

KCNQ1OT1 对肿瘤细胞生物学行为的影响

Influence of KCNQ1OT1 on Biological Behavior of Tumor Cells

邹孔桢 林萍萍*

Kongzhen Zou Pingping Lin*

承德医学院附属医院 中国·河北 承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要: 长链非编码 RNA (Long non-coding RNA), 是指拥有超过 200 个核苷酸且位于 RNA 的非编码区的 RNA, 在多种肿瘤细胞的复制、分化、控制表达等过程中起到不同作用。调控 lncRNA KCNQ1 重叠转录物 1 (KCNQ1OT1) 的表达水平对不同肿瘤细胞的生物学行为呈现出了差异性的影响, 研究 KCNQ1OT1 有望在肿瘤的病因学及治疗方向获得新进展, 论文围绕检测及调控 KCNQ1OT1 基因表达水平的实验方法, KCNQ1OT1 对肿瘤细胞生物学行为的具体影响及其作用机制的研究进行综述。

Abstract: Long non-coding RNA refers to RNA that has more than 200 nucleotides and is located in the non-coding region of RNA. It plays different roles in the replication, differentiation, and control of expression of various tumor cells. The regulation of the expression level of lncRNA KCNQ1 overlapping transcript 1 (KCNQ1OT1) has a different effect on the biological behavior of different tumor cells. The study of KCNQ1OT1 is expected to make new progress in the etiology and treatment of cancer. This paper reviews the research on the specific effects of KCNQ1OT1 on the biological behavior of tumor cells and its mechanism around the experimental methods of detecting and regulating the expression level of KCNQ1OT1 gene.

关键词: 肿瘤病因学; KCNQ1OT1; 食管癌; 肝癌

Keywords: tumor etiology; KCNQ1OT1; esophageal cancer; liver cancer

DOI: 10.12346/pmr.v4i5.7469

1 lncRNA KCNQ1OT1 概述

长链非编码 RNA, 是指位于 RNA 的非编码区, 且拥有超过 200 个核苷酸的 RNA, 曾被认为在转录中仅起“噪声”的作用^[1]。近年来, 随着研究的深入, 发现其在改变细胞分裂进程, 参与细胞再分化, 改变靶基因表达水平中有重要作用^[2,3]。但其具体调控的机制尚不明确, 可能与直接和靶基因结合、募集转录因子, 参与组蛋白的修饰等途径有关^[4]。lncRNA 种类繁多, 对肿瘤细胞生物学行为的影响各不相同, 近几年的中国和其他国家研究显示, 部分肿瘤细胞的生物学行为与 lncRNA KCNQ1 重叠转录物 1 (KCNQ1OT1) 的表达具有密切相关性, 改变 KCNQ1OT1 的表达水平可影响肿瘤细胞的生物学行为^[5-7], 其有成为肿瘤基因治疗靶点的潜力, 也使之成为近年来肿瘤病因学研究的热点之一。下面就

KCNQ1OT1 的表达对不用肿瘤的具体影响及其作用机制的研究进行综述。

2 KCNQ1OT1 对不同肿瘤细胞生物学行为的影响

2.1 食管鳞癌

食管癌是全球致死率第 6 位的癌症, 近年来国内食管癌的发病率虽有所下降, 但仍远高于世界平均水平, 新发与死亡患者均高于全球总数的 50%, 且其中 90% 左右为食管鳞癌 (ESCC)^[8]。Yang 等^[9]在癌症基因组图谱 (TCGA) 中搜集了 184 例食管鳞癌患者, 并按照是否转移分为 2 组, 发现转移组拥有更高的 KCNQ1OT1 表达水平。在后续的研究中, Yang 等构建 key lncRNAs-miRNAs-mRNAs 靶标相互作用

【作者简介】邹孔桢 (1996-), 男, 中国河北承德人, 本科, 从事肿瘤学研究。

【通讯作者】林萍萍 (1977-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 从事肿瘤学研究。

用网络,明确了KCNQ1OT1与VEGFA、NFRSF10A等已被证实的促癌因素的相关性,并结合了KCNQ1OT1出现差异性表达时患者的生存期差异进行分析,得出KCNQ1OT1与VEGFA等具有明显相关性并可以影响ESCC患者的生存期。且研究发现,转移性ESCC的VEGFA在肿瘤细胞中的表达明显提高,而VEGFA可通过参与肿瘤细胞增殖及瘤体血管的生成促进ESCC的生长及转移^[10],KCNQ1OT1正是通过调节VEGFA等的表达进而在ESCC的转移中起到关键作用并影响ESCC患者的生存期。而Xu等运用实时定量PCR(QRT-PCR)技术,对51例ESCC患者的癌组织和食管上皮组织的KCNQ1OT1表达水平进行分析,得出了食管上皮组织的表达水平明显较低的结论。在后续实验中,对KCNQ1OT1表达水平高的KYSE30细胞进行功能获得实验,而对低表达的KYSE150细胞进行功能丧失实验。得到了KYSE30细胞增殖得到了促进而在KYSE150细胞中则得到了相悖的结论。而进行Transwell实验后发现,上调KCNQ1OT1可加速ESCC细胞的迁移、侵袭,而敲低其表达可达到相反的效果。而对于KCNQ1OT1对ESCC作用机制的研究发现,其通过调控miR-133b表达来达到上述作用,具体机制是靶向海绵吸附。而当KCNQ1OT1过表达导致ESCC细胞增殖、侵袭等能力增加时,加入miR-133b共转染消除了这些影响;反之,KCNQ1OT1低表达时,应用miR-133b也可部分逆转这种效应。

2.2 鼻咽癌

鼻咽癌是最主要的耳鼻喉恶性肿瘤,其发病有着明显的聚集性,以东亚和东南亚为主。李斐等应用QRT-PCR技术对12例鼻咽癌确诊患者的癌组织和癌旁正常组织及从细胞数据库获取的鼻咽癌细胞株和永久化鼻咽上皮细胞进行KCNQ1OT1表达量的检测,结果显示,在鼻咽癌组织和细胞中,KCNQ1OT1的表达均较对照低。作者将携带KCNQ1OT1的质粒转染后发现该组细胞的SEMA3B mRNA的表达水平较转入空载质粒的细胞高约6倍,差异具有统计学意义($t=6.69, P < 0.01$),证明了KCNQ1OT1可靶向调控SEMA3B mRNA的表达。而SEMA3B已在前期研究中被证明是一种抑癌基因,后续的随访也证明了鼻咽癌组织中KCNQ1OT1过表达的患者总生存期更长,故KCNQ1OT1可通过调节上述癌基因的表达来影响鼻咽癌患者的生存期,且与之呈正相关。对于无法手术切除的鼻咽癌而言,化疗仍是主要的治疗手段。然而,耐药性往往直接导致化疗失败。Yuan等检测了29名顺铂型耐药鼻咽癌患者和21名敏感型患者,结果发现耐药的患者KCNQ1OT1的表达水平明显高于敏感患者,且耐药性患者细胞增殖出的子代细胞具有更高的KCNQ1OT1表达。在机制方面的研究发现,在鼻咽癌细胞中KCNQ1OT1可以通过分子海绵吸附靶向调节miR-454的表达。而在进一步的研究中发现,miR-454可以抑制USP47蛋白质的翻译水平,从而参与对顺铂的耐药

性。故KCNQ1OT1影响鼻咽癌顺铂耐药的具体机制为通过KCNQ1OT1-miR-454-USP47通路,具体来说,KCNQ1OT1的表达水平与鼻咽癌细胞顺铂的耐药性呈正相关,且随着细胞的增殖而逐渐加重。

2.3 急性髓系白血病

白血病是一种最广为人知的非实体恶性肿瘤,其中最常见的分型为急性髓系白血病(AML)。其在治疗上高度依赖化学治疗。Cheng等选取了41个AML患者的样本和20个正常人的样本,测得AML患者的KCNQ1OT1的表达水平明显高于正常人,而在所有的AML患者中,KCNQ1OT1高表达的患者生存率明显较低表达者短。调查数据库数据可得知,AML细胞中,KCNQ1OT1表达与c-Myc蛋白表达呈正相关,而miR-326表达水平与二者表达呈负相关。在进一步的实验中也证明了这一点,且当KCNQ1OT1活跃导致c-Myc蛋白过表达时,提高miR-326的表达可以抵消这一影响,而c-Myc作为原癌基因已被证实会促进恶性肿瘤的增殖与侵袭,故KCNQ1OT1可通过该通路参与AML的进展,同时敲低其表达或提高miR-326的表达可以逆转这一作用。对于AML而言,化疗耐药是其主要复发和治疗无法达到CR的原因,Sun等对74名AML患者应用阿霉素进行化疗,并选取了37例健康受试者作为对照,结果共37人应用阿霉素后评估疗效为SD或PD,将其视为阿霉素耐药组,并将另37名患者视为敏感组,结果应用QRT-PCR测试KCNQ1OT1的表达水平后发现,耐药组高于敏感组高于对照组,说明了KCNQ1OT1可能与AML的阿霉素化疗耐药有关,在相关机制的研究中,miR-193a-3p的表达可被KCNQ1OT1过表达抑制,而miR-193a-3p的表达减弱时可以使AML细胞的耐药性增加,在体外试验中降低KCNQ1OT1的表达可以逆转这种影响,所以KCNQ1OT1可能是治疗AML阿霉素耐药的潜在靶点。

3 结语

肿瘤的治疗仍是困扰医学界多年的一大难题,而肿瘤病因学的研究进展缓慢也是制约肿瘤治疗发展的主要障碍之一。不过近年来,随着数据库的不断完善和检测手段的进步,对KCNQ1OT1在肿瘤中作用的认识也从模糊逐渐清晰,其作用机制也逐渐明了。KCNQ1OT1总体上促进肿瘤的发展,而在部分肿瘤中也起到了抑癌的作用。而大量中国和其他国家研究也指出,KCNQ1OT1还与部分肿瘤的耐药性有关,包括KCNQ1OT1过表达时生长被抑制肿瘤细胞在内,所有肿瘤细胞的耐药性均有所增加。其作用机制多为靶向调控部分miRNA的表达来影响肿瘤的进展或耐药性,且在体外试验中改变KCNQ1OT1的表达水平或其靶向的miRNA表达水平均可以逆转或加深这种变化,这为之后肿瘤的基因治疗打下基础。但是,其具体作用机制仍待进一步验证,且截至目前所有关于KCNQ1OT1的实验均停留于体外细胞实验或

动物实验阶段,均未对患者进行临床试验或应用于治疗。故虽然近期的研究已取得一定进展,还需继续深入地研究进展才能为困扰多年的恶性肿瘤治疗带来曙光。

参考文献

- [1] Yang Xiuhua, Meng A T. Long Noncoding RNA in Preeclampsia: Transcriptional Noise or Innovative Indicators?[J]. *BioMed research international*,2019,14(4):5437621.
- [2] Hong H, Sui C, Qian T, et al. Long noncoding RNA LINC00460 conduces to tumor growth and metastasis of hepatocellular carcinoma through miR-342-3p-dependent AGR2 up-regulation[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020,12(11):10544-10555.
- [3] Liu W, Zhang GQ, Zhu DY, et al. Long noncoding RNA ZFPM2-AS1 regulates ITGB1 by miR-1226-3p to promote cell proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020,24(14).
- [4] 胡增涛,徐书婉,夏浩明,等.KCNQ1OT1在肿瘤中的表达及意义[J].*实用药物与临床*,2019(11):1226-1229.
- [5] 张越,吴雷,刘继光.Lnc RNA KCNQ1OT1靶向miR-506-3p调控舌鳞状细胞癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制研究[J].*口腔医学*,2021(3):204-209.
- [6] Zhang S, Ma H, Zhang D, et al. LncRNA KCNQ1OT1 regulates proliferation and cisplatin resistance in tongue cancer via miR-211-5p mediated Ezrin/Fak/Src signaling[J]. *Cell Death Dis*,2018,9(7):742.
- [7] Qiao CY, Qiao TY, Jin H, et al. LncRNA KCNQ1OT1 contributes to the cisplatin resistance of tongue cancer through the KCNQ1OT1/miR-124-3p/TRIM14 axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2020,24(1):200-212.
- [8] 龙政,刘威,林琳,等.1990—2017年中国分省食管癌疾病负担分析[J].*中国慢性病预防与控制*,2021,29(8):571-575+581.
- [9] Yang F, Wen S, Zhang Y, et al. Identifying potential metastasis-related long non-coding RNAs, microRNAs, and message RNAs in the esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Cell Biochem*,2019,120(8).
- [10] Ye Z, Fang J, Wang Z, et al. Bioinformatics-based analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA and TF regulatory networks reveals functional genes in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biosci Rep*,2020,40(8).