

长链非编码 RNA 在消化系统肿瘤中的研究进展

Research progress of long non-coding RNA in digestive system tumors

郑晓娟 鄢丽敏 赵猛 张梦思 张志勇^{通讯作者}

Xiaojuan Zheng Limin Yan Meng Zhao Mengsi Zhang Zhiyong Zhang^{Corresponding author}

华北理工大学研究生学院河 中国·河北 唐山 063000

Research progress of long non-coding RNA in digestive system tumors, Tangshan, Hebei, 063000, China

摘要:随着癌症发病率的升高,导致全球每年死于癌症人数迅速增长。长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)因其在生物学过程中影响肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡、耐药、血管形成等而成为癌症研究的热门领域。如其在 DNA 甲基化、基因印迹、组蛋白修饰以及染色质重构等方面具有重要调控作用,本文就 lncRNA 与部分消化系统肿瘤的研究进展予以综述。

Abstract: With the rising incidence of cancer, the annual number of cancer deaths is increasing rapidly^[1]. Long Noncoding RNA(lncRNA), a hot field in cancer research recently, plays an important regulatory role in biological processes such as gene imprinting, chromatin remodeling, histone modification and DNA methylation, thus affecting the proliferation, apoptosis, migration, invasion, drug resistance and angiogenesis of tumor cells. In this paper, the research progress of lncRNA and some digestive system tumors is reviewed.

关键词: lncRNA; 消化系统; 肿瘤

Keywords: lncRNA; digestive system; tumor

DOI: 10.36012/pmr.v2i5.2746

1 lncRNA 概述

lncRNA 是近年发现的一种可调控人类表观基因组的 RNA, 其长度大于 200 nt。根据 lncRNA 可分为 5 大类: 分别为基因间 lncRNA、启动子相关 lncRNA、非编码区 lncRNA、反义 lncRNA、内含子 lncRNA^[1]。研究表明它具有多种作用机制, 例如染色质修饰、组蛋白修饰、调节相应蛋白活性或

miRNA 海绵等^[2]。随着深入研究发现转录调控、表观遗传学调控和转录后调控等都是 lncRNA 调控基因表达的途径^[3]。虽然参与调控各种肿瘤发展的 lncRNA 有所不同, 但主要作用机制是类似的。lncRNA 的异常表达是肿瘤发生的重要组成部分, 并参与血管生成、细胞增殖、迁移和凋亡^[4]。近年来 lncRNA 逐渐成为癌症研究的热门领域, 但是绝大部分

【作者简介】郑晓娟(1994~), 华北理工大学临床病理学专业在读研究生。

的 lncRNA 的功能仍不明确,随着研究的深入,相信各类 lncRNA 将陆续被发现,并被用于临床的诊断及治疗,以期更好的提高肿瘤病人的生存率。

2 lncRNA 与消化系统肿瘤的关系

2.1 lncRNA 与结直肠癌

作为恶性高发肿瘤,结直肠癌的致死率一直排名靠前。大量研究表明 lncRNA 在大肠癌的肿瘤增殖、侵袭转移、躲避凋亡和免疫抑制等生理过程发挥重要作用。如 91H 上调 HNRNP K 表达促进结直肠癌增殖迁移^[5];通过激活 β -catenin 信号通路的 H19 主要通过促进肿瘤增殖迁移及调节干性发挥作用^[6];RPPH1 促进巨噬细胞 M2 型活化调节肿瘤微环境^[7],由此可知结直肠癌的发生发展与 lncRNA 紧密相关。

放化疗普遍运用于晚期结直肠癌患者的治疗,但由于耐药等缘故依旧治疗效果不佳。有研究发现 lncRNA 可以通过不同的机制等影响放化疗的效果,甚至有希望提供新的治疗靶标改善患者的预后。何樱等^[8]的研究发现结肠癌细胞 lncRNA SNHG20 可抑制 5-FU 的化疗敏感性,机制为调控 PTEN/PI3K/AKT 信号通路。有研究报道^[9]lncRNA GAS5 可提高化疗药物对结肠癌的治疗作用。徐小雯等^[10]研究与结直肠癌细胞放疗敏感性相关的 lncRNA 基因,结果表明 RNA015441 和 RNA033374 和 RNA05532 这几种基因表达水平与细胞放疗抵抗呈正相关。

在众多与 CRC 相关的 lncRNA 中, lincRNA 研究相对较少,但随着研究的深入开展, lincRNA 在 CRC 的相关作用被逐渐挖掘出来,逐渐成为研究的热门领域之一。例如, LINC00460 通过竞争 miR-613 在结直肠癌(CRC)中作为竞争性内源 RNA 来调节 SphK1 表达,有望成为 CRC 治疗的新靶标^[11]。另据报道,银杏叶提取物 761 诱导的 LINC RNA-p21 上调通过与 EZH2 结合抑制大肠癌转移^[12]。研究发现, LINC00908 通过调节 KLF5 表达来促进结直肠癌细胞的增殖并抑制其凋亡,在 CRC 中具有重要的增殖和抗凋亡作用。因此, LINC00908 可能成为 CRC 的潜在生物标

志物和新的治疗靶标^[13]。抑制 LINC00957 表达可通过下调 P-gP(被称为多药耐药蛋白 1,由 ABCB1 基因编码)来逆转大肠癌中氟尿嘧啶的耐药性^[14]。这些研究为 CRC 诊断和治疗提供了潜在的新的生物标记物或者治疗靶标,对于推进 CRC 研究具有重要意义。

2.2 lncRNA 与胃癌

胃癌是全世界高发的一种疾病,当然中国也不例外。随着 RNA 测序技术的发展, lncRNA 在胃癌中也被广泛报道。Jin 等^[15]研究发现胃癌患者 TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结转移和血清中 HULC 高表达相关,因此可作为血清胃癌标志物。此外, Zhao 等^[16]发现 HOTTIP 有望成为胃癌辅助诊断指标之一。cao 等人^[17]发现 ADAMTS9-AS2 在胃癌细胞和组织中的表达明显降低,其低表达与胃癌的发生发展有关,可能是通过激活 PI3K/Akt 信号通路来实现的。因此,开发 lncRNA 标志物在胃癌的治疗中具有重要的临床价值和广泛的应用前景。

2.3 lncRNA 与肝癌

作为全球最常见的恶性肿瘤之一,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)具有不良的预后,临床预防和治疗很困难等特点。因此,急需探索 HCC 发生及进展的机制,以期提高早期诊断效率和改善治疗效果。BAO 等^[18]研究发现, IGF2-AS 在 HCC 表达上调而参与 HCC 的发生机制,主要通过调节 MAPK/ERK 信号通路来实现。而 HULC 在肝癌中同样表达上调^[19]。最新研究^[20]表明,沉默长链非编码 RNA LINC01224 可通过 MicroRNA-330-5p 诱导的 CHEK1 抑制作用抑制肝癌的进展。

3 小结与展望

以上研究结果表明, lncRNA 可通过多种方式调控消化道肿瘤进展。 lncRNA 的潜在机制可能有助于我们了解更多消化系统肿瘤的发病机制和进展,包括细胞凋亡,增殖,迁移和治疗耐药性等方面。此外, lncRNAs 有望成为预测消化系统肿瘤的预后和复发的有前途的生物标志物。

参考文献

- [1] OROM UA, DERRIEN T, BERINGER M, et al. Long non-coding RNAs with enhancer-like function in human cells [J]. *Cell*, 2010, 143(1): 46-58.
- [2] WAPINSKI O, CHANG HY. Long noncoding RNAs and human disease [J]. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(6): 354-361.
- [3] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs [J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81(1): 145-166.
- [4] HUANG Y-K, YU J-C. Circulating microRNAs and long non-coding RNAs in gastric cancer diagnosis: an update and review [J]. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2015, 21(34): 9863.
- [5] Gao T, Liu X, He B, et al. Exosomal lncRNA 91H is associated with poor development in colorectal cancer by modifying HNRNPK expression [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 11.
- [6] Ren J, Ding L, Zhang D, et al. Carcinoma-associated fibroblasts promote the stemness and chemoresistance of colorectal cancer by transferring exosomal lncRNA H19 [J]. *Theranostics*, 2018, 8(14): 3932-3948.
- [7] Liang ZX, Liu HS, Wang FW, et al. LncRNA RPPH1 promotes colorectal cancer metastasis by interacting with TUBB3 and by promoting exosomes-mediated macrophage M2 polarization [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 829.
- [8] 何樱, 黄维甄, 欧阳考滨, 等. lncRNA SNHG20 抑制结肠癌细胞化疗敏感性的机制 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(15): 2361-2365.
- [9] 李秋娟, 朱剑霞, 古裕莲, 等. lncRNA GAS5 对结肠癌细胞生长及化疗药物作用的影响 [J]. *海南医学*, 2017, 28(8): 1209-1211.
- [10] 徐小雯, 袁捷, 左志贵, 等. 与放疗抵抗相关的 lncRNA 在不同放疗敏感性结肠癌细胞株中的表达 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(11): 1096-1100.
- [11] WANG L, CHEN X, SUN X, et al. Long Noncoding RNA LINC00460 Facilitates Colorectal Cancer Progression by Negatively Regulating miR-613 [J]. *Onco Targets and therapy*, 2020, 13(7555).
- [12] LIU T, ZHANG J, CHAI Z, et al. Ginkgo biloba extract EGb 761 - induced upregulation of LincRNA - p21 inhibits colorectal cancer metastasis by associating with EZH2 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53): 91614.
- [13] SHAN T D, TIAN Z B, LI Q, et al. Long intergenic noncoding RNA 00908 promotes proliferation and inhibits apoptosis of colorectal cancer cells by regulating KLF5 expression [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020.
- [14] ZHANG L H, LI L H, ZHANG P F, et al. LINC00957 Acted as Prognostic Marker Was Associated With Fluorouracil Resistance in Human Colorectal Cancer [J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9.
- [15] Jin C, Shi W, Wang F, et al. Long non-coding RNA HULC as a novel serum biomarker for diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32).
- [16] Zhao R, Zhang Y, Zhang X, et al. Exosomal long noncoding RNA HOTTIP as potential novel diagnostic and prognostic biomarker test for gastric cancer [J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): 68.
- [17] CAO B, LIU C, YANG G. Down-regulation of lncRNA ADAMTS9-AS2 contributes to gastric cancer development via activation of PI3K/Akt pathway [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 107(185-93).
- [18] BAO H, GUO CG, QIU PC, et al. Long non-coding RNA Igf2-as controls hepatocellular carcinoma progression through the ERK/MAPK signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 2831-2837.
- [19] 唐曦, 徐炎华, 汪春林等. 肝癌微血管浸润相关长链非编码 RNA(lncRNA-MVIH)在结肠直肠癌中的表达 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(11): 4414-4418.
- [20] GONG D, FENG P-C, KE X-F, et al. Silencing long non-coding RNA LINC01224 inhibits hepatocellular carcinoma progression via microRNA-330-5p-induced inhibition of CHEK1 [J]. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 2020, 19(482-97).