

miRNA-186-5p 在乳腺癌中的研究进展

罗鹏¹, 杨林², 王炳胜^{2*}

1.承德医学院, 河北 承德 067000

2.沧州市人民医院, 河北 沧州 061001

DOI:10.61369/MRP.2025040016

摘 要 : 随着对 miRNA 以及乳腺癌研究深入, 人们发现 miRNA 在乳腺癌的分子分型、发生、发展、治疗等各个方面起到关键作用。MiRNA-186 是一种重要的 miRNA, 通过差异性表达, 参与各种癌症的细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭。但其在乳腺癌中的报道较少, 本文就 miRNA-186-5p 在乳腺癌中的作用做一下总结, 并提出一些 miRNA-186-5p 在乳腺癌中潜在的机制, 希望其可能成为乳腺癌预后指标和治疗的靶向目标。

关 键 词 : 乳腺癌; miRNA-186-5p; 耐药; 免疫; 靶向治疗

Research Progress of miRNA-186-5p in Breast Cancers

Luo Peng¹, Yang Lin², Wang Bingsheng^{2*}

1.Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000

2.Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061001

Abstract : With the in-depth research on miRNA and breast cancer, it is found that miRNA plays a key role in the molecular typing, occurrence, development, and treatment of breast cancer. MiR-186 is an important miRNA that participates in cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion of various cancers through differential expression. However, there are few reports on it in breast cancer. This article summarizes the role of miRNA-186-5p in breast cancer and proposes some potential mechanisms of miRNA-186-5p in breast cancer, hoping that it may become a prognostic indicator and a therapeutic target for breast cancer.

Keywords : breast cancer, miRNA-186-5p; drug resistance; immunity; targeted therapy

乳腺癌作为全球女性最常见的恶性肿瘤之一, 其对女性健康构成了巨大威胁。尽管我们在早期预防、早期诊断以及个体化治疗方面取得了一定的进步, 但由于乳腺癌的复发、远处转移和化疗耐药等问题, 使得5年生存率仅为26%, 这不仅缩短了患者的生存时间, 也严重影响了他们的生活质量。微小 RNA (miRNA), 这类高度保守的内源性小分子 RNA 自被发现以来, 就迅速成为了生物医学研究的热点。miRNA 在基因表达调控中扮演着关键角色, 它们通过与靶 mRNA 结合来抑制其翻译或促进其降解, 从而在肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡等多种生物学过程中发挥作用。近年来, 大量研究揭示了 miRNA 在乳腺癌的发生、发展、诊断、治疗中的重要作用。特别值得关注的是 miRNA-186-5p, 它在多种恶性肿瘤中表现出异常表达, 包括但不限于骨肉瘤^[1]非小细胞肺癌、胃癌、肝细胞癌、膀胱癌^[2]、卵巢癌以及乳腺癌。miRNA-186-5p 的这种异常表达模式提示了它可能在肿瘤发展中扮演着关键角色。研究表明, miRNA-186-5p 可能通过靶向特定的基因或信号通路, 影响癌细胞的侵袭、迁移和耐药性, 从而在肿瘤的进程中发挥调控作用。本文综述将对 miRNA-186-5p 在乳腺癌中的潜在功能进行探讨, 希望未来其可以作为乳腺癌预后指标和治疗的靶点。

一、miRNA-186-5p 的形成

miRNA-186-5p 于 2003 年首次报道是在 Saos-2 细胞系中, miRNA-186 位于染色体条带 1q31.1。在细胞核中 miRNA-186 基因在 RNA 聚合酶 II 或 III 的作用下转录生成 pri-miRNA-186, 随后, 在蛋白复合物 Drosha-DGCR8 的作用下

pri-miRNA-186 进一步被加工成具有茎环结构 (带有 5' 帽子和 3' polyA 尾巴组成) 的 pre-miRNA-186。在 Dicer 的作用下, 含有茎环结构的 pre-miRNA-186 被进一步裂解成 miRNA-186-5p 和 miRNA-186-3p。而 miRNA-186-5p 在各种癌症中的功能研究相对较多。

作者简介: 罗鹏 (1998.09-), 男, 汉族, 贵州省遵义市人, 硕士, 住院医师、肿瘤学。
通讯作者: 王炳胜 (1965.09-), 男, 汉族, 河北省沧县人, 硕士, 主任医师、肿瘤学。

二、miRNA与其他恶性肿瘤

在已经报道 miRNA-186-5p 的异常表达多种恶性肿瘤，这些肿瘤中，miRNA-186-5p 可以充当肿瘤抑制因子影响肿瘤的多种生物学行为包括细胞增殖、凋亡、细胞转移、细胞内代谢以及肿瘤的血管生成和淋巴管生成等。并且还通过调控其相应的靶基因及靶蛋白从而逆转化疗药物的耐药性，从而成为可靠的诊断标志物，作为潜在的治疗靶点。^[3]

（一）miRNA-186-5p与肺癌

肺癌是全球总发病率最高的癌症，大量实验表明 miRNA-186-5p 在肺癌组织中的表达显著低于正常组织。Cai 等通过收集临床标本得出 miRNA-186 表达水平与 NSCLC 临床分期和 TNM 分类密切相关，miRNA-186-5p 表达越高，其分期越晚。并且通过 Kaplan-Meier 分析得出，miRNA-186 表达低的肿瘤患者的总生存期明显短于 miRNA-186 高表达的患者，这表明 miRNA-186-5p 可以作为 nsclc 的预后标记物^[4]。同时 Liu 等也通过实验提出 miRNA-186-5p 通过上调其表达可以靶向正弦眼同源盒 1（SIX1）从而逆转 NSCLC 细胞的顺铂耐药性。而 Ye 等也报道了 miRNA-186 可以通过调节体外和体内 MAPT 表达水平来调节 NSCLC 细胞的对紫杉醇的耐药性^[5]。

（二）miRNA-186-5p与胃癌

Liu 等发现 miRNA-186 在胃癌中低表达，其靶向基因 HIF-1 α 在胃癌中高表达。通过进一步实验发现 miRNA-186 能抑制胃癌细胞的生长，并且还可通过调节 HIF-1 α 及其靶基因 PDL-1 及糖酵解相关蛋白从而抑制肿瘤的免疫逃逸和逆转 Warburg 效应。^[6]

（三）miRNA-186-5p与肝细胞癌

miRNA-186-5p 在肝细胞癌中也有着广泛的研究。miRNA-186-5p 在 HCC 组织中的表达显著低于正常组织，且 miRNA-186 与 hcc 的预后有着密切的关系，miRNA-186 的表达越低，肝细胞癌的中位生存时间越短、临床分期越晚，同时 miRNA-186 还可以作用于不同的靶点，从而抑制肝细胞癌的增殖、迁移、侵袭和 EMT^[7]。如 Shan 等人报道 miRNA-186-5p 通过靶向 MAP4K3 抑制 HCC 活力并诱导细胞凋亡和自噬^[7]。Yao 等人通过生信分析及实验证明 PTPN11 是 miRNA-186 的靶点，通过进一步实验证明 miRNA-186 过表达可以抑制 PTPN11 的表达从而抑制 hcc 干细胞的自我更新能力从而抑制肿瘤细胞增殖。同时还发现 miRNA-186 过表达可以增加 HCC 细胞对顺铂的敏感。为肝癌的潜在治疗靶点提供了新的线索。说明 miRNA-186 可以作为 HCC 个体化治疗的生物标志物。^[8]

三、miRNA-186-5p与乳腺癌

深入研究 miRNA-186-5p 在乳腺癌中的具体作用机制，不仅有助于我们更好地理解乳腺癌的分子病理学，还可能为乳腺癌的诊断和治疗提供新的生物标志物和治疗靶点

miRNA-186-5p 在乳腺癌中低表达已经被广泛证实，且

MiRNA-186-5p 在乳腺癌中发挥抑癌基因的作用。其可以通过调节相关蛋白及信号通路参与乳腺癌发生发展、耐药、靶向、免疫治疗。hao 等人发现 miRNA-186-5p 在乳腺癌组织中低表达，并通过划痕实验、伤口愈合试验、单克隆增殖试验发现转染 miRNA-186-5p 细胞的增殖、侵袭能力显著低于未转染的 miRNA185-5p 细胞，同时还发现 SBEM、p-PI3K、p-AKT 及其下游通路相关蛋白 MMP1、MMP3、MMP9、CyclinD1、PCNA 和 CyclinB1 蛋白在转染的 miRNA-186-5p 细胞中低表达，从而得出结论 miRNA186-5p 在乳腺癌中的低表达，导致 SBEM 高表达，激活 PI3K/AKT 信号通路，从而促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[9]。FAM201A 通过 Rmi-186-5p/TNKS1BP1 轴增强三阴性乳腺癌的细胞增殖和侵袭^[10]。同时 miRNA-186-5p 与乳腺癌的预后及分期也有着关系，据报道 miRNA-186-5p 越低，提示乳腺癌预后、分期越差，肿瘤越大^[11,12]。

紫杉醇（PTX）是乳腺癌常用的化疗药，Vera 通过实验探究不同 miRNA 在紫杉醇耐药细胞表达情况，发现 miRNA-186-5p 表达与紫杉醇敏感性之间的特定关联。但其具体调控关系需要通过进一步实验验证^[13]。陈曦等通过生信以及双荧光素酶报告基因实验检测 miRNA-186-5p 和线粒体转录因子 A（TFAM）的靶向关系、并且通过下调乳腺癌细胞 MCF-7 中 miR-186-5p 表达会提高细胞活性，抑制细胞凋亡；而上调 MCF-7/5Fu 中 miRNA-186-5p 的表达后，细胞活性下降，由此说明，上调乳腺癌耐药细胞中 miRNA-186-5p 的表达可有效逆转细胞耐药性。这提示 miRNA-186-5p 可能为 5fu 类耐药后治疗的潜在靶点^[14]。Lei 发现 LINC00662 和 miRNA-186-5p 可以调节多西他赛耐药乳腺癌细胞的细胞活力率，并且 miRNA-186-5p 还可以调节甲基转移酶样蛋白 3（METTL3）的表达。METTL3 通过调节 LINC00662 和 miRNA-186-5p 的表达来促进乳腺癌的 m6A 水平和多西他赛耐药性^[15]。

免疫抑制剂联合化疗方案在早期 TNBC 新辅助治疗及 PD-L1 阳性的 mTNBC 一线治疗中都展现出较好的前景，目前帕博利珠单抗和阿替利珠单抗分别被美国食品药品监督管理局批准用于高危早期 TNBC 的新辅助治疗和 PD-L1 阳性的 mTNBC 的一线治疗。有研究表示 miRNA-186-5p 与乳腺癌的免疫治疗存在潜在的关系，其可以作为免疫治疗的标记物或者协助免疫治疗。1 缺氧是肿瘤的共同特征，缺氧通过促进肿瘤微环境的形成在肿瘤发生中起重要作用。部分肿瘤细胞通过 HIF 转录因子家族编排的转录程序来适应缺氧。HIF 是含有两个亚基的异二聚体：氧调节 α 亚基（HIF- α ）和组成型表达的 β 亚基（HIF- β ）。在 HIF α 的三种亚型（HIF-1 α 、-2 α 和 -3 α ）中，HIF-1 α 在各种细胞中普遍表达，被认为是氧稳态的主要调节因子。HIF-1 α 可以参与调节多种细胞过程，包括代谢、氧化还原稳态、炎症和血管生成。并且 HIF-1 α 也可通过调节不同的信号通路从参与肿瘤的发生发展^[16]。近年来，越来越多的研究揭示了 miRNAs 和 HIF-1 α 在调节增殖、转移、细胞凋亡和耐药等多种过程。Christopher 实验发现靶向 HIF-1 α 可以增强正常组织中 PD-1/PD-L1 检查点的免疫耐受功能，减弱其在肿瘤微环境中的免疫逃避功能，以实现更安

全、更有效的免疫治疗。同时杨林通过实验发现 SBEM 的表达与 PD-1 表达正相关, 而 HIF-1 α 、SBEM 是 miRNA-186-5p 的靶基因, 那么是否 miRNA-186-5p 可以成为乳腺癌免疫治疗的标志物, 或者成为免疫治疗的一个潜在治疗靶点, 这也有待于进一步研究。

乳腺癌患者中有 60% 属于激素受体阳性 (ER+) / 人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2-) 的乳腺癌。其中 CDK4/6 抑制剂是近年来 HR+/HER2- 晚期乳腺癌一、二线治疗领域最成功的一类新药。CDK4/6 在包括乳腺癌在内的许多癌症中均过度活跃表达。可能的机制是因为细胞周期素依赖激酶 (CDKs) 在有丝分裂刺激下首先激活的是细胞周期素依赖激酶 4 (CDK4) 和细胞周期素依赖激酶 6 (CDK6), 二者与 cyclin D (细胞周期素 D) 结合后, 促进视网膜母细胞瘤蛋白 (Rb) 的过度磷酸化和失活, 随后释放转录因子 E2F, 从而推动细胞周期通过 S 期, 导致细胞分裂周期失控。所以 CDK4/6 抑制剂可以选择性地抑制 CDK4/6, 从而恢复细胞周期的正常调控, 能够靶向阻断肿瘤细胞的 DNA 合成和增殖。在肝细胞癌中, 有研究报道, CDK6 为 miRNA-186-5p 的靶基因, miRNA-186 过表达可以通过抑制 HCC 中 CDK6 的表达从抑制干细胞癌的增殖、迁移、侵袭和 EMT。但是其在乳腺癌中的关系还尚未报道, 这提示是否 miRNA-186-5p 能成为 CDK4/6 抑制剂耐药治疗的潜在靶点, 其还有待与进一步研究^[17]。

他莫昔芬是一种经典的抗雌激素药物, 可通过与 ER- α 竞争性结合并协助招募抑制因子来拮抗雌激素。但是随着时间的推移, 约 30% 接受 TMX 治疗的女性不可避免的出现迟发性耐药。TMX 耐药的原因之一是代谢失调和缺氧。HIF-1 表达增加可能会导致 TMX 治疗的总体反应降低^[18, 19], 同时 HIF-1 在既往的报道中已经证明其为 miRNA-186-5p 的靶基因, 这提示 miRNA-186-5p 可能成为逆转 TMX 耐药的潜在靶点。同时陈宗跃也提出, 抑制 HIF-1 α 表达可增加 MCF-7/TR 细胞对 4-OHT 的敏感性, 因此, HIF-1 α 有望成为乳腺癌 TAM 耐药治疗的新靶点^[20]。

本人通过 targetscan、miRWalk、TarBase 数据库预测发现

CDK14、TMED2、分拣蛋白 1 (SORT1) 是 miRNA-186-5p 的靶基因。CDK14 是一个 Cdc-2 丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, CDK14 可以与 CCND3 相互作用来抑制 p21 和 Rb。并且 CDK14 在乳腺癌中高表达, 其高表达表明乳腺癌的预后较差。

TMED2 是跨膜 emp24 结构域 (Tmed) / p24 蛋白家族的成员之一, TMED2 在乳腺癌中高表达, Lin 等通过实验发现在 ER 阳性乳腺癌患者中, TMED2 表达增加会导致患者 OS 降低显著^[21]。同时有研究表明其高表达可能 TMED2 的相对丰度与肿瘤抗原呈递细胞以及肿瘤杀伤效应细胞的浸润呈负相关, 与许多免疫检查抑制点, 例如 PD-1、CTLA4 呈负相关, 提示 TMED2 高表达可能对免疫治疗低反应^[22]。

多肽-药物偶联物 (PDC) 是继 ADC 之后受关注度较高的一类新的药物递送类型分子。与 ADC 药物相比, PDC 药物分子量更小, 具有强力的肿瘤穿透性, 免疫原性较低, 是继 ADC 之后最有望取得治疗突破的偶联药物。

SORT1 也称为神经紧张素受体 -3 (NTSR-3), 其在乳腺癌中高度表达, TH1902 是一款多肽药物偶联物 (PDC), 是将多西他赛分子偶联到多肽分子 TH19P01 (靶向 SORT1) 的赖氨酸的侧链形成, 用于治疗 SORT1 阳性三阴性乳腺癌^[23]。

四、总结与展望

综上所述, miRNA-186-5p 目前研究大多集中与肺癌、肝癌等, 在乳腺癌中的研究比较少, 且多集中于乳腺癌的转移、侵袭途径以及预后, 关于治疗的研究十分少。本综述通过查询相关文献以及生信分析, 发现了 miRNA-186-5p 可能存在的潜在靶蛋白 CDK14、TMED2、SORT1、CDK6、HIF-1 α , 这些蛋白可能与乳腺癌的免疫治疗、内分泌治疗、靶向治疗存在潜在的关系。但是 miRNA-186-5p 与这些蛋白在真实世界的关系缺乏进一步的实验验证。相信通过不断地探索 miRNA 在乳腺癌中的具体功能、靶基因, 以及相关机制, miRNA 可以在不久的将来指导乳腺癌治疗、成为靶向药物、以及判断预后的生物标记物。

参考文献

- [1] Zhihui, J.; Jia, Y.; Sen, C.; Yijun, R.; Weichun, G., CircDOCK1 Regulates miRNA-186/DNMT3A to Promote Osteosarcoma Progression. *Biomedicines* 2022, 10 (12).
- [2] Qianjin, Z.; Lin, H.; Zhiyong, S.; Fengye, W.; Conghui, H., MiRNA-186-5p suppresses cell migration, invasion, and epithelial mesenchymal transition in bladder cancer by targeting RAB27A/B. *Environ Toxicol* 2021, 36 (11).
- [3] Wang, Z.; Sha, H. H.; Li, H. J., Functions and mechanisms of miRNA-186 in human cancer. *Biomed Pharmacother* 2019, 119, 109428.
- [4] X, L.; X, Z.; Y, C.; Y, H.; J, H.; H, L., miRNA-186-5p targeting SIX1 inhibits cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer cells (NSCLCs). *Neoplasia* 2019, 67 (1).
- [5] Vivien, B.; Xu, Y.; Anne S, B.; Emmanuel, A.; Elke, E.; Johannes, H.; Rainer M, B.; Eckart, M.; Yingjun, Z.; Michael D, M.; Matthias W, L.; Yuan, G., Hypoxia-induced downregulation of microRNA-186-5p in endothelial cells promotes non-small cell lung cancer angiogenesis by upregulating protein kinase C alpha. *Mol Ther Nucleic Acids* 2023, 31 (0).
- [6] Liu, Y.; Jiang, Y.; Xu, L.; Qu, C.; Zhang, L.; Xiao, X.; Chen, W.; Li, K.; Liang, Q.; Wu, H., circ-NRIP1 Promotes Glycolysis and Tumor Progression by Regulating miRNA-186-5p/MYH9 Axis in Gastric Cancer. *Cancer Manag Res* 2020, 12, 5945-5956.
- [7] Shan, Y.; Li, P., Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 665 Regulates Viability, Apoptosis, and Autophagy via the MiRNA-186-5p/MAP4K3 Axis in Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J* 2019, 60 (9), 842-853.

- [8] Yao, H.; Yang, Z.; Lou, Y.; Huang, J.; Yang, P.; Jiang, W.; Chen, S., miRNA-186 Inhibits Liver Cancer Stem Cells Expansion via Targeting PTPN11. *Front Oncol* 2021, 11, 632976.
- [9] Hao, H.; Wang, B.; Yang, L.; Sang, Y.; Xu, W.; Liu, W.; Zhang, L.; Jiang, D., miRNA-186-5p inhibits migration, invasion and proliferation of breast cancer cells by targeting SBEM. *Aging (Albany NY)* 2023, 15 (14), 6993–7007.
- [10] Jia, H.; Wu, D.; Zhang, Z.; Li, S., TCF3-activated FAM201A enhances cell proliferation and invasion via miRNA-186-5p/TNKS1BP1 axis in triple-negative breast cancer. *Bioorg Chem* 2020, 104, 104301.
- [11] Hamurcu, Z.; Sener, E. F.; Taheri, S.; Nalbantoglu, U.; Kokcu, N. D.; Tahtasakal, R.; Cinar, V.; Guler, A.; Ozkul, Y.; Dönmez-Altuntas, H.; Ozpolat, B., Mi-croRNA profiling identifies Forkhead box transcription factor M1 (FOXM1) regulated miRNA-186 and miRNA-200b alterations in triple negative breast cancer. *Cell Signal* 2021, 83, 109979.
- [12] Gómez-Acebo, I.; Llorca, J.; Alonso-Molero, J.; Dí az-Mart í nez, M.; P é rez-G ó mez, B.; Amiano, P.; Belmonte, T.; Molina, A. J.; Burgui, R.; Castañ o-Vi-nyals, G.; Moreno, V.; Molina-Barcel ó , A.; Marcos-Gragera, R.; Kogevinas, M.; Poll á n, M.; Dierssen-Sotos, T., Circulating miRNAs signature on breast cancer: the MCC-Spain project. *Eur J Med Res* 2023, 28 (1), 480.
- [13] Apollonova, V.; Plevako, D.; Garanin, A.; Sidina, E.; Zabegina, L.; Knyazeva, M.; Smirnova, V.; Artemyeva, A.; Krivorotko, P.; Malek, A., Resistance of breast cancer cells to paclitaxel is associated with low expressions of miRNA-186 and miRNA-7. *Cancer Drug Resist* 2023, 6 (3), 596–610.
- [14] 陈曦; 王亚莉, miRNA-186-5p通过靶向 TFAM增强乳腺癌细胞对5-Fu的化疗敏感性. *广西医科大学学报* 2020, 37 (11), 1973–1979.
- [15] Jing, L.; Lan, L.; Mingxin, Z.; Zhaofeng, Z., METTL3/LINC00662/miRNA-186-5p feedback loop regulates docetaxel resistance in triple negative breast cancer. *Sci Rep* 2022, 12 (1), 16715.
- [16] Taylor, C. T.; Scholz, C. C., The effect of HIF on metabolism and immunity. *Nat Rev Nephrol* 2022, 18 (9), 573–587.
- [17] Xu, J.; Liao, M., Long noncoding RNA SNHG6 promotes papillary thyroid cancer cells proliferation via regulating miRNA-186/CDK6 axis. *Gland Surg* 2021, 10 (10), 2935–2944.
- [18] Azzam, H. N.; El-Derany, M. O.; Wahdan, S. A.; Faheim, R. M.; Helal, G. K.; El-Demerdash, E., The role of mitochondrial/metabolic axis in development of tamoxi-fen resistance in breast cancer. *Hum Cell* 2023, 36 (6), 1877–1886.
- [19] Tomkov á , V.; Sandoval-Acuña, C.; Torrealba, N.; Truksa, J., Mitochondrial fragmentation, elevated mitochondrial superoxide and respiratory supercomplexes disas-sembly is connected with the tamoxifen-resistant phenotype of breast cancer cells. *Free Radic Biol Med* 2019, 143, 510–521.
- [20] 陈宗跃; 张璟钰; 张敏琴; 樊双琴; 沈祥春; 陈妍; 张玥, HIF-1 α 调控 4- 羧基他莫昔芬对乳腺癌 MCF-7 细胞敏感性的研究. *安徽医科大学学报* 2022, 57 (06), 938–943.
- [21] Lin, X.; Liu, J.; Hu, S. F.; Hu, X., Increased expression of TMED2 is an unfavorable prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res* 2019, 11, 2203–2214.
- [22] Fang, Z.; Song, Y. X.; Wo, G. Q.; Zhou, H. L.; Li, L.; Yang, S. Y.; Chen, X.; Zhang, J.; Tang, J. H., Screening of the novel immune-suppressive biomarkers of TMED family and whether knockdown of TMED2/3/4/9 inhibits cell migration and invasion in breast cancer. *Ann Transl Med* 2022, 10 (23), 1280.
- [23] Demeule, M.; Charfi, C.; Currie, J. C.; Larocque, A.; Zgheib, A.; Kozelko, S.; B é liveau, R.; Marsolais, C.; Annabi, B., TH1902, a new docetaxel-peptide conju-gate for the treatment of sortilin-positive triple-negative breast cancer. *Cancer Sci* 2021, 112 (10), 4317–4334.