

microRNAs 与肺癌患者放疗敏感性的研究进展

林先勇, 张西志

(扬州大学临床医学院, 苏北人民医院, 江苏 扬州 225001)

摘要:微小 RNA 的表达参与肺癌患者放疗敏感性的调节, 通过其靶点及相关信号通路影响治疗效果。此外, miRNA 还可作为肺癌肿瘤患者放疗敏感性的生物标志物。

关键词:微小 RNAs; 肺癌; 放疗; 敏感性

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)05-0394-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.05.B002

Research Progress on Association Between microRNAs Expression and Radiosensitivity in Patients with Lung Cancer

LIN Xian-yong, ZHANG Xi-zhi

(Clinical Medical College of Yangzhou University, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China)

Abstract: MicroRNAs (miRNAs) are involved in regulation of radiotherapy and it can affect the therapeutic outcomes through their targets and associated signal pathways in patients with lung cancer. Therefore, the expression of miRNAs might be used as the biomarkers of sensitivity for patients with lung cancer undergoing radiotherapy.

Subject words: microRNAs; lung cancer; radiotherapy; sensitivity

微小 RNAs (microRNAs 或 miRNAs) 是真核生物中一类由内源基因编码的长度约 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, 在动植物中的转录上起着重要的调节作用。研究发现在大多数哺乳动物中, miRNAs 调节生物学行为通过它们的靶点信使 RNA (mRNA) 来完成^[1]。许多研究发现 miRNAs 表达与肺癌放疗敏感性有着密切的关系。

1 miRNA 与肺癌的关系

近年来不断发现许多新的 miRNAs 在人类组织细胞中, 其不仅在人体发育、细胞正常生长、细胞分化、凋亡等各阶段发挥的重要的调控作用, 而且广泛参与肿瘤的发生各个阶段。肿瘤 miRNAs 表达是往往异常调节的, 通过各种机制包括基因扩增、缺失、突变、表观遗传沉默来影响正常生物机制, miRNAs

既可以作为致癌基因, 又可以作为抑癌基因^[2]。miRNAs 表达水平的高低与肿瘤的发生、进展、治疗反应有紧密的关系, 尤其对肿瘤放化疗的敏感性有明显的影 响^[3,4], 癌组织中 miRNAs 可作为肿瘤诊断、预后及预测的生物标志物^[5], 此外, 血液中的 miRNAs 也可以作为肿瘤标志物^[6]。

谭晓刚等^[7]报道在非小细胞性肺癌 (NSCLC) 患者的组织及血液循环中 miRNAs 量与肺癌的诊断、治疗、预后有着明显的关联性。徐志勇等^[8]通过检测肺癌组织中的 miRNAs 后发现, NSCLC 组织中 miR-224-5p 表达水平上升; 而且 TNM 分期越晚、淋巴结转移的患者, miR-224-5p 表达也会升高。陈艳艳等^[9]报道了肿瘤抑制基因 miR-7 可以负性调节靶基因 BCL-2 及 EGFR 的表达, 进而影响肿瘤细胞治疗的敏感性, 特别是影响放疗、化疗、靶向药物的疗效。

2 miRNA 在肺癌放疗中的作用及机制

郑文等^[10]研究发现 miRNA-21 表达与 NSCLC 的

通信作者: 张西志, 肿瘤科主任, 主任医师, 学士; 扬州大学临床医学院苏北人民医院肿瘤科, 江苏省扬州市广陵区南通西路 98 号 (225001); E-mail: zhangxizhi@medmail.com.cn

收稿日期: 2017-10-19; **修回日期:** 2017-12-30

放化疗抵抗性及EGFR-TKI 耐药性有紧密的关系。Cortez 等^[11]发现,在 NSCLC 细胞中 miR-34a 能直接连接 RAD51 的 3' 未翻译区,抑制 DNA 双链断裂修复,miR-34a 表达上调可以提高 NSCLC 细胞对放疗的敏感性通过调节靶基因 RAD51 的表达。李宏敏等^[18]研究也报道在 24 只裸鼠中培养肺腺癌细胞 H1299,随机平均分为 4 组:对照组、放疗组、MRX34(miR-34a 替代治疗剂)组、MRX34 联合放疗组,治疗后结果显示最后一组较前三组具有明显地抑制肿瘤生长的作用,表明 miR-34a 表达可提高肺腺癌细胞对放疗的敏感性。毛恺等^[13]的研究发现在人肺癌 A549 细胞中,miR-181a 表达显著性下调;而上调 miR-181a 的表达可以提高肺癌细胞的放疗敏感性通过抑制靶基因 NRP1 的表达。Arora 等^[14]也发现在肺癌的细胞系 H1299 中,miR-9 的表达与细胞核 κ 因子(NF κ B1)表达呈负相关;这种 miRNA 的过度表达可减少 NF κ B1 的水平;此外,let-7g 表达也可抑制 NF κ B1 的表达。miR-9 和 let-7g 的表达可提高肺癌放疗敏感性通过靶基因 NF κ B1 的抑制。

Lee 等^[15]研究证实 miR-7 过表达增加肺癌 A549 细胞系的放疗敏感性,通过激活 EGFR-PI3K-AKT 信号通路,该 miRNA 通过此途径还可增加喉鳞癌、乳腺癌、恶性胶质瘤细胞的放疗敏感性。Wang 等^[16]研究发现在肺癌细胞中,放疗可诱导 miR-126 过表达,进而抑制肿瘤细胞的生长、促进凋亡通过 PI3K-AKT 信息通路的调节。在 SCLC 的多药耐受的细胞系 H69R 中,放疗后 miR-335 的过表达促进肿瘤细胞的死亡,明显提高其对放疗敏感性;而该细胞系的 miR-335 下调会降低肿瘤细胞的死亡率。

在放疗耐受的 NSCLC 的患者中,miR-214 的降解可提高肺癌细胞对放疗的敏感性通过刺激衰老;相反,在放疗敏感的 NSCLC 患者中,miR-214 的过度表达可抵抗放疗诱导的凋亡^[17]。Guo 等^[18]研究发现在 NSCLC 的 A549 和 H460 两种细胞系中,miR-30a 的过表达使肺癌细胞对放疗敏感通过减少靶基因 ATF1 的表达,该机制是通过 ATM 途径。NSCLC 的细胞系中的 miR-124 的过表达可以提高肺癌细胞的放疗敏感性通过抑制 TXNRD1 的表达水平^[19]。Liu 等^[20]报道 miR-21 表达在许多肿瘤研究中发现,在 NSCLC 细胞系和组织中,miR-21 表达通常是上调的。然而,抗 miR-21 表达能明显抑制肺癌细胞生长、

转移、侵袭,并反转非小细胞性肺癌的放化疗耐受。Ma 等^[21]的研究发现在放疗耐受的 NSCLC A549 细胞系中,miR-21 下调可以抑制细胞扩增、促进细胞凋亡,使肺癌细胞对放疗敏感,通过 PI3K-AKT 信号通路的抑制。另一项研究也证实低表达的 miR-21 可以提高 NSCLC 细胞系 A549 和 H1299 细胞的放疗敏感性,通过抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号途径^[22]。

Cortez 等^[23]研究报道 miR-200c 过表达增加肺癌细胞的放疗敏感性通过调节氧应激反应基因(如 PRDX2,GAPB/Nrf2,SESN1),以这种方式去抑制 DNA 双链断裂修复、增加活性氧水平、上调 p21 的表达。Lin 等^[24]研究也发现 miR-200c 可直接调节靶基因 TBK1 的表达去影响肿瘤细胞放射治疗的敏感性;TBK1 的降解可以减少肺癌的侵袭及转移,并且能消除放疗所诱导的上皮间质转化(EMT)通过 GSK-3b 激活和 ZEB1 的抑制^[25]。在肺癌的临床标本和细胞系中,miR-138 的表达是减少的;过表达的 miR-138 可减少肺癌细胞扩增和克隆形成、促进癌细胞凋亡,提高肺癌对放疗的敏感性通过抑制 SENP1 的表达,进一步研究其基本机制,放疗敏感性的提高可能因为 γ -H2AX 的表达增加有关^[26]。miR-25 表达是上调在 NSCLC 患者及放疗不敏感 NSCLC 的患者中,BTG2 是 miR-25 的一个直接靶点;该 miRNA 可以负向调节 BTG2 的表达,miR-25 的下调明显增加 NSCLC 细胞系 U1810 的凋亡,从而提高癌细胞对放疗的敏感性通过对其靶点 BTG2 的抑制^[27]。

Ma 等^[28]的研究也发现在 NSCLC 细胞系 A549 中,miR-328-3p 的表达是减少的对比其他的 NSCLC 细胞系;然而,miR-328-3p 的过表达能提高肺癌细胞对放疗的敏感性通过抑制它的直接靶点 γ -H2AX 的表达去改变 DNA 损伤/修复信号通路。Tian 等^[29]的研究显示在 NSCLC 细胞系 A549 中,miR-451 的表达上调可通过明显抑制肺癌细胞克隆形成,进而使放疗耐受的肺癌细胞对放疗敏感。

3 miRNA 预测肺癌放疗的敏感性

miRNA 表达水平的高低与肺癌放疗的敏感性有着紧密的关系。崔爽爽等^[30]的研究中有 30 例非小细胞性肺癌(NSCLC)患者,根据患者的具体病情及

对放疗敏感性强弱分为敏感组和不敏感组,并检测患者肿瘤组织中 miRNA 的表达量,放疗后并测量结果显示:敏感组中表达明显升高的有 miR-let-7a、miR-128b、miR-126、miR-451、miR-459 这 5 种;而表达明显下降的有 miR-15b、miR-17-5p、miR-19b、miR-21、miR-22、miR-106b、miR-130a 这 7 种,研究表明 miRNA 表达差异的变化影响 NSCLC 患者的放疗敏感性。在肺腺癌细胞系 CL1-0 和 CL1-5 中,用 10Gy 剂量照射肿瘤细胞,放疗后有 26 个 miRNAs 有不同表达,其中肺腺癌细胞系 CL1-0 中的 miR-449a 过表达,有效地增加放疗诱导的 DNA 损伤和凋亡、改变细胞周期分布,最终提高肺腺癌 CL1-0 细胞对放疗的敏感性^[31]。

在放疗耐受的肺癌细胞中,miR-1323 低表达可提高对放疗的敏感性通过对它的靶点 PRKDC 表达的抑制。同样在 NSCLC 细胞系 A549 中,miR-122 表达也可抑制癌细胞侵袭、减少抗凋亡基因的表达,进而增加肺癌细胞的放疗敏感性^[32]。高俊等^[33]的研究中采取 2、4Gy X 线照射体外肺腺癌 A549 细胞,后把照射过 A549 细胞制备成裸鼠模型,并检测体外 A549 细胞、裸鼠模型肺癌组织、血清中的 miR-424 的量;此外,还检测了 NSCLC 患者的肺组织(5 例腺癌及 6 例鳞癌)和血清(46 例腺癌及 38 例鳞癌)中 miR-424 的表达量,结果表明大多数 NSCLC 患者肺癌组织和血清中 miR-424 表达上调,结果表明肿瘤的病理类型和放疗可能会影响 miR-424 的表达。

Chen 等^[34]研究发现血浆中的 miRNA 可以预测非小细胞性肺癌的放疗敏感性,在肺癌放疗耐受的细胞系 H1299 和放疗敏感的 H460 细胞系中,血浆中的 miR-98-5p、miR-302e、miR-405-3p 和 miR-613 可以作为 NSCLC 患者放疗敏感指示物。另一项研究表明,对术前放疗敏感和放疗耐受的 NSCLC 患者中的 miRNA 表达和功能进行研究,对比那些对放疗耐受的,其中 miR-126、miR-let-7a、miR-495、miR-451、miR-128 这 5 个微小 RNA 明显上调,而 miR-130a、miR-106b、miR-19b、miR-22、miR-15b、miR-17-5p、miR-21 这 7 个微小 RNA 明显下调^[16]。

综上所述,miRNAs 的表达水平与肺癌的放疗敏感性有明显的相关性。一般而言,miRNAs 表达水平上调或下调可以改变相关靶点基因的表达,进而对放疗敏感性产生影响。目前许多研究证实了很多

与肺癌放疗敏感性紧密相关的 miRNAs 及其作用机制,但这些发现较少运用到临床中,如何利用现代生物学技术把基础研究成果转化到肺癌诊断和治疗中,提高肿瘤患者放疗的疗效并减少不良反应这个问题亟待解决。

参考文献:

- [1] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. *Genome Res*, 2009, 19(1):92-105.
- [2] Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2009, 60 :167-179.
- [3] To KK. MicroRNA: a prognostic biomarker and a possible druggable target for circumventing multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. *Journal of Biomedical Science*, 2013, 20(1):1-19.
- [4] Zhou F, Zhuang SM. microRNA and cancer[J]. *Chinese Bulletin of Life Science*, 2008, 20(2):207-212. [周凡, 庄诗美. microRNA 与肿瘤[J]. *生命科学*, 2008, 20(2):207-212.]
- [5] Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. a comprehensive review[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(3):143-159.
- [6] Ma R, Jiang T, Kang X. Circulating microRNAs in cancer: origin, function and application[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2012, 31(38):1-9.
- [7] Tan XG, Zhi XY. MicroRNA and non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Capital Medical University*, 2015, 36(4):519-524. [谭晓刚, 支修益. MicroRNA 与非小细胞肺癌[J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36(4):519-524.]
- [8] Xu ZY, Zhou JL, Zhou J, et al. Expression and clinical significance of microRNA-224-5p expression in NSCLC[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2016, 32(21):3463-3467. [徐志勇, 周建龙, 周娟, 等. MicroRNA-224-5p 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(21):3463-3467.]
- [9] Hua L. Study on the effect of miR-7 overexpression on the sensitivity of radiotherapy in lung cancer[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2016, 36 (8):692-693. [化莉. miR-7 过表达对肺癌放疗敏感性的影响研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(8):692-693.]
- [10] Zheng W, Zhao JJ, He ZX, et al. Research progress on the relationship between microRNA-21 and chemotherapy and radiotherapy resistance of NSCLC [J]. *Journal of Zunyi Medical University*, 2017, 40(2):214-217. [郑文, 赵娟娟, 何志旭, 等. 微小 RNA_21 与 NSCLC 放化疗抵抗的研究新进展[J]. *遵义医学院学报*, 2017, 40(2):214-217.]

- [11] Cortez MA, Valdecanas D, Niknam S, et al. In vivo delivery of miR-34a sensitizes lung tumors to radiation through RAD51 regulation[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2015, 4:e270.
- [12] Li HM, Zhang M, Lan HT, et al. Effect of miR-34a on human lung cancer xenografts radiosensitivity in nude mice [J]. *Medical Journal of West China*, 2016, 28 (9):1199–1206. [李宏敏, 张明, 兰海涛, 等. miR-34a 对裸鼠人肺癌移植瘤放射敏感性的影响[J]. *西部医学*, 2016, 28(9): 1199–1206.]
- [13] Mao K, Ding XH, Wu L, et al. Observation of that MiR-181a enhanced radiation sensitivity of lung cancer cells A549 by targeting NRP1 [J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2017, 26(4):463–464. [毛恺, 丁肖华, 武莉萍, 等. miR-181a 靶向 NRP1 增强肺癌 A549 细胞放射敏感性观察[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(4):463–464.]
- [14] Arora H, Qureshi R, Jin S, et al. miR-9 and let-7g enhance the sensitivity to ionizing radiation by suppression of NFkappaB1[J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43(5):298–304.
- [15] Lee KM, Choi EJ, Kim IA. microRNA-7 increases radiosensitivity of human cancer cells with activated EGFR-associated signaling [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(1):171–176.
- [16] Wang XC, Du LQ, Tian LL, et al. Expression and function of miRNA in postoperative radiotherapy sensitive and resistant patients of non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2011, 72(1):92–99.
- [17] Salim H, Akbar NS, Zong D, et al. miRNA-214 modulates radiotherapy response of non-small cell lung cancer cells through regulation of p38MAPK, apoptosis and senescence [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(8):1361–1373.
- [18] Guo YY, Sun WZ, Gong TT, et al. miR-30a radiosensitizes non-small cell lung cancer by targeting ATF1 that is involved in the phosphorylation of ATM [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(4):1980–1988.
- [19] Hao CC, Xu XY, Ma J, et al. MicroRNA-124 regulates the radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells by targeting TXNRD1[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(4):2071–2078.
- [20] Liu ZL, Wang H, Liu J, et al. MicroRNA-21 (miR-21) expression promotes growth, metastasis, and chemo- or radioresistance in non-small cell lung cancer cells by targeting PTEN[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 372(1–2):35–45.
- [21] Ma YF, Xia H, Liu Y, et al. Silencing miR-21 sensitizes non-small cell lung cancer A549 cells to ionizing radiation through inhibition of PI3K/Akt [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014 :617868.
- [22] Jiang LP, He CY, Zhu ZT. Role of microRNA-21 in radiosensitivity in non-small cell lung cancer cells by targeting PDCD4 gene[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(14):23675–23689.
- [23] Cortez MA, Valdecanas D, Zhang X, et al. Therapeutic delivery of miR-200c enhances radiosensitivity in lung cancer[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(8):1494–1503.
- [24] Lin J, Liu C, Gao F, et al. miR-200c enhances radiosensitivity of human breast cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(3):606–615.
- [25] Liu W, Huang YJ, Liu C, et al. Inhibition of TBK1 attenuates radiation-induced epithelial-mesenchymal transition of A549 human lung cancer cells via activation of GSK-3beta and repression of ZEB1[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(4):362–370.
- [26] Yang H, Tang Y, Guo W, et al. Up-regulation of microRNA-138 induce radiosensitization in lung cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6557–6565.
- [27] He ZW, Liu Y, Xiao B, et al. miR-25 modulates NSCLC cell radio-sensitivity through directly inhibiting BTG2 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457(3):235–241.
- [28] Ma W, Ma CN, Zhou NN, et al. Up-regulation of miR-328-3p sensitizes non-small cell lung cancer to radiotherapy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6 :31651.
- [29] Tian F, Han Y, Yan XL, et al. Upregulation of microRNA-451 increases the sensitivity of A549 cells to radiotherapy through enhancement of apoptosis [J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(2):226–231.
- [30] Cui SS, Du LQ, Wang YY, et al. Change of miRNA expression profile in non-small cell lung cancer tissue and the correlation between it and radiotherapy sensitive[J]. *Shandong Medical Journal*, 2010, 50(18):12–13. [崔爽爽, 杜利清, 王月英, 等. 癌组织中 miRNA 表达谱的变化与 NSCLC 放疗敏感性的关系 [J]. *山东医药*, 2010, 50(18): 12–13.]
- [31] Liu YJ, Lin YF, Chen YF, et al. MicroRNA-449a enhances radiosensitivity in CL1-0 lung adenocarcinoma cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e62383.
- [32] Ma DB, Jia H, Qin MM, et al. MiR-122 induces radiosensitization in non-small cell lung cancer cell line [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9):22137–22150.
- [33] Gao J, Lyu J, Hu B, et al. The expression of miR-424 in vivo and in vitro irradiated A549 cells, tissue and serum samples of non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection*, 2017, 37(5):332–338. [高俊, 吕进, 胡斌, 等. miR-424 在 X 射线照射后的 A549 细胞体内、外及非小细胞肺癌组织和血清中的表达[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(5):332–338.]
- [34] Chen X, Xu YM, Liao XY, et al. Plasma miRNAs in predicting radiosensitivity in non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9):11927–11936.