

microRNAs 与神经母细胞瘤

尹萌萌 刘爱国

摘要 神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB) 衍生于原始神经嵴细胞,是儿童最常见的颅外实体肿瘤。microRNAs(miRNAs) 是一种小的(长度为 19~22nt)非编码 RNA,可调节人类基因表达及细胞生长、分化、凋亡、信号通路等。研究 miRNAs 在 NB 中的生物学作用,有助于阐释疾病的发生和进展机制,为临床治疗提供指导性意见。本文概述了 miRNAs 在 NB 发生、进展及治疗方面中的重要意义。

关键词 microRNAs 神经母细胞瘤 肿瘤发生 肿瘤进展 治疗

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.005

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是一种恶性胚胎性肿瘤,起源于周围交感神经节,30%发生在肾上腺髓质内,70%发生在脊髓、颈部、胸部、腹部或骨盆神经组织内,常见于婴儿和5岁以下儿童^[1]。NB以血液转移为特点,预后欠佳,总体生存率仅有40%,高危型患儿5年生存率<10%,10年生存率<2%,占儿童癌症总病死率的10%~15%^[2]。NB具有高度异质性,遗传物质在克隆中不断获得突变,从而导致肿瘤进展及耐药等。

microRNAs(miRNAs)是一组长度为19~22个核苷酸的小非编码RNA,可在转录水平上同时调控多个基因表达。研究已发现2000余种miRNAs的生物功能,可调控60%的人类蛋白质编码基因,影响细胞的分化、凋亡。miRNAs功能失调(上调/抑制)会导致肿瘤细胞发生、侵袭、转移或耐药等^[3]。因此,miRNAs在肿瘤诊断、预后和治疗方面具有巨大的影响力。

早期神经嵴发育组织中富含多类miRNAs,在神经嵴细胞(neural crest cells, NCCs)内发挥其作用。在发育过程中,miRNAs微调蛋白水平,有助于调节NCCs的诱导、分化和迁移,以及交感肾上腺系上皮细胞向间充质细胞转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)。EMT失调在NCCs异常分化为NB的过程中发挥关键作用。NB的临床特点与遗传物质改变密切相关。例如,研究发现一组肿瘤生长/抑制因

子(LET-7、miRNA-101、miRNA-202、miRNA-9、miRNA-34a、miRNA-340、miRNA-184和miRNA-335)在NB的发生过程中会发生一系列表观遗传学改变(异常DNA甲基化或组蛋白修饰)^[4]。根据miRNAs对NB的作用分为致癌性miRNAs(oncomiRNAs),转移相关性miRNAs(metastamiRNAs)和抑癌性miRNAs(TSmiRNAs),详见表1^[5]。

一、miRNAs对NB发生、侵袭、转移的促进作用

oncomiRNAs和metastamiRNAs在NB发生、进展及转移方面起到重要的驱动作用。例如,oncomiRNA-558可以通过促进乙酰肝素酶、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因的反式激活和蛋白翻译,刺激AGO2和eIF4E蛋白依赖的HIF-2 α 表达,促进NB生长、侵袭和转移。同样,miRNA-451也通过抑制巨噬细胞分泌抑制因子,促进NB的生长和浸润^[6]。miRNA-1303通过靶向作用糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)和SFRP1蛋白,影响cyclinD1的磷酸化过程,抑制WNT/ β -catenin信号通路,增强NB细胞的增殖能力。此外,oncomiR-380-3p可通过抑制p53促进肿瘤生长。miRNA-92a-3p则通过靶向抑制PTEN mRNA表达降低PTEN蛋白,促进NB细胞增殖、侵袭和迁移。而miR-195是通过作用RET原癌基因调节NB细胞的侵袭^[1]。

长链非编码RNA肿瘤易感基因11(lncRNA CASC11)过度表达在各种肿瘤中,其高水平表达与NB患儿的生存率呈负相关,对NB细胞增殖的促进作用与miRNA-676-3p和NOL4L(nucleolar protein 4 like)有关。三者通过相互促进及拮抗的作用,最终促进肿瘤细胞的增殖和侵袭性^[7]。miRNA-29a/b

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81472706,81874187)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院

通信作者:刘爱国,教授,主任医师,博士生导师,电子邮箱:dli-

uaiguo@163.com

表 1 NB 相关 oncomiRNAs、TSmiRNAs 及其作用

miRNA	类型	靶基因	对 NB 影响
204	TSmiRNA	N - MYC、Bel - 2、NTRK2	化疗敏感
2110	TSmiRNA	TSKU	肿瘤抑制
184	TSmiRNA	AKT	肿瘤抑制
17 - 5p	oncomiRNA	p21、BIM、ER α 、NHR - GR	肿瘤侵袭, 耐药性
18a	oncomiRNA	p21、BIM、ER α 、NHR - GR	肿瘤侵袭, 耐药性
19a	oncomiRNA	p21、BIM、ER α 、NHR - GR	肿瘤侵袭, 耐药性
20a	oncomiRNA	p21、BIM、ER α 、NHR - GR	肿瘤侵袭, 耐药性
92	oncomiRNA	p21、BIM、ER α 、NHR - GR	肿瘤侵袭, 耐药性
221	oncomiRNA	NLK	促 N - MYC 表达
34a	TSmiRNA	MYCN、E2F3、Bel - 2、CCND1、CDK6、TIMP - 2	肿瘤抑制
9	TSmiRNA	MMP14	肿瘤抑制
340	TSmiRNA	SOX2	肿瘤抑制, 化疗敏感
34b - 3p	TSmiRNA	CCNE2、E2F3	肿瘤抑制
203	TSmiRNA	SAM68	肿瘤抑制
337 - 3p	TSmiRNA	MMP14	肿瘤抑制
584 - 5p	TSmiRNA	MMP14	肿瘤抑制
449a	TSmiRNA	MFAP4、PKP4、TSEN15、CDK6、LEF1	促肿瘤分化
506 - 3p	TSmiRNA	CDK4、STAT3	肿瘤抑制
124 - 3p	TSmiRNA	CDK4、STAT3	肿瘤抑制
193b	TSmiRNA	MYCN、cyclinD1、MCL1	肿瘤抑制
145	TSmiRNA	HIF2 α	肿瘤抑制
27b	TSmiRNA	PPAR γ	肿瘤抑制
542 - 3p	TSmiRNA	survivin	肿瘤抑制
542 - 5p	TSmiRNA	survivin	肿瘤抑制
335	TSmiRNA	ROCK1、MAPK1、LRG1	肿瘤抑制
210	TSmiRNA	BCL1	肿瘤抑制
181c	TSmiRNA	MAD7	肿瘤抑制
29a - 3p	TSmiRNA	CDK6、DNMT3A、DNMT3B	肿瘤抑制
517a - 3p	TSmiRNA	OLFM3、IFNAR1	肿瘤抑制
183	TSmiRNA	MCM2 ~ 7	肿瘤抑制
323a - 5p	TSmiRNA	CHAF1A、KIF11、E2F2、INCENP、CDC25A、CCND1、FADD	肿瘤抑制
342 - 5p	TSmiRNA	AKT2、CCND1、MKNK2、Bel - X	肿瘤抑制
26A - 5P	TSmiRNA	LIN28B	肿瘤抑制
26B - 5P	TSmiRNA	LIN28B	肿瘤抑制
338 - 3p	TSmiRNA	PREX2A	肿瘤抑制
1247	TSmiRNA	ZNF346	肿瘤抑制
146a	TSmiRNA	BCL11A	肿瘤抑制
558	oncomiRNA	HPSE、VEGF、AGO2、EIF4E	促进肿瘤
451	oncomiRNA	MIF	促进肿瘤
192	TSmiRNA	Dicer1	肿瘤抑制
1303	oncomiRNA	GSK3 β 、SFRP1	促进肿瘤
181a/b	oncomiRNA	ABL1	促进肿瘤
380 - 3p	oncomiRNA	p53	促进肿瘤
21	oncomiRNA	PTEN、APL、FOXO3A	促进肿瘤
137	TSmiRNA	CAE	化疗敏感
15a/16 - 1	TSmiRNA	BMI1	化疗敏感
61	TSmiRNA	BDNF	化疗敏感
497	TSmiRNA	WEE1	肿瘤抑制
376c - 3p	TSmiRNA	cyclinD1	肿瘤抑制
155	TSmiRNA	TERF1	肿瘤抑制
10A/10B	TSmiRNA	SRFS1	肿瘤抑制
128	TSmiRNA	REELIN、DCX、NTRK3	肿瘤抑制
129	TSmiRNA	MYO10	化疗敏感

和 miRNA - 10b 在转移性 NB 组织中的水平明显高于非转移性组织,证明其对肿瘤迁移的促进作用。

二、miRNAs 对 NB 的抑制作用

miRNA - 34a 作为首个被发现对 NB 具有抑制功能的 miRNA,位于染色体 1p36 区域,受抑癌基因 TP53 调控,特异性作用于 HNF4 α ,并诱导半胱氨酸蛋白酶参与 NB 细胞的凋亡过程^[8]。有研究报道,miRNA - 337 - 3p 和 miRNA - 338 - 3p 可分别通过抑制 MMP - 14 (matrix metalloproteinase - 14) 和 MMP - 2 转录,诱导 NB 细胞凋亡^[9]。在 NB 小鼠模型中,miRNA - 542 - 5p 和 miRNA - 497 的过度表达可抑制肿瘤生长,而 miRNA - 709 通过与 H3K27me3 和 AGO1 (argonaute - 1) 结合形成复合物,抑制 NB 相关蛋白转录及转录后的表观遗传学改变。HOXA7 活跃在多种肿瘤细胞内,包括 NB。而将 HOXA7 作为作用靶点的 miRNA - 144 - 3p,可直接抑制 NB 细胞^[10]。在 TSKU 蛋白的调节下,miRNA - 2110 可诱导神经细胞生长,对 NB 细胞具有诱导分化及抑制的作用^[11]。

miRNA - 449a 对多种肿瘤都具有抑制功能,包括 NB,其通过靶向作用 PKP4、MDM4、TSEN15 和 MFAP4,诱导 NB 细胞分化,同时下调 CDK6 癌基因表达和淋巴增强因子 1 水平,阻滞细胞周期,加速肿瘤细胞凋亡^[12,13]。与 miRNA - 449a 相似,miRNA - 323 - 5p 和 miRNA - 342 - 5p 可通过直接作用 CCND1、CHAF1A、INCENP 和 Bcl - X1 基因,抑制 NB 细胞生长。其他 miRNAs,如 miRNA - 145、miRNA - 27b、miRNA - 1247、miRNA - 146a、miRNA - 542 - 3p 和 5p 也是通过影响原癌基因、细胞因子或蛋白,抑制肿瘤生成^[14,15]。

转录调节因子 LMO1 已被证明有促癌作用,并经过全基因组关联检测确定为 NB 易感基因。至少有 18 种具有抑癌作用的 miRNAs 受 LMO1 抑制,包括 Let7 家族(7a - 5p、7b - 5p、7c、7e - 5p、7f - 5p、7g - 5p 和 7i - 5p)^[16]。某些特殊的 miRNAs,如 miRNA - 138,在正常情况下对肿瘤无影响,但与黄酮类化合物如芹菜素结合后,会对 NB 细胞发挥明显的抑制功能^[17]。

三、MYCN 与 miRNAs 的相互作用

NB 的发生和发展与交感神经元和肾上腺髓质发育机制的破坏密切相关,MYCN 和 Trk 家族基因的改变已被证明与 NB 的发生进展密切相关,间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK) 则与家族

性 NB 相关。其中,MYCN 扩增是 NB 最常见及最重要的遗传物质改变,是 NB 最关键的基因,其高水平表达与细胞的异常增殖及侵袭性有关。MYCN 作为一种转录因子及表观遗传调控因子,对发育中组织的基因表达调控及正常的神经发育至关重要,可维持细胞的多能性,促进细胞增殖或细胞周期进程^[18]。

MYCN 与 miRNAs 在生物学功能上相互影响,miRNAs 可调控 N - Myc 表达,而 MYCN 也可上调或下调 miRNAs 的表达,前者包括 miRNA - 1206、miRNA - 548a - 5p、miRNA - 548f、miRNA - 639、miRNA - 640、miRNA - 641、miRNA - 647、miRNA - 662、miRNA - 886 - 3p、miRNA - 887、miRNA - 576 - 5p 和 miRNA - 600,后者包括 miRNA - 513a - 5p、miRNA - 198、miRNA - 1280、miRNA - 1308、miRNA - 1908、miRNA - 513b、miRNA - 548f、miRNA - 1261、miRNA - 1268、miRNA - 363 和 miRNA - 183。此类 miRNAs 可预测 NB 患儿的预后。比如,miRNA - 363 和 miRNA - 183 被 MYCN 抑制后,ROCK、LRGR1 和 MAPK1 会增强癌细胞的迁移,若两者过度表达,则预示预后良好^[19]。

与无 MYCN 扩增的 NB 比较,扩增组织中有多种 miRNAs 的水平存在明显差异。比如,可诱导细胞凋亡的 miRNA - 323a - 5p 和 miRNA - 342 - 5p 在有 MYCN 扩增的 NB 中,表达水平明显下降^[15]。同样,通过抑制 MYCN、AURKA、TGFB1 和 TGFB2,阻止肿瘤迁移的 miRNA - 186,以及可降低原癌基因水平的 miRNA - 15a - 5p、miRNA - 15b - 5p、miRNA - 16 - 5p,在 MYCN 高度表达的 NB 细胞中,表达明显降低^[20]。

MYCN 与 miRNAs 的相互作用也表现在信号通路上,比如 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路可刺激 NB 细胞增殖、耐药等,而 miRNA - 184 通过结合 Akt mRNA 的 3'UTR,抑制 Akt 对 MYCN 的刺激作用,降低 N - Myc 水平和肿瘤生长速度。此外,miRNA - 335 通过抑制 TGF - β 信号通路活化蛋白激酶 1 和 Rho 相关螺旋蛋白,抑制 NB 细胞的侵袭和迁移潜能,但 MYCN 可通过直接下调 miRNA - 335 来抵消这种作用。被 N - Myc 调控的 miRNAs,大都与不良预后有关,包括 miRNA - 25、miRNA - 17、miRNA - 18、miRNA - 19、miRNA - 20a、miRNA - 143 和 miRNA - 27 等。其中,miRNA - 181a/b 可直接增强 ABL1 表达,而 ABL1 的表达水平与 MYCN 拷贝数呈正相关^[21]。

四、miRNAs 对 NB 耐药的作用

耐药会导致 90% 以上的化疗失败。研究表明,N - MYC 可直接或间接参与某些 miRNAs 的分化调

节过程,包括 miRNA - 17 - 5p、miRNA - 18a、miRNA - 19a、miRNA - 20a 和 miRNA - 92,介导 NB 耐药发生^[1]。此外,miRNA - 21 结合 PTEN 后也会导致 NB 对顺铂耐药^[22]。miRNA - 15a/16 - 1 的获得性丢失可诱导 BMI1 癌蛋白表达和谷胱甘肽依赖反应激活,导致 NB 对依托泊苷耐受。在一项关于 NB 对顺铂、依托泊苷交叉耐药的研究中发现,染色体重排及 miRNA - 520f 的丢失会增加细胞神经凋亡抑制蛋白生成,导致肿瘤耐药。在对阿霉素耐药的 NB 细胞中,miRNA - 137 被选择性下调,而 miRNA - 137 表达增强会抑制雄甾烷受体蛋白,促进 NB 对阿霉素的敏感度。miRNA - 497 可针对性作用耐药调节剂 WEE1 激酶,其丢失不仅明显降低 NB 患儿的生存率,还会减弱 NB 对顺铂的敏感度。NB 细胞与邻近单核细胞之间的 miRNAs 旁分泌交换,如 miRNA - 16、miRNA - 125b、miRNA - 21、miRNA - 23a、miRNA - 24、miRNA - 25、miRNA - 27b、miRNA - 218、miRNA - 320a 和 miRNA - 92a,可作用于 NFκB、STAT3、p53、TLR8 等基因,诱导 NB 细胞突变,抵抗化疗药物毒性^[23]。

除耐药外,miRNAs 也可增强肿瘤对化疗的敏感度。比如,加强 miRNA - 149 对 CDC42 和 Bcl - 2 表达的调节,及 miR - 204 靶向作用的 Bcl - 2 和 NTRK2 获得性丢失,可分别增加 NB 细胞对阿霉素和顺铂的敏感度^[24]。MiRNA - 34a 不仅可以靶向作用 MYCN,还可针对性作用耐药过程中的关键参与者,包括 E2F3、Bcl - 2、CCND1 和 CDK6,有助于减弱 NB 的耐药性。而 miRNA - 129,不仅可以通过下调 MYO10 抑制肿瘤,还能增强环磷酸胺对 NB 细胞的杀伤能力^[25]。

五、miRNAs 与 NB 治疗

肿瘤切除并辅以化疗是 I/II 期 NB 患儿的主要治疗方法,III/IV 期患儿的治疗则需要手术和高强度化疗后,再辅以放疗和干细胞移植。治疗效果欠佳的患儿后期甚至需要维甲酸类药物或免疫抑制剂治疗。虽然 NB 的治疗方法有多种,但高危型患儿的整体生存率仍低。而且,传统的化疗药物也存在一些不足,比如溶解度差、生物利用度低、半衰期短和特异性差等。化疗药物无法足量到达肿瘤组织,不仅会减弱治疗效果,还会促使肿瘤耐药^[26]。

目前认为化疗联合 miRNAs 的靶向治疗,是对 NB 患儿更有效的一种治疗策略,其作用机制是利用反义寡核苷酸阻断 oncomiRNAs 的表达,并增强 TSmiRNAs 表达。抗体 - 抗原(配体 - 受体)原理允许纳米颗粒与配体偶联,携带 miRNAs 与肿瘤细胞表

面抗原靶向结合,提高治疗的特异性。双唾液酸神经节苷脂 GD2 抗原在 NB 细胞表面表达较多,为 miRNAs 治疗提供了治疗靶点。使用 GD2 包覆的纳米粒子将 miRNA - 34a、miRNA - 429 或 miRNA - 542 - 3p 导入人体与 NB 细胞结合,可促进肿瘤细胞凋亡^[27]。其他 TSmiRNAs,如 miRNA - 9、miRNA - 27b、miRNA - 34a、miRNA - 145、miRNA - 184 等也可尝试与纳米颗粒结合,实现精准治疗^[17]。

维甲酸(retinoic acid, RA)目前作为 NB 的治疗药物,在调节 N - MYC 的同时也会影响 miRNAs 的表达。受 RA 诱导而生长停滞的 NB 细胞中,已发现有 14 种 miRNAs(miRNA - 9、miRNA - 124a、miRNA - 125a、miRNA - 125b、let - 7a、let - 7b、miRNA - 7、miRNA - 22a、miRNA - 24、miRNA - 26a、miRNA - 30a - 5p、miRNA - 100 和 miRNA - 103)的表达水平会明显下降,而抑制肿瘤生长的 miRNA - 128 和 miRNA - 340,表达水平会明显上升^[28]。

Semliki 森林病毒(semliki forest virus, SFV)属于 RNA 病毒,具有较强的扩增和肿瘤杀伤能力,是针对 NB 的一种强免疫治疗剂。有研究发现在 SFV - 4 病毒中插入 miRNA - 124、miRNA - 125 和 miRNA - 134,可提高肿瘤的溶解能力,并降低药物的神经毒性。同样,肠道病毒 EV71 可通过刺激 miRNA - LET - 7b,对耐药型 NB 具有较好的治疗效果。而 5 - 羟色胺抑制剂氟西汀,治疗 NB 的机制是可持续上调 NB 细胞中 miRNA - 572 和 miRNA - 663A 的表达,并抑制肿瘤相关癌基因及生长因子(CDKN1、TGF - β1、Dicer1、Wnt7a、PTEN、VEGFA)的功能^[29]。

新化疗药物的开发也为 NB 的治疗带来福音。比如,研究发现葱酰胺 - 吡啶啉 1,5 - α 咪啉可上调 miRNA - 34 - a、miRNA - 34 - c、miRNA - 200b、miRNA - 107、miRNA - 542 - 5p 和 miRNA - 605 的表达,激活 p21 和 Bax 基因,促使 NB 细胞凋亡。而白藜芦醇等天然植物黄酮可通过诱导 miRNA - 137,抑制蛋白质组蛋白甲基转移酶,消灭 NB 细胞^[1]。

miRNAs 作为基因调控因子,不仅存在细胞内,在血清、血浆、唾液和尿液等体液中也可检测到,而且体液中 miRNAs 的成分及水平变化与包括癌症在内的多种疾病密切相关,临床上可考虑将 miRNAs 作为一种无创生物学标志物,用于评估和监测 NB 患儿的病情进展^[3]。

六、展 望

尽管在过去的 20 多年里,多学科综合治疗在临

床中做出了巨大努力,但高危型 NB 患儿的治疗效果欠佳,5 年生存率不到 10%,主要原因是 NB 细胞遗传物质的持续改变,决定了肿瘤的进展和耐药性。因此,临床急需发现新的治疗策略。在过去的 10 年中,分子生物学研究得到了适当的关注,提出了许多治疗靶点,包括 miRNAs。miRNAs 是一类新型基因调节因子,研究证明其在 NB 的发生和进展中起到至关重要的作用,这些发现不仅为 NB 的分子发生机制提供新的见解,也提高了 miRNAs 在 NB 诊断、预后和治疗中的应用可能性。比如,临床已尝试针对 TSmRNAs 和 oncomiRNAs 的靶向治疗,虽然将这些研究数据应用到临床中尚处于起步阶段,但这些发现将为 NB 的治疗提供强有力的基础,并确定 miRNAs 在 NB 治疗中的作用。总之,大量的研究证据支持 miRNAs 在对抗 NB 进展及化疗耐药性中的巨大临床潜力,值得在该领域中开展进一步研究。

参考文献

- Aravindan N, Subramanian K, Somasundaram DB, *et al.* MicroRNAs in neuroblastoma tumorigenesis, therapy resistance, and disease evolution[J]. *Cancer Drug Resist*, 2019, 2: 1086 - 1105
- Chung C, Boterberg T, Lucas J, *et al.* Neuroblastoma[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2021, 68 (2), DOI: 10. 1002/pbc. 28473
- Galardi A, Colletti M, Di Paolo V, *et al.* Exosomal miRNAs in pediatric cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18), DOI: 10. 3390/ijms20184600
- Fetahu IS, Taschner - Mandl S. Neuroblastoma and the epigenome [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(1): 173 - 189
- Galardi A, Colletti M, Businaro P, *et al.* MicroRNAs in neuroblastoma: biomarkers with therapeutic potential [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(5): 584 - 600
- Bai H, Wu S. miR - 451: a novel biomarker and potential therapeutic target for cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 11069 - 11082
- Yu Z, Zhang J, Han J. Silencing CASC11 curbs neonatal neuroblastoma progression through modulating microRNA - 676 - 3p/nucleolar protein 4 like (NOL4L) axis [J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(4): 662 - 668
- Li Z, Chen H. MiR - 34a inhibits proliferation, migration and invasion of paediatric neuroblastoma cells via targeting HNF4alpha[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3072 - 3078
- Yuan H, Liu F, Ma T, *et al.* MiR - 338 - 3p inhibits cell growth, invasion, and EMT process in neuroblastoma through targeting MMP - 2[J]. *Open Life Sci*, 2021, 16(1): 198 - 209
- Cao XY, Sun ZY, Zhang LJ, *et al.* MicroRNA - 144 - 3p suppresses human neuroblastoma cell proliferation by targeting HOXA7[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2): 716 - 723
- Zhao Z, Partridge V, Sousares M, *et al.* MicroRNA - 2110 functions as an onco - suppressor in neuroblastoma by directly targeting Tsukushi [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (12), DOI: 10. 1371/journal.pone. 0208777
- 程涛, 张生, 姚远, 等. MicroRNA - 449a 通过调控 MDM4 抑制神经母细胞瘤生长[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2021, 41(1): 22 - 28
- Meng H, Huang Q, Zhang X, *et al.* MiR - 449a regulates the cell migration and invasion of human non - small cell lung carcinoma by targeting ADAM10[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3829 - 3838
- Zhao J, Zhou K, Ma L, *et al.* MicroRNA - 145 overexpression inhibits neuroblastoma tumorigenesis in vitro and in vivo [J]. *Bioengineered*, 2020, 11(1): 219 - 228
- Soriano A, Masanas M, Boloix A, *et al.* Functional high - throughput screening reveals miR - 323a - 5p and miR - 342 - 5p as new tumor - suppressive microRNA for neuroblastoma [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(11): 2231 - 2243
- Saeki N, Saito A, Sugaya Y, *et al.* Indirect down - regulation of tumor - suppressive let - 7 family microRNAs by LMO1 in neuroblastoma [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2018, 15(5): 413 - 420
- Pottoo FH, Barkat MA, Harshita, *et al.* Nanotechnological based miRNA intervention in the therapeutic management of neuroblastoma [J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 69: 100 - 108
- Higashi M, Sakai K, Fumino S, *et al.* The roles played by the MYCN, Trk, and ALK genes in neuroblastoma and neural development [J]. *Surg Today*, 2019, 49(9): 721 - 727
- Megiorni F, Colaiacono M, Cialfi S, *et al.* A sketch of known and novel MYCN - associated miRNA networks in neuroblastoma [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 3 - 20
- Chava S, Reynolds CP, Pathania AS, *et al.* MiR - 15a - 5p, miR - 15b - 5p, and miR - 16 - 5p inhibit tumor progression by directly targeting MYCN in neuroblastoma [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(1): 180 - 196
- Liu X, Peng H, Liao W, *et al.* MiR - 181a/b induce the growth, invasion, and metastasis of neuroblastoma cells through targeting ABII [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(9): 1237 - 1250
- Utne P, Lokke C, Flaegstad T, *et al.* Clinically relevant biomarker discovery in high - risk recurrent neuroblastoma [J]. *Cancer Inform*, 2019, 18, DOI: 10. 1177/1176935119832910
- Richard H, Pokhrel A, Chava S, *et al.* Exosomes: novel players of therapy resistance in neuroblastoma [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1277: 75 - 85
- Mao F, Zhang J, Cheng X, *et al.* MiR - 149 inhibits cell proliferation and enhances chemosensitivity by targeting CDC42 and BCL2 in neuroblastoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 357
- Marengo B, Pulliero A, Izzotti A, *et al.* MiRNA regulation of glutathione homeostasis in cancer initiation, progression and therapy resistance [J]. *Microna*, 2020, 9(3): 187 - 197
- Pastor ER, Mousa SA. Current management of neuroblastoma and future direction [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 138: 38 - 43
- 周显军, 房丹, 韩芦芦, 等. miR - 429 靶向调控 IKK β 对神经母细胞瘤细胞增殖、侵袭和转移的影响 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2020, 41(9): 837 - 845
- Nallasamy P, Chava S, Verma SS, *et al.* PD - L1, inflammation, non - coding RNAs, and neuroblastoma: immuno - oncology perspective [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 53 - 65
- Ramachandran M, Yu D, Dyczynski M, *et al.* Safe and effective treatment of experimental neuroblastoma and glioblastoma using systemically delivered triple microRNA - detargeted oncolytic semliki forest virus [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(6): 1519 - 1530

(收稿日期: 2022 - 07 - 10)

(修回日期: 2022 - 08 - 29)