

# 长链非编码RNA在肺癌中的功能及机制研究

赵艳华 张新丽 综述 张文玲 审校

**摘要** 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类转录本长度超过200个核苷酸的非编码RNA,因缺乏完整的开放阅读框而不能编码任何蛋白质。在人类基因组中,lncRNA在表观遗传学调控、转录调控与转录后调控等方面发挥着重要作用,已成为继microRNA之后的又一研究热点。lncRNA在肿瘤中的异常表达常发挥不同的生物学作用,表现为癌基因或抑癌基因的特点,可促进或抑制肿瘤的生长。肺癌是一种常见的恶性肿瘤,5年生存率只有17%。本研究通过文献发现lncRNA MALAT1、H19、lincRNA p21、UCA1、BC200与肺癌的发生发展有密切关系,可促进肺癌生长、侵袭转移、细胞凋亡和诱导药物抵抗等。因此本文就上述五种lncRNA在肺癌中的功能及机制进行综述,旨在为肺癌的临床诊断、治疗及预后提供帮助。

**关键词** 长链非编码RNA 肺癌 基因表达 基因调控

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20130372

## Functions and mechanisms of long non-coding RNAs in lung cancer

Yanhua ZHAO, Xinli ZHANG, Wenling ZHANG

Corresponding Author: Wenling ZHANG; E-mail: zhangwenling73@126.com

Department of Medical Laboratory, Central South University, Xiangya Medical School, Changsha 410013, China

**Abstract** Long non-coding RNAs (lncRNAs) are non-coding RNAs that have transcript lengths exceeding 200 bp and do not have the capacity for protein coding because of having no open reading frame. In the human genome, lncRNAs play important regulatory roles in the process of epigenetic, transcription and post-transcription, so they have become the focus of research followed by microRNAs. The abnormal expression of lncRNAs in cancer usually represents different functions, such as the function of oncogenes or tumor suppressor genes, which promote or inhibit tumor growth. Lung cancer is a common malignant tumor with a five-year survival rate of 17%. Previous literature shows that MALAT1, H19, lincRNA p21, UCA1, and BC200 are closely related to the development of lung cancer. They could promote cancer growth, invasion and metastasis, apoptosis and induce drug resistance, and so on. This review aims to provide assistance in the diagnosis, treatment, and prognosis of lung cancer by clarifying the functions and mechanisms of lncRNAs.

**Key words:** lncRNA, lung cancer, gene expression, gene regulation

长链非编码RNA(lncRNA)是一类转录本长度超过200个核苷酸的非编码RNA,根据其基因位置可分为正义lncRNA、反义lncRNA、双向lncRNA、基因内lncRNA及基因间lncRNA五种类型<sup>[1]</sup>。在人类基因组中,保守估计大约有23 000个lncRNA参与了X染色体沉默、基因组印记以及染色质修饰、转录激活、转录干扰、核内运输等<sup>[2]</sup>。lncRNA在各种疾病中的作用越来越突出,已成为继microRNA之后又一研究热点。lncRNA的异常表达在肿瘤的发生发展中有重要作用,如母系表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)在多种正常组织中表达,特别在脑组织中高表达,而在脑肿瘤及一些肿瘤细胞株中不表达,且MEG3的异常表达可抑制肿

瘤细胞的生长<sup>[3]</sup>,说明MEG3具有抑癌基因的作用。相反,HOX基因的反义基因间RNA(HOX transcript anti-sense intergenic RNA, HOTAIR)在乳腺癌中显著上调,高出正常乳腺组织2 000倍,HOTAIR的表达与乳腺癌转移和预后欠佳有关<sup>[4]</sup>。HOTAIR这种非编码RNA可能具有癌基因的特点,能促进肿瘤的发生发展。lncRNA也参与胚胎发育过程的调节<sup>[5]</sup>,胚源性lncRNA的激活可能在肿瘤的多潜能性和细胞增殖中发挥作用。因此,深入研究lncRNA在肿瘤中的功能及作用机制,有助于寻找治疗肿瘤潜在的靶基因。

肺癌作为全球最为普遍的恶性肿瘤之一,在男性中其发病率居所有恶性肿瘤的首位,也是导致男

作者单位:中南大学湘雅医学院医学检验系(长沙市410013)

通信作者:张文玲 zhangwenling73@126.com

网络出版日期:2013-09-10 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1099.R.20130910.1508.001.html>

性恶性肿瘤死亡的首要原因,在女性中其发病率居第4位,死亡率居第2位<sup>[6]</sup>。目前治疗肺癌的标准疗法包括手术切除、基于铂的双重化疗和放射治疗等。但是这些疗法很少能达到治愈肺癌的目的,5年生存率仍只有17%<sup>[7]</sup>。造成肺癌高死亡率的主要原因是患者确诊时已处于癌症晚期阶段,肿瘤细胞已发生了侵袭和转移,缺乏有效的治疗措施。为提高肺癌患者的生存率,改善肺癌患者整体治疗水平,必须积极寻找有效的早期诊断及预后标志物和有效治疗策略,尽早抑制肿瘤发生侵袭转移。通过文献发现一些 lncRNA 与肺癌的发生发展有密切关系,如 MALAT1、H19、lncRNA p21 等<sup>[8-10]</sup>,为寻找肺癌诊断及预后标志物提供了新思路,同时也为肺癌治疗提供了新策略。因此本文就 MALAT1、H19、lncRNA p21、UCA1、BC200 在肺癌中的功能及机制进行综述。

## 1 lncRNA 在肺癌中的功能

### 1.1 MALAT1 促进肺癌侵袭转移

在哺乳动物中肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 进化高度保守,基因长度大约为 8.7 kb,位于染色体 11q13<sup>[8]</sup>。MALAT1 在很多肿瘤组织中表达上调,如肺癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌和宫颈癌<sup>[11]</sup>。其中, MALAT1 在肺癌中表达具有较高特异性,被认定为是非小细胞肺癌 (NSCLC),特别是肺腺癌转移早期阶段和患者预后的特异性标志物<sup>[8,12]</sup>。MALAT1 可促进非小细胞肺癌细胞生长和集落的形成。干扰 MALAT1 基因表达后,肺腺癌细胞的迁移能力明显受到抑制<sup>[12]</sup>。侵袭转移是恶性肿瘤最重要的生物学特征,也是导致肿瘤患者死亡的主要原因,上述研究表明 MALAT1 能促进肺癌细胞的侵袭转移能力。

### 1.2 H19 促进肺癌生长

H19 是首个被发现具有基因印记功能的 lncRNA,基因长度为 2.3kb,与胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) 反义,完全由母方等位基因表达<sup>[13]</sup>。H19 也是首个被发现与癌症有关的 lncRNA,在肝癌、膀胱癌和乳腺癌中 H19 表达量升高,发挥类似于癌基因的作用,但在结肠癌中, H19 被致癌转录因子 c-MYC 直接激活,可能介导了 c-MYC 和下游基因的表达<sup>[9]</sup>。而且肿瘤抑制基因 p53 可下调 H19 的表达<sup>[14]</sup>。在小鼠模型中,敲除 H19 后,结肠息肉数量大大增加,胚胎生长速度加快,并且 H19 敲除鼠成瘤时间缩短<sup>[15]</sup>。这表明 H19 具有抑制肿瘤生长的作用。在肺癌中, H19 主要起促进肿瘤生长的作用,干扰 H19 基因表达后,肺癌细胞的集落形成能力和独立贴壁能力下降<sup>[9]</sup>。

### 1.3 lncRNA p21 促进肺癌细胞凋亡

利用基因芯片筛选 p53 相关 ncRNA 中得到 lncRNA p21 (long intergenic ncRNA p21)。lncRNA p21 从 p21 的反义链转录而来,长度为 3.1kb,序列高度保守。在肺癌细胞中,分别干扰 p53 和 lncRNA p21 表达后,发现两者有很多共同的下游表达基因,这些共同的表达基因均参与了细胞周期停滞和细胞凋亡,进一步分析发现,过表达 lncRNA p21 可大大增加细胞的凋亡<sup>[10]</sup>。

### 1.4 UCA1 诱导肺癌发生药物抵抗

非编码 RNA UCA1 (urothelial carcinoma associated 1) 是 Wang 等<sup>[16]</sup>从人膀胱移行细胞癌细胞系 BLZ-211 中分离鉴定获得。UCA1 的 cDNA 全长为 1.4kb,定位在染色体 19p13.12,结构中含有 3 个外显子,类似于 HERV-H 转录本。之后发现的 CUDR (cancer up-regulated drug resistant) 被证实是 UCA1 的不同转录本, Genbank 统一命名为 UCA1。

UCA1 被认为是膀胱癌检测和诊断的有效标志物<sup>[16-17]</sup>。随着研究的深入,发现 UCA1 在胚胎和多种肿瘤中均有表达。UCA1 在胚胎发育早期开始表达,于 28 周时 UCA1 在不同组织的表达开始变化,在心脏、膀胱、子宫表达上调,在肺脏、肝脏、肾脏、脾脏等表达下降。出生后大部分组织中 UCA1 表达消失,只有心脏、脾脏和胎盘表达。肺癌、结肠癌<sup>[18-19]</sup>中 UCA1 表达上调,类似于癌胚抗原,因此可以利用 UCA1 联合其他肺癌诊断标志物,提高肺癌诊断的特异性。体内和体外实验均发现 UCA1 能增强肿瘤细胞的增殖能力、运动性、侵袭力和耐药能力<sup>[18]</sup>。UCA1 在肺癌中高表达<sup>[20]</sup>,可能诱导肿瘤细胞发生药物抵抗作用。

### 1.5 BC200 促进肺癌发展

BC200 长度为 200bp,在神经细胞突触蛋白的翻译合成过程中发挥调节作用。BC200 的表达具有组织特异性,仅在神经细胞和干细胞中表达,在神经胶质细胞和体细胞中不表达。研究发现 BC200 在一些肿瘤组织中高表达,如肺癌、肝癌、乳腺癌,而且 BC200 可增强肿瘤细胞的稳定性<sup>[21]</sup>,因此 BC200 可能在肿瘤的发生发展中起重要作用。在对乳腺癌的研究中发现,BC200 的表达水平与核分化程度密切相关<sup>[22]</sup>,提示 BC200 可作为肿瘤进展的预后指标。

## 2 lncRNA 在肺癌中的作用机制

### 2.1 MALAT1 与蛋白质的相互作用

MALAT1 在肿瘤中的功能可能与以下机制有关: MALAT1 转录后在核糖核酸酶 P (RNase P) 的作用下,3' 端形成一个短的、tRNA 样的 mascRNA (MALAT1-associated small cytoplasmic RNA) 分子,5' 端形成一个尾

部多聚腺苷酸样的MALAT1长转录本片段。小mascRNA类似于四叶草结构,在核糖核酸酶Z(RNase Z)的作用下,其3'端加上CCA的尾巴,被运输到细胞质。目前mascRNA功能尚不明确,而留在细胞核核斑中的MALAT1长转录本片段的功能日渐明晰。研究认为核斑参与了pre-mRNA的组装、修饰和储存<sup>[23]</sup>。MALAT1与富含丝-精氨酸的剪接因子(SR)蛋白有密切的关系。SR参与组成性和选择性剪接,MALAT1的表达影响细胞内SR蛋白磷酸化的水平<sup>[24]</sup>。这表明MALAT1可能通过修饰SR蛋白,改变其活性,对选择性剪接有重要调控作用,MALAT1失衡导致肿瘤的发生。从MALAT1到mascRNA可以看出,lncRNA通过转录后修饰形成可能有功能的小RNA,也反映了ncRNA部分未被发掘的生物学功能。最近有研究发现<sup>[25]</sup>,MALAT1能够与去甲基化形式的CBX4(chromobox 4)相互作用,CBX4也被称为多梳蛋白2(Pc2),是多梳抑制性复合物1(PRC1)的一个组件。MALAT1和CBX4的这种相互作用发生在多梳机构和染色质颗粒之间,此区域为调控基因沉默和基因激活的关键部位,并能影响生长控制基因的重新定位。MALAT1驻留在这些亚细胞核结构中,通过潜在介导装配共活化复合物促进基因表达。

## 2.2 H19与基因组印记

癌基因c-MYC通过结合到H19启动子区,招募HAT显著上调H19的表达,干扰H19基因表达后,肺癌细胞的集落形成能力和独立贴壁能力下降,但是c-MYC调控并不影响H19的基因印记功能<sup>[9]</sup>。其他研究发现,在肺癌发展过程常有H19基因印记频繁丢失的事件,伴有启动子区低甲基化。这种H19过量表达与H19的基因印记丢失的现象在父方和母方等位基因均存在<sup>[26]</sup>。H19促进肿瘤生长的功能与其基因印记异常是否相伴发生还不明确,尚需进一步研究。

## 2.3 lincRNA p21与细胞周期调控

lincRNA p21的作用机制可能为<sup>[10]</sup>:被p53诱导转录后,lincRNA p21通过与hnRNP-K相互作用,调控下游基因的表达,抑制细胞周期进程,促进细胞凋亡。lincRNA p21的新功能,丰富了p53的调控机制,同时也为治疗肺癌等恶性肿瘤提供了新的靶点。

## 2.4 UCA1与通路蛋白的表达水平

UCA1在泌尿系统肿瘤中的研究较多,作用机制与cAMP反应元件结合蛋白(CREB)有关<sup>[27]</sup>。在表达UCA1的肿瘤细胞中,CREB上调,抑制UCA1的表达后,CREB下调。而且AKT的磷酸化水平与CREB也密切相关,通过抑制PI3K-AKT信号通路后,CREB表达降低,细胞生长停滞。因此,UCA1可能是通过CREB介导PI3K-AKT信号通路促进肿瘤细胞生长和

侵袭能力的。另外,研究者认为UCA1诱导的耐药性与Caspase3的下调有关,而且Caspase3的下调也可促进肿瘤发展<sup>[20]</sup>。在临床上肿瘤化疗失败的主要原因是癌细胞发生原发性或继发性耐药,表现为癌细胞对化疗药物所诱导的凋亡产生抵抗。因此深入研究UCA1在肺癌细胞耐药的作用机制,可以为肺癌的靶点治疗提供新依据。

## 2.5 BC200与转录调控

BC200在肺癌中高表达的机制可能是在肿瘤形成过程中,某种特异转录激活因子过表达,或者转录抑制因子表达受到抑制,导致BC200的激活或者抑制解除<sup>[21]</sup>。BC200调节神经细胞和干细胞的蛋白质翻译过程,维持细胞正常的生长及功能,当这种作用机制异常时,可能导致了肿瘤的发生。

## 3 展望

越来越多的证据显示lncRNA可以调节或者通过维持基因表达达到促进或者抑制肿瘤生长的作用,lncRNA异常表达常会导致肿瘤的发生、发展和转移。随着对lncRNA研究的不断深入,可能会发现更多与肺癌有密切关系的lncRNA,并且lncRNA在肺癌基因表达调控中的生物学功能及机制也将会更加明确,对肺癌等恶性肿瘤的诊断和治疗具有重要意义。目前lncRNA在肺癌中的研究仍处于初步阶段,面临的困难仍较多,如缺乏高质量的数据库、研究手段相对较少、大多数lncRNA的机制尚不明确以及组织细胞特异性较强的lncRNA不多等。这些困难亟待研究者不断地努力,以便深入揭示lncRNA在肺癌发生发展中的分子机制,提高肺癌诊治水平。

## 参考文献

- 1 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. Cell, 2009, 136(4):629-641.
- 2 Pan YF, Feng L, Zhang XQ, et al. Role of long non-coding RNAs in gene regulation and oncogenesis[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(15):2378-2383.
- 3 Wang P, Ren Z, Sun P. Overexpression of the long non-coding RNA MEG3 impairs in vitro glioma cell proliferation[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(6):1868-1874.
- 4 Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HO-TAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. Nature, 2010, 464(7291):1071-1076.
- 5 Pauli A, Rinn JL, Schier AF. Non-coding RNAs as regulators of embryogenesis[J]. Nat Rev Genet, 2011, 12(2):136-149.
- 6 Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- 7 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.
- 8 Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in car-

- ly-stage non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(39): 8031-8041.
- 9 Barsyte-Lovejoy D, Lau SK, Boutros PC, et al. The c-Myc oncogene directly induces the H19 noncoding RNA by allele-specific binding to potentiate tumorigenesis[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(10): 5330-5337.
- 10 Huarte M, Guttman M, Feldser D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response[J]. *Cell*, 2010, 142(3):409-419.
- 11 Tano K, Akimitsu N. Long non-coding RNAs in cancer progression[J]. *Front Genet*, 2012, 3:219.
- 12 Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(12):1984-1992.
- 13 Gabory A, Jammes H, Dandolo L. The H19 locus: role of an imprinted non-coding RNA in growth and development[J]. *Bioessays*, 2010, 32(6):473-480.
- 14 Farnebo M, Bykov VJ, Wiman KG. The p53 tumor suppressor: a master regulator of diverse cellular processes and therapeutic target in cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(1):85-89.
- 15 Colnot S, Niwa-Kawakita M, Hamard G, et al. Colorectal cancers in a new mouse model of familial adenomatous polyposis: influence of genetic and environmental modifiers[J]. *Lab Invest*, 2004, 84(12): 1619-1630.
- 16 Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16):4851-4858.
- 17 Zhang Z, Hao H, Zhang CJ, et al. Evaluation of novel gene UCA1 as a tumor biomarker for the detection of bladder cancer[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(6):384-387.
- 18 Wang F, Li X, Xie X, et al. UCA1, a non-protein-coding RNA up-regulated in bladder carcinoma and embryo, influencing cell growth and promoting invasion[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(13): 1919-1927.
- 19 Xie XJ, Li X, Wang F, et al. Cellular localization and tissue expression pattern of UCA1, a non-coding RNA[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2010, 30(1):57-60.
- 20 Tsang WP, Wong TW, Cheung AH, et al. Induction of drug resistance and transformation in human cancer cells by the noncoding RNA CUDR[J]. *RNA*, 2007, 13(6):890-898.
- 21 Chen W, Böcker W, Brosius J, et al. Expression of neural BC200 RNA in human tumours[J]. *J Pathol*, 1997, 183(3):345-351.
- 22 Iacoangeli A, Lin Y, Morley EJ, et al. BC200 RNA in invasive and preinvasive breast cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(11):2125-2133.
- 23 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, 8:39.
- 24 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):925-938.
- 25 Yang L, Lin C, Liu W, et al. ncRNA- and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs[J]. *Cell*, 2011, 147(4):773-788.
- 26 Kohda M, Hoshiya H, Katoh M, et al. Frequent loss of imprinting of IGF2 and MEST in lung adenocarcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2001, 31(4):184-191.
- 27 Yang C, Li X, Wang Y, et al. Long non-coding RNA UCA1 regulated cell cycle distribution via CREB through PI3-K dependent pathway in bladder carcinoma cells[J]. *Gene*, 2012, 496(1):8-16.

(2013-03-08收稿)

(2013-05-29修回)

(本文编辑:张侃)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 科技期刊中常用图表要求及规范

在科技论文的撰写中常应用图表作为正文内容的补充,图表的应用不是对正文的重复。其应用的规范为按照内容先后次序依次列于正文后面,图题和表题均为中英文对照,说明性的文字应置于图(表)下方,且注释用英文表示,表格内容均为中英文对照。

表格通常采用三线表格式,表内数据要求同一指标有效位数一致;图片数据坐标轴标注清晰,单位齐全,若为细胞或组织图片须标注放大倍数,大体标本照片在图内应有尺度标记。病理图片须注明放大倍数与染色方法。若刊用人像应征得患者本人同意,并遮盖其能被辨识的部分。图表若引自他刊需要注明出处,并取得版权许可。论文图表数量不宜过多,一般不超过5个。