

doi: 10.30827/ars.v65i3.30072

Artículos de revisión

Genes diferencialmente expresados en cáncer de pulmón de células pequeñas: Potenciales dianas terapéuticas

Differentially expressed genes in small cell lung cancer: Potential therapeutic targets

Luis Esteban Jiménez-Sánchez  0009-0009-2321-0274

Universidad Internacional de las Américas, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Farmacia, San José, Costa Rica.

Correspondencia

Luis Esteban Jiménez Sánchez
ljjimenezs@edu.uia.ac.cr

Recibido: 02.02.2024

Aceptado: 21.04.2024

Publicado: 20.06.2024

Financiación

Universidad Internacional de las Américas

Conflicto de intereses

El autor hace constar que no existe ningún tipo de conflicto de intereses con la investigación realizada en el presente artículo.

Agradecimientos

Se le agradece al departamento de investigación de la Universidad Internacional de las Américas por el apoyo para la realización de esta investigación.

Resumen

Introducción: El cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) se caracteriza por una expectativa de vida desalentadora y una limitación en las opciones de tratamiento, por lo que la urgencia de encontrar nuevas dianas terapéuticas es considerable. En este contexto, la utilización de los análisis de expresión génica diferencial en células tumorales de SCLC ha permitido identificar genes anormalmente expresados que se asocian con el desarrollo y progresión de la enfermedad, lo cual puede contribuir al descubrimiento de potenciales dianas terapéuticas.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed, Science Direct, Google Scholar y Wiley, tras la cual se incluyeron 28 referencias.

Resultados: El análisis de la literatura reveló 37 genes diferencialmente expresados en SCLC involucrados en funciones biológicas críticas como la regulación del ciclo celular, señalización, transcripción y desarrollo embrionario. La expresión anormal de estos genes está asociada con consecuencias clínicas graves, como mal pronóstico, progresión del cáncer y resistencia a fármacos, resaltando el potencial de estos genes como posibles objetivos terapéuticos.

Conclusión: La comprensión detallada de la expresión génica diferencial en SCLC abre caminos prometedores para el desarrollo de terapias dirigidas y la identificación de estos genes anormalmente expresados como potenciales dianas terapéuticas representa un enfoque prometedor en la lucha contra esta forma letal de cáncer de pulmón.

Palabras clave: Carcinoma Pulmonar de Células Pequeñas; Perfilación de la Expresión Génica; Diana terapéutica.

Abstract

Introduction: Small cell lung cancer (SCLC) is characterized by a discouraging life expectancy and limited treatment options, so the urgency to find new therapeutic targets is considerable. In this context, the use of differential gene expression analyses in SCLC tumor cells has made it possible to identify abnormally expressed genes associated with the development and progression of the disease, which may contribute to the discovery of potential therapeutic targets.

Method: A literature review was carried out in the databases PubMed, Science Direct, Google Scholar and Wiley, after which 28 references were included.

Results: Literature analysis revealed 37 differentially expressed genes in SCLC, involved in critical biological functions such as cell cycle regulation, signaling, transcription and embryonic development. Abnormal expression of these genes is associated with serious clinical consequences, such as poor prognosis, cancer progression, and drug resistance, highlighting the potential of these genes as potential therapeutic targets.

Conclusion: Detailed understanding of differential gene expression in SCLC opens promising ways for development of targeted therapies and the identification of these abnormally expressed genes as potential therapeutic targets represents a promising approach in the fight against this lethal form of lung cancer.

Keywords: Small Cell Lung Carcinoma; Gene Expression Profiling; Therapeutic target.

Puntos clave

El cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) se reconoce como una variante particularmente letal del cáncer de pulmón, caracterizado por una expectativa de vida desalentadora y una limitación en las opciones de tratamiento, por lo que la urgencia de encontrar nuevas dianas terapéuticas es considerable. En este contexto, la exploración de la expresión génica diferencial se ha revelado como un método para descubrir genes que se expresan de manera anormal y que están implicados en el desarrollo y progresión de este tipo de cáncer, apuntando a que estos genes podrían ser potenciales dianas terapéuticas y sugiriendo que los ajustes en la regulación de la expresión génica podrían ser un camino fructífero para el diseño de terapias innovadoras.

Este estudio proporciona una recopilación sobre la información disponible en lo relacionado a los genes anormalmente expresados en SCLC, explorando artículos en donde se identificaron genes cuya expresión anormal contribuye al desarrollo de la enfermedad y fueron catalogados por los autores como posibles dianas terapéuticas. Los hallazgos bibliográficos de este estudio podrían ayudar a guiar el desarrollo de nuevas terapias dirigidas para el SCLC, especialmente aquellas terapias que se centran en la modulación de la expresión génica.

Introducción

Según datos del Global Cancer Observatory en 2018, se anticipa que el cáncer encabece la lista de causas de mortalidad a nivel mundial en el siglo XXI, siendo el cáncer de pulmón quien ocupa el lugar más prominente en términos de muerte asociada al cáncer⁽¹⁾. En particular, el SCLC se distingue como la variante más agresiva de cáncer de pulmón, con un alto potencial metastásico, mal pronóstico de vida y una limitación en las opciones de tratamiento, especialmente en fases avanzadas⁽²⁾.

Este panorama se agrava al considerar la heterogeneidad intratumoral del SCLC como un factor clave en la mortalidad, en la falla de las intervenciones terapéuticas y en la resistencia a los tratamientos farmacológicos. La heterogeneidad intratumoral alude a la diversidad de tipos celulares presentes en un mismo tumor, lo que conlleva implicaciones directas en la variabilidad genética de las células tumorales. Esta complejidad celular subyacente es un factor fundamental a tener en cuenta para el avance en el desarrollo de terapias oncológicas^(3,4).

El origen genético del cáncer ya ha sido estudiado y se sabe que el desarrollo tumoral está relacionado con un desequilibrio funcional entre los genes que estimulan la proliferación celular y los genes supresores de tumores, lo que da lugar a una multiplicación celular descontrolada⁽⁵⁾. En el caso del SCLC, este desequilibrio funcional se da por la desregulación de los procesos de transcripción que impulsan una expresión aberrante de genes que promueven el inicio y la progresión de la enfermedad⁽⁶⁾. En este sentido, el análisis de la expresión de los genes en células cancerígenas se convierte en una herramienta fundamental para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y el posterior desarrollo de terapias⁽⁷⁾.

Utilizando perfiles de expresión génica se puede estudiar la expresión de genes en determinadas células y realizar estudios comparativos mediante el análisis de expresión diferencial, permitiendo la identificación de genes inducidos o reprimidos implicados en el desarrollo y progresión del cáncer. Esta información es extremadamente valiosa ya que sabiendo las propiedades funcionales de los genes se podría facilitar el diseño de terapias específicas basadas en la modulación de la expresión génica que puedan brindar nuevas opciones para el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados⁽⁸⁾.

Por lo tanto, esta revisión tuvo como objetivo analizar los estudios científicos que abordan la identificación de genes diferencialmente expresados que han sido catalogados como potenciales dianas terapéuticas SCLC, con la finalidad de sintetizar información sobre la función, tipo de expresión y las implicancias clínicas de estos genes, contribuyendo así a la comprensión y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Métodos

Para la realización de esta revisión bibliográfica se efectuó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Science Direct, Google Scholar y Wiley. El proceso de selección de la evidencia se rigió por criterios de elegibilidad definidos previamente con el objetivo de identificar aquellos estudios en donde se identificaron genes diferencialmente expresados que puedan funcionar como dianas terapéuticas en SCLC. Los criterios se especifican a continuación:

Criterios de inclusión:

- Estudios en donde se identificaron genes expresados diferencialmente en SCLC y fueron catalogados como posibles dianas terapéuticas por los autores.
- Investigaciones que evaluaron la expresión génica diferencial en líneas celulares tumorales humanas o datos de secuenciación de tejidos tumorales humanos de SCLC.
- Artículos de acceso abierto.
- Estudios publicados en inglés o español.

Criterios de exclusión:

- Investigaciones en las que los objetivos terapéuticos identificados no fueron descritas propiamente como genes, como por ejemplo proteínas, miARN o regiones de ADN no codificante.
- Trabajos que emplearon exclusivamente modelos animales para el análisis de expresión génica.
- Artículos que catalogaron a los genes identificados solamente como biomarcadores.
- Comentarios editoriales, cartas, capítulos de libros, y estudios de opinión o consenso.

La estrategia de búsqueda bibliográfica implementó operadores booleanos específicos para cada base de datos con el fin de aislar literatura pertinente. La sintaxis utilizada fue la siguiente:

En Pubmed, la combinación fue: (“Differential expression”[Title/Abstract] OR “Differential gene expression”[Title/Abstract]) AND (“SCLC”[Title/Abstract] OR “small cell lung cancer”[Title/Abstract]) NOT (“non small cell lung cancer”[Title/Abstract]). La búsqueda encontró 46 artículos.

En Science Direct, los términos fueron: “Differential expression” OR “Differential gene expression” en cualquier parte del texto y “therapeutic targets” y “SCLC” o “small cell lung cancer”, excluyendo “non-small cell lung cancer” en el título, resumen o palabras clave. La búsqueda encontró 66 artículos.

En Wiley, se buscaron artículos usando: “differential expression” o “differential gene expression” en cualquier parte del texto y “therapeutic targets”, “SCLC” o “small cell lung cancer” en el título, excluyendo estudios sobre “non small cell lung cancer”. La búsqueda encontró 51 artículos.

En Google Scholar la combinación de términos utilizados fue: “Differential gene expression” AND “therapeutic target in SCLC” en el título del artículo. La búsqueda resultó en 27 artículos.

A pesar de que las búsquedas arrojaron un total de 190 artículos, esta revisión incluyó finalmente 28 referencias tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados

Se evaluaron en total 28 artículos científicos que identificaron genes anormalmente expresados que tienen roles cruciales en distintos aspectos del SCLC. La Tabla 1 resume la información de los genes que fueron identificados como anormalmente expresados y catalogados como posibles dianas terapéuticas, incluyendo su función, el tipo de expresión observado y las implicaciones clínicas relacionadas con su expresión anormal.

Tabla 1. Posibles dianas terapéuticas en SCLC identificadas mediante análisis de expresión diferencial

Gen(es)	Función	Tipo de expresión	implicación clínica de su expresión anormal	Referencia
<i>MSH2</i> <i>RAD21</i> <i>KIF11</i>	Regulación y reparación del ciclo celular	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Mao et al., 2019 ⁽⁹⁾
<i>CCNB1</i> , <i>CCNB2</i> , <i>MAD2L1</i> , <i>CDK1</i>	Asociados a la regulación del ciclo celular	Alta	Progresión del cáncer	Ni et al., 2018 ⁽¹⁰⁾
<i>PEA3</i> <i>ETV4</i> <i>ETV5</i>	Factores de transcripción	Alta	Progresión en la recaída del cáncer.	Shia et al., 2023 ⁽¹¹⁾
<i>LCP2</i>	Señalización de los receptores de células T	Alta	Progresión del cáncer	Deng et al., 2021 ⁽¹²⁾
<i>CXCR4</i>	Receptor de quimioquinas	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Kaemmerer et al., 2015 ⁽¹³⁾
<i>ITGAV</i>	Regula la proliferación y diferenciación adipogénica	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Tang et al., 2022 ⁽¹⁴⁾
<i>CDKN2C</i>	Regulación del ciclo celular	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Li et al., 2022 ⁽¹⁵⁾
<i>ISL1</i> <i>HMGN2</i> <i>CDKN2C</i> <i>STMN1</i> <i>ACYP1</i>	Regulación de la proliferación celular	Alta	No especificado	Kerkentzes et al., 2014 ⁽¹⁶⁾
<i>SPHK1</i>	Regulación de la expresión de MUC5AC en células epiteliales de las vías respiratorias	Baja	Involucrado en la resistencia a múltiples fármacos	Yang. 2014 ⁽¹⁷⁾
<i>ATOH1</i> <i>NEUROD4</i>	Especificación temprana durante la neurogénesis	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Westerman et al., 2007 ⁽¹⁸⁾
<i>CD47</i>	Aumento de la concentración de calcio intracelular	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Lang et al., 2022 ⁽¹⁹⁾
<i>SOX2</i>	Mantenimiento de la auto-renovación de las células madre embrionarias no diferenciadas	Alta	Aumento de la proliferación celular	Tenjin et al., 2020 ⁽²⁰⁾ Cui, et al 2020 ⁽²¹⁾
<i>LSD1</i>	Regulador de la transcripción	Alta	Resistencia al tratamiento quimioterapéutico	Jotatsu et al., 2016 ⁽²²⁾ Mohammad et al., 2015 ⁽²³⁾ Nguyen. 2022 ⁽²⁴⁾
<i>NRBF2</i>	Regulador de la autofagia	Alta	Resistencia al tratamiento quimioterapéutico	Shen et al., 2022 ⁽²⁵⁾
<i>FGFR1</i>	Relacionado en la reparación de tejido y mantenimiento de la homeostasis	Alta	Aumento de proliferación celular	Schultheis et al., 2013 ⁽²⁶⁾

Gen(es)	Función	Tipo de expresión	implicación clínica de su expresión anormal	Referencia
<i>FZD8</i>	Implicado en la Vía de señalización WNT	Alta	Resistencia al tratamiento quimioterapéutico	Zhang et al., 2022 ⁽²⁷⁾
<i>RUNX1T1</i>	Factor de transcripción	Alta	No especificado	He et al., 2020 ⁽²⁸⁾
<i>TEAD4</i>	Factor de transcripción, mediador de la actividad de YAP1	Alta	Resistencia al tratamiento con inhibidores LSD1	Yan et al., 2022 ⁽²⁹⁾
<i>TP53</i> <i>RB1</i>	Relacionados a la transcripción mitocondrial (supresores de tumores)	Baja	Proliferación celular	Wang et al., 2022 ⁽³⁰⁾
<i>DLL3</i>	Regulación de la vía Notch	Alta	No especificado	Hu et al., 2021 ⁽³¹⁾
<i>ASXL3</i>	Regulación de la transcripción	Alta	Aumento de la clonogenicidad	Shukla et al., 2017 ⁽³²⁾
<i>XPO1</i>	Transporte de proteínas dependiente de la señal de exportación nuclear	Alta	No especificado, aunque su inhibición sensibilizo a las células al tratamiento quimioterapéutico	Quintanal et al., 2022 ^(33,34)
<i>EPHA3</i>	Mediación de eventos del desarrollo embrionario, particularmente en el sistema nervioso	Baja	Resistencia al tratamiento quimioterapéutico	Peng et al., 2016 ⁽³⁵⁾
<i>PLCG1</i>	Desempeña un papel importante en la transducción intracelular de activadores de tirosina quinasa mediados por receptores	Alta	Proliferación celular	Kim et al., 2020 ⁽³⁶⁾

El análisis de la literatura reveló 37 genes diferencialmente expresados en SCLC, los cuales están involucrados en funciones biológicas críticas como la regulación del ciclo celular, señalización, transcripción y desarrollo embrionario y la expresión anormal de estos genes estuvo asociada con consecuencias clínicas graves, como mal pronóstico, progresión del cáncer y resistencia a fármacos, resaltando el potencial de estos genes como posibles objetivos terapéuticos.

Discusión

Se ha constatado que el SCLC se caracteriza por una serie de irregularidades en la expresión génica con una importante implicación en la evolución y progresión de la enfermedad, destacando así la expresión génica como un factor clave en el desarrollo del fenotipo maligno, su agresividad y la resistencia a los tratamientos⁽³⁷⁾. De hecho, en los últimos años la comprensión de la biología del SCLC ha llevado a la clasificación de los subtipos de SCLC basándose en su perfil de expresión génica, definido por la expresión diferencial de cuatro reguladores de transcripción: *ASCL1*, *NEUROD1*, *YAP1* y *POU2F3*⁽³⁸⁾.

Según la literatura analizada en esta revisión, se observó que los genes asociados con la regulación y reparación del ciclo celular *MSH2*, *RAD21*, *KIF11*, *CCNB1*, *CCNB2*, *MAD2L1*, *CDK1* y *CDKN2C* mostraron una expresión elevada vinculada a un pronóstico desfavorable de supervivencia y a la progresión del cáncer, lo que los convierte en blancos importantes para terapias dirigidas, aunque los estudios sugieren una mayor validación experimental y resaltan que la vía de señalización de p53 en la cual se involucran estos genes merece una mayor investigación, con el objetivo de encontrar terapias novedosas y dirigidas^(9,10).

Además, varios factores de transcripción y genes relacionados con la señalización celular, incluyendo *PEA3*, *ETV4*, *ETV5*, *LCP2*, *CD47*, *SOX2*, *RUNX1T1*, *TEAD4* y *ASXL3*, también presentaron una alta expresión implicada en la progresión y recaída del cáncer, así como en la resistencia al tratamiento con inhibidores de la proteína LSD1 en el caso de *TEAD4*, lo que hizo que fueran catalogados por los autores como potenciales objetivos terapéuticos^(11,19,20,21,28).

Un aspecto crucial en el tratamiento del SCLC es la resistencia a la quimioterapia. Se encontró que genes como *SPHK1*, *LSD1*, *NRBF2*, *FZD8* y *EPHA3* desempeñan un papel significativo en este aspecto. Se observó que hay una baja expresión de *SPHK1* y *EPHA3* y una alta expresión de *LSD1*, *NRBF2* y *FZD8* ligada a la resistencia quimioterapéutica. Los estudios analizados sugieren que la modificación en la expresión de estos genes podría ser clave en la sensibilización de las células cancerosas a los tratamientos con quimioterapia y demostraron la utilidad del perfilado transcriptómico para identificar estados celulares transitorios y objetivos moleculares asociados con la resistencia a la quimioterapia^(17,22,23,24,25,35).

Por otro lado, genes que regulan la proliferación celular y la reparación de tejidos, como *ITGAV*, *ISL1*, *HMG2*, *STMN1*, *ACYP1*, *FGFR1* y *PLCG1* mostraron una alta expresión. Esta sobreexpresión estuvo relacionada con un mal pronóstico y un aumento en la proliferación celular^(14,6,26,35). Finalmente, genes supresores de tumores como *TP53*, *RB1*, *DLL3* y *XPO1* mostraron un papel fundamental en la oncogénesis del SCLC. La baja expresión de *TP53* y *RB1*, y la alta expresión de *DLL3* y *XPO1* resultó estar ligada al desarrollo y la progresión de esta enfermedad y los autores sugieren que la restauración de la expresión normal de estos genes es clave para el desarrollo de terapias efectivas en SCLC, además, la inhibición de la expresión de *XPO1* mostró una sensibilización de las células ante el tratamiento quimioterapéutico de segunda línea^(30,31,33,34).

Es importante tomar en cuenta que una limitación de este estudio es su naturaleza retrospectiva y la dependencia de la literatura publicada, lo que podría introducir un sesgo de publicación. Es esencial continuar con el desarrollo de estudios que analicen la expresión génica diferencial junto con el enriquecimiento funcional para proporcionar una visión más profunda de los mecanismos biológicos subyacentes involucrados en el SCLC y realizar estudios clínicos que permitan validar estas potenciales dianas terapéuticas.

Conclusión

Los genes anormalmente expresados que fueron catalogados como posibles objetivos terapéuticos por los autores y recopilados en esta revisión, desempeñan roles esenciales en procesos biológicos como la regulación del ciclo celular, señalización, transcripción y desarrollo embrionario. La expresión anormal de estos genes implica consecuencias clínicas negativas, tales como mal pronóstico de vida, progresión del cáncer y resistencia a los medicamentos. Esto sugiere que la modulación de la expresión de estos genes podría ser una estrategia eficaz para el tratamiento de pacientes con SCLC.

Los hallazgos de esta investigación bibliográfica sugieren que la comprensión detallada de la expresión génica diferencial en SCLC abre caminos prometedores para el desarrollo de terapias dirigidas y la identificación de estos genes anormalmente expresados como potenciales dianas terapéuticas representa un enfoque prometedor en la lucha contra esta forma letal de cáncer de pulmón.

Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6):394-424. Doi:10.3322/caac.21492

2. Bernabé-Caro R, Chen Y, Dowlati A, & Eason P. Current and Emerging Treatment Options for Patients With Relapsed Small-cell Lung Carcinoma: A Systematic Literature Review. *Clin lung cancer*. 2023; 24(3), 185-208. Doi: 10.1016/j.clcc.2023.01.012

- 3.** Stewart C, Gay C, Xi Y, Sivajothi S, Sivakamasundari V, Fujimoto J, et al. Single-cell analyses reveal increased intratumoral heterogeneity after the onset of therapy resistance in small-cell lung cancer. *Nature cancer*. (2020); 1, 423–436. Doi:10.1038/s43018-019-0020-z
- 4.** McGranahan N, Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. *Cell*. 2017; 168(4):613–628. Doi:10.1016/j.cell.2017.01.018
- 5.** Shlyakhtina Y, Moran K, & Portal M. Genetic and Non-Genetic Mechanisms Underlying Cancer Evolution. *Cancers*. 2021; 13(6), 1380. Doi:10.3390/cancers13061380
- 6.** Luo H, Shan J, Zhang H, Song G, Li Q, & Xu C. Targeting the epigenetic processes to enhance antitumor immunity in small cell lung cancer. *Semin cancer biol*, (2022); 86(3): 960–970. Doi:10.1016/j.semcancer.2022.02.018
- 7.** Xue J, Liu Y, Wan L, Zhu Y. Comprehensive Analysis of Differential Gene Expression to Identify Common Gene Signatures in Multiple Cancers. *Med Sci Monit*. 2020; 26:e919953. Doi:10.12659/MSM.919953.
- 8.** Krzyszczyk P, Acevedo A, Davidoff E, Timmins L, Marrero-Berrios I, Patel M, White C, Lowe C, Sherba J, Hartmanshenn C, et al. The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. *Technology*. 2019; 6:79–100. Doi:10.1142/S2339547818300020
- 9.** Mao Y, Xue P, Li L, Xu P, Cai Y, Chu X, Jiang P, & Zhu S. Bioinformatics analysis of mRNA and miRNA microarray to identify the key miRNA-gene pairs in small-cell lung cancer. *Mol med rep*. 2019; 20(3), 2199–2208. Doi:10.3892/mmr.2019.10441
- 10.** Ni Z, Wang X, Zhang T, Li L, & Li J. Comprehensive analysis of differential expression profiles reveals potential biomarkers associated with the cell cycle and regulated by p53 in human small cell lung cancer. *Exp ther med*. 2018; 15(4), 3273–3282. Doi:10.3892/etm.2018.5833
- 11.** Shia D, Choi W, Vijayaraj P, Vuong V, Sandlin J, Lu M, et al. Targeting PEA3 transcription factors to mitigate small cell lung cancer progression. *Oncogene*. 2023; 42(6), 434–448. Doi:10.1038/s41388-022-02558-6
- 12.** Deng F, Tao F, Xu Z, Zhou J, Gong X, Zhang R. Construction of Prognostic Risk Model for Small Cell Lung Cancer Based on Immune-Related Genes. *Comp math methods med*. 2022; 2022, 7116080. Doi:10.1155/2022/7116080
- 13.** Kaemmerer D, Reimann C, Specht E, Wirtz RM, Sayeg M, Baum RP, Schulz S, Lupp A. Differential expression and prognostic value of the chemokine receptor CXCR4 in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget*. 2015; 6(5), 3346–3358. Doi:10.18632/oncotarget.3242
- 14.** Tang Y, Li G, Li D, Tang D, Huang J, Feng H, et al. The clinical significance of integrin subunit alpha V in cancers: from small cell lung carcinoma to pan-cancer. *BMC pulm med*. 2022; 22(1), 300. Doi:10.1186/s12890-022-02095-8
- 15.** Li G, Chen G, Liu J, Tang D, Zheng J, Luo J, et al. Clinical significance of cyclin-dependent kinase inhibitor 2C expression in cancers: from small cell lung carcinoma to pan-cancers. *BMC pulm med*. 2022; 22(1), 246. Doi:10.1186/s12890-022-02036-5
- 16.** Kerkentzes K, Lagani V, Tsamardinos I, Vyberg M, Røe OD. Hidden treasures in “ancient” microarrays: gene-expression portrays biology and potential resistance pathways of major lung cancer subtypes and normal tissue. *Front oncol*. 2014; 4, 251. Doi:10.3389/fonc.2014.00251
- 17.** Yang L, Hu H, Deng Y, Bai Y. Zhongguo fei ai za zhi = Chin J lung cancer. 2014; 17(11), 769–777. Doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2014.11.01
- 18.** Westerman B, Breuer R, Poutsma A, Chhatta A, Noorduyn L, Koolen M, et al. Basic helix-loop-helix transcription factor profiling of lung tumors shows aberrant expression of the proneural gene atonal homolog 1 (ATOH1, HATH1, MATH1) in neuroendocrine tumors. *Int J Biol Markers*. 2007; 22(2), 114–123. Doi:10.1177/172460080702200205

19. Lang C, Lantos A, Megyesfalvi Z, Egger F, Hoda M, Mosleh B, et al. Clinical and prognostic implications of CD47 and PD-L1 expression in surgically resected small-cell lung cancer. *ESMO open*. 2022; 7(6), 100631. Doi:10.1016/j.esmoop.2022.100631
20. Tenjin Y, Matsuura K, Kudoh S et al. Distinct transcriptional programs of SOX2 in different types of small cell lung cancers. *Lab Invest*. 2020; 100, 1575–1588. Doi:10.1038/s41374-020-00479-0
21. Cui F, Hao Z, Li J, Zhang Y, Li X, He J. SOX2 mediates cisplatin resistance in small-cell lung cancer with downregulated expression of hsa-miR-340-5p. *Mol genet genomic med*. 2020; 8(5), e1195. Doi:10.1002/mgg3.1195
22. Jotatsu T, Yagishita S, Tajima K, Takahashi F, Mogushi K, Hidayat M, et al. LSD1/KDM1 isoform LSD1+8a contributes to neural differentiation in small cell lung cancer. *Biochem biophys rep*. 2016; 9, 86–94. Doi:10.1016/j.bbrep.2016.11.015
23. Mohammad H, Smitheman K, Kamat C, Soong D, Federowicz K, Van Aller G, et al. A DNA Hypomethylation Signature Predicts Antitumor Activity of LSD1 Inhibitors in SCLC. *Cancer cell*. 2015; 28(1), 57–69. Doi:10.1016/j.ccell.2015.06.002
24. Nguyen E, Taniguchi H, Chan J, Zhan Y, Chen X, Qiu J, et al. Targeting Lysine-Specific Demethylase 1 Rescues Major Histocompatibility Complex Class I Antigen Presentation and Overcomes Programmed Death-Ligand 1 Blockade Resistance in SCLC. *J thorac oncol*. 2022; 17(8), 1014–1031. Doi:10.1016/j.jtho.2022.05.014
25. Shen W, Luo P, Sun Y, Zhang W, Zhou N, Zhan H, et al. NRBF2 regulates the chemoresistance of small cell lung cancer by interacting with the P62 protein in the autophagy process. *iScience*. 2022; 25(6), 104471. Doi:10.1016/j.isci.2022.104471
26. Schultheis A, Bos M, Schmitz K, Wilsberg L, Binot E, Wolf J, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) amplification is a potential therapeutic target in small-cell lung cancer. *Mod pathol*. 2014; 27(2), 214–221. Doi:10.1038/modpathol.2013.141
27. Zhang J, Zhang H, Zhang L, Li D, Qi M, Zhang L, et al. Single-Cell Transcriptome Identifies Drug-Resistance Signature and Immunosuppressive Microenvironment in Metastatic Small Cell Lung Cancer. *Adv gen*. 2022; 3(2), 2270021. Doi:10.1002/ggn2.202270021
28. He T, Wildey G, McColl K, Savadelis A, Spainhower K, McColl C, et al. Identification of RUNX1T1 as a potential epigenetic modifier in small-cell lung cancer. *Mol oncol*. 2021; 15(1), 195–209. Doi:10.1002/1878-0261.12829
29. Yan W, Chung C, Xie T, Ozeck M, Nichols T, Frey J, et al. Intrinsic and acquired drug resistance to LSD1 inhibitors in small cell lung cancer occurs through a TEAD4-driven transcriptional state. *Mol oncol*. 2022; 16(6), 1309–1328. Doi:10.1002/1878-0261.13124
30. Wang H, Wu S, Li Z, Zhang C, Shang X, Zhao C, et al. Molecular subtyping of small-cell lung cancer based on mutational signatures with different genomic features and therapeutic strategies. *Cancer sci*. 2023; 114(2), 665–679. Doi:10.1111/cas.15606
31. Hu C, Dong J, Liu L, Liu J, Sun X, Teng F, et al. ASCL1 and DLL3 expressions and their clinicopathological implications in surgically resected pure small cell lung cancer: A study of 247 cases from the National Cancer Center of China. *Thorac cancer*. 2022; 13(3), 338–345. Doi:10.1111/1759-7714.14249
32. Shukla V, Rao M, Zhang H, Beers J, Wangsa D, Buishand F, et al. ASXL3 is a novel pluripotency factor in human respiratory epithelial cells and a potential therapeutic target in small cell lung cancer. *Cancer res*. 2017; 77(22), 6267–6281. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-0570
33. Quintanal-Villalonga A, Taniguchi H, Hao Y, Chow A, Zhan Y, Chavan S, Uddin F, et al. Inhibition of XPO1 sensitizes small cell lung cancer to first- and second-line chemotherapy. *Cancer res*. 2022; 82(3), 472–483. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-2964
34. Quintanal-Villalonga A, Durani V, Sabet A, Redin E, Kawasaki K, Shafer M, et al. Exportin 1 inhibition prevents neuroendocrine transformation through SOX2 down-regulation in lung and prostate cancers. *Sci transl med*. 2023; 15(707), eadf7006. Doi:10.1126/scitranslmed.adf7006

- 35.** Peng J, Wang Q, Liu H, Ye M, Wu X, Guo L. EPHA3 regulates the multidrug resistance of small cell lung cancer via the PI3K/BMX/STAT3 signaling pathway. *Tumour biol.* 2016; 37(9), 11959–11971. Doi:10.1007/s13277-016-5048-4
- 36.** Kim K, Kim Y, Rivard C, Kim D, Park K. FGFR1 is critical for RBL2 loss-driven tumor development and requires PLCG1 activation for continued growth of small cell lung cancer. *Cancer res.* 2020; 80(22), 5051–5062. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-1453
- 37.** Taniwaki M, Daigo Y, Ishikawa N, Takano A, Tsunoda T, Yasui W, et al. Gene expression profiles of small-cell lung cancers: molecular signatures of lung cancer. *Int. J. Oncol.* 2006; 29(3), 567–575. <https://doi.org/10.3892/ijo.29.3.567>
- 38.** Rudin C, Poirier J, Byers L, Dive C, Dowlati A, George J, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nature reviews. Cancer* 2019; 19(5), 289–297. Doi:10.1038/s41568-019-0133-9

© BY-NC-SA 4.0