



## Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom: Welche Rolle microRNA in der Behandlung spielt

**Niels Reinmuth**

Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Thorakale Onkologie, München, Deutschland

**Abstract aus** Yang ZQ, Wu CA, Cheng YX: Prognostic Value of microRNA-133a Expression and Its Clinicopathologic Significance in Non-Small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Study Based on Meta-Analysis and the TCGA Database. *Oncol Res Treat* 2018;41:762–768.

### Keywords

Clinicopathologic parameters · Meta-analysis · Non-small cell lung cancer · Prognosis · microRNA-133a

### Abstract

**Background:** The role of microRNA-133a (miR-133a) in non-small cell lung cancers (NSCLCs) is controversial. Thus, we conducted a comprehensive study based on meta-analysis and The Cancer Genome Atlas (TCGA) database.

**Methods:** Publications were searched in both English and Chinese databases, and meta-analysis was performed using Stata 12.0. The clinical value of miR-133a in NSCLC was investigated by collecting and calculating data from the TCGA database, and the statistical analysis was performed in R 3.5.0.

**Results:** 5 studies with 364 cases were included in this meta-analysis. The combined pooled result showed that high expression of miR-133a was associated with a favorable survival outcome in NSCLC patients (hazard ratio 0.561, 95% confidence interval 0.396–0.794,  $p = 0.001$ ). Meanwhile, a total of 984 NSCLC patients were extracted from the TCGA database. Results showed an area under the ROC curve value for miR-133a-3p of 0.902, and the expression of miR-133a-3p was linked with clinicopathologic parameters of NSCLC ( $p < 0.05$ ), including sex, age, social status, and lymph node metastasis.

**Conclusion:** Our study indicated that miR-133a might act as a tumor suppressor and be a valuable independent prognostic and diagnostic biomarker for NSCLC, and NSCLC patients with high expression of miR-133 might have a better prognosis.

© 2018 S. Karger GmbH, Freiburg

# Transfer in die Praxis

## Hintergrund

Neben der messenger-RNA (mRNA), die das einzelsträngige Transkript eines DNA-Abschnitts bezeichnet, sind weitere RNA-Formen bekannt, wie intronische RNAs, microRNAs (miRNAs), lange, nicht kodierende RNAs (lncRNAs), zirkulierende RNAs (circRNAs) und extrazelluläre RNAs. Diese RNA-Formen werden auch als nicht kodierende RNAs (ncRNAs) zusammengefasst, da sie nicht für ein Protein oder Peptid kodieren [1]. Allerdings können sie die Expression anderer Gene durch verschiedene Mechanismen beeinflussen. So wurde beobachtet, dass der Verlust der miRNAs lin 4 oder let 7 im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* schwere Entwicklungsstörungen verursacht [2]. Seitdem werden miRNAs als kurze, nicht kodierende RNA-Fragmente verstanden, die ungefähr aus 22 Nukleotiden bestehen und die Genexpression hochspezifisch regulieren können (Gen-Silencing). Weitere Studien konnten herausarbeiten, dass miRNAs auch bei unterschiedlichen Erkrankungen wie Hepatitis, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Tumoren dysreguliert sind. So sind miRNAs kausal bei der Regulation unterschiedlicher Zellfunktionen wie Differenzierung, Proliferation und Überleben bei Krebszellen involviert, indem sie an komplementäre mRNA binden und deren Translation inhibieren oder zu deren Degradation führen [1]. Als Konsequenz werden verschiedene therapeutische Ansätze verfolgt. Dazu gehört auch die Entwicklung von miRNA-Imitaten (miRNA mimics), synthetische, kleine Doppelstrang-RNA-Moleküle, und von Inhibitoren der miRNAs (antimiRs), also Einzelstrang-Antisense-Oligonukleotide, die jeweils an die korrespondierende miRNA-Sequenz binden [2]. Für eine breite klinische Entwicklung müssen allerdings Lösungen für Hürden wie Degradation im Blut oder ungenügende Anreicherung im Tumor systemisch verabreichter miRNA-Imitate gefunden werden [2].

Die microRNA-133a (miR-133a) kann als Tumorsuppressor bei Tumoren wirken und ist beim squamösen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) häufig erniedrigt. Frühere Studien konnten zeigen, dass miR-133a die Invasivität von NSCLC-Zelllinien durch reduzierte Expression der Wachstumsfaktor-Rezeptoren IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor), TGFBR1 (TGF-beta receptor type-1) und EGFR (epidermal growth factor receptor) vermindert [3]. Zudem korrelierte eine höhere Expression von miR-133a mit längerem Überleben [3].

## Ergebnisse der Studie

Yang et al. erarbeiteten nun eine Metaanalyse, in die sie 5 Studien mit insgesamt 364 Patienten einschlossen [4]. Eine erhöhte miR-133a-Expression war signifikant mit verlängertem Überleben assoziiert (hazard ratio (HR) 0,561; 95%-Konfidenzintervall 0,396–0,794;  $p = 0,001$ ). Ein ähnliches Ergebnis ergab eine zweite Analyse von 777 Patienten mit miR-113a-3p- und 207 Patienten mit miR-

113a-5p-Daten aus der The Cancer Genome Atlas (TCGA) Database des National Cancer Institutes der USA. Beide miRNAs waren im Tumorgewebe signifikant niedriger exprimiert als in nicht tumorösem Gewebe. Nach Einteilung der Expressionswerte aus dem TCGA-Datensatz in 4 Gruppen konnte allerdings kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen in Bezug auf das Überleben festgestellt werden.

## Fazit für die Praxis

Die in der vorliegenden Studie verwendete Methodik (Vergleich der hazard ratios; Einteilung in Quartile) limitiert die Aussagekraft der Ergebnisse. Zudem erschweren die Tatsachen, dass die Expression von miR-133a sowohl hoch- als auch herunterreguliert werden kann und dass diese Expressionsstufen sowohl in unterschiedlichen Tumoren als auch in verschiedenen Zellen des gleichen Tumors vorliegen können, eine prognostische Analyse. Es fehlen auch Daten zu den unterschiedlichen Histologien der NSCLC-Patienten und der Bezug zu miR-133a.

Zusammenfassend kann kein klinischer Nutzen unmittelbar aus diesen Daten abgeleitet werden. Dennoch bleibt die weitere Forschung zu miRNAs allgemein und miR-133a im Besonderen sehr spannend.

## Disclosure Statement

Hiermit erkläre ich, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf den vorliegenden Wissenstransfer bestehen.

## Erstveröffentlichung

Dieser Beitrag wurde erstveröffentlicht in Karger Kompass Onkol 2019;6:153–154.

## Literatur

- 1 Matsui M, Corey DR: Non-coding RNAs as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16(3):167–179.
- 2 Rupaimoole R, Slack FJ: MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16(3):203–222.
- 3 Wang LK, Hsiao TH, Hong TM, et al.: MicroRNA-133a suppresses multiple oncogenic membrane receptors and cell invasion in non-small cell lung carcinoma. *PLoS One* 2014;9(5):e96765.
- 4 Yang ZQ, Wu CA, Cheng YX: Prognostic Value of microRNA-133a Expression and Its Clinicopathologic Significance in Non-Small Cell Lung Cancer: A Comprehensive Study Based on Meta-Analysis and the TCGA Database. *Oncol Res Treat* 2018;41:762–768.

*Kontaktadresse:* PD Dr. Niels Reinmuth, Thorakale Onkologie, Asklepios Fachkliniken München-Gauting, Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting, n.reinmuth@asklepios.com