

• 综 述 •

长链非编码 RNA 在肺癌中的研究进展*

张栩晟,徐秋月 综述,段 勇[△]审校昆明医科大学第一附属医院医学检验科/云南省检验医学重点实验室/云南省医学检验
临床医学研究中心,云南昆明 6500322

摘 要:肺癌是一种高发病率、高致死率的恶性肿瘤。长链非编码 RNA(lncRNA)是一种不具备编码蛋白质功能、长度超过 200 个核苷酸的 RNA,在多种细胞过程中发挥重要作用。虽然大多数 lncRNA 的具体功能尚不清楚,但最近的研究揭示了部分 lncRNA 在肺癌发生、发展和凋亡等多种细胞过程中发挥关键作用。本文将简要概述 lncRNA 的已知功能及其与肺癌的关系。

关键词:肺癌; 长链非编码 RNA; 表观遗传调控

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.024

中图分类号:R734.2

文章编号:1673-4130(2022)16-2029-04

文献标志码:A

Research progress of long non-coding RNA in lung cancer*

ZHANG Xucheng, XU Qiuyue, DUAN Yong[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University/
Yunnan Key Laboratory of Laboratory Medicine/Yunnan Province Clinical Research Center
for Laboratory Medicine, Kunming, Yunnan 650032, China

Abstract: Lung cancer is a malignant tumor with high morbidity and mortality. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are RNAs with a length of more than 200 nucleotides that do not have the function of encoding proteins and play important roles in a wide range of cellular processes. Although the specific functions of most lncRNAs are unclear, recent studies have revealed that some lncRNAs play a key role in the occurrence, development and apoptosis of lung cancer. This paper will provide a brief overview of the known functions of lncRNAs and their relationship with lung cancer.

Key words: lung cancer; long non-coding RNA; epigenetic regulation

肺癌是发病率和病死率增长极快,对人类生命和健康威胁极大的恶性肿瘤之一,据来自世界卫生组织(WHO)国际癌症研究机构(IARC)的 GLOBOCAN 项目统计,2020 年全球有 220 万肺癌新发病例和 180 万肺癌死亡病例^[1]。目前,肺癌的病因尚未完全阐明,有观点认为肺癌是肺细胞中基因突变的连续累积引发的。长链非编码 RNA(lncRNA)参与 DNA 转录, mRNA 剪接和翻译、染色体剂量补偿、表观遗传调控,以及细胞核与细胞质运输等基因调控过程^[2],通过参与细胞生长、凋亡、侵袭和转移等病理生理活动,在肺癌的发展和演进中起关键的调节作用^[3]。目前,肺癌的临床诊断主要依靠病理学活检、影像学检查、临床症状和肿瘤标志物检测, lncRNA 作为包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的肿瘤标志物,能够反映肿瘤的存在和生长,且其表达水平改变往往早于临床影像学表现,检测过程具有无创、快速、可动态监测等优势,适合应用于大规模人群筛查及肺癌诊治全程。

1 lncRNA 的结构及功能

lncRNA 一般由 RNA 聚合酶 II 转录而来,结构与信使 RNA 相似,具有多聚 A 尾巴、5'-帽结构和启动子结构,缺少开放阅读框^[4]。lncRNA 参与基因表达调控、细胞周期控制、细胞凋亡、细胞身份决定、染色质重塑和表观遗传修饰等生理过程的调节^[5]。lncRNA 功能包括:(1)招募染色质重构和修饰复合体到特定位点,改变 DNA/RNA 甲基化状态、染色体结构和修饰状态,进而控制相关基因表达;(2)与 mRNA 结合,调控 mRNA 翻译;(3)与某些转录因子结合成复合体,影响 mRNA 转录;(4)作为竞争性内源 RNA (ceRNA),竞争结合 miRNA 的目标 mRNA。

2 lncRNA 与肺癌的发生、发展

lncRNA 参与基因组印迹、染色质建模和转录后调节等生物过程,表达失调会破坏肺细胞的正常生理活动并影响肺癌的发生、发展^[6]。

2.1 lncRNA 和肺癌细胞增殖 lncRNA 在肺癌细

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82160407)。

[△] 通信作者, E-mail: duanyong7@139.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220805.1622.004.html\(2022-08-08\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220805.1622.004.html(2022-08-08))

胞增殖过程中发挥重要的调节作用。PAN 等^[7]研究表明, lncRNA JPX 能充当 miR-33a-5p 的“海绵”, 上调转录因子 Twist1, 促进肺癌细胞的增殖。lncRNA SNHG20 可直接靶向沉默 miR-197, 下调 Wnt/ β -actin 信号通路的关键分子 TCF 和 LEF1 的表达, 促进非小细胞肺癌(NSCLC)细胞增殖并抑制凋亡^[8]。lncRNA HOTAIR 在 NSCLC 组织中异常高表达, 可作为 miR-149-5p 的 ceRNA, 上调 HNRNP A1 的表达, 促进 NSCLC 细胞的增殖和迁移^[9]。Hippo 信号通路主要调控细胞的增殖和凋亡, 有研究表明, LINC00968 在肺腺癌(LUAD)组织中表达下调, 通过 miR-21-5p/SMAD7 轴抑制 Hippo 信号通路, 从而抑制 LUAD 细胞的增殖和转移^[10]。

2.2 lncRNA 和肺癌转移、侵袭 肿瘤转移始于上皮间质转化(EMT), 上皮细胞呈现间质特征并获得迁移和侵袭能力, lncRNA 可调节与 EMT 相关的基因和通路参与肺癌的侵袭转移。lncRNA UCC 可作为 miR-143-3p 的“海绵”, 与 miR-143-3p 结合上调 SRY 盒转录因子 5(SOX5)表达, 进而促进 EMT 的发生, 诱导 NSCLC 细胞转移^[11]。ZHANG 等^[12]研究表明, ncRNA LINC01006 作为 miR-129-2-3p 的“海绵”上调癌基因 CTNNB1 表达, 激活 Wnt/ β -catenin 通路, 促进 LUAD 细胞增殖、转移和 EMT。ncRNA LINC02323 作为一种 ceRNA, 通过“海绵”化 miR-1343-3p 上调转化生长因子- β 受体 1(TGFR1)表达, 促进 LUAD 中的 EMT、侵袭和转移^[13]。

2.3 lncRNA 和肺癌细胞凋亡 凋亡对于控制细胞增殖, 维持组织稳态至关重要, 细胞凋亡的生理机制改变可能会引发肿瘤。lncRNA NNT-AS1 在肺癌组织中表达上升, 可作为 miR-3666 的“海绵”, 上调 E2F 转录因子 2(E2F2)表达, 抑制肺癌细胞凋亡^[14]。LI 等^[15]研究表明, NSCLC 中表达上调的 lncRNA SNHG1 可直接与 miR-361-3p 结合并下调其水平, 消除 miR-361-3p 对 FRAT1 的表达抑制, 促进 NSCLC 细胞增殖, 抑制凋亡。lncRNA FER14 被认为是子宫内膜癌、卵巢癌、肝癌、食管鳞状细胞癌中的肿瘤抑制因子, 过表达的 FER14 能够激活张力蛋白同源物基因(PTEN)并抑制蛋白激酶 B 的磷酸化, 上调 p53, 抑制肺癌细胞的增殖并促进凋亡^[16]。

3 lncRNA 和肺癌诊断

lncRNA 在外周血、外泌体及肿瘤“教育”血小板中含量较高, 易于富集和检测, 在肺癌诊断中有较大潜力。研究显示, lncRNA TUG1 在 NSCLC 患者血浆中表达下调, 而 lncRNA UCA1 上调, 二者诊断 NSCLC 时, 受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)分别为 0.72 和 0.69, 二者联合诊断的 AUC 为 0.82, 灵敏度为 78.33%, 特异度为 70.00%, 诊断效能较好, 有望成为 NSCLC 的潜在分子标志物^[17]。外泌体 SOX2-OT 在肺鳞状细胞癌(LSCC)患者血浆

中表达上调, AUC 为 0.815, 灵敏度为 76.00%, 特异度为 73.17%, 且外泌体 SOX2-OT 水平与肿瘤大小、TNM 分期和淋巴结转移显著相关, LSCC 患者术后血浆外泌体 SOX2-OT 水平明显降低, 提示 SOX2-OT 可以作为检测 LSCC 的潜在标志物^[18]。在 YANG 等^[19]的研究中, NSCLC 患者血清 lncRNA LINC00173 表达水平高于健康人和良性肺疾病(BPD)患者, 血清 LINC00173 诊断 NSCLC、BPD 和 SCLC 的 AUC 分别为 0.809、0.670、0.730, 癌胚抗原和细胞角蛋白片段 19 抗原 21-1(CYFRA21-1)联合检测 NSCLC 患者时 AUC 为 0.917, 灵敏度为 90.74%, 特异度为 68.13%, 表明其具有良好的诊断效能。

4 lncRNA 和肺癌治疗

lncRNA 参与肺癌发生相关通路的抑制、肿瘤细胞生理活动的阻滞和耐药的克服, 在肺癌治疗中扮演重要角色, 为临床提供治疗新思路。lncRNA PCAT1 和 ATP 结合盒亚家族 B 成员 1(ABCB1)在 NSCLC 患者体内表达增加, 且增加其对顺铂的耐药性, 将 PACT1 敲低后, 抑制耐顺铂肺癌细胞的生存能力, 同时显著增加顺铂存在时的肺癌细胞凋亡率^[20]。研究发现, lncRNA MALAT1 在肺癌组织及细胞系中表达水平上升, 而敲低 MALAT1 表达可通过 miR-491-5p/UBE2C 轴抑制肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 表明 MALAT1 可能是肺癌治疗和预后的分子靶点^[21]。LINC01006 在 LUAD 中表达上调, 通过充当 miR-129-2-3p 的“海绵”上调 CTNNB1, 激活 Wnt/ β -catenin 通路促进 LUAD 的进展。ZHANG 等^[12]在敲低 LINC01006 后关闭了 Wnt/ β -catenin 通路, 肺癌细胞的增殖、迁移和 EMT 明显受到抑制, 表明 LINC01006 是一种有前景的 LUAD 治疗生物靶点。

5 lncRNA 和肺癌耐药

肿瘤特异性耐药与药物诱导的基因功能非突变修饰、随机突变事件和核型改变有关。厄洛替尼可抑制细胞内表皮生长因子受体(EGFR)相关的酪氨酸激酶磷酸化。耐厄洛替尼的 NSCLC 细胞中 lncRNA H19 呈低表达, lncRNA H19 作用于 EGFR/蛋白激酶 B(AKT)通路, 消除泛素介导的 M2 型丙酮酸激酶(PKM2)降解, 上调 PKM2 表达, 获得对厄洛替尼的耐药性^[22]。顺铂通过转运蛋白进入肺癌细胞后被水化激活, 与 DNA 结合并形成链内和链-链交联, 阻断 DNA 复制和转录, 最终导致细胞凋亡^[23]。lncRNA ZXF1 在耐顺铂肺癌组织中高表达, ZXF1 能激活 MAPK 途径, 使 ERK、JNK 和 p38 磷酸化水平上升, 促进肺癌进展和顺铂耐药^[24]。吉非替尼是一种 EGFR 和人表皮生长因子受体 2(HER-2)的强效选择性 ATP 竞争抑制剂^[25]。吉非替尼耐药 NSCLC 细胞中 lncRNA CASC9 表达上调, CASC9 通过招募组蛋白甲基转移酶 EZH2 抑制肿瘤抑制因子 DUSP1, 增加对吉非替尼的耐药性^[26]。

6 lncRNA 和肺癌患者的预后

lncRNA 能够有效预测肺癌 TNM 分期、淋巴结转移和肿瘤组织恶性程度等。lncRNA CCAT2 是多种癌症的潜在预后标志物,CCAT2 高表达的小细胞肺癌(SCLC)患者总生存期(OS)明显低于 CCAT2 低表达组($P < 0.001$),多因素分析显示,CCAT2 过表达是 SCLC 患者生存不良的独立预后因素($P = 0.007$)^[27]。NSCLC 组织中 LINC00691 表达异常升高与淋巴结转移($P = 0.025$)和晚期 TNM 分期($P = 0.002$)相关,LINC00691 高表达的 NSCLC 患者 OS 短于低表达患者($P = 0.0042$),多因素分析表明,LINC00691 表达增加是 NSCLC 患者较差的独立预后因素($HR = 3.016, 95\% CI: 1.217 \sim 3.889, P = 0.006$)^[28]。lncRNA UPLA1 在 LUAD 中高表达可促进细胞迁移、侵袭和增殖,生存曲线分析显示 UPLA1 表达水平与 OS 呈负相关($P < 0.05$),单因素 Cox 回归分析表明,OS 与 UPLA1 表达和 TNM 分期相关。因此,UPLA1 的表达可以作为 LUAD 患者的独立预后因素^[29]。lncRNA NBAT1 在 NSCLC 组织中的表达低于正常肺组织,生存曲线分析显示,NBAT1 高表达的患者 OS 明显高于 NBAT1 低表达患者($P = 0.008$),单因素分析显示,淋巴结转移、TMN 分期、NBAT1 表达是影响 NSCLC 患者总生存的危险因素($P < 0.05$),多因素分析显示,NBAT1 表达是 NSCLC 患者的独立预后因素($HR = 2.947, 95\% CI: 1.184 \sim 4.369, P = 0.014$),表明 NBAT1 是 NSCLC 患者潜在的预后调节因子^[30]。

7 小 结

lncRNA 在肺癌的发生、发展中发挥重要作用,具有成为治疗关键靶点和预后标志物的潜力。肺癌耐药机制阐明是一个重大临床研究课题,lncRNA 的结构决定了生物学功能,对不同结构层次进行研究阐明 lncRNA 生物学功能的一种思路。利用 lncRNA 能够减弱甚至消除肺癌患者的耐药能帮助临床提升治疗效果,但是这类药物还有特异性不足和利用率不足的缺点,一些药物吸收和生物分布的问题还需要解决,lncRNA 靶向抗癌药物的批准和商业化仍有很长的路要走。lncRNA 的作用靶点众多,调控网络复杂,目前大多数 lncRNA 研究还是独立且分散的,以 lncRNA 作为肺癌特异性靶点的诊治方案还有特异性不足的问题亟待解决。多中心临床大数据平台建设及数据挖掘可加速 lncRNA 与肺癌诊治的深入机制研究与临床性能评估。相信随着对 lncRNA 和肺癌相关性的深入研究,这些问题都能得到更好地解决。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].
- [2] KU G W, KANG Y, YU S L, et al. LncRNA LINC00240 suppresses invasion and migration in non-small cell lung cancer by sponging miR-7-5p [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1):44.
- [3] TIAN H, PAN J, FANG S, et al. LncRNA DPP10-AS1 promotes malignant processes through epigenetically activating its cognate gene DPP10 and predicts poor prognosis in lung cancer patients [J]. Cancer Biol Med, 2021, 18(3):675-692.
- [4] MORRIS K V, MATTICK J S. The rise of regulatory RNA [J]. Nat Rev Genet, 2014, 15(6):423-437.
- [5] YANG J X, RASTETTER R H, WILHELM D. Non-coding RNAs: an introduction [J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 886:13-32.
- [6] NANDWANI A, RATHORE S, DATTA M. LncRNAs in cancer: regulatory and therapeutic implications [J]. Cancer Lett, 2021, 501:162-171.
- [7] PAN J, FANG S, TIAN H, et al. LncRNA JPX/miR-33a-5p/Twist1 axis regulates tumorigenesis and metastasis of lung cancer by activating Wnt/beta-catenin signaling [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):9.
- [8] WANG Z X, ZHAO Y, YU Y, et al. Effects of lncRNA SNHG20 on proliferation and apoptosis of non-small cell lung cancer cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(1):230-237.
- [9] LI H, CUI Z, LV X, et al. Long non-coding RNA HO-TAIR function as a competing endogenous RNA for miR-149-5p to promote the cell growth, migration, and invasion in non-small cell lung cancer [J]. Front Oncol, 2020, 10:528520.
- [10] ZHU Y, BO H, CHEN Z, et al. LINC00968 can inhibit the progression of lung adenocarcinoma through the miR-21-5p/SMAD7 signal axis [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(12):21904-21922.
- [11] CHEN R, ZHANG C, CHENG Y, et al. LncRNA UCC promotes epithelial-mesenchymal transition via the miR-143-3p/SOX5 axis in non-small-cell lung cancer [J]. Lab Invest, 2021, 101(9):1153-1165.
- [12] ZHANG Y, LIU H, ZHANG Q, et al. Long noncoding RNA LINC01006 facilitates cell proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma via targeting the microRNA 129-2-3p/CTNNB1 axis and activating wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. Mol Cell Biol, 2021, 41(6):e0038020.
- [13] ZHANG X, DU L, HAN J, et al. Novel long non-coding RNA LINC02323 promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis via sponging miR-1343-3p in lung adenocarcinoma [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(9):2506-2516.
- [14] HUANG J W, LUO X Y, LI Z H, et al. LncRNA NNT-AS1 regulates the progression of lung cancer through the NNT-AS1/miR-3666/E2F2 axis [J]. Eur Rev Med Phar-

- macol Sci, 2020, 24(1):238-248.
- [15] LI X, ZHENG H. LncRNA SNHG1 influences cell proliferation, migration, invasion, and apoptosis of non-small cell lung cancer cells via the miR-361-3p/FRAT1 axis [J]. Thorac Cancer, 2020, 11(2):295-304.
- [16] OUYANG L, YANG M, WANG X, et al. Long noncoding RNA FER1L4 inhibits cell proliferation and promotes cell apoptosis via the PTEN/AKT/p53 signaling pathway in lung cancer [J]. Oncol Rep, 2021, 45(1):359-367.
- [17] 唐玲玲, 陈萍, 周天磊, 等. 非小细胞肺癌患者血浆 lncRNA TUG1 与 lncRNA UCA1 的表达及诊断价值 [J]. 中国临床研究, 2021, 34(1):7-12.
- [18] TENG Y, KANG H, CHU Y. Identification of an exosomal long noncoding RNA SOX2-OT in plasma as a promising biomarker for lung squamous cell carcinoma [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2019, 23(4):235-240.
- [19] YANG Q, KONG S, ZHENG M, et al. Long intergenic noncoding RNA LINC00173 as a potential serum biomarker for diagnosis of non-small-cell lung cancer [J]. Cancer Biomark, 2020, 29(4):441-451.
- [20] TIAN R, ZHANG C, XIONG F, et al. PCAT1/miR-129/ABCB1 axis confers chemoresistance in non-small cell lung cancer [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2020, 25(5):948-960.
- [21] DAI J, ZHOU N, WU R, et al. LncRNA MALAT1 regulating lung carcinoma progression via the miR-491-5p/UBE2C axis [J]. Pathol Oncol Res, 2021, 27:610159.
- [22] CHEN C, LIU W R, ZHANG B, et al. LncRNA H19 downregulation confers erlotinib resistance through up-regulation of PKM2 and phosphorylation of AKT in EGFR-mutant lung cancers [J]. Cancer Lett, 2020, 486:58-70.
- [23] ZHOU H, FENG B, ABUDOUREYIMU M, et al. The functional role of long non-coding RNAs and their underlying mechanisms in drug resistance of non-small cell lung cancer [J]. Life Sci, 2020, 261:118362.
- [24] YU T, BAI W, SU Y, et al. Enhanced expression of lncRNA ZXF1 promotes cisplatin resistance in lung cancer cell via MAPK axis [J]. Exp Mol Pathol, 2020, 116:104484.
- [25] RAHMAN A F, KORASHY H M, KASSEM M G. Gefitinib [J]. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol, 2014, 39:239-264.
- [26] CHEN Z, CHEN Q, CHENG Z, et al. Long non-coding RNA CASC9 promotes gefitinib resistance in NSCLC by epigenetic repression of DUSP1 [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10):858.
- [27] CHEN S, WU H, LV N, et al. LncRNA CCAT2 predicts poor prognosis and regulates growth and metastasis in small cell lung cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 82:583-588.
- [28] XIE Y, HU X. Increased levels of long noncoding RNA LINC00691 correlate with poor prognosis in non-small-cell lung cancer patients [J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(8):e23357.
- [29] HAN X, JIANG H, QI J, et al. Novel lncRNA UPLA1 mediates tumorigenesis and prognosis in lung adenocarcinoma [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11):999.
- [30] WANG D L, YUAN P, TIAN J Y. Expression of long noncoding RNA NBAT1 is associated with the outcome of patients with non-small cell lung cancer [J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2020, 66(7):898-903.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-06-15)

• 综 述 •

IFN- γ 受体 1 与部分疾病关系的研究进展*

董优优 综述, 陈昌国[△]审校

解放军总医院第六医学中心检验科, 北京 100048

摘要: 干扰素- γ (IFN- γ)具有免疫调节、抗病毒、抗微生物感染、抗肿瘤等生物学功能,在天然免疫及获得性免疫中发挥重要的作用。IFN- γ 受体由 IFN- γ 受体 1(IFNGR1,即 IFN- γ 受体 α 链)及 IFN- γ 受体 2(IFNGR2,即 IFN- γ 受体 β 链)组成,IFNGR1 广泛表达于除红细胞外的所有细胞表面,为结合 IFN- γ 及传递其信号所必需。IFNGR2 的表达受细胞的活化及增殖状态的影响,主要参与 IFN- γ 信号的转导。IFNGR1 作为激发该通路的关键分子,其表达与否、表达量的多少直接影响细胞对 IFN- γ 的敏感性,并且其表达失衡与多种疾病发生相关,本文就目前细胞表面 IFNGR1 表达与部分疾病关系的研究进展进行综述。

关键词: 干扰素- γ ; 受体; 信号转导; 基因多态性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.025

文章编号: 1673-4130(2022)16-2032-06

中图法分类号: R593.2; R730.3

文献标志码: A

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81401311)。

[△] 通信作者, E-mail: 1234_chen@sina.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220808.1638.006.html\(2022-08-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220808.1638.006.html(2022-08-09))