[文章编号] 1003－4684(2026)02-0093-07

双硫仑逆转乳腺癌 *TRAIL* 耐药性的生物信息学分析

蔡 乐，刘 阅，孟庆奥，蔡嘉鹏，郭晓霞
（湖北工业大学生命科学与健康工程学院，湖北 武汉 430068）

[摘 要] 针对双硫仑(DS)可能增强肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(*TRAIL*)耐药乳腺癌对 *TRAIL* 的敏感性的问题。运用生物信息学方法筛选出 216 个 DS 逆转 MDA-MB-231 细胞 *TRAIL* 耐药的差异表达基因。通过构建 miRNA-mRNA 网络，发现 Let-7 家族的多个 miRNA 可同时调控 IL6、CASP3、TP53 和 MAPK8 等多个关键基因。这些 miRNA 可能是 DS 逆转 MDA-MB-231 细胞 *TRAIL* 耐药的关键调控因子。结果表明，DS 可能通过调节参与 *TRAIL* 耐药性的关键基因发挥作用，为其在联合治疗中的应用提供了理论依据。

[关键词] 双硫仑；乳腺癌；耐药性；肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体；基因调控网络；生物信息学
[中图分类号] R979.1 [文献标识码] A

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(*TRAIL*)可选择性诱导肿瘤细胞凋亡，因此被视为一种具有潜力的抗癌治疗剂[1-2]。然而，大多数肿瘤细胞本身对 *TRAIL* 具有抗性，或在经 *TRAIL* 多次治疗后会产生抗性[3]。这主要归因于细胞膜表面 *TRAIL* 受体表达下调，导致死亡诱导信号复合体形成减少，半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)活性受抑制[4-5]。尽管许多乳腺癌细胞系(如 MDA-MB-453 和 T-47D 细胞)[6]对 *TRAIL* 表现出抗性，但三阴性/基底样乳腺癌细胞 MDA-MB-231 对 *TRAIL* 敏感，会发生有效的细胞凋亡[7]。

研究表明：双硫仑(DS)在前列腺癌、乳腺癌等多种实体癌中展现出显著细胞毒性[8-9]，且与其他治疗手段联用时无额外毒副作用[10]。尤为关键的是，DS 可通过有效抑制癌症干细胞增殖，下调耐药转运体过表达等多种机制克服多药耐药问题[11]。将其与 *TRAIL* 联合使用，或可提高 *TRAIL* 耐药乳腺癌对 *TRAIL* 的敏感性，实现肿瘤细胞协同杀伤效果，但二者联用的系统性作用尚未明确。

本研究首次通过生物信息学方法，系统筛选乳腺癌 *TRAIL* 耐药差异表达基因(DEGs)，并解析其调控关系。在此基础上，深入探究 *TRAIL* 耐受型乳腺癌细胞与双硫仑 DS 的作用交叉靶点及其表达特征，以及这些基因的表达与乳腺癌患者预后生存的相关性，旨在阐明 DS 对抗 *TRAIL* 耐药乳腺癌的分子机制，为 *TRAIL* 耐受型乳腺癌患者应用 DS 开展联合化疗提供理论依据与治疗靶点。

1 方法

1.1 基因表达微阵列数据集分析

从 GEO 数据库[12]下载 GSE82047 数据集，作为 MDA-MB-231 细胞 *TRAIL* 耐受基因表达数据集，平台为 GPL6244[13]。该数据集包括 3 组 MDA-MB-231 未处理组(Untreated)、3 组 MDA-MB-231*TRAIL* 处理组(Treated with *TRAIL*)、3 组 MDA-MB-231 *TRAIL* 处理至耐药组(treated to resistance(TTR))和 3 组 MDA-MB-231 *TRAIL* 处理 TTR 组(TTR with *TRAIL*)。采用 R 软件的 Limma 包，筛选 *TRAIL* 耐受型 MDA-MB-231 细胞的差异表达基因(DEGs)，筛选标准为 $P<0.01$，$|\log_2 FC|>1$，通过 R 包 ggplot2 v3.5.1 进行火山图绘制，并对 GO 和 KEGG 富集分析结果进行可视化，富集分析筛选标准为 $P<0.05$。

1.2 *TRAIL* 耐药 DEGs 与癌基因集间关系分析

促癌基因和抑癌基因分别从癌基因数据库 OncoGene[14]和肿瘤抑制基因数据库 Tsgenes[15]获取。使用微生信平台绘制 Venn 图[16]。将 *TRAIL* 耐药 MDA-MB-231 细胞的上调 DEGs 与促癌基因集、下调 DEGs 与抑癌基因集分别做交集并绘制Venn 图。

1.3 乳腺癌 *TRAIL* 耐药 DEGs 与 DS 交叉靶点的

[收稿日期] 2024－07－15
[第一作者] 蔡 乐(2000－)，女，湖北荆州人，湖北工业大学硕士研究生，研究方向为药理学。
[通信作者] 郭晓霞(1980－)，女，山西朔州人，湖北工业大学副教授，研究方向为小分子化药设计、合成及药剂药理学。

获取

从 PubChem 数据库获取与 DS 相关的药理学作用靶点[17]。借助 UniProt 数据库[18]，以“智人”为特种筛选条件，将靶点基因转换为标准基因符号。使用微生信平台绘制 Venn 图[16]，筛选乳腺癌 *TRAIL* 耐药 DEGs 与 DS 相关靶点的交集。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建和枢纽基因(Hub 基因)的筛选

利用 STRING 11.5b 数据库构建 PPI 网络[19]。设定生物体为“智人”，以置信度≥0.7 作为最低筛选阈值。使用 Cytoscape 3.8.0 软件对筛选度值高于中位数的靶点进行可视化分析。此外，借助 CytoHubba 插件计算靶点间的相互作用系数得分，选取总评分排名前 10 的基因，将其鉴定为 PPI 网络中具有高连接性的 Hub 基因。

1.5 Hub 基因 miRNA-mRNA 网络的构建

使用 miRDB 数据库预测与 Hub 基因相关的 miRNA[20]。设定预测分数阈值>60 后，运用 Cytoscape 3.8.0 软件构建 miRNA-mRNA 网络。

1.6 Hub 基因的表达和预后生存分析

应用 UALCAN 数据库分析 Hub 基因在乳腺癌组织中的表达情况[21]。利用 Kaplan-Meier 绘图仪(基于 TCGA 和 GEO 数据库)分析 Hub 基因表达与乳腺癌患者总体生存期之间的相关性，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 双硫仑抗 *TRAIL* 耐药乳腺癌基因的筛选

通过分析 GSE82047 数据集中未处理组 MDA-MB-231 细胞与 *TRAIL* 耐药组 MDA-MB-231 细胞的基因表达谱，筛选出乳腺癌 *TRAIL* 耐药相关的差异表达基因(DEGs)。与未处理组相比，*TRAIL* 处理组有 2646 个上调 DEGs、968 个下调 DEGs(图 1A)；*TRAIL* 处理诱导的耐药组有 47 个上调 DEGs、72 个下调 DEGs(图 1B)；*TRAIL* 处理 *TRAIL* 耐药组有 83 个上调 DEGs、225 个下调 DEGs(图 1C)。综合上述结果，共获得乳腺癌 *TRAIL* 耐药相关的 2692 个上调 DEGs 与 1069 个下调 DEGs。将这些 DEGs 与 DS 的 937 个靶点进行交叉分析，得到 216 个 DS 抗 *TRAIL* 耐药乳腺癌 DEGs(图 1D)。此外，将 GSE82047 中的 DEGs 与癌基因进行交叉分析：乳腺癌 *TRAIL* 耐药相关 DEGs 中包含 92 个促癌基因(图 1E)和 89 个抑癌基因(图 1F)。进一步将 DS 抗 *TRAIL* 耐药乳腺癌相关 DEGs 与已知癌基因做交集，得到与 DS 抗 *TRAIL* 耐药乳腺癌有关的 10 个促癌基因(图 1G)和 11 个抑癌基因(图 1H)。上述结果明确了 DS 抗乳腺癌 *TRAIL* 耐药的核心差异基因集，及其中的促癌基因和抑癌基因。

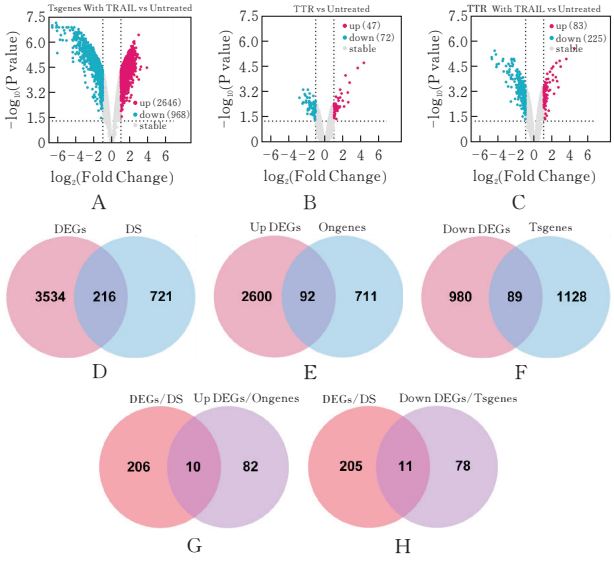


图 1 DS 抗 *TRAIL* 耐药乳腺癌相关基因的筛选

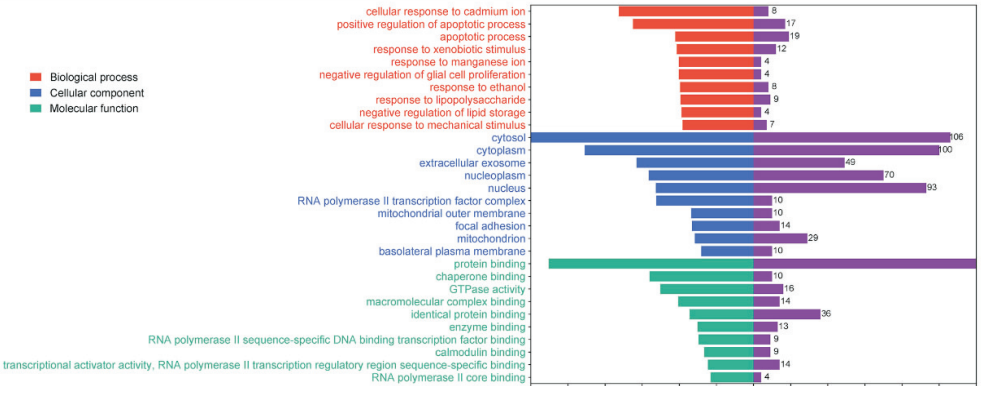
(A)与未处理组(Untreated)相比，*TRAIL* 处理组(Treated with *TRAIL*)的基因表达火山图；(B)*TRAIL* 处理诱导耐药组(TTR)的基因表达火山图；(C)*TRAIL* 处理 TTR 组(TTR treated with *TRAIL*)的基因表达火山图；(D)GSE82047 数据集中 MDA-MB-231 细胞 *TRAIL* 耐药相关 DEGs 与 DS 作用靶点的 Venn 图；(E)GSE82047 数据集中 MDA-MB-231 细胞 *TRAIL* 耐药相关上调 DEGs 与促癌基因的 Venn 图；(F)MDA-MB-231 细胞 *TRAIL* 耐药下调 DEGs 与抑癌基因的 Venn 图；(G)Venn 图展示(D)与(E)的交集，筛选出 DS 抗 *TRAIL* 耐药相关促癌基因；(H)Venn 图展示(D)与(F)的交集，筛选出 DS 抗 *TRAIL* 耐药相关抑癌基因

2.2 GO 和 KEGG 富集分析

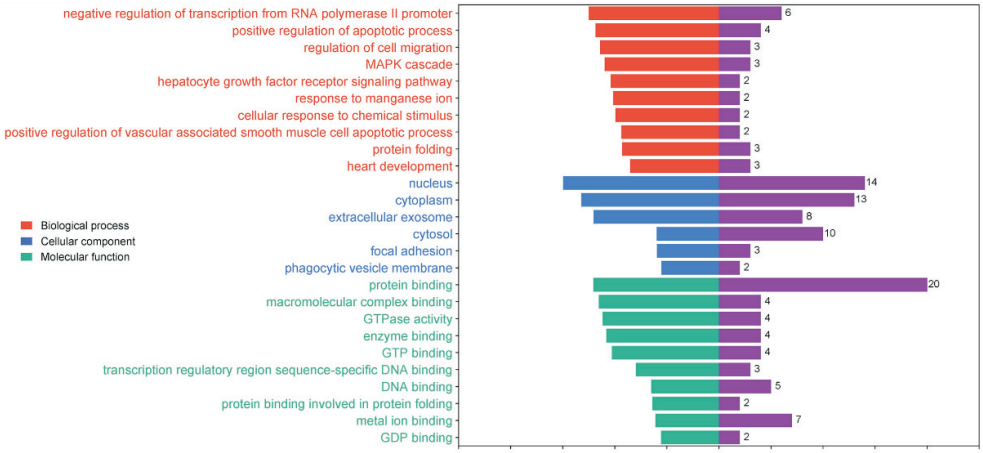
对 216 个 DS 抗 *TRAIL* 耐药 DEGs 及 21 个 DS 相关 *TRAIL* 耐药癌基因(含促癌、抑癌基因)进行 GO 富集分析。生物过程(BP)中，前者富集于细胞对镉/锰离子的反应、细胞凋亡正调控、异生物刺激反应等(图 2a)；后者显著富集于细胞凋亡正调控、细胞迁移调控、*MAPK* 信号通路等(图 2b)。细胞组分(CC)中，前者集中于细胞质、细胞外泌体、核质、细胞核等(图 2a)；后者富集于细胞核、细胞质、细胞外泌体等(图 2b)。分子功能(MF)中，前者集中于蛋白结合、伴侣结合、GTP 酶活性等(图 2a)；后者富集于蛋白结合、大分子复合物结合、GTP 酶活性等(图 2b)。

KEGG 通路分析显示，216 个 DS 抗 *TRAIL* 耐药 DEGs 主要富集于脂质与动脉粥样硬化、细胞凋亡、*IL*-17 信号通路、*MAPK* 信号通路等通路(图 3a)；21 个 DS 相关 *TRAIL* 耐药癌基因显著富集于吞噬细胞相关通路、肾细胞癌相关通路、*MAPK* 信号通路等通路(图 3b)。GO 与 KEGG 富集分析表

明，DS 抗 *TRAIL* 耐药相关 DEGs 及核心癌基因主要参与细胞凋亡、信号传导、细胞迁移等生物学过程，且富集于 *MAPK* 信号通路等与肿瘤耐药密切相关的通路，为揭示 DS 抗乳腺癌 *TRAIL* 耐药的分子机制提供了重要线索。

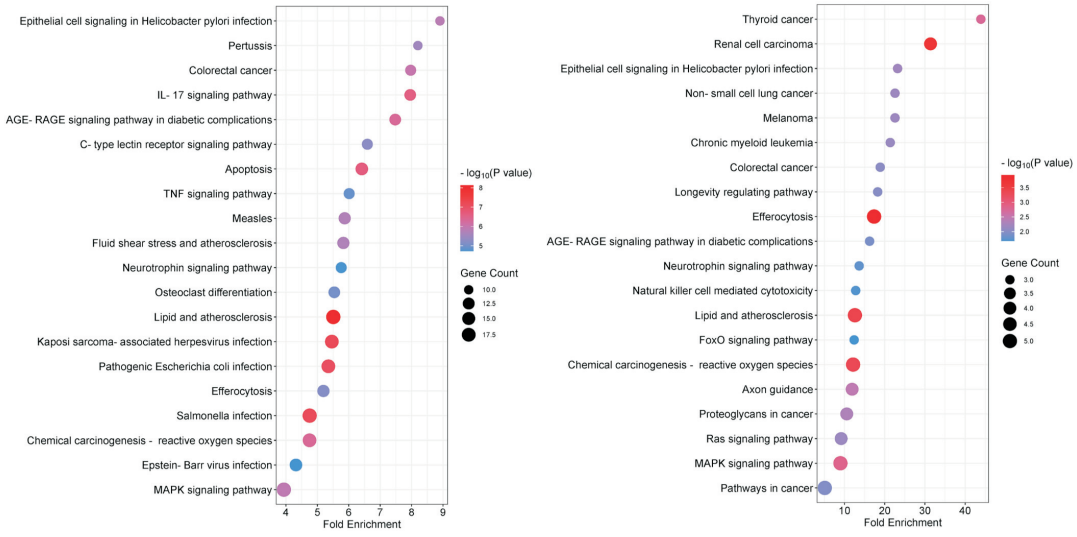


(a)216 个 DS 抗 *TRAIL* 耐药相关 DEGs 的 GO 分析条形图



(b)21 个 DS 相关 *TRAIL* 耐药癌基因(含促癌、抑癌基因)的 GO 分析条形图

图 2　GO 分析



(a) 216个DS抗*TRAIL*耐药相关DEGs的KEGG富集气泡图

(b) 21个DS相关*TRAIL*耐药癌基因(含促癌、抑癌基因)的KEGG富集气泡图

图 3　KEGG 分析

2.3　PPI 网络图构建和 Hub 基因筛选

使用 STRING 数据库构建 PPI 网络，对 DS 抗 *TRAIL* 耐药相关 DEGs 之间的相互作用构建网络图(图 4)。借助 Cytoscape 3.8.0 软件及 CytoHubba 插件，计算各靶点间的相互作用系数得分。结果显示，枢纽得分较高的基因与其他基因的关联更为紧

密(图 5a 中以深色标注)。最终通过最大团中心性(MCC)算法筛选出总评分排名前 10 的 Hub 基因(图 5b)，即 *JUN*、*IL6*、*FOS*、*CASP3*、*IL1B*、*NFKBIA*、*TP53*、*NFKB1*、*MAPK8* 和 *PTGS2*。

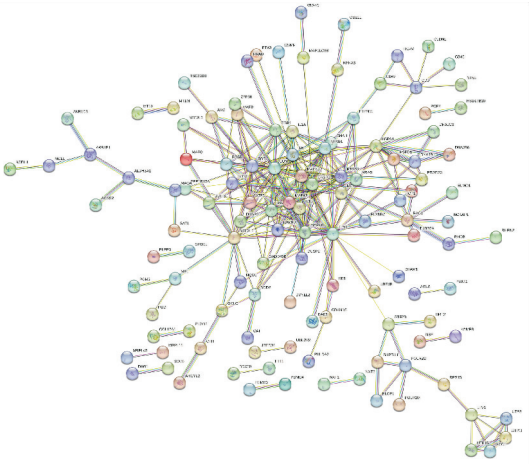
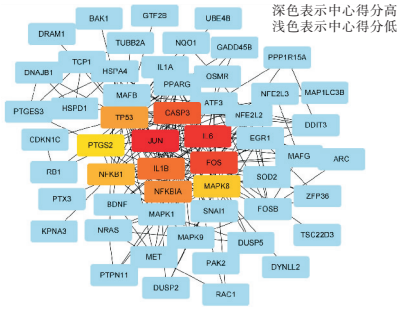
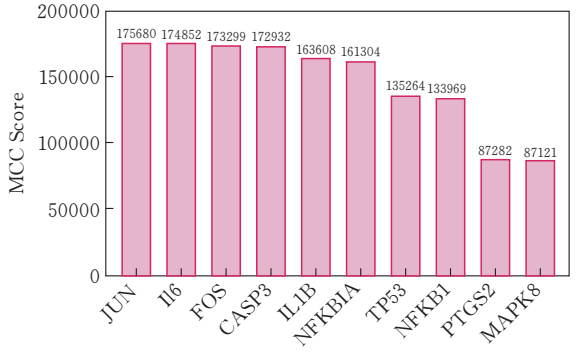


图 4　STRING 数据库中 216 个 DS 抗 *TRAIL* 耐药 DEGs 的 PPI 网络



(a)216 个 DS 抗 *TRAIL* 耐药 DEGs 的 PPI 网络图



(b)前 10Hub 基因 MCC 评分柱状图

图 5　Cytoscape 构建 Hub 基因 PPI 网络

2.4　Hub 基因 miRNA-mRNA 网络构建

运用 miRDB 数据库预测与 Hub 基因相关的 miRNA，并借助 Cytoscape 3.8.0 软件构建 miRNA-mRNA 调控网络(图 6)。结果显示，这些 Hub 基因受到多个 Let-7 家族成员的调控，具体包括 hsa-let-7a-5p、hsa-let-7b-5p、hsa-let-7c-5p、hsa-let-7e-5p、hsa-let-7f-5p、hsa-let-7i-5p 和 hsa-miR-98-5p。上述 Let-7 家族成员可同时对 *IL6*、*CASP3*、*TP53*、*MAPK8* 基因进行调控，表明它们可能是参与该调控过程的关键 miRNA。

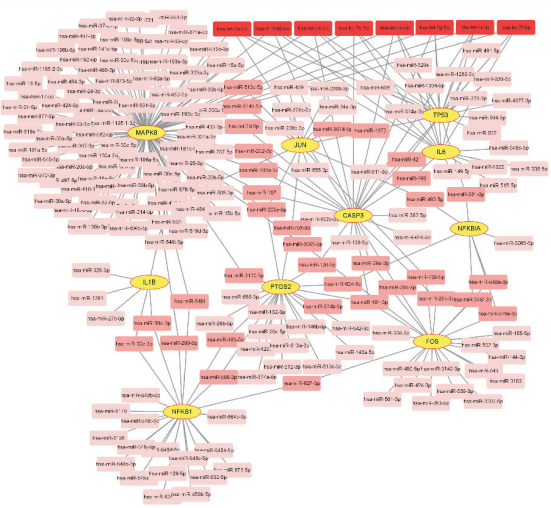


图 6　Hub 基因 miRNA-mRNA 网络的构建

2.5　Hub 基因的表达和预后分析

2.5.1　UALCAN 数据库中 Hub 基因在乳腺癌组织中的表达　通过 UALCAN 数据库发现，前 10 个 Hub 基因在乳腺癌组织和正常乳腺组织中的表达量差异均具有统计学意义($P<0.01$)，具体情况如图 7A-J 所示。与正常组织相比，在乳腺癌组织中表达上调的基因有 *CASP3*、*TP53*；表达下调的基因有 *JUN*、*IL6*、*FOS*、*IL1B*、*NFKBIA*、*NFKB1*、*MAPK8* 和 *PTGS2*。这些 Hub 基因在乳腺癌组织和正常乳腺组织中的表达热图见图 7K。

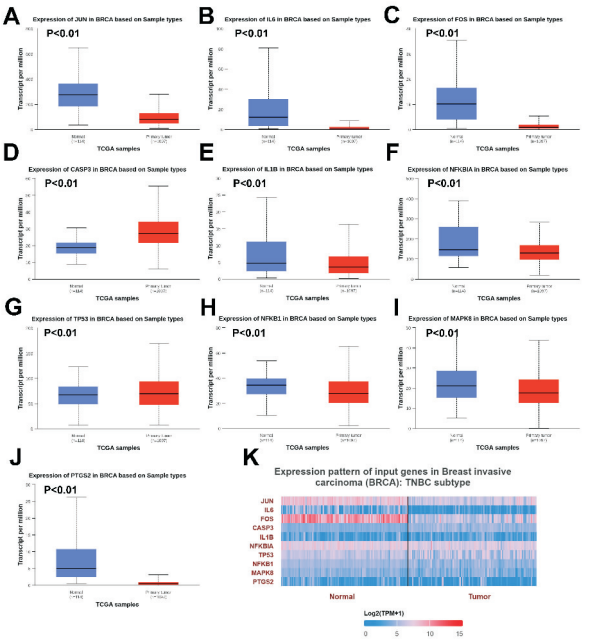


图 7　UALCAN 数据库中 Hub 基因在乳腺癌组织和正常乳腺组织中的表达

(A-J) *JUN*、*IL6*、*FOS*、*CASP3*、*IL1B*、*NFKBIA*、*TP53*、*NFKB1*、*MAPK8* 和 *PTGS2* 基因在乳腺癌组织和正常乳腺组织中的表达(独立样本 t 检验，$P<0.01$，差异具有统计学显著性)；(K)Hub 基因在乳腺癌组织和正常乳腺组织中的表达热图

因此，基于 UALCAN 数据库的分析结果，前 10 个 Hub 基因中，显著下调的基因（按表达量中位数差值从大到小排序）依次为 *FOS*、*JUN*、*NFKBIA*、*IL6*、*PTGS2*、*MAPK8*、*NFKB1*、*IL1B*；显著上调的基因为 *CASP3*、*TP53*。

2.5.2　Kaplan-Meier Plotter 数据库中 Hub 基因对乳腺癌患者预后的影响　使用 Kaplan-Meier Plotter 数据库挖掘分析 Hub 基因与乳腺癌患者预后生存的关系。在 1880 例乳腺癌患者样本中，*FOS*、*IL1B*、*NFKBIA*、*TP53*、*NFKB1*、*MAPK8* 及 *PTGS2* 的表达与乳腺癌患者的总体生存期（OS）均存在显著相关性（$P<0.05$），高表达组的乳腺癌患者生存率均优于低表达组（图 8C，F）。而 *JUN*、*IL6* 及 *CASP3* 的表达与乳腺癌患者的总体生存期无显著相关性（图 8A，B，D）。此外，风险比（HR）也是需重点关注的指标。以 *FOS* 基因为例，其 HR＝0.66（95％置信区间），这表明与 *FOS* 低表达组相比，*FOS* 高表达可使乳腺癌患者的死亡风险降低 34％，提示 *FOS* 高表达与乳腺癌患者较好的生存预后相关（图 8C）。同理，*IL1B*、*NFKBIA*、*TP53*、*NFKB1*、*MAPK8* 及 *PTGS2* 的高表达，分别可使乳腺癌患者的死亡风险降低 25％、23％、25％、37％、46％及 24％（图 8F-J）。上述结果说明，*FOS*、*IL1B*、*NFKBIA*、*TP53*、*NFKB1*、*MAPK8* 及 *PTGS2* 的高表达有利于乳腺癌患者的生存。

3　讨论

本研究通过生物信息学方法筛选，得到 DS 逆转 *TRAIL* 耐药 MDA-MB-231 细胞中的 216 个交叉基因，并进一步识别出包括 *JUN*、*IL6*、*FOS*、*CASP3*、*TP53*、*MAPK8* 等在内的 10 个 Hub 基因。这些基因在肿瘤发生、凋亡调控、炎症反应及信号转导中发挥关键作用。*TP53* 作为经典抑癌基因，其突变或失活与多种肿瘤的耐药性增强密切相关[22]。*CASP3* 是凋亡执行的关键蛋白酶，其表达上调提示乳腺癌细胞凋亡通路可能被激活[23]。*MAPK8* 与 *FOS*、*JUN* 等共同构成 AP-1 转录复合物，参与细胞应激反应、增殖与凋亡的调控[23]。本研究发现，在乳腺癌组织中，*CASP3* 与 *TP53* 表达显著上调，而 *FOS*、*JUN*、*MAPK8* 等基因表达显著下调，这提示在 *TRAIL* 耐药背景下，乳腺癌细胞中这些基因的表达模式可能发生重编程，从而影响细胞对凋亡诱导信号的响应能力。

miRNA-mRNA 调控网络揭示，Let-7 家族多个成员（如 let-7a-5p、let-7b-5p 等）可同时靶向调控 *IL6*、*CASP3*、*TP53* 和 MAPK8 等多个 Hub 基因。

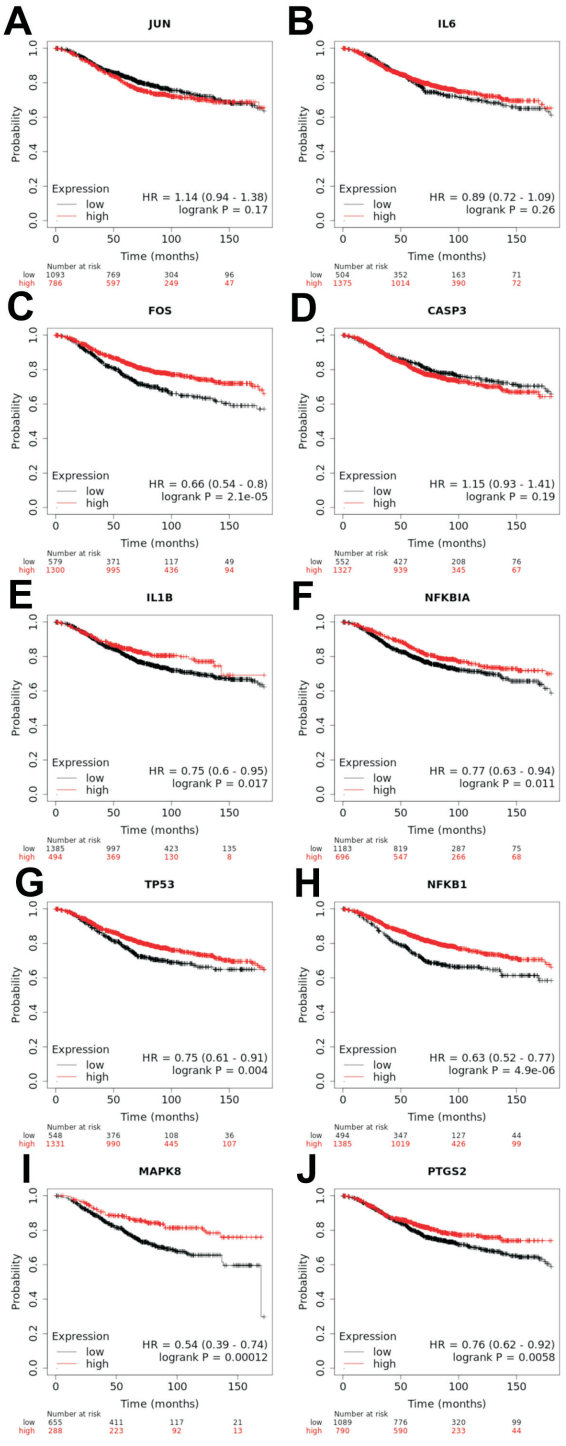


图 8　Hub 基因表达对乳腺癌患者预后的影响

（A-J）*JUN*、*IL6*、*FOS*、*CASP3*、*IL1B*、*NFKBIA*、*TP53*、*NFKB1*、*MAPK8* 和 *PTGS2* 基因在乳腺癌患者中的生存曲线（Kaplan-Meier 分析，Log-rank 检验，$P<0.05$，差异具有统计学显著性）

Let-7 家族 miRNA 可通过抑制癌基因表达、调控细胞周期及凋亡过程参与肿瘤抑制[24-25]。重要的是，已有研究证实 Let-7 家族 miRNA 可通过抑制上皮间充质转化等途径，在多种肿瘤模型中显著逆转肿瘤细胞对顺铂、吉西他滨和厄洛替尼等化疗药物的耐受性[26-28]。因此推测，Let-7 可能通过同时下调

IL6、*MAPK8* 等促存活/抗凋亡信号分子的表达，并调控 *CASP3*、*TP53* 等凋亡相关基因的表达，在逆转 *TRAIL* 耐药过程中发挥协同调控作用。

MAPK 通路是调控细胞生长与耐药性形成的关键通路，其异常活化与 *TRAIL* 耐药密切相关[4,29]。已有研究报道，DS 可通过抑制 *NF-κB*、诱导活性氧产生等方式，增强肿瘤细胞对凋亡诱导剂的敏感性[11]。本研究从生物信息学角度推测，DS 可能通过干预 MAPK 等信号通路，调控上述 Hub 基因及其相关的 Let-7miRNA 网络，从而恢复 *TRAIL* 诱导的凋亡信号传导功能。该发现为阐释 DS 与 *TRAIL* 联用的协同增效机制提供了新的研究线索。

然而，本研究也存在一定局限性。首先，本研究分析基于公共数据库的转录组数据，所得结论为预测性，亟需后续通过体外及体内模型进行验证；其次，本研究仅聚焦于 MDA-MB-231 这一三阴性乳腺癌细胞系，未考虑乳腺癌不同分子亚型间存在的显著异质性，不同亚型乳腺癌的 *TRAIL* 耐药机制及 DS 作用靶点可能存在差异；此外，DS 在体内代谢复杂，其活性代谢物的作用靶点与机制可能更为多元，单纯的基因靶点预测未能完全反映 DS 在复杂的药理学效应及潜在的毒理学特征。

4 结束语

本研究首次运用生物信息学方法，系统预测了 DS 作用于 *TRAIL* 耐药乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的潜在作用靶点与调控网络。研究发现，Let-7 家族 miRNA 可能通过协同调控多个 Hub 基因，在 DS 逆转 *TRAIL* 耐药过程中发挥重要作用。这些结果为深入理解 DS 与 *TRAIL* 联合治疗 *TRAIL* 耐药乳腺癌的分子机制提供了新的理论依据和潜在干预靶点。未来研究需在实验层面验证上述预测靶点与通路的可靠性，并进一步探索 DS 在不同乳腺癌亚型中的疗效差异及体内作用的复杂性，以推动其向临床联合治疗策略转化。

[参 考 文 献]

[1] BYEON H J, CHOI S H, CHOI J S, et al. Four-arm PEG cross-linked hyaluronic acid hydrogels containing PEGylated apoptotic *TRAIL* protein for treating pancreatic cancer [J]. Acta biomaterialia, 2014, 10(01): 142-150.

[2] DE MIGUEL D, LEMKE J, ANEL A, et al. Onto better *TRAIL*s for cancer treatment [J]. Cell death and differentiation, 2016, 23(05): 733-747.

[3] DYER M J, MACFARLANE M, COHEN G M. Barriers to effective *TRAIL*-targeted therapy of malignancy [J]. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007, 25(28): 4505-4506.

[4] ASHKENAZI A, PAI R C, FONG S, et al. Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand [J]. The Journal of clinical investigation, 1999, 104(02): 155-162.

[5] MONTINARO A, WALCZAK H. Harnessing *TRAIL*-induced cell death for cancer therapy: a long walk with thrilling discoveries [J]. Cell death and differentiation, 2023, 30(02): 237-249.

[6] NIMMANAPALLI R, PERKINS C L, ORLANDO M, et al. Pretreatment with paclitaxel enhances apo-2 ligand/tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis of prostate cancer cells by inducing death receptors 4 and 5 protein levels [J]. Cancer research, 2001, 61(02): 759-763.

[7] THAPA B, KC R, BAHNIUK M, et al. Breathing New Life into *TRAIL* for Breast Cancer Therapy: Co-Delivery of p*TRAIL* and Complementary siRNAs Using Lipopolymers [J]. Human gene therapy, 2019, 30(12): 1531-1546.

[8] GUO X, XU B, PANDEY S, et al. Disulfiram/copper complex inhibiting NFkappaB activity and potentiating cytotoxic effect of gemcitabine on colon and breast cancer cell lines [J]. Cancer letters, 2010, 290(01): 104-113.

[9] XIA Y, SUN M, HUANG H, et al. Drug repurposing for cancer therapy [J]. Signal transduction and targeted therapy, 2024, 9(01): 92.

[10] MOHAMMAD I S, HE W, YIN L. A Smart Paclitaxel-Disulfiram Nanococrystals for Efficient MDR Reversal and Enhanced Apoptosis [J]. Pharmaceutical research, 2018, 35(04): 77.

[11] MOHAMMAD I S, TENG C, CHAURASIYA B, et al. Drug-delivering-drug approach-based codelivery of paclitaxel and disulfiram for treating multidrug-resistant cancer [J]. International journal of pharmaceutics, 2019, 557: 304-313.

[12] BARRETT T, WILHITE S E, LEDOUX P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets-update [J]. Nucleic acids research, 2013, 41(Database issue): D991-995.

[13] DIMBERG L Y, TOWERS C G, BEHBAKHT K, et al. A Genome-Wide Loss-of-Function Screen Identifies SLC26A2 as a Novel Mediator of *TRAIL* Resistance [J]. Molecular cancer research : MCR, 2017, 15(4): 382-394.

[14] LIU Y, SUN J, ZHAO M. ONGene: A literature-based database for human oncogenes [J]. Journal of genetics and genomics = Yi chuan xue bao, 2017, 44

(02)：119-121.
[15] ZHAO M，SUN J，ZHAO Z. TSGene：a web resource for tumor suppressor genes [J]. Nucleic acids research，2013，41(Database issue)：D970-976.
[16] BARDOU P，MARIETTE J，ESCUDIé F，et al. jvenn：an interactive Venn diagram viewer [J]. BMC bioinformatics，2014，15(01)：293.
[17] KIM S，CHEN J，CHENG T，et al. PubChem 2023 update [J]. Nucleic acids research，2023，51(D1)：D1373-1380.
[18] COUDERT E，GEHANT S，DE CASTRO E，et al. Annotation of biologically relevant ligands in UniProtKB using ChEBI [J]. Bioinformatics (Oxford，England)，2023，39(01)：btac793.
[19] SZKLARCZYK D，KIRSCH R，KOUTROULI M，et al. The STRING database in 2023：protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest [J]. Nucleic acids research，2023，51(D1)：D638-646.
[20] WONG N，WANG X. miRDB：an online resource for microRNA target prediction and functional annotations [J]. Nucleic acids research，2015，43(Database issue)：D146-152.
[21] CHANDRASHEKAR D S，KARTHIKEYAN S K，KORLA P K，et al. UALCAN：An update to the integrated cancer data analysis platform [J]. Neoplasia (New York，NY)，2022，25：18-27.
[22] HOBOR S，AL BAKIR M，HILEY C T，et al. Mixed responses to targeted therapy driven by chromosomal instability through p53 dysfunction and genome doubling [J]. Nature communications，2024，15(01)：4871.
[23] D'AMELIO M，CAVALLUCCI V，CECCONI F. Neuronal caspase-3 signaling：not only cell death [J]. Cell death and differentiation，2010，17(07)：1104-1114.
[24] PETER M E. Let-7 and miR-200 microRNAs：guardians against pluripotency and cancer progression [J]. Cell cycle (Georgetown，Tex)，2009，8(6)：843-852.
[25] CHEN C Y，CHOONG O K，LIU L W，et al. MicroRNA let-7-TGFBR3 signalling regulates cardiomyocyte apoptosis after infarction [J]. EBioMedicine，2019，46：236-247.
[26] KINOSE Y，SAWADA K，NAKAMURA K，et al. The role of microRNAs in ovarian cancer [J]. BioMed research international，2014，2014：249393.
[27] MA Y，SHEN N，WICHA M S，et al. The Roles of the Let-7 Family of MicroRNAs in the Regulation of Cancer Stemness [J]. Cells，2021，10(09)：2415.
[28] BIAMONTE F，SANTAMARIA G，SACCO A，et al. MicroRNA let-7g acts as tumor suppressor and predictive biomarker for chemoresistance in human epithelial ovarian cancer [J]. Scientific reports，2019，9(01)：5668.
[29] ABDOLLAHI T，ROBERTSON N M，ABDOLLAHI A，et al. Inhibition of *TRAIL*-induced apoptosis by IL-8 is mediated by the p38-MAPK pathway in OVCAR3 cells [J]. Apoptosis：an international journal on programmed cell death，2005，10(06)：1383-1393.

Bioinformatics Analysis of Disulfiram Reversing *TRAIL* Resistance in Breast Cancer

CAI Le，LIU Yue，MENG Qingao，CAI Jiapeng，GUO Xiaoxia
(*School of Life and Health Sciences*，*Hubei Univ. of Tech.*，*Wuhan* 430038，*China*)

Abstract：Disulfiram (DS) may enhance the sensitivity of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (*TRAIL*)-resistant breast cancer to *TRAIL*. This study utilized bioinformatic methods to identify 216 differentially expressed genes that DS reverses *TRAIL* resistance in MDA-MB-231 cells. By constructing a miRNA-mRNA network，it was discovered that multiple miRNAs in the Let-7 family simultaneously regulate *IL6*，*CASP3*，*TP53*，and *MAPK8*. These miRNAs may serve as key regulatory factors for DS reversing *TRAIL* resistance in MDA-MB-231 cells. This study demonstrated that DS may modulate critical genes involved in *TRAIL* resistance，providing a theoretical basis for its application in combination therapy.

Keywords：disulfiram；breast cancer；drug resistance；tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand；bioinformatics

[责任编校：张　众]