

本文引文格式:张浩然,赵欣,刘哲,等.多发性骨髓瘤中长链非编码 RNA 的研究进展[J].
右江民族医学院学报,2025,47(3):504-507.

【医学综述】

多发性骨髓瘤中长链非编码 RNA 的研究进展

张浩然¹,赵欣¹,刘哲²,付琪¹,赵论¹

(1. 蚌埠医科大学第一附属医院肿瘤内科,安徽 蚌埠 233004;

2. 蚌埠医科大学第一附属医院药剂科,安徽 蚌埠 233004)

摘要: 随着分子生物技术的不断发展,发现长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的发生发展以及诊疗中起到了重要作用。非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)是指不编码蛋白质的 RNA, LncRNA 和 CircRNA 是其中的两种非编码 RNA 类型。ncRNA 可通过直接或间接调控靶基因及其信号通路影响 MM 的发生发展。并且 ncRNA 近年来在 MM 中已成为了一个研究热点。因此,深入研究异常表达 ncRNA 在 MM 中的作用及机制是十分重要的,并可能为诊断和靶向治疗提供理论依据。本文就国内外发表的不同 LncRNA 的功能特征及诊疗价值在 MM 中的研究进展进行综述。

关键词:长链非编码 RNA;多发性骨髓瘤;靶向治疗;研究进展

中图分类号:R733.3

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)03-0504-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.03.021

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种较常见的血液系统恶性肿瘤,大约占 10%~15%,占血液系统肿瘤第二位,仅次于淋巴瘤患者^[1]。大多数 MM 患者为原发。在 MM 的情况下, B 细胞将正常浆细胞转化为恶性骨髓瘤细胞,但 MM 发生发展的确切机制尚不完全明确。对于 MM 发病机制的探索涉及到 NF- κ B 信号通路、克隆进化、生物遗传学、癌基因和抑癌基因、骨髓微环境及耐药机制等多方面^[2]。本文将对 MM 中长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)在 MM 的研究进展进行综述。

1 MM 临床及生物学特征

MM 是一种无法治愈的血液系统恶性肿瘤,引起贫血、免疫力低下、骨痛、骨折及高钙血症,以及肾功能衰竭等临床表现,这些临床表现是由恶性浆细胞聚集及其在骨髓和其他身体部位导致机体的影响而引起^[3]。若高危细胞遗传学的存在异常,如 t(4;14)、del(17p)或 1q21 染色体增多的出现,影响预后^[4]。研究发现在 MM 中有多种遗传变异^[5],例如染色体在免疫球蛋白重链(IgH)基因即 t(11;14)中的易位, t(4;14)和 t(14;16),以及癌基因激活如 CCND1、MMSET 和 MAF,肿瘤抑制基因的遗传基因的缺失和突变,如 TP53 与不良患者结局相关^[6-8]。微环境促进 MM 细胞活力的维持和对治疗的反应,另一个重要方面是 MM 的表现遗传修饰,例如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 的参与,所有这些在 MM 的发病机制

中起着关键作用。这些失调可能诱导肿瘤抑制基因的沉默或癌基因的激活^[9]。

2 LncRNA 在肿瘤中的表达及功能

非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)无编码蛋白质的功能,有多种类型,包括微小 RNA(microRNA, miRNA)、LncRNA、mRNA 和 CircRNA 等。研究显示,ncRNA 参与细胞包括 MM 在内的各种人类疾病的发育、生理和病理学^[10]。LncRNA 和 CircRNA 与 MM 的发生发展有关,有调控细胞的增殖、凋亡、代谢及发育等多种过程,ncRNA 在 MM 中明显失调,ncRNA 在转录后显著调节基因表达,影响多种细胞机制^[11]。LncRNA 在多种癌症中异常表达,如前列腺癌相关转录因子 1(PCAT-1)在前列腺癌中,结直肠肿瘤差异表达(CRNDE)、转移相关肺腺癌转录本 1(MALAT1)、HOX 反义基因间 RNA(HOTAIR)和癌症中的乳腺癌抗雌激素抵抗 4(BCAR4)等在相关肿瘤 LncRNA 表达^[12]。

3 MM 中 LncRNA 的失调

有研究发现 MM 患者较健康对照患者 LncRNA TUG1 的表达显著升高,且与患者的骨病及 β 2 微球蛋白程度正关联,提示 LncRNA TUG1 与 MM 的临床分期及病情发展可能有关,发现 TUG1 的受试者工作特征曲线下面积高达 0.792($P < 0.001$),高于 β 2 微球蛋白(0.747)或白蛋白(0.597),所有 3 种生物标志物的组合分别提高了诊断特异性和曲线下面积^[13]。有

基金项目:安徽省自然科学基金项目(2108085QH344);安徽省高校自然科学基金项目(KJ2021A0794)

第一作者:张浩然,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:血液肿瘤基础和临床研究, E-mail: zhanghaorany@163.com

研究显示 LncRNA PRAL 在 MM 患者中表达低于对照组,且低 LncRNA PRAL 表达组 3 年总体生存率明显低于高 LncRNA PRAL 表达组($P < 0.05$)^[14]。研究显示 LncRNA 在 MM 中可有双向调控作用,包括促癌作用及抑癌作用。在 MM 患者中 LncRNA MEG3 低表达,其通过去甲基化等调控下游靶基因的功能,从而抑制 MM 的发生及发展^[15]。另一方面,在 LncRNA MEG3 下调后可对间充质干细胞成骨分化过程起抑制作用,引起骨髓瘤骨病病程发生^[16]。有不断的研究显示,LncRNA 在 MM 中的失调可以通过多种机制影响 MM 的发生及病程发展。目前研究认为 LncRNA 的作用机制模式主要分为 4 大类:诱饵(decoy)、支架(scaffold)、信号(signal)及引导(guide)。诱饵和支架作用模式是较多的两种,但这 4 种模式存在相互关联,不能割裂来看。下面将对 LncRNA 的作用机制进行具体模式探讨。

3.1 在 MM 中以诱饵模式作用的 LncRNA 代表性 LncRNA 包括起癌基因作用的 UCA1、Linc00515、FEZF1-AS1、CCAT1、OIP5-AS1、PCAT-1、H19 及 PRINS 等,起肿瘤抑制因子作用的 DLEU2、MEG3 及 PRAL 等。尿路上皮癌相关 1 基因(UCA1)与膀胱癌关系密切,促进肿瘤的发展^[17]。在 MM 患者中观察到表达显著变化,并且与单克隆免疫球蛋白、血白蛋白水平、染色体异常及存活率相关^[18]。当 UCA1 在 MM 中过表达时,存在潜在的正调控通过 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)调节细胞周期。UCA1 在 MM 患者样本和细胞系中表达上调,并与预后不良相关,下调 UCA1 后可显著降低肿瘤细胞增殖及增加细胞凋亡。FEZ 家族锌指蛋白 1 反义 RNA1(FEZF1-AS1)在 MM 中表达上调,在 MM 中 LncRNA FEZF1-AS1 的表达与患者的不良预后相关^[19]。LncRNA FEZF1-AS1 在 MM 细胞中干扰内源性 RNA,其抑制 miR-610/Akt3 轴并刺激 MM 细胞增殖。在 MM 细胞中下调 FEZF1-AS1 导致细胞周期停滞在 G0/G1 期,防止细胞增殖和诱导细胞凋亡增加^[19]。P53 相关 LncRNA PRAL 靶向 miR-210,增加 MM 细胞对硼替佐米,抑制细胞增殖,并增加细胞凋亡率。CCAT1 又称结肠癌相关转录本 1,其在 MM 的进展中发挥促细胞增殖、抑制细胞凋亡的作用。这些 LncRNA 的致癌活性特征在于通过整合增加 miR-181a-5p 的表达并正调控 HOXA1 表达。CCAT1 在 MM 患者中高表达与较低的总生存率有关。若下调 CCAT1 则抑制 MM 细胞增殖,增加细胞凋亡并降低体内肿瘤生长^[20]。OPA 作用蛋白 5 反义转录本 19(OIP5-AS1)可调控多种 RNA 和 microRNA,在 MM 中表达下调,其可发挥肿瘤抑制性 LncRNA,作为 miR-410 的海绵或诱饵发挥作用通过与 miRNA 结合,而 miR-410 可以靶向

KLF10/PTEN/AKT 特定的 mRNA 信号通路影响其功能^[21]。OIP5-AS1 高表达可抑制 MM 的进展,低表达的患者比高表达的患者预后不佳。母体表达的基因 3(MEG3) LncRNA 在大多数 MM 患者中经常缺失^[22]。研究显示 MEG3 高表达与 MM 患者的国际分期系统分期呈负相关关系。同源异型盒基因 A11(HOXA11)miR-181a 的靶 mRNA 具有通过在体外竞争性吸收 miR-181a^[22],见表 1。

3.2 在 MM 中以支架模式作用的 LncRNA 代表性 LncRNA 包括 NEAT1、CRNDE、STAiR1、STAiR6、STAiR18 及 STAiR2 等。LncRNA NEAT1 在 MM 中起癌基因作用,其失调以过表达和连锁为特征通过靶向 miR-193a/MCL1(骨髓细胞白血病-1)途径而起作用。NEAT1 的下调则抑制了 DNA 的损伤修复(DDR)途径,在体内外降低 MM 细胞的增殖和生存^[23]。在 MM 患者中 CRNDE 与疾病进展和短期存活率有关^[24]。在 MM 中,LncRNA 有助于 STAT3 依赖性致癌。在 INA-6 MM 细胞,STAT3 刺激生成 IL-6 导致 5 种 STAT3 诱导的 LncRNA(STAiRs)生成,包括 STAiR1、STAiR2、STAiR6、STAiR15 和 STAiR18。STAiR1、STAiR2 和 STAiR6 表现出骨髓瘤特异性表达,并可能在维持 MM 中起到作用^[25]。增加的 STAiR18 表达通过参与对 DNA 包装蛋白组蛋白 H3K27me3 的表观遗传修饰促进染色质沉默^[26]。

3.3 部分 LncRNA 的作用机制涉及两种或多种模式的协同调控 如 MALAT1、TUG1 就涉及到支架及诱饵作用,HOTAIR 涉及到支架及引导作用机制模式,PVT1 涉及到以上所有的 4 种作用机制。显示 MALAT1 在 MM 细胞中呈高表达,研究提示 MALAT1 与 miR-1271-5p 及 miR-188-5p 呈负关联关系,同时发现 MALAT1 还升高了 miR-29a/b-1 表达^[27]。LncRNA MALAT1 过度表达是参与正常浆细胞向 MM 转化的另一个因素,然而,MALAT1 失调并不显著与 MM 患者的治疗结果相关,MALAT1 的下调是与蛋白酶体途径相关基因的下调有关,表明这种 LncRNA 可能是 MM 中可行的生物标志物。患者表现出更短的总生存期(overall survival, OS)风险比($HR = 2.09$, $P = 0.014$)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)($HR = 2.02$, $P = 0.001$)^[28]。研究提示 LncRNA HOTAIR 的表达增强对地塞米松的耐药性,提高细胞存活率和凋亡率^[29],如表 1 所示。

3.4 部分 LncRNA(如 MSTRG.155519、MSTRG.13132 和 KIAA0495)的作用机制无法完全归入上述分类体系 KIAA0495 又称 TP73 反义 RNA1(PDAM/TP73-AS1),KIAA0495 基因位于染色体 1p36 位置,在新诊断的多发性骨髓瘤(NDM)患者中经常缺失^[30],如表 1 所示。研究提示 MM 中 LncRNA KI-

AA0495 的表达量随着病情进展而下降,其逐渐下降可用于区分正常来自良性 MGUS 和症状性骨髓瘤的浆细胞。有研究显示两种新的作为 MM 癌基因的 LncRNA;MSTRG. 155519 和 MSTRG. 13132 分别参与靶向癌胚抗原相关的下游途径 CEACAM1 和

FAM46C^[31]。EACAM1,又称为 CD66a,是一种在浆细胞 MM 表面的异常过表达的蛋白分子。而 FAM46C 诱导 MM 细胞中的生长停滞和凋亡,FAM46C 的过表达下调 IRF-4 和 MYC,导致 MM 细胞存活率下降^[31]。

表 1 MM 中相关 LncRNA 靶点及临床意义

LncRNA	作用机制模式	直接作用通路	表达意义	参考
TUG1	Scaffold, decoy	miR-34a-5p	较健康对照患者 LncRNA TUG1 的表达显著升高,且与患者的骨病及 β_2 微球蛋白程度正关联	[13]
PRAL	Decoy	miR210	在 MM 患者中表达低于对照组,且低 LncRNA PRAL 表达组 3 年总体生存率明显低于高表达组	[14]
MEG3	Decoy	miR-181a, homeobox gene A11 (HOXA11)	在 MM 患者中 LncRNA MEG3 低表达,MEG3 下调后可对间充质干细胞成骨分化过程起抑制作用,引起骨髓瘤骨病程发生	[16]
UCA1	Decoy	CREB regulation	在 MM 患者中观察到表达显著变化,并且与单克隆免疫球蛋白、血红蛋白水平、染色体异常及存活率相关,LncRNA UCA1 在 MM 患者样本和细胞系中表达上调,并与预后不良相关	[18]
FEZF1-AS1	Decoy	miR-610/Akt3	在 MM 中表达上调,在 MM 中 LncRNA FEZF1-AS1 的表达与患者的不良预后相关	[19]
CCAT1	Decoy	miR-181a-5p	LncRNA CCAT1 在 MM 患者中高表达与较低的总生存率有关	[20]
OIP5-AS1	Decoy	miR-410	LncRNA OIP5-AS1 高表达可抑制 MM 的进展,低表达的患者比高表达的患者预后不佳	[21]
MEG3	Decoy	miR-181a, homeobox gene A11 (HOXA11)	LncRNA MEG3 在大多数 MM 患者中经常缺失,MEG3 高表达与 MM 患者的国际分期系统分期呈负相关关系	[22]
CRNDE	Scaffold	miR-451	反映了 MM 患者疾病进展和短期存活率	[24]
MALAT1	Scaffold, decoys	miR-291/b-1	LncRNA MALAT1 在 MM 细胞中呈高表达,与不良预后相关	[28]
HOTAIR	Guide, scaffold	JAK2/STAT3 signaling pathway	增强对地塞米松的耐药性,提高细胞存活率和凋亡率	[29]
PDAM/TP73-AS1	not applicable	not applicable	在 MM 中的表达量随着病情进展而下降,其逐渐下降可用于区分正常的良性 MGUS 和症状性骨髓瘤的浆细胞	[30]
MSTRG. 155519 MSTRG. 13132	not applicable	CEACAM1 and FAM46C	导致 MM 细胞存活率下降	[31]

3.5 部分 LncRNA(如 STAiR15)的作用机制尚未完全阐明 大多数 LncRNA 在核内发现,与各种核成分相互作用,如作为核质、亚核结构域和染色质,影响核结构和功能。STAiR1、STAiR2 和 STAiR6 在维持 MM 细胞功能上起作用^[25],但对 STAiR15 的功能目前了解较少。有研究显示 STAiR15 在 MM 细胞核中的表达上调,但还需要更多的研究以确定这种 LncRNA 的功能^[32]。

4 总结与展望

虽然近年来 MM 患者治疗不断有进步提高,但仍然无法治愈。随着研究的进展发现越来越多的 ncRNAs 失调在 MM 发病和进展中的机制及作用,多种 ncRNA 调节 MM 细胞中的重要信号通路,也显示其成为该病诊断和预后生物标志物的潜力,其可对 MM 的诊断、预后及潜在的治疗靶标具重要的作用。但这些不同 ncRNA 对 MM 的具体作用及机制仍需进一步明确,MM 患者血浆中 ncRNA 的存在与患者诊断及预后可能有关,但仍需临床患者数据来进一步确定其是诊

断预测指标。进一步研究将使患者受益,制定更有效和个体化的治疗方法,从而改善 MM 患者生存。

参考文献:

- [1] MOREAU P, SAN MIGUEL J, SONNEVELD P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl_4):iv52-iv61.
- [2] TACHITA T, KINOSHITA S, RI M, et al. Expression, mutation, and methylation of cereblon-pathway genes at pre-and post-lenalidomide treatment in multiple myeloma [J]. Cancer Sci, 2020, 111(4):1333-1343.
- [3] BIRD S A, BOYD K. Multiple myeloma: an overview of management[J]. Palliat Care Soc Pract, 2019, 13:1178224-219868235.
- [4] RASCHE L, KORTÜM KM, RAAB MS, et al. The impact of tumor heterogeneity on diagnostics and novel therapeutic strategies in multiple myeloma[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(5):1248.
- [5] AWADA H, THAPA, B, AWADA H, et al. A comprehen-

- sive review of the genomics of multiple myeloma: evolutionary trajectories, gene expression profiling, and emerging therapeutics[J]. *Cells*, 2021, 10(8):1961.
- [6] JOVANOVIĆ K K, ESCURE G, DEMONCHY J, et al. Deregulation and targeting of TP53 pathway in multiple myeloma[J]. *Front Oncol*, 2019, 8:665.
- [7] BERGSAGEL P L, KUEHL W M, ZHAN F H, et al. Cyclin D dysregulation; an early and unifying pathogenic event in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2005, 106(1):296-303.
- [8] MAO X H, ZHUANG J L, ZHAO D D, et al. IgH translocation with undefined partners is associated with superior outcome in multiple myeloma patients[J]. *Eur J Haematol*, 2020, 105(3):326-334.
- [9] ISMAIL N H, MUSSA A, ZAKARIA N A, et al. The role of epigenetics in the development and progression of multiple myeloma[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(11):2767.
- [10] CARRASCO-LEON A, EZPONDA T, MEYDAN C, et al. Characterization of complete lncRNAs transcriptome reveals the functional and clinical impact of lncRNAs in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2021, 35(5):1438-1450.
- [11] LENG S, QU H, LV X, et al. Role of ncRNA in multiple myeloma[J]. *Biomark Med*, 2022, 16(16):1181-1191.
- [12] IYER M K, NIKNAFS Y S, MALIK R, et al. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(3):199-208.
- [13] YIN Q Q, SHEN X J, CUI X P, et al. Elevated serum lncRNA TUG1 levels are a potential diagnostic biomarker of multiple myeloma[J]. *Exp Hematol*, 2019, 79:47-55. e2.
- [14] 张李玉, 顾喆贇, 周晓丹, 等. 多发性骨髓瘤患者血清中 LncRNA PRAL 的表达及与临床病理参数和预后的关系 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(34):39-42, 47.
- [15] YU W J, SHI Q L, WU C, et al. Promoter hypermethylation influences the suppressive role of long non-coding RNA MEG3 in the development of multiple myeloma[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1):637-645.
- [16] ZHUANG W Z, GE X P, YANG S J, et al. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from multiple myeloma patients by targeting BMP4 transcription[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(6):1985-1997.
- [17] LIU S S, LI J S, XUE M, et al. LncRNA UCA1 participates in *de novo* synthesis of guanine nucleotides in bladder cancer by recruiting TWIST1 to increase IMPDH1/2 [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(8):2599-2612.
- [18] ZHANG Z S, WANG J, ZHU B Q, et al. Long noncoding RNA UCA1 promotes multiple myeloma cell growth by targeting TGF- β [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(24):12623.
- [19] LI QY, CHEN L, HU N, et al. Long non-coding RNA FEZF1-AS1 promotes cell growth in multiple myeloma via miR-610/Akt3 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103:1727-1732.
- [20] CHEN L, HU N, WANG C, et al. Long non-coding RNA CCAT1 promotes multiple myeloma progression by acting as a molecular sponge of miR-181a-5p to modulate HOXA1 expression[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(3):319-329.
- [21] YANG N, CHEN J Q, ZHANG H, et al. LncRNA OIP5-AS1 loss-induced microRNA-410 accumulation regulates cell proliferation and apoptosis by targeting KLF10 via activating PTEN/PI3K/AKT pathway in multiple myeloma[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8):e2975.
- [22] SHEN X X, BAI H, ZHU H Y, et al. Long non-coding rna meg3 functions as a competing endogenous rna to regulate HOXA11 expression by sponging miR-181a in multiple myeloma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1):87-100.
- [23] TAIANA E, BANDINI C, FAVASULI VK, et al. Activation of long non-coding RNA NEAT1 leads to survival advantage of multiple myeloma cells by supporting a positive regulatory loop with DNA repair proteins [J]. *Haematologica*, 2023, 108(1):219-233.
- [24] MENG Y B, HE X, HUANG Y F, et al. Long noncoding RNA CRNDE promotes multiple myeloma cell growth by suppressing miR-451[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(7):1207-1214.
- [25] CHONG PSY, CHNG WJ, DE MEL S. STAT3; a promising therapeutic target in multiple myeloma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5):731.
- [26] BINDER S, HÖSLER N, RIEDEL D, et al. STAT3-induced long noncoding RNAs in multiple myeloma cells display different properties in cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7976.
- [27] STAMATO M A, JULI G, ROMEO E, et al. Inhibition of EZH2 triggers the tumor suppressive miR-29b network in multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(63):106527-106537.
- [28] QIN J D, KE B, LIU T T, et al. Aberrantly expressed long noncoding RNAs as potential prognostic biomarkers in newly diagnosed multiple myeloma: a systemic review and meta-analysis[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(3):2199-2218.
- [29] GUAN R Y, WANG W, FU B, et al. Increased lncRNA HOTAIR expression promotes the chemoresistance of multiple myeloma to dexamethasone by regulating cell viability and apoptosis by mediating the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4):3917-3923.
- [30] WONG K Y, LI ZH, ZHANG X Q, et al. Epigenetic silencing of a long non-coding RNA KIAA0495 in multiple myeloma[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14:175.
- [31] LU M Q, WU Y, GAO W, et al. Novel non-coding RNA analysis in multiple myeloma identified through high-throughput sequencing [J]. *Front Genet*, 2021, 12:625019.
- [32] ISMAIL N H, MUSSA A, AL-KHREISAT M J, et al. Dysregulation of non-coding RNAs; roles of miRNAs and lncRNAs in the pathogenesis of multiple myeloma [J]. *Noncoding RNA*, 2023, 9(6):68.

收稿日期:2024-07-09;修回日期:2024-08-24

(本文编辑 覃洪含)