

**Titolo:** "Il tsRNA-07804 mediato dalla vitamina D innesca la disfunzione mitocondriale e sopprime la progressione del cancro polmonare non a piccole cellule prendendo di mira il CRKL - Vitamin D-mediated tsRNA-07804 triggers mitochondrial dysfunction and suppresses non-small cell lung cancer progression by targeting CRKL".

**Codice:** VID005

**Autore:** Liang et al.

**Data:** 2024

**Rivista:** *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 150:51

**Argomento:** vitamina D

**Accesso libero:** si

**DOI/URL:** <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05586-1>

**BLOG:** <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2025/03/27/vid005-liang-et-al-2024>

**Parole chiave:** Vitamina D, carcinoma polmonare non a piccole cellule, progressione, disfunzione mitocondriale, tsRNA-07804, CRKL

**Tumore:** carcinoma polmonare non a piccole cellule

**Traduzione:** la traduzione di questo articolo è fedele per le sezioni Riassunto, Introduzione, con alcune semplificazioni per la sezione Discussione. Le sezioni Materiali e Metodi, e Risultati sono presentate in modo molto semplificato.

**Punti di interesse: Vitamina D e carcinoma polmonare non a piccole cellule: piccole molecole di tRNA, disfunzione mitocondriale e geni CRKL.**

La vitamina D è un ormone steroideo e la carenza di vitamina D può comportare il rischio di numerosi tumori. Meccanicamente, la vitamina D si lega al recettore della vitamina D (VDR), forma dimeri con il recettore del retinolo X e si lega nei promotori dei geni bersaglio per formare complessi, reclutare co-regolatori e modulare la trascrizione dei geni a valle. Tuttavia, il meccanismo specifico della vitamina D nel NSCLC rimane vago.

I tRNA o RNA di trasporto sono piccole molecole di RNA a singolo filamento che durante la traduzione del mRNA e la produzione delle proteine, hanno la funzione di legare un amminoacido e trasportarlo nei ribosomi nel citoplasma dove avviene il legame dei singoli amminoacidi e la formazione della catena della molecola proteica.

I piccoli RNA derivati da tRNA (tsRNA t-small RNA) rappresentano una nuova classe di piccoli RNA non codificanti che sono vitali per la traduzione delle proteine. Prove emergenti hanno dimostrato che i tsRNA non sono semplicemente detriti di degradazione del tRNA, ma sono stati riconosciuti come capaci di svolgere ruoli regolatori in molti processi fisiologici e patologici specifici. Molte ricerche hanno rivelato il coinvolgimento dei tsRNA nella tumorigenesi e nella patogenesi di molti tumori. Tuttavia, non è ancora chiaro se la vitamina D regoli l'espressione di tsRNA per partecipare alla progressione dell'NSCLC.

L'obiettivo di questo studio era quello di capire il ruolo e il meccanismo regolatorio della vitamina D nella disfunzione mitocondriale e nella progressione dell'NSCLC, e l'eventuale ruolo di molecole di tsRNA. Sono state utilizzate sia linee cellulari umani, sia campioni tumorali umani di NSCLC, sia xenotrapianti su topi in vivo.

I risultati mostrano che il trattamento con vitamina D ha ridotto la proliferazione, la migrazione, l'invasione cellulare tumorale, e ha facilitato l'apoptosi. E questo è stato determinato dalla induzione di disfunzione mitocondriale nelle cellule tumorali (riduzione del contenuto mitocondriale,

aumentato dei livelli di ROS mitocondriali, riduzione dell'assorbimento di glucosio, della produzione di acido lattico e della produzione di ATP).

Il meccanismo molecolare mediante il quale la vitamina D regola la funzione mitocondriale nel NSCLC coinvolge molecole di tsRNA, in particolare la molecola tsRNA-07804 che è drasticamente aumentata con il trattamento con vitamina D, e la cui soppressione ha determinato l'annullamento degli effetti antitumorali della vitamina D precedentemente elencati. Gli autori di questo studio hanno approfondito ulteriormente il meccanismo molecolare di azione della Vitamina D e di questo tsRNA, andando a studiare i geni bersaglio, ovvero i geni che vengono attivati dal trattamento. Hanno evidenziato che i geni bersaglio erano geni coinvolti in percorsi di segnalazione strettamente associati allo sviluppo del cancro. In particolare il presente studio ha rivelato che tsRNA-07804 ha preso di mira il gene CRKL sopprimendone l'espressione. CRKL appartiene alla famiglia delle proteine adattatrici CRK e partecipa allo sviluppo e alla progressione di molti tumori. Questi geni codificano per proteine che presentano domini di legame per proteine chinasi. Sono ampiamente espressi e mediano la formazione tempestiva di complessi proteici nelle vie di trasduzione del segnale in risposta ad una varietà di stimoli extracellulari, tra cui vari fattori di crescita e fattori di differenziazione. Alterazioni delle funzioni di questi geni e proteine sono state individuate in molte tipologie di cancro.

Gli autori hanno valutato l'espressione di tsRNA-07804 e CRKL nei tessuti tumorali e nei tessuti adiacenti normali di pazienti con NSCLC (n = 16) dimostrando che tsRNA-07804 era ovviamente sottoregolato, mentre CRKL era notevolmente sovraregolato nei tessuti NSCLC rispetto ai tessuti normali adiacenti.

Collettivamente, questi risultati implicavano che la vitamina D innesca la disfunzione mitocondriale e inibisce la progressione dell'NSCLC in vivo tramite l'asse tsRNA-07804/CRKL.

Traduzione articolo

## Riassunto

**Obiettivo:** I piccoli RNA derivati da tRNA (tsRNA) sono nuovi RNA non codificanti con varie funzioni in diversi tumori. Tuttavia, se la vitamina D svolge la sua funzione nella disfunzione mitocondriale e nella progressione del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) attraverso i tsRNA rimane oscuro.

**Metodi:** I tsRNA espressi in modo differenziale tra le cellule H1299 di controllo e quelle trattate con vitamina D sono stati acquisiti tramite sequenziamento di piccoli RNA. Sono stati implementati esperimenti su cellule e animali per chiarire gli impatti della vitamina D e del tsRNA sulla disfunzione mitocondriale e sulla progressione del NSCLC. Sono stati applicati il saggio Dual Luciferasi reporter, PCR quantitativa in tempo reale, Western blot ed esperimenti di recupero per determinare il meccanismo del tsRNA nell'NSCLC.

**Risultati:** Abbiamo scoperto che il recettore della vitamina D ha determinato una riduzione delle funzioni correlate ai mitocondri e che la vitamina D ha causato la disfunzione mitocondriale delle cellule NSCLC. tsRNA-07804 è stato notevolmente sovraregolato nelle cellule H1299 trattate con vitamina D. Esperimenti funzionali hanno indicato che la vitamina D ha portato a disfunzione mitocondriale, ha represso la proliferazione, la migrazione, l'invasione e ha promosso l'apoptosi delle cellule H1299 tramite la regolazione di tsRNA-07804. Meccanicisticamente, tsRNA-07804 ha indotto disfunzione mitocondriale e ha inibito la malignità delle cellule H1299 sopprimendo l'espressione di CRKL. Esperimenti in vivo hanno mostrato che la vitamina D ha inibito la crescita del tumore nel NSCLC aumentando l'espressione di tsRNA-07804. Inoltre, l'analisi del campione clinico ha svelato che tsRNA-07804 aveva una correlazione negativa con CRKL.

**Conclusioni:** In conclusione, il nostro studio ha dimostrato che la vitamina D ha indotto disfunzione mitocondriale e ha soppresso la progressione del NSCLC attraverso l'asse tsRNA-07804/CRKL. Nel complesso, questi risultati hanno svelato che tsRNA-07804 potrebbe agire come un potenziale bersaglio terapeutico per l'NSCLC.

## Introduzione

Il cancro ai polmoni è la seconda categoria di tumori più nota a livello globale ed è considerato una causa dominante di decessi associati al cancro (Kielbowski et al. 2023). Il cancro ai polmoni non a piccole cellule (NSCLC) è il sottotipo più noto che occupa l'85-90% di tutti i tipi di cancro ai polmoni (Xu et al. 2023). Il NSCLC è un tumore eterogeneo caratterizzato da un'ampia gamma di driver di cambiamenti carcinogenici. Attualmente, le opzioni di trattamento per l'NSCLC includono principalmente chirurgia, radioterapia, chemioterapia, medicina tradizionale cinese, immunoterapia e coniugati anticorpo-farmaco (Chen et al. 2022). Sebbene siano stati fatti grandi progressi nel trattamento del NSCLC, i tassi di recidiva e metastasi raggiungono il 30-40% e il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni è inferiore al 15% (Wang e Li 2018). Di conseguenza, è indispensabile approfondire il meccanismo di sviluppo del NSCLC e identificare nuovi target terapeutici.

La vitamina D è generalmente considerata un nutriente chiave per l'assunzione di calcio, soprattutto per i bambini in via di sviluppo e gli anziani (Kubodera 2009). La vitamina D è indispensabile per sostenere un sano metabolismo minerale e osseo. La vitamina D svolge anche un ruolo fondamentale nella pressione arteriosa, nelle complicazioni cardiovascolari, nelle risposte immunitarie, nel diabete e nei tumori (Urena-Torres e Souberbielle 2014). È stato scoperto che la vitamina D esercita effetti antitumorali ed è un predittore della prognosi nei tumori (Santos e Hussain 2019; Urashima et al. 2019). Livelli sufficienti di vitamina D erano correlati a un rischio ridotto di cancro colon-rettale sporadico (Ma et al. 2023). Bassi livelli di vitamina D erano correlati a una prognosi peggiore nei melanomi primari (Timerman et al. 2017). La vitamina D frenava la crescita del tumore e facilitava l'infiltrazione delle cellule T CD8+ nel cancro al seno (Karkeni et al. 2019). È stato anche riportato che la vitamina D frenava la crescita, la migrazione e la proliferazione del tumore inibendo l'espressione della proteina legante il calcio ricca di istidina (HRC) nel cancro al polmone (Liu et al. 2021a). Meccanicamente, la vitamina D si lega al recettore della vitamina D (VDR), forma dimeri con il recettore del retinolo X e si lega agli elementi di reazione della vitamina D nei promotori dei geni bersaglio per formare complessi, reclutare co-regolatori e modulare ulteriormente la trascrizione dei geni a valle (Bouillon et al. 2008; Fleet et al. 2012; Haussler et al. 2013; Bikle 2014; Chen et al. 2016). Tuttavia, il meccanismo specifico della vitamina D nel NSCLC rimane vago.

I piccoli RNA derivati da tRNA (tsRNA t-small RNA) rappresentano una nuova classe di piccoli RNA non codificanti che sono vitali per la traduzione delle proteine (Wang et al. 2023). I tsRNA contengono principalmente metà di tRNA (tiRNA) e frammenti derivati da tRNA (tRF) (Li et al. 2018). Molte ricerche hanno rivelato il coinvolgimento dei tsRNA nella tumorigenesi e nella patogenesi di tumori multipli (Wang et al. 2022b). Ad esempio, è stato scoperto che tRF-21-RKP4P9L0 ha una correlazione negativa con la prognosi dell'adenocarcinoma polmonare e il silenziamento di tRF-21-RK9P4P9L0 ha depresso il comportamento biologico maligno delle linee cellulari A549 e H1299 (Wang et al. 2022a). Una ricerca ha svelato che la sovraespressione di AS-tDR-007333 ha facilitato la proliferazione e la migrazione delle cellule NSCLC (Yang et al. 2022a). Un altro studio ha scoperto che tsRNA-5001a era collegato alla prognosi dei pazienti con adenocarcinoma polmonare e aumentava la capacità di proliferazione delle cellule di adenocarcinoma polmonare (Hu et al. 2021). Tuttavia, non è ancora chiaro se la vitamina D regoli l'espressione di tsRNA per partecipare alla progressione dell'NSCLC.

Nel nostro studio, abbiamo mirato a capire il ruolo e il meccanismo regolatorio della vitamina D nella disfunzione mitocondriale e nella progressione dell'NSCLC. Abbiamo esplorato i profili di espressione di tsRNA tra cellule H1299 di controllo e trattate con vitamina D utilizzando il sequenziamento di piccoli RNA. Sono stati utilizzati esperimenti funzionali cellulari ed esperimenti sugli animali per studiare l'impatto e il meccanismo di tsRNA-07804 mediato dalla vitamina D nella disfunzione mitocondriale e nella progressione dell'NSCLC. Il nostro studio offrirà nuovi meccanismi molecolari e metodi terapeutici per la progressione dell'NSCLC.

## Materiali e metodi

Per questa ricerca sono stati utilizzati campioni clinici, in totale 16 coppie di tessuti tumorali e tessuti adiacenti da pazienti con NSCLC sottoposti a intervento chirurgico. Inoltre è stata utilizzata la linea cellulare di NSCLC umana H1299. I test effettuati sono i seguenti: Rilevamento dell'assorbimento del glucosio, Rilevamento dell'ATP, Rilevamento dell'acido lattico, Rilevamento del potenziale di membrana mitocondriale, Misurazione dell'attività mitocondriale, Misurazione dei ROS mitocondriali, Sequenziamento di piccoli RNA, Previsione e annotazione dei geni target, Transfezione cellulare, PCR quantitativa in tempo reale (qRT-PCR), Saggio di proliferazione cellulare, Transwell, Citometria a flusso, Western blot, Saggio reporter a doppia luciferasi, Esperimenti di xenotrapianto su topi nudi, Immunoistochimica.

## Risultati

### La vitamina D induce la disfunzione mitocondriale delle cellule NSCLC

La vitamina D regola principalmente la trascrizione dei geni a valle legandosi a VDR e formando un dimero con il recettore del retinolo X. Per chiarire ulteriormente la funzione della vitamina D nella disfunzione mitocondriale delle cellule NSCLC, le cellule H1299 sono state trattate con vitamina D. Queste cellule dopo il trattamento hanno mostrato una riduzione dell'assorbimento di glucosio, della produzione di acido lattico e della produzione di ATP. La vitamina D ha ridotto notevolmente il contenuto mitocondriale nelle cellule H1299 e ha aumentato notevolmente i livelli di ROS mitocondriali. Nel complesso, la vitamina D ha portato alla disfunzione mitocondriale delle cellule NSCLC.

### Vitamina D modula i profili di espressione di tsRNA nelle cellule NSCLC

Abbiamo quindi studiato il meccanismo molecolare mediante il quale la vitamina D regola la funzione mitocondriale nel NSCLC. Poiché il tsRNA è una nuova molecola di RNA funzionale e si è scoperto che è associato alla funzione mitocondriale (Meseguer 2021), abbiamo eseguito il sequenziamento di piccoli RNA nelle cellule H1299 trattate con vitamina D e di controllo. È stato scoperto che 82 tsRNA erano espressi in modo differenziale nelle cellule H1299 trattate con vitamina D rispetto alle cellule di controllo. Tra questi, 80 tsRNA erano notevolmente sovraregolati e 2 tsRNA erano notevolmente sottoregolati nel gruppo di trattamento con vitamina D (Fig. 2A). I geni bersaglio erano principalmente coinvolti nella regolazione trascrizionale, nella conduzione sinaptica, nella fosforilazione proteica e in altre funzioni biologiche (Fig. 2B). Sono state individuate anche le vie di segnalazioni coinvolte (Fig. 2C).

### La vitamina D causa disfunzione mitocondriale e frena i fenotipi maligni delle cellule NSCLC regolando tsRNA-07804

Per esaminare i tsRNA che hanno partecipato alla disfunzione mitocondriale e alla progressione del NSCLC, ne abbiamo esaminato cinque in base ai percorsi di segnalazione che erano strettamente correlati alla progressione del tumore. I risultati hanno mostrato che il tsRNA-07804 è aumentato drasticamente nel gruppo trattato con vitamina D. Pertanto, il tsRNA-07804 è stato selezionato per lo studio successivo. Per studiare l'impatto del tsRNA-07804 sulla disfunzione mitocondriale delle cellule NSCLC, abbiamo utilizzato imitatori e inibitori del tsRNA-07804 per trattare le cellule H1299. La vitamina D ha soppresso notevolmente l'assorbimento di glucosio, la produzione di acido lattico e la produzione di ATP delle cellule H1299, mentre l'abbattimento di tsRNA-07804 ha invertito questa tendenza (Fig. 3D–F). L'inibizione di tsRNA-07804 ha abolito gli effetti della vitamina D su contenuto mitocondriale, sui livelli elevati di ROS mitocondriali, contrastato l'effetto antiproliferativo, anti-invasivo, apoptotico della vitamina D sulle cellule H1299 (Fig. 4B). Se il trattamento con vitamina D ha notevolmente aumentato l'espressione proteica dei marcatori di senescenza nelle cellule H1299, e la sovraespressione di tsRNA-07804 ha ulteriormente promosso la loro espressione (Fig. 4I), e l'abbattimento di tsRNA-07804 ha mostrato risultati opposti. Nel complesso, la vitamina D ha causato disfunzione mitocondriale e limitato i fenotipi maligni delle cellule NSCLC modulando tsRNA-07804.

### **tsRNA-07804 regola negativamente CRKL**

Per approfondire il meccanismo molecolare di tsRNA-07804 nella modulazione del comportamento biologico delle cellule NSCLC, sono stati studiati i geni bersaglio a valle regolati da tsRNA-07804. I risultati hanno mostrato il coinvolgimento di centinaia di geni. Cinque geni (STAT5B, CRKL, AXIN2, JUN, SMAD2) sono stati selezionati perché coinvolti nelle vie di segnalazione correlate alla funzione mitocondriale (Farhan et al. 2017; Sigismund et al. 2018; Delgado-Deida et al. 2020; Liu et al. 2021b). Successivamente, le cellule H1299 sono state trattate con vitamina D e l'espressione di questi 5 geni è stata misurata. I risultati hanno evidenziato che il gene CRKL era notevolmente diminuito nelle cellule H1299 trattate con vitamina D. Le analisi successive hanno mostrato inoltre che: il recettore della vitamina D (VDR) era negativamente correlato con CRKL, CRKL era notevolmente sovraregolato nei tessuti tumorali rispetto ai tessuti non tumorali; i pazienti NSCLC con bassa espressione di CRKL avevano aspettative notevolmente migliori; la sovraespressione di tsRNA-07804 inibiva notevolmente l'espressione di mRNA e proteine di CRKL nelle cellule H1299 trattate con vitamina D. Nel complesso, la vitamina D e tsRNA-07804 hanno ridotto l'espressione di CRKL.

### **tsRNA-07804 innesca la disfunzione mitocondriale e inibisce le attività maligne delle cellule NSCLC limitando l'espressione di CRKL**

Successivamente è stato indagato se tsRNA-07804 influisce sui comportamenti maligni delle cellule NSCLC tramite CRKL. I risultati indicano che la sovraespressione di tsRNA-07804 ha inibito notevolmente l'espressione di mRNA e proteine di CRKL nelle cellule H1299 trattate con vitamina D. Nelle cellule H2199 la sovraespressione indotta del gene CRKL ha invertito invece questa tendenza. Inoltre la sovraespressione di questo gene ha invertito anche gli altri effetti della vitamina D e tsRNA-07804 ovvero: aumentato il contenuto mitocondriale, represso i livelli elevati di ROS mitocondriali, aumentato la capacità di proliferazione, migrazione e invasione, ha ridotto in modo sorprendente l'apoptosi e l'espressione proteica dei marcatori di senescenza. Pertanto in presenza di vitamina D, tsRNA-07804 ha indotto disfunzione mitocondriale e represso attività maligne di cellule NSCLC reprimendo l'espressione di CRKL.

### **La vitamina D reprime la crescita tumorale tramite l'asse tsRNA-07804/CRKL**

Per capire se la vitamina D svolge un ruolo in vivo attraverso la regolazione di tsRNA-07804, sono stati condotti esperimenti di xenotrapianto sottocutaneo. Rispetto al gruppo di controllo, la vitamina D ha notevolmente inibito la crescita tumorale, mentre l'abbattimento di tsRNA-07804 ha parzialmente ripristinato la crescita tumorale. La vitamina D ha promosso significativamente l'espressione di tsRNA-07804 e frenato l'espressione di CRKL, mentre l'abbattimento di tsRNA-07804 ha parzialmente invertito questa tendenza. L'immunoistochimica ha confermato gli stessi risultati. Inoltre, abbiamo valutato l'espressione di tsRNA-07804 e CRKL nei tessuti tumorali e nei tessuti adiacenti di pazienti con NSCLC (n = 16). Come mostrato nella Fig. 8G, H, tsRNA-07804 era ovviamente sottoregolato, mentre CRKL era notevolmente sovraregolato nei tessuti NSCLC rispetto ai tessuti normali adiacenti. Inoltre, tsRNA-07804 aveva una connessione negativa con CRKL (Fig. 8I). Collettivamente, questi risultati implicavano che la vitamina D innesca la disfunzione mitocondriale e inibisce la progressione dell'NSCLC in vivo tramite l'asse tsRNA-07804/CRKL (Fig. S5).

### **Discussione**

La vitamina D è un ormone steroideo e la carenza di vitamina D può comportare il rischio di numerosi tumori (Carlberg e Munoz 2022). Il nostro obiettivo era rivelare il ruolo della vitamina D nel NSCLC tramite la regolazione dei tsRNA. Nel nostro studio, abbiamo scoperto che il tsRNA-07804 era notevolmente elevato nelle cellule H1299 trattate con vitamina D. La vitamina D ha indotto la disfunzione mitocondriale e ha ridotto la proliferazione, la migrazione, l'invasione, ha facilitato l'apoptosi delle cellule H1299 attraverso la regolazione positiva dell'espressione del

tsRNA-07804. Meccanicisticamente, il tsRNA-07804 ha indotto la disfunzione mitocondriale e ha inibito la malignità delle cellule H1299 sopprimendo l'espressione del CRKL. Gli esperimenti in vivo hanno indicato che la vitamina D ha inibito la crescita del tumore nel NSCLC aumentando l'espressione del tsRNA-07804. L'analisi del campione clinico ha scoperto che il tsRNA-07804 era correlato negativamente al CRKL. Questi risultati indicano che il tsRNA-07804 potrebbe fungere da potenziale bersaglio terapeutico per il NSCLC.

Ricerche in continua evoluzione hanno dimostrato che i tsRNA sono espressi in modo anomalo in molti tumori e svolgono funzioni in molte attività cellulari, tra cui proliferazione, apoptosi, invasione e metastasi, e sono associati alla prognosi dei tumori (Pekarsky et al. 2023, Zhou et al. 2019, Wu et al. 2023). I nostri risultati hanno indicato che la vitamina D ha ridotto la proliferazione, la migrazione e l'invasione delle cellule NSCLC migliorando l'espressione di tsRNA-07804. Inoltre, la disfunzione mitocondriale è stata considerata un segno distintivo del cancro (Hsu et al. 2016). Yang et al. hanno scoperto che la sovraespressione di CLDN10 ha frenato la proliferazione, la migrazione e l'invasione delle cellule del carcinoma renale a cellule chiare e ha causato disfunzione mitocondriale (Yang et al. 2022b). Chan et al. hanno dimostrato che la genisteina induce disfunzione mitocondriale e promuove l'apoptosi nelle cellule NSCLC (Chan et al. 2022). In accordo con questi risultati, tsRNA-07804 ha innescato la disfunzione mitocondriale delle cellule NSCLC. Collettivamente, il nostro studio ha dimostrato che tsRNA-0780 ha causato disfunzione mitocondriale e inibito i fenotipi maligni nel NSCLC.

Per elaborare il meccanismo di tsRNA-07804 nel NSCLC, ci siamo concentrati sui percorsi di segnalazione in cui erano coinvolti i geni bersaglio di tsRNA-07804. Abbiamo scoperto che i geni bersaglio di tsRNA-07804 partecipavano principalmente ai percorsi di segnalazione ErbB, FoxO e Hippo. Questi percorsi erano strettamente associati allo sviluppo del cancro (Gheidari et al. 2022, Shan et al. 2019, Mohajan et al. 2021, Xu et al. 2021).

Il presente studio ha rivelato che tsRNA-07804 ha preso di mira CRKL e la sovraespressione di tsRNA-07804 ha soppresso l'espressione di CRKL. CRKL appartiene alla famiglia delle proteine adattatrici CRK e partecipa allo sviluppo e alla progressione di molti tumori (Sriram e Birge 2010; Shi et al. 2015, Guo et al. 2018, Liu et al. 2019, Wang et al. 2013, Lin et al. 2015, Liu et al. 2021c, Guo et al. 2021). In accordo con i risultati di cui sopra, il nostro studio ha sottolineato che la sovraespressione di CRKL ha inibito la disfunzione mitocondriale e promosso la malignità dell'NSCLC. In conclusione, la nostra ricerca fa luce sull'effetto soppressivo del tumore di tsRNA-07804 nell'NSCLC. Abbiamo svelato che la vitamina D ha indotto la disfunzione mitocondriale e frenato la progressione dell'NSCLC tramite l'asse tsRNA-07804/CRKL. tsRNA-07804 ha esercitato una correlazione inversa con CRKL nell'aspetto dell'analisi del campione clinico. Nel complesso, il targeting di tsRNA-07804 potrebbe essere un promettente approccio terapeutico per l'NSCLC.