

文章编号 1006-8147(2019)01-0032-05

论 著

# 基于芯片数据的雌激素受体阳性乳腺癌他莫昔芬耐药相关基因分析

王世霞, 杨艳芳, 马 宁, 刘 君

(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤二科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

**摘要** 目的:从分子水平揭示激素受体阳性乳腺癌他莫昔芬耐药的机制,并寻找潜在的治疗他莫昔芬耐药的靶点。方法:从公共基因芯片表达数据库(GEO)中下载雌激素受体阳性乳腺癌的相关基因芯片数据 GSE67916,利用 GEO2R 在线分析工具筛选他莫昔芬耐药性与敏感性乳腺癌的差异表达基因;并利用 DAVID 软件对所筛选差异表达基因进行相关功能及通路富集分析;通过 STRING、Cytoscape 等工具对其进行蛋白间相互作用网络的构建和分析。结果:筛选出 438 个差异表达基因,其中 300 个上调表达基因,138 个下调表达基因。GO 功能分析发现这些差异基因主要参与蛋白结合、细胞对雌激素的反应、免疫应答、细胞质及细胞外基质等分子功能及生物学过程;KEGG 通路富集分析显示主要富集在 MAPK 信号通路和 HIF-1 信号通路等。STRING、Cytoscape 分析显示 MAPK1、ESR1、SMARCA4、RANBP2 和 PRKCA 为潜在的关键节点基因,对其进行文献挖掘及分析显示与激素受体阳性乳腺癌他莫昔芬耐药相关。结论:利用生物信息学方法对他莫昔芬耐药与他莫昔芬敏感的雌激素受体阳性乳腺癌的差异表达基因分析,可有效发掘这些差异表达基因的相互作用,为雌激素受体阳性乳腺癌他莫昔芬耐药寻找新的治疗靶点提供新方向。

**关键词** 乳腺癌;他莫昔芬耐药;差异表达基因;生物信息学

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

## Bioinformatics analysis of key genes for tamoxifen resistance in estrogen receptor positive breast cancer

WANG Shi-xia, YANG Yan-fang, MA Ning, LIU Jun

(Department of The Second Breast Cancer, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Ministry of Education, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

**Abstract Objective:** To investigate the molecular mechanisms in resistance of tamoxifen in ER positive breast cancer and identify potential targets for anti-tamoxifen resistance. **Methods:** The GSE67916 gene data about estrogen receptor-positive breast cancer were downloaded from the Gene Expression Omnibus database. GEO2R online tool was used to mine and screen the differentially expressed genes (DEGs) between tamoxifen-resistant and tamoxifen-sensitive breast cancer. Gene Ontology (GO) and pathway enrichment analyses were applied to investigate the functions and pathways of these DEGs by using DAVID. Subsequently, the protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes (STRING) and visualized using the Cytoscape software. **Results:** In total, we found 438 DEGs, of which 300 genes were up-regulated and 138 genes were down-regulated. By using the GO and KEGG analysis, the DEGs were significantly enhanced in the protein binding, cellular response to estradiol stimulus, immune response, cytoplasm and extracellular exosome and so on, while the most significant pathways included MAPK signaling pathway, HIF-1 signaling pathway and so on. The key node genes of MAPK1, ESR1, SMARCA4, RANBP2 and PRKCA were found in the PPI network via STRING and Cytoscape. Finally, It was discovered that these genes may be related to tamoxifen resistance in hormone receptor positive breast cancer. **Conclusion:** By bioinformatics methods to analyze DEGs in tamoxifen-resistant and tamoxifen-sensitive estrogen receptor positive breast cancer, we have discovered the interaction information of these differentially expressed genes and it could make a contribution to the development of therapeutic targets for tamoxifen resistance in estrogen receptor positive breast cancer.

**Key words** breast cancer; tamoxifen resistance; differentially expressed genes; bioinformatics

近年来,中国的乳腺癌发病率正在逐年增加<sup>[1]</sup>。在美国,乳腺癌是导致女性癌症相关死亡的首要原因,也是最常见的肿瘤<sup>[2]</sup>。据文献报道,乳腺癌中约有

70%~80%表达雌激素受体(estrogen receptor, ER)<sup>[3-4]</sup>。内分泌治疗是 ER 阳性乳腺癌的一线治疗方案,能够显著降低 ER 阳性乳腺癌患者的死亡率及复发转移风险。然而,临床上发现约 50%的 ER 阳性乳腺癌对内分泌治疗表现出固有耐药,而对他莫昔芬

作者简介 王世霞(1991-),女,硕士在读,研究方向:肿瘤学;通信作者:刘君, E-mail: dr\_liujun@126.com。

(Tamoxifen, TAM) 治疗有反应的患者中约 30%~40% 发展为获得性耐药。TAM 耐药的机制与许多因素有关,如原癌基因的激活,抑癌基因的失活,ER 表达的改变,共调节蛋白的改变以及生长因子信号通路的影响等<sup>[5]</sup>。因此,TAM 耐药的现象依然是临床诊疗中的难题。

随着人类基因组计划的启动和开展,促进了生物信息学的兴起和迅猛发展。目前生物信息学已广泛应用于生命科学各个领域的研究,其在医学研究领域的地位也越来越重要。它在疾病基因筛查和诊断、生物相关实验设计和蛋白质组学等领域发挥了不可替代的作用,例如利用生物信息学工具已发现与肥胖、高血压、糖尿病、肿瘤等疾病相关的致病基因,为疾病诊断及治疗提供方向<sup>[6]</sup>。另外,在遗传病监测、肿瘤鉴别等领域,基因诊断技术得到广泛应用;功能基因组学和蛋白质组学等为肿瘤发病机制的研究、靶向药物的筛选和研发提供了新的思路和理论基础。充分并有效地利用生物信息学工具,如数据库、软件等,无论是从分子水平的角度进行阐述病因,还是对疾病的诊断、治疗、预防与药物研发都将产生强大的推动作用。本研究中应用生物信息学技术及工具,利用共享数据资源分析 TAM 耐药乳腺癌的基因表达谱并筛选 TAM 耐药和 TAM 敏感乳腺癌之间的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),同时构建 DEGs 编码的蛋白质间的相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,分析并发掘潜在的与 TAM 耐药相关的基因,为进一步深入研究 TAM 耐药的机制提供新的线索,寻找 ER 阳性乳腺癌 TAM 耐药潜在的新的治疗靶点。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 本研究使用 GEO 数据库(Gene Expression Omnibus, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中由 Elias D 等提交的 mRNA 表达谱数据(登录号 GSE67916)<sup>[7]</sup>,由 GPL570 芯片平台产生(Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array; Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, USA)。该芯片平台包含人类基因组 47 000 多个转录本,4 895 个序列,138 052 个样本。其芯片数据库来源于 Gen Bank、db EST 和 Ref Seq。GSE67916 中 18 例样本均来自于 ER 阳性乳腺癌患者,包括 4 株 TAM 耐药细胞系 TamR1、TamR4、TamR7、TamR8 和 1 株 TAM 敏感的细胞系 MCF7/S0.5,其中 TamR1 和 TamR4 各有 3 个生物学重复以及 TamR7 和 TamR8 各有两个生物学重复;MCF7/S0.58 个生物重复。经 RNA 提取、扩增和逆转录等步骤,最后与 Affymetrix Human Genome U133

Plus 2.0 芯片杂交、标准化处理等得到并上传 GEO 数据库。本研究采用 10 例 TAM 耐药(登录号 GSM1658401~GSM1658410)和 8 例 TAM 敏感(登录号 GSM1658411~GSM1658418)乳腺癌样本。

## 1.2 方法

**1.2.1 数据处理及差异表达** 利用 GEO2R 在线工具(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)对数据进行处理和分析。按照差异表达倍数绝对值 $>1.5$ ,  $P<0.01$  的标准筛选 TAM 耐药和 TAM 敏感样本之间的 DEGs。

**1.2.2 GO 功能及 KEGG 通路富集分析** 基因本体论(GO)由 Gene Ontology 联合会系统地整理,是一套层次型的基因功能注释和分类系统,旨在方便地查询和更新的基因功能注释信息<sup>[8]</sup>。KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 数据库可以快速的查找基因参与的信号通路<sup>[9]</sup>。使用在线软件 DAVID(版本 6.8, <http://david.abcc.ncifcrf.gov>)中 GO 功能和 KEGG 通路富集分析模块对筛选的 DEGs 进行分析,纳入标准为  $P<0.05$ 。

**1.2.3 构建蛋白-蛋白相互作用网络(PPI 网络)** STRING 在线工具收集了多种蛋白质-蛋白质间功能互作的信息<sup>[10]</sup>,利用该工具对 DEGs 的蛋白-蛋白相互作用网络进行构建并分析;使用 Cytoscape 软件<sup>[11]</sup>对 DEGs 的 PPI 网络进行绘制,筛选关键节点基因(degree $>20$ );同时应用 Cytoscape 的 MCODE 插件鉴定及分析成员间显著紧密连接的子网络。

## 2 结果

**2.1 差异表达基因的筛选** 根据设定的条件参数(差异表达倍数绝对值 $>1.5$ ,  $P<0.01$ )共筛选出 438 个显著差异基因,其中上调差异基因 300 个,下调差异基因 138 个。

**2.2 差异表达基因的 GO 功能富集分析** 利用 DAVID 对上调及下调差异基因所参与的分子功能、生物过程和细胞成分进行分析。其中上调基因参与的主要分子功能(MF)有:蛋白质结合、poly(A)RNA 结合、转录因子结合等;生物过程(BP)有:蛋白质转运、转录负调节、DNA 模板化等;细胞成分(CC)有:细胞质、细胞质的核周区、细胞膜等。下调基因参与的主要分子功能(MF)有:蛋白质结合、激酶活性、细胞粘附的钙粘蛋白结合等;生物过程(BP)有:细胞对雌二醇刺激的反应,转录的正调控,DNA 模板化和干扰素  $\gamma$  介导的信号传导途径等;细胞成分(CC)有:质膜、胞外分泌体、细胞质等。

**2.3 上调及下调差异基因的 KEGG 通路富集分析** 通

过 DAVID 分析,上调差异基因主要集中在白细胞跨内皮迁移,溶酶体和 RIG-I 样受体信号传导通路等,下调差异基因主要集中在:病毒致癌作用,甲状腺激素信号通路,调节干细胞多能性信号通路和 HIF-1 信号通路等(图 1)。

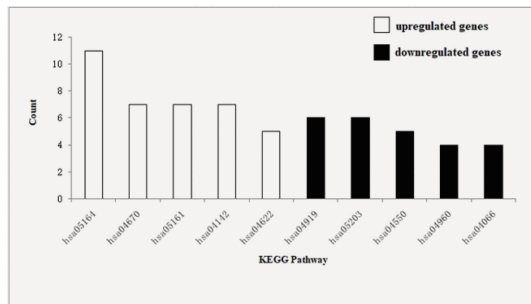


图 1 上调及下调差异基因的 KEGG 通路富集分析

Fig 1 KEGG pathway analysis for up-regulated and down-regulated genes

2.4 PPI 网络分析 基于 STRING 的数据分析共发现 629 组蛋白间的相互作用关系, PPI 网络由 288 个节点和 629 个边缘组成, 其中 MAPK1、ESR1、SMARCA4、RANBP2、PRKCA 编码的蛋白与其他超过 20 个蛋白之间存在相互作用关系 (degree>20), 是 PPI 网络中的关键蛋白(图 2)。利用 Scytoscape 软件的 MCODE 插件共分析出两个子网(子网 1 和子网 2)(图 3), 关键节点蛋白同时包含在子网络中。

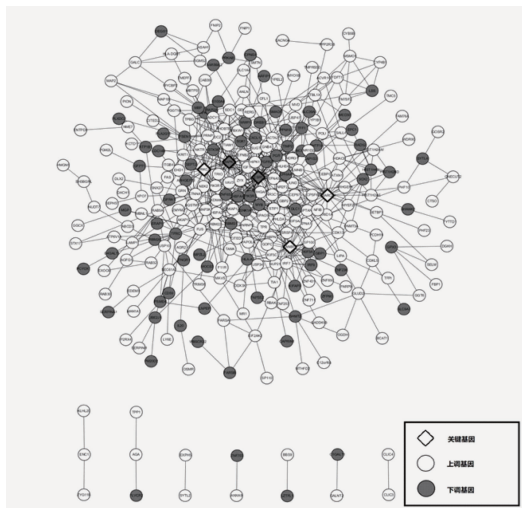


图 2 差异表达基因的蛋白-蛋白相互作用网络图

Fig2 Protein-protein interaction network of differentially expressed genes

2.5 子网络的 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 利用 DAVID 对两个子网络进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析发现, 子网络 1 主要与蛋白质结合、DNA 结合、核质、免疫应答、转录正调节、DNA 模板化相关, 主要通路富集在病毒致癌作用等(图 4)。子

网络 2 主要与细胞核、细胞外分泌体、蛋白质和 DNA 的结合等功能有关(图 5)。此外, 子网 2 中最主要的通路富集是 MAPK 信号通路(图 5)。

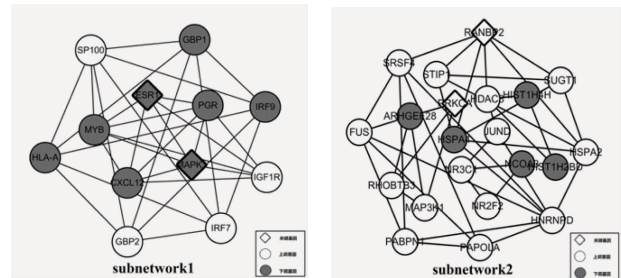


图 3 子网络 1 和子网络 2 的蛋白-蛋白相互作用网络图

Fig3 Sub-network 1 and Sub-network 2 in the protein-protein interaction network

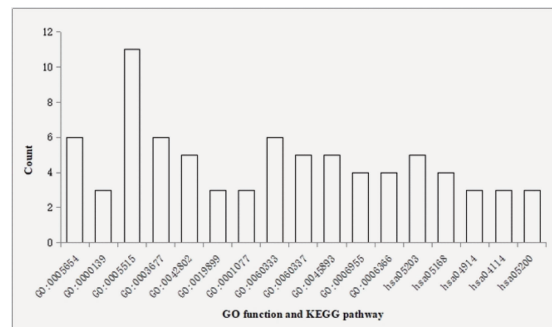


图 4 子网络 1 的 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

Fig 4 GO and KEGG pathway analysis for genes in sub-network 1

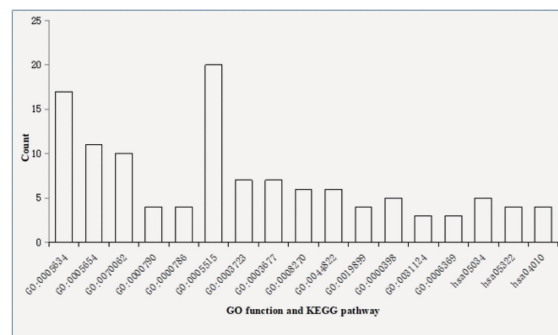


图 5 子网络 1 的 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

Fig5 GO and KEGG pathway analysis for genes in sub-network 1

### 3 讨论

随着生物信息学的发展与应用, TAM 耐药机制在基因水平方面的研究已取得重大进展。许多基因已被证实与 TAM 耐药相关, 如乳腺癌扩增性抗原 1 (AIB1), 50% 以上的乳腺癌组织中存在 AIB1 的过表达。已有研究证明 AIB1 基因与 TAM 耐药相关, 在 TAM 耐药细胞 BT474 中敲除 AIB1 基因, 可恢复对 TAM 的敏感性<sup>[12]</sup>。作为一种分泌蛋白, 前梯度蛋白 2 (AGR2) 是蛋白质二硫键异构酶 (PDI) 家族的成

员。TAM 能刺激 AGR2 高表达,同时 AGR2 在 TAM 耐药中也发挥重要作用<sup>[13]</sup>。人表皮生长因子受体 2 (HER2)和 G 蛋白偶联型雌激素受体(GPER)被证明也与 TAM 耐药相关<sup>[14-15]</sup>。另外,TAM 耐药的机制也与一些信号通路有关,如 HER2 酪氨酸激酶信号通路、PI3K 信号通路<sup>[5]</sup>。

在 ER 阳性乳腺癌患者中,虽然 TAM 治疗已成为一线治疗方案,但其发生耐药的现象也越来越普遍。目前对于 TAM 耐药乳腺癌的发生和发展机制仍不清楚,因此 TAM 耐药乳腺癌的治疗不仅是目前临床治疗的难点,也是基础与临床研究的热点。发掘 TAM 耐药乳腺癌的新型治疗靶点显得尤为重要。本研究利用生物信息学技术,共挖掘出 438 个显著差异基因,其中上调表达基因 300 个,下调表达基因 138 个。对这些差异基因进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析示这些差异基因主要参与蛋白质结合及免疫应答等功能,同时也参与 MAPK 信号通路和 HIF-1 信号通路等。利用生物信息学工具对 PPI 网络分析结果显示蛋白间的相互作用主要集中在 MAPK1、ESR1、SMARCA4、RANBP2 和 PRKCA 等节点基因。

MAPK1 突变与多种癌症相关,如乳腺癌、前列腺癌和卵巢癌<sup>[16-18]</sup>。已有研究证明 MAPK1 超活化与 TAM 耐药有关<sup>[19]</sup>,如活化的 MAPK1 通过促进 ER $\alpha$  (雌激素受体  $\alpha$ ) 磷酸化使 ER $\alpha$  的配体非依赖性转录增加,且过度活化的 MAPK 通过 NF- $\kappa$ B 依赖性途径下调 ER $\alpha$  的表达,从而引起 TAM 耐药<sup>[20]</sup>。本研究结果显示 MAPK1 位于 PPI 网络中的关键节点,临床中应用 MAPK1 抑制剂联合 TAM 治疗 ER 阳性乳腺癌可能会提高患者的治疗效果。

SMARCA4 又称为 BRG1,是编码 SWI / SNF 染色质重塑复合物的核心蛋白。其控制许多细胞过程,如 DNA 修复、参与细胞周期等<sup>[21]</sup>。BRG1 的表达与三阴性乳腺癌的增殖及预后相关,BRG1 高表达者预后较差<sup>[22]</sup>。此外,有研究表明 BRG1 通过 JNK1 通路诱导在雌激素应答启动子中聚集,参与雌激素拮抗剂介导的乳腺癌细胞生长停滞的过程<sup>[23]</sup>。然而,关于 BRG1 与 TAM 耐药的关系却鲜有报道。本研究结果表明 SMARCA4 基因在 TAM 耐药乳腺癌中表达升高且在 PPI 网络中属于中心蛋白,显示 SMARCA4 基因可能与 TAM 耐药相关。因此对 SMARCA4 基因的进一步研究可能为治疗 TAM 耐药的 ER 阳性乳腺癌找到新的潜在靶点。

ESR1 是编码雌激素受体  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 的基因,属于核受体家族的配体依赖性转录因子,在内分泌治疗

中发挥关键作用<sup>[24]</sup>。研究表明 ER 表达下调或功能的丧失可能对 TAM 产生耐药<sup>[25]</sup>。ER 突变引起的配体非依赖性转录介导癌细胞的增殖并引起 TAM 耐药<sup>[25]</sup>。本研究显示 ESR1 在 TAM 耐药样本中表达下降,和 KIM 等<sup>[26]</sup>的报道相似,ESR1 基因表达下降使 TAM 药物缺乏结合靶点,导致部分 ER 阳性乳腺癌患者治疗效果较差,成为临床上的一大治疗难点。进一步对 ESR1 基因表达下调机制的研究,将有助于改善 TAM 耐药乳腺癌的治疗。PRKCA (蛋白激酶 C $\alpha$ ) 在不同的细胞过程中发挥重要作用,如细胞增殖、凋亡及分化等<sup>[27]</sup>。Kim 等<sup>[28]</sup>的研究表明 PKC- $\alpha$  介导乳腺癌细胞的侵袭和迁移。另有研究显示在 TAM 乳腺癌中 PKC- $\alpha$  磷酸化水平显著增加,PKC- $\alpha$  通过抑制 c-Jun 磷酸化来抑制 ER- $\alpha$  的表达<sup>[26]</sup>。这些数据暗示 PKC- $\alpha$  是 TAM 耐药乳腺癌的潜在生物标志物。本研究结果显示 PRKCA 是关键节点基因,以 PRKCA 为靶点治疗 TAM 耐药乳腺癌将有广阔的临床研究前景。

Ran 结合蛋白 2(RANBP2)是核浆-胞质运输的调节因子<sup>[29]</sup>,编码具有 358-kDa 的在有丝分裂等功能中起作用的核孔蛋白<sup>[30]</sup>。该基因与一些致癌通路有关,例如间接参与 P53 和 PI3K / Akt 信号通路<sup>[31-32]</sup>。PI3K/Akt 信号通路的激活与 TAM 继发性耐药相关。RANBP2 可能通过干扰 PI3K/Akt 信号通路引起乳腺癌细胞对 TAM 产生耐药。目前关于 RANBP2 与 TAM 耐药机制的相关研究鲜有报道。本研究显示 RANBP2 在 TAM 耐药乳腺癌中过度表达,RANBP2 的过表达可能直接或间接参与 TAM 耐药。进一步加深 RANBP2 在 TAM 耐药机制中的研究,为 TAM 耐药的 ER 阳性乳腺癌寻找更多的治疗选择。

通过生物信息学分析差异基因的 GO 功能及富集通路主要参与蛋白质结合、poly(A)RNA 结合、转录因子结合、蛋白质转运、转录负调节、DNA 模板化、细胞粘附的钙粘蛋白结合、转录的正调控、RIG-I 样受体信号传导通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路等分子生物功能及信号通路。缺氧诱导因子 (HIF-1)是肿瘤增殖及迁移等过程中的关键转录因子,HIF-1 信号通路已被证实与多种癌症相关,如肝癌、结直肠癌等。HIF-1 与 MAPK/ERK 通路相互作用,促进肿瘤的生长及增殖。但尚未有关于 HIF-1 信号通路与 TAM 耐药相关的研究和报道,进一步进行相关实验研究 HIF-1 信号通路的作用将有助于揭示 ER 阳性乳腺癌 TAM 耐药机制。

利用生物信息学方法有效发掘差异表达基因的相互作用信息,通过对差异基因的功能及参与的

信号通路进一步研究,为 TAM 耐药的 ER 阳性乳腺癌的早期诊断及治疗靶点选择提供了新的线索,也为后期继续研究来验证这些潜在的治疗方法提供了方向。

#### 参考文献:

- [1] Wang H, Tan G, Dong L, et al. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34210
- [2] Li G, Zhang J, Jin K, et al. Estrogen receptor -  $\alpha$ 36 is involved in development of acquired tamoxifen resistance via regulating the growth status switch in breast cancer cells[J]. Mol Oncol, 2013, 7(3): 611
- [3] Kazi A A, Gilani R A, Schech A J, et al. Nonhypoxic regulation and role of hypoxia-inducible factor 1 in aromatase inhibitor resistant breast cancer [J]. Breast cancer research : BCR, 2014, 16(1): R15
- [4] Aldhaferi M, Wu J, Skliris G P, et al. CARM1 Is an Important Determinant of ER $\alpha$ -Dependent Breast Cancer Cell Differentiation and Proliferation in Breast Cancer Cells[J]. Cancer Res, 2011, 71(6): 2118
- [5] Ring A, Dowsett M. Mechanisms of tamoxifen resistance [J]. Endocr Relat Cancer, 2004, 11(4): 643
- [6] Bushell W C. New bioinformatics program identifies behavioral medicine interventions for epidemic cardiovascular disease in the developing world: analysis of multidisciplinary findings for launching a new global public health initiative in heart-brain medicine [J]. Cleve Clin J Med, 2009, 76(suppl 2):S93
- [7] Elias D, Vever H, Lnkholm A V, et al. Gene expression profiling identifies FYN as an important molecule in tamoxifen resistance and a predictor of early recurrence in patients treated with endocrine therapy [J]. Oncogene, 2014, 34(15): 1919
- [8] Ashburner M, Ball C A, Blake J A, et al. Gene Ontology: tool for the unification of biology [J]. Nat Genet, 2000, 25(1): 25
- [9] Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes [J]. Nucleic Acids Res, 2000, 28(1):27
- [10] Liu X, Yongzhen M A, Yang W, et al. Identification of therapeutic targets for breast cancer using biological informatics methods [J]. Mol Med Report, 2015, 12(2): 1789
- [11] Saito R, Smoot M E, Ono K, et al. A travel guide to Cytoscape plugins [J]. Nat Methods, 2012, 9(11): 1069
- [12] Chang A K, Huijian W U. The role of AIB1 in breast cancer [J]. Oncol Lett, 2012, 4(4): 588
- [13] Brychtova V, Vojtesek B, Hrstka R. Anterior gradient 2: a novel player in tumor cell biology [J]. Cancer Lett, 2011, 304(1): 1
- [14] Su Q, Hu S, Gao H, et al. Role of AIB1 for Tamoxifen Resistance in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Cells[J]. Oncology, 2008, 75(3-4): 159
- [15] Ignatov A, Ignatov T, Weissenborn C, et al. G-protein-coupled estrogen receptor GPR30 and tamoxifen resistance in breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 128(2): 457
- [16] Jung Y C, Han S, Hua L, et al. Kazinol-E is a specific inhibitor of ERK that suppresses the enrichment of a breast cancer stem-like cell population[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 470(2): 294
- [17] Chen Q G, Zhou W, Han T, et al. MiR-378 suppresses prostate cancer cell growth through downregulation of MAPK1 in vitro and in vivo [J]. Tumour Biol, 2016, 37(2): 1
- [18] Zou Y, Deng W, Wang F, et al. A novel somatic MAPK1 mutation in primary ovarian mixed germ cell tumors [J]. Oncol Rep, 2015, 35(2): 725
- [19] Generali D, Buffa F M, Berruti A, et al. Phosphorylated ER $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ , and MAPK signaling as predictors of primary endocrine treatment response and resistance in patients with breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2): 227
- [20] Leeuw R D, Neefjes J, Michalides R. A role for estrogen receptor Phosphorylation in the Resistance to Tamoxifen[J]. Int J Breast Cancer, 2011, 2011(2): p232435
- [21] Wu J I. Diverse functions of ATP-dependent chromatin remodeling complexes in development and cancer [J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2012, 44(1): 54
- [22] Wu Q, Madany P, Akech J, et al. The SWI/SNF ATPases Are Required for Triple Negative Breast Cancer Cell Proliferation[J]. J Cell Physiol, 2015, 230(11): 2683
- [23] Wang S, Zhang B, Faller D V. BRG1/BRM and prohibitin are required for growth suppression by estrogen antagonists[J]. EMBO J, 2004, 23(11): 2293
- [24] Jeselsohn R, Buchwalter G, Angelis C D, et al. ESR1 mutations - mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(10): 573
- [25] Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor- $\alpha$  mutations in pretreated advanced estrogen receptor positive breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(7): 1757
- [26] Kim S, Lee J, Lee S K, et al. Protein kinase C- $\alpha$  downregulates estrogen receptor- $\alpha$  by suppressing c-Jun phosphorylation in estrogen receptor-positive breast cancer cells [J]. Oncol Rep, 2014, 31(3): 1423
- [27] Nakashima S. Protein Kinase C $\alpha$  (PKC $\alpha$ ): Regulation and Biological Function [J]. J Biochem, 2008, 132(5): 669
- [28] Kim S, Han J, Lee S K, et al. Berberine suppresses the TPA-induced MMP-1 and MMP-9 expressions through the inhibition of PKC- $\alpha$  in breast cancer cells [J]. J Surg Res, 2012, 176(1): e21
- [29] Hashizume C, Kobayashi A, Wong R W. Down-modulation of nucleoporin RanBP2/Nup358 impaired chromosomal alignment and induced mitotic catastrophe [J]. Cell Death Dis, 2013, 4(10): e854
- [30] Lee S E, Kang S Y, Takeuchi K, et al. Identification of RANBP2-ALK fusion in ALK positive diffuse large B-cell lymphoma [J]. Hematol Oncol, 2014, 32(4): 221
- [31] Miyauchi Y, Yogosawa S, Honda R, et al. Sumoylation of Mdm2 by protein inhibitor of activated STAT (PIAS) and RanBP2 enzymes [J]. J Biol Chem, 2002, 277(51): 50131
- [32] Packham S, Warsito D, Lin Y, et al. Nuclear translocation of IGF-1R via p150Glued and an importin- $\beta$ /RanBP2-dependent pathway in cancer cells[J]. Oncogene, 2015, 34(17): 2227

(2018-04-16 收稿)