

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.24.012
文章编号: 1005-8982 (2019) 24-0064-06

MicroRNAs 对肺癌靶向治疗耐药性的研究进展*

张潘红¹, 邱志宏², 崔家骏²

(宜春学院 1. 化学与生物工程学院, 2. 医学院, 江西 宜春 336000)

摘要: 分子靶向药物广泛应用于肺癌和其他恶性肿瘤的治疗, 已成为治疗晚期肺癌患者的重要选择。然而, 肺癌细胞对分子靶向药物产生的耐药性, 会限制肺癌的治疗效果, 成为影响肺癌预后的主要原因。很多因子如药物代谢相关基因和信号通路的变化都与肺癌细胞的耐药性有关。其中, MicroRNAs (miRNAs) 的多态性与肺癌细胞药物代谢和分子靶向药物耐药性的形成密切相关。对特定 miRNAs 表达的调节将成为攻克肺癌耐药性和个体化治疗的新途径。笔者系统阐述 miRNAs 在肺癌细胞对分子靶向药物形成耐药性中的作用及在肺癌靶向治疗中的潜在影响。

关键词: 肺肿瘤; 分子靶向治疗; 综述

中图分类号: R734.2

文献标识码: A

Research progress of microRNAs in resistance to targeted treatments of lung cancer*

Pan-hong Zhang¹, Zhi-hong Qiu², Jia-jun Cui²

(1.College of Chemistry and Bio-engineering, 2.College of Medicine, Yichun University, Yichun, Jiangxi 336000, China)

Abstract: Molecular target therapy has been widely used in the treatment of lung cancer and other malignant tumors, and represents the mainstay of treatment for patients with advanced lung cancer. However, the emergence of drug resistance has been the main challenge for successful treatment of lung cancer. Many drug metabolism related genes and signal pathways have been implicated to be involved in drug resistance. The increasing number of studies have shown that miRNA polymorphisms associate with drug metabolism and resistance. It is believed that targeting specific miRNA expression represents a promising strategy to overcome drug resistance in lung cancer treatments. Here, we provide our up-to-date understanding of the roles of miRNAs in drug resistance of molecular target therapy, and their potential implications of lung cancer treatments.

Keywords: lung neoplasms; molecular targeted therapy; review

肺癌是全球范围内癌症相关死亡的主要原因, 大多数肺癌患者就诊时已处于晚期^[1]。具有生物导弹之称的靶向治疗使肺癌的治疗获得很大的进步, 但随着治疗时间延长, 肺癌细胞对靶向药物产生耐药性, 严重影响肺癌的治疗效果^[2]。研究发现, 异常表达的 MicroRNAs (miRNAs) 在肺癌细胞对分子靶向药物产

生的耐药性中发挥重要作用, 是形成耐药性的潜在靶点^[1,3]。因此, 迫切需要揭秘 miRNAs 在分子靶向药物产生耐药性中的作用。

1 miRNAs 生物学功能

1993 年人类首次在秀丽隐杆线虫中发现 miRNAs,

收稿日期: 2019-06-24

* 基金项目: 江西省教育厅科学技术研究项目 (No: GJJ170909)

[通信作者] 邱志宏, E-mail: qiu_zhihongcd@sina.com; Tel: 15083856983

其是一个长约 20 ~ 22 个核苷酸的小分子非编码片段 RNA,几乎参与每个细胞生物过程,比如细胞的增殖、分化、迁移、转移、新陈代谢及死亡等,对动物发育和体内稳态维持也起到至关重要的作用。miRNAs 生物发生因子 Dicer 9 和 Drosha 10 的缺失,是小鼠胚胎致死的重要危险因素^[2, 4]。AGO 是一个庞大的蛋白质家族,主要以单链小核酸为作用靶点,诱导 RNA 或 DNA 中的互补序列发生沉默^[5]。miRNAs 主要通过诱导 AGO 蛋白与 mRNA 的 3' 非翻译区结合,形成 miRNAs 诱导沉默复合物,促进 mRNA 的降解和翻译抑制^[6-7]。越来越多的研究发现,miRNAs 的功能失调与人类许多疾病发生和肿瘤细胞耐药性形成密切相关^[8],例如根据不同作用靶点,miRNAs 可作为癌基因或肿瘤抑癌基因在癌症的发生和进展恶化中发挥作用^[9]。目前,一些 miRNAs 已成为诊断癌症、判断癌症患者预后及新型癌症治疗的靶标^[10]。

2 miRNAs 与肺癌靶向药物耐药性的关系

2.1 miRNAs 与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的关系

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是 ErbB/HER 酪氨酸激酶受体家族成员之一,其与配体结合后,导致重要的构象变化,引起细胞内酪氨酸残基磷酸化,活化下游信号转导蛋白,调节细胞生长、侵袭、凋亡及转移。EGFR 突变存在于许多恶性肿瘤中,是预测非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者治疗反应的突出指标^[11]。吉非替尼和厄洛替尼是第一代 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)最具代表性的药物,主要针对具有 EGFR 突变的肺腺癌患者,通过阻断三磷酸腺苷与胞内酪氨酸激酶的结合,抑制酪氨酸残基磷酸化,阻止下游信号转导,从而有效抑制肿瘤细胞增殖。常与西妥昔单抗联合治疗 EGFR 功能突变的肺腺癌,效果显著,但最终会因耐药性的产生,削弱这类药物的细胞杀伤作用,导致靶向治疗失败^[12]。

异常表达的 miRNAs 与肺腺癌细胞 EGFR 突变有关,严重影响肺腺癌细胞对吉非替尼的敏感性,参与肺腺癌细胞对 EGFR-TKIs 耐药性的调节。2009 年 CHOW 等^[13]对 10 例非吸烟患者肺腺癌组织和癌旁正常肺组织进行 miRNAs 基因芯片和 qRT-PCR 分析,发现 miR-145、Let-7 及 miR-126 在肺腺癌中低表达。

EGFR 基因序列分析实验结果显示,10 例肺腺癌中有 7 例存在 EGFR 突变。转染细胞活力检测实验发现,在正常细胞、无 EGFR 突变细胞及 EGFR 突变细胞中,分别转染 3 种 miRNAs 前体,结果 EGFR 突变细胞的存活率降低 40%,而其他两组细胞存活率无变化。这些结果证实 miR-145、Let-7 及 miR-126 对肺癌细胞生长具有抑制作用。2011 年 CHOW 等^[14]又通过实验证实,miR-145 表达下调与肺腺癌细胞 EGFR 突变有关,且异常表达的 miR-145 可通过抑制靶基因 EGFR 的表达,提高吉非替尼的细胞毒性作用,抑制肺腺癌细胞生长。同样以 EGFR 为靶基因,调节细胞生长的还有 miR-146a,其可通过靶向 EGFR,抑制下游信号传导,调节细胞生长,还可增强 NSCLC 中 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂和单克隆抗体的细胞毒性^[15]。

2.2 miRNAs 与抗血管生成剂的关系

血管生成在肿瘤生长、侵袭及转移中起重要作用^[16]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是刺激肿瘤血管生成的重要因素,与血管内皮细胞特异性结合,促进肿瘤新生血管形成,增加血管通透性,促进肿瘤细胞转移,是最重要的刺激新生血管形成的因子,在恶性肿瘤中高表达^[17]。因此,如何利用 VEGF 阻断血管形成,抑制肿瘤生长成为近十年来分子靶向药物研究的热点之一^[18]。目前,临床常将抗血管生成素与化疗药物联合使用,以提高恶性肿瘤的化疗效果,例如贝伐单抗与紫杉醇-卡铂联合治疗方案,提高 NSCLC 的整体存活率^[19]。目前,笔者对抗血管生成素的研究取得可喜的成绩,但对 VEGF 如何阻断血管形成的具体分子机制研究,仍然存在很多问题,其中包括 miRNAs 对 VEGF 信号通路的具体作用研究。

VEGF 及其受体 FIT-1 和 KDR 是形成 VEGF 信号通路的主要成分^[20]。CHAN 等^[21]于 2011 年发现,异常表达的 miR-200b 具有抑制内皮细胞迁移和新生血管形成的功能。同年 CHOI 等^[20]发现,miR-200b 在顺铂耐药的肺癌 A549 细胞中表达下调,使用脂质体 RNAi MAX 将人工合成的 miR-200b 转染细胞后,VEGF、FIT-1 及 KDR 蛋白表达降低。血管生成实验发现,血管内皮细胞在基底膜形成毛细血管的能力也降低。双荧光素酶分析实验结果显示,VEGF、FIT-1 及 KDR 是 miR-200b 的作用靶点,进一步验证 miR-200b 是通过 VEGF 信号通路发挥抑制作用。这一系列的

实验结果最终证实, miR-200b 是通过负调控 VEGF、FIT-1 及 KDR 在肿瘤血管形成中发挥作用。近年来研究发现, miR-126 也具有抑制肿瘤生长、侵袭及转移的能力, 并通过靶向 VEGF-A 提高 NSCLC 对抗肿瘤药物的敏感性^[22]。因此, 深入了解 miRNAs 与 VEGF 信号通路的关系不仅有助于抗血管生成剂的研究, 而且对提高肿瘤细胞药物敏感性也至关重要。

2.3 miRNAs 与 TRAIL 诱导细胞凋亡抗性的关系

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumour necrosis factor-related apoptosis inducing ligand, TRAIL) 是肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 超家族成员之一, 也是 TNF 家族中抗肿瘤活性最强的因子之一, 能选择性诱导肿瘤细胞凋亡, 但对正常细胞无细胞毒性, 受到国内外学者的广泛关注^[23]。TRAIL 与细胞膜表面的死亡受体 TRAIL-R1 (DR4) 和 TRAIL-R2 (DR5) 相互作用, 诱导死亡受体与 Fas 蛋白的相关死亡结构域 (fas-associated death domain, FADD) 结合, 促进 FADD 与 Procaspase-8 结合, 活化凋亡通路关键蛋白 Caspase-8, 诱导细胞凋亡^[24]。或者 TRAIL 与受体结合后, 经 TNF 相关受体-1 (tumor necrosis factor receptor-1, TNFR1)、TNFR1 相关死亡结构域 (TNFR1-associated death domains, TRADD) 及 TNF 受体相关因子 2 (TNFR-associated factor 2, TRAF2) 激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), 发挥促凋亡作用。但越来越多的研究发现, 多种肿瘤细胞对 TRAIL 诱导的细胞凋亡作用耐药, 且 TRAIL 重复作用导致一些敏感细胞对 TRAIL 产生获得性耐药, 成为影响 TRAIL 治疗效果的主要障碍。

miRNAs 在 TRAIL 诱导的细胞凋亡抗性中发挥重要作用。GAROFALO 等^[25]于 2008 年在 TRAIL 耐药性 NSCLC 研究中发现一种位于 X 染色体短臂且具有共同调控机制的新型 miRNAs: miR-221 和 miR-222, 并以其作为研究对象, 探索 TRAIL 耐药性机制。研究发现, 与 TRAIL 敏感的 H460 细胞系相比, miR-221 和 miR-222 在 TRAIL 耐药细胞、中度耐药的 A459 细胞和 A549 细胞中表达升高。转染 miR-221 和 miR-222 抑制剂后, TRAIL 耐药细胞对 TRAIL 诱导的细胞凋亡敏感, 而转染 miR-221 和 miR-222 前体的 TRAIL 敏感细胞, 则对 TRAIL 诱导的细胞凋亡失敏, 出现耐药表型。同时使用寡核苷酸芯片技术对 TRAIL 耐药细胞进行基因表达谱分析, 发现关键

蛋白 Kit 和 P27kip 表达下调, 进一步的深入研究最终证实, miR-221 和 miR-222 是通过抑制关键蛋白 Kit 和 P27kip 的表达, 破坏肿瘤细胞中 TRAIL 的功能, 抑制细胞凋亡。细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated signal kinases, ERK1/2) 的激活在细胞信号传导和癌症的发生、发展中发挥重要作用。GIULIA 等^[26]于 2012 年在 NSCLC 中发现 miR-494 受 ERK1/2 调节, 抑制 ERK1/2, miR-494 表达降低, BIM 表达增加。并证实异常表达的 miR-494 通过下调 BIM 的表达, 抑制 TRAIL 诱导的细胞凋亡。

2.4 miRNAs 与 ALK-TKIs 抑制剂的关系

2.4.1 间变淋巴瘤激酶基因突变 在 NSCLC 中, 4% ~ 7% 患者存在间变淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因重排现象, 也称 ALK 突变^[27]。该突变发生在 2 号染色体短臂, 常与棘皮类微管相关样蛋白 4 (echinoderm microtubule-associated protein-like4, EML4) 基因结合, 形成具有癌基因特性的 EML4-ALK^[28]。克唑替尼是第一代口服的小分子间变淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制 (anaplastic lymphoma kinase-tyrosine kinase inhibitors, ALK-TKIs), 广泛应用于 ALK 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者, 效果比传统的化疗药物好, 且对 ROS1 基因重排的 NSCLC 患者也有很好的效果^[29]。但在长期的治疗过程中, 肺癌细胞对克唑替尼产生的获得性耐药, 大大降低克唑替尼的抗肿瘤作用。

研究发现, miR-200 家族与许多类型肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及耐药性的产生密切相关, miR-200c 是 miR-200 家族的重要成员, 在许多恶性肿瘤组织中低表达^[30]。上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 具有促进肿瘤免疫抑制和胚胎发育期组织重塑的作用, 还参与组织愈合和器官纤维化, 是肿瘤转移、侵袭中必不可少的早期步骤^[31]。2008 年 GREGORY 等^[32]的研究发现, 在乳腺癌细胞中, miR-200c 可通过介导靶基因 ZEB1 和 SIP1 的表达抑制 EMT。同年 PARK 等^[33]也发现, miR-200 家族通过介导靶向 E-钙黏蛋白抑制因子 ZEB1 和 ZEB2 调节 EMT, 抑制肿瘤细胞的侵袭、转移。2016 年 GAO 等^[34]再次证实, ZEB1 是 miR-200c 调节 EMT 的直接靶基因, 并且发现 miR-200c 在克唑替尼耐药细胞 (NCI-2228/CRI) 中表达降低。为揭秘 miR-200c 和 EMT 对 ALK 突变的肺癌细胞产生克唑替尼耐药性的影响,

GAO 等^[34]将 miR-200c 模拟物转染入 NCI-2228/CRI 中, 通过 qRT-PCR 和 Western blotting 实验结果发现, miR-200c 表达增加, 间充质标志物 N- 钙黏蛋白、波形蛋白及 CD24 的表达降低, 表明高表达的 miR-200c 逆转 EMT; 同时 MTT 实验结果显示, NCI-2228/CRI 对克唑替尼重新致敏。这些结果最终证实, miR-200c 通过抑制靶基因 *ZEB1* 的表达逆转 EMT, 提高克唑替尼耐药的 ALK 突变肺癌细胞对克唑替尼的敏感性^[32-34]。此外, miR-150 增强克唑替尼耐药性骨肉瘤细胞对克唑替尼的敏感性, 提高克唑替尼的抗肿瘤作用^[35]。

2.4.2 ROS 原癌基因 1 重排 ROS 原癌基因 1 (*ROS proto-oncogene 1, ROS1*) 重排非常罕见, 约占 0.6% ~ 1.8% NSCLC 患者^[36]。1987 年 BIRCHMEIER 等^[37]在 45 种不同人类细胞系的调查研究中, 首次在神经胶质母细胞瘤中发现 *ROS1* 基因重排。2007 年 RIKOVA 等^[38]在肺腺癌中同样发现位于染色体 6q22 位点的 *ROS1* 基因重排, 该基因能编码一种属于胰岛素受体家族的受体酪氨酸激酶。研究发现, *ROS1* 与 *ALK* 具有部分同源性, 重排的 *ROS1* 基因以与 *ALK* 异常激酶活性相似的方式, 激活致癌途径下游的信号转导, 促进肺癌细胞的增殖、迁移及凋亡^[39-40]。SHAW 等^[41]在对 50 例晚期 NSCLC 患者使用克唑替尼治疗效果的评估中发现, 克唑替尼对 *ROS1* 基因重排阳性的 NSCLC 患者显示出很好的治疗效果, 证实克唑替尼可通过瞄准 *ROS1* 基因重排, 实现对 *ROS1* 基因重排阳性 NSCLC 患者的靶向治疗。

YAN 等^[42]研究发现, 在 NSCLC 中, 与邻近正常的肺组织相比, miR-760 表达降低, *ROS1* 介导的蛋白表达升高, 且两者呈负相关。随后将 miR-760 模拟物转染入 A459 细胞中, 发现高表达的 miR-760 抑制肺癌细胞的增殖和迁移。通过 TargetScan 系统和荧光素酶报告基因实验证实, *ROS1* 基因是 miR-760 的直接靶基因。为进一步确定 miR-760 是通过介导靶基因 *ROS1*, 抑制肺癌细胞的增殖和迁移。将 *ROS1* 高表达质粒转染入高表达 miR-760 的 A549 细胞中, 发现异位表达的 *ROS1* 促进 A549 细胞的增殖, 降低 miR-760 抑制 A549 细胞迁移的作用。这些结果最终证实, miR-760 通过靶向 *ROS1* 抑制 NSCLC 的增殖和转移。但至今为止, 并没有关于 miRNAs 与 *ROS1* 基因重排的 NSCLC 对克唑替尼耐药的研究报道。因此, 未来研究 miRNAs 在肺癌细胞对 ALK-TKIs 耐药性中的作

用, 将有望成为治愈 ALK 阳性和 *ROS1* 基因重排的 NSCLC 的新靶点。

3 展望

近年来, 随着人们对肺癌分子生物学和基因组学的不断深入研究, 越来越多的新靶向治疗药物应用于肺癌, 使肺癌的治疗获得很大的进步。但由于分子靶向药物耐药性的出现, 肺癌仍然是全世界发病率和病死率最高的恶性肿瘤。然而, miRNAs 与肺癌治疗进展和肺癌细胞耐药性之间的复杂关系, 为学者攻克分子靶向药物耐药性提供了帮助; 为完善分子靶向治疗和分子靶向药物的开发, 指明了新方向。目前, 笔者在 miRNAs 与肺癌治疗进展和肺癌靶向药物耐药性方面的研究取得丰硕的成果, 但仍然存在一些研究空白, 比如 miRNAs 在 NSCLC 对 ALK-TKIs 耐药性的研究。这些研究的空白, 是激励学者不断研究探索 miRNAs 奥秘的动力, 揭秘 miRNAs 在肺癌治疗进展中的重要作用; 同时也是 ALK-TKIs 抗性 NSCLC 患者治愈的希望。未来如何更好地利用具有逆转耐药性的 miRNAs, 抑制那些诱导靶向药物耐药性的 miRNAs, 是正确选择个体化治疗的重要一环; 也是提高肺癌患者对靶向药物利用率, 减轻患者痛苦、延长患者生命的钥匙。

参考文献:

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] LEE R C, FEINBAUM R L, AMBROS V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.
- [3] ZANG H, WANG W, FAN S. The role of microRNAs in resistance to targeted treatments of non-small cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 79(2): 1-5.
- [4] BRACKEN C P, SCOTT H S, GOODALL G J. A network-biology perspective of microRNA function and dysfunction in cancer[J]. Nature Reviews Genetics, 2016, 17(12): 719-732.
- [5] SWARTS D C, MAKAROVA K, WANG Y, et al. The evolutionary journey of argonaute proteins[J]. Nature Structural Molecular Biology, 2014, 21(9): 743-753.
- [6] JONAS S, IZAUERRALDE E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing[J]. Nature Reviews Genetics, 2015, 16(7): 421-433.
- [7] CHAO L I, ZHI-YOU D U, CHEN J S. Structural and functional elucidation of AGO proteins[J]. Chinese Journal of Biochemistry

- Molecular Biology, 2009, 25(11): 969-976.
- [8] FENG T, XIAO X, SHENG W, et al. Research progress on lung cancer therapy and the mechanism of microRNA in lung cancer and its drug resistance[J]. Medical Recapitulate, 2018, 1(24): 61-65.
- [9] ZHANG X M, ZHANG B F, ZHANG P H, et al. Norcantharidin regulates ER α signaling and tamoxifen resistance via targeting miR-873/CDK3 in breast cancer cells[J]. PLoS ONE, 2019, 14(5): e0217181-e0217185.
- [10] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2017, 16(3): 203-222.
- [11] LEE C K, BROWN C, GRALLA R J, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(9): 595-605.
- [12] PAEZ G, JÄNNE P A, LEE J C, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy[J]. Science, 2004, 304(5676): 1497-1500.
- [13] CHO W C, CHOW A S, AU J S. Restoration of tumour suppressor hsa-miR-145 inhibits cancer cell growth in lung adenocarcinoma patients with epidermal growth factor receptor mutation[J]. European Journal of Cancer, 2009, 45(12): 2197-2206.
- [14] CHO W C, CHOW A S, AU J S. miR-145 inhibits cell proliferation of human lung adenocarcinoma by targeting EGFR and NUDT1[J]. Rna Biology, 2011, 8(1): 125-131.
- [15] CHEN G, UMELO I A, LV S, et al. miR-146a inhibits cell growth, cell migration and induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells[J]. PLoS One, 2013, DOI: 10.1371/journal.pone.0060317.
- [16] DENG Y, YANG Y, YAO B, et al. Paracrine signaling by VEGF-C promotes non-small cell lung cancer cell metastasis via recruitment of tumor-associated macrophages[J]. Experimental Cell Research, 2018, 364(2): 208-216.
- [17] LAPEYRE-PROST A, TERME M, PERNOT S, et al. immunomodulatory activity of VEGF in cancer[J]. International review of cell and molecular biology, 2017, 330(7): 295-342.
- [18] LI D, WEI Y, WANG D, et al. MicroRNA-26b suppresses the metastasis of non-small cell lung cancer by targeting MIEN1 via NF- κ B/MMP-9/VEGF pathways[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016, 472(3): 465-470.
- [19] SANDLER A, GRAY R, PERRY M C, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for nonsmall-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(24): 2542-2550.
- [20] CHOI Y C, YOON S, JEONG Y, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor signaling by miR-200b[J]. Molecules Cells, 2011, 32(1): 77-82.
- [21] CHAN Y C, KHANNA S, ROY S, et al. miR-200b Targets Ets-1 and is down-regulated by hypoxia to induce angiogenic response of endothelial cells[J]. Journal of Biological Chemistry, 2011, 286(3): 2047-2056.
- [22] LIU B, PENG X C, ZHENG X L, et al. miR-126 restoration down-regulate VEGF and inhibit the growth of lung cancer cell lines in vitro and in vivo[J]. Lung Cancer, 2009, 66(2): 169-175.
- [23] SHANG G S, LIU L, QIN Y W. IL-6 and TNF- α promote metastasis of lung cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. Oncology Letters, 2017, 13(6): 4657-4660.
- [24] ZHANG L, FANG B. Mechanisms of resistance to TRAIL-induced apoptosis in cancer[J]. Cancer Gene Therapy, 2005, 12(3): 228-237.
- [25] GAROFALO M, QUINTAVALLE C, LEVA G D, et al. MicroRNA signatures of TRAIL resistance in human non-small cell lung cancer[J]. Oncogene, 2008, 27(27): 3845-3855.
- [26] GIULIA R, MARIO A, MICHELA G, et al. MiR-494 is regulated by ERK1/2 and modulates TRAIL-induced apoptosis in non-small-cell lung cancer through BIM down-regulation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012, 109(41): 16570-16575.
- [27] DOEBELE R C, PILLING A B, AISNER D L, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2014, 15(2): 1472-1482.
- [28] CHOI Y L, SODA M, YAMASHITA Y, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors[J]. N Engl J Med, 2010, 363(18): 1734-1739.
- [29] DOEBELE R C, PILLING A B, AISNER D L, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer[J]. Clinical Cancer Research, 2014, 15(2): 1472-1482.
- [30] PACURARI M, ADDISON-JOSEPH B, BONDALAPATI N, et al. The microRNA-200 family targets multiple non-small cell lung cancer prognostic markers in H1299 cells and BEAS-2B cells[J]. Int J Oncol, 2013, 43(2): 548-560.
- [31] KALLURI R, WEINBERG R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. Journal of Clinical Investigation, 2009, 119(6): 1420-1428.
- [32] GREGORY P A, BERT A G, PATERSON E L, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1[J]. Nat. Cell Biol, 2008, 10(5): 593-601.
- [33] PARK S M, GAUR A B, LENGUEL E, et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2[J]. Genes Dev, 2008, 22(7): 894-907.
- [34] GAO H X, YAN L I, LI C Z, et al. miR-200c regulates crizotinib-resistant ALK-positive lung cancer cells by reversing epithelial-mesenchymal transition via targeting ZEB1[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5): 4135-4143.
- [35] HOAREAU-AVEILLA C, VALENTIN T, DAUGROIS C, et al. Reversal of microRNA-150 silencing disadvantages crizotinib-

- resistant NPM-ALK(+) cell growth[J]. Journal of Clinical Investigation, 2015, 125(9): 3505-3518.
- [36] CLAVÉ S, GIMENO J, MUÑOZ-MÁRMOL A M, et al. ROS1 copy number alterations are frequent in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(7): 8019-8028.
- [37] BIRCHMEIER C, SHARMA S, WIGLER M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1987, 84(24): 9270-9274.
- [38] RIKOVA K, GUO A, ZENG Q F, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer[J]. Cell, 2007, 131(6): 1190-1203.
- [39] DAVIES KURTIS D, DOEBELE ROBERT C. Molecular pathways: ROS1 fusion proteins in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(15): 4040-4045.
- [40] LIN J J, SHAW A T. Recent advances in targeting ROS1 in lung cancer[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2017, 12(11): 1611-1625.
- [41] SHAW ALICE T, SOLOMON BENJAMIN J. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. N. Engl J Med, 2015, 372(7): 683-684.
- [42] YAN C H, ZHANG W, SHI X D, et al. miR-760 suppresses non-small cell lung cancer proliferation and metastasis by targeting ROS1[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2018, 25(19): 18385-18391.

(唐勇 编辑)