

LncRNA 调控常见肿瘤的研究进展

黎梨^{1,2}, 廖俊², 黄赞松^{1,2}

(1. 广西肝胆疾病临床医学研究中心, 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000)

摘要: 随着信息生物技术的广泛发展及应用, 及分子生物学技术的变革, 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 的结构、生物学功能及其作用机制的研究得到了长足发展, 特别对个体的生命活动中的调控机制, 如基因的遗传及表观遗传、个体发育、转录翻译、细胞分化等。目前, lncRNA 的调控研究已经在多个领域得到研究证实, 如肿瘤的发展及化疗药物的耐药通过 DNA、RNA、转录水平、转录后水平与表观遗传学、蛋白质分子相互结合等调节。异常表达的 lncRNA 更是参与肿瘤的发生、进展, 甚至转移及化疗药物耐药性。本文通过文献复习研究 lncRNA 在多种肿瘤中的调节及其异常表达, 分析其在恶性肿瘤的调控机制及为诊疗提供新的参考。

关键词: 长链非编码 RNA; 肿瘤; 侵袭转移; 耐药性

中图分类号: R73-31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2018)06-0607-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.06.026

迄今为止, 人类基因组测序发现, 具有蛋白质编码功能的 RNA 仅占全基因组的 2%^[1], 余下的 98% 无蛋白质编码功能, 被统称为非编码 RNA (noncoding RNAs, ncRNAs)。已有研究表明, 非编码 RNA 与多种生物学功能相关^[2], 包括端粒维持、转录干扰、转录后调节、翻译控制、表观遗传修饰、细胞分化和发育等。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 在转录及转录后多个层面调节基因表达^[2], 其功能失调与包括肿瘤在内的很多人类疾病密切相关, 因此以 lncRNA 为基础的诊断、治疗将提供分子治疗的新方法。国内外学者研究发现 lncRNA 在许多肿瘤中异常表达^[3], 如肝癌^[4]、胃癌^[5]、肺癌^[6]、乳腺癌^[7]、膀胱癌^[8]等多种恶性肿瘤, 发现其具有调控肿瘤发生发展的功能并对肿瘤耐药性有一定的调控作用, 本文就 lncRNA 在肿瘤性疾病的发生、侵袭转移及化疗耐药性等方面的研究进展作一综述。

1 LncRNA 的结构与功能

LncRNA 是 ncRNA 中一类转录本长度超过 200nt 的 RNA 分子, 主要位于细胞核或细胞质中。2002 年 Okazaki 等^[9]在对小鼠全长互补 DNA 文库的大规模测序过程中首次发现了 lncRNA。接下来的十几年里科学家们对 lncRNA 进行了深入的研究, 研究发现 lncRNA 是一个非常庞杂的 RNA 分子组, 发挥着广泛的分子和细胞方面的功能。随着新一代高通量测

序技术的应用和发展, 生物体内成千上万的 lncRNAs 在近几年不断被发现, 以前人们均认为 lncRNA 是“垃圾基因”^[10-12], 是 Pol II 转录的副产物, 不具备任何生物学功能。近年来, 越来越多的研究表明, lncRNA 是以 RNA 形式在多种层面上调控基因表达, 与编码 RNA 相同的是, lncRNA 也有帽子结构和多聚 A 尾, 也可拼接, 但缺乏开放读框, 所以 lncRNA 本身并不具备翻译蛋白质的功能, 而是通过在 RNA 水平上, 参与基因组印记、染色质修饰、基因表达、细胞周期、核内运输等过程的调控^[13]。其次, lncRNAs 还可充当“诱饵”直接激活或抑制基因, 通过顺式或反式作用调节基因表达。在转录后水平, 作为分子骨架促进多蛋白复合物的组装, lncRNA 的这些调控作用引起人们广泛的关注和重视。

2 LncRNA 与肿瘤发生发展的关系

肿瘤作为人类健康的头号杀手, lncRNA 在肿瘤的研究中也得到了充分的重视。研究发现, lncRNA 在肿瘤患者转移性组织与原发及正常组织有明显的差异表达, 如 lncRNA 表达量的高低与患者总生存率显著相关, 说明 lncRNA 在肿瘤转移过程中可能发挥重要作用, 现有研究表明 lncRNA 主要通过调节细胞间连接及黏附、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 受损、肿瘤血管生成、缺氧等方面调控肿瘤的转移过程, 很多 lncRNA 表达受特定的癌基因或抑癌基因如

基金项目: 广西自然科学基金资助项目 (桂财教 2014GXNSFAA118143); 广西科技基地与人才专项 (广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题) (桂科 AD17129035); 2017 年度广西医药卫生自筹经费计划课题 (桂卫 Z20170224); 2017 年广西研究生教育创新计划项目 (桂学位 YCSW2017214)

第一作者简介: 黎梨 (1988-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肝癌的基础及临床研究, E-mail: 93621680@qq.com

通信作者简介: 黄赞松 (1962-), 男, 医学硕士, 三级教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 广西科协决策咨询专家库专家, 广西高校优秀人才。研究方向: ①肝癌基础与临床研究; ②幽门螺杆菌致病与耐药机制研究, E-mail: 1019846481@qq.com

p53、c-MYC和核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)调控^[14-16],所以当 lncRNA 表达或功能出现异常时将会导致疾病的发生发展。另外,近期的研究发现,lncRNA 与肿瘤耐药性有关。报道提示,典型 WNT 通路(canonical Wnt pathway)与非小细胞肺癌的顺铂耐药性有关,当 WNT 配子与相应受体结合后^[17],Dvl 被激活引起 axin/肿瘤抑制基因 APC/糖原合成酶 3(GSK 3)复合物的失活,阻碍了 β -catenin(β -连环蛋白)的退化,从而影响逆转化疗药物的耐药性^[18]。根据近年广泛领域学者对 lncRNA 的深入研究,肿瘤研究者发现 lncRNA 与不同肿瘤的发生发展及其在肿瘤化疗耐药性方面的研究进展有着密切的关系。

2.1 LncRNA 在肝癌中的作用 肝癌是世界范围内最常见的五大恶性肿瘤之一,死亡率居高居第 2 位,仅次于肺癌。我国是肝癌发病率较高的国家之一,其起病隐匿,进展迅速,易转移复发,生存期短,且治疗棘手。Zhang 等^[19]研究发现肝癌中 H19 的表达与预后相关,其在肝癌组织中表达越高,预后越差,而肝癌的预后与侵袭转移密切相关,进一步提示 H19 升高可能促进肝癌的侵袭转移,进而影响肝癌预后。此外,H19 可结合蛋白复合物 hnRNP(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein),增强组蛋白乙酰化作用,激活 miR-200 家族,从而下调 miR-200 的下游靶基因 ZEB1/2,进一步抑制上皮细胞-间充质转化 EMT。除了发现 lncRNA 与肝癌侵袭转移等功能相关,也有研究发现其与肝癌的化疗耐药密切相关,如 Tsang WP 等^[20]观察到 H19 在肝癌细胞中 MDR1 基因的表达和其蛋白质产物 P-糖蛋白都是上调的,进而降低多药耐药基因 MDR1 和 P-糖蛋白表达,从而增强细胞内阿霉素积聚水平,并且使阿霉素毒性敏感于亲代和耐药性细胞。Takahashi 等^[21]也发现索拉非尼可提高 lncRNA ROR 在肿瘤细胞中的表达,通过敲除 lncRNA ROR 后可显著增加 p53 活性,进而增强索拉非尼诱导的细胞凋亡和细胞毒性。因此,靶向作用于 lncRNA ROR 可改善对用于治疗肝癌的常规治疗剂的反应。以上研究提示 lncRNA 与肝癌侵袭转移、预后、化疗耐药等密切相关,提示未来我们可以通过调控 lncRNA 表达而抑制肿瘤的发生发展及转移,这可能将为肝癌的治疗提供一种新的思路,以提高癌症化疗的疗效。

2.2 LncRNA 在胃癌中的作用 据新近流行病学调查,在我国各种恶性肿瘤中胃癌发病率居于首位,早期胃癌的症状往往并不明显,70%以上的患者在就诊时已达晚期^[22]。现有研究证实^[23],部分 lncRNA 在胃癌中异常表达,其表达水平与胃癌的侵袭转移密切相关。在胃癌(Gastric Cancer, GC)细胞和组织中上调 lncRNA MRUL 的表达后,阿霉素/长春新碱耐药性则被明显上调。Wang Y 等^[24]研究得出 MRUL 的表达

与用化疗药物处理过的体外 GC 标本的生长抑制率呈负相关,提示 MRUL 表达越高,化疗药对细胞的毒性作用越低,即细胞的耐药性越强,敲除 MRUL 可以通过增强阿霉素在细胞内的积累及降低 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/Bax(是 BCL-2 基因家族中细胞凋亡促进基因, BAX 的过度表达可拮抗 BCL-2 的保护效应而使细胞趋于死亡)比率而导致细胞死亡率增加。通过增强 MRUL 后可降低 ABCB1 的 mRNA 水平,从而改变 MRUL 序列和基因位点位置,但并不使转录增强,同时也进一步说明了在化疗过程中 MRUL 的减少对多药耐药 GC 患者的治疗将是有帮助的。

2.3 LncRNA 在肺癌中的作用 近年研究发现,lncRNA 与肺癌的发生发展及化疗耐药性有着密切的关系。Fu X 等^[25]研究发现 lncRNA AK126698 在非小细胞肺癌组织中的表达明显高于非肿瘤组织,且证实了 Wnt/ β -连环蛋白途径受体卷曲蛋白-8 是 AK126698 的靶标。近年研究发现,降低 AK126698 的表达可增强肺癌细胞对顺铂的耐药性。Yang 等^[18]发现在肺癌细胞中 AK126698 靶向作用于 Wnt 通路促进其对顺铂的耐药性,其可以通过结合 Dvl 蛋白来负调节 Wnt 信号通路并增强 β -连环蛋白的积累和核易位,从而激活经典 Wnt/ β 连环蛋白途径并显著抑制凋亡。所以我们可以靶向调节 AK126698,增强肿瘤对化疗药物的敏感性,提高化疗对肿瘤治疗的效果。然而,需要更多的研究来阐明是否存在 AK126698 介导的其他机制来调节顺铂的耐药。

2.4 LncRNA 在乳腺癌中的作用 乳腺癌是威胁我国妇女健康的主要恶性肿瘤之一,近 10 年乳腺癌病死率逐年升高^[22]。因此,深入研究乳腺癌转移的分子机制,对于发现乳腺癌治疗的新靶点,以及提高乳腺癌的治疗水平均具有十分重要的意义。近年研究发现 lncRNA 与乳腺癌发生发展、侵袭以及化疗耐药密切相关。Adriaenssens 等^[26]研究发现,72.5%的乳腺癌组织中 H19 的表达增加,H19 受到缺氧诱导因子 1 α 、抑癌基因 p53、转录因子 E2F1 等因素的调节,参与乳腺癌的形成过程,并影响乳腺癌细胞的增殖、侵袭等过程^[27]。大量研究表明 lncRNA H19 已被证明作为癌基因起作用,与亲本细胞相比,人乳腺癌细胞或药物敏感的逆转录病毒细胞中 H19 基因的过表达可导致细胞形成耐药表型^[28]。然而,仍然需要更多的研究验证 H19 在耐药性中的作用。

2.5 LncRNA 在膀胱癌中的作用 膀胱癌是全世界十大常见肿瘤之一,居于我国泌尿生殖系肿瘤发病率的第一位,不同年龄及性别人群均有患病风险,所以发现新的治疗膀胱癌的方法也迫在眉睫。最近发现抑制尿路上皮癌抗原 1(urothelial carcinoma associated 1,

UCA1)作为长非编码RNA中的一员^[29],在膀胱癌细胞中的表达与细胞的增殖和迁移呈正相关。Wu等^[30]研究表明,UCA1可以通过作用于磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)-蛋白激酶B(AKT)-雷帕霉素受体蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路调控膀胱癌细胞的增殖,同时证实了转录因子Ets-2可影响UCA1的表达水平,并间接参与AKT-mTOR信号通路,实现对细胞凋亡的调控,进而促进膀胱肿瘤发展。此外,UCA1过表达细胞中的Wnt6可部分减弱UCA1诱导的细胞活力进而增强顺铂治疗的效果,可以看出UCA1和Wnt6在体内的表达呈正相关。因此,UCA1促进顺铂耐药性是在Wnt6依赖下通过激活Wnt信号通路的方式实现^[31],但UCA1如何提高Wnt6的表达需进一步研究。这些结果都表明,UCA1基因在膀胱癌发生发展及对肿瘤化疗药物抗性中扮演着重要的角色,未来可能会成为临床治疗膀胱癌的有效靶点。

3 LncRNAs与肿瘤多药耐药

现有的研究还发现,众多lncRNAs均与逆转肿瘤化疗耐药性的调节剂有着密切的联系:如,上调lncRNA CUDR基因诱导耐药性从而抑制药物作用。现有结果证明CUDR通过胱天蛋白酶3依赖性细胞凋亡调节对药物敏感性,CUDR的过表达可以加强对阿霉素和依托泊苷的耐药性^[32]。CUDR是否会调节其他肿瘤的耐药性仍需要进一步研究。另外,有研究表明ARA与阿霉素耐药相关,敲除ARA可以逆转细胞对阿霉素的耐药,主要通过减少拓扑异构酶II α 的累积从而抑制增殖,诱导G2/M期细胞阻滞和细胞死亡。对于耐药性,ARA还涉及其他多种信号传导途径,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)相关重要信号通路、代谢途径、细胞周期和细胞粘附相关的生物学途径^[33]。更有研究表明ARA对阿霉素耐药性发展具有重要作用。5-氟尿嘧啶(5-FU)是一种经典的抗代谢物药物,被广泛用于癌症治疗,通过影响核苷代谢引起细胞死亡^[34]。在结肠癌细胞中,转录lncRNA snaR下调对5-FU耐药的结肠癌细胞中snaR的表达后细胞活力增加,在经过5-FU处理后减少膜联蛋白V阳性(ANN⁺)诱导凋亡细胞,这表明snaR在5-FU耐药的发展中可以作为结肠癌的负性调节剂^[35],但snaR是通过调节哪些具体基因来诱导结肠癌细胞的5-FU耐药性途径仍尚未明确。此外,GAS5(growth-arrest-specific transcript 5)可在乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)和多形性成胶质细胞瘤中产生异常表达。多西他赛是第一张批准用于治疗激素难治性前列腺癌微管蛋白的药物,它可以阻止癌症的增殖和分裂细胞。据报道,过表达的GAS5可以增强多西他赛诱导的前列腺癌细胞的凋亡,而下调

GAS5表达则使得细胞死亡减弱。因此,异常低水平的GAS5表达可能降低化疗的有效性^[36],增强GAS5与化疗药物的组合可以改善癌症治疗的效率。

4 展望

近年来,lncRNA调控肿瘤的侵袭转移与化疗药物的耐药性研究备受人们高度的关注与重视,其中已发现很多相关的调控机制,但仍有很多影响及调控机制尚未十分明确,我们需要进行深一步的研究及探索。通过对lncRNA的研究,在不久的将来,我们可以通过调控某基因的表达从而抑制肿瘤的侵袭转移,或逆转化疗药物的耐药性,通过人为的上调或者下调某个基因位点影响肿瘤的发展,作为治疗肿瘤关键的靶点,调控肿瘤对化疗药物的耐药性,增加化疗药物对肿瘤的敏感度,从而改善化疗治疗肿瘤的效率,这将给中晚期癌症病人的治疗带来前所未有的福音。

参考文献:

- [1] Costa FF. Non-coding RNAs: new players in eukaryotic biology[J]. *Gene*,2005,357(2):83-94.
- [2] Peschansky VJ,Wahlestedt C. Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation[J]. *Epigenetics*,2014,9(1):3-12.
- [3] Chen S,Zhu J,Wang F,et al. LncRNAs and their role in cancer stem cells[J]. *Oncotarget*,2017,8(66):110685-110692.
- [4] Xiao Z,Shen J,Zhang L,et al. Therapeutic targeting of noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma:Recent progress and future prospects[J]. *Oncology Letters*,2018,15(3):3395-3402.
- [5] Zhou J,Huang H,Tong S,et al. Overexpression of long non-coding RNA cancer susceptibility 2 inhibits cell invasion and angiogenesis in gastric cancer[J]. *Molecular Medicine Reports*,2017,16(4):5235-5240.
- [6] Xiong Y,Wang T,Wang M,et al. Long non-coding RNAs function as novel predictors and targets of non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncotarget*,2018,9(13):11377-11386.
- [7] 张开炯,罗政莲,张毅,等.长链非编码RNA在乳腺癌侵袭转移中的研究进展[J]. *临床检验杂志*,2016,34(1):45-48.
- [8] Liao X,Chen J,Liu Y,et al. Knockdown of long noncoding RNA FGFR3-AS1 induces cell proliferation inhibition,apoptosis and motility reduction in bladder cancer[J]. *Cancer Biomark*,2018,21(2):277-285.
- [9] Okazaki Y,Furuno M,Kasukawa T,et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs[J]. *Nature*,420(6915):563-573.
- [10] Kretz M,Siprashvili Z,Chu C,et al. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TIN-CR[J]. *Nature*,2013,493(7431):231-235.

- [11] 严婷婷,洪洁,房静远. 长链非编码 RNA 在肿瘤转移中的调控作用[J]. 肿瘤,2014,34(6):569-573.
- [12] 邓齐文,许晔琼,王书奎. 长链非编码 RNA 多态性与肿瘤相关性的研究[J]. 医学研究生学报,2014,27(3):303-306.
- [13] Tian D,Sun S,Lee JT. The long noncoding RNA, Jpx, is a molecular switch for X chromosome inactivation[J]. Cell,2010,143(3):390-403.
- [14] Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals[J]. Nature,2009,458(7235):223-227.
- [15] Hung T, Wang Y, Lin MF, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters[J]. Nature Genetics,2011,43(7):621-629.
- [16] Huarte M, Guttman M, Feldser D, et al. A Large Inter-genic Noncoding RNA Induced by p53 Mediates Global Gene Repression in the p53 Response[J]. Cell,2010,142(3):409-419.
- [17] Sethi JK, Vidal-Puig A. Wnt signalling and the control of cellular metabolism[J]. Biochemical Journal Online,2010,427(1):1-17.
- [18] Yang Y, Li H, Hou S, et al. The noncoding RNA expression profile and the effect of lncRNA AK126698 on cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer cell[J]. PLoS One,2013,8(5):e65309.
- [19] Zhang L, Yang F, Yuan JH, et al. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma[J]. Carcinogenesis,2013,34(3):577-586.
- [20] Tsang WP, Kwok TT. Riboregulator H19 induction of MDR1-associated drug resistance in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Oncogene,2007,26(33):4877-4881.
- [21] Takahashi K, Yan IK, Haga H, et al. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR[J]. Journal of Cell Science,2014,127(Pt 7):1585-1594.
- [22] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians,2016,66(2):115-132.
- [23] Saito T, Kurashige J, Nambara S, et al. A Long Non-coding RNA Activated by Transforming Growth Factor- β is an Independent Prognostic Marker of Gastric Cancer[J]. Annals of Surgical Oncology,2015,22(3):915-922.
- [24] Wang Y, Zhang D, Wu K, et al. Long noncoding RNA MRUL promotes ABCB1 expression in multidrug-resistant gastric cancer cell sublines[J]. Molecular and Cellular Biology,2014,34(17):3182-3193.
- [25] Fu X, Li H, Liu C, et al. Long noncoding RNA AK126698 inhibits proliferation and migration of non-small cell lung cancer cells by targeting Frizzled-8 and suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. OncoTargets and Therapy,2016,9:3815-3827.
- [26] Adriaenssens E, Dumont L, Lottin S, et al. H19 overexpression in breast adenocarcinoma stromal cells is associated with tumor values and steroid receptor status but independent of p53 and ki-67 expression [J]. Am J Pathol,1998,153(3):1597-1607.
- [27] Kotake Y, Kitagawa K, Ohhata T, et al. Long Non-coding RNA, PANDA, Contributes to the Stabilization of p53 Tumor Suppressor Protein [J]. Anticancer Research,2016,36(4):1605-1611.
- [28] Doyle LA, Yang W, Rishi AK, et al. H19 gene overexpression in atypical multidrug-resistant cells associated with expression of a 95-kilodalton membrane glycoprotein[J]. Cancer Research,1996,56(13):2904-2907.
- [29] 王锐,王宇. 长链非编码 RNA UCA1 在肿瘤中的研究进展[J]. 海南医学,2017,28(1):109-111.
- [30] Wu W, Zhang S, Li X, et al. Ets-2 Regulates Cell Apoptosis via the Akt Pathway, through the Regulation of Urothelial Cancer Associated 1, a Long Non-Coding RNA, in Bladder Cancer Cells[J]. PLoS One,2013,8(9):e73920.
- [31] Fan Y, Shen B, Tan M, et al. Long non-coding RNA UCA1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling[J]. FEBS J,2014,281(7):1750-1758.
- [32] Tsang WP, Wong TW, Cheung AH, et al. Induction of drug resistance and transformation in human cancer cells by the noncoding RNA[J]. RNA,2007,13(6):890-898.
- [33] Jiang M, Huang O, Xie Z, et al. A novel long non-coding RNA-ARA; Adriamycin Resistance-Associated[J]. Biochemical Pharmacology,2014,87(2):254-283.
- [34] Zhang N, Yin Y, Xu SJ, et al. 5-Fluorouracil: mechanisms of resistance and reversal strategies[J]. Molecules,2008,13(8):1551-1569.
- [35] Lee H, Kim C, Ku JL, et al. A Long Non-Coding RNA snaR Contributes to 5-Fluorouracil Resistance in Human Colon Cancer Cells[J]. Molecules and Cells,2014,37(7):540-546.
- [36] Pickard MR, Mourtada-Maarabouni M, Williams GT. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines[J]. Biochim Biophys Acta,2013,1832(10):1613-1623.

收稿日期:2018-08-10;修回日期:2018-09-26