

长链非编码 RNA 的功能特性及在肿瘤中的研究概述

Functional characteristics of long non-coding RNA and its role in cancer

张梦思¹ 徐晋珩² 郑晓娟² 赵猛²

Mengsi Zhang¹ Jinhang Xu² Xiaojuan zheng² Meng Zhao²

1. 华北理工大学研究生学院 中国·河北 唐山 063000; 2. 唐山市工人医院 病理科 中国·河北 唐山 063000

1. Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, 063000, China;

2. Department of Pathology, Tangshan Workers Hospital, Tangshan, Hebei, 063000, China

摘要:长链非编码 RNA(long non-coding RNA, Lnc RNA)可以预测出多种恶性肿瘤,并且可能会成为新的肿瘤标志和潜在治疗目标。这篇综述主要阐明了 Lnc RNA 的调节方式和功能性,讨论了 Lnc RNA 作为一种诊断、治疗和预期的作用。后生物标志物潜在的临床用途,并简略概述 Lnc RNA 在各种系统肿瘤中的表现和研究情况,尤其是结直肠癌。

Absrtact: Long non-coding RNA(LNC RNA) can predict a variety of malignancies, and may be a new tumor marker and potential therapeutic target. This review mainly elucidated the modalities and functions of Lnc RNA, and discussed the role of Lnc RNA as a diagnostic, therapeutic, and predictive tool. This paper also briefly summarizes the expression and research status of Lnc RNA in various systemic tumors, especially colorectal cancer.

关键词:长链非编码 RNA;调控机制;恶性肿瘤

Keywords: long non-coding RNA; Regulatory mechanism; A malignant tumor

DOI:10.36012/pmr.v2i4.2737

1 LncRNA 概述

非编码 RNA(non-coding RNA)通过转录调控、表观遗传调控和染色体修饰来调控相关基因,而不是以编码蛋白来发挥作用。按其转录长度的不同,分为小非编码 RNA (small non-coding rna)(转录本长度 < 200nt)和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA)。LncRNA 约占人体转录本的 90%,转录本可定位在细胞核或细胞质内,由 RNA 聚合酶 II 生成,保留着帽式和 polyA 尾结构^[1]。与 mRNA 相似,大多数 LncRNA 都是由 RNAPolII 转录的,而活性转录的 LncRNA 基因具有与编码基因相似的组蛋白修饰特征^[2]。序列保守是 LncRNA 和蛋白质编码基因区分的特征之一。许多研究,包括来自各种物种的最新数据集,都表明 LncRNA 序列的保守度较低于蛋白质编码的基因^[34]。然而,在其序列中,许多 LncRNA 具有高度保守的区

域,这表明,关键的功能结构域可能是那些在进化过程中保持同一性的区域。

过去几年人们普遍认为的 LncRNA 不一定具有遗传生物学的基本功能,近年以来人们普遍认为,它只是可以通过实现表观细胞遗传的化学调控,还对 x 染色体的沉默,染色体的遗传修饰,转录后的遗传调控,转录抑制与激活、核转运等多种调节环节对细胞生长和发育起着重要作用。我们根据 LncRNA 在基因组中的位置,将 LncRNA 约分为 5 类^[5]: 双向性 lncRNA、正义 lncRNA、反义 lncRNA(antisense lncRNA, AS-lncRNA)、内含子类 lncRNA、基因间 lncRNA (intergenic lncRNA, lincRNA),定义分别为同时向相邻 mRNA 相同或相反两个方向进行转录、转录为与相邻 mRNA 相同的方向、转录与相邻 mRNA 相反的方向、内含子转录产生、转录从两个基因间产生。lincRNAs 与 lncRNA 家族

【作者简介】张梦思(1993~),女,河南人,硕士研究生,住院医师,从事肿瘤病理学研究。张志勇,主任医师,通讯作者;E-mail:1073810505@qq.com

的其他转录本具有相似的特征,并且构成人类 lncRNA 转录本的一半以上。根据 GENCODE V25 注释的保守估计,人类基因组的 51.8% 可发生转录,但只有 1.2% 可编码蛋白质。迄今为止,人们研究所知的 lincRNAs 的功能包括:通过顺式和反式作用机制来调节染色质的拓扑结构,构建蛋白质和其他 RNA 的支架,充当蛋白质和其他 RNA 的诱饵,调节邻近基因及产生微肽。其通过直接影响细胞核结构、隔离细胞内分子或促进其功能,以及更间接通过影响它们的转录或翻译,广泛地调节基因的表达。

2 LncRNA 的调控方式及功能

起初,人们认为 LncRNA 不具有生物学作用,并没有对其重视。然而,近年来许多研究都表明,LncRNA 广泛地参与了多种生物学过程,包括基因转录、表观遗传、小分子 RNA 形成等,在各种疾病和多种肿瘤发生的过程中扮演了重要角色^[6]。

LncRNA 是细胞复杂的功能网络调控重要参与者,其介导基因表达调控可以描述为下列几种分子机制^[7]:(1) LncRNA 通过结合某些转录因子,阻止与调节 DNA 元件相结合^[8];(2) 三螺旋结构与靶 DNA 序列相形成^[9];(3) LncRNA 与特定 miRNA 结合调节靶 mRNA^[10];(4) 作为支架^[11];LncRNA 参与功能核糖核蛋白复合物的形成^[12];(6) 对 mRNA 翻译进行调控^[13];(7) 调节剪接的过程^[14],对 mRNA 的降解^[15] 进行调节。此外,LncRNA 还对 piRNAs、snoRNAs 等小 RNAs 进行了调控^[16-17]。此外,LncRNAs 还参与了核结构的形成^[18-19]。大量的 LncRNA 定位于细胞核,参与了表观基因组的形成,过程是通过染色质重构和基因组印记。体内 lncRNA 调节异常可引起体内某些功能紊乱,导致某些疾病,甚至肿瘤。已有文献报道,lncRNA 可调节基因表达和参与基因表达和转录的调控,其实现通过染色质修饰复合物和基因组印迹^[20-23]、和靶基因启动子或强化子结合^[24-27]。此外,LncRNA 还广泛地参与了 mRNA 的翻译、剪接、降解、转运等转录工作^[28-29]。如 MALAT1 参与剪接;其他 lncRNAs 通过长碱基对抗稳定并促进 mRNA 翻译^[29]。类固醇受体 RNA 激活剂是糖皮质激素受体、雄激素受体、雌激素受体、孕激素受体等类固醇激素的共同激活剂^[30]。

随着研究不断深入,一些 lncRNAs 在肿瘤中表达明显,而其也随肿瘤的类型而变化,它的表现也有不同。探讨 lncRNAs 的调节机制和功能,探讨肿瘤表达的差异,分析 lncRNAs 与患者的临床病理特征及预后关系,为不同恶性肿瘤患者的临床治疗提供了科学基础。

3 LncRNA 在结直肠癌及其他肿瘤中的研究现状概述

3.1 LncRNA 在其他肿瘤的研究概述

目前,大量的研究证实,lncRNAs 的表达失调与食管癌,膀胱癌,脑胶质瘤,肺癌,结直肠癌,胃癌,胰腺癌,肝癌等多种恶性肿瘤有关。根据 Huang JF^[31] 的研究,lncRNA-Dreh 的表达与肝癌生长转移(不论体内和体外)呈负相关,从而使其作为乙型肝炎病毒发展成肝癌中的一种肿瘤抑制物质。该小组团队还发现人同源 RNA 的 Dreh(hDREH),其在 HBV 相关 HCC 组织的表达量下降(与周围的非肿瘤正常肝组织相比较),从而使患者生存率下降。Zhang H^[32] 等人的研究结果提示 lncRNA SNHG1 促进肝癌的发生发展,过程通过抑制 miR-195 实现。另外一项研究中^[33] 认为,MEG3 可以通过与 p53 的相互作用,来激活 p53 所介导转录的功能,其结果影响到 MEG 的部分表达,并认为 MEG3 抑制肝癌发生的作用与此机制有密切关系。根据 LiuYW^[34] 等人的研究结果提示,当胃癌细胞的 HOTAIR 表达降低的同时,也会显著抑制其侵袭和转移能力,同时上皮细胞间质转化也发生了逆转。在转移的相关机制方向的研究中发现,HOTAIR 可促进了癌细胞的上皮细胞间质的转化,并促进了细胞的迁袭转移以及侵袭。在 Guo x^[35] 等人的报告中说明,生长特异抑制物 5(growth arrest specific 5, GAS5) 在胃癌中的表达明显下降,通过探索其相关机制发现,GAS5 可以对胃癌发生和发展产生影响,该过程是通过抑制 CDK6 的表达以及上调 p21 的表达来实现的。GAS5 对细胞的增殖的影响,则是通过阻滞细胞某周期时相来实现。GAS5 是一种肿瘤抑制基因,在许多恶性肿瘤的发展过程中起着重要作用。此外,还有一系列研究发现^[36],与正常的胰腺组织相比,NEAT1 在胰腺癌的表达率明显上升,而 NEAT1 的表达量越高,其预后性越差,当 NEAT1 的表达减少时,胰腺癌的增殖功能受到抑制,从而推动细胞凋亡,并阻碍细胞循环的进程。通过对相关机制进行探索,NEAT1 可能会通过对 mir-517-5p 的负向表达来促进胰腺癌发生。Tseng yy^[37] 等人认为,PVT1 基因位于 myc 原癌基因的启动子区附近,myc 和 PVT1 可以同时基因扩展,而且 PVT1 在细胞内还可帮助增加 myc 蛋白的危险"活动",这一研究结果显示,PVT1 可能是 myc 蛋白的关键调节因素。这将有助于了解为什么 myc 能放大及加强癌症致病的机制,我们推测它也许是关于 myc 蛋白关键的调控因子。通过对 myc 和 PVT1 偶联进行抑制,癌细胞的生长得到了有效的抑制,从而使 PVT1 成为一个理想的靶点,控制了主要癌症基因的表达。随后,在 Huang c^[38] 等研究中,发现 PVT1 在胰腺癌细胞中表达率高,表达率越高,患者预后就越差。关于 NSCLC,有研究表明,NSCLC 细胞系显著地降低了 SPRY4? mRNA 的表达率,或者降低 SPRY4? shRNA 的表达,从而导致细胞的生长增殖和繁殖,

此外,在转染的 NSCLC 的细胞系内,SPRY4 表达率的升高还会导致抑制细胞的迁移和生长停滞。除此之外,SPRY4-IT1 还可以改善细胞转移的能力,该过程是通过调节 NSCLC 细胞系的上皮间质转换(EMT)来实现的,作用对象是 E-钙粘蛋白和波形蛋白^[39-41]。Sun^[42]等研究表明,由多糖组蛋白强子同源 2(EZH2)介导的直接转录抑制与 SPRY4-IT1 引起的表观遗传沉默有密切关系,SPRY4-IT1 的下降会导致不好的预后。有相关的研究显示,BANCR 缺失可能导致 EMT 通路中的关键蛋白表达失衡,包括 E-钙粘蛋白的丢失,波形蛋白、N-钙粘蛋白和金属蛋白酶(MMP)的过表达,因此认为,BANCR 可能是通过 EMT 通路来抑制肺非小细胞肺癌细胞的迁移能力^[42-43]。

3.2 LncRNA 在结直肠癌中的研究现状概述

随着分子生物学的发展,众多研究强调了 LncRNA 在 CRC 发展中的作用。甚至某些 LncRNA 也许可以作为大肠癌诊断与治疗的生物标志物,因为它们已经人体体液中可以检测出,并使其可实现和具有特异性。近年来,一些研究表明,在结直肠癌中,一些 LncRNA 可能起到类似致癌基因的作用,例如 LncRNA HULC 可能与结直肠癌的肝转移相关,因为发现到它在肝的转移性结直肠癌组织中高表达^[44];LncRNA MALAT1 是一种具有代表性的 LncRNA,它在肺转移灶上最早被发现,其也被发现在结直肠癌的组织异常高表达,并且与患者的预后不良有着密切关系^[45];LncRNA CCAT1 是促进 myc 基因转录的一个增强子,在结直肠癌的组织中表达高度,与患者的预后不良有显著关系^[46]。所以,这样看来,SPRY4-IT1 表达的预测结果可能会导致大肠癌的预后不良。并且,SPRY4-IT 表达是可以作为 OS 的独立预后指标的^[47]。Western blot 结果显示,SPRY4-IT1 可显著增加波形蛋白的表达,抑制 E-cadherin 的表达。这些研究结果都提示在大肠癌的发生和转移过程中,SPRY4-IT1 是可能起到举足轻重的作用。结直肠癌组织中 PCAT-1 的表达也明显高于癌旁正常组织。PCAT-1 表达水平越高,大肠癌的转移率越高。此外,统计学分析也确定了 PCAT-1 过度表达可作为大肠癌的独立的预后因素^[49]。Alaiyan B^[50]等人发现 CCAT1 在癌前病变和结直肠癌期均呈上调表达。因此,这些新的生物标志物可以用来进行大肠癌筛查、诊断和分期。另一方面,一些 LncRNAs 在大肠癌的发生发展过程中,是作为抑癌基因的角色。例如,LncRNA MEG3 和 LncRNA GAS5 两者在结直肠癌组织和细胞中的表达是明显下降的,前者抑制结直肠癌细胞的生长、迁徙和转移,可能是促进维生素 D 的表达来实现的^[51],后者促进结直肠癌细胞凋亡,过程是通过参与 DNA 损伤^[52]。目前,结直肠癌相关 LncRNAs 的研究仍有许多问题需要解决,

值得进一步探索和探讨。

参考文献

- [1] Han D, Wang M, Ma N, Xu Y, Jiang Y, Gao X. Long non-coding RNAs: novel players in colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 36(1): 13-21.
- [2] Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression[J]. *Genome Res*. 2012, 22(9): 1775-89.
- [3] Louro R, Smirnova AS, Verjovskii-Almeida S. Long intronic noncoding RNA transcription: expression noise or expression choice[J]. *Genomics*. 2009, 93(4): 291-8.
- [4] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions[J]. *Nat Rev Genet*. 2009, 10(3): 155-9.
- [5] Peng WX, Koirala P, Mo YY. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer[J]. *Oncogene*. 2017, 36: 5661-7.
- [6] 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): 223-7.
- [7] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*. 2011, 43(6): 904-14.
- [8] Kino T, Hurt DE, Ichijo T, et al. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor[J]. *Sci Signal*. 2010, 3(107): S8.
- [9] Brown JA, Valenstein ML, Yario TA, et al. Formation of triple-helical structures by the 3'-end sequences of MALAT1 and MEN noncoding RNAs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012, 109(47): 19202-7.
- [10] Bak RO, Mikkelsen JG. miRNA sponges: soaking up miRNAs for regulation of gene expression[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2014, 5(3): 317-33.
- [11] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes[J]. *Science*. 2010, 329(5992): 689-93.
- [12] Lee JT. Lessons from X-chromosome inactivation: long ncRNA as guides and tethers to the epigenome[J]. *Genes Dev*. 2009, 23(16): 1831-42.
- [13] Yoon JH, Abdelmohsen K, Srikantan S, et al. LincRNA-p21 suppresses target mRNA translation[J]. *Mol Cell*. 2012, 47(4): 648-55.
- [14] Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation[J]. *Mol Cell*. 2010, 39(6): 925-38.

- [15] Gong C, Maquat LE. LncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements[J]. *Nature*. 2011, 470(7333): 284-8.
- [16] Mattick JS, Makunin IV. Small regulatory RNAs in mammals[J]. *Hum Mol Genet*. 2005, 14(1): R121-32.
- [17] Ha H, Song J, Wang S, et al. A comprehensive analysis of piRNAs from adult human testis and their relationship with genes and mobile elements[J]. *BMC Genomics*. 2014, 15-545.
- [18] Clemson CM, Hutchinson JN, Sara SA, et al. An architectural role for a nuclear noncoding RNA: NEAT1 RNA is essential for the structure of paraspeckles[J]. *Mol Cell*. 2009, 33(6): 717-26.
- [19] Hacisuleyman E, Goff LA, Trapnell C, et al. Topological organization of multichromosomal regions by the long intergenic noncoding RNA Firre[J]. *Nat Struct Mol Biol*. 2014, 21(2): 198-206.
- [20] Wan LB, Bartolomei MS. Regulation of imprinting in clusters: noncoding RNAs versus insulators[J]. *Adv Genet*. 2008, 61: 207-23.
- [21] Cao R, Wang L, Wang H, et al. Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb - group silencing[J]. *Science*. 2002, 298(5595): 1039-43.
- [22] Mattick JS, Gagen MJ. The evolution of controlled multi-tasked gene networks: the role of introns and other noncoding RNAs in the development of complex organisms[J]. *Mol Biol Evol*. 2001, 18(9): 1611-30.
- [23] Mattick JS. The genetic signatures of noncoding RNAs[J]. *PLoS Genet*. 2009, 5(4): e1000459.
- [24] Lacadie SA, Ibrahim MM, Gokhale SA, et al. Divergent transcription and epigenetic directionality of human promoters[J]. *FEBS J*. 2016, 283(23): 4214-4222.
- [25] Core LJ, Waterfall JJ, Lis JT. Nascent RNA sequencing reveals widespread pausing and divergent initiation at human promoters[J]. *Science*. 2008, 322(5909): 1845-8.
- [26] Taft RJ, Glazov EA, Cloonan N, et al. Tiny RNAs associated with transcription start sites in animals[J]. *Nat Genet*. 2009, 41(5): 572-8.
- [27] Wang X, Arai S, Song X, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription[J]. *Nature*. 2008, 454(7200): 126-30.
- [28] Hutchinson JN, Ensminger AW, Clemson CM, et al. A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains[J]. *BMC Genomics*. 2007, 8: 3-9.
- [29] Yoon JH, Abdelmohsen K, Gorospe M. Posttranscriptional gene regulation by long noncoding RNA[J]. *J Mol Biol*. 2013, 425(19): 3723-30.
- [30] Lanz RB, McKenna NJ, Onate SA, et al. A steroid receptor coactivator, SRA, functions as an RNA and is present in an SRC-1 complex[J]. *Cell*. 1999, 97(1): 17-27.
- [31] Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, et al. Hepatitis B virus X protein(HBx)-related long noncoding RNA(lncRNA) down-regulated expression by HBx(Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin[J]. *Hepatology*. 2013. 57(5): p. 1882-92.
- [32] Zhang H, Zhou D, Ying M, et al. Expression of Long Non-Coding RNA (LncRNA) Small Nucleolar RNA Host Gene1 (SNHG1) Exacerbates Hepatocellular Carcinoma Through Suppressing miR-195[J], *Med Sci Monit*. 2016. 22: p. 4820-4829.
- [33] Zhu J, Liu S, Ye F, et al. Long Noncoding RNA MEG3 Interacts with p53 Protein and Regulates Partial p53 Target Genes in Hepatoma Cells[J]. *PLoS One*. 2015. 10(10): 739-790.
- [34] Liu YW, Sun M, Xia R, et al. LincHOTAIR epigenetically silences miR34a by binding to PRC2 to promote the epithelial-to-mesenchymal transition in human gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*. 2015, 6: 1-802.
- [35] Guo X, Deng K, Wang H, et al. GAS5 Inhibits Gastric Cancer Cell Proliferation Partly by Modulating CDK6[J]. *Oncol Res Treat*. 2015. 38(7-8): p. 362-6.
- [36] Huang B, Liu C, Wu Q, et al. Long non-coding RNA NEAT1 facilitates pancreatic cancer progression through negative modulation of miR-506-3p[J]. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017. 482(4): p. 828-834.
- [37] Tseng YY, Moriarty BS, Gong W, et al. PVT1 dependence in cancer with MYC copy-number increase[J]. *Nature*. 2014. 512(7512): p. 82-6.
- [38] Huang C, Yu W, Wang Q, et al. Increased expression of the lncRNA PVT1 is associated with poor prognosis in pancreatic cancer patients[J]. *Minerva Med*. 2015. 106(3): p. 143-9.
- [39] Khaitan D, Dinger ME, Mazar J, et al. The melanoma-up-regulated long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates apoptosis and invasion[J]. *Cancer Res*. 2011. 71(11): p. 3852-62.
- [40] Tennis MA, Van Scoyk MM, Freeman sv, et al. Sprouty-4 inhibits transformed cell growth, migration and invasion, and epithelial-mesenchymal transition, and is regulated by Wnt7A through PPARgamma in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer Res*. 2010. 8(6): p. 833-43.