

Progress in miRNA in the Treatment and Prognosis of Non-small Cell Lung Cancer

Lingwei Meng Siyu Tian Jie Li

Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan, 471000, China

Abstract

Lung cancer is one of the most common cancer types in the world. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer, and it is often advanced, diagnosed late, and the treatment effect is not ideal, which is the most difficult problem in NSCLC. Although the current methods used to treat NSCLC are mainly surgery, chemoradiotherapy and biological immunotherapy, the overall treatment effect is not obvious and the mortality rate is high. As a molecule, short microRNA (miRNA) has received wide attention in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). The miRNA regulates gene expression by binding to the target genes, and is involved in various cellular processes, such as cell proliferation, apoptosis, invasion, and metastasis. The miRNA can be studied as a target or as a therapeutic agent. First, the abnormal expression of miRNA is closely related to the occurrence and development of NSCLC. Secondly, the proliferation and invasion ability of NSCLC cells can be inhibited by intervening in miRNA expression. Understanding the specific targets of miRNA in NSCLC could facilitate the development of therapies targeting these miRNA that prolong the life of patients.

Keywords

non-small-cell lung cancer; lung cancer; tiny RNA

miRNA 在非小细胞肺癌治疗和预后的研究进展

孟令伟 田思雨 李杰

河南科技大学, 中国·河南 洛阳 471000

摘要

肺癌是全世界最高发的癌症类型之一, 非小细胞肺癌 (NSCLC) 是肺癌中最常见的一类, 且发觉时常为晚期, 诊断较晚, 治疗效果不理想, 是目前NSCLC最棘手的问题。尽管目前用于治疗NSCLC的方法主要是手术、放化疗以及生物免疫治疗, 但总体治疗效果不明显, 死亡率高。microRNA (miRNA) 作为一类短链非编码RNA分子, 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 治疗研究中受到广泛关注。miRNA通过与靶基因的结合调控基因表达, 参与多种细胞过程, 如细胞增殖、凋亡、侵袭和转移等。miRNA可以作为靶点或治疗剂进行研究。首先, miRNA的表达异常与NSCLC发生、发展密切相关。其次, 可以通过干预miRNA表达来抑制NSCLC细胞的增殖和侵袭能力。了解miRNA在NSCLC中的特定靶点, 有助于发展针对这些miRNA的治疗方法, 延长病人的生命。

关键词

非小细胞肺癌; 肺癌; 微小RNA

1 引言

近年来, 肺癌的发病率和死亡率仍然居高不下, 并呈继续增长的趋势, 而且在相当长的一段时间内将仍然是导致人类因癌症死亡的首要疾病。非小细胞肺癌 (NSCLC) 是肺癌的主要类型, 确诊后一般为晚期, 且具有早期确诊率低、治疗效果差、治疗后易复发、预后不良等特征。常见的治疗方案包括靶向治疗, 免疫治疗等。microRNA (miRNA) 是一类长度为 20~24 核苷酸的小分子, 能在转录后水平抑制蛋白的翻译而调控靶向基因的表达。近年来, 大量研究表明

miRNA 在癌症的发生发展、转移及复发中具有重要的作用。在 NSCLC 的治疗中, miRNA 的功能研究进展主要体现在治疗以及预后方面, 论文现将 miRNA 在肺小细胞肺癌治疗和预后中的最新应用进展综述如下。

2 miRNA 在非小细胞肺癌治疗中的作用

近年来, 对于 miRNA 生物途径功能机制在非小细胞肺癌治疗中的作用有了很大进展, 除单个 miRNA 发挥作用外, 其也可通过调节信号通路来影响非小细胞肺癌的治疗效果, 并且发现一些潜在治疗 NSCLC 的方案也通过 miRNA 的作用。

研究人员已经发现了几个与 NSCLC 治疗相关的 miRNA。例如, miR-34 家族被认为是肿瘤抑制基因, 其表

【作者简介】孟令伟 (2002-), 男, 中国山西太原人, 在读本科生, 从事肺癌及肿瘤治疗研究。

达下调与非小细胞肺癌的发展和预后不良相关。miR-34的活化可以抑制肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭，从而阻止肿瘤的发展。研究表明，miR-34b-3p可能通过靶向CDK4在NSCLC中发挥肿瘤抑制作用，因此，miR-34b-3p可能作为NSCLC诊断和治疗的生物标志物。研究显示，miR-21在非小细胞肺癌中被发现过度表达，与肿瘤细胞的增殖、转移和耐药有关。通过抑制miR-21的表达，可以减少肿瘤细胞的侵袭和转移能力，提高治疗效果。hsa-miR-21、hsa-miR-141、hsa-miR-200b、hsa-miR-30a、hsa-micro-30d和hsa-micro-145的鉴定为理解NSCLC的发展提供了新的理论基础，在非小细胞肺癌进展中可能具有抑癌作用。而miR-598则通过负调控Derlin-1 (DERL1)和上皮间充质转换(EMT)抑制非小细胞肺癌的侵袭和迁移。在肺癌进展过程中，miR-7被证实可以抑制肺癌增殖信号，并下调EGFR信号级联中多个促肿瘤转移分子表达，从而有望用于NSCLC的转移控制。一项研究发现，肺癌细胞TLR9信号活化伴随miR-7的下调表达，而过表达miR-7可抑制TLR9介导的肺癌细胞增殖和转移潜能。此外，某研究团队发现了一种名为miR-4732-3p的miRNA，它具有抑制肺癌进展的作用。该研究发现，hnRNPK可以将miR-4732-3p排序到岩藻糖基化外泌体中，从而避免其抑制肺癌进展。这一发现为非小细胞肺癌提供了一个有前景的生物标志物，并为治疗开辟了一条新的途径。

除了单个miRNA的作用外，研究人员还发现miRNA可以通过调节多个信号通路来影响肿瘤细胞的生物学行为。例如，INC01296携带miR-598，起到微小RNA“海绵”的作用。此外，miR-598靶向Twist1的3'-UTR。转录因子Twist1可以与INC01296的启动子结合并激活其转录水平。INC01296/miR-598/Twist1构成了促进NSCLC肿瘤发生的正反馈回路，提供了一种新的见解和有价值的治疗策略。一项研究揭示，M2 TAMs分泌外泌体miR-155和miR-196a-5p来促进NSCLC转移。NSCLC和巨噬细胞之间的这种动态和相互串扰创新性地为NSCLC的诊断和治疗提供了潜在的机会。miR-486-5p在大多数人类NSCLC组织样本和细胞系中下调。进一步的研究证实，它通过靶向核糖体蛋白S6激酶A1 (RPS6KA1, RSK)和核糖体蛋白S6蛋白激酶B1 (RPS6KB1, p70S6K)抑制mTOR途径来抑制NSCLC，这是mTOR信号传导的关键成分。此外，miR-486-5p通过抑制上皮-间充质转化(EMT)阻碍体内肿瘤生长并抑制肿瘤转移。总之，研究验证了miR-486-5p在NSCLC中的作用，其在NSCLC不同阶段和形态中的表达模式使其成为早期诊断该疾病的有前途的生物标志物。

此外，间充质干细胞作为非小细胞肺癌治疗的一种潜在方案，很多研究显示，间充质干细胞发挥治疗作用也是通过microRNA。有研究显示，BMSC-exo-miR-30b-5p可以通过靶向EZH2/PI3K/AKT轴促进裸鼠NSCLC细胞凋亡并

阻止肿瘤发生并调节NSCLC的进展。在另一项研究中发现MSCs衍生的EVs可以将miR-598递送到NSCLC细胞中，其中miR-598特异性靶向并与THBS2的mRNA结合以抑制其翻译过程。通过抑制THBS2对NSCLC细胞增殖、迁移和侵袭的促进作用，EV治疗减少了NSCLC的进展。根据一项研究显示，miR-204在MSCs衍生的外泌体中的过表达抑制了KLF7的表达和AKT/HIF-1 α 通路的活性，导致细胞迁移、侵袭和EMT受损，证实了MSCs的外泌体miR-204通过KLF7/AKT/HIF-1 α 轴具有抗NSCLC的抗癌特性。miR-449a和miR-16在NSCLC中受lncRNA XIST的调节，这些miRNA有许多共同的靶点，实验证据表明它们协同调节NSCLC的细胞命运调节。而miR-449a通过靶向HDAC1、c-Myc和lncRNA XIST来调节miR-16和p21的活性。lncRNA-XIST是非小细胞肺癌肿瘤生长和侵袭性增殖中药物开发的一个有吸引力的靶点，并且可以通过肿瘤抑制miRNA获得有希望的结果。

3 miRNA在非小细胞肺癌预后中的作用

目前，非小细胞肺癌的患病率和死亡率依然很高，寻找判断非小细胞肺癌预后的生物标志物至关重要。诸多研究表明，miRNA与非小细胞肺癌的预后有关，其可作为肺癌治疗预后判断的有效指标。

miR-126经研究可作为非小细胞肺癌的一种预后标志物，能经stat3调节癌细胞的增殖，表达水平过低会增强癌细胞的迁移和侵袭能力。孙林等人通过使用Newcastle-Ottawa Scale (NOS)来评价预后价值研究的方法质量，认为miR-126高水平表达是非小细胞肺癌患者整体生存的一个有利因素，日后若通过靶向治疗预计将取得好的效果。miR-148可经CEA信号通路调节非小细胞肺癌的癌细胞增殖和迁移，经过Arif R HANAFI等人的队列回顾性研究表明其高表达与较好的生存率有关。miR-34可通过多种信号通路抑制肿瘤的功能。同样经Arif R HANAFI等人的研究表明miR-34的高表达与好的生存率结果相关，通过表现状态评分预测了非小细胞肺癌病人的存活率。经具体研究发现miR-34家族由a、b、c三个加工过的miRNA组成，其中b和c在抑制肿瘤细胞增殖、迁移等方面比a的作用更大，三者通过各自的传导通路来共同起到抑制肿瘤的作用。miR-199a-5p对非小细胞肺癌侵袭性的机制尚不明确，但已有研究证明miR-199a-5p可调节下游的DUSP14(一种双特异性磷酸酶)的量来实现抑制的作用。DUSP14在非小细胞肺癌上受到来自miR-199a-5p的负向调控，故使体内miR-199a-5p高表达是阻止非小细胞肺癌进展的一种潜在的方法。血清外体miR-4497是独立在肿瘤抑制因子，具有良好的临床价值。Zheng等人研究发现miR-4497与肿瘤恶性程度呈负相关，且通过对非小细胞肺癌患者的随访并对无病生存期和总生存期等相关数据应用Kaplan-Meier生存分析发现miR-

4497 是非小细胞肺癌患者保护性的预后因素,目前还需要进一步研究 miR-4497 的机制以获得更好的临床用途。miR-29 影响多种实体瘤基因表达活性,可降低非小细胞肺癌细胞中某一蛋白信号通路的活性,miR-16 能诱导癌细胞凋亡,miR-144 调节多种关键细胞蛋白和癌基因的表达而发挥肿瘤抑制因子的作用。Matthias 等人从放疗的角度分析了这三种 miRNA 的作用,应用 Kaplan-meier 分析发现在放疗结束时这三种 miRNA 低水平表达的病人的 OS 降低明显,同时单变量和多变量 COX 分析均表明这三种 miRNA 在放疗结束时血浆水平低会给非小细胞肺癌患者表现出升高的死亡风险,表明使用这些 miRNA 的模拟物可能是一种新的治疗方法,也肯定了其预后评价的价值。miR-21 通过 25 磷酸酶调节细胞周期和激活 DNA 损伤检查点,miR-128 通过核糖磷酸酶靶向促进细胞迁移,是肺癌恶性的关键调节因子。MiR-155 是肿瘤生长、转移、凋亡过程中重要的起调节作用的因子,和 miR-21 均为非小细胞肺癌扩增频率最高的 miRNA 之一。Alexia 等人以对顺铂的耐药性为切入点研究了 miR-21, 128, 155 三者的预后价值,发现 miR-21 与 miR-155 表达水平密切相关,miR-128 与 miR-155 高水平与较短生存期有关联,前者高水平还会增强患者对顺铂的耐药性,两者可作为采用一线铂类药物治疗和患者的有潜力的预后标志物。同时还新发现 miR-181a 的低表达与非小细胞肺癌患者的低生存率有关,首次证明了它可预测接受一线化疗患者的预后。Shimaa 等人对 miR-21-5p 和 miR-126-3p 进行了多变量的预后分析,采用抽取静脉血提取 miRNA,分析这两种 miRNA 的表达水平和 COX 回归的方法,发现 miR-21-5p 在病例组表达水平高于对照组,在有转移和晚期的患者中有较高表达,再次证明 miR-21 家族的高水平表达的不良预后价值,也再次证明了 miR-126 高表达的良好预后价值,肯定了两者的各自预后。miR-21 对顺铂的耐药性已有相关研究, Lee 等人选择了多种不同的非小细胞肺癌细胞系对甲氨蝶呤 (MTX) 的敏感性进行了研究,发现 miR-21 表达与 MTX 敏感性呈强负相关,两者存在互相的负面影响。很多研究表明 miR-21 与化疗的耐药性发展有关,通过直接参与肿瘤抑制基因调节和间接参与抑制凋亡两种方式。miR-21

与药物的作用有着广泛的研究前景,以后可能有更多的针对性措施来应对。前文已经提到非小细胞肺癌有 SCC 和 AD 两种亚型,不同的 miRNA 对这两种亚型的预后价值也有所不同。He 等人对 miR-150 和 miR-210 在两种亚型中的预后作用进行了研究,发现在没有 SCC 亚型非小细胞肺癌的患者中这两种 miRNA 在血浆中高水平与较低的 DFS 关联明显,而在 SCC 亚型患者中则没有这种情况。这表明了 miR-150 和 miR-210 的血浆表达水平可作为非小细胞肺癌 AD 亚型患者的预后标志物。

4 结语

总的来说,miRNA 在 NSCLC 治疗中的功能研究进展迅速,在非小细胞肺癌治疗和预后中发挥重要作用。miRNA 作为一种新的治疗靶点,其潜力正在被逐步挖掘。但仍有许多问题需要解决,首先,miRNA 的体内稳定性和特异性传递是制约其治疗应用的关键问题。其次,针对 miRNA 的治疗方法仍需要进一步优化,包括针对特定 miRNA 靶点的设计和传递系统的改进。此外,开发可靶向 miRNA 调控网络的组合治疗策略可能是未来研究的方向之一。在未来的研究过程中我们需要重视 miRNA 的具体作用机制、如何在临床实践中有效地利用 miRNA 进行治疗、以及如何制定基于 miRNA 的标准化治疗方案等。未来的研究将需要在这些方面进行深入的探索,以期能为 NSCLC 的治疗带来实质性的突破。

参考文献

- [1] Iqbal, Mohammad Askandar. MicroRNA in lung cancer: role, mechanisms, pathways and therapeutic relevance[J]. *Molecular aspects of medicine*,2019(70):3-20.
- [2] Feng, Hongxiang. MiR-34b-3p represses cell proliferation, cell cycle progression and cell apoptosis in non-small-cell lung cancer (NSCLC) by targeting CDK4[J]. *Journal of cellular and molecular medicine*,2019,23(8):5282-5291.
- [3] Feng, Lulu. Integrated bioinformatics analysis of microarray data from non-small cell lung cancer[J]. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*,2023,69(7):218-224.