

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.007

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.007>

乳腺癌预后相关基因标志物筛选

饶茜¹, 胡豪飞², 张丹², 贺喜², 邵玲², 谢妮²

(1. 深圳大学医学部, 广东 深圳 518035; 2. 深圳市第二人民医院转化研究院, 深圳大学第一附属医院, 广东 深圳 518035)

[摘要] **目的:** 筛选与乳腺癌预后相关的差异表达基因, 为乳腺癌的预后评估及潜在靶点研究提供参考。**方法:** 对乳腺癌组织及配对癌旁组织的基因进行二代高通量测序, 筛选差异表达基因, 并对其功能及预后进行分析。**结果:** 筛选非三阴性乳腺癌上调差异表达基因共795个, 下调基因为1 008个。三阴性乳腺癌上调差异表达基因共1 067个, 下调基因1 034个。富集的主要通路有细胞周期、系统性红斑狼疮、DNA复制、病毒性致癌、酒精性中毒相关通路。**结论:** EIF4G1, CENPF上调可能与乳腺癌预后呈相关性, 是潜在的乳腺癌治疗靶向目标。在提高乳腺癌生存率的潜在预后指标方面, SEPT2可提供更好的预后。

[关键词] 乳腺癌; 高通量测序; 预后; 靶向标志物

Screening of related genetic markers for breast cancer prognosis

RAO Xi¹, HU Haofei², ZHANG Dan², HE Xi², SHAO Ling², XIE Ni²

(1. Health Science Center, Shenzhen University, Shenzhen Guangdong 518035; 2. Institute of Translation Medicine, Shenzhen Second People's Hospital, First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen Guangdong 518035, China)

Abstract **Objective:** To screen differentially expressed genes related to the prognosis of breast cancer and provide a reference for the prognosis evaluation and potential target research of breast cancer. **Methods:** This study focused on the second-generation high-throughput sequencing of genes from breast cancer tissues and paired adjacent tissues to screen for differentially expressed genes and to analyze their function and prognosis. **Results:** A total of 795 differentially expressed genes were up-regulated in non-triple negative breast cancers, and the number of down-regulated genes was 1 008. Triple negative breast cancers up-regulated 1 067 differentially expressed genes and downregulated 1034 genes. The main pathways for enrichment are cell cycle, systemic lupus erythematosus, DNA replication, viral carcinogenesis, and alcohol-poisoning pathways. **Conclusion:** Up-regulation of EIF4G1 and CENPF may be associated with prognosis of breast cancer and are potential targets for breast cancer treatment. SEPT2 can provide a better prognosis in improving the prognosis of breast cancer.

Keywords breast cancer; high-throughput sequencing; prognosis; targeted markers

收稿日期 (Date of reception): 2018-03-10

通信作者 (Corresponding author): 谢妮, Email: xn100@szu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 广东省自然科学基金 (2016A030313029, 2017A030313668); 深圳市三名工程 (SZSM201612031); 深圳市政府项目 (JCYJ20170817171808368, JCYJ20170818085657917)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Guangdong (2016A030313029, 2017A030313668), Sanming Project of Medicine in Shenzhen (SZSM201612031), Shenzhen Municipal Government Project (JCYJ20170817171808368, JCYJ20170818085657917), China.

乳腺癌现已成为全国女性发病率最高的癌症,且呈逐年上升并年轻化的趋势,已成为威胁女性生命健康的主要疾病之一。中国癌症统计中心最新数据^[1]表明:中国乳腺癌每年新发病例约27.9万例,每年以2%的速度递增。尽管乳腺癌的早期诊断、根治性手术及辅助放化疗的发展使乳腺癌的治疗水平有所提高,平均5年生存率可达90%,然而一旦发生远处转移,生存率可降至26%,故乳腺癌病死率在我国肿瘤病死率排行上仍高居第二。

随着精准医学的发展,基因治疗已成为具有潜力的治疗手段。乳腺癌的转录组测序有助于研究基因水平上乳腺癌组织与正常乳腺组织、不同分型乳腺癌之间的基因表达差异、基因结构等^[2]。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2016年在深圳大学第一附属医院(深圳市第二人民医院)甲状腺与乳腺外科行手术切除的乳腺癌住院病例共2例。患者无其他基础疾病,切除前未行乳腺癌新辅助化疗、免疫治疗及其他针对肿瘤的治疗史。组织均在离体30 min内获得,将手术切除后的癌和癌旁组织共4例样本装入标记好的带有RNA later液的冻存管中,然后放入-80℃的冰箱中保存。患者均为术前临床表现及彩超,术中病理确诊为乳腺癌,免疫组织化学结果分别确诊为三阴性、luminal B型乳腺癌,癌旁组织无癌浸润^[3]。

1.2 方法

1.2.1 二代高通量RNA-Seq测序

转录组测序由北京诺禾致源公司进行。采用illumina HiSeq™2500/MiSeq等测序平台测序得到的原始图像数据文件经碱基识别分析转化为测序序列。去除低质量序列(质量值 $sQ \leq 5$ 的碱基数占整个序列的50%以上)和N(N表示无法确定碱基信息)的比例>10%的序列。使用TopHat2对过滤后的序列进行参考基因组的比对分析,实验样品测序所产生的序列定位的百分比高于70%。使用Cufflinks对TopHat2比对的结果进行转录本的拼接,最终产生6 G数据,并对转录本进行定量分析。

1.2.2 KEGG 通路分析

在生物体内,不同基因相互协调行使其生物学功能,通过通路显著性富集能确定特异基因参与的最主要生化代谢途径和信号转导途径。京都基因与基因组百科(Kyoto Encyclopedia of Genes and

Genomes, KEGG)^[4]是有关通路的主要公共数据库。通路显著性富集分析以KEGG通路为单位,应用超几何检验,找出与整个基因组背景相比,在特异基因中显著性富集的通路^[5]。

1.2.3 GO 富集分析

基因本体(gene ontology, GO)是基因功能国际标准分类体系。根据实验目的筛选特异基因后,研究特异基因在GO中的分布状况将阐明实验中样本差异在基因功能上的体现。GO富集分析方法为GOseq,此方法基于Wallenius非中央超几何分布。相对于普通的超几何分布,此分布的特点是从某个类别中抽取个体的概率与从某个类别之外抽取1个个体的概率是不同的,这种概率的不同通过对基因长度的偏好性进行估计而得到,从而更为准确地计算出GO term被差异基因富集的概率^[6]。

1.2.4 生存分析

mRNA的表达水平与预后的相关性分析使用在线数据库Kaplan-Meier绘图仪(<http://kmplot.com>),该数据库包含TCGA数据库4 142例临床乳腺癌患者的基因表达数据和生存信息^[7]。为分析乳腺癌患者的无复发生存期(relapse free survival, RFS),通过中位数表达将患者分为高表达组与低表达组,采用风险比(hazard ratio, HR)为95%的置信区间(CI)和log-rank P值,通过Kaplan-Meier生存曲线进行评估。选择Jetset最佳探针组,以获得Kaplan-Meier图,其中风险数字在主图下方显示。

1.3 统计学处理

以差异倍数 ≥ 2.0 和 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 差异基因筛选

根据基因在肿瘤组织及正常组织中的平均信号,以 \log_2 倍数变化(FC) > 1.3 及 $P < 0.05$ 为标准,筛选出上调及下调基因。其中三阴性乳腺癌上调基因1 067个,下调1 034个(图1)。非三阴性乳腺癌上调基因790个,下调基因1 008个(图2)。其中表达差异显著的前20位基因见表1~2。

2.2 KEGG 通路的富集

基于KEGG数据库,采用Fish精确检验,按照 $P < 0.05$ 筛选在差异表达基因中显著富集的通路,在乳腺癌组织和配对的癌旁组织中得到了12条具有显著差异性的通路。与癌旁组织相比,5条通路在癌组织中上调,7条通路在癌组织中下调。

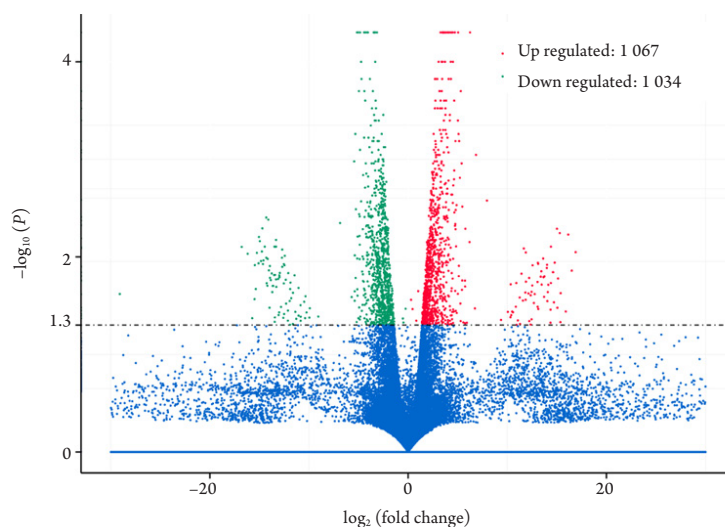


图1 三阴性乳腺癌差异基因火山图

Figure 1 Volcano plot of different genes in triple negative breast cancer

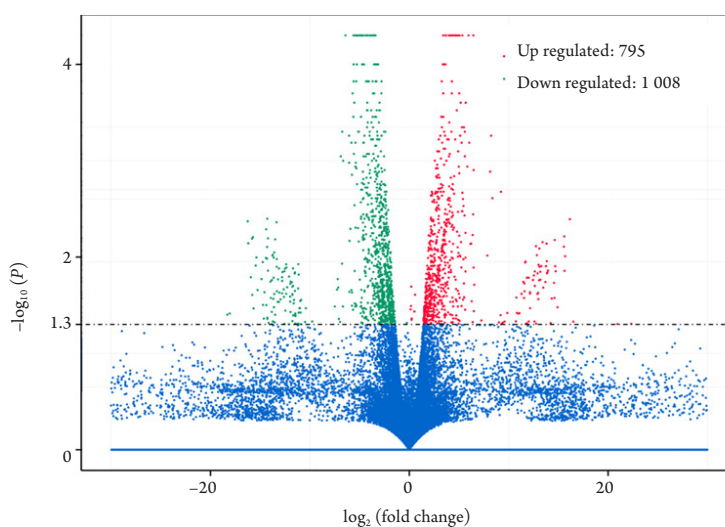


图2 Luminal B型乳腺癌差异基因火山图

Figure 2 Volcano plot of different genes in luminal B breast cancer

上调最显著的通路主要有：细胞周期、系统性红斑狼疮、DNA复制、病毒性致癌、酒精性中毒相关通路。下调最显著的通路主要有：补体途径、局部黏附、神经轴突导向、造血细胞谱系、原发性免疫缺陷、细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAM)、金黄色葡萄球菌感染(图3)。

2.3 Go 富集分析

将筛选出的差异mRNA基于GO数据库进行注释, 得到基因参与的所有GO, 再采用Fisher精确检验或卡方检验, 按照 $P < 0.05$ 进行筛选, 从而得到差异mRNA所体现的显著性GO。差异mRNA GO富集

分析结果表明：乳腺癌差异基因在蛋白结合的分子功能、刺激反应生物过程中显著富集, 三阴性型乳腺癌差异基因同时也在细胞质显著富集(图4, 5)。

2.4 生存分析

乳腺癌中前20位mRNA差异表达显著的基因有EIF4G1, CENPF, SEPT2。存在的共同差异结合TCGA数据库、Kaplan-Meier曲线及对数秩检验分析提示：EIF4G1, CENPF, SEPT2的mRNA表达水平降低与乳腺癌病人的RFS显著相关, 提示低EIF4G1, CEN, PF, SEPT2表达水平可能在乳腺癌患者中有较为更好的生存情况(图6~8)。

表1 Luminal B型乳腺癌前20位上调及下调差异基因

Table 1 Top 20 up-and down-regulated genes in the luminal B breast cancer

基因	mRNAs	染色体	位点	log ₂ FC	P
上调					
ENSG00000198947	DMD	chrX	31119218~33339441	367.82	0.03
ENSG00000087460	GNAS	chr20	58839717~58911192	276.90	0.04
ENSG00000108298	RPL19	chr17	39200282~39204727	210.90	0.04
ENSG00000206530	CFAP44	chr3	113211002~113441610	171.21	<0.01
ENSG00000114867	EIF4G1	chr3	184135263~184684758	87.73	0.04
ENSG00000111799	COL12A1	chr6	75084325~75206051	43.22	0.04
ENSG00000177685	CRACR2B	chr11	818901~838834	38.66	0.05
ENSG00000196535	MYO18A	chr17	29073518~29180412	35.54	0.05
ENSG00000079819	EPB41L2	chr6	130839346~131063322	22.32	0.05
ENSG00000115677	HDLBP	chr2	241227263~241354027	20.94	0.05
ENSG00000148773	MKI67	chr10	128096658~128126385	16.51	0.05
ENSG00000172830	SSH3	chr11	67303447~67312605	16.15	<0.01
ENSG00000135476	ESPL1	chr12	53268298~53293643	15.68	0.01
ENSG00000141736	ERBB2	chr17	39671121~39728662	15.62	0.01
ENSG00000105655	ISYNA1	chr19	18418863~18438301	15.58	0.01
ENSG00000143537	ADAM15	chr1	155051285~155062775	15.54	0.01
ENSG00000133110	POSTN	chr13	37562582~37598844	14.91	0.03
ENSG00000107099	DOCK8	chr9	212823~469836	14.72	0.01
ENSG00000164506	STXBPS	chr6	147204424~147390476	14.68	0.01
ENSG00000067248	DHX29	chr5	55256244~55307722	14.63	0.01
下调					
ENSG00000094916	CBX5	chr12	54230939~54351849	-176.31	0.04
ENSG00000167772	ANGPTL4	chr19	7958578~8489114	-148.20	0.04
ENSG00000153113	CAST	chr5	95885097~96808100	-116.09	0.05
ENSG00000142192	APP	chr21	25880549~26171128	-59.67	0.04
ENSG00000079435	LIPE	chr19	42397127~42740569	-45.34	0.04
ENSG00000127603	MACF1	chr1	39081315~39487177	-38.16	0.05
ENSG00000148180	GSN	chr9	121178136~121332843	-32.29	0.04
ENSG00000131018	SYNE1	chr6	151690495~152637801	-31.57	0.05
ENSG00000168385	SEPT2	chr2	241227263~241354027	-18.30	0.04
ENSG00000111077	TNS2	chr12	53006157~53079420	-18.06	0.04
ENSG00000154240	CEP112	chr17	65635537~66192079	-16.25	<0.01
ENSG00000187239	FNBP1	chr9	129887186~130043194	-16.20	0.01
ENSG00000183963	SMTN	chr22	31064104~31104624	-15.93	0.01
ENSG00000124406	ATP8A1	chr4	42408372~42657105	-15.83	0.01
ENSG00000151835	SACS	chr13	23328822~23433728	-15.80	0.02
ENSG00000148926	ADM	chr11	10304679~10307397	-15.72	0.01
ENSG00000109846	CRYAB	chr11	111908564~111926872	-15.66	0.03
ENSG00000198838	RYR3	chr15	33310944~33866121	-15.45	0.01
ENSG00000079102	RUNX1T1	chr8	91954966~92103286	-15.38	0.01
ENSG00000093072	CECR1	chr22	17178789~17221989	-15.26	0.02

表2 三阴性乳腺癌前20位上调及下调差异基因

Table 2 Top 20 up-and down-regulated genes mRNAs in the triple-negative breast cancer

基因	mRNAs	染色体	位点	log ₂ FC	P
上调					
ENSG00000114859	CLCN2	chr3	184135263~184684758	396.28	0.02
ENSG00000139644	TMBIM6	chr12	49568371~49764934	312.83	0.04
ENSG00000198947	DMD	chrX	31119218~33339441	235.40	0.05
ENSG00000142192	APP	chr21	25880549~26171128	193.69	0.04
ENSG00000123405	NFE2	chr12	54230939~54351849	190.05	0.04
ENSG00000175166	PSMD2	chr3	184135263~184684758	173.71	0.02
ENSG00000163882	POLR2H	chr3	184135263~184684758	144.36	0.02
ENSG00000114867	EIF4G1	chr3	184135263~184684758	131.98	0.05
ENSG00000167460	TPM4	chr19	16067020~16103005	87.94	0.05
ENSG00000121039	RDH10	chr8	73290283~73356461	70.89	0.04
ENSG00000167772	ANGPTL4	chr19	7958578~8489114	70.34	0.04
ENSG00000149582	TMEM25	chr11	118436489~118603033	55.65	0.05
ENSG00000119285	HEATR1	chr1	236517999~236604504	54.92	0.02
ENSG00000048740	CELF2	chr10	11005320~11336675	47.09	0.05
ENSG00000111640	GAPDH	chr12	6533926~6538374	39.87	0.03
ENSG00000114867	EIF4G1	chr3	184135263~184684758	35.08	0.04
ENSG00000173818	ENDOV	chr17	80260865~80438086	35.04	0.04
ENSG00000009307	CSDE1	chr1	114716912~114758676	31.05	0.05
ENSG00000205336	ADGRG1	chr16	57610651~57665580	16.90	0.01
ENSG00000173402	DAG1	chr3	49468702~49535618	16.51	0.01
下调					
ENSG00000205726	ITSN1	chr21	33503930~33977691	-126.47	0.03
ENSG00000153113	CAST	chr5	95885097~96808100	-38.61	0.04
ENSG00000127603	MACF1	chr1	39081315~39487177	-29.09	0.02
ENSG00000112182	BACH2	chr6	89926528~90296908	-16.79	0.01
ENSG00000157214	STEAP2	chr7	90167589~90238137	-16.19	0.01
ENSG00000168385	SEPT2	chr2	241227263~241354027	-15.73	0.04
ENSG00000125734	GPR108	chr19	6677703~6737603	-15.50	0.02
ENSG00000182957	SPATA13	chr13	23979804~24307074	-15.47	0.01
ENSG00000115525	ST3GAL5	chr2	85839143~85889014	-15.37	0.02
ENSG00000153029	MR1	chr1	181033424~181061938	-15.26	0.01
ENSG00000085563	ABCB1	chr7	87503632~87832296	-15.10	0.01
ENSG00000137177	KIF13A	chr6	17759182~17987623	-15.05	0.01
ENSG00000112561	TFEB	chr6	41683977~41736259	-14.96	0.01
ENSG00000138190	EXOC6	chr10	92834712~93059493	-14.85	0.01
ENSG00000157593	SLC35B2	chr6	44254095~44257890	-14.76	0.01
ENSG00000104728	ARHGEF10	chr8	1823975~1958641	-14.71	0.01
ENSG00000187800	PEAR1	chr1	156893719~156916434	-14.65	0.01
ENSG00000050748	MAPK9	chr5	180233142~180292099	-14.60	0.01
ENSG00000128487	SPECC1	chr17	20009362~20319026	-14.47	0.01
ENSG00000278540	ACACA	chr17	37084987~37406780	-14.32	<0.01

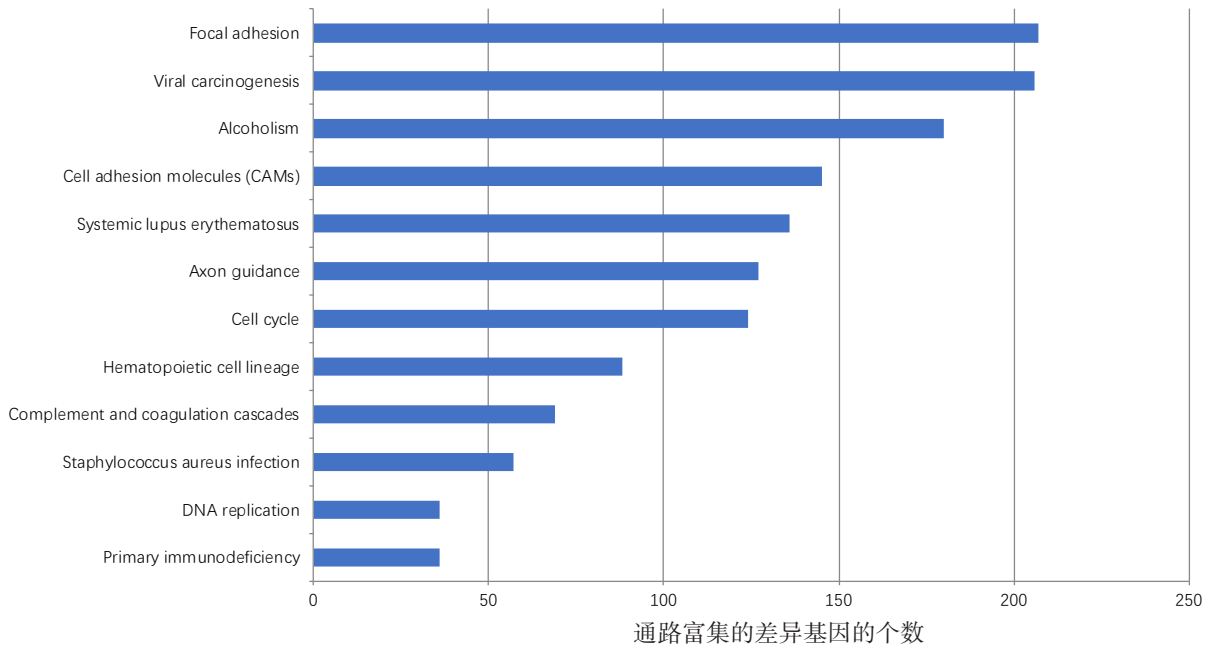


图3 三阴性乳腺癌及luminal B型乳腺癌差异基因KEGG富集分析

Figure 3 KEGG analysis of different genes in triple negative breast cancer and luminal B breast cancer

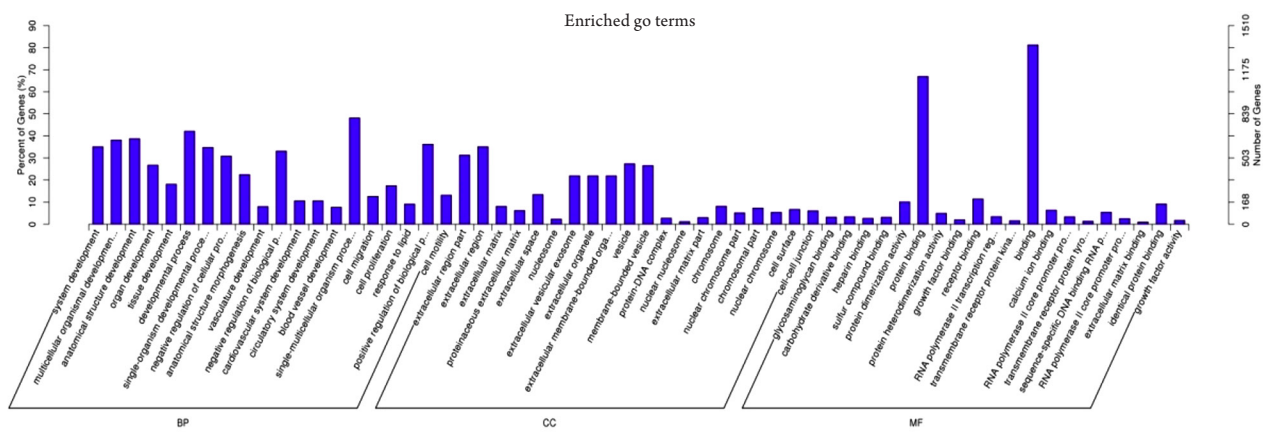


图4 Luminal B乳腺癌GO富集分析

Figure 4 GO analysis of luminal B breast cancer

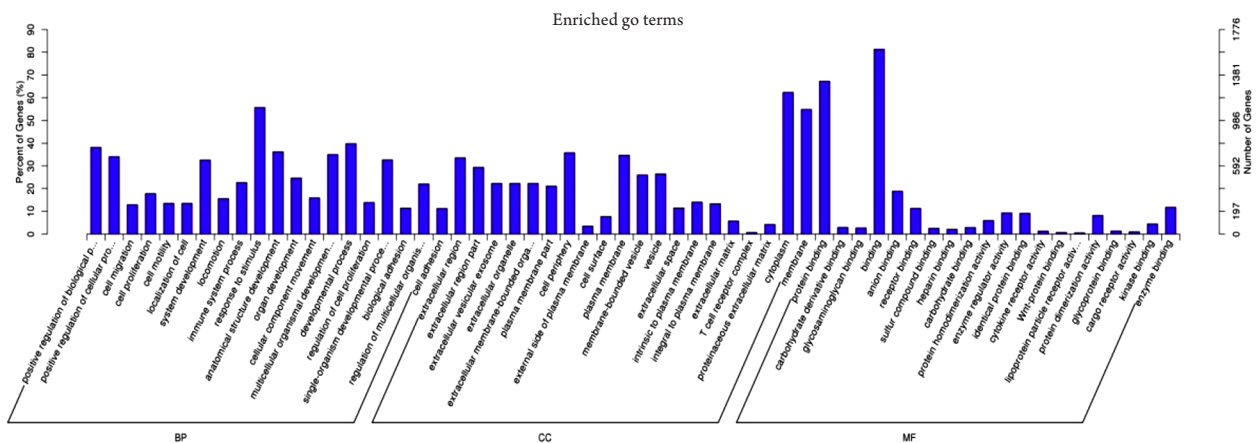


图5 三阴性乳腺癌GO富集分析

Figure 5 GO analysis of triple negative breast cancer

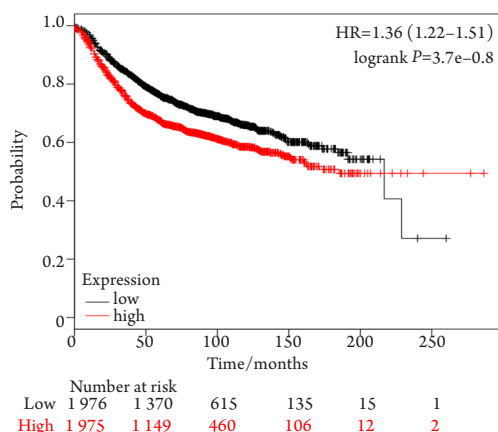


图6 EIF4GI mRNA在BC患者中的预后

Figure 6 Prognostic of mRNA level of EIF4GI in BC patients

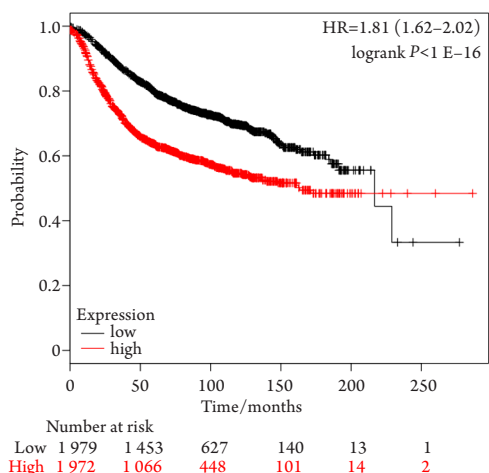


图7 CENPF mRNA在BC患者中的预后

Figure 7 Prognostic of mRNA level of CENPF in BC patients

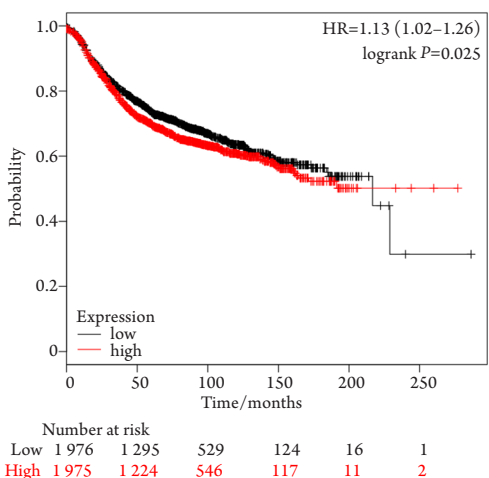


图8 SEPT2 mRNA在BC患者中的预后

Figure 8 Prognostic of mRNA level of SEPT2 in BC patients

3 讨论

目前肿瘤研究与测序技术密切相关。二代测序技术的应用使得临床对乳腺癌的分子生物学特征有了更深刻的了解。现阶段基因测序主要用于检测肿瘤易感突变基因, 揭示肿瘤异质性, 以及全基因组序列分析(全转录组分析、小RNA和miRNA分析、基因表达谱分析)^[8]。二代基因组测序除具有第一代测序的优势外, 还具有对样本要求少、能发现低频突变等优点。2007年Easton等^[9]利用全基因组关联研究报道了5个与乳腺癌风险具有强关联性的基因。但目前至少还有1 000个与乳腺癌相关的风险基因位点未被发现。

本研究利用二代高通量测序对乳腺癌及癌旁组织进行差异对比分析, 结果显示: EIF4GI, CENPF在三阴性及luminal B型乳腺癌中上调明显, SEPT2在上述两种乳腺癌中表达下调明显。但目前临床上关于EIF4GI, CENPF, SEPT2在乳腺癌中的研究较少。

EIF4GI在乳腺癌组与配对癌旁组织差异表达对比中明显上调, 本研究中在luminal B型、三阴性乳腺癌KEGG通路功能分别富集于病毒性心肌炎、RNA运输通路。EIF4G为真核生物翻译起始因子, Hentze等^[10-11]发现其作为其他几个起始因子相互作用的支架蛋白, 在蛋白质翻译的起始复合物的组装中扮演重要角色。随着研究进展, 有研究^[12-13]发现EIF4G1具有促肿瘤发生的活性特质, 包括促血管生成、诱导恶性转化、抑制凋亡等。最近有研究^[14-16]表明: EIF4GI在肺癌、乳腺癌、鼻咽癌、卵巢癌、宫颈癌中的表达显著上调。Liang等^[17]对宫颈癌患者接受术前放疗后的手术组织进行对比检测分析, 发现EIF4GI的表达水平降低的患者, 其生存期更长, 用shRNA敲低EIF4FI的表达不仅可明显抑制细胞周期、细胞增殖和迁移、侵袭及集落形成, 还可抑制体内异种移植瘤的生长。

CENPF是一种磷蛋白, 也称小鼠中的分裂素, 是间期G₂阶段核基质的组成部分。FOXM1和CENPF通过调节靶基因表达和激活与前列腺癌恶性肿瘤相关的关键信号转导途径, 以协同促进肿瘤生长。二者共表达是患者生存和转移力差的有力预后指标^[18]。研究^[19]表明CENPF与肝细胞患者的肿瘤进展有关。一项回顾性队列研究^[20]的结果

显示: CENPF的表达与转录因子Ets-2有关, Ets-2在乳腺癌中的表达可能与增殖有关, 但其下游靶基因目前是未知的。CENPF可能是Ets-2共转录调节的潜在候选者。因其与这两种蛋白质表达呈显著相关, CENPF可能是细胞周期蛋白E或VEGFR2磷酸化的靶点^[20]。CENPF也是一种法尼化蛋白, 法尼基转移酶抑制剂是一种有效的抗肿瘤剂, 可靶向结合CENPF使之失活。故CENPF很有可能是乳腺癌的临床重要靶点。

隔膜蛋白是从酵母到哺乳动物进化保守的一类新的GTP结合细胞骨架蛋白, 参与细胞分裂、细胞骨架组织、囊泡运输、细胞极性和膜重塑^[21], 在诸多肿瘤中均发挥作用^[22]。有研究^[23]表明: SEPT2过表达可显著促进胆道癌的生长, 并参与白血病的发病; 在乳腺癌中的功能研究中, SEPT2敲低对乳腺癌细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭具有几乎相同的抑制作用, 在相同细胞系中高表达SEPT2后, 可观察到迁移和侵袭的相反表现。提示SEPT2可能参与乳腺癌发生, 并可作为乳腺癌的治疗靶标。

综上所述, EIF4G1, CENPF可能是乳腺癌潜在的治疗靶向目标, SEPT2可能是潜在的预后指标。同时本研究也存在一些局限性, 未来仍需更多有关不同侵袭性乳腺癌细胞系和不同阶段表达的数据, 以证实研究结果, 为临床治疗提供参考。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- 叶新星, 康欣梅. 二代测序技术在乳腺癌分子生物学研究中的应用及进展[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2016, 35(5): 813-816.
YE Xinxing, KANG Xinmei. The application and progress of the two-generation sequencing technology in molecular biology research of breast cancer[J]. *Journal of Southeast University. Medical Science Edition*, 2016, 35(5): 813-816.
- 姚雨江, 谢妮. 结肠癌中奥沙利铂毒性和耐药性相关基因SNPs的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(6): 797-807.
YAO Yujiang, XIE Ni. Progress in study on genetic SNPs relating to toxicity and resistance of oxaliplatin in colon cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(6): 797-807.
- Kanehisa M, Araki M, Goto S, et al. KEGG for linking genomes to life and the environment[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36: D480-D484.
- Mao X, Cai T, Olyarchuk JG, et al. Automated genome annotation and pathway identification using the KEGG Orthology (KO) as a controlled vocabulary[J]. *Bioinformatics*, 2005, 21(19): 3787-3793.
- Young MD, Wakefield MJ, Smyth GK, et al. Gene ontology analysis for RNA-seq: accounting for selection bias[J]. *Genome Biol*, 2010, 11(2): R14.
- Lánczky A, Nagy Á, Bottai G, et al. miRpower: a web-tool to validate survival-associated miRNAs utilizing expression data from 2178 breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 160(3): 439-446.
- 马荣, 龚建平, 蒋小卫. 新一代测序技术在乳腺癌中的应用[J]. *医学分子生物学杂志*, 2015, 12(6): 361-364.
MA Rong, GONG Jianping, JIANG Xiaowei. Application of the next-generation sequencing in breast cancer[J]. *Journal of Medical Molecular Biology*, 2015, 12(6): 361-364.
- Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci[J]. *Nature*, 2007, 447(7148): 1087-1093.
- Hentze MW. eIF4G: a multipurpose ribosome adapter?[J]. *Science*, 1997, 275(5299): 500-501.
- Morley SJ, Curtis PS, Pain VM. eIF4G: translation's mystery factor begins to yield its secrets[J]. *RNA*, 1997, 3(10): 1085-1104.
- Prévôt D, Darlix JL, Ohlmann T. Conducting the initiation of protein synthesis: the role of eIF4G[J]. *Biol Cell*, 2003, 95(3/4): 141-156.
- Cromer A, Carles A, Millon R, et al. Identification of genes associated with tumorigenesis and metastatic potential of hypopharyngeal cancer by microarray analysis[J]. *Oncogene*, 2004, 23(14): 2484-2498.
- Silvera D, Arju R, Darvishian F, et al. Essential role for eIF4G1 overexpression in the pathogenesis of inflammatory breast cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(7): 903-908.
- Cao Y, Wei M, Li B, et al. Functional role of eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1 (EIF4G1) in NSCLC[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 24242-24251.
- Li L, Luo Q, Xie Z, et al. Characterization of the expression of the RNA binding protein eif4g1 and its clinicopathological correlation with serous ovarian cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163447.
- Liang S, Zhou Y, Chen Y, et al. Decreased expression of EIF4A1 after preoperative brachytherapy predicts better tumor-specific survival in cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5): 908-915.
- Aytes A, Mitrofanova A, Lefebvre C, et al. Cross-species regulatory network analysis identifies a synergistic interaction between FOXM1 and CENPF that drives prostate cancer malignancy[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 638-651.

19. Kim HE, Kim DG, Lee KJ, et al. Frequent amplification of CENPF, GMNN and CDK13 genes in hepatocellular carcinomas[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e43223.
20. O'Brien SL, Fagan A, Fox EJ, et al. CENP-F expression is associated with poor prognosis and chromosomal instability in patients with primary breast cancer[J]. Int J Cancer, 2007, 120(7): 1434-1443.
21. Weirich CS, Erzberger JP, Barral Y. The septin family of GTPases: architecture and dynamics[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9(6): 478-489.
22. Mostowy S, Cossart P. Septins: the fourth component of the cytoskeleton. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(3): 183-194.
23. Zhang N, Liu L, Fan N, et al. The requirement of SEPT2 and SEPT7 for migration and invasion in human breast cancer via MEK/ERK activation[J]. Oncotarget, 2016, 7(38): 61587-61600.

本文引用: 饶茜, 胡豪飞, 张丹, 贺喜, 邵玲, 谢妮. 乳腺癌预后相关基因标志物筛选[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(5): 947-955. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.007

Cite this article as: RAO Xi, HU Haofei, ZHANG Dan, HE Xi, SHAO Ling, XIE Ni. Screening of related genetic markers for breast cancer prognosis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(5): 947-955. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.05.007