

1q21 扩增型乳腺癌致癌基因的研究进展

文 菁,邱贤秀,朱梓婷,张晓庆* (广东医科大学,广东东莞 523808)

摘要: 乳腺癌是一种异质性较高的肿瘤,染色体扩增是驱动肿瘤细胞异质性的主要原因之一。1q21 区域的扩增是人类乳腺癌中最常见的基因组拷贝数变化事件,该区域扩增型乳腺癌患者的疾病进展、耐药性和死亡的风险均增加。与 1q21 扩增相关的染色体畸变会导致该区域内致癌基因的表达失调,进而诱发乳腺癌转移、化学耐药及肿瘤复发等。该文对 1q21 扩增型乳腺癌相关的致癌基因及其功能研究进行综述,以期期为开发和优化针对 1q21 扩增型乳腺癌的诊疗提供科学依据。

关键词: 乳腺癌; 1q21 扩增; 致癌基因

中图分类号: R 730

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 04-0421-06

Advances on oncogenes of 1q21 amplified breast cancer

WEN Jing, QIU Xian-xiu, ZHU Zi-ting, ZHANG Xiao-qing* (Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Breast cancer is a highly heterogeneous tumor, and chromosome amplification is one of the main factors driving the heterogeneity of tumor cells. Amplification of the 1q21 region is the most common event of genome copy number change in human breast cancer, and patients with breast cancer with this region amplification are at increased risk of disease progression, drug resistance, and death. Chromosomal aberrations associated with the expansion of 1q21 can lead to the dysregulation of oncogene expression in this region, thereby inducing breast cancer metastasis, chemical resistance, and tumor recurrence. In this review, the oncogenes related to 1q21 amplified breast cancer and their functions were summarized, in order to provide scientific basis for the development and optimization of the diagnosis and treatment of 1q21 amplified breast cancer.

Key words: breast cancer; 1q21 amplification; oncogene

基因组异常与肿瘤的发生、发展密切相关,目前染色体畸变在癌症发病机制中的重要性已被阐明。在人类实体瘤中,较常涉及数量和结构改变的单个染色体是 1 号染色体^[1]。其中在人类乳腺癌细胞内,1q21 区域的扩增比其他基因组不稳定事件更为常见,是癌症发生、发展过程中重要的早期基因组变化之一^[2]。研究表明 1q21 扩增是由 1q 的全臂跳跃易位、1q12-21 的串联重复、1 号染色体三体或者这些事件的组合发生所导致^[3]。然而关于 1q21 区域扩增如何促进乳腺癌发生、发展的整体驱动机制尚不明确。

乳腺癌是多个国家女性发病率较高的恶性肿瘤

之一,尽管已经开发出许多治疗的方法,预后也得到了很大的改善,但由于乳腺癌分型的特殊性,目前仍然需要根据肿瘤具体的特征进行个体化和精准的药物治疗,从而获得更好的预后表现。例如,三阴性乳腺癌是最具侵袭性而且异质性较高的亚型,其内富集较多的染色体扩增事件,但目前仍然缺乏针对这类乳腺癌亚型的有效靶向治疗以及用于区分预后表现的生物标志物,所以在频繁扩增的染色体区域内鉴定出用于区分异质性的靶分子至关重要。

已知 1q21 扩增可以激活该区域内的一些原癌基因,进而赋予细胞一些恶性肿瘤的特征。近年来,通过

收稿日期: 2024-04-12

基金项目: 国家级大学生创新创业训练计划项目(202210571022), 2022 年广东省科技创新战略专项资金(攀登计划专项资金)(pdjh2022b0221), 广东省基础与应用基础研究粤莞联合基金地区培育项目(2023A1515140057), 松山湖材料实验室开放课题基金资助(2023SLABFN21), 广东医科大学博士科研启动项目(GDMUB2022029: 4SG23239G/4SG22234G), 广东医科大学学科建设“临床+基础”专项(4SG24013G)

作者简介: 文 菁,女,在读本科, E-mail: 17363728679@163.com

通信作者: 张晓庆,女,博士,讲师, E-mail: zhangxq@gdmu.edu.cn

分析拷贝数与基因表达的一致性、全基因组 RNAi 筛选中的功能效应、网络通路的功能影响以及跨物种的保守性等方面,研究鉴定了部分潜在的致癌基因^[4-6]。鉴于乳腺癌中广泛存在 1q21 扩增,未来的研究或正在进行的试验结果可能会集中在与这类乳腺癌相关的治疗影响和决策上。本文综述了 1q21 扩增型乳腺癌相关的致癌基因,以期进一步揭示乳腺癌的分子异质性,以及有效评估乳腺癌中 1q21 区域扩增的临床和生物学意义。

1 B 细胞淋巴瘤 9 蛋白基因 (B-Cell Lymphoma 9 Protein, BCL9)

BCL9 定位于染色体 1q21.2 区域,其编码的蛋白主要富集在细胞核中,该蛋白含有 6 个保守区,称为同源结构域 (Homologous Domain, HD),分别为与核蛋白 Pygo 结合的 HD1、与 β -catenin 相互作用的 HD2、核定位信号肽 HD3 以及 HD4 到 HD6 的结构域^[7-8]。在经典的 Wnt 信号传导通路中, BCL9 蛋白主要作为衔接蛋白,在细胞核内连接 β -catenin 和 Pygo 蛋白,其中 BCL9 的 HD1 结构域与 Pygo 同源结构域中的指状结构相互结合,而 BCL9 的 HD2 结构域形成螺旋并与 β -catenin 的超螺旋 N-末端相互连接,最终形成 TCF/LEF- β -catenin-BCL9-PYGO 四聚体核复合物,以此激活经典 Wnt 信号通路中靶基因的转录^[9-10]。

1.1 乳腺癌中 BCL9 基因的扩增

Elsarraj 等^[11]在分析包含 959 例乳腺癌的数据集时,发现高达 26% 的侵袭性乳腺癌患者表现出 BCL9 基因的异常高表达,且主要是通过该基因的扩增实现。同时在包含 2 509 例乳腺癌的数据集中,基底样型和管腔上皮 A 型乳腺癌中 BCL9 基因扩增事件的比例显著高于其他亚型,这与两种类型乳腺癌中 BCL9 表达水平显著高于其他亚型的现象相一致^[11]。这些研究结果表明,乳腺癌进展中伴随着 BCL9 的异常高表达,而且其表达升高主要是由 1q21 区域扩增引发 BCL9 基因拷贝数增加所驱动。

1.2 BCL9 过表达与乳腺癌的相关性

在乳腺癌中, BCL9 基因扩增的患者无疾病进展时间显著短于 BCL9 基因未发生扩增的患者^[12],而且细胞核内高水平的 BCL9 与指示高风险导管原位癌的病理特征之间存在显著的关联^[11]。在肿瘤微环境中, BCL9 的表达水平与三阴性乳腺癌中 CD8⁺ T 细胞的浸润呈负相关^[13]。与导管原位癌相比,浸润性导管癌中 BCL9 的表达显著上调^[11]。这些研究结果说明 BCL9 是导管原位癌侵袭性进展的分子驱动因素, BCL9 异

常高表达的患者更易患基底样侵袭性乳腺癌。

1.3 BCL9 过表达调控乳腺癌的功能研究

过表达的 BCL9 可以通过异常激活经典 Wnt 信号通路参与乳腺癌的发生、发展。在乳腺癌中通过敲除 BCL9 蛋白的 HD2 结构域,或者在 β -catenin 蛋白 N 末端引入突变破坏 BCL9 与 β -catenin 之间的相互作用,均可以显著抑制原发性肿瘤的生长和转移的形成^[12]。此外,在三阴性乳腺癌中,进一步研究发现通过合成肽靶向破坏 BCL9- β -catenin 复合物可以抑制 Wnt 信号传导,促进细胞毒性 T 细胞的肿瘤内浸润,减少调节性 T 细胞并增加树突状细胞的比例,最终改变肿瘤细胞微环境^[13]。因此靶向 BCL9 具有直接抗肿瘤的作用,可以为三阴性乳腺癌的治疗提供潜在的方案^[14]。

2 髓细胞白血病 1 基因 (Myeloid Cell Leukemia-1, MCL1)

MCL1 定位于染色体 1q21.2 区域,是人髓系白血病 ML-1 细胞系向单核巨噬细胞分化时发现的早期诱导基因。MCL1 作为一种抗凋亡蛋白,可以通过抑制凋亡增强细胞的存活能力^[15]。MCL1 属于 BCL-2 蛋白家族,该家族包含一组与细胞凋亡调控密切相关的蛋白质,主要在细胞的线粒体膜上发挥作用,分为促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白^[16-17]。

2.1 乳腺癌中 MCL1 基因的扩增

在癌症组织中进行基因拷贝数变化分析时,发现 MCL1 基因在多种实体瘤类型中频繁扩增,而且在乳腺癌中 MCL1 基因的扩增比例更高^[18]。此外,在侵袭性乳腺癌中, MCL1 高表达的患者对含有紫杉醇的治疗方案反应较差,推测该药物耐受性是通过治疗过程中 MCL1 拷贝数的增加而获得^[19]。通过对化疗前和化疗后配对的三阴性乳腺癌活检样本的分析,发现治疗后 MCL1 的表达水平被进一步上调^[20]。

2.2 MCL1 过表达与乳腺癌的相关性

MCL1 拷贝数的增加使该基因在乳腺癌中持续性高表达,而且在每种亚型中均包含有 MCL1 高表达的患者。Campbell 等^[21]在研究乳腺癌时,发现 MCL1 过表达与乳腺癌组织学分级、淋巴结转移以及预后不良等方面均密切相关,同时 MCL1 表达水平可以用于预测三阴性乳腺癌和非三阴性乳腺癌患者的预后表现。总之, MCL1 基因扩增是乳腺癌中一个特征明确的预后因素。

2.3 MCL1 过表达调控乳腺癌的功能研究

在肿瘤发生、发展过程中,虽然过表达 MCL1 可

能给予乳腺癌细胞生存竞争的优势, 但是对 MCL1 功能的依赖同时赋予了靶向 MCL1 用以改善治疗的潜力。2021 年 Campbell 等^[22]在研究乳腺癌时, 发现 MCL1 基因缺失可以诱导肿瘤消退, 同时靶向 MCL1 的抑制药物也可以显著阻碍肿瘤生长。此外, 在三阴性乳腺癌中, 重组人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Related Apoptosis-inducing Ligand, rh-TRAIL) 和 MCL1 抑制剂 A-1210477 的药物组合可以抑制癌细胞的生长; 机制研究发现, 在 MCL1 被沉默的情况下, rh-TRAIL 可以将细胞群体限制在 G0/G1 期, 同时诱导线粒体跨膜电位下降以激活凋亡途径^[23]。这些研究结果强调了 MCL1 异常表达在乳腺癌中的重要性, 靶向 MCL1 是克服乳腺癌耐药的有效策略之一。

3 腺苷脱氨酶核糖核酸特异性基因 (Adenosine Deaminase RNA Specific, ADAR)

ADAR 定位于染色体 1q21.3 区域, 该基因编码的酶可以在 mRNA 水平催化腺苷 (Adenosine, A) 水解脱氨基转变为肌苷 (Inosine, I), 简称为 A-to-I 编辑。这类编辑可以通过多种方式影响靶基因的表达和功能, 其中包括通过翻译机制将肌苷读取为鸟苷, 最终改变氨基酸的序列; 通过改变剪接位点识别序列影响前信使核糖核酸的剪接方式; 通过改变核酸酶识别序列影响 RNA 的稳定等方式^[24]。

3.1 乳腺癌中 ADAR 基因的扩增

A-to-I 编辑是乳腺癌细胞转录组变异的普遍来源, 其中 1q21 扩增引发 ADAR 基因拷贝数的增加和炎症反应是控制转录组变异的两个主要因素。在乳腺癌样本中, ADAR 基因扩增的频率高达 44%, 该基因拷贝数的变化与其表达水平呈正相关^[25], 同时 ADAR 基因的表达水平与乳腺癌细胞的平均编辑频率呈正相关^[26]。这些发现说明 1q21 扩增引发 ADAR 基因拷贝数增加, 进而导致乳腺癌细胞中普遍存在 ADAR 基因过表达这一现象。

3.2 ADAR 过表达与乳腺癌的相关性

与癌旁组织相比, ADAR 基因在乳腺癌组织中的表达显著上调, 这与乳腺癌细胞中 mRNA 编辑频率显著高于正常对照组相一致^[27-28]。患者临床数据表明, ADAR 基因在乳腺癌组织中的表达水平与临床病理分期呈正相关, 如, 与良性肿瘤相比, 浸润性乳腺癌中 ADAR 的表达水平显著升高^[29]。此外, 研究发现 ADAR 基因在乳腺癌组织中的表达水平与患者的预后

呈负相关^[27,30-32], 提示针对 ADAR 扩增型肿瘤的靶向治疗和对 ADAR 功能的深入研究可以增加乳腺癌的患者可治疗数量。

3.3 ADAR 过表达调控乳腺癌的功能研究

在乳腺癌细胞系中, 研究发现降低 ADAR 基因表达可以使乳腺癌细胞中的编辑频率降低, 从而具有抑制细胞增殖、侵袭和迁移的效果^[27,31], 同时还可以诱导细胞凋亡^[33]。Nakano 等^[28]在乳腺癌中发现, 升高的 ADAR 蛋白可以通过编辑 DHFR 基因 3'-UTR 中 miR-25-3p 和 miR-125a-3p 的结合位点, 诱发 DHFR 基因高表达, 最终增强乳腺癌细胞的增殖能力以及对甲氨蝶呤的耐药性。这些研究结果表明 ADAR 参与的 RNA 编辑可能代表一类新的乳腺癌治疗靶点^[34]。

4 内硫蛋白 α 基因 (Endosulfine Alpha, ENSA)

ENSA 定位在染色体 1q21.3 区域中, 该基因编码的蛋白质属于 cAMP 调节的磷蛋白 (cAMP Regulated Phosphoprotein, ARPP) 家族。ENSA 蛋白被鉴定为磺酰脲受体 ABCC8 的内源性配体, ABCC8 是 ATP 敏感性钾通道的调节亚单位, 位于胰腺 β 细胞的质膜上, 在控制胰腺 β 细胞释放胰岛素方面发挥着关键作用^[35]。此外, ENSA 蛋白是有丝分裂激酶微管相关丝氨酸或苏氨酸蛋白激酶样的主要底物, 抑制 ENSA 可以导致有丝分裂缺陷, 如染色体错位、多极纺锤、不对称双极纺锤和中心体缺陷, 最终延缓有丝分裂进程^[36]。在三阴性乳腺癌中, 302 名患者的基因组和转录组数据显示, ENSA 基因在 1q21.3 区域反复扩增, 而且基因拷贝数与其表达水平呈正相关; 机制研究发现 ENSA 可以增加磷酸化 STAT3 (p-STAT3) 的水平, 从而增强 STAT3 与 SREBP2 启动子的结合, p-STAT3 对 SREBP2 的转录激活在 ENSA 诱导的胆固醇代谢失调中发挥着关键作用^[37]。该研究结果表明 ENSA 可以通过调节三阴性乳腺癌中胆固醇的生物合成促进肿瘤生长, 而且 ENSA 的扩增可以使乳腺癌细胞对 STAT3 抑制剂更敏感^[37]。

5 人类塔夫替林 1 基因 (Tufelitin 1, TUFT1)

TUFT1 定位于染色体 1q21.3 区域, 最早从成釉细胞的 cDNA 文库中被提取并鉴定, 具有与钙离子结合的能力, 而且在物种间高度保守。由于染色体扩增, TUFT1 基因在乳腺癌中普遍过表达, 同时影响着癌细胞的增殖和存活^[38]。Liu 等^[39]在人体组织标本和细胞系中一致发现, TUFT1 在乳腺癌样本中的表达水平显著升高, 并且其表达增加与肿瘤大小、组

织学分级、淋巴结转移率和不良预后呈正相关,抑制 TUFT1 的表达可以阻碍癌细胞的增殖,导致 G1 期细胞周期阻滞,并且诱导细胞凋亡。此外, Wu 等^[40]研究发现, TUFT1 在三阴性乳腺癌组织中表达上调,而且过表达与患者的存活率较低相关。机制研究进一步发现, TUFT1 过表达通过提高分化拮抗非蛋白质编码 RNA (Differentiation Antagonizing Non-Protein Coding RNA, DANCER) 的水平促进三阴性乳腺癌的恶性发展;反之,沉默 DANCER 可以改善 TUFT1 诱导的癌细胞的侵袭性^[40]。这些研究结果表明在乳腺癌中过表达 TUFT1 与肿瘤的生长和转移需求相关,同时揭示了 TUFT1 介导的可能用于三阴性乳腺癌患者治疗的潜在靶点。

6 CDC28 蛋白激酶调节亚单位 1B 基因 (CDC28 Protein Kinase Regulatory Subunit 1B, CKS1B)

CKS1B 定位于染色体 1q21.3 区域,是一种小的细胞周期依赖型激酶相互作用蛋白。目前的功能研究表明 CKS1B 与细胞周期蛋白依赖性激酶 2 的结合赋予了细胞对 S 相内检查点介导的抑制性酪氨酸磷酸化作用的部分抗性,使细胞即使在复制应激的条件下同样可以继续复制 DNA^[41]。CKS1B 蛋白过表达可以促使癌前细胞绕过 DNA 损伤反应屏障,在应激条件下展现出增殖的优势,最终促进肿瘤发展。在乳腺癌中, CKS1B 基因扩增与其过表达密切相关,同时 CKS1B 的扩增和过表达与淋巴结转移以及预后不良呈正相关^[42]。进一步的功能研究显示,通过 siRNA 干扰 CKS1B 表达可以抑制乳腺癌细胞的生长,损害细胞的迁移和侵袭能力,并且诱发乳腺癌细胞凋亡;反之,对该 siRNA 干扰表现出抗性的突变体细胞可以挽救以上效应^[43]。这些研究结果表明, CKS1B 是 1q21 扩增子中的癌基因,在乳腺癌的发生、发展中发挥着重要作用。此外,在抗复制应激诱导化疗(如 5-氟尿嘧啶和甲氨蝶呤)的乳腺癌细胞中,强制表达 CKS1B 可以恢复乳腺癌细胞对这类药物的敏感性^[44]。总之, CKS1B 是未来发展乳腺癌特异性治疗的可能标志物和靶点。

7 小结与展望

乳腺癌是一种包含不同类型病理实体和临床症状的异质性疾病,尽管引入了新的治疗方法帮助改善了疾病的控制,但是许多患者仍然在治疗后数年复发并死于肿瘤病灶的转移。因此,有必要在开展进一步治疗之前深入地了解乳腺癌及其亚型的发病机制,以便更好地改善治疗的结果。临床上,患者肿瘤表型

的独特性以及行为的异质性很大一部分可以追溯到 DNA 拷贝数的潜在变化。广泛的 DNA 拷贝数改变,以及随之而来的基因表达的广泛失衡,可能会破坏细胞代谢或者其他的生理过程,进一步促进染色体不稳定,并且直接导致肿瘤的发生或进展,其在肿瘤发生发展中的作用超出了特定致癌基因的扩增或者特定肿瘤抑制基因的缺失。

人类乳腺癌中广泛存在 1q21 区域的扩增,表征该区域的特征可以揭示患者潜在的异质性,因为该区域可能包含乳腺肿瘤的“驱动因素”,即癌症致病基因。识别 1q21 扩增促进乳腺癌进展的关键分子将有助于开发新的诊断和治疗的解决方案,这对提高患者生存率至关重要。1q21 区域的扩增会导致大量基因表达不平衡,其中包括一些致癌基因被激活。在乳腺癌中, 62% 的高度扩增基因的表达水平至少增加 2 倍,而且约 63% 的扩增基因与 1q 染色体相关,这些发现进一步突出识别 1q21 扩增子中驱动基因的重要性。本文总结了染色体 1q21 中目前已知与乳腺癌相关的致癌基因的表达情况以及可能的作用机制,这些数据代表了 1q21 扩增型乳腺癌的研究现状,为追求乳腺癌个性化诊断和治疗提供了科学依据。

然而, 1q21 扩增这一概念是包含了乳腺癌各个阶段发生的多次遗传失调的统称,目前仍未有较明确的定义。所以借助 1q21 扩增指导乳腺癌预后仍然十分有限,未来需要通过深入了解乳腺癌发展各个阶段中 1q21 扩增的确切分子机制,以及继续挖掘扩增区域内的其他致癌基因,逐渐提高 1q21 扩增的预后分辨率。只有在上述过程中不断地重新定义 1q21 扩增这一事件,才能进一步明确该事件在多大比例上属于乳腺癌的发病结果。综上所述,在 1q21 扩增型乳腺癌中已经鉴定出一系列潜在的致癌基因,并且包含在维持许多关键途径中发挥核心功能的基因。如何寻找该扩增子内更多的致癌基因,以及利用已有发现开展 1q21 扩增型乳腺癌的临床诊断和治疗,仍然需要进一步的深入研究。

参考文献:

- [1] PRIVITERA A P, BARRESI V, CONDORELLI D F. Aberrations of chromosomes 1 and 16 in breast cancer: A framework for cooperation of transcriptionally dysregulated genes[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1585.
- [2] ROSSI T, GALLERANI G, ANGELI D, et al. Single-cell NGS-Based analysis of copy number alterations reveals new insights in circulating tumor cells persistence in early-stage breast

- cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2490.
- [3] BISHT K, WALKER B, KUMAR S K, et al. Chromosomal 1q21 abnormalities in multiple myeloma: A review of translational, clinical research, and therapeutic strategies[J]. *Expert Rev Hematol*, 2021, 14(12): 1099-1114.
- [4] GOH J Y, FENG M, WANG W, et al. Chromosome 1q21.3 amplification is a trackable biomarker and actionable target for breast cancer recurrence[J]. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1319-1330.
- [5] FELICIO P S, BIDINOTTO L T, MELENDEZ M E, et al. Genetic alterations detected by comparative genomic hybridization in BRCA breast and ovarian cancers of Brazilian population[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(44): 27525-27534.
- [6] PARIYAR M, JOHNS A, THORNE R F, et al. Copy number variation in triple negative breast cancer samples associated with lymph node metastasis[J]. *Neoplasia*, 2021, 23(8): 743-753.
- [7] WU M, DONG H, XU C, et al. The Wnt-dependent and Wnt-independent functions of BCL9 in development, tumorigenesis, and immunity: Implications in therapeutic opportunities[J]. *Genes Dis*, 2024, 11(2): 701-710.
- [8] WANG H, BIENZ M, YAN X X, et al. Structural basis of the interaction between BCL9-Pygo and LDB-SSBP complexes in assembling the Wnt enhanceosome[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3702.
- [9] SHI Y, WU X, ZHU S, et al. Structure and function of Pygo in organ development dependent and independent Wnt signalling[J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(4): 1781-1794.
- [10] ZHANG H, BAO Y, LIU C, et al. Recent advances in beta-catenin/BCL9 protein-protein interaction inhibitors[J]. *Future Med Chem*, 2021, 13(10): 927-940.
- [11] ELSARRAJ H S, HONG Y, LIMBACK D, et al. BCL9/STAT3 regulation of transcriptional enhancer networks promote DCIS progression[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2020, 6: 12.
- [12] VAFAIZADEH V, BUECHEL D, RUBINSTEIN N, et al. The interactions of Bcl9/Bcl9L with beta-catenin and Pygopus promote breast cancer growth, invasion, and metastasis[J]. *Oncogene*, 2021, 40(43): 6195-6209.
- [13] WANG X, FENG M, XIAO T, et al. BCL9/BCL9L promotes tumorigenicity through immune-dependent and independent mechanisms in triple negative breast cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(16): 2982-2997.
- [14] ZHAO F, YAN F, LIU H. New biomarkers based on dendritic cells for breast cancer treatment and prognosis diagnosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4058.
- [15] HOOGENBOEZEM E N, PATEL S S, LO J H, et al. Structural optimization of siRNA conjugates for albumin binding achieves effective MCL1-directed cancer therapy[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1581.
- [16] ABDULRAHMAN A, MOHAMMAD AZHAR K, ASIF HUSSAIN A, et al. Molecular docking analysis of MCL-1 inhibitors for breast cancer management[J]. *Bioinformation*, 2023, 19(6): 707-712.
- [17] SALEH T, AL SHBOUL S, AWAD H, et al. Characterization of BCL-X L , MCL-1, and BAX protein expression in response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2024, 32(4): 189-199.
- [18] YAN G, LUNA A, WANG H, et al. BET inhibition induces vulnerability to MCL1 targeting through upregulation of fatty acid synthesis pathway in breast cancer[J]. *Cell Rep*, 2022, 40(11): 111304.
- [19] GASCA J, FLORES M L, GIRÁLDEZ S, et al. Loss of FBXW7 and accumulation of MCL1 and PLK1 promote paclitaxel resistance in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 52751-52765.
- [20] LEE K M, GILTNANE J M, BALKO J M, et al. MYC and MCL1 cooperatively promote chemotherapy-resistant breast cancer stem cells via regulation of mitochondrial oxidative phosphorylation[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(4): 633-647.
- [21] CAMPBELL K J, DHAYADE S, FERRARI N, et al. MCL-1 is a prognostic indicator and drug target in breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 19.
- [22] CAMPBELL K J, MASON S M, WINDER M L, et al. Breast cancer dependence on MCL-1 is due to its canonical anti-apoptotic function[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(9): 2589-2600.
- [23] DE BLASIO A, PRATELLI G, DRAGO-FERRANTE R, et al. Loss of MCL1 function sensitizes the MDA-MB-231 breast cancer cells to rh-TRAIL by increasing DR4 levels[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18432-18447.
- [24] WANG C, ZOU J, MA X, et al. Mechanisms and implications of ADAR-mediated RNA editing in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 411: 27-34.
- [25] COTTRELL K A, RYU S, PIERCE J R, et al. Induction of viral mimicry upon loss of dhx9 and adar1 in breast cancer cells[J]. *Cancer Res Commun*, 2024, 4(4): 986-1003.
- [26] JIAO Y, XU Y, LIU C, et al. The role of ADAR1 through and beyond its editing activity in cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 42.
- [27] LI X, SUN G, WU L, et al. Upregulation of ADAR promotes breast cancer progression and serves as a potential therapeutic target[J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 2012903.
- [28] NAKANO M, FUKAMI T, GOTOH S, et al. A-to-I RNA editing up-regulates human dihydrofolate reductase in breast cancer[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(12): 4873-4884.
- [29] BINOTHMAN N, ALJADANI M, ALGHANEM B, et al. Identification of novel interacts partners of ADAR1 enzyme mediating the oncogenic process in aggressive breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 8341.

- [30]SAGREDO E A, BLANCO A, SAGREDO A I, et al. ADAR1-mediated RNA-editing of 3' UTRs in breast cancer[J]. *Biol Res*, 2018, 51(1): 36.
- [31]SAGREDO E A, SAGREDO A I, BLANCO A, et al. ADAR1 Transcriptome editing promotes breast cancer progression through the regulation of cell cycle and DNA damage response[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(8): 118716.
- [32]KUNG C P, COTTRELL K A, RYU S, et al. Evaluating the therapeutic potential of ADAR1 inhibition for triple-negative breast cancer[J]. *Oncogene*, 2021, 40(1): 189-202.
- [33]FRITZELL K, XU L D, OTROCKA M, et al. Sensitive ADAR editing reporter in cancer cells enables high-throughput screening of small molecule libraries[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(4): e22.
- [34]SONG I H, KIM Y A, HEO S H, et al. ADAR1 expression is associated with tumour-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(10): 1010428317734816.
- [35]MEHTA R I, TSYMBALYUK N, IVANOVA S, et al. α -Endosulfine (ARPP-19e) expression in a rat model of stroke[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017, 76(10): 898-907.
- [36]KIM S, JUN K, KIM Y H, et al. Endosulfine alpha maintains spindle pole integrity by recruiting Aurora A during mitosis[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1263.
- [37]CHEN Y Y, GE J Y, ZHU S Y, et al. Copy number amplification of ENSA promotes the progression of triple-negative breast cancer via cholesterol biosynthesis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 791.
- [38]LIU W, HAN J, SHI S, et al. TUFT1 promotes metastasis and chemoresistance in triple negative breast cancer through the TUFT1/Rab5/Rac1 pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 242.
- [39]LIU W, ZHANG L, JIN Z, et al. TUFT1 is expressed in breast cancer and involved in cancer cell proliferation and survival[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74962-74974.
- [40]WU G, ZHOU H, LI D, et al. LncRNA DANCER upregulation induced by TUFT1 promotes malignant progression in triple negative breast cancer via miR-874-3p-SOX2 axis[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 396(2): 112331.
- [41]REID R J, DU X, SUNJEVARIC I, et al. A synthetic dosage lethal genetic interaction between CKS1B and PLK1 is conserved in yeast and human cancer cells[J]. *Genetics*, 2016, 204(2): 807-819.
- [42]JIA Y, TIAN Q, YANG K, et al. A pan-cancer analysis of clinical prognosis and immune infiltration of CKS1B in human tumors[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5862941.
- [43]BLACK J C, ZHANG H, KIM J, et al. Regulation of transient site-specific copy gain by microRNA[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(10): 4862-4871.
- [44]TAT J, LORIOT C, HENZE M, et al. CKS protein overexpression renders tumors susceptible to a chemotherapeutic strategy that protects normal tissues[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70): 114911-114923.

(责任编辑: 李 晓)

(上接第 420 页)

- 志, 2022(6):583-587.
- [11]OGUNI H, NISHIKAWA A, SATO Y, et al. A missense variant of SMC1A causes periodic pharmaco-resistant cluster seizures similar to PCDH19-related epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2019, 155:106149.
- [12]SAMANTA D. PCDH19-Related epilepsy syndrome: A comprehensive clinical review[J]. *Pediatr Neurol*, 2020, 105:3-9.
- [13]NAIK N A, SHAH A R. X linked Infantile Epileptic Encephalopathy due to SMC1A Truncating Mutation[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2021, 24(1):98-101.
- [14]FANG H, ZHANG X, XIAO B, et al. A de novo mutation in SMC1A gene identified in a Chinese infant with nonclassical Cornelia de Lange syndrome and drug-resistant epilepsy[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(1):329-331.

(责任编辑: 李阳飞)