

微小RNA与肺癌耐药

董琢 杨丽华 钟智伟 龚朝辉*

(宁波大学医学院, 宁波 315211)

摘要 肺癌细胞对化疗药物产生耐药性是目前肺癌化疗过程中遇到的主要问题。微小RNA(miRNA)是一类内源性非编码短链小分子RNA, 它能调节细胞生长、凋亡和信号转导。miRNA的多态性与药物代谢和耐药形成密切相关, 异常表达的miRNA对预测肺癌化疗药物敏感性有重要作用。调节特异miRNA的表达, 将为克服肺癌耐药和选择个体化治疗开辟新的途径。

关键词 微小RNA; 多态性; 肺癌; 化疗耐药; 个体化治疗

肺癌是人类常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率位列恶性肿瘤首位^[1]。化疗和靶向治疗仍是肺癌的主要治疗方法, 但疗效一直不尽如人意, 其中一个主要原因是肺癌细胞耐药的产生。肺癌细胞对多种化疗和靶向治疗药物产生交叉耐药性, 即多药耐药(multiple drug resistance, MDR)^[2]。肺癌细胞产生耐药的机制十分复杂, 研究表明, 与肺癌MDR相关的基因及其异常信号传导通路参与了耐药机制的形成。微小RNA(microRNA, miRNA)是一类内源性非编码小分子RNA, 与细胞生长、凋亡和信号转导密切相关。同时, miRNA可以调控药物在体内的代谢, 在肿瘤细胞对抗癌药物产生耐药方面发挥了重要作用^[3]。

1 miRNA的生成与调控机制

miRNA在体内的生成主要包括以下几个过程: 首先, 编码miRNA的基因在RNA聚合酶II的作用下生成初始转录产物miRNA(pri-miRNA), 然后在核内被Drosha和DGCR8复合酶体剪切加工成具有茎环结构的前体miRNA(pre-miRNA)。在核膜转运蛋白Exportin-5的作用下, pre-miRNA通过核输出转运至细胞质。在细胞质中, pre-miRNA在Dicer核酸内切酶和Loqs/TRBP蛋白复合体的共同作用下, 被加工成为成熟miRNA(mature miRNA)。成熟miRNA对靶基因的调控首先需要Ago蛋白对其进行组装, 同时还要进入RNA诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)中发挥作用。RISC介导的转录后基因沉默是通过miRNA与靶mRNA 3'-非翻译区(3'-untranslated region, 3'-UTR)完全或不完全互补配对来完成的, 最终导致靶mRNA降解或蛋白

质翻译被抑制(图1)^[4-5]。

2 肺癌耐药的机制

尽管肺癌的治疗已经取得了一些进展, 但化疗仍是术后和晚期肺癌治疗的主要治疗方法。然而, 化疗会诱导肺癌细胞对化疗药物产生耐药性。目前, 已知化疗耐药的分子细胞机制包括: 药靶表达增强与改变、阻止药物进入靶细胞内、药物排出与失活、DNA损伤修复增强、细胞凋亡减少、药物代谢改变以及药物诱导的细胞核型改变等(图2)^[6-7]。因此, 克服化疗耐药特别是MDR是目前遇到的严峻挑战。肺癌化疗引起MDR的重要机制可分为非经典MDR机制和基于转运蛋白的经典MDR机制^[8]。非经典MDR机制包括: (1)通过改变酶系统活性而降低药物的细胞毒性, 如谷胱甘肽S转移酶和拓扑异构酶等; (2)通过改变控制凋亡相关蛋白质的平衡来降低化疗敏感性。经典MDR机制主要通过降低细胞内药物的摄入或增加药物外排来降低药物杀死癌细胞的能力。在药物转运过程中有三种常见蛋白质参与: P-糖蛋白(P-gp, 来源于MDR1和ABCB1基因)、MDR相关蛋白(MRP1, 来自ABCC1基因)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP, 来源于ABCG2基因)。所有这三种蛋白在化学结构上都包括疏水区, 因此, 在促进药物转运通过细胞膜的过程中能特异性地结合底物从而影响药物跨膜转运^[9]。因此, 有大量的机制可用来解释耐药。在所有病例中寻找更好的方法来界定耐药, 是克服

收稿日期: 2011-11-29 接受日期: 2012-01-30

浙江省教育厅重点项目(No.Z201119414)、宁波市科技创新团队项目(No.2011B82014)和宁波大学王宽诚教育基金资助项目

*通讯作者。Tel: 0574-87600754, E-mail: zhaohui@ncrci.org.cn

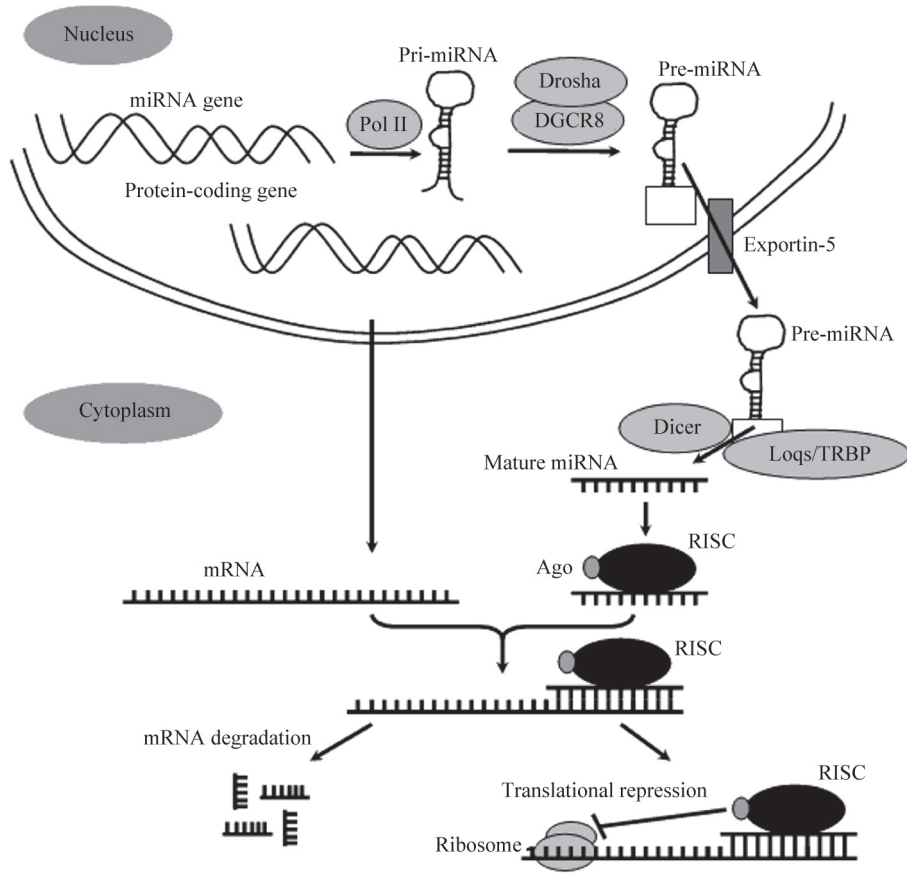
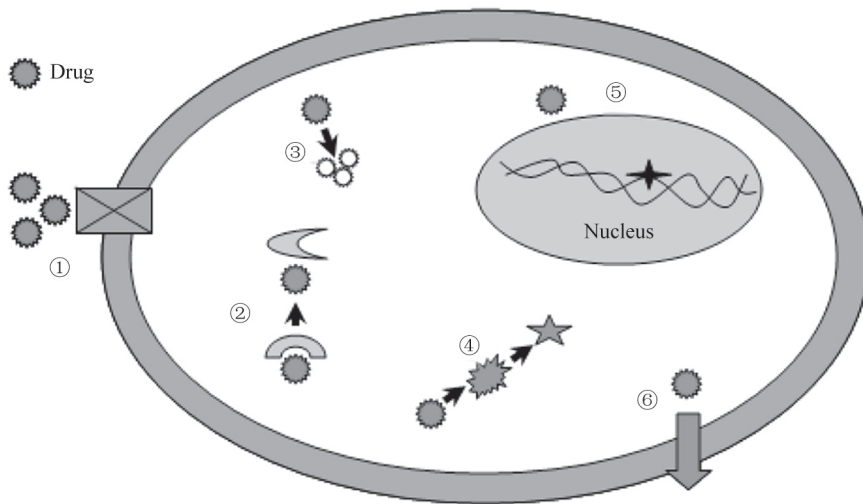


图1 微小RNA的生物合成和功能途径

Fig.1 The general biosynthesis and function pathway of microRNA



常见耐药的主要途径有：①由于细胞表面受体或转运体缺失导致药物不能进入细胞内；②药物靶点改变；③药物的改变或失活；④药物代谢途径改变；⑤损伤DNA修复增加；⑥主动运输到细胞外。

Drug resistance is often seen through: ① failure of the drug to enter the cell because losing cell surface receptors or transporters; ② alteration of drug target site; ③ changes or inactivation of drug; ④ alteration of drug metabolism pathway; ⑤ increased repair of damaged DNA; ⑥ active transport-out of the cell.

图2 肺癌耐药的典型分子细胞机制

Fig.2 The typical molecular cellular mechanisms for drug resistance in lung cancer

耐药和提供更为切实可行的治疗方案的第一步。

3 miRNA与肺癌耐药

尽管研究miRNA参与肺癌耐药中的特殊信号转导途径和调控机制才刚刚开始,但已有大量实验和临床研究表明,miRNA在化疗耐药过程中发挥了重要作用。

3.1 miRNA多态性与药物代谢

miRNA多态性是一类新型的功能性通路多态性,包括miRNA本身的多态性和靶基因mRNA的多态性。多态性的存在会导致miRNA对靶基因的调节作用减弱甚至丧失^[10]。miRNA多态性存在于或靠近miRNA与功能基因的结合位点处,通过干扰miRNA的功能来影响其表达^[11-12]。在临床研究中发现了相关miRNA靶基因的表达和其多态性与化疗药物反应之间的相关性,如靶基因*ERCC1*、*LRP*和*MRP1*的高表达可作为预测基于顺铂的化疗在非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)中的反应性^[13]; *EGFR*(epidermal growth factor receptor, EGFR)等基因的多态性可作为基于EGFR激酶抑制因子和铂类治疗的预测用分子标志物^[14-15]。近来,miRNA在调控ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)基因表达中的作用已引起广泛关注。Narvaiza等^[16]研究发现,miRNA参与了腺病毒介导的RNA干扰小鼠多药耐药蛋白2基因*Abcc2*以及对肝脏胆红素转运的过程。类似的miRNA对药物代谢的影响作用也被其他研究者不断发现,如miR-27a和miR-451能造成多药耐药细胞系A2780DX5和KBV1中P糖蛋白的过表达,与对照非

耐药细胞相比,耐药细胞中上述两种miRNA的表达都被上调。A2780DX5细胞中,转染miRNA抑制剂后,P糖蛋白和MDR1都出现下调。抑制miR-27a和miR-451表达后,细胞通过P糖蛋白转运的细胞毒性药物在细胞内蓄积的敏感性会增强^[17]。ABC*G2*是一种广泛存在的ABC转运体,不仅对药物吸收、分布和排出有重要作用,而且在肿瘤细胞产生多药耐药中扮演着重要角色^[18]。有研究表明,ABC*G2*转运体的表达在大肠癌小S1中被miR-519c所抑制,但这种抑制在相应的耐药细胞中并没有丢失,因为该转运体基因的3'-UTR变的更短,这可能会造成耐药^[19]。同时,miR-328靶向ABC*G2*基因的3'-UTR,进而负调控ABC*G2*蛋白质的表达,这表明miR-328表达异常可能是引起耐药细胞中ABC*G2*过表达的一个重要机制^[20]。另外,通过miRNA生物信息学工具分析发现,miRNA与几个药物转运体(drug transporter, DT)、核受体(nuclear receptor, NR)和药物代谢相关细胞色素P450酶系之间存在相互作用^[21-23]。越来越多的研究表明,miRNA通过调节药物代谢酶、药物转运体或/和核受体相关基因的表达,在药物代谢和分布中发挥作用(图3)。在异常的药物代谢中,miRNA表达的异常起着重要作用。因此,可通过调节miRNA的表达来干预耐药机制的产生。

3.2 miRNA多态性与耐药的形成

miRNA多态性可潜在影响药物吸收、代谢和分布等过程中的多个基因的表达,从而影响药物的治疗效果或产生耐药。目前,已在一个细胞中通过自然筛选得到了多个miRNA变异体^[24]。通过分析

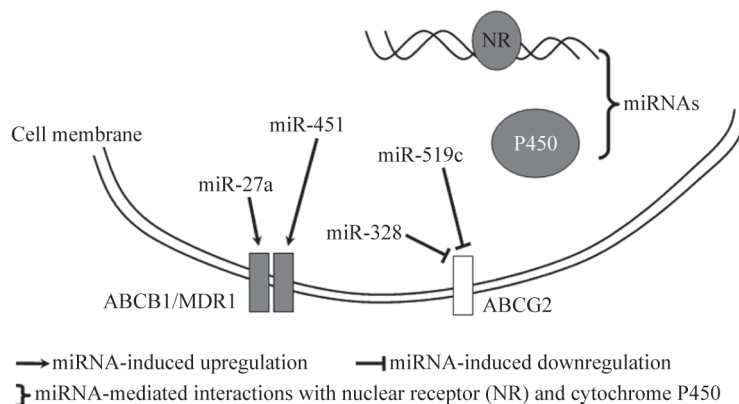


图3 特异性微小RNA通过转运体(DT)、核受体(NR)和细胞色素P450靶向药物

Fig.3 Specific miRNAs regulate anticancer drug metabolism through targeting drug transporter(DT), nuclear receptor(NR) and cytochrome P450

公开的SNP数据库,发现了miRNA靶基因3'-UTR存在大量的变异体。然而,在功能性miRNA的种子序列区(seed region)很少发现变异体,大约有250个SNP被发现有制造潜在miRNA靶位点的功能^[25]。有报道^[10,26-27]称,存在于基因3'-UTR的功能多态性通过影响基因表达来影响疾病。这些多态性可能干扰miRNA的功能,同时是能影响miRNA靶基因表达的潜在的miRNA多态性。miRNA多态性可能造成miRNA调节功能的获得或缺失。根据其作用阶段不同,miRNA多态性大致可分为三类:一类影响miRNA的生物合成;另一类存在于miRNA的靶位点;第三类能改变miRNA基因的表现异常调控。最近发现,miRNA结合位点的多态性可能会引起药物耐药的改变。如在对日本人病例对照的研究^[28]中发现,二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR) 3'-UTR中存在829C→T SNP,该基因型频率为10.8%。在人DHFR基因与miR-24结合位点附近存在SNP,该SNP作为功能缺失突变可以干扰miR-24的功能。miR-24功能的缺失,导致高稳态DHFR mRNA水平和蛋白质水平升高,引起对甲氨蝶呤(MTX)耐药。有趣的是,由于SNP引起的miR-24功能丧失导致了其靶mRNA的半衰期增长2倍,最终造成相应细胞的耐药程度增加了3倍。这个结果不仅可以解释相关DHFR在mRNA和蛋白质水平的升高,还暗示靶mRNA不稳定可能是miRNA作用的一个基本机制。同时,该耐药相关的miR单核苷酸多态性(miRSNP)的发现对预测临床化疗中遇到的MTX耐药起到了积极作用。因此,miRNA的多态性在耐药产生过程中发挥了重要作用。

3.3 miRNA异常表达与耐药相关性

3.3.1 miRNA影响EGFR突变型对药物的敏感性 在NSCLC中,EGFR基因异常扩增或过度表达^[29],而miRNA对EGFR突变的调控在NSCLC治疗中发挥了重要作用。通过研究肺癌组织和细胞中miRNA的表达,对比分析肺癌组织和相应的癌旁软组织,发现miR-126*和miR-145呈低表达,miR-21、miR-182、miR-183和miR-210显著过表达,而且恢复miR-145表达能成功抑制EGFR突变型肺癌细胞的生长,这表明miR-145在保护细胞发生EGFR突变中有重要作用^[30]。该研究预示,miR-145可能是EGFR突变型肺癌的潜在治疗靶点。在非吸烟肺癌患者中,EGFR基因突变与患者对靶向药物EGFR-酪氨酸激酶抑制

剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)的敏感性密切相关。miR-21在非吸烟EGFR突变型患者中异常高表达,肺癌细胞中磷酸化的EGFR和miR-21水平存在显著相关性。通过AG1478(一种EGFR-TKI)抑制miR-21的表达发现EGFR信号通路能正调控miR-21的表达。在EGFR突变型非吸烟肺腺癌细胞系H3255中,磷酸化的EGFR和miR-21高表达,可以通过反义抑制miR-21的表达来增强AG1478诱导的细胞凋亡。而在EGFR野生型非吸烟肺腺癌细胞系H441中,反义miR-21不仅显示出与AG1478的加和效应,而且其本身也诱导凋亡^[31]。这些结果表明,异常增加miR-21的表达会激活EGFR信号通路,并在非吸烟肺癌细胞中调节细胞凋亡。在EGFR突变型和野生型患者中,miR-21都可作为潜在的治疗靶点。

3.3.2 miRNA表达异常影响TRAIL耐药 Apo2L/肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)是TNF家族的新成员,基于使用竞争TRAIL受体抗体的治疗已用于NSCLC二期临床实验^[32-33]。然而,大量人肿瘤细胞对TRAIL诱导的凋亡产生抵抗,而且各细胞的敏感性也因细胞类型不同而有所不同。为阐明在NSCLC中产生TRAIL耐药表型的新机制,Garofalo等^[34]完成了在TRAIL耐药细胞系CALU-1、中度耐药细胞系A459和A549以及敏感细胞系H460中miRNA表达谱的研究。芯片分析结果显示,miR-222、miR-100、miR-221、miR-125b和miR-15b等在TRAIL耐药性NSCLC细胞中过表达,而只有miR-9和miR-96发生表达下调。他们的进一步实验表明,通过转染前体miR-221和miR-222,TRAIL敏感型H460细胞产生对TRAIL耐药;相反,转染miR-221和miR-222抑制剂后,TRAIL耐药型CALU-1细胞对TRAIL的敏感性增加了。实验结果表明,通过沉默细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子p27kip1,能增加TRAIL的耐药性,这说明miR-221和miR-222对TRAIL耐药的效应主要通过p27kip1来介导。同时,在NSCLC的体外和体内实验中证实,miR-212通过靶向抗凋亡蛋白PED来增强TRAIL的敏感性^[35]。miR-130a在NSCLC细胞系中表达较低,它通过c-Jun介导的miR-221和miR-222下调来靶向MET原癌基因和诱导降低TRAIL的耐药性^[36]。

3.3.3 改变miRNA表达影响抗癌药物疗效 通过改变细胞内let-7i、miR-16和miR-21的水平,可影

响NSCLC细胞系A549对NSC类抗癌药物(包括诺拉霉素(nogamycin)、阿糖胞苷(cytarabine)、砒砷素(plumbagin)等)产生高达4倍的药效。其中, miR-21对化疗敏感性表现更为突出, 在测试的28个细胞组分配对中有10对表现出显著的生长抑制效应^[37]。在NSCLC细胞系中的初步研究揭示miRNA生物标志物和体内TKI耐药有关, miR-21和miR-23b表达升高预示抗癌药物舒尼替尼(sunitinib)的耐药性增加, 而miR-424水平降低预示着化疗药物厄洛替尼(erlotinib)和凡德他尼(vandetanib)耐药增加。在A549细胞中, miR-1表达下调, 并抑制细胞对阿霉素(doxorubicin)诱导凋亡的敏感性^[38]。

因此, 临床治疗过程中产生的肺癌耐药与某些关键miRNA的过表达或低表达有密切关系, 他们通过调节相关靶基因来影响肺癌细胞对化疗药物的敏感性(表1)。

表1 肺癌中差异表达微小RNAs与肺癌耐药性相关
Table 1 Differentially expressed miRNAs associated with drug resistance in lung cancer

微小RNAs miRNAs	蛋白质靶点 Protein targets	药物 Drugs	参考文献 References
miR-145	EGFR	EGFR-TKI	[30]
miR-21	EGFR	EGFR-TKI	[31,38]
miR-221/222	p27kip1	TRAIL	[34]
miR-130a	MET	TRAIL	[36]
miR-23b	Unknown	Sunitinib	[39]
miR-424	Unknown	Erlotinib, Vandetanib	[38]
miR-1	Unknown	Doxorubicin	[40]

EGFR: 表皮因子受体; EGFR-TKI: 表皮因子受体酪氨酸激酶抑制剂; TRAIL: 肿瘤坏死因子受体相关凋亡诱导配体; MET: 原癌基因。EGFR: epidermal growth factor receptor; EGFR-TKI: EGFR-tyrosine kinase inhibitor; TRAIL: tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand; MET: a translational product of proto-oncogene *c-met*.

4 小结与展望

尽管miRNA分子非常小, 但能调控大量重要的靶基因, 从而具有重要的生物学效应。特别是这些miRNA分子现在已和肺癌的发生发展紧密联系起来。研究表明, miRNA表达谱不仅是肿瘤诊断的重要标志物, 同时也在肺癌分期中具有重要作用。近来有研究结果显示, miRNA在肺癌耐药中也扮演着重要角色^[39]。人们不仅可以通过miRNA预测潜在的内在耐药性或获得耐药性, 还可以通过特异的miRNA靶点, 利用miRNA类似物或抑制剂, 并与抗癌药物联合使用, 调节药物代谢中主要蛋白的表达

来增强药物的敏感性, 从而对肺癌的个体化治疗产生影响^[40-41]。这些措施将为通过克服耐药来开辟新的肺癌治疗途径提供希望, 从而提高肺癌患者的临床治疗效果。

参考文献 (References)

- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(4): 212-36.
- Nishio K, Nakamura T, Koh Y, Suzuki T, Fukumoto H, Saijo N. Drug resistance in lung cancer. *Curr Opin Oncol* 1999; 11(2): 109-15.
- Ma J, Dong C, Ji C. MicroRNA and drug resistance. *Cancer Gene Ther* 2010; 17(8): 523-31.
- Lund E, Güttinger S, Calado A, Dahlberg JE, Kutay U. Nuclear export of microRNA precursors. *Science* 2004; 303(5654): 95-8.
- Wu L, Fan J, Belasco JG. MicroRNAs direct rapid deadenylation of mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(11): 4034-9.
- Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med* 2002; 53: 615-27.
- Allen KE, Weiss GJ. Resistance may not be futile: MicroRNA biomarkers for chemoresistance and potential therapeutics. *Mol Cancer Ther* 2010; 9(12): 3126-36.
- Krishna R, Mayer LD. Multidrug resistance (MDR) in cancer mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11(4): 265-83.
- Lui FS. Mechanisms of chemotherapeutic drug resistance in cancer therapy—a quick review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009; 48(3): 239-44.
- Mishra PJ, Bertino JR. MicroRNA polymorphisms: the future of pharmacogenomics, molecular epidemiology and individualized medicine. *Pharmacogenomics* 2009; 10(3): 399-416.
- Mishra PJ, Mishra PJ, Banerjee D, Bertino JR. MiRSNPs or MiR-polymorphisms, new players in microRNA mediated regulation of the cell: Introducing microRNA pharmacogenomics. *Cell Cycle* 2008; 7(7): 853-8.
- Bertino JR, Banerjee D, Mishra PJ. Pharmacogenomics of microRNA: A miRSNP towards individualized therapy. *Pharmacogenomics* 2007; 8(12): 1625-7.
- Li J, Li ZN, Du YJ, Li XQ, Bao QL, Chen P. Expression of MRP1, BCRP, LRP, and ERCC1 in advanced non-small-cell lung cancer: Correlation with response to chemotherapy and survival. *Clin Lung Cancer* 2009; 10(6): 414-21.
- Chen S, Huo X, Lin Y, Ban H, Lin Y, Li W, et al. Association of MDR1 and ERCC1 polymorphisms with response and toxicity to cisplatin-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Hyg Environ Health* 2010; 213(2): 140-5.
- Osawa K. Gene polymorphisms and chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Chinese J Lung Cancer* 2009; 12(8): 837-40.
- Narvaiza I, Aparicio O, Vera M, Razquin N, Bortolanza S, Prieto J, et al. Effect of adenovirus-mediated RNA interference on endogenous microRNAs in a mouse model of multidrug resistance protein 2 gene silencing. *J Virol* 2006; 80(24): 12236-47.
- Zhu H, Wu H, Liu X, Evans BR, Medina DJ, Liu CG, et al. Role

- of microRNA miR-27a and miR-451 in the regulation of MDR1/P-glycoprotein expression in human cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2008; 76(5): 582-8.
- 18 Allikmets R, Schriml LM, Hutchinson A, Romano-Spica V, Dean M. A human placenta-specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance. *Cancer Res* 1998; 58(23): 5337-9.
- 19 To KK, Zhan Z, Litman T, Bates SE. Regulation of ABCG2 expression at the 3' untranslated region of its mRNA through modulation of transcript stability and protein translation by a putative microRNA in the S1 colon cancer cell line. *Mol Cell Biol* 2008; 28(17): 5147-61.
- 20 Pan YZ, Morris ME, Yu AM. MicroRNA-328 negatively regulates the expression of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in human cancer cells. *Mol Pharmacol* 2009; 75(6): 1374-9.
- 21 Yu AM. Small interfering RNA in drug metabolism and transport. *Curr Drug Metab* 2007; 8(7): 700-8.
- 22 Tsuchiya Y, Nakajima M, Takagi S, Taniya T, Yokoi T. MicroRNA regulates the expression of human cytochrome P450 1B1. *Cancer Res* 2006; 66(18): 9090-8.
- 23 Takagi S, Nakajima M, Mohri T, Yokoi T. Post-transcriptional regulation of human pregnane X receptor by micro-RNA affects the expression of cytochrome P450 3A4. *J Biol Chem* 2008; 283(15): 9674-80.
- 24 Chen K, Rajewsky N. Natural selection on human microRNA binding sites inferred from SNP data. *Nat Genet* 2006; 38(12): 1452-6.
- 25 Saunders MA, Liang H, Li WH. Human polymorphism at microRNAs and microRNA target sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(9): 3300-5.
- 26 Kertesz M, Iovino N, Unnerstall U, Gaul U, Segal E. The role of site accessibility in microRNA target recognition. *Nat Genet* 2007; 39(10): 1278-84.
- 27 Barnes MR, Deharo S, Grocock RJ, Brown JR, Sanseau P. The micro RNA target paradigm: A fundamental and polymorphic control layer of cellular expression. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7(9): 1387-99.
- 28 Goto Y, Yue L, Yokoi A, Nishimura R, Uehara T, Koizumi S, *et al.* A novel single-nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of the human dihydrofolate reductase gene with enhanced expression. *Clin Cancer Res* 2001; 7(7): 1952-6.
- 29 Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, *et al.* Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* 2008; 455(7216): 1069-75.
- 30 Cho WC, Chow AS, Au JS. Restoration of tumour suppressor hsa-miR-145 inhibits cancer cell growth in lung adenocarcinoma patients with epidermal growth factor receptor mutation. *Eur J Cancer* 2009; 45(12): 2197-206.
- 31 Seike M, Goto A, Okano T, Bowman ED, Schetter AJ, Horikawa I, *et al.* miR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(29): 12085-90.
- 32 Schaefer U, Voloshanenko O, Willen D, Walczak H. TRAIL: A multifunctional cytokine. *Front Biosci* 2007; 12: 3813-24.
- 33 Koschny R, Walczak H, Ganten TM. The promise of TRAIL—potential and risks of a novel anticancer therapy. *J Mol Med (Berl)* 2007; 85(9): 923-35.
- 34 Garofalo M, Quintavalle C, Di Leva G, Zanca C, Romano G, Taccioli C, *et al.* MicroRNA signatures of TRAIL resistance in human non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2008; 27(27): 3845-55.
- 35 Inoronato M, Garofalo M, Urso L, Romano G, Quintavalle C, Zanca C, *et al.* miR-212 increases tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand sensitivity in non-small cell lung cancer by targeting the antiapoptotic protein PED. *Cancer Res* 2010; 70(9): 3638-46.
- 36 Acunzo M, Visone R, Romano G, Veronese A, Lovat F, Palmieri D, *et al.* miR-130a targets MET and induces TRAIL-sensitivity in NSCLC by downregulating miR-221 and 222. *Oncogene* 2012; 31(5): 634-42.
- 37 Blower PE, Chung JH, Verducci JS, Lin S, Park JK, Dai Z, *et al.* MicroRNAs modulate the chemosensitivity of tumor cells. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(1): 1-9.
- 38 Nasser MW, Datta J, Nuovo G, Kutay H, Motiwala T, Majumder S, *et al.* Down-regulation of micro-RNA-1 (miR-1) in lung cancer. Suppression of tumorigenic property of lung cancer cells and their sensitization to doxorubicin-induced apoptosis by miR-1. *J Biol Chem* 2008; 283(48): 33394-405.
- 39 Allen KE, Weiss GJ. Resistance may not be futile: MicroRNA biomarkers for chemoresistance and potential therapeutics. *Mol Cancer Ther* 2010; 9(12): 3126-36.
- 40 Bader AG, Brown D, Winkler M. The promise of microRNA replacement therapy. *Cancer Res* 2010; 70(18): 7027-30.
- 41 Gandellini P, Profumo V, Folini M, Zaffaroni N. MicroRNAs as new therapeutic targets and tools in cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15(3): 265-79.

MicroRNA and Drug Resistance in Lung Cancer

Dong Zhuo, Yang Lihua, Zhong Zhiwei, Gong Zhaohui*

(School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Drug resistance induced by chemotherapeutants to lung cancer cells is the primary issue during the chemotherapy of lung cancer. MicroRNAs (miRNAs) are a class of endogenetic, non-coding, short-chain and small RNAs that regulate cell growth, apoptosis and signaling transduction. miRNA polymorphisms associate with drug metabolism and drug resistance formation. Moreover, differentially expressed miRNAs play critical roles in prediction of the sensitivity to chemotherapeutic agents in lung cancer. Regulation of specific miRNA expression will break a new path for overcoming lung cancer resistance and the personalized therapy.

Key words microRNA; polymorphism; lung cancer; chemoresistance; personalized therapy

Received: November 29, 2011 Accepted: January 30, 2012

This work was supported by the Key Scientific Research Fund of Zhejiang Provincial Education Department (No.Z201119414), the Scientific Innovation Team Project of Ningbo (No.2011B82014) and the K.C.Wong Magna Fund at Ningbo University

*Corresponding author. Tel: 86-574-87600754, E-mail: zhaohui@ncrc.org.cn