

DOI: 10.13376/j.cbls/2024066

文章编号: 1004-0374(2024)05-0649-09

非编码RNA通过调控Notch通路影响 非小细胞肺癌的生物学行为

孙佳珺^{1#}, 董美辰^{1#}, 张树冰^{2*}, 文斗斗^{2*}

(1 中南大学湘雅医学院, 长沙 410013; 2 中南大学生命科学学院细胞生物学系, 长沙 410013)

摘要: Notch 信号通路是决定细胞命运的重要通路之一, 已被证实非小细胞肺癌 (NSCLC) 的增殖、分化和凋亡中起重要作用。在对 Notch 信号通路及 NSCLC 的研究中, 非编码 RNA (ncRNA) 对 Notch 通路的调控是近五年的一个研究热点。其中, 微小 RNA (miRNA)、长链非编码 RNA (lncRNA) 和环状 RNA (circRNA) 通过多种方式调控 Notch 通路从而影响 NSCLC 的发生发展。此外, ncRNA 对 Notch 通路的调控还与 NSCLC 耐药相关。尽管目前 ncRNA 在 NSCLC 治疗中的研究较少, 但是基于 ncRNA 的靶向药物将为 NSCLC 治疗提供新的方案。

关键词: 非编码 RNA (ncRNA); Notch 信号通路; 非小细胞肺癌 (NSCLC); 耐药

中图分类号: Q522; R734.2 文献标志码: A

Non-coding RNAs affect the biological behaviors of non-small cell lung cancer by regulating the Notch signaling pathway

SUN Jia-Jun^{1#}, DONG Mei-Chen^{1#}, ZHANG Shu-Bing^{2*}, WEN Dou-Dou^{2*}

(1 Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China; 2 Department of Cell Biology, School of Life Sciences, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: Notch signaling pathway is one of the important pathways determining cell fate and has been widely studied and confirmed to play pivotal roles in proliferation, differentiation and apoptosis of non-small cell lung cancer (NSCLC). In the study of Notch signaling pathway and NSCLC, the regulation of Notch pathway by non-coding RNAs (ncRNAs) has become a research hotspot in the last five years, among which microRNAs (miRNAs), long chain non-coding RNAs (lncRNAs) and circular RNAs (circRNAs) can affect the progression of NSCLC by regulating the Notch pathway in various ways. In addition, the regulation of Notch pathway by ncRNAs is also associated with drug resistance in NSCLC. Although there are fewer studies on ncRNAs in NSCLC treatment, ncRNA-based targeted drugs will provide new options for NSCLC treatment.

Key words: non-coding RNA (ncRNA); Notch signaling pathway; non-small cell lung cancer (NSCLC); drug resistance

Notch 信号通路是在发育过程中决定细胞命运的重要通路, 它吸引了从后生动物发育到癌症发生发展等各个生物学领域的科研人员开展相关研究工

作^[1]。近年来, 越来越多的研究表明 Notch 通路影响多种肿瘤的生物行为, 包括肺癌, 尤其是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)^[2-5]。肺

收稿日期: 2023-12-05; 修回日期: 2024-03-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(81972312); 湖南省卫生健康委科研课题(202102052025)

#共同第一作者

*通信作者: E-mail: doudou_wen@csu.edu.cn (文斗斗); shubingzhang@csu.edu.cn (张树冰)

癌是我国乃至世界各国发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一,其中NSCLC包括腺癌(adenocarcinoma, AC)、鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SQCC)、大细胞未分化癌、混合亚型(腺鳞癌)以及少见的肉瘤样癌^[6],约占所有肺癌的85%。目前,已有大量研究表明Notch信号通路异常与NSCLC的增殖凋亡、侵袭迁移、干性、耐药性、血管生成和免疫逃逸等多种生物学行为密切相关,且具有预后价值,可预测治疗反应和肿瘤复发风险^[5]。此外,靶向Notch通路的药物在NSCLC基础研究和临床试验中都显示出良好的治疗效果^[7-9]。

随着RNA测序等技术的发展,非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA),包括微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)等,在肿瘤发生发展中的作用被逐步揭示^[10-12]。在NSCLC与Notch通路相关研究论文中,ncRNA参与调控Notch通路影响NSCLC生物学行为的文章占比较高。本文围绕近年NSCLC中ncRNA调控Notch信号通路的相关研究展开论述,梳理了ncRNA对Notch通路的调控方式,综述了ncRNA对NSCLC发生发展的影响,展望了ncRNA对Notch通路的调控在NSCLC治疗中的巨大应用潜力。

1 Notch信号通路概述

Notch信号通路在进化中高度保守,它通过相邻细胞间的相互作用决定细胞命运,调节细胞增殖、分化与凋亡^[13]。Notch信号通路由四种Notch受体(Notch1、2、3、4)和五种配体Delta-like 1、3、4(Dll1、Dll3、Dll4)及Jagged 1、2(Jag1、Jag2)组成^[14]。在内质网中合成的Notch受体蛋白前体可被高尔基体内的Furin蛋白酶酶切,生成异二聚体Notch蛋白,并被转移至细胞表面。该异二聚体即为成熟的Notch受体蛋白,由一个可与配体结合的Notch胞外结构域(Notch extracellular domain, NECD)和一个单通道的Notch跨膜和胞内结构域(Notch transmembrane and intracellular domain, NTMICD)组成^[15]。当信号发送细胞上的配体与信号接收细胞上的Notch受体的NECD相互作用时,即可启动典型的Notch信号级联^[16]。此时,Notch信号通路激活引起的受体构象变化将导致NECD在一种分解蛋白和金属蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease, ADAM)的催化下水解和解离。之后, γ -分泌酶复合物(γ -secretase)催化NTMICD水解裂解,释放出Notch胞内结构

域(Notch intracellular domain, NICD)^[15]。NICD将被转移到细胞核,与CSL、Maml和p300等形成转录复合物,启动Hes和Hey转录抑制因子家族的基因表达,进而发挥其生物学效应。Notch信号通路已被证明在骨骼肌肉发育^[17]、血管形成^[18]和骨髓造血^[19]等多个器官或组织的发育过程中发挥重要作用,也被发现与类风湿关节炎、化脓性汗腺炎、白塞病和巨大细胞动脉炎白塞病等自身免疫性疾病的进展相关^[20-21]。但最重要的是,近年大量研究表明Notch信号通路可促进或抑制多种肿瘤的发生发展,包括NSCLC^[22]。在NSCLC中,Notch1和Notch2的作用错综复杂,但主要作为促癌因子发挥作用;Notch3被证实促进NSCLC的发生和恶化;而Notch4在NSCLC中的作用尚未完全阐明,但有证据表明Notch4可促进肿瘤的进展^[23]。

2 ncRNA对Notch信号通路的调控机制

人类基因组含有约31亿个DNA碱基对,其中一部分碱基对组成了约20 000个蛋白质编码基因,仅占总基因组的2%,而据估计至少50%的基因组被转录成RNA,因此细胞中存在大量的ncRNA^[24-25]。ncRNA可分为基础结构型和调控型,越来越多的研究表明调控型ncRNA中的miRNA、lncRNA、circRNA以多种方式调控Notch信号通路。

miRNA是一类长度约为20~24 nt的单链小分子。成熟的miRNA参与形成RNA诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC),其中与miRNA链结合的AGO蛋白可以引导复合物到达其目标mRNA^[26],从而破坏目标mRNA的稳定性和(或)抑制蛋白质翻译。研究发现,miRNA可通过上述方式直接或间接调节Notch信号通路。例如,在一项肌源性细胞分化研究中,过表达的miR425或miR5100既可以在mRNA水平上抑制Dll1和Jag2的表达,也可以在蛋白质水平上减少NICD的生成^[27]。此外,miRNA还通过作用于Notch上下游调控分子间接调节Notch通路,例如:Bu等^[28]发现miR-34a与NUMB的3'-UTR结合可以促进Notch1的降解从而抑制Notch1信号通路,而Li等^[29]发现miR-142-3p通过下调NUMB促进Notch信号通路。

长度大于200 nt的ncRNA被称为lncRNA。在很长的一段时间里,由于大多数lncRNA的表达量很低且不表现出序列保守性,而被称为转录噪声或“垃圾”^[30-31]。但是,随着RNA测序技术的发展,

lncRNA 被发现具有丰富的调节和功能单元。在对 Notch 信号通路的调控中, lncRNA 可参与 Notch 受体或配体的表达调节。例如, 在黑色素瘤中, lncRNA BASP1 反义 RNA 1 (BASP1 antisense RNA 1, BASP1-AS1) 通过与 Y-盒结合蛋白 -1 (Y-box-binding protein 1, YBX1) 相互作用, 结合并招募 YBX1 到 Notch3 的启动子上, 启动 Notch3 的转录^[32]; 在乳腺癌中, LINC00514 通过促进转录因子 STAT3 的磷酸化, 在转录水平上促进 Jag1 的表达^[33]。lncRNA 也可以作为 miRNA 分子海绵, 即竞争性地与 miRNA 结合从而抑制 miRNA 与靶 mRNA 的结合, 例如, LINC01410 可作为 miR-506-3p 的竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 促进 Notch2 的表达^[34]。此外, lncRNA 还可以间接调控 Notch 蛋白质修饰, 例如, lncRNA BREA2 通过破坏 WWP2-NICD1 复合物的形成, 进而抑制 WWP2 介导的 Notch1 泛素化, 促进 Notch 信号激活^[35]。

circRNA 则是一类不具有 3' 端和 5' 端的环形 ncRNA, 曾长期被认为是错误选择性剪接的副产物^[36], 但是随着测序技术和生物信息学技术的发展, 人们认识到了它重要的生物学功能。在对 Notch 信号通路的调节中, circRNA 主要作为 miRNA 分子海绵发挥作用。例如: 研究发现, circAGTPBP1 可竞争性地与 miR-34a-5p 结合, 提高 Notch1 的表达水平, 进而促进甲状腺乳头状癌的发展^[37]; circAPLP2 可通过靶向 miR-101-3p 激活 Notch 信号通路, 调控结直肠癌细胞的增殖和转移^[38]。

3 ncRNA通过Notch信号通路调控NSCLC的发生发展

在 NSCLC 中, ncRNA 调控 Notch 信号通路的机制虽然在很大程度上与上文所述机制契合, 但也

有其独特的调控机制。

首先, 多项研究报道了 lncRNA 在 NSCLC 进展中重要的调节作用 (表 1、图 1), 并补充了 Notch 信号通路的上游调控机制, 其中大多数 lncRNA 通过调控 Notch 信号通路发挥促癌作用。值得注意的是, lncRNA 调控 Notch 信号通路需要相应 miRNA 的介导, 并且大多发挥 ceRNA 的作用。例如, LINC01783 被证实为 miR-432-5p 的分子海绵, 可抑制 miR-432-5p 与 Notch 信号通路配体 Dll1 的 3'-UTR 结合, 使 Notch 通路被激活, 促进 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[39], 但该通路上下游调控分子有待进一步明确。还有一些研究对 Notch 信号通路的划分更为详细, 证实了不同 lncRNA 对 Notch1、Notch2 或 Notch3 信号通路的单独调控。以 Notch1 通路为例, 在转录因子锌指 E-box 结合同源盒 1 (zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1) 的激活下, 作为 miR-449b-5p ceRNA 的 LINC01123 上调, Notch1 轴被激活, 使肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 细胞干性增强, 促进癌细胞增殖、迁移、上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[40]。与此类似, 上调的 lncRNA FEZ 家族锌指 1-反义 RNA 1 (FEZF1-AS1) 作为 miR-34a 的海绵, 上调 Notch1, 进而促进 NSCLC 细胞的迁移和侵袭^[41]。对于 Notch2 轴, 有研究证实, 在信号转导和转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 的介导下, LINC01806 上调并作为 miR-4428 的海绵激活 Notch2 信号通路, 最终促进 NSCLC 细胞的增殖、迁移、侵袭和干性^[42]。在 Notch3 轴中, lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 11 (small nucleolar RNA host gene 11, SNHG11) 上调并作为 miR-193a-5p 的海绵激活 Notch3 通路, 从而促进 LUAD 细胞的增殖和迁移^[43]。不难看出, 上述研究

表1 通过调节Notch通路影响NSCLC的lncRNA

LncRNA	影响NSCLC的分子机制	表达	类型	来源
01783	作为miR-432-5p的海绵, 抑制miR-432-5p与Dll1结合, 激活Notch通路, 促进增殖、迁移和侵袭	↑	NSCLC	[39]
01123	作为miR-449b-5p的海绵, 激活Notch1通路, 促进增殖、迁移、干性和EMT	↑	LUAD	[40]
FEZF1-AS1	作为miR-34a的海绵, 上调 Notch1, 促进迁移和侵袭	↑	NSCLC	[41]
01806	作为miR-4428的海绵, 激活Notch2通路, 促进增殖、迁移、侵袭和干性	↑	NSCLC	[42]
SNHG11	作为miR-193a-5p的海绵, 激活Notch3通路, 促进增殖和迁移	↑	LUAD	[43]
PVT1	上调EZH2, 诱导miR-497启动子甲基化, 导致YAP1上调, 激活Notch通路, 促进转移	↑	NSCLC	[44]
TUSC7	作为miR-146a的海绵, 抑制Notch通路, 抑制厄洛替尼耐药的肿瘤进展和干细胞更新	↓	LUAD	[45]
AGAP2-AS1	下调miR-296, 上调Notch2, 增强放疗耐药性	↑	NSCLC	[46]
LBX2-AS1	激活Notch通路, 促进增殖和转移	↑	NSCLC	[47]

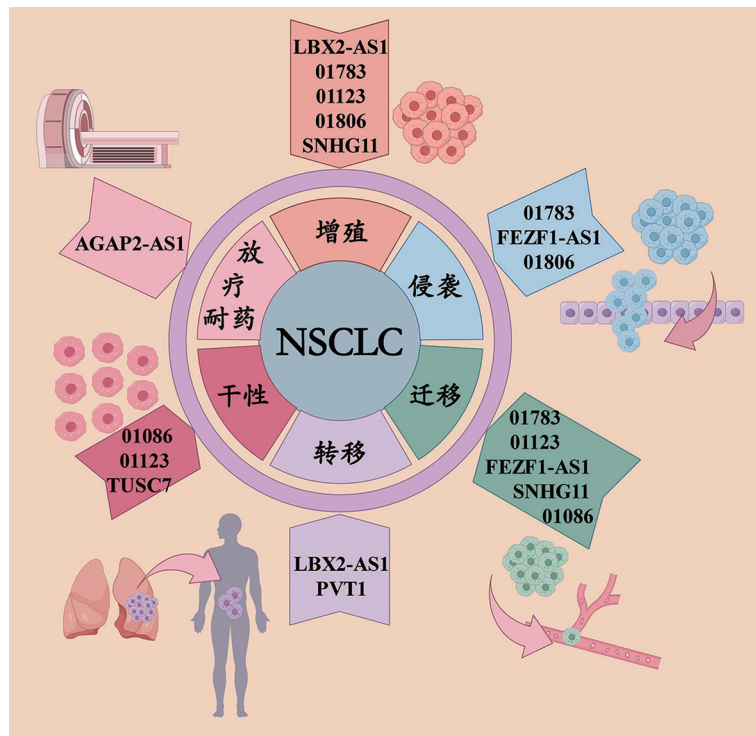


图1 通过调节Notch通路影响NSCLC不同生物学行为的lncRNA

都集中在 ceRNA 网络，而 lncRNA 对转录、蛋白质修饰等的调控作用还有待发掘。需要特别注意的是，在一项研究中，lncRNA 浆细胞瘤变异易位 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1) 被证实能促进 NSCLC 细胞转移；该调控作用由 Zeste 同源物的增强子 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 介导，首先使 miR-497 启动子甲基化，进而诱导 Yes 相关蛋白 1 (Yes-associated protein 1, YAP1) 表达上调，最终激活 Notch 信号通路^[44]。与以往报道有所不同的是，PVT1 间接调控 Notch 通路并不是通过作为下游 miRNA 的分子海绵，而是通过使下游 miRNA 甲基化。但是，包括 PVT1 在内的上述 lncRNA 在 NSCLC 中均上调，并激活 Notch 信号通路，最终发挥促癌作用。除此之外，仅有少量研究报告 lncRNA 发挥抑癌作用。例如，lncRNA 肿瘤抑制候选基因 7 (lncRNA tumor suppressor candidate 7, lncRNA TUSC7) 能作为 miR-146a 的海绵，抑制 Notch 信号，抑制厄洛替尼耐药的肿瘤进展和干细胞更新，而 lncRNA TUSC7 在厄洛替尼耐药的肺腺癌细胞中表达下调^[45]。综上所述，在 NSCLC 中，lncRNA 主要通过调控相应 miRNA 来调控 Notch 信号通路，且多作为相应 miRNA 的 ceRNA，抑制 miRNA 与 Notch 信号通路靶基因 mRNA 的 3'-UTR

结合，解除对 Notch 信号通路的抑制；除此之外，lncRNA 还可间接诱导 miRNA 启动子甲基化，进而调控 Notch 信号通路。

相较而言，circRNA 在 NSCLC 中的研究尚处于早期阶段。现有的研究表明 circRNA 主要作为 miRNA 分子海绵参与 NSCLC 中 Notch 信号通路调控。例如，circ_0000190 被发现通过与 miR-130a-3p 竞争性结合激活 Notch1 信号通路，从而促进 NSCLC 细胞的生长、转移^[48]。然而，circRNA 具有多种生物学功能。除作为 miRNAs 的分子海绵在转录后水平进行调控，circRNA 还可以调控选择性剪接、与蛋白质协同作用以及作为蛋白质的翻译模板^[36]。在 NSCLC 中 circRNA 是否通过其他方式调控 Notch 通路，仍有待进一步探索。

作为研究最多的一种 ncRNA，miRNA 不仅参与 lncRNA 和 circRNA 对 Notch 信号通路的调控，其自身也可直接发挥调控作用 (表 2)。例如，骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 与 NSCLC 的恶性进展相关：OPN 抑制 miR-34c 表达，进而解除 miR-34c 对 Notch1 的抑制作用，而且 miR-34c 被证实可以直接靶向 Notch1，进而调控 Notch 信号通路^[49]。事实上，miRNA 对 Notch 信号通路的直接调控，不仅可以靶向 Notch 实现，还可以通过靶向 Notch 的配

表2 通过调节Notch通路影响NSCLC的miRNA

miRNA	影响NSCLC的分子机制	表达	类型	来源
miR-34c	OPN抑制miR-34c表达, 解除miR-34c对Notch1的抑制, 促进恶性进展	/	NSCLC	[49]
miR-200	下调Jag1和Jag2, 抑制Notch激活, 抑制转移	↓	LUAD	[50]
miR-1275	下调DKK3、SFRP1、GSK3β、RUNX3、NUMB, 激活Wnt/β-catenin和Notch信号, 促进恶性进展	↑	LUAD	[51]
miR145-5p	下调HMGB3, 抑制Notch1表达, 抑制增殖, 促进凋亡	↓	NSCLC	[52]
miR-150	下调Notch3, 参与TKI耐药	↓	LUAD	[53]
miR-140-3p	下调ADAM10, 导致Notch蛋白切割受阻, NICD在细胞核中积累, 增强对抗肿瘤药物的敏感性	↓	LUAD	[54]

体实现。有学者根据肺腺癌小鼠模型发现, miR-200 能有效抑制肺腺癌转移, 下调癌细胞中的 Jag1 和 Jag2; miR-200 缺失可上调 Jag1 和 Jag2, 激活邻近癌症相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs) Notch 通路, 促进邻近 CAFs 的增殖和激活, 最终促进 LUAD 细胞转移^[50]。以上是对 Notch 信号通路的直接调控, 除此之外还存在间接调控方式。有研究指出, miR-1275 在 LUAD 中是一个潜在的致癌基因, 能下调 Wnt/β-catenin 和 Notch 通路的多种拮抗剂 (包括 DKK3、SFRP1、GSK3β、RUNX3 和 NUMB 等), 导致 Wnt/β-catenin 和 Notch 信号通路激活, 促进 LUAD 进展^[51]。与 miR-1275 相反, miR145-5p 在 NSCLC 中可抑制癌细胞增殖并促进凋亡; 研究发现, miR145-5p 通过负调控高迁移率组盒 3 (high mobility group box 3, HMGB3) 抑制 Notch1 表达, 并且 miR145-5p 在 NSCLC 中下调^[52]。综上所述, 在 NSCLC 中, miRNA 不仅可以通过靶向 Notch 及其配体 Jag1 和 Jag2 直接调控 Notch 信号通路, 还可以通过调控 Notch 信号通路的上游分子发挥间接调控作用, 但相关调控机制仍需进一步完善。

总之, ncRNA 在 NSCLC 的发生、发展中发挥重要作用, 通过调控 Notch 信号通路 (图 2), 促进或抑制 NSCLC 细胞的增殖、侵袭、迁移、转移和干性等, 不仅展现了 ncRNA 在 NSCLC 的诊断、预测方面的潜能, 还为 NSCLC 的治疗带来了新的思路, 同时也为发病机制研究提供了理论支持。但是, 在复杂的肿瘤调控天平 and 庞大的 ncRNA 网络中, 目前研究的深度和广度远远不足。此外, 上述研究大部分只是基于临床数据和细胞研究, 动物模型研究占比很少。同时, 未来还需要关注不同 ncRNA 通路之间的相互作用, 使肿瘤调控网络和 ncRNA 作用网络更为完善。

4 ncRNA对Notch的调控与NSCLC治疗

4.1 ncRNA对Notch的调控与NSCLC耐药

对于 NSCLC 治疗中的巨大难题——治疗耐药, 有研究表明 ncRNA 在 NSCLC 治疗耐药的发生、发展和预后中也发挥重要作用。首先, ncRNA 可以通过调控 Notch 通路改善 NSCLC 的化疗耐药。有研究证实, miR-150 在 LUAD 组织中表达下调, 通过 miR-150/Notch3/COL1A1 轴参与 LUAD 对 EGFR-TKI 的耐药; 其中 miR-150 可直接靶向 Notch3 mRNA 的 3'-UTR, 在转录水平下调 Notch3 表达; miR-150 下调可导致 Notch3 表达上调, 进而促进 COL1A1 的表达, 最终影响 LUAD 预后和 TKI 耐药^[53]。因此, 以 miRNA 为靶点的治疗有望缓解 TKI 耐药。而 miR-140-3p 能靶向 ADAM10 mRNA 的 3'-UTR 区域, 下调 ADAM10 的表达, 导致 Notch 蛋白切割受阻, NICD 在细胞核中积累, 抑制 Notch 信号通路的激活, 最终增强 LUAD 细胞对抗肿瘤药物 [包括细胞毒性化疗药物 (吉西他滨、紫杉醇、依托泊苷和阿霉素) 和分子靶向药物 (吉非替尼、厄洛替尼、奥希替尼或安洛替尼)] 的敏感性^[54]。在临床上, 细胞毒性化疗药物和分子靶向药物与靶向 ncRNA 的 Notch 特异性治疗联合有望为 NSCLC 靶向治疗铺平道路。而在放疗方面, 也有研究证实 M2 巨噬细胞来源的外泌体 lncRNA AGAP2 的反义 RNA 1 (AGAP2 antisense RNA 1, AGAP2-AS1) 通过下调 miR-296 诱导 Notch2 表达上调, 进而增强 NSCLC 放疗耐药^[46]。抑制放疗耐药可以降低放疗剂量, 减轻患者痛苦, 相关研究有望发现更多的治疗靶点。

4.2 ncRNA在NSCLC治疗中的角色

目前关于 ncRNA 在 NSCLC 治疗中的临床研究主要集中在 ncRNA 作为肿瘤标志物对治疗结果

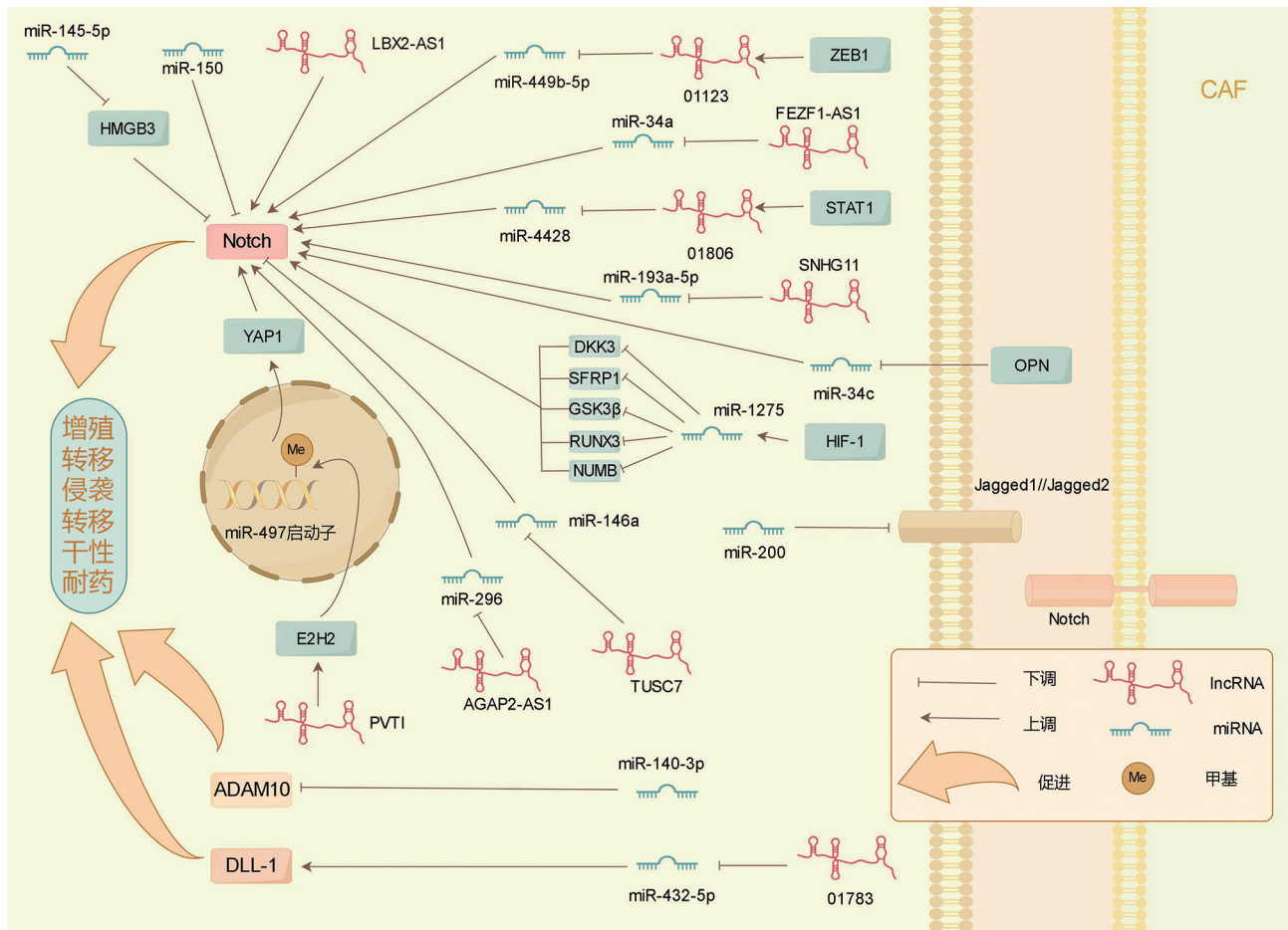


图2 通过ncRNA对Notch信号通路的调控影响NSCLC

的预测上。例如, Genova 等^[55]发现 2 个 miRNA 可以预测 NSCLC 患者使用免疫检查点抑制剂 Nivolumab 后的获益情况; Guo 等^[56]通过计算检测基因组不稳定性衍生的 lncRNA 标志物, 预测 LUAD 的临床结局。但遗憾的是, 这些 ncRNA 都不是通过靶向 Notch 通路发挥作用的。ncRNA/Notch 轴对 NSCLC 的诊断预测价值还在基础研究阶段, 例如, Tang 等^[47]研究发现, lncRNA LBX2 的反义 RNA 1 (LBX2 antisense RNA 1, LBX2-AS1) 通过激活 Notch 通路促进癌细胞增殖和转移, 并且 LBX2-AS1 高表达提示预后不良, 因此 LBX2-AS1 有望成为新的预后生物标志物。此外, 与 ncRNA/Notch 轴相关的 NSCLC 治疗药物研究目前也仍在实验室阶段, 其中部分天然化合物被发现可以影响 NSCLC 细胞中 ncRNA 介导的 Notch 信号通路激活。例如, δ -生育三烯醇可以通过上调 miR-34a 来抑制 Notch1 通路, 从而抑制 NSCLC 细胞的增殖和侵袭^[57]; 鼠李素和环硅醇可以上调 miR-34a 的表达,

从而抑制 NSCLC 细胞系中 Notch1 的表达, 最终抑制 EMT 和促进细胞凋亡^[58]; 木犀草素可以通过靶向 circ_0000190/miR-130a-3p/Notch1 信号通路抑制 NSCLC 进展^[46]。

近年来多种基于 ncRNA 的治疗方法已被报道, 并有望治疗多种疾病。其中 miRNA 相关药物研究最为广泛, 这类药物可诱导 miRNA 样功能, 恢复或耗尽 miRNA, 或抑制 miRNA 与其靶点的相互作用^[59], 包括反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO)、小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)、短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA)、ASO 抗 microRNA (ASO anti-microRNA, antimir)、miRNA 模拟物、miRNA 海绵、治疗性 circRNA 和基于 CRISPR-Cas9 的基因编辑等^[60-62]。通过对 NSCLC 中 ncRNA 对 Notch 信号通路调控作用的研究, 已发现多种 miRNA 在 NSCLC 发生发展及耐药中发挥重要作用, 如果能基于这些 miRNA 设计靶向药物, 将为 NSCLC 治疗带来福音。

5 总结与展望

自 miRNA、lncRNA 和 circRNA 被陆续发现, 越来越多的研究表明 ncRNA 在癌症等多种疾病发生发展中发挥重要作用。在 NSCLC 中, ncRNA 调控 Notch 信号通路的机制及其对 NSCLC 生物学行为的影响已被广泛研究。miRNA 可以调节 Notch 受体及其配体的转录和翻译从而影响 NSCLC 细胞的增殖和转移, 而 lncRNA 和 circRNA 主要作为 miRNA 分子海绵通过竞争性的结合影响 miRNA 对 Notch 信号通路的调控。ncRNA 还可以通过调控 Notch 信号通路影响 NSCLC 细胞的耐药性, 这将为 NSCLC 治疗耐药问题提供新的解决方案。但是, 利用 ncRNA 治疗 NSCLC 还有很长的路要走。目前, ncRNA 在 NSCLC 治疗中主要发挥生物标志物的作用, 仅有少量基础研究发现一些天然化合物可以通过 ncRNA 调控 Notch 信号通路进而抑制 NSCLC 细胞的增殖和转移, 但基于 miRNA 的靶向药物研究将为 NSCLC 治疗提供新的手段。深入研究 ncRNA 调控 Notch 信号通路的分子机制, 有望为 NSCLC 治疗提供更多干预靶点, 并为靶向药物设计提供理论基础。

[参 考 文 献]

- [1] Monticone G, Miele L. Notch pathway: a journey from Notching phenotypes to cancer immunotherapy. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1287: 201-22
- [2] Guo R, Han D, Song X, et al. Context-dependent regulation of Notch signaling in glial development and tumorigenesis. *Sci Adv*, 2023, 9: eadi2167
- [3] Shen Q, Reedijk M. Notch signaling and the breast cancer microenvironment. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1287: 183-200
- [4] Jonusiene V, Sasnauskiene A. Notch and endometrial cancer. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1287: 47-57
- [5] Sharif A, Shaji A, Chammaa M, et al. Notch transduction in non-small cell lung cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 5691
- [6] Sosa Iglesias V, Giuranno L, Dubois LJ, et al. Drug resistance in non-small cell lung cancer: a potential for NOTCH targeting? *Front Oncol*, 2018, 8: 267
- [7] Su G, Chen H, Sun X. Baicalein suppresses non small cell lung cancer cell proliferation, invasion and Notch signaling pathway. *Cancer Biomark*, 2018, 22: 13-8
- [8] Yang X, Zhang Y, Huang Y, et al. Evodiamine suppresses Notch3 signaling in lung tumorigenesis via direct binding to γ -secretases. *Phytomedicine*, 2020, 68: 153176
- [9] Hughes B, Dean A, Markman B, et al. Abstract A084: DENALI: a 3-arm double-blind randomized phase 2 study of carboplatin, pemetrexed, and placebo (CPP) versus carboplatin, pemetrexed, and either 1 or 2 truncated courses of demcizumab (CPD) in patients with non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Mol Cancer Ther*, 2018, 17: A084
- [10] Peng WX, Koirala P, Mo YY. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer. *Oncogene*, 2017, 36: 5661-7
- [11] Lee YS, Dutta A. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol*, 2009, 4: 199-227
- [12] Beermann J, Piccoli MT, Viereck J, et al. Non-coding RNAs in development and disease: background, mechanisms, and therapeutic approaches. *Physiol Rev*, 2016, 96: 1297-325
- [13] Zou B, Zhou XL, Lai SQ, et al. Notch signaling and non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*, 2018, 15: 3415-21
- [14] Kovall RA, Gebelein B, Sprinzak D, et al. The canonical Notch signaling pathway: structural and biochemical insights into shape, sugar, and force. *Dev Cell*, 2017, 41: 228-41
- [15] Kopan R, Ilagan MX. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell*, 2009, 137: 216-33
- [16] Luca VC, Kim BC, Ge C, et al. Notch-Jagged complex structure implicates a catch bond in tuning ligand sensitivity. *Science*, 2017, 355: 1320-4
- [17] Vargas-Franco D, Kalra R, Draper I, et al. The Notch signaling pathway in skeletal muscle health and disease. *Muscle Nerve*, 2022, 66: 530-44
- [18] Akil A, Gutiérrez-García AK, Guenter R, et al. Notch signaling in vascular endothelial cells, angiogenesis, and tumor progression: an update and prospective. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 642352
- [19] Sottoriva K, Pajcini KV. Notch signaling in the bone marrow lymphopoietic niche. *Front Immunol*, 2021, 12: 723055
- [20] Zhao F, He Y, Zhao Z, et al. The Notch signaling-regulated angiogenesis in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and therapeutic potentials. *Front Immunol*, 2023, 14: 1272133
- [21] Gratton R, Tricarico PM, d'Adamo AP, et al. Notch signaling regulation in autoinflammatory diseases. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 8847
- [22] Zhou B, Lin W, Long Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 95
- [23] Sun J, Dong M, Xiang X, et al. Notch signaling and targeted therapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett*, 2024, 585: 216647
- [24] Ransohoff JD, Wei Y, Khavari PA. The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 143-57
- [25] Ezkurdia I, Juan D, Rodriguez JM, et al. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19,000 human protein-coding genes. *Hum Mol Genet*, 2014, 23: 5866-78
- [26] van den Berg A, Mols J, Han J. RISC-target interaction: cleavage and translational suppression. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1779: 668-77

- [27] Mierzejewski B, Grabowska I, Michalska Z, et al. SDF-1 and NOTCH signaling in myogenic cell differentiation: the role of miRNA10a, 425, and 5100. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14: 204
- [28] Bu P, Wang L, Chen KY, et al. A miR-34a-Numb feedforward loop triggered by inflammation regulates asymmetric stem cell division in intestine and colon cancer. *Cell Stem Cell*, 2016, 18: 189-202
- [29] Li H, Li F. Exosomes from BM-MSCs increase the population of CSCs via transfer of miR-142-3p. *Br J Cancer*, 2018, 119: 744-55
- [30] Ling H, Vincent K, Pichler M, et al. Junk DNA and the long non-coding RNA twist in cancer genetics. *Oncogene*, 2015, 34: 5003-11
- [31] Lagarde J, Uszczyńska-Ratajczak B, Carbonell S, et al. High-throughput annotation of full-length long noncoding RNAs with capture long-read sequencing. *Nat Genet*, 2017, 49: 1731-40
- [32] Li Y, Gao Y, Niu X, et al. LncRNA BASP1-AS1 interacts with YBX1 to regulate Notch transcription and drives the malignancy of melanoma. *Cancer Sci*, 2021, 112: 4526-42
- [33] Tao S, Chen Q, Lin C, et al. Linc00514 promotes breast cancer metastasis and M2 polarization of tumor-associated macrophages via Jagged1-mediated notch signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39: 191
- [34] Zhao X, Shen F, Yang B. LncRNA LINC01410 induced by MYC accelerates glioma progression via sponging miR-506-3p and modulating NOTCH2 expression to motivate Notch signaling pathway. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42: 1513-21
- [35] Zhang Z, Lu YX, Liu F, et al. lncRNA BREA2 promotes metastasis by disrupting the WWP2-mediated ubiquitination of Notch1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120: e2206694120
- [36] Chen C, Xia C, Tang H, et al. Circular RNAs involve in immunity of digestive cancers from bench to bedside: a review. *Front Immunol*, 2022, 13: 833058
- [37] Dai L, Zhang W, Wang Y, et al. circAGTPBP1 promotes the progression of papillary thyroid cancer through the notch pathway via the miR-34a-5p/notch1 axis. *iScience*, 2023, 26: 107564
- [38] Wu HB, Huang SS, Lu CG, et al. CircAPLP2 regulates the proliferation and metastasis of colorectal cancer by targeting miR-101-3p to activate the Notch signalling pathway. *Am J Transl Res*, 2020, 12: 2554-69
- [39] Deng Y, Zhang L, Luo R. LINC01783 facilitates cell proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer by targeting miR-432-5p to activate the notch pathway. *Cancer Cell Int*, 2021, 21: 234
- [40] Zhang M, Han Y, Zheng Y, et al. ZEB1-activated LINC01123 accelerates the malignancy in lung adenocarcinoma through NOTCH signaling pathway. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 981
- [41] Huang S, Li C, Huang J, et al. LncRNA FEZF1-AS1 promotes non-small lung cancer cell migration and invasion through the up-regulation of NOTCH1 by serving as a sponge of miR-34a. *BMC Pulm Med*, 2020, 20: 110
- [42] Huang S, Liang S, Huang J, et al. LINC01806 mediated by STAT1 promotes cell proliferation, migration, invasion, and stemness in non-small cell lung cancer through Notch signaling by miR-4428/NOTCH2 axis. *Cancer Cell Int*, 2022, 22: 198
- [43] Deng Y, Zhang L. LncRNA SNHG11 accelerates the progression of lung adenocarcinoma via activating Notch pathways. *Pathol Res Pract*, 2022, 234: 153849
- [44] Zeng SHG, Xie JH, Zeng QY, et al. lncRNA PVT1 promotes metastasis of non-small cell lung cancer through EZH2-mediated activation of Hippo/NOTCH1 signaling pathways. *Cell J*, 2021, 23: 21-31
- [45] Li K, Peng ZY, Gao S, et al. M6A associated TSUC7 inhibition contributed to Erlotinib resistance in lung adenocarcinoma through a notch signaling activation dependent way. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40: 325
- [46] Zhang F, Sang Y, Chen D, et al. M2 macrophage-derived exosomal long non-coding RNA AGAP2-AS1 enhances radiotherapy immunity in lung cancer by reducing microRNA-296 and elevating NOTCH2. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 467
- [47] Tang LX, Su SF, Wan Q, et al. Novel long non-coding RNA LBX2-AS1 indicates poor prognosis and promotes cell proliferation and metastasis through Notch signaling in non-small cell lung cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 7419-29
- [48] Zheng H, Zhu X, Gong E, et al. Luteolin suppresses lung cancer progression through targeting the circ_0000190/miR-130a-3p/Notch-1 signaling pathway. *J Chemother*, 2023, 35: 330-42
- [49] Guo J, Tong CY, Shi JG, et al. Deletion of osteopontin in non-small cell lung cancer cells affects bone metabolism by regulating miR-34c/Notch1 axis: a clue to bone metastasis. *Eur J Histochem*, 2023, 67: 3631
- [50] Xue B, Chuang CH, Prosser HM, et al. miR-200 deficiency promotes lung cancer metastasis by activating Notch signaling in cancer-associated fibroblasts. *Genes Dev*, 2021, 35: 1109-22
- [51] Jiang N, Zou C, Zhu Y, et al. HIF-1 α -regulated miR-1275 maintains stem cell-like phenotypes and promotes the progression of LUAD by simultaneously activating Wnt/ β -catenin and Notch signaling. *Theranostics*, 2020, 10: 2553-70
- [52] 李新洋. miR145-5p/HMGB3轴调控Notch信号通路抑制NSCLC进展的研究[D]. 承德: 承德医学院, 2023
- [53] Zhang Y, Chen B, Wang Y, et al. NOTCH3 overexpression and posttranscriptional regulation by miR-150 were associated with EGFR-TKI resistance in lung adenocarcinoma. *Oncol Res*, 2019, 27: 751-61
- [54] Meng H, Li B, Xu W, et al. miR-140-3p enhances the sensitivity of LUAD cells to antitumor agents by targeting the ADAM10/Notch pathway. *J Cancer*, 2022, 13: 3660-73
- [55] Genova C, Coco S, Rossi G, et al. 1277P An exosomal miRNA signature as predictor of benefit from immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2020, 31: S825-S6

- [56] Guo CR, Mao Y, Jiang F, et al. Computational detection of a genome instability-derived lncRNA signature for predicting the clinical outcome of lung adenocarcinoma. *Cancer Med*, 2022, 11: 864-79
- [57] Ji X, Wang Z, Geamanu A, et al. Delta-tocotrienol suppresses Notch-1 pathway by upregulating miR-34a in nonsmall cell lung cancer cells. *Int J Cancer*, 2012, 131: 2668-77
- [58] Kang J, Kim E, Kim W, et al. Rhamnetin and cirsiolol induce radiosensitization and inhibition of epithelial-mesenchymal transition (EMT) by miR-34a-mediated suppression of Notch-1 expression in non-small cell lung cancer cell lines. *J Biol Chem*, 2013, 288: 27343-57
- [59] Winkle M, El-Daly SM, Fabbri M, et al. Noncoding RNA therapeutics - challenges and potential solutions. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 629-51
- [60] Ling H, Fabbri M, Calin GA. MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12: 847-65
- [61] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16: 203-22
- [62] van Rooij E, Olson EN. MicroRNA therapeutics for cardiovascular disease: opportunities and obstacles. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11: 860-72