

DOI: 10.13376/j.cbls/2023164

文章编号: 1004-0374(2023)11-1517-10

长非编码RNA作为ceRNA分子在乳腺癌中的调控机制

鲍宇, 张素花*

(河北工业大学生物物理研究所, 天津 300400)

摘要: 乳腺癌是全球女性最常见的异质性恶性肿瘤, 分为多种亚型, 不同亚型的临床治疗方式和效果不同。多项研究表明长非编码 RNA(lncRNA) 在乳腺癌的进展中起着关键作用, 其中由 lncRNA-miRNA-mRNA 相互作用形成的 ceRNA 网络是 RNA 分子间的一种新调节机制。LncRNA 通过该网络广泛参与乳腺癌的增殖、迁移、凋亡等多种生物学过程, 可作为诊断和治疗的分子靶点。该文重点阐述了 lncRNA 介导的 ceRNA 调控机制, 系统总结了 lncRNA 相关 ceRNA 网络在调控不同乳腺癌亚型的增殖、迁移和耐药性中的研究进展, 旨在为乳腺癌的精准治疗和 lncRNA 研究提供新见解。

关键词: 乳腺癌; 长非编码 RNA; 竞争内源性 RNA

中图分类号: Q522; R737.9 文献标志码: A

Regulation mechanism of long non-coding RNA as a ceRNA molecule in breast cancer

BAO Yu, ZHANG Su-Hua*

(Institute of Biophysics, Hebei University of Technology, Tianjin 300400, China)

Abstract: Breast cancer is the most common heterogeneous malignant tumor among women worldwide. It can be divided into many subtypes and different subtypes have different clinical treatment methods and effects. Multiple studies have shown that long non-coding RNA (lncRNA) plays a crucial role in the progression of breast cancer. The ceRNA networks based on lncRNA-miRNA-mRNA interactions have revealed a new regulatory mechanism between RNA molecules. LncRNAs are widely involved in the proliferation, migration, apoptosis and other biological processes of breast cancer through ceRNA network, and can be used as molecular targets for diagnosis and treatment. This review focuses on the lncRNA-mediated ceRNA regulation mechanism, and systematically summarizes the research progress of lncRNA-mediated ceRNA networks in regulating the proliferation, migration and drug resistance of different breast cancer subtypes, in order to provide new insights for the precise treatment of breast cancer and lncRNA research.

Key words: breast cancer; long non-coding RNA; competition endogenous RNA

乳腺癌 (breast cancer, BC) 是起源于乳腺组织的异质性恶性肿瘤, 具有复杂多样的组织生物学特征和临床行为^[1]。根据乳腺癌的雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 的表达情况, 乳腺癌可以被分为 luminal A 型、luminal B 型、HER2 阳性和三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 四种分子亚型^[2]。尽管治疗水平不断提高,

但乳腺癌易出现远处转移、耐药和复发^[3], 乳腺癌的整体发病率仍在上升^[4]。越来越多的研究表明, 长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 在乳腺癌中异常表达, 与乳腺癌的发生、转移和耐药性密切相关^[5]。近年新发现的竞争内源性

收稿日期: 2023-05-06; 修回日期: 2023-08-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(11735006)

*通信作者: E-mail: zhangsuhua76@163.com

RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 假说^[6]表明, lncRNA 作为 miRNA 分子海绵, 与 mRNA 竞争结合 miRNA, 抑制 miRNA 对靶基因 mRNA 的调控, 从而在基因转录后水平参与细胞的增殖、侵袭、迁移、上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和凋亡等生物过程^[7], 在乳腺癌的发生发展过程中发挥重要作用。随着对 ceRNA 网络的不断研究验证, 许多 lncRNA 被发现可作为乳腺癌特异性靶点和生物标志物, 极大地促进了新药的开发和患者治疗^[8]。但是, 由于不同类型的乳腺癌的转移能力、药物敏感性及预后的不同^[9], 治疗策略也因分子亚型而异。目前相关的 lncRNA 和相关 ceRNA 网络复杂多样, 缺乏对不同类型乳腺癌相关 ceRNA 的系统组织和整体评价。因此, 深入理解 lncRNA 分子介导的 ceRNA 网络在不同乳腺癌分子亚型的发生发展和治疗方面的作用, 有助于明晰乳腺癌亚型的调控机制, 能够为乳腺癌的精准治疗提供新思路。

1 lncRNA及ceRNA作用机制

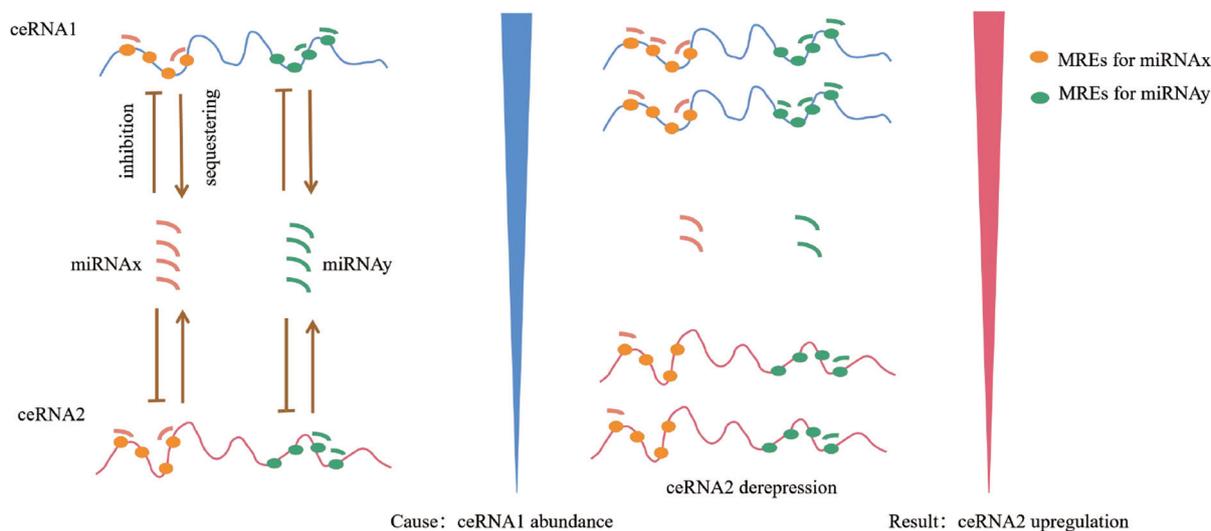
lncRNA 是长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)^[10], 广泛分布于基因组中, 且大多数在分化组织或特定癌症类型中显著表达^[11]。虽然不能翻译成蛋白质, 但其作为基因表达调控因子, 在转录、转录后^[12]、表观遗传以及翻译水平上直接或间接地调节基因表达^[13]。从机制上看, lncRNA 可以作为诱饵分子^[14], 通过隔离 miRNA, 降低其对 mRNA 的靶向作用, 在乳腺癌的恶性增殖和耐药中起重要作用^[15]。目前, 已有多个 lncRNA 被报道通过 ceRNA 网络发挥诱饵功能。例如, lncRNA ST8SIA6-AS1 通过靶向 miR-145-5p/CDCA3 灭活 p53/p21 信号通路, 促进 TNBC 细胞的增殖和转移^[16]。lncRNA CERS6-AS1 作为 ceRNA 分子与 miR-125a-5p 结合, 导致 BAP1 过表达, 从而促进乳腺癌细胞增殖并抑制细胞凋亡^[17]。lncRNA MAGI2-AS3 通过降低 miR-374a 表达和增强下游 PTEN 表达来抑制乳腺癌转移进展^[18]。lncRNA GAS5 作为 ceRNA 分子靶向 miR-196a-5p, 从而上调 FOXO1 的表达, 抑制下游 FOXO1/PI3K/Akt 信号通路激活和肿瘤侵袭^[19]。

mRNA 是蛋白质合成的模板, 是遗传信息传递过程中的桥梁^[20], 也是 ceRNA 网络调控的关键组成分子。miRNA 是长度为 18~25 个核苷酸的高度

保守转录本^[21]。miRNA 分子通过与 mRNA 的 3' 非翻译区的 miRNA 反应元件 (microRNA response element, MRE) 互补配对而相结合, 从而诱导 mRNA 的切割和降解^[22]。因此, miRNA 和 mRNA 之间存在负调控关系。一个 miRNA 可以调控多种 mRNA, 同样, 一个包含多个 MRE 的 mRNA 也可以被多个 miRNA 调控, 这种调控关系在细胞中广泛存在^[23]。mRNA 可以充当肿瘤抑制因子或癌基因^[24], miRNA 是转录后基因表达调控的重要调节因子^[1], 两者在乳腺癌中起重要调节功能, 例如 miRNA miR-204-5p 对 PI3K/Akt 信号的调节抑制了乳腺癌细胞的转移和免疫细胞重编程^[25], mRNA MARK4 通过抑制 Hippo 信号通路转导, 促进乳腺癌细胞的增殖和迁移^[26]。

大量研究表明, 细胞内 mRNA 和 lncRNA 都包含 MRE, 这些分子都可以作为 miRNA 海绵来吸收 miRNA, 从而抑制 miRNA 对其靶基因的调控活动^[27]。因此, 这些分子之间在吸收 miRNA 时存在竞争关系。2011 年, Salmena 等^[6]首次提出了 ceRNA 假说, 用以描述这种转录后调控关系。这些携带 MRE 且彼此存在竞争关系的 mRNA 和 lncRNA 等 RNA 分子称为 ceRNA 分子。如图 1 所示, ceRNA 调节机制的核心为: 细胞内的不同 ceRNA 分子作为 miRNA 海绵, 通过相同的 MRE 竞争结合相同的 miRNA, 在转录组中构成“多对多”的 ceRNA 相互作用的复杂调控网络, 调节彼此表达水平。CeRNA 机制提供了一种全新的基因调控表达模式, 涉及众多的生物学过程。越来越多的生物信息学数据已经确定, 人类基因组中大多数与癌症相关的 lncRNA 和蛋白质编码基因 mRNA 都含有 MRE, 这证实了 ceRNA 调控网络与多种癌症有关。例如, lncRNA FAM225A 作为 ceRNA 分子, 海绵化 miR-590-3p/miR-1275 进而上调 ITGB3, 最终促进鼻咽癌的发生和转移^[28]。lncRNA HAND2-AS1 作为 miR-3118 的 ceRNA 分子, 通过上调 PHLPP2 来抑制乳腺癌的增殖和迁移^[29]。而 ceRNA 网络中 lncRNA 的失调会破坏 miRNA 介导 lncRNA/mRNA 相互作用, 进而促进肿瘤的发生和发展^[30]。

然而, 并非所有可以结合的 RNA 都能形成 ceRNA 网络, 该网络的构建受多个因素影响, 包括 ceRNA 与 miRNA 的相对丰度和亚细胞定位、共享 miRNA 或 MRE 的数量, 以及 miRNA 靶位点的特征, 例如种子长度、miRNA 结合强度和 miRNA-MRE 碱基配对中的互补性水平^[31]。



ceRNA1和ceRNA2均含有可以结合miRNAx和miRNAy的miRNA反应元件(MRE); ceRNA1和ceRNA2共享一个共同的miRNA池, ceRNA1的丰度上调导致更多miRNA与ceRNA1结合, 从而上调ceRNA2, 反之亦然。

图1 ceRNA调节机制图

2 乳腺癌中lncRNA介导的ceRNA网络调控进展

乳腺癌是一种异质性疾病, 不同分子亚型乳腺癌在发病率、预后和治疗敏感性方面差异显著^[1]。近年来的研究表明, lncRNA通过ceRNA网络在不同亚型乳腺癌的增殖、转移、耐药性等进程中起肿瘤抑制因子、致癌驱动基因和信号通路调节分子等关键作用^[32-33], 因此有必要区分每种亚型以进行适当的疾病诊断和治疗。在这方面, lncRNA及其介导的ceRNA网络表达研究可能有助于更好地对亚型进行分类, 例如三种常见的lncRNA, NEAT1、OPI5-AS1和AC008124.1, 它们通过不同的ceRNA网络竞争在不同的乳腺癌亚型中发挥特定作用^[34]。因此, 本文从这一角度分别描述lncRNA在TNBC、HER2阳性、luminal A型和luminal B型乳腺癌中的调控作用进展。

2.1 lncRNA在TNBC中的作用

作为最恶性的乳腺癌亚型, TNBC占有所有乳腺癌的15%~20%, 侵袭性最强^[35]。越来越多的研究表明, lncRNA可以通过ceRNA机制调控靶基因的表达, 在TNBC的增殖、凋亡、侵袭、转移、血管生成、耐药及免疫调节中发挥重要作用。

lncRNA可以通过ceRNA网络影响TNBC细胞的增殖和凋亡。Wang等^[36]发现lncRNA WEE2-AS1在TNBC细胞系中上调, miR-32-5p在TNBC

细胞中下调, TOB1在TNBC中高表达。进一步的实验表明, WEE2-AS1/miR-32-5p/TOB1轴可以促进TNBC细胞增殖, 抑制其凋亡。也就是说lncRNA WEE2-AS1可以作为TNBC的癌基因, 并通过ceRNA网络促进TNBC的进展。Li等^[37]研究指出lncRNA LRRC75A-AS1在TNBC组织中显著上调。LRRC75A-AS1负向调控miR-380-3p的表达, 正向调控癌基因BAALC的表达。分子机制实验表明LRRC75A-AS1通过靶向miR-380-3p/BAALC途径促进TNBC的细胞增殖和侵袭。因此, LRRC75A-AS1/miR-380-3p/BAALC轴有望作为TNBC治疗的新靶点。Yang等^[38]的研究表明, 与正常乳腺细胞相比, lncRNA DUXAP8在TNBC细胞中高表达。YY1转录因子可以与DUXAP8启动子结合, 激活DUXAP8的转录。生物信息学分析和机制实验发现DUXAP8与miR-29a-3p相互作用, 从而增强SAPCD2的表达, 促进TNBC细胞的增殖并抑制其凋亡。另外, Lv等^[39]发现lncRNA SNHG6的下调可能通过调节miR-125b-5p/BMP1B轴抑制TNBC细胞增殖、迁移能力并促进细胞凋亡。综上所述, lncRNA通过ceRNA网络在TNBC的增殖和凋亡过程中发挥促癌或抑癌作用, 可能是TNBC治疗的潜在靶点。

lncRNA可以通过ceRNA网络影响TNBC的侵袭转移和EMT过程。Zhang等^[40]通过lncRNA表达谱的微阵列分析, 鉴定出一种由PAI-1诱导的

lncRNA SOX2-OT。PAI-1 在 TNBC 中高表达, 可以诱导 TNBC 细胞的侵袭和转移。机制分析表明, SOX2-OT 作为 miR-942-5p 的分子海绵, 调节 PIK3CA 的表达, 最终激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进 TNBC 的转移。另两项研究发现 lncRNA DANCR 和 LINC01234 在 TNBC 中均表达上调, 在其转移和进展中起关键作用。其中, 由癌基因 TUFT1 诱导的 DANCR 作为 miR-874-3p 的海绵起作用, 正向调节下游 SOX2 的去抑制, 并促进 EMT 过程和肿瘤侵袭性^[41]。而 LINC01234 则作为 miR-429 的 ceRNA 分子调节靶标 SYNJ1 表达, 进而促进 TNBC 细胞的增殖、侵袭和转移^[42]。而 Wu 等^[43]发现 lncRNA 也可以抑制 TNBC 的侵袭转移过程。定量逆转录实时聚合酶链反应 (RT-qPCR) 发现 GUSBP11 在 TNBC 细胞系中低表达。功能获得测定实验表明, GUSBP11 的过表达抑制了 TNBC 细胞的增殖、迁移、EMT 和干性。此外, 机制研究结果显示, GUSBP11 作为 miR-2-2p 的 ceRNA 正调控鞘脂转运蛋白 579 (SPNS3) 的表达, 从而抑制 TNBC 细胞的增殖侵袭。与此一致的, Li 等^[44]发现在 TNBC 细胞中显著过表达的 lncRNA LRP11-AS1 作为海绵 miR-149-3p 的 ceRNA 分子, 促进靶基因 Neuropilin-2 (NRP2) 的表达。敲低 LRP11-AS1 可以抑制 TNBC 细胞的侵袭和转移, 调节细胞周期。上述研究均证明 lncRNA 介导的 ceRNA 网络能够促进或抑制 TNBC 的侵袭转移, 这同样为 TNBC 患者提供了潜在的治疗靶点。

lncRNA 可以通过 ceRNA 网络影响 TNBC 的肿瘤发生和血管生成。Dong 等^[45]通过功能试验、管形成测定和体内测定发现, lncRNA PCAT6 在体内外都能促进 TNBC 细胞的增殖、迁移和血管生成。进一步的生物信息学分析和机制分析表明 PCAT6 通过充当 miR-4723-5p 的海绵正向调节 VEGFR2 的表达, 然后参与 VEGFR/Akt/mTOR 信号通路, 加速血管生成和 TNBC 肿瘤的发生。另外, Zhang 等^[46]研究发现, 在 TNBC 的 MDA-MB-231 细胞系中, lncRNA NR2F1-AS1 可促进乳腺癌血管生成, 其促血管生成作用可进一步加速乳腺癌细胞的生长和转移。NR2F1-AS1 可能通过海绵化 miRNA-1-338p 诱导 IGF-1 的表达, 进一步激活 HUVEC 中的 IGF-1R 和 ERK 通路, 最终促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和血管生成。与此一致, Zhu 等^[47]研究发现, lncRNA PCDHB17P 通过沉默 miR-145-3p 和上调 MELK 作为促进乳腺癌的 ceRNA。MELK 反过来可以通过 NF- κ B 增加 PCDHB17P 的启动子活性和表达, 从

而形成正反馈环, 驱动乳腺癌的转移和血管生成。整体而言, lncRNA 通过 ceRNA 网络在 TNBC 的肿瘤发生和血管生成中发挥促进作用, 可能是治疗 TNBC 的潜在治疗靶点。

lncRNA 可以通过 ceRNA 网络影响 TNBC 的治疗耐药。目前, TNBC 的主要治疗方法包括手术、放疗和化疗, 其中以蒽环类和紫杉烷类为基础的辅助化疗仍是主要治疗方法, 但化疗耐药性往往造成 TNBC 临床治疗失败和预后不良^[48]。多西他赛 (TXT) 耐药性是 TNBC 治疗的主要障碍之一。Li 等^[49]表明, 与 TXT 敏感的 TNBC 细胞来源外泌体相比, TXT 耐药 TNBC 细胞来源外泌体中的 lncRNA LINC00667 表达明显升高。LINC00667 通过上调 Bcl-2 来显著降低 TXT 耐药 TNBC 细胞对 TXT 的敏感性, 反之显著提高其 TXT 的耐药性。从机制上看, LINC00667 通过海绵化 miR-200b-3p, 提高了 Bcl-2 的表达, 降低 TNBC 细胞对 TXT 的化学敏感性。由此可见, LINC00667 可能是增强 TNBC 细胞对 TXT 治疗敏感性的有希望的靶标。紫杉醇 (PTX) 耐药性是 TNBC 治疗的又一大障碍。熊果酸 (UA) 是一种五环三萜类化合物, 可逆转 PTX 耐药性, 但对其他药物如阿霉素 (DOX) 的耐药性是否影响未知。Lu 等^[50]通过实验探究, 发现 UA 处理阻碍了 DOX 耐药细胞的生长并减轻了 DOX 抗性。UA 治疗下调了多药耐药相关蛋白 1 (ABCC1) 的表达。miR-186-5p 可靶向 ABCC1。此外, UA 抑制的 lncRNA ZEB1-AS1 通过海绵 miR-186-5p 上调 ABCC1 信号转导, 促进 TNBC 细胞对 DOX 的敏感性。因此, 联合使用紫杉醇和与 lncRNA ZEB1-AS1 相关的 UA 可能是改善 TNBC 治疗的新方法。此外, lncRNA DLX6-AS1 在 TNBC 的顺铂耐药性中发挥作用。Du 等^[51]通过定量实时 PCR 测定发现, DLX6-AS1 在 TNBC 组织和细胞系中的表达水平高于正常组织或乳腺细胞。双荧光素酶报告基因分析、RNA 免疫沉淀和 RNA 下拉分析鉴定了由 DLX6-AS1、miR-199b-5p 和桩蛋白 PXN 组成的 ceRNA 网络轴。进一步的体内体外实验表明, DLX6-AS1 通过 miR-199b-5p/PXN 轴促进 TNBC 细胞增殖、EMT 和顺铂耐药性。而先前研究表明 miR-199b-5p 可以直接靶向盘状结构域受体 1 (DDR1)^[52]、激肽释放酶相关肽酶 10 (KLK10)^[53] 等。因此, 需要进一步的实验验证 DLX6-AS1 通过 miR-199b-5p/PXN 或上述其他信号通路的精确功能。总体而言, lncRNA 在 TNBC 的各种药物化疗耐药性中发挥 ceRNA 分子

调控作用,有助于揭示 TNBC 耐药性发生发展的新机制,为 TNBC 的治疗提供新的思路。

除此之外, lncRNA 还可以通过 ceRNA 网络参与 TNBC 的免疫调节。Liu 等^[54]基于 TCGA 数据库的 TNBC 数据进行一系列生物信息学分析,结果表明 lncRNA OSTN-AS1 主要与免疫功能有关。而 ceRNA 网络可以确定 OSTN-AS1 作为一种新型免疫相关分子,可能在未来参与 TNBC 的免疫治疗。但该研究的所有分析都是基于算法模型的数据分析获得,缺乏实验验证。因此,还需要进一步的实验证据支持和明确 OSTN-AS1 介导的 ceRNA 网络在免疫调节中的重要作用。

2.2 LncRNA在HER2阳性乳腺癌中的作用

HER2 是一种跨膜受体酪氨酸激酶 (RTK), 其过表达发生在 20%~30% 的早期乳腺癌中, 且过表达与不良预后密切相关^[55]。目前, HER2 阳性乳腺癌主要通过单克隆抗体、抗体偶联药物 (ADC) 和酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 进行靶向治疗^[56]。尽管在晚期疾病和新辅助治疗中都有可喜的临床结果, 但最终产生的耐药性一直是持续使用这些药物的主要挑战^[57]。先前的研究表明, lncRNA ATB、GAS5、H19、HOTAIR^[58-61] 逆转了乳腺癌单克隆抗体曲妥珠单抗 (Tz) 的耐药性。因此, 从 lncRNA 的角度研究开发改善 HER2 阳性乳腺癌诊断和靶向治疗耐药的新方法具有重要意义。

LncRNA 可以通过 ceRNA 网络影响 HER2 阳性乳腺癌的治疗耐药。Zhu 等^[62]发现, 尿路上皮癌相关 1UCA1 的敲低会上调 miR-18a, 进而抑制 Yes 相关蛋白 1 (YAP1) 的表达, 最终促进乳腺癌细胞对 Tz 的敏感性。与此一致, Yu 等^[63]发现外泌体介导的 lncRNA OIP5-AS1 通过海绵 miR-381-3p 上调 HMGB3, 增强乳腺癌细胞对 Tz 的耐药性, 因此敲低 OIP5-AS1 可以降低 HER2 乳腺癌细胞对 Tz 的耐药性。UCA1 和 OIP5-AS1 可能是 Tz 耐药的有希望的诊断生物标志物。间充质干细胞 (MSCs) 介导 Tz 耐药性形成过程。Han 等^[64]的体内外实验阐明了 lncRNA AGAP2-AS1 在 Tz 耐药性和干性中发挥重要功能。AGAP2-AS1 在培养的 MSC 细胞中上调, AGAP2-AS1 的低表达逆转了 MSC 介导的 Tz 耐药性, AGAP2-AS1 的上调引起 CPT1 水平升高。miR-15a-5p 的高表达消除了 AGAP2-AS1 诱导的干性蛋白和 Tz 抗性。从机制上看: AGAP2-AS1 可以作为 ceRNA 分子通过海绵 miR-15a-5p 并释放 CPT1 增强干性和 Tz 耐药性。该研究结果为 lncRNA

利用 MSC 在 Tz 耐药中发挥作用提供新思路, 未来 AGAP2-AS1 可能成为 HER2 阳性乳腺癌患者的预测生物标志物和治疗靶点。此外, Tz 耐药与 EMT、癌症干细胞 (CSC) 样特性和多重耐药性 (MDR) 密切相关, 使得治疗 HER2 乳腺癌变得更加复杂。最近的研究证明 LINC00589 作为一个 ceRNA 分子, 同时海绵 miR-100 和 miR-452, 减轻其对肿瘤抑制因子 DLG5 和 PRDM16 的抑制, 同时调节 HER2 阳性乳腺癌的 Tz 耐药性、MDR 和 CSC 样特性^[65]。由此可见, LINC00589 介导的两个 ceRNA 轴, LINC00589/miR-100/DLG5 和 LINC00589/miR-452/PRDM16 可作为在体外和体内同时干预乳腺癌细胞中这些过程的关键调节节点的潜在诊断和预后标志物以及治疗靶点。最新的研究指出, lncRNA ORLNC1 在 HER2 阳性乳腺癌中表达下调, 并抑制肿瘤细胞增殖。miR-296/PTEN 轴是 ORLNC1 的直接目标。ORLNC1 通过与 miR-296 竞争性结合正调控 PTEN 表达, 从而抑制 HER2 阳性肿瘤进展^[66]。但目前尚未有证据直接证明 ORLNC1 与曲妥珠单抗耐药相关, 未来可以通过相关实验分析来探究 ORLNC1 在改善 HER2 阳性乳腺癌耐药中的应用。目前, 除 Tz 之外的其他靶向药物涉及 lncRNA 调控的研究非常有限。Keshavarz 等^[55]发现, 在人类胚胎干细胞中表达的多功能 lncRNA ES3 在 HER2 阳性乳腺癌中表达上调, ES3 的表达受 HER2 信号通路的调控。当 HER2 被拉帕替尼阻断时, ES3 以及 Oct4/Nanog 显著下调。ES3 可能作为 HER2 的下游靶点促进乳腺癌的增殖。ES3 可作为预测乳腺癌恶性程度的预后生物标志物。

综上所述, lncRNA 介导的 ceRNA 网络能够改善 HER2 阳性乳腺癌的治疗耐药, 在此类乳腺癌的诊断、治疗及预后中具有巨大应用前景。但迫切需要开展 lncRNA 在对其他常见药物及其他较少描述的疗法的耐药性中的作用研究。

2.3 LncRNA在luminal型乳腺癌中的作用

Luminal 型乳腺癌是乳腺癌中最常见的类型, 占乳腺癌的 70% 以上^[67], 主要包括 luminal A 亚型和 luminal B 亚型^[68]。与其他乳腺癌的亚型相比, luminal A 型乳腺癌的临床级别最低, 肿瘤生长缓慢, 往往具有最佳预后, 相比之下 luminal B 型肿瘤分级更高, 预后较差^[69]。总体来看, luminal 型乳腺癌的临床结果是四种亚型中最佳的。临床上主要使用三种内分泌疗法, 包括芳香化酶抑制剂 (AI)、选择性 ER 调节剂 (SERM) 以及拮抗 ER 的选择性 ER

降解剂 (SERD)^[70]。目前, lncRNA 通过 ceRNA 机制主要调控 luminal 型乳腺癌的他莫昔芬耐药和作为预后标志物发挥作用, 很少有研究关注 lncRNA 在 AI 和 SERD 抗性中的作用, 暂无 lncRNA 介导 ceRNA 影响 AI 和 SERD 耐药的相关报道。

LncRNA 可以通过 ceRNA 网络影响 luminal 型乳腺癌的治疗耐药。Sun 等^[71]发现 lncRNA LOL 在乳腺癌中表达高, 尤其是在 luminal 型乳腺癌中。LOL 作为 let-7 的天然海绵, 通过调节基因 CCND1、CDC25A、DICER、PBX1、MYC 和 ESR1, 促进肿瘤生长和他莫昔芬耐药性。敲除 TamR MCF-7 细胞中的 LOL, 会恢复细胞对他莫昔芬的敏感性。此外, LOL 对增强子调节因子 (例如 ZMYND8 和 BRD4) 极为敏感, 用临床前/临床药物 (如 BRD4 抑制剂) 敲低 LOL 可能有望抑制 luminal 型乳腺癌进展和他莫昔芬耐药。类似地, Feng 等^[72]通过一系列体内外实验表明, 含有雌激素反应元件的 lncRNA MAFG-AS1 在 luminal 型乳腺癌进展过程中起着致癌 lncRNA 的作用。在功能上, MAFG-AS1 的下调可以抑制细胞增殖并促进细胞凋亡。MAFG-AS1 通过海绵 miR-2-339p 上调 CDK2 表达, 从而促进乳腺癌细胞增殖。MAFG-AS1 和 CDK2 介导的 ER 信号通路和细胞周期调控之间的串扰增强了他莫昔芬的耐药性。这表明 MAFG-AS1/miR-339-5p/CDK2 轴与 ER 信号通路之间的串扰可能是内分泌耐药治疗的新方向。综上, lncRNA 作为 ceRNA 分子促进了 luminal 型乳腺癌的他莫昔芬耐药, 未来需要进一步的研究来确定这些 lncRNA 在 luminal 型乳腺癌进展和他莫昔芬耐药机制中的作用以及其他疗法的进展。

LncRNA 通过 ceRNA 作为 luminal 型乳腺癌的预后标志物。Jiang 等^[73]通过生信数据库的综合分析, 构建了一个 luminal 型乳腺癌相关的 ceRNA 网络, 鉴定了 6 个生存相关的 lncRNA (AL035706.1、PART1、IGF2.AS、WT1.AS、OIP5.AS1 和 SLC25-A5.AS1), 并构建了一个预后模型, 该模型在预后分类方面表现良好。其中只有 AL035706.1 的高表达预示着更好的预后, 其他 lncRNA 预测的预后都更差。另外, 配对的乳腺癌症标本证实了这六种 lncRNA 的高表达和病理特征。因此, 这六种 lncRNA 可以作为预测 luminal 型乳腺癌患者预后的有用生物标志物。与此相似, Wang 等^[74]也通过一系列的生物信息学手段分析鉴定了 luminal 型乳腺癌中肿瘤微环境 (TME) 相关的 lncRNA GVINP2 作

为新型预后生物标志物。最近的一项 lncRNA 调控模型综合分析发现了两种新的 lncRNA DRAIC 和 TP53TG1, 它们与乳腺癌的 luminal 亚型以及淋巴结浸润存在显著关联。这两种 lncRNA 在乳腺肿瘤中过表达, 可能对 luminal 型乳腺癌起致癌作用, 具有重要的预后价值^[75]。2021 年, Arabpour 等^[76]发现, luminal A 和 luminal B 肿瘤标本和细胞系中的 lncRNA LINC00963 表达上调, ceRNA 机制的预测表明 LINC00963/hsa-mir-130a-3p/HSPA8 轴可能在 luminal A 和 luminal B 型乳腺肿瘤发生中发挥作用, 可能通过参与某些癌症信号通路和过程来发挥其功能。但这些研究都存在相同的缺陷: 首先, 研究数据中的 RNA 测序的样本量很小; 其次, 缺乏已鉴定的 DEmRNA 和 DElncRNA 在 luminal 型乳腺癌中的生物学功能研究。因此, 未来需要大量的乳腺癌样本和实验研究来深入阐明这些 lncRNA 分子及其介导的 ceRNA 在 luminal 型乳腺癌中的生物学机制和功能。

此外, 先前 Luan 等^[77]研究证实了 lncRNA MIAT 在 luminal 型乳腺癌 MCF-7 细胞系中表达上调。敲低 MIAT 抑制 luminal 型乳腺癌细胞增殖、抑制 EMT、减少癌细胞迁移和侵袭, 并促进细胞凋亡。更重要的是, 敲低 MIAT 抑制了体内肿瘤的生长。从机制上看, MIAT 作为一种 ceRNA, 通过摄取 miR-7-7p 来调节双重特异性磷酸酶 155 (DUSP5) 的表达从而促进乳腺癌进展。这也从侧面说明了 ceRNA 网络中的 lncRNA 可能在 luminal 型乳腺癌的诊断、预后以及药物干预的预测中发挥生物标志物作用^[78]。未来可能通过进一步的实验验证目前预测的 lncRNA 相关的 ceRNA 作用途径在 luminal 型乳腺癌中的重要作用。

3 总结与展望

作为一种高度异质性疾病, 不同分子亚型的乳腺癌在诊断、预后和药物敏感性方面表现出复杂的多样性^[1]。因此, 根据乳腺癌的分子亚型分类研究乳腺癌的发病机制, 对于乳腺癌的诊断和精准治疗非常重要。LncRNA 所介导的 ceRNA 理论作为近年来乳腺癌的研究热点之一, 提供了一种全新的基因调控表达模式, 有助于更好地理解 lncRNA 的作用机制^[79], 并制定适当的治疗策略。大量的研究表明, lncRNA 作为 ceRNA 分子在不同亚型乳腺癌细胞中表达失控, 广泛参与乳腺癌的增殖、侵袭、转移、血管生成以及耐药性等生物学过程。与此同时,

lncRNA 的特定组织表达性使其可以区分乳腺癌的不同分子亚型,进一步揭示不同亚型的独特致病机制,并成为肿瘤诊断、判断预后和预测疾病进展的生物标志物^[80]。因此,本综述根据乳腺癌的分子亚型分类对相关 lncRNA 的 ceRNA 网络的作用进行了分类和总结(表1)。

典型 lncRNA 介导的 ceRNA 网络在 TNBC 的增殖、凋亡、侵袭、转移、血管生成、治疗耐药以及免疫调节中研究的广度和深度是四种分子亚型中最高的。lncRNA 可能作为 TNBC 的癌基因或抑癌基因,也可能作为潜在的生物标志物和治疗靶点。单独靶向异常表达的 lncRNA 或与其他全身性治疗联合可能是提高 TNBC 治疗效果的有希望的方法。而 HER2 阳性乳腺癌中 lncRNA 的 ceRNA 研究主

要集中在 TZ 耐药方面,通过不同的 ceRNA 轴改善 HER2 阳性乳腺癌 TZ 耐药,能够成为诊断或预后标志物以及治疗靶点,应用前景光明,未来将可能会有更多的 lncRNA 应用于 HER2 阳性乳腺癌的治疗。作为乳腺癌中最常见分子亚型的 luminal 型乳腺癌,关于 lncRNA 作为 ceRNA 分子主要与内分泌治疗的他莫昔芬耐药性有关,且近年来出现了很多理论层面的 ceRNA 调控研究。根据研究结果, lncRNA 有望成为 luminal 型乳腺癌的预后标志物和治疗靶点。

综上所述, lncRNA 通过 ceRNA 网络调控不同亚型的乳腺癌进展。本文中提到的许多 lncRNA 都是潜在的生物标志物和治疗靶点,靶点选择是药物开发的关键要素,鉴定最具潜力的 lncRNA 是第一

表1 不同乳腺癌分型的lncRNA作用汇总表

亚型	lncRNA	ceRNA轴	意义/功能
TNBC	WEE2-AS1	WEE2-AS1/miR-32-5p/TOB1	促进增殖和抑制凋亡
TNBC	LRRC75A-AS1	LRRC75A-AS1/miR-380-3p/BAALC	促进增殖和侵袭
TNBC	DUXAP	DUXAP/miR-29a-3p/SAPCD2	促进增殖和抑制凋亡
TNBC	SNHG6	SNHG6/miR-125b-5p/BMP1B	抑制增殖迁移,促进凋亡
TNBC	SOX2-OT	SOX2-OT/miR-942-5p/PIK3CA	激活PI3K/Akt信号通路,促进转移
TNBC	DANCR	DANCR/miR-874-3p/SOX2	促进EMT过程和侵袭
TNBC	LINC01234	LINC01234/miR-429/SYJ1	促进增殖、侵袭和转移
TNBC	GUSBP11	GUSBP11/miR-2-2p/SPNS3	抑制增殖和侵袭
TNBC	LRP11-AS1	LRP11-AS1/miR-149-3p/NRP2	抑制侵袭和转移
TNBC	PCAT6	PCAT6/miR-4723-5p/VEGFR2	加速血管生成和肿瘤发生
TNBC	NR2F1-AS1	NR2F1-AS1/miRNA-1-338p/IGF-1	促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和血管生成
TNBC	PCDHB17P	PCDHB17P/miR-145-3p/MELK	促进乳腺癌的转移和血管生成
TNBC	LINC00667	LINC00667/miR-200b-3p/Bcl-2	降低对TXT的化学敏感性
TNBC	ZEB1-AS1	ZEB1-AS1/miR-186-5p/ABCC1	促进对DOX的敏感性
TNBC	DLX6-AS1	DLX6-AS1/miR-199b-5p/PXN	促进增殖、EMT和顺铂耐药性
TNBC	OSTN-AS1		可能参与免疫治疗
HER2阳性	UCA1	UCA1/miR-18a/YAP1	促进对Tz的敏感性
HER2阳性	OIP5-AS1	OIP5-AS1/miR-3-381p/HMGB3	增强对Tz的耐药性
HER2阳性	AGAP2-AS1	AGAP2-AS1/miR-15a-5p/CPT1	增强干性和Tz耐药性
HER2阳性	LINC00589	LINC00589/miR-100/DLG5 LINC00589/miR-452/PRDM16	促进Tz耐药性、MDR和CSC样特性
HER2阳性	ORLNC1	ORLNC1/miR-296/PTEN	抑制肿瘤进展
HER2阳性	ES3		促进增殖、预后生物标志物
luminal	LOL	LOL/let-7/CCND1、CDC25A、DICER、 PBX1、MYC、ESR1	促进肿瘤生长和他莫昔芬耐药性
luminal	MAFG-AS1	MAFG-AS1/miR-339-5p/CDK2	增强他莫昔芬的耐药性
luminal	AL035706.1		预后生物标志物
luminal	GVINP2		预后生物标志物
luminal	DRAIC、TP53TG1		致癌作用、预后生物标志物
luminal	LINC00963	LINC00963/hsa-mir-130a-3p/HSPA8	影响肿瘤发生
luminal	MIAT	MIAT/miR-7-7p/DUSP5	促进增殖、EMT、迁移和侵袭并抑制凋亡

步,也是最重要的一步。这一方面有利于在分子水平上阐明乳腺癌的生物学机制;另一方面有利于选择恰当的亚型特异性疗法和新药物的开发,最终提高临床疗效。但由于乳腺癌中的 lncRNA 研究样本量有限,以及实验相关成本和时间的考虑,仅限于确定其生物学功能,目前还没有 lncRNA 靶向疗法进入临床开发,这在很大程度上阻碍了 lncRNA 作为临床应用的分子生物标志物。未来需要对 lncRNA 的功能和机制进行更全面深入的研究以及对 lncRNA 靶向方法和高效递送方式进行探索,在现有基础上实现其在乳腺癌患者甚至所有癌症患者中的临床转化。

[参 考 文 献]

- [1] Tsang JYS, Tse GM. Molecular classification of breast cancer. *Adv Anat Pathol*, 2020, 27: 27-35
- [2] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 10869-74
- [3] Riggio AI, Varley KE, Welm AL. The lingering mysteries of metastatic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer*, 2021, 124: 13-26
- [4] Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72: 524-41
- [5] Xu ZJ, Yan YL, Qian L, et al. Long non-coding RNAs act as regulators of cell autophagy in diseases (Review). *Oncol Rep*, 2017, 37: 1359-66
- [6] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language? *Cell*, 2011, 146: 353-8
- [7] Jin H, Du W, Huang WT, et al. LncRNA and breast cancer: progress from identifying mechanisms to challenges and opportunities of clinical treatment. *Mol Ther Nucl Acids*, 2021, 25: 613-37
- [8] Wang HL, Hu X, Yang F, et al. MiR-325-3p promotes the proliferation, invasion, and EMT of breast cancer cells by directly targeting S100A2. *Oncol Res*, 2020, 28: 731-44
- [9] Albogami SM, Asiri Y, Asiri A, et al. Effects of neoadjuvant therapies on genetic regulation of targeted pathways in ER plus primary ductal breast carcinoma: a meta-analysis of microarray datasets. *Saudi Pharm J*, 2021, 29: 656-69
- [10] Zhang SY, Li SS, Guo JL, et al. Integrated analysis of lncRNA-associated ceRNA network identifies two lncRNA signatures as a prognostic biomarker in gastric cancer. *Dis Markers*, 2021, 2021: 16
- [11] Zhou WT, Bai C, Long CJ, et al. Construction and characterization of long non-coding RNA-associated networks to reveal potential prognostic biomarkers in human lung adenocarcinoma. *Front Oncol*, 2021, 11: 13
- [12] Wei GH, Wang X. LncRNA MEG3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21: 3850-6
- [13] Ye YN, Guo JC, Xiao P, et al. Macrophages-induced long noncoding RNA H19 up-regulation triggers and activates the miR-193b/MAPK1 axis and promotes cell aggressiveness in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 2020, 469: 310-22
- [14] Alvarez-Dominguez JR, Lodish HF. Emerging mechanisms of long noncoding RNA function during normal and malignant hematopoiesis. *Blood*, 2017, 130: 1965-75
- [15] Bolha L, Ravnik-Glavac M, Glavac D. Long noncoding RNAs as biomarkers in cancer. *Dis Markers*, 2017, 2017: 14
- [16] 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: 2398-411
- [17] Yan L, Li K, Feng ZY, et al. LncRNA CERS6-AS1 as ceRNA promote cell proliferation of breast cancer by sponging miR-125a-5p to upregulate BAP1 expression. *Mol Carcinog*, 2020, 59: 1199-208
- [18] Du SM, Hu W, Zhao Y, et al. Long non-coding RNA MAGI2-AS3 inhibits breast cancer cell migration and invasion via sponging microRNA-374a. *Cancer Biomark*, 2019, 24: 269-77
- [19] Li SQ, Zhou J, Wang ZX, et al. Long noncoding RNA GAS5 suppresses triple negative breast cancer progression through inhibition of proliferation and invasion by competitively binding miR-196a-5p. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 451-7
- [20] Zhang ML, Bai X, Zeng XM, et al. CircRNA-miRNA-mRNA in breast cancer. *Clin Chim Acta*, 2021, 523: 120-30
- [21] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell*, 2009, 136: 215-33
- [22] de Sousa MC, Gjorgjieva M, Dolicka D, et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 22
- [23] Xu P, Wu Q, Yu J, et al. A systematic way to infer the regulation relations of miRNAs on target genes and critical miRNAs in cancers. *Front Genet*, 2020, 11: 13
- [24] Ghazimoradi MH, Babashah S. The role of circRNA/miRNA/mRNA axis in breast cancer drug resistance. *Front Oncol*, 2022, 12: 9
- [25] Hong BS, Ryu HS, Kim N, et al. Tumor suppressor miRNA-204-5p regulates growth, metastasis, and immune microenvironment remodeling in breast cancer. *Cancer Res*, 2019, 79: 1520-34
- [26] Arash EH, Shibani A, Song SY, et al. MARK4 inhibits Hippo signaling to promote proliferation and migration of breast cancer cells. *EMBO Rep*, 2017, 18: 420-36
- [27] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell*, 2011, 147: 358-69
- [28] Zheng ZQ, Li ZX, Zhou GQ, et al. Long noncoding

- RNA FAM225A promotes nasopharyngeal carcinoma tumorigenesis and metastasis by acting as ceRNA to sponge miR-590-3p/miR-1275 and upregulate ITGB3. *Cancer Res*, 2019, 79: 4612-26
- [29] Dong GL, Wang XR, Jia Y, et al. HAND2-AS1 works as a ceRNA of miR-3118 to suppress proliferation and migration in breast cancer by upregulating PHLPP2. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 16
- [30] Xu J, Xu WX, Yang X, et al. LncRNA MIR99AHG mediated by FOXA1 modulates NOTCH2/Notch signaling pathway to accelerate pancreatic cancer through sponging miR-3129-5p and recruiting ELAVL1. *Cancer Cell Int*, 2021, 21: 14
- [31] Calloni R, Bonatto D. Characteristics of the competition among RNAs for the binding of shared miRNAs. *Eur J Cell Biol*, 2019, 98: 94-102
- [32] Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways. *Cancer Cell*, 2016, 29: 452-63
- [33] Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer. *Nat Med*, 2015, 21: 1253-61
- [34] Zhou SH, Wang LH, Yang Q, et al. Systematical analysis of lncRNA-mRNA competing endogenous RNA network in breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treatment*, 2018, 169: 267-75
- [35] Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer-epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). *Cancers*, 2022, 14: 27
- [36] Wang R, Huang ZM, Qian CW, et al. LncRNA WEE2-AS1 promotes proliferation and inhibits apoptosis in triple negative breast cancer cells via regulating miR-32-5p/TOB1 axis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526: 1005-12
- [37] Li SJ, Wu D, Jia HY, 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: 12
- [38] Yang Z, Ding HJ, Pan ZY, 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: 216-24
- [39] Lv YF, Lv XH, Yang HK, et al. LncRNA SNHG6/miR-125b-5p/BMPRI1B axis: a new therapeutic target for triple-negative breast cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 10
- [40] Zhang WW, Yang SF, Chen DT, 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: 16
- [41] Wu GY, Zhou HT, Li D H, et al. LncRNA DANCR upregulation induced by TUFT1 promotes malignant progression in triple negative breast cancer via miR-874-3p-SOX2 axis. *Exp Cell Res*, 2020, 396: 112331
- [42] Bi MY, Zheng L, Chen L, et al. LncRNA LINC01234 promotes triple-negative breast cancer progression through regulating the miR-429/SYNJ1 axis. *Am J Transl Res*, 2021, 13: 11399-412
- [43] Wu GB, Sun PL, Qin CZ. GUSBP11 inhibited the progression of triple negative breast cancer via targeting the miR-579-3p/SPNS2 axis. *Cell J*, 2022, 24: 230-8
- [44] Li P, Zeng Y, Chen YD, et al. LRP11-AS1 promotes the proliferation and migration of triple negative breast cancer cells via the miR-149-3p/NRP2 axis. *Cancer Cell Int*, 2022, 22: 18
- [45] Dong F, Ruan SN, Wang JL, et al. M2 macrophage-induced lncRNA PCAT6 facilitates tumorigenesis and angiogenesis of triple-negative breast cancer through modulation of VEGFR2. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 728
- [46] Zhang Q, Li TF, Wang ZC, et al. lncRNA NR2F1-AS1 promotes breast cancer angiogenesis through activating IGF-1/IGF-1R/ERK pathway. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 8236-47
- [47] Zhu L, Zhang YJ, Wang B, et al. PCDHB17P/miR-145-3p/MELK/NF- κ B feedback loop promotes metastasis and angiogenesis of breast cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 660307
- [48] Wang L, Zhou YH, Jiang L, et al. CircWAC induces chemotherapeutic resistance in triple-negative breast cancer by targeting miR-142, upregulating WWP1 and activating the PI3K/AKT pathway. *Mol Cancer*, 2021, 20: 15
- [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: 3529
- [50] Lu Q, Chen WL, Ji YJ, et al. Ursolic acid enhances cytotoxicity of doxorubicin-resistant triple-negative breast cancer cells via ZEB1-AS1/miR-186-5p/ABCC1 axis. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37: 673-83
- [51] Du C, Wang Y, Zhang YY, 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: 11
- [52] Oh S, Seo M, Choi JS, et al. MiR-199a/b-5p inhibits lymphangiogenesis by targeting discoidin domain receptor 1 in corneal injury. *Mol Cells*, 2018, 41: 93-102
- [53] Xu LJ, Duan Y, Wang P, et al. MiR-199b-5p promotes tumor growth and metastasis in cervical cancer by down-regulating KLK10. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503: 556-63
- [54] Liu ZJ, Mi M, Li XQ, et al. LncRNA OSTN-AS1 may represent a novel immune-related prognostic marker for triple-negative breast cancer based on integrated analysis of a ceRNA network. *Front Genet*, 2019, 10: 10
- [55] Keshavarz M, Asadi MH, Riahi-Madvar A. Upregulation of pluripotent long noncoding RNA ES3 in HER2-positive breast cancer. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 18398-405
- [56] Wu XF, Yang HJ, Yu XF, et al. Drug-resistant HER2-positive breast cancer: molecular mechanisms and overcoming strategies. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1012552
- [57] Sirhan Z, Thyagarajan A, Sahu RP. The efficacy of tucatinib-based therapeutic approaches for HER2-positive breast cancer. *Mil Med Res*, 2022, 9: 39

- [58] Shi SJ, Wang LJ, Yu B, et al. LncRNA-ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer. *Oncotarget*, 2015, 6: 11652-63
- [59] Li WT, Zhai LM, Wang H, et al. Downregulation of lncRNA GAS5 causes trastuzumab resistance in breast cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 27778-86
- [60] Sun ZG, Zhang C, Wang TT, et al. Correlation between long non-coding RNAs (lncRNAs) H19 expression and trastuzumab resistance in breast cancer. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15: 933-40
- [61] Chen TW, Liu ZM, Zeng W, et al. Down-regulation of long non-coding RNA HOTAIR sensitizes breast cancer to trastuzumab. *Sci Rep*, 2019, 9: 12
- [62] Zhu HY, Bai WD, Ye XM, et al. Long non-coding RNA UCA1 desensitizes breast cancer cells to trastuzumab by impeding miR-18a repression of Yes-associated protein 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496: 1308-13
- [63] Yu Q, Li YM, Peng SJ, et al. Exosomal-mediated transfer of OIP5-AS1 enhanced cell chemoresistance to trastuzumab in breast cancer via up-regulating HMGB3 by sponging miR-381-3p. *Open Med*, 2021, 16: 512-25
- [64] Han J, Qu H, Han M, et al. MSC-induced lncRNA AGAP2-AS1 promotes stemness and trastuzumab resistance through regulating CPT1 expression and fatty acid oxidation in breast cancer. *Oncogene*, 2021, 40: 833-47
- [65] Bai WD, Peng HY, Zhang JR, et al. LINC00589-dominated ceRNA networks regulate multiple chemoresistance and cancer stem cell-like properties in HER2(+) breast cancer. *NPJ Breast Cancer*, 2022, 8: 19
- [66] Cheng Y, Huang Z, Pan AC, et al. ORLNC1 suppresses cell growth in HER2-positive breast cancer via miRNA-296 sponging. *Curr Mol Med*, 2023, 23: 289-99
- [67] Layeghi SM, Arabpour M, Esmacili R, et al. Evaluation of the potential role of long non-coding RNA LINC00961 in luminal breast cancer: a case-control and systems biology study. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 13
- [68] Mathias C, Pedroso GA, Pabst FR, et al. So alike yet so different. Differential expression of the long non-coding RNAs NORAD and HCG11 in breast cancer subtypes. *Genet Mol Biol*, 2021, 44: e20200153
- [69] Lukasiewicz S, Czeczelewski M, Forma A, et al. Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers*, 2021, 13: 30
- [70] McGuire WL. Hormone receptors: their role in predicting prognosis and response to endocrine therapy. *Semin Oncol*, 1978, 5: 428-33
- [71] Sun W, Xu XE, Jiang YZ, et al. Transcriptome analysis of luminal breast cancer reveals a role for LOL in tumor progression and tamoxifen resistance. *Int J Cancer*, 2019, 145: 842-56
- [72] Feng J, Wen T, Li Z, et al. Cross-talk between the ER pathway and the lncRNA MAFG-AS1/miR-339-5p/CDK2 axis promotes progression of ER plus breast cancer and confers tamoxifen resistance. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 20658-83
- [73] Jiang Z, Cheng P, Luo BY, et al. Construction and analysis of a long non-coding RNA-associated competing endogenous RNA network identified potential prognostic biomarkers in luminal breast cancer. *OncoTargets Ther*, 2020, 13: 4271-82
- [74] Wang YY, Zhu MZ, Guo F, et al. Identification of tumor microenvironment-related prognostic biomarkers in luminal breast cancer. *Front Genet*, 2020, 11: 10
- [75] Motalebzadeh J, Eskandari E. Comprehensive analysis of DRAIC and TP53TG1 in breast cancer luminal subtypes through the construction of lncRNAs regulatory model. *Breast Cancer*, 2022, 29: 1050-66
- [76] Arabpour M, Layeghi SM, Bazzaz JT, et al. The potential roles of lncRNAs DUXAP8, LINC00963, and FOXD2-AS1 in luminal breast cancer based on expression analysis and bioinformatic approaches. *Hum Cell*, 2021, 34: 1227-43
- [77] Luan T, Zhang XM, Wang SY, et al. Long non-coding RNA MIAT promotes breast cancer progression and functions as ceRNA to regulate DUSP7 expression by sponging miR-155-5p. *Oncotarget*, 2017, 8: 76153-64
- [78] De Palma FDE, Del Monaco V, Pol JG, et al. The abundance of the long intergenic non-coding RNA 01087 differentiates between luminal and triple-negative breast cancers and predicts patient outcome. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 17
- [79] Hu DJ, Zhang BK, Yu M, et al. Identification of prognostic biomarkers and drug target prediction for colon cancer according to a competitive endogenous RNA network. *Mol Med Rep*, 2020, 22: 620-32
- [80] Arriaga-Canon C, Contreras-Espinosa L, Aguilar-Villanueva S, et al. The clinical utility of lncRNAs and their application as molecular biomarkers in breast cancer. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 7426