA3-AS1可以通过抑制PD-L1泛素化来稳定PD-L1蛋白从而促进TNBC进展和免疫逃逸。从机制上来说, GATA3-AS1是通过海绵miR-676-3p诱导COPS5上调促进PD-L1去泛素化。天冬氨酸-tRNA合成酶反义RNA1(lncRNA DARS-AS1)是一种新发现的肿瘤促进剂, 在TNBC肿瘤组织和细胞系中均富集, 并与TNBC患者的临床晚期程度呈正相关。当DARS-AS1过表达时可以靶向miR-129-2-3p上调周期蛋白依赖性激酶1(cyclin-dependent kinases 1, CDK1)^[10]。而CDK1是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 它的表达可以激活NF-κB和STAT3信号通路, 从而促进肿瘤进展^[11]。据报道, *p53*通过影响多种细胞过程来抑制致癌作用, 如维持基因组的稳定性, 代谢、干细胞性、非凋亡细胞死亡、迁移/侵袭和细胞信号转导等, *p53*靶向其下游基因*p21*, 使细胞周期被阻滞在G₀/G₁期^[12], 有研究发现, ST8SIA6-AS1可通过与miR-145-5p相互作用促进其靶点细胞分裂周期相关蛋白3(CDCA3)的表达, 并灭活*p53/p21*信号转导, 在TNBC中发挥致癌作用^[13]。C5orf66-AS1通过作为miR-149-5p的海绵上调CCCTC-结合因子(CCCTC binding factor, CTCF)表达来加速TNBC细胞增殖、迁移和侵袭。CTCF是

一个11锌指多价转录调控因子, 由于其锌指的不同组合的部署, 可以识别许多基序, 其结合的部分区域与基因和启动子相交, 这表明CTCF可能以多种方式影响基因表达。在启动子处, CTCF可以直接影响转录。在TNBC细胞中CTCF充当C5orf66-AS1的转录激活剂, 从而形成正反馈环并激活TNBC中的Wnt/β-连环蛋白信号通路^[14], 而Wnt信号通路有助于各种恶性肿瘤的增殖、生长和转移的作用已被广泛报道。肌动蛋白纤维相关蛋白1-反义RNA1(AFAP1-AS1)被证明与miR-2110竞争性结合, 以降低后者对特异性蛋白1(specificity protein 1, Sp1)的抑制作用, 从而促进TNBC的进展^[15]。作为一种序列特异性DNA结合蛋白, Sp1可以启动许多细胞基因(包括lncRNA)的转录, 并参与细胞增殖、分化和肿瘤形成等各种生物过程。另一项研究发现, miR-145也是AFAP1-AS1的潜在靶点, 能够降低MutT同源酶1(MutT homolog 1, MTH1)的表达, 从而影响TNBC细胞的增殖和侵袭能力^[16]。研究发现, 癌症干细胞是最容易致瘤的细胞, 能高效地启动新的肿瘤, 它可以耐受癌症化疗药物、辐射和细胞凋亡等^[17]。而HLA-F-AS1可以通过促进细胞增殖和干细胞维持, 抑制G₀/G₁期细胞周期阻滞和细胞凋亡, 在体内诱导肿瘤生长促进TNBC进展; 从机制上来说, HLA-F-AS1作为miR-541-3p的分子海绵, 在TNBC细胞中提高TRABD(TraB domain containing gene)的表达^[18]。

1.2 TNBC与lncRNA

长基因间非蛋白编码RNA(long intergenic non-protein-coding RNA, lincRNA)是一类特殊的

lncRNA, 从哺乳动物基因组中的数千个位点转录而来, 在机体生长发育、免疫调节和癌症发展等各种生理过程中发挥重要作用。LINC01315可抑制口腔鳞状细胞癌的发展, 并调节甲状腺癌细胞与结直肠癌的生长和侵袭性^[19]。Xiu等^[20]发现, 在TNBC中LINC01315的上调与TNBC患者的关键临床病理特征(如TNM分期、淋巴结转移状态和肿瘤大小)呈正相关, miR-876-5p被证实是LINC01315的靶点, 并调控G蛋白偶联受体激酶5(G protein-coupled receptor kinase 5, GRK5)的表达进而调控TNBC的进展, 这表明LINC01315可作为TNBC的预后生物标志物。同样地, LINC00466在TNBC中表达显著上调, 也与患者的临床特征密切相关, 可反映患者的病情发展和严重程度, LINC00466作为预测患者生存的预后生物标志物和肿瘤启动子, 通过海绵吸附miR-539-5p促进TNBC细胞的增殖、迁移和侵袭^[21], LINC00466的抑制可能是一种新的治疗方法。LINC00339可促进TNBC细胞的增殖, 抑制细胞凋亡和细胞周期阻滞, 而miR-377-3p被发现在各种类型的癌症中是一种肿瘤抑制因子, 其过表达通过调控细胞周期分布和凋亡来延缓TNBC细胞的生长。进一步研究发现, LINC00339可以通过海绵化miR-377-3p来调控同源盒C6基因(homeobox C6 gene, HOXC6)的功能, HOXC6的下调抑制了TNBC的进展^[22]。与前列腺1相关的第二染色体位点(second chromosome locus associated with prostate 1, SchLAP1), 也叫LINC00913, 在TNBC组织中表达上调且与TNBC患者的远距离淋巴结转移有关, 下调时可显著抑制细胞活力和菌落形成, 触发TNBC细胞凋亡。SchLAP1与miR-524-5p相互作用, 进而调控TNBC细胞中高迁移率族蛋白A2(high mobility group AT-hook 2, HMGA2)的表达水平^[23], 而HMGA2是高运动蛋白家族的一员, 可以结合富含A和T核苷酸的DNA小凹槽来激活基因转录。

1.3 TNBC与其他lncRNA

LncRNA HEIH归类为一种在TNBC患者和细胞系中过表达的潜在致癌lncRNA。MiR-939-5p是HEIH的一个已被验证的靶点。MiR-939-5p在BC患者中低表达, 对TNBC细胞中的一氧化氮合酶2(NOS2)和NOS3转录水平有抑制作用^[24]。在机制

上, HEIH和miR-939-5p之间的串联可以被认为是一种新的竞争内源性RNA(ceRNA)网络, 它通过调节NOS2诱导的一氧化氮(NO)产生来影响TNBC的进展。另外, 值得注意的是, 不少研究主张NO可以作为肿瘤调节气体递质参与包括BC在内的几种癌症进展^[25]。Li等^[26]还发现了HEIH与miR-4458的结合位点, 下调HEIH可通过调控miR-4458/细胞因子信号传导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)轴抑制TNBC细胞增殖并促进细胞凋亡。LncRNA胃癌增殖增强转录本1(gastric carcinoma proliferation enhancing transcript 1, GHET1)已被证明是许多癌症发展的关键调节分子, 抑制lncRNA GHET1可以下调表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)蛋白的表达, 抑制PI3K/AKT信号转导活性, 从而抑制BC的细胞活性^[27]。在TNBC中, GHET1高表达且作为ceRNA直接靶向miR-377-3p, 富含鸟嘌呤序列的RNA结合因子1(G-rich RNA sequence binding factor 1, GRSF1)是miR-377-3p的靶基因, 在TNBC组织中显著升高。GRSF1还是维持线粒体功能所必需的一种线粒体RNA结合蛋白, 缺失时会引发DNA损伤并损害细胞增殖。综上, lncRNA GHET1可以通过调节miR-377-3p/GRSF1通路增强TNBC细胞增殖和迁移能力, 降低细胞凋亡, 从而在TNBC中发挥促癌作用^[28]。

血浆纤溶酶原激活抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)与包括BC在内的多种肿瘤进展相关。研究发现, lncRNA SOX2-OT作为一种致癌的lncRNA, 介导了PAI-1在TNBC转移中的作用, 在胰腺癌中SOX2-OT竞争性地结合miR-200家族, 上调SOX2(sex determining region Y-box2), 从而诱导EMT和干细胞性, 促进胰腺导管腺癌的侵袭和转移^[29]。而在TNBC中, SOX2-OT作为miR-942-5p的分子海绵, 可激活PI3K/AKT信号通路, 促进体内外TNBC转移^[30]。APC结构域2(suppressor anaphase-promoting complex domain containing 2, SAPCD2)参与lncRNA DUXAP8介导的TNBC细胞增殖和凋亡, 与正常乳腺细胞相比, DUXAP8在TNBC细胞中高表达。DUXAP8的下调抑制了TNBC细胞的增殖, 加速了细胞凋亡。DUXAP8与miR-29a-3p相互作用, 增强SAPCD2的

表达。并且YY1(Yin-Yang 1)转录因子可以结合DUXAP8启动子激活DUXAP8的转录。即YY1诱导的DUXAP8转录激活通过miR-29a-3p/SAPCD2轴促进TNBC细胞生长^[31]。

2 抑制TNBC肿瘤发生的lncRNA-miRNA-mRNA网络

在基因组定位方面,大多数已知的哺乳动物miRNA位于蛋白质编码或非编码转录单元的内含子内,10%位于它们的外显子内,即宿主基因。宿主基因可能通过产生衍生的miRNA来发挥作用,例如,在前列腺癌中,miR-675嵌入其宿主基因lncRNA H19的外显子1中,两者在前列腺癌中表达下调,并通过miRNA与其下游mRNA的3'UTR结合,抑制其翻译^[32]。Sheng等^[33]首次证明了lncRNA CARMN是miR-143-3p的宿主基因,其可以抑制DNA复制且在TNBC中CARMN显著下调,抑制miR-143-3p可以通过靶向微型染色体维护复杂组件5(minichromosome maintenance complex component 5, *MCM5*)来降低CARMN抑制增殖的能力和化疗敏感性。

在TNBC中,lncRNA NEF被下调,而miRNA-155被上调。体外细胞实验表明,lncRNA NEF可能通过下调miRNA-155来抑制TNBC细胞迁移和侵袭。已知在食管鳞状细胞癌中lncRNA NEF通过灭活Wnt/ β -连环蛋白信号传导来抑制肿瘤转移^[34],而miRNA-155在癌症发展过程中激活Wnt/ β -连环蛋白信号转导。因此,Xiang等^[35]认为,lncRNA NEF可以通过TNBC中miRNA-155的下调来灭活Wnt/ β -连环蛋白信号,从而抑制癌细胞的迁移和侵袭。Wnt/ β -连环蛋白信号转导是一种众所周知的致癌途径,Sun等^[36]发现,在TNBC中,lncRNA ASMTL-AS1充当ceRNA,海绵化miR-1228-3p并减轻miR-1228-3p对SRY盒转录因子17(SRY-box transcription factor 17, *SOX17*) mRNA 3'-UTR的结合作用,导致SOX17上调,SOX17与 β -连环蛋白启动子结合并抑制 β -连环蛋白活化,从而抑制TNBC肿瘤发生和进展。

lncRNA SEAS1(SEMA3B-AS1)是BC增殖的重要抑制因子,在几乎所有组织中均以相对较低的水平表达。SEAS1通过上调*PTEN*抑制miR-718,

从而降低肝癌细胞增殖和进展^[37]。在TNBC中, RNA免疫沉淀和荧光素酶报告基因检测证实SEAS1作为miR-3940-3p的海绵,阻止其靶基因*p53*调节的DNA复制抑制因子(killin, *p53*-regulated DNA replication inhibitor, *KLLN*)的降解,而*KLLN*在TNBC中起肿瘤抑制作用^[38]。

SLC16A1-AS1是在肺癌中研究较多的lncRNA,其高表达水平与患者预后良好密切相关^[39]。SLC16A1-AS1在TNBC中表达下调且与miR-182相互作用,SLC16A1-AS1过表达时上调了miR-182的下游靶点程序性细胞死亡4(programmed cell death 4 gene, *PDCD4*)的表达,从而抑制了细胞周期从G₁期到G₂期的进程,miR-182和*PDCD4*的沉默则起着相反的作用^[40]。长链非编码RNA前列腺癌相关转录本18(PCAT18)上调可抑制TNBC细胞中基质金属蛋白酶9/2(MMP9/MMP2)和尿苷基磷酸腺苷(uPA)的表达^[41],基底膜和细胞外基质结构的降解是BC转移过程的重要特征,而MMP9/MMP2和uPA主要负责基底膜和细胞外基质的降解。在TNBC中,PCAT18海绵化miR-103a-3p,促进激活转录因子7(activating transcription factor 7, *ATF7*)的表达,从而预防TNBC的转移。

值得注意的是,MT1JP是第一个被发现的上调miR-138的lncRNA,MT1JP通过上调miR-138来下调缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , *HIF-1 α*)从而抑制TNBC细胞增殖和迁移,这是lncRNA和miRNA之间新的相互作用^[42]。

3 与TNBC化疗耐药相关的lncRNA-miRNA-mRNA网络

TNBC是一种复杂的、异质的、侵袭性的乳腺癌,细胞不表达ER、PR或HER2,治疗比较困难。靶向ER和HER2的药物,如他莫昔芬、紫杉醇和曲妥珠单抗等,已成为乳腺癌最广泛使用的治疗药物。而耐药是阻碍TNBC治疗的关键。

基因组不稳定性对肿瘤的发生和发展至关重要。其中,DNA损伤反应(DNA damage response, *DDR*)是维持基因组稳定性的重要过程(DNA修复过程在*DDR*中被激活,涉及或导致一系列有组织的事件启动,包括DNA损伤去除、信号转导、染色体重排、细胞周期停滞等)。DDR蛋白(TP53、

BRCA1、ATM等)的直接丢失、表达失衡和功能异常导致乳腺癌风险增加、恶性亚型发展和肿瘤化疗耐药性增加。有研究指出,自噬可以调节DDR相关蛋白,维持基因组稳定性,从而抑制肿瘤生长^[43]。NcRNA可以通过调节自噬来干扰基因组的不稳定性,从而参与肿瘤生长、耐药性和侵袭的调节。例如,lncRNA OTUD6B-AS1通过下调miR-26a-5p来维持转移黏附蛋白(metadherin, MTDH)的表达,从而抑制DNA修复/上调基因组不稳定性 and 促进自噬来促进TNBC紫杉醇耐药^[44],靶向MTDH的RNA干扰技术(lncRNA、microRNA介导)与化疗联合使用可能是治疗癌症的新策略。

lncRNA GAS5是一种肿瘤抑制因子,在紫杉醇或顺铂处理的TNBC细胞中显著下调,Zheng等^[45]等的研究中荧光素酶报道的结果显示,TNBC细胞中的GAS5可以直接与miR-378a-5p相互作用,并反向调控其表达。作为Hedgehog信号通路的负调控因子,SUFU通过抑制Hedgehog信号通路的激活来促进肿瘤细胞的凋亡,例如其可促进miR-378a-5p诱导的宫颈癌细胞的增殖^[46]。在TNBC中,miR-378a-5p可以有效抑制TNBC细胞中SUFU的表达,因此lncRNA GAS5可通过靶向miR-378a-5p/SUFU信号通路诱导TNBC细胞凋亡,可作为TNBC耐药的新靶点。Tang等^[47]发现,与正常乳腺上皮细胞和其他亚型乳腺癌细胞株相比,TNBC细胞株中lncRNA TUG1的表达下调,过表达TUG1后顺铂诱导的细胞生长阻滞,沉默TUG1后顺铂诱导的细胞生长阻滞显著减少。在TUG1上发现了一个miR-197的结合序列,TUG1负向调控miR-197的表达,而Nemo样蛋白激酶(Nemo-like kinase, NLK)是miR-197的靶基因,TUG1通过调控miR-197/NLK,使Wnt信号通路失活,从而提高TNBC细胞的化疗敏感性。

阿霉素也是TNBC的一种常用治疗方法,小核仁RNA宿主基因10(lncRNA SNHG10)在TNBC中表达下调,在阿霉素作用后,SNHG10的表达进一步下调。miR-302b在TNBC中表达同样下调,且在调节TNBC细胞对化疗的敏感性中起着关键作用。SNHG10可以通过甲基化上调miR-302b在TNBC中的表达,作为治疗TNBC的潜在靶标促进了阿霉素处理后TNBC细胞的凋亡,从而抑制对阿霉素耐药

性的发生^[48]。

多西他赛(Docetaxel, TXT)耐药性的发展是TNBC治疗的主要障碍之一,化学耐药细胞来源的外泌体能够通过lncRNA的转运改变化学敏感受体细胞的化学反应。外泌体是由多个细胞分泌的细胞外纳米囊泡,能够通过转移功能物质来介导细胞间的通信,包括mRNA、miRNA、lncRNA和蛋白质。例如,TXT耐药的TNBC细胞来源的外泌体中LINC00667的表达明显升高,其还可以通过外泌体从耐TXT的TNBC细胞转移到TNBC细胞。此外,LINC00667被认为是miR-200b-3p的分子海绵,从而提高了B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达导致TNBC细胞对TXT的化疗敏感性降低^[49]。

糖酵解对于增强加速癌细胞增殖速度所需的蛋白质、核苷酸和脂质的产生至关重要^[50],其可以为肿瘤细胞提供足够的ATP和NADPH,以修复抗肿瘤药物引起的DNA损伤,促进细胞内药物外排,修复氧化损伤并促进BC细胞在高水平糖酵解状态下的耐药性。位于人类染色体9p21区域的lncRNA ANRIL已被报道参与肿瘤进展,可作为miR-125a的竞争性内源性RNA,缓解miR-125a对其靶糖酵解酶烯醇化酶1(enolase 1, ENO1)的抑制作用,在TNBC的耐药过程中发挥积极作用^[51]。

4 涉及EMT的lncRNA-miRNA-mRNA网络

EMT是转移形成的关键步骤,促进了癌细胞运动和扩散,促进去分化、生长停滞、迁移和侵袭等过程EMT诱导转录因子在TNBC中富集,间充质标志蛋白上调,而上皮标志蛋白下调。大量实验结果表明,lncRNA、miRNA和mRNA之间的相互作用可以在转录或转录后水平调控EMT的进展,进而影响TNBC的转移。

lncRNA小核仁RNA宿主基因8(SNHG8)在TNBC细胞中表达显著上调,SNHG8敲低增加了E-钙黏蛋白mRNA和蛋白质水平,而N-钙黏蛋白、Vimentin、MMP2和MMP7下调,表明EMT过程受到SNHG8耗竭的抑制。SNHG8特异性结合并调控miR-335-5p的表达进而调控PYGO2(pygopus 2)的表达水平,而PYGO2是Wnt/ β -连环蛋白信号通路的上下文相关共激活因子,也是参与组蛋白修饰的

染色质效应子, 该调控网络促进了TNBC细胞增殖、迁移和EMT过程^[52]。Wnt/ β -连环蛋白通路的激活对于包括TNBC在内的多种癌症的EMT启动至关重要。Zhang等^[53]证实了LINC00921的过表达促进了 β -连环蛋白的核输出, 随后促进了TNBC中的EMT, 而miR-9-5p抑制剂上调亮氨酸拉链肿瘤抑制基因2(lucine zipper tumor suppressor 2, *LZTS2*)表达并诱导TNBC中 β -连环蛋白的核输出, *LZTS2*是一种可能的肿瘤抑制基因, 已被证实是胞质分裂过程中微管断裂的负调控因子, 也是Wnt信号通路的负调控因子。LINC00921通过海绵化miR-9-5p上调*LZTS2*表达, 从而抑制了TNBC中 β -连环蛋白介导的EMT。而LINC01234则通过调节TNBC细胞中的MEIS2来调节Wnt通路的激活进而加剧了TNBC细胞的EMT^[54]。

RNA结合基序蛋白3(RNA binding motif protein 3, RBM3)是一种RNA和DNA结合蛋白, 可响应各种类型的细胞功能, 如调节细胞周期、侵袭等, RBM3过表达显著提高了TNBC中EMT相关基因的表达, 而抑制LINC00096的表达则降低了体外TNBC细胞增殖和侵袭能力。在机制上, Tian等^[55]证明了LINC00096直接与miR-383-5p相互作用, 随后作为miRNA海绵增加RBM3表达, 这为癌症治疗提供了新的治疗靶点。

脑和急性白血病细胞质基因(*BAALC*)是急性粒细胞白血病中常见的致癌基因, *BAALC*抑制会引起TNBC中EMT过程受阻。研究发现, 抑制miR-380-3p显著提高了TNBC细胞中*BAALC*的mRNA和蛋白质表达水平, 而miR-380-3p过表达之后结果相反, 即miR-380-3p可与*BAALC*结合, 负向调控TNBC细胞中*BAALC*表达。随后实验证明, LRR75A-AS1(小核仁RNA宿主基因29:SNHG29)在TNBC中可以作为miR-380-3p的海绵上调*BAALC*的表达, 进而促进TNBC细胞增殖、侵袭和EMT过程^[56]。

Du等^[57]鉴定出miR-199b-5p可通过直接靶向桩蛋白(paxillin gene, PXN) 3'UTR来负向调节PXN在TNBC细胞中的表达水平。而lncRNA DLX6-AS1在TNBC中通过miR-199b-5p/PXN轴起作用, 当其过表达时导致上皮表型的丧失和间充质特性的获得, 这对转移至关重要。目前抑制转移的新药物

和治疗策略正在开发中, DLX6-AS1可能被认为是抑制TNBC转移的潜在靶标。

另外, lncRNA ARNILA通过与miR-204竞争性结合来促进EMT, 导致miR-204靶向基因SRY盒转录因子4(SOX4)的上调^[58], *SOX4*是SOX(SRY相关HMG-box)转录因子家族的成员, 在EMT以及原发性肿瘤生长和转移中起核心作用^[59]。而*SOX4*被证明在TNBC中异常过表达, 且通过协调EMT在乳腺癌进展中起关键作用。还有研究发现, lncRNA SOX21-AS1在TNBC细胞系中明显过表达, 下调SOX21-AS1可以抑制TNBC中细胞的增殖、迁移、侵袭和EMT过程, 促进细胞凋亡^[60]。结果显示, SOX21-AS1通过抑制TNBC中miR-520a-5p的表达来上调鞘脂生物合成调节因子3(ORMDL sphingolipid biosynthesis regulator 3, *ORMDL3*)的表达进而影响EMT过程。

5 总结与展望

越来越多的研究证明, lncRNA和miRNA在多个水平调节基因表达中起着核心作用, lncRNA-miRNA-mRNA网络影响着TNBC细胞过程的各个方面, 包括细胞增殖、迁移、侵袭、EMT、细胞周期、凋亡和耐药性。这些研究结果为TNBC治疗提供了新的治疗靶点, 但是目前对该调控网络的研究并不全面, 探索其机制与功能还有很长的路要走。例如, 大多已发表的研究都集中在lncRNA与miRNA之间的“海绵”效应上, 其他lncRNA的诱饵、引导、支架等影响TNBC的功能还需要进一步研究。lncRNA相关miRNA的系统分析、动物实验和临床试验等都需要逐渐完善。此外, 探索三类分子之间的相互作用也是未来需要面临的机遇和挑战, 比如控制TNBC的新型药物、外泌体等热点的开发与研究。综上所述, 虽然探索lncRNA-miRNA-mRNA调控网络的功能和机制之路漫长, 但毫无疑问, 更深入地了解lncRNA、miRNA和mRNA之间的关系将为TNBC的诊断、治疗和预后提供更好的线索与策略。

参考文献

- [1] Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer:

- improving patient selection for treatment. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 176-198
- [2] Karim AM, Eun Kwon J, Ali T, et al. Triple-negative breast cancer: epidemiology, molecular mechanisms, and modern vaccine-based treatment strategies. *Biochem Pharmacol*, 2023, 212: 115545
- [3] López-Urrutia E, Bustamante Montes LP, Ladrón de Guevara Cervantes D, et al. Crosstalk between long non-coding RNAs, micro-RNAs and mRNAs: deciphering molecular mechanisms of master regulators in cancer. *Front Oncol*, 2019, 9: 669
- [4] Slack FJ, Chinnaiyan AM. The role of non-coding RNAs in oncology. *Cell*, 2019, 179(5): 1033-1055
- [5] Guo W, Li J, Huang H, et al. LncRNA PCIR is an oncogenic driver via strengthen the binding of TAB3 and PABPC4 in triple negative breast cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 630300
- [6] Khorkova O, Hsiao J, Wahlestedt C. Basic biology and therapeutic implications of lncRNA. *Adv Drug Deliver Rev*, 2015, 87: 15-24
- [7] Wang X, Arai S, Song X, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription. *Nature*, 2008, 454(7200): 126-130
- [8] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233
- [9] Zhang M, Wang N, Song P, et al. LncRNA GATA3-AS1 facilitates tumour progression and immune escape in triple-negative breast cancer through destabilization of GATA3 but stabilization of PD-L1. *Cell Proliferation*, 2020, 53(9): e12855
- [10] Liu X, Zhang G, Yu T, et al. Exosomes deliver lncRNA DARS-AS1 siRNA to inhibit chronic unpredictable mild stress-induced TNBC metastasis. *Cancer Lett*, 2022, 543: 215781
- [11] Wu A, Zhu Y, Han B, et al. Delphinidin induces cell cycle arrest and apoptosis in HER-2 positive breast cancer cell lines by regulating the NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Oncol Lett*, 2021, 22(6): 832-842
- [12] Huang J. Current developments of targeting the p53 signaling pathway for cancer treatment. *Pharmacol Ther*, 2021, 220: 107720
- [13] Qiao Y, Wang B, Yan Y, et al. Long noncoding RNA ST8SIA6-AS1 promotes cell proliferation and metastasis in triple-negative breast cancer by targeting miR-145-5p/CDCA3 to inactivate the p53/p21 signaling pathway. *Environ Toxicol*, 2022, 37(10): 2398-2411
- [14] Zhu S, Sun J, Liu X, et al. CTCF-induced lncRNA C5orf66-AS1 facilitates the progression of triple-negative breast cancer via sponging miR-149-5p to up-regulate CTCF and CTNNB1 to activate Wnt/ β -Catenin pathway. *Mol Cell Biol*, 2022, 42(6): e0018821
- [15] Zhang X, Li F, Zhou Y, et al. Long noncoding RNA AFAP1-AS1 promotes tumor progression and invasion by regulating the miR-2110/Sp1 axis in triple-negative breast cancer. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 627
- [16] Zhang X, Zhou Y, Mao F, et al. LncRNA AFAP1-AS1 promotes triple negative breast cancer cell proliferation and invasion via targeting miR-145 to regulate MTH1 expression. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7662
- [17] Brown JM, Wasson MCD, Marcato P. The missing lnc: the potential of targeting triple-negative breast cancer and cancer stem cells by inhibiting long non-coding RNAs. *Cells*, 2020, 9(3): 763
- [18] Wu D, Jia H, Zhang Z, et al. STAT3-induced HLA-F-AS1 promotes cell proliferation and stemness characteristics in triple negative breast cancer cells by upregulating TRABD. *Bioorg Chem*, 2021, 109: 104722
- [19] Ren J, Zhang F, Wang J, et al. LINC01315 promotes the aggressive phenotypes of papillary thyroid cancer cells by sponging miR-497-5p. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(6): 459-467
- [20] Xiu Y, Cao S, Jiang R, et al. LncRNA LINC01315 promotes malignancy of triple-negative breast cancer and predicts poor outcomes by modulating microRNA-876-5p/GRK5. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10001-10009
- [21] Liu J, Yu H, Cui H, et al. LncRNA LINC000466 Predicts the Prognosis and Promotes the Progression of Triple-negative Breast Cancer via Modulating miR-539-5p. *Clin Breast Cancer*, 2022, 22(4): 374-380
- [22] Wang X, Chen T, Zhang Y, et al. Long noncoding RNA linc00339 promotes triple-negative breast cancer progression through miR-377-3p/HOXC6 signaling pathway. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13303-13317
- [23] Bai X, Zhang S, Qiao J, et al. Long non-coding RNA SCHLAP1 regulates the proliferation of triple negative breast cancer cells via the miR-524-5p/HMGA2 axis. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 446
- [24] Nafea H, Youness RA, Abou-Aisha K, et al. LncRNA HEIH/miR-939-5p interplay modulates triple-negative breast cancer progression through NOS2-induced nitric oxide production. *J Cell Physiol*, 2021, 236(7): 5362-5372
- [25] Monteiro HP, Rodrigues EG, Amorim Reis AKC, et al. Nitric oxide and interactions with reactive oxygen species in the development of melanoma, breast, and colon cancer: a redox signaling perspective. *Nitric Oxide*, 2019, 89: 1-13
- [26] Li P, Zhou B, Lv Y, et al. LncRNA HEIH regulates cell proliferation and apoptosis through miR-4458/SOCS1 axis in triple-negative breast cancer. *Hum*

- Cell, 2019, 32(4): 522-528
- [27] Han ML, Wang Y, Gu Y, et al. LncRNA GHET1 knockdown suppresses breast cancer activity *in vitro* and *in vivo*. *Am J Transl Res*, 2019, 11(1): 31-44
- [28] Wang Y, Chen L. LncRNA GHET1 Promotes the progression of triple-negative breast cancer via regulation of miR-377-3p/GRSF1 signaling axis. *Comput Math Methods Med*, 2022. doi:10.1155/2022/8366569
- [29] Li Z, Jiang P, Li J, et al. Tumor-derived exosomal lnc-Sox2ot promotes EMT and stemness by acting as a ceRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene*, 2018, 37(28): 3822-3838
- [30] Zhang W, Yang S, Chen D, et al. SOX2-OT induced by PAI-1 promotes triple-negative breast cancer cells metastasis by sponging miR-942-5p and activating PI3K/Akt signaling. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(1): 59
- [31] Yang Z, Ding H, Pan Z, et al. YY1-induced activation of lncRNA DUXAP8 promotes proliferation and suppresses apoptosis of triple negative breast cancer cells through upregulating SAPCD2. *Cancer Biol Ther*, 2021, 22(3): 216-224
- [32] Zhu M, Chen Q, Liu X, et al. LncRNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting TGFBI. *FEBS J*, 2014, 281(16): 3766-3775
- [33] Sheng X, Dai H, Du Y, et al. LncRNA CARMN overexpression promotes prognosis and chemosensitivity of triple negative breast cancer via acting as miR143-3p host gene and inhibiting DNA replication. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 205
- [34] Zhang J, Hu SL, Qiao CH, et al. LncRNA-NEF inhibits proliferation, migration and invasion of esophageal squamous-cell carcinoma cells by inactivating wnt/ β -catenin pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 6824 -6831
- [35] Song X, Liu Z, Yu Z. LncRNA NEF is downregulated in triple negative breast cancer and correlated with poor prognosis. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2019, 51(4): 386-392
- [36] Sun J, Li X, Yu E, et al. A novel tumor suppressor ASMTL-AS1 regulates the miR-1228-3p/SOX17/ β -catenin axis in triple-negative breast cancer. *Diagn Pathol*, 2021, 16(1): 45
- [37] Zhong Y, Li Y, Song T, et al. MiR-718 mediates the indirect interaction between lncRNA SEMA3B-AS1 and PTEN to regulate the proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Physiol Genomics*, 2019, 51(10): 500-505
- [38] Hu J, Huang H, Xi Z, et al. LncRNA SEMA3B-AS1 inhibits breast cancer progression by targeting miR-3940/KLLN axis. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 800
- [39] Liu HY, Lu SR, Guo ZH, et al. LncRNA SLC16A1-AS1 as a novel prognostic biomarker in non-small cell lung cancer. *J Invest Med*, 2020, 68(1): 52-59
- [40] Jiang B, Liu Q, Gai J, et al. LncRNA SLC16A1-AS1 regulates the miR-182/PDCD4 axis and inhibits the triple-negative breast cancer cell cycle. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2022, 44(4): 534-540
- [41] Zhang J, Liu D, Deng G, et al. LncRNA prostate cancer-associated transcript 18 upregulates activating transcription factor 7 to prevent metastasis of triple-negative breast cancer via sponging miR-103a-3p. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12070-12086
- [42] Wang G, Dong Y, Liu H, et al. Long noncoding RNA (lncRNA) metallothionein 1J, pseudogene (MT1JP) is downregulated in triple-negative breast cancer and upregulates microRNA-138 (miR-138) to downregulate hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α). *Bioengineered*, 2022, 13(5): 13718-13727
- [43] Ambrosio S, Majello B. Autophagy roles in genome maintenance. *Cancers*, 2020, 12(7): 1793
- [44] Li PP, Li RG, Huang YQ, et al. LncRNA OTUD6B-AS1 promotes paclitaxel resistance in triple negative breast cancer by regulation of miR-26a-5p/MTDH pathway-mediated autophagy and genomic instability. *Aging*, 2021, 13(21): 24171-24191
- [45] Zheng S, Li M, Miao K, et al. LncRNA GAS5-promoted apoptosis in triple-negative breast cancer by targeting miR-378a-5p/SUFU signaling. *J Cell Biochem*, 2020, 121(3): 2225-2235
- [46] Lee DY, Deng Z, Wang CH, et al. MicroRNA-378 promotes cell survival, tumor growth, and angiogenesis by targeting SuFu and Fus-1 expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(51): 20350-20355
- [47] Tang T, Cheng Y, She Q, et al. Long non-coding RNA TUG1 sponges miR-197 to enhance cisplatin sensitivity in triple negative breast cancer. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 338-346
- [48] Aini S, Bolati S, Ding W, et al. LncRNA SNHG10 suppresses the development of doxorubicin resistance by downregulating miR-302b in triple-negative breast cancer. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 11430-11439
- [49] Li J, Kang J, Liu W, et al. Docetaxel-resistant triple-negative breast cancer cell-derived exosomal lncRNA LINC00667 reduces the chemosensitivity of breast cancer cells to docetaxel via targeting miR-200b-3p/Bcl-2 axis. *Eur J Histochem*, 2022, 66(4). doi: 10.4881/ejh.2022.3529
- [50] Zhou J, Zhang S, Chen Z, et al. CircRNA-ENO1 promoted glycolysis and tumor progression in lung adenocarcinoma through upregulating its host gene ENO1. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 885
- [51] Ma J, Zhao W, Zhang H, et al. Long non-coding RNA

- ANRIL promotes chemoresistance in triple-negative breast cancer via enhancing aerobic glycolysis. *Life Sci*, 2022, 306: 120810
- [52] Qian J, Lei X, Sun Y, et al. Long non-coding RNA SNHG8 enhances triple-negative breast cancer cell proliferation and migration by regulating the miR-335-5p/PYGO2 axis. *Biol Direct*, 2021, 16(1): 13
- [53] Zhang J, Zhang L, Wang J, et al. Long non-coding RNA linc00921 suppresses tumorigenesis and epithelial-to-mesenchymal transition of triple-negative breast cancer via targeting miR-9-5p/LZTS2 axis. *Hum Cell*, 2022, 35(3): 909-923
- [54] Xiao F, Jia H, Wu D, et al. LINC01234 aggravates cell growth and migration of triple-negative breast cancer by activating the Wnt pathway. *Environ Toxicol*, 2021, 36(10): 1999-2012
- [55] Tian Y, Xia S, Ma M, et al. LINC00096 promotes the proliferation and invasion by sponging miR-383-5p and regulating RBM3 expression in triple-negative breast cancer. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10569-10578
- [56] Li S, Wu D, Jia H, et al. Long non-coding RNA LRRC75A-AS1 facilitates triple negative breast cancer cell proliferation and invasion via functioning as a ceRNA to modulate BAALC. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 643
- [57] Du C, Wang Y, Zhang Y, et al. LncRNA DLX6-AS1 contributes to epithelial-mesenchymal transition and cisplatin resistance in triple-negative breast cancer via modulating mir-199b-5p/paxillin axis. *Cell Transplant*, 2020, 29: 096368972092998
- [58] Yang F, Shen Y, Zhang W, et al. An androgen receptor negatively induced long non-coding RNA ARNILA binding to miR-204 promotes the invasion and metastasis of triple-negative breast cancer. *Cell Death Differ*, 2018, 25(12): 2209-2220
- [59] Tiwari N, Tiwari VK, Waldmeier L, et al. Sox4 is a master regulator of epithelial-mesenchymal transition by controlling ezh2 expression and epigenetic reprogramming. *Cancer Cell*, 2013, 23(6): 768-783
- [60] Liu X, Song J, Kang Y, et al. Long noncoding RNA SOX21-AS1 regulates the progression of triple-negative breast cancer through regulation of miR-520a-5p/ORMDL3 axis. *J Cell Biochem*, 2020, 121(11): 4601-4611