doi:10.11659/jjssx.09E023022

·基础研究·

miR-519d在非小细胞肺癌脑转移中的作用及机制

苏 莹,马丽丽,柳 江,韩忠诚 (新疆维吾尔自治区人民医院肿瘤科,新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘 要] **目的** 探究miR-519d在非小细胞肺癌(NSCLC)脑转移(BM)中的作用及其机制。**方法** 采用RT-PCR检测miR-519d在伴有BM的NSCLC患者和无BM的患者癌旁正常肺组织、NSCLC肺组织、NSCLC脑组织,人NSCLC细胞系(SK-MES-1、NCI-H226、NCIH1299和NCL-H820)、正常人支气管上皮细胞(HBECs)、人脑微血管内皮细胞(HBMECs)及正常人星形胶质细胞(NHA)中的表达。将过表达miR-519d慢病毒(OE-miR-519d-LV)或空载体慢病毒(NC-LV)转染至NSCLC细胞系NCI-H1299中,作为OE-miR-519d-LV组和NC-LV组;联合转染OE-miR-519d-LV与pcDNA3.1-HER3的细胞作为OE-miR-519d-LV+pcDNA3.1-HER3组。将OE-miR-519d-LV组和NC-LV组细胞经心脏注射至裸鼠体内,以构建伴BM的NSCLC动物模型,并按注射细胞的不同将小鼠分为Ctrl组与miR-519d组。使用生物发光成像系统观察NCI-H1299细胞在小鼠大脑中的转移情况。CCK-8法检测OE-miR-519d-LV组和NC-LV组中NCI-H1299细胞的增殖情况。采用HBMECs和NHA包被的Transwell小室,以建立体外血脑屏障(BBB)细胞模型,并检测OE-miR-519d-LV组和NC-LV组NCI-H1299细胞跨内皮细胞的迁移能力。Western blot检测各组细胞中上皮间质转化(EMT)相关蛋白MMP-2、MMP-9、E-cadherin、N-cadherin和Vimentin的表达。生物信息学技术分析miR-519d与HER3的潜在结合位点,双荧光素酶基因报告实验验证两者的靶向调控关系。**结果** 与癌旁正常肺组织相比,miR-519d在NSCLC肺组织和NSCLC脑组织中的表达降低($P<0.05$);与NSCLC肺组织相比,NSCLC脑组织中miR-519d表达降低($P<0.05$)。与HBECs相比,miR-519d在NSCLC细胞系中的表达降低($P<0.05$),且miR-519d在NCI-H1299、NCI-H226和NCL-H820细胞中的表达水平低于SK-MES-1细胞($P<0.05$)。与Ctrl组裸鼠相比,miR-519d组裸鼠的BM发生率更低,生存时间更长,差异有统计学意义($P<0.05$)。与NC-LV组细胞相比,OE-miR-519d-LV组NCI-H1299细胞增殖活力、跨内皮细胞迁移能力及MMP-2、MMP-9、N-cadherin和Vimentin蛋白表达降低($P<0.05$),而E-cadherin蛋白表达升高($P<0.05$)。miR-519d可靶向调控HER3蛋白表达。与OE-miR-519d-LV组相比,OE-miR-519d-LV+pcDNA3.1-HRE3组细胞的迁移能力升高($P<0.05$),MMP-2、MMP-9、N-cadherin和Vimentin蛋白表升高($P<0.05$),而E-cadherin表达降低($P<0.05$)。**结论** miR-519d在伴有BM的NSCLC中表达水平降低,上调其表达可通过靶向调控HER3来抑制肿瘤的BM。

[关键词] 非小细胞肺癌;miR-519d;人表皮生长因子受体3;脑转移
[中图分类号] R734.2 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-09-05

Role and mechanism of miR-519d in brain metastasis of non-small cell lung cancer

SU Ying, MA Li-li, LIU Jiang, HAN Zhong-cheng (Department of Oncology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi Xinjiang 830000, China)

Abstract: Objective To investigate the role and mechanism of miR-519d in brain metastasis (BM) of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** RT-PCR was used to detect the expression of miR-519d in normal lung tissues adjacent to cancer, NSCLC lung tissues, NSCLC brain tissues in NSCLC patients with or without BM, human NSCLC cell lines (SK-MES-1, NCI-H226, NCI-H1299, and NCL-H820), normal human bronchial epithelial cells (HBECs), human brain microvascular endothelial cells (HBMECs), and normal human astrocytes (NHA). NSCLC cell line NCI-H1299 was transfected with either miR-519d overexpression lentivirus (OE-miR-519d-LV) or empty vector lentivirus (NC-LV), and set as the OE-miR-519d-LV group and the NC-LV group; cells co-transfected with OE-miR-519d-LV and pcDNA3.1-HER3 were designated as the OE-miR-519d-LV+pcDNA3.1-HER3 group. The cells of the OE-miR-519d-LV group and the NC-LV group were injected intracardially into nude mice to establish an animal model of NSCLC with BM, and the mice were divided into the Ctrl group and the miR-519d group based on the injected cells. Bioluminescence imaging was used to observe NCI-H1299 cell metastasis in the brain of mice. The CCK-8 assay was used to determine the proliferation of NCI-H1299 cells in the OE-miR-519d-LV group and the NC-LV group. An in vitro blood-brain barrier (BBB) model was established using HBMECs and NHA-coated Transwell chambers, and the transendothelial migration ability of NCI-H1299 cells was detected. Western blot was used to detect the expression of epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related proteins of MMP-2, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin, and Vimentin in each group. Bioinformatics analysis was used to identify the potential binding sites between miR-519d and HER3, and their targeted regulatory relationship was validated

[基金项目] 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01C139)
[通信作者] 韩忠诚,E-mail:2362978928@qq.com

by dual-luciferase gene reporter assays. **Results** Compared with the normal lung tissues adjacent to cancer, miR-519d expression was reduced in the NSCLC lung tissues and NSCLC brain tissues (P<0.05); miR-519d expression was lower in NSCLC brain tissues compared with the NSCLC lung tissues (P<0.05). Compared with HBECs, miR-519d expression was reduced in NSCLC cell lines (P<0.05), with lower levels in NCI-H1299, NCI-H226, and NCL-H820 cells compared with SK-MES-1 cells (P<0.05). Nude mice in the miR-519d group had a lower incidence of BM and longer survival compared with those in the Ctrl group, with statistically significant differences (P<0.05). Compared with the NC-LV group, NCI-H1299 cells in the OE-miR-519d-LV group showed decreases in the proliferation viability, transendothelial migration ability, and protein expression of MMP-2, MMP-9, N-cadherin, and Vimentin (P<0.05), and an increase in the protein expression of E-cadherin (P<0.05). miR-519d had a targeted regulatory effect on HER3 protein expression. Compared with the OE-miR-519d-LV group, the migration ability of cells in the OE-miR-519d-LV+pcDNA3.1-HRE3 group was increased (P<0.05), the protein expression of MMP-2, MMP-9, N-cadherin and Vimentin was increased (P<0.05), and the expression of E-cadherin was decreased (P<0.05). **Conclusion** miR-519d expression is reduced in NSCLC with BM, and its upregulation can inhibit the BM of NSCLC by targeting HER3.

Keywords: non-small cell lung cancer; miR-519d; human epidermal growth factor receptor 3; brain metastasis

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占原发性肺部恶性肿瘤的80%以上。其中,30%~50%的患者在NSCLC发展过程中会发生脑转移(brain metastasis, BM)[1-2]。研究显示,未经治疗和经治疗的NSCLC发生BM的患者中位生存期分别为2~3个月和4~6个月[2]。这可能与血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)屏蔽了大多数针对肺部原发肿瘤的化疗药物及脑转移瘤对药物的敏感性降低等原因有关[3]。因此,寻找能够准确预测早期肿瘤变化和BM发生的生物标志物对改善NSCLC患者的治疗效果及预后具有重要意义。

微小RNAs(microRNAs,miRNAs)是一类小的非编码RNA,在NSCLC的发生和进展中发挥重要作用[4-8]。近年的研究显示,miR-519d在多种实体瘤(如乳腺癌、前列腺癌和胃癌等)组织中的表达显著低于正常组织,且miR-519d表达水平的降低与肿瘤细胞的增殖和转移相关[9-12]。有研究表明,miR-519d在NSCLC患者血清和肿瘤组织中的表达均显著降低,且其低表达与NSCLC患者的淋巴结转移、临床分期及预后不良有关;同时miR-519d还能调控NSCLC细胞的增殖、迁移和侵袭,提示其可能成为NSCLC的生物标志物[13-14]。但miR-519d是否与NSCLC发生BM相关尚不清楚。因此,本研究通过体内外实验探究miR-519d是否参与NSCLC的BM,并初步阐明其相关作用机制。

1 材料与方法

1.1 样本来源

收集2020年9月至2022年4月于我院就诊并进行手术治疗的15例NSCLC患者,获取术中切除的肺部原发肿瘤组织、邻近正常肺组织(距肿瘤≥3 cm)和/或BM组织样本,样本组织被快速送至实验室置于-80 ℃冰箱冷冻保存。其中伴BM的NSCLC患者(NSCLC+BM组)8例,年龄(64.12±7.09)岁,腺癌5例、鳞癌3例;无BM的NSCLC患者(NSCLC-BM组)7例,年龄(62.56±4.13)岁,腺癌5例、鳞癌2例。所有患者均通过计算机断层扫描和磁共振成像检查,并在术后通过病理检查确认。排除合并或继发其他恶性肿瘤,和/或接受任何新辅助治疗的患者,且所有NSCLC患者仅合并BM,未见其他脏器转移。本研究获得我院伦理委员会审批(批准号:KY20220509163),患者签署对本研究的书面知情同意书。

1.2 细胞系和主要试剂

人NSCLC细胞系(SK-MES-1、NCI-H226、NCL-H820和NCI-H1299)、正常人支气管上皮细胞(human bronchial epithelial cells,HBECs)、人脑微血管内皮细胞(human brain microvascular endothelial cells,HBMECs)及正常人星形胶质细胞(normal human astrocytes, NHA)均购自美国ATCC。pcDNA3.1-HRE3、miR-519d过表达模拟物(miR-519d mimics)和阴性对照序列(miR-NC)均购自上海吉玛制药技术有限公司;Lipofetamin®2000转染试剂购自美国Invitgen公司;含HER3野生型(HER3-WT)与突变型(HER3-MUT)的荧光素酶报告载体购自广州艾迪基因科技有限责任公司;携带绿色荧光蛋白的过表达miR-519d慢病毒(OE-miR-519d-LV)及空载体慢病毒(NC-LV)购自广州锐博生物技术有限公司;mirVana™ miRNA试剂盒购自美国Ambion公司;Takara一步式RNA聚合酶链式反应试剂盒购自日本Takara公司;CCK-8试剂盒购自美国Sigma公司;兔抗MMP-2、HER3和MMP-9单克隆抗体购自美国Abcam公司;兔抗E-cadherin、N-cadherin、Vimentin和GAPDH单克隆抗体购自美国Santa Cruz公司。Transwell小室(3 μm)购自美国Corning公司。

1.3 细胞培养与分组

将人NSCLC细胞系(转移潜能较差的SK-MES-1细胞及高转移细胞NCI-H226、NCI-H1299、NCL-H820)和HBECs用含10%胎牛血清的DMEM培养基培养,并置于37 ℃、5%CO_2的培养箱中。取生长状态良好的NCI-H1299细胞,将miR-519d mimics、pcDNA3.1-HER3和miR-NC用Lipofetamin®2000转染试剂分别或联合转染细胞。取NCI-H1299细胞,加入OE-miR-519d-LV或NC-LV慢病毒颗粒,并加入5 ng/L的聚苯乙烯磺胺和增强感染溶液进行慢病毒转染,作为OE-miR-519d-LV组、NC-LV组;联合转染OE-miR-519d-LV和pcDNA3.1-HER3的细胞作为OE-miR-519d-LV+pcDNA3.1-HER3组。

1.4 RT-PCR

采用mirVana™ miRNA试剂盒提取各组样本及待测细胞中的总RNA。生物分析仪检测RNA的质量与浓度。应用Takara一步式RNA聚合酶链式反应试剂盒对总RNA进行RT-PCR。以U6和GAPDH分别作为miR-519d和HER3的内参,计算目的基因表达水平。

1.5 裸鼠伴BM的NSCLC模型

30只4周龄雌性BALB/c裸鼠购自新疆维吾尔自治区疾病预防控制中心[动物生产许可证号:SCXK(新)2021-0001]。在无特定病原菌环境中适应性饲养1周后,将小鼠置于麻醉诱导箱中进行麻醉处理。随后,将约5×10^5个转染携带绿色荧光蛋白的OE-miR-519d-LV或NC-LV的NCI-H1299细胞悬浮于PBS中,通过左心室注射至裸鼠体内,然后将小鼠分为miR-519d组和Ctrl组,每组15只。裸鼠饲养65~75 d后,使用Bruker In Vivo生物发光成像系统观察各组NCI-H1299细胞转移至小鼠大脑的情况。

1.6 CCK-8

取OE-miR-519d-LV组和NC-LV组的NCI-H1299细胞接种至96孔板中,培养24 h后加入CCK-8溶液,继续孵育4 h。微板仪检测每孔在450 nm波长处的吸光度(optical density, OD)值。

1.7 Transwell跨膜迁移实验

参考文献[14]的方法,采用HBMECs和NHA包被的Transwell小室建立体外BBB细胞模型。24 h后通过荧光显微镜观察分析穿过HBMECs膜的绿色荧光蛋白标记的NCI-H1299细胞侵袭数。

1.8 双荧光素酶基因报告实验

采用starBase v2.0 database在线数据库筛选miR-519d与HER3 3′UTR的潜在结合位点。采用Lipofetamin®2000转染试剂将HER3-WT或HER3-MUT载体与miR-519d mimics或miR-NC的共转染至NCI-H1299细胞中,并将细胞分为miR-519d mimics+HER3-WT组、miR-519d mimics+HER3-MUT组、miR-NC+HER3-WT组和miR-NC+HER3-MUT组。在37 ℃、5%CO_2的培养箱中培养24 h后,使用荧光素酶报告分析系统检测各组NCI-H1299细胞的相对荧光素酶活性。

1.9 Western blot检测上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关蛋白的表达

取待测NCI-H1299细胞,采用含蛋白酶抑制剂的RIPA裂解液提取细胞中的总蛋白。BCA试剂盒测定蛋白浓度。SDS-PAGE凝胶分离蛋白条带,湿转法转移到PVDF膜上。5%脱脂奶粉室温下进行蛋白封闭1 h后,加入N-cadherin(1∶800)、Vimentin(1∶800)、E-cadherin(1∶800)、MMP-2(1∶1 000)和MMP-9(1∶1 000)一抗,4 ℃下孵育过夜。随后加入辣根过氧化物酶偶联的二抗(1∶2 000)室温下孵育1 h,然后加入ECL试剂进行曝光并拍照。以GAPDH为内参,Image J软件分析目的蛋白的灰度值。

1.10 统计学分析

采用GraphPad Prism 5.0软件进行统计学分析。2组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用*LSD-t*检验。采用*Kaplan-Meier*法分析总生存率。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

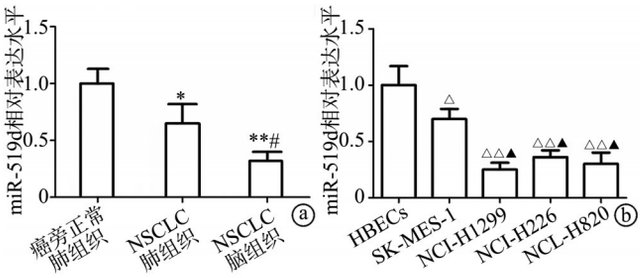
2 结果

2.1 miR-519d在NSCLC脑组织中的表达降低

RT-PCR结果显示,与癌旁正常肺组织相比,miR-519d在NSCLC肺组织和NSCLC脑组织中的表达降低($P<0.05$);与NSCLC肺组织相比,NSCLC脑组织中miR-519d表达降低($P<0.05$),见图1a。与HBECs相比,miR-519d在NSCLC细胞系中的表达降低($P<0.05$),且miR-519d在NCI-H1299、NCI-H226和NCL-H820细胞中的表达水平低于SK-MES-1细胞($P<0.05$),见图1b。这提示,miR-519d表达水平可能与NSCLCS发生BM相关。因此,选择miR-519d表达相对较低但转移潜能较高的NCI-H1299细胞进行后续相关实验。

2.2 过表达miR-519d抑制NSCLC的BM

RT-PCR检测结果显示,与NC-LV组相比,OE-miR-519d-LV组NCI-H1299细胞中miR-519d表达升高($P<0.01$),见图2a。裸鼠BM模型结果显示,与Ctrl组小鼠相比,miR-519d组小鼠的BM发生率更低,生存时间更长,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图2b、c。



a:RT-PCR检测miR-519d在不同组织中的表达;b:RT-PCR检测miR-519d在不同细胞中的表达　*:与癌旁正常肺组织相比,$P<0.05$;**:与癌旁正常肺组织相比,$P<0.01$;#:与NSCLC肺组织相比,$P<0.05$;△:与HBECs相比,$P<0.05$;△△:与HBECs相比,$P<0.01$;▲:与SK-MES-1细胞相比,$P<0.01$

图1　RT-PCR检测miR-519d在不同组织和细胞中的表达

2.3　过表达miR-519d抑制NSCLC细胞的增殖活力

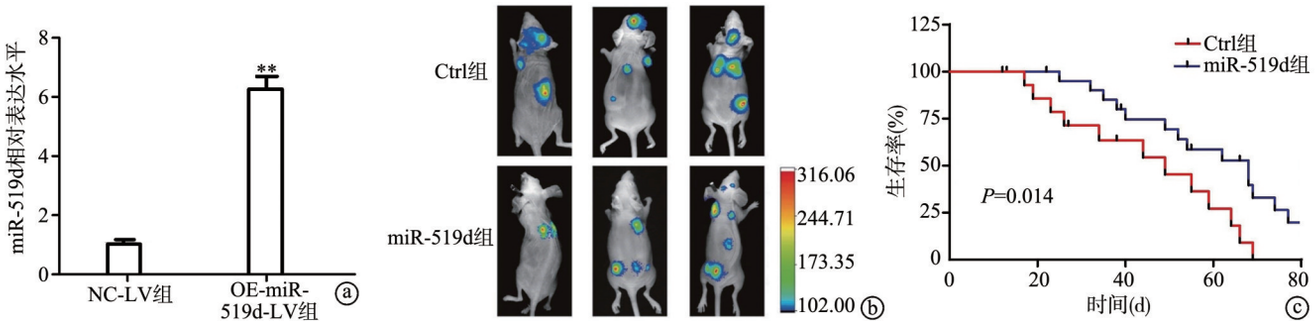
CCK-8法检测结果显示,与NC-LV组相比,OE-miR-519d-LV组NCI-H1299细胞的增殖活力明显降低($P<0.05$),见图3。

2.4　过表达miR-519d抑制NSCLC细胞的迁移能力

Transwell实验结果显示,与NC-LV组[侵袭细胞数(136.85±11.90)个]相比,OE-miR-519d-LV组[侵袭细胞数(62.21±9.34)个]跨内皮细胞的迁移能力降低($P<0.01$)。

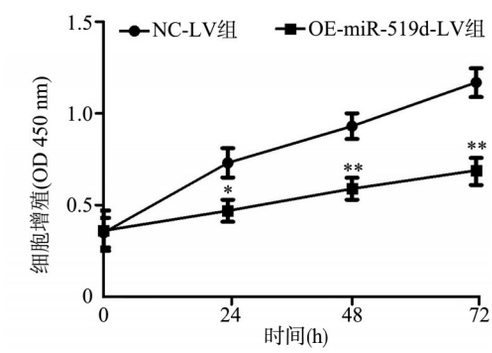
2.5　过表达miR-519d抑制NSCLC细胞的EMT

Western blot结果显示,与NC-LV组相比,OE-miR-519d-LV组细胞中MMP-2、MMP-9、N-cadherin和Vimentin蛋白表达降低($P<0.05$),而E-cadherin蛋白表达升高($P<0.05$),见图4。



a:RT-PCR检测各组NCI-H1299细胞中miR-519d的表达;b:生物发光成像观察各组NCI-H1299细胞在小鼠体内的转移情况;c:各组小鼠生存率分析　**:与NC-LV组相比,$P<0.01$

图2　miR-519d在小鼠体内抑制NSCLC的BM



*:与NC-LV组相比,$P<0.05$;**:与NC-LV组相比,$P<0.01$

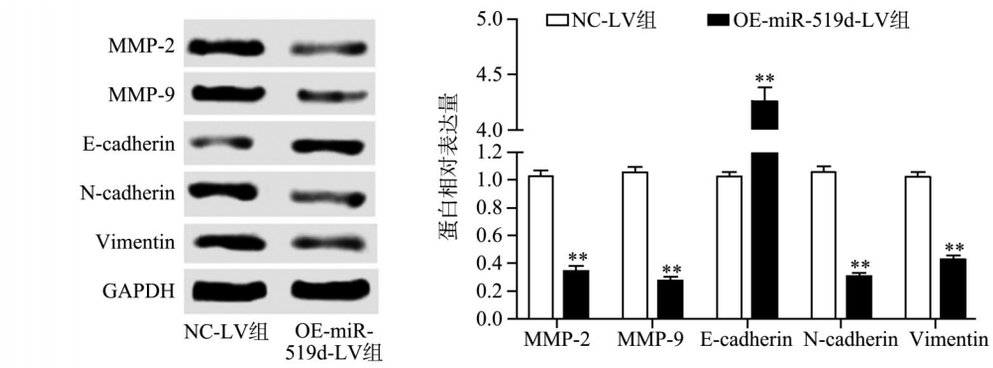
图3　CCK-8法检测各组NCI-H1299细胞的增殖活力

2.6　miR-519d靶向调控HER3表达

利用starBase v2.0 database在线数据库筛选miR-519d可能的靶基因发现,HER3的3′UTR区具有与miR-519d结合的潜在位点(图5a)。双荧光素酶基因报告实验结果显示,miR-519d mimics能显著抑制HER3-WT中的荧光素酶活性($P<0.05$),而不影响HER3-MUT中的荧光素酶活性(图5b)。RT-PCR和Western blot检测结果显示,与NC-LV组相比,OE-miR-519d-LV组细胞中HER3 mRNA和蛋白表达降低($P<0.05$),见图5c、d。

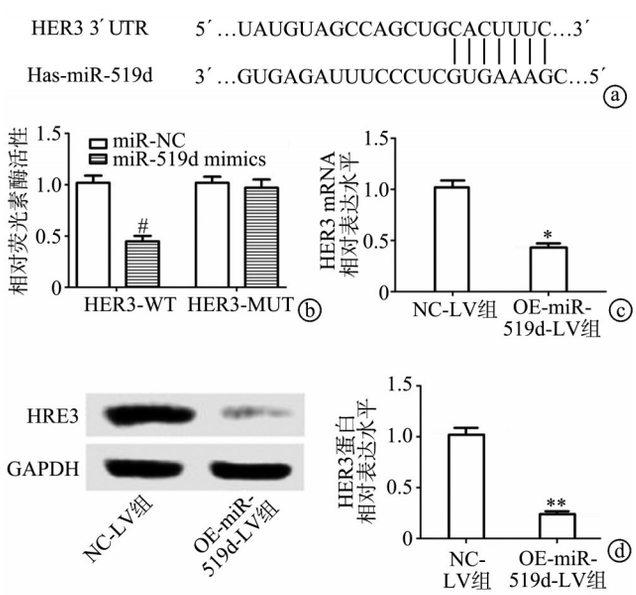
2.7　miR-519d靶向调控HER3表达抑制NSCLC细胞迁移和EMT

Transwell实验结果显示,与NC-LV组[侵袭细胞数(128.63±11.05)个]相比,OE-miR-519d-LV组[侵袭细胞数(61.04±7.29)个]和OE-miR-519d-LV+pcDNA3.1-HRE3组[侵袭细胞数(86.12±9.57)个]跨内皮细胞的迁移能力降低($P<0.05$);与OE-miR-519d-LV组相比,OE-miR-519d-LV+pcDNA3.1-HRE3组跨内皮细胞的迁移能力升高($P<0.05$)。Western blot结果显示,与NC-LV组相比,OE-miR-519d-LV组和OE-miR-519d-LV+pcDNA3.1-HRE3组MMP-2、MMP-9、N-cadherin和Vimentin蛋白表达降低($P<0.05$),而E-cadherin表达升高($P<0.05$);与OE-miR-519d-LV组相比,OE-miR-519d-LV+pcDNA3.1-HRE3组MMP-2、MMP-9、N-cadherin和Vimentin蛋白表升高($P<0.05$),而E-cadherin表达降低($P<0.05$),见图6。



**:与NC-LV组相比,$P<0.01$

图4 Western blot检测各组NCI-H1299细胞中EMT相关蛋白表达



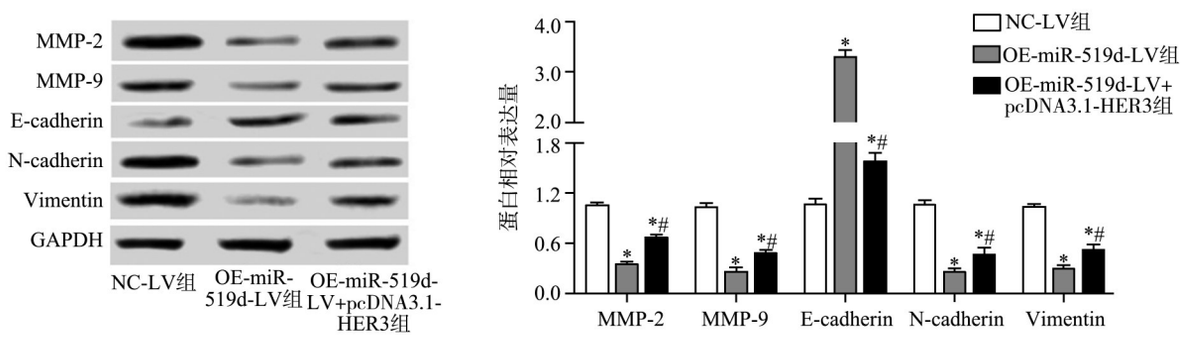
a:starBase v2.0 database预测miR-519d与HRE3的潜在结合位点;b:双荧光素酶基因报告实验结果;c:RT-PCR检测各组NCI-H1299细胞中HER3 mRNA表达;d:Western blot检测各组NCI-H1299细胞中HER3蛋白表达 #:与共转染miR-NC和HER3-WT相比,$P<0.05$;*:与NC-LV组相比,$P<0.05$;**:与NC-LV组相比,$P<0.01$

图5 miR-519d和HER3的靶向关系验证

3 讨论

miR-519d在不同的细胞和肿瘤中发挥着不同的生物学作用[9-10]。研究表明,miR-519d可以通过调控不同的靶基因(如Bcl-w、HIF-α、HER3和VEGFA等)抑制NSCLC细胞增殖和侵袭[12-13,15]。但miR-519d是否与NSCLC的BM相关尚不清楚。BM是一个复杂的病理过程,其中肿瘤细胞穿过BBB并在脑内播散是BM发生的主要步骤[2]。本研究发现,miR-519d在原发性NSCLC组织中的表达低于癌旁正常组织,而在NSCLC脑组织中的表达又显著低于原发性NSCLC组织。这表明,miR-519d可能在NSCLC的BM过程中发挥作用;此外,与低转移潜能的NSCLC细胞相比,高转移潜能的NSCLC细胞中miR-519d的表达降低,提示miR-519d可能是NSCLC转移的重要参与因子。

通过向免疫缺陷小鼠心脏内注射肿瘤细胞,以构建异种移植物模型已被认为是研究肿瘤转移的有效方法[14]。本课题组选择miR-519d表达相对较低的NCI-H1299细胞进行裸鼠体内移植,结果表明,上调细胞中miR-519d水平使裸鼠体内BM发生率更低,且裸鼠的生存时间更长。同时,为了进一步分析miR-519d对NSCLC发生BM的调控机制,我们通过在体外建立BBB细胞模型来检测过表达miR-519d水平对



*:与NC-LV组相比,$P<0.05$;#:与OE-miR-519d-LV组相比,$P<0.05$

图6 Western blot检测各组NCI-H1299细胞中EMT相关蛋白表达

NCI-H1299细胞的跨内皮细胞迁移能力的影响,结果显示,miR-519d可显著抑制NCI-H1299细胞的跨内皮细胞迁移能力。这可能与miR-519d影响NCI-H1299细胞的EMT过程有关。

EMT在肿瘤细胞的侵袭和迁移过程中发挥重要作用[16]。通过EMT,上皮细胞可以失去其上皮细胞特性(如上皮标志物E-cadherin表达降低),获得间质特性(如间质标志物N-cadherin、Vimentin等蛋白表达增加),细胞与细胞间的黏附力降低,并分泌多种基质金属蛋白酶(如MMP-2、MMP-9等)来增强对基质的降解能力,从而使细胞获得更强的侵袭和转移能力[17-18]。本研究结果表明,过表达miR-519d使NCI-H1299细胞中MMP-2、MMP-9、N-cadherin和Vimentin蛋白表达降低,而E-cadherin蛋白表达升高,这提示miR-519d可能通过抑制EMT过程,从而降低NCI-H1299细胞的侵袭和迁移能力。

研究表明,miRNAs可以结合靶mRNA的3′UTR,从而导致mRNA的翻译抑制和/或降解[5]。既往研究证实,miR-519d可通过靶向HER3调控NSCLC的进展[13]。HER3是一种膜受体酪氨酸激酶,其在多种肿瘤(如乳腺癌、肺癌、胃癌等)中存在异常高表达现象,而高表达的HER3与肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和不良预后有关[18]。本课题组通过生物信息技术选择与miR-519d结合位点较多的HER3进行探究,结果显示,miR-519d可靶向抑制NCI-H1299细胞中HER3的表达,且上调HER3水平可部分抵消过表达miR-519d对跨内皮细胞迁移能力和EMT的抑制作用。这表明,miR-519d在NSCLC和高转移潜能的NSCLC细胞中低表达,可能通过靶向促进HER3表达来增加肿瘤的BM倾向。

综上,本研究通过体内外实验表明,miR-519d在NSCLC的BM中表达降低,上调其表达可通过靶向调控HER3来抑制NSCLC的BM。这提示,miR-519d具有成为预测NSCLC发生BM的生物标志物的潜能,而靶向调控miR-519d/HER3途径有望成为NSCLC发生BM的治疗策略。

[参考文献]

[1] 李雨奇,罗晓燕,张鹏博,等. 双期^{18}F-FDG PET/CT原发灶影像组学对非小细胞肺癌淋巴结转移的预测价值[J]. 局解手术学杂志,2023,32(2):142-145. doi:10.11659/jjssx.07E022056.

[2] Yousefi M, Bahrami T, Salmaninejad A, et al. Lung cancer-associated brain metastasis: molecular mechanisms and therapeutic options[J]. Cell Oncol (Dordr), 2017, 40(5): 419-441. doi: 10.1007/s13402-017-0345-5.

[3] Yang Y, Deng L, Yang Y, et al. Efficacy and safety of combined brain radiotherapy and immunotherapy in non-small-cell lung cancer with brain metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Lung Cancer, 2022, 23(2): 95-107. doi: 10.1016/j.cllc.2021.06.009.

[4] Iqbal MA, Arora S, Prakasam G, et al. MicroRNA in lung cancer: role, mechanisms, pathways and therapeutic relevance[J]. Mol Aspects Med, 2019, 70: 3-20. doi: 10.1016/j.mam.2018.07.003.

[5] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5451-5465. doi: 10.1002/jcp.27486.

[6] Tang L, Yuan Y, Zhai H, et al. MicroRNA-125b-5p correlates with prognosis and lung adenocarcinoma progression[J]. Front Mol Biosci, 2022, 8: 788690. doi: 10.3389/fmolb.2021.788690.

[7] Su WZ, Ren LF. MiRNA-199 inhibits malignant progression of lung cancer through mediating RGS17[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(8): 3390-3400. doi: 10.26355/eurrev_201904_17703.

[8] Xie Y, Xue C, Guo S, et al. MicroRNA-520a suppresses pathogenesis and progression of non-small-cell lung cancer through targeting the RRM2/Wnt axis[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2021, 2021: 9652420. doi: 10.1155/2021/9652420.

[9] Chu C, Liu X, Bai X, et al. MiR-519d suppresses breast cancer tumorigenesis and metastasis via targeting MMP3[J]. Int J Biol Sci, 2018, 14(2): 228-236. doi: 10.7150/ijbs.22849.

[10] Zhang D, Yang XJ, Luo QD, et al. Transcription factor p53-mediated activation of miR-519d-3p and downregulation of E2F1 attenuates prostate cancer growth and metastasis[J]. Cancer Gene Ther, 2022, 29(7): 1001-1011. doi: 10.1038/s41417-021-00405-6.

[11] Yue H, Tang B, Zhao Y, et al. MIR-519d suppresses the gastric cancer epithelial-mesenchymal transition via Twist1 and inhibits Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(8): 3654-3664. doi: 10.1002/jcb.26270.

[12] Choi JY, Seok HJ, Kim RK, et al. miR-519d-3p suppresses tumorigenicity and metastasis by inhibiting Bcl-w and HIF-1α in NSCLC[J]. Mol Ther Oncolytics, 2021, 17(22): 368-379. doi: 10.1016/j.omto.2021.06.015.

[13] Wang A, Zhang H, Wang J, et al. MiR-519d targets HER3 and can be used as a potential serum biomarker for non-small cell lung cancer[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(6): 4866-4878. doi: 10.18632/aging.102908.

[14] Xing F, Sharma S, Liu Y, et al. miR-509 suppresses brain metastasis of breast cancer cells by modulating RhoC and TNF-α[J]. Oncogene, 2015, 34(37): 4890-4900. doi: 10.1038/onc.2014.412.

[15] Zhang G, Hu Y, Yuan W, et al. miR-519d-3p overexpression inhibits P38 and PI3K/AKT pathway via targeting VEGFA to attenuate the malignant biological behavior of non-small cell lung cancer[J]. Onco Targets Ther, 2020, 10(13): 10257-10266. doi: 10.2147/OTT.S252795.

[16] Huang Y, Hong W, Wei X. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 129-136. doi: 10.1186/s13045-022-01347-8.

[17] Majidpoor J, Mortezaee K. Steps in metastasis: an updated review[J]. Med Oncol, 2021, 38(1): 3-12. doi: 10.1007/s12032-020-01447-w.

[18] Gandullo-Sánchez L, Ocaña A, Pandiella A. HER3 in cancer: from the bench to the bedside[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 310-318. doi: 10.1186/s13046-022-02515-x.

(编辑:龙小芬)