

# 长链非编码RNA与肿瘤的关系及其临床价值

宋皓军 俞秀冲 夏天 郭俊明\* 肖丙秀\*

(宁波大学医学院生物化学与分子生物学教研室, 宁波 315211)

**摘要** 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncDNA)是指长度超过200个核苷酸、具有调控基因表达作用的非编码RNA。近年来研究表明,长链非编码RNA在肿瘤的发生、发展过程中发挥着促癌或抑癌作用,它们参与了细胞凋亡调控、肿瘤浸润与转移等过程;另外,它们还通过表观遗传调控的方式影响肿瘤细胞的生长。它们有希望成为新型肿瘤标志物和肿瘤治疗的靶点,在肿瘤诊断和治疗方面显示出良好的临床应用前景。

**关键词** 长链非编码RNA; 肿瘤; 基因表达调控; 肿瘤标志物

## 1 引言

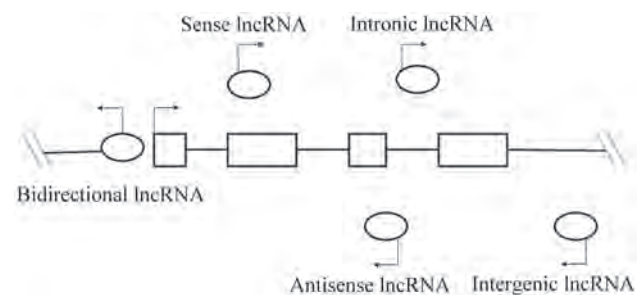
人类基因组中仅有不到2%的序列为蛋白质编码,其他序列尽管不编码蛋白质,但超过90%能被转录成RNA。这些不能为蛋白质编码的RNA分子统称为非编码RNA(non-coding RNA)。非编码RNA分为看家非编码RNA(housekeeping non-coding RNA)和调控非编码RNA(regulatory non-coding RNA),而后者又可按其分子大小分为短链非编码RNA、中链非编码RNA和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)三大类<sup>[1]</sup>。近年来,对非编码RNA的研究突飞猛进,但大部分都集中在短链非编码RNA,如小干扰RNA(small interference RNA, siRNA)、微小RNA(microRNA, miRNA)和Piwi相互作用RNA(Piwi interacting RNA, piRNA);而对其他非编码RNA,特别是lncRNA的研究刚刚引起人们的关注。

lncRNA一般是指大于200个核苷酸(nucleotide, nt)的非编码RNA<sup>[2]</sup>。与其他非编码RNA相比较,lncRNA具有“三多”的特点,即类型多、作用模式多和数量多。lncRNA可分为正义lncRNA(sense lncRNA)、反义lncRNA(antisense lncRNA)、双向lncRNA(bidirectional lncRNA)、基因内lncRNA(intronic lncRNA)及基因间lncRNA(intergenic lncRNA)等5种类型<sup>[3]</sup>(图1)。

正因为lncRNA的类型多样,造就了它对基因表达调控模式的丰富多彩<sup>[4]</sup>:(1)通过在蛋白质编码基因的上游启动子区转录而干扰下游基因的表达;(2)通过抑制RNA聚合酶II的活性或者介导染色质重构、组蛋白修饰而影响下游基因的表达;(3)通过与蛋白质编码基因的转录本形成互补双链,然后干扰

mRNA的剪切,从而产生不同的剪切体;(4)通过与特定蛋白质结合从而调节其活性;(5)作为结构组分与蛋白质形成核酸蛋白质复合体;(6)通过结合到特定蛋白质上从而改变其在细胞质中的定位。总之,lncRNA可以通过改变染色质的结构来调节基因的表达,也可以通过顺式或反式方法来沉默或激活一个基因或一个基因家族,甚至整条染色体。

由于lncRNA的数量远比编码RNA要多,其功能也很广泛,所以lncRNA与疾病(特别是肿瘤)的关系自然引起了人们的重视。为此,本文总结了lncRNA与肿瘤关系的最新研究进展。



编码RNA和非编码RNA分别用□和○表示(根据参考文献[3]作适当修改)。

□ represents coding RNA and ○ represents non-coding RNA (modified from reference [3]).

图1 lncRNA的主要类型

Fig.1 Main types of lncRNAs

收稿日期: 2012-02-01 接受日期: 2012-04-06

国家自然科学基金(No.81171660)、浙江省研究生创新科研项目(No.YK2011046)、宁波市科技创新团队项目(No.2011B82014)和宁波市重点学科项目(No.XKL11D2127)资助项目

\*通讯作者。Tel: 0574-87600758, Fax: 0574-87608638, E-mail: guojunming@nbu.edu.cn; Tel: 0574-87609605, Fax: 0574-87608638, E-mail: xiaobingxiu@nbu.edu.cn

## 2 lncRNA在肿瘤发生中的作用

### 2.1 lncRNA在肿瘤组织中的异常表达

与其他非编码RNA(特别是miRNA)与肿瘤关系的研究相似, lncRNA与肿瘤关系研究的第一阶段也是采用lncRNA芯片、Northern印迹和反转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)等技术筛选在肿瘤组织中异常表达的lncRNA。由于lncRNA在长度和结构上与其他非编码RNA有较大的差别, 所以对它们进行功能分析和表达水平检测时所采用的方法也有所不同。如: (1)小RNA发挥功能的方式都是通过与目标基因完全或不完全碱基配对来实现的, 所以寻找这些小RNA的靶点相对比较容易, 也有较多较为成熟的软件; 对于lncRNA来讲, 它们往往要形成复杂的二级甚至三级结构, 所以在预测及研究其靶点时相对较困难; (2)由于短链和中链非编码RNA的研究历史较长, 命名原则较规范, 数据库也较全面, 对它们进行生物信息学分析和功能分析相对较方便; 而lncRNA的命名尚不系统, 功能研究也较困难; (3)由于miRNA长度较短, 难以设计用于RT-PCR检测和杂交检测的引物和探针, 要实现有效的检测往往需要利用茎环引物来增加其长度; 而检测lncRNA时则不需要这种茎环引物, 所采用的方法与人们熟知的mRNA检测方法相似, 较为方便。

近年来, 在肿瘤组织中陆续发现了一些异常表达的lncRNA, 涉及到各个系统的肿瘤, 分布较为广泛, 且以lncRNA上调者为多见(表1)。H19(the reciprocally imprinted partner of Igf2)是胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factor 2, Igf2)的印迹基因的产物, 仅在胚胎组织中表达, 在成年组织中不表达<sup>[5]</sup>。它是一种与癌症密切相关的lncRNA, 已有报道证明, 一些肿瘤与H19的缺失有关<sup>[5]</sup>。肺腺癌转移相关转录本-1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1, MALAT-1)是一种与肿瘤转移相关的lncRNA。虽然它引起肿瘤转移的机制还没完全明了, 但是在神经母细胞瘤和肺癌中均已证实其表达水平异常升高<sup>[6-7]</sup>。最近, 有一种新的lncRNA——转录超保守区(transcribed-ultraconserved regions, TUCRs)的表达水平被发现在成人慢性淋巴细胞白血病和儿童神经母细胞瘤中发生了显著变化<sup>[8]</sup>。应激诱导长非编码转录本5(long stress-induced non-coding transcript 5, LSINCT5)是一种应激反应性

lncRNA。有研究发现, 它在乳腺癌和卵巢癌中的表达异常升高<sup>[9]</sup>。有趣的是, 随着LSINCT5的下调, 另一种lncRNA——核副斑点包装转录本1(nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1)也随之下调<sup>[9]</sup>。众多异常表达的lncRNA在多种肿瘤组织中的先后被发现, 充分说明lncRNA与肿瘤的发生有着密不可分的关联, 这为下一步研究肿瘤相关lncRNA的功能奠定了基础。

### 2.2 lncRNA与肿瘤细胞凋亡

肿瘤的发生与细胞凋亡失常有密切的关系。当细胞凋亡机制遭到破坏, 细胞数目将会增多, 进而有可能导致肿瘤的发生。有些lncRNA能够通过干扰细胞凋亡导致细胞过度生长, 从而引发肿瘤。最近的研究结果显示, 穹窿体(vault, vt)核糖核蛋白复合物能够抑制凋亡的发生, 而作为该复合物组成成分的穹窿体RNA(vault RNA, vtRNA)在这个过程中发挥着较为重要的作用。例如在EB病毒(Epstein-barr virus)感染的人类相关疾病中, vtRNA的异常表达将改变细胞的凋亡情况<sup>[10]</sup>。vtRNA在肿瘤组织中往往高表达, 这不仅有利于肿瘤细胞对抗凋亡, 还涉及到某些肿瘤细胞的多药耐药特性。Kino等<sup>[11]</sup>在另一项研究中发现, 生长阻滞特异转录本5(growth-arrest-specific 5, Gas5)能够通过调节糖皮质激素的应答活性来影响细胞对凋亡的敏感性。这种作用体现了lncRNA的“海绵”作用, 即由于Gas5具有糖皮质激素受体DNA结合元件的类似发夹结构, 它能结合一些原来与启动子结合的转录因子(Gas5就像海绵一样吸走了转录因子), 从而使这些转录因子离开启动子区, 不再具有调控下游靶基因表达的作用。这是lncRNA的二级结构在lncRNA与蛋白质的相互作用中起作用的例子之一。这方面的另一个例子是由细胞周期蛋白D1(cyclin D1, CCND1)基因启动子区转录的lncRNA, 它能通过其拥有的GGUG序列形成二级结构, 然后与脂肪肉瘤易位(translocation in liposarcoma, TLS)蛋白相互作用, 从而实现靶基因表达的调控作用<sup>[12]</sup>。

长链基因间非编码RNA(long intergenic non-coding RNA, lincRNA)是一类数量较多且功能研究得较为清楚的lncRNA。有研究者发现, 一种参与细胞周期调控的lincRNA——长链基因间非编码RNA p21(long intergenic ncRNA p21, lincRNA-p21)能够诱导细胞凋亡, 而且与肿瘤形成有关<sup>[13]</sup>。这个过程与

表1 肿瘤组织中常见的异常表达lincRNA

Table 1 The common abnormally expressed lincRNAs in cancers

简称 Abbreviations	全称 Full names	长度(nt) Size(nt)	基因位点 Locations	表达变化 Expression changes	肿瘤种类 Tumor types	参考文献 References
ANRIL	Antisense noncoding RNA in the INK4 locus	3 857	9p21.3	Up-expression	Prostate, leukemia, neurofibroma	[12,33,51]
BC200	Brain cytoplasmic RNA 1	200	2p16	Up-expression	Breast, cervix, ovary, lung, esophagus, parotid, tongue	[54]
BCMS	Deleted in lymphocytic leukemia 1	2 768	13q14.3	Deletion	Leukemia	[55]
E2F4 antisense	Antisense to E2F transcription factor 4	~5 000	16q21-22	Up-expression	Colon	[59]
Gas5	Growth-arrest-specific 5	651	1q25.1	Down-regulation	B-cell lymphoma, breast	[11]
H19	The reciprocally imprinted partner of Igf2	2 322	11p15.5	Up-expression or loss of imprinting	Liver, breast, bladder, lung, endometrial, cervix, esophagus, ovary, prostate, colon, kidney	[5,26-27,52]
HOTAIR	Hox transcript antisense RNA	2 337	12q13.13	Up-expression	Breast, colon, liver	[19-20,32,53]
HULC	Highly up-regulated in liver cancer	500	6p24.3	Up-expression	Liver, hepatic colorectal metastasis	[18,46]
IPW	Imprinted in Prader-Willi syndrome	4 498	15q11-12	Loss of imprinting	Testicle, bladder	[25]
Kcnq1ot1	Potassium voltage-gated channel, subfamily Q, member 1 opposite strand transcript 1	59 461	11p15	Loss of imprinting	Breast, colon	[31]
LOC285194	The limbic system-associated membrane protein(LSAMP) antisense RNA 3	7 251	3q13.31	Down-regulation	Osteosarcoma	[60]
LSINCT5	Long stress-induced non-coding transcript 5	2 647	5p15.3	Up-expression	Breast, ovary	[9]
MALAT-1	Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1	8 708	11q13.1	Up-expression	Lung, liver, neuroblastoma, breast, uterus, pancreas, colon, prostate, osteosarcoma	[6-7,21,44-45]
MEG3	Maternally expressed gene 3	1 595-1 855	14q32.2	Loss of imprinting	Liver, meningioma	[36]
NAMA	Non-protein coding RNA, associated with MAP kinase pathway and growth arrest	873	9q22.33	Down-regulation	Papillary thyroid	[56]
PCA3	Prostate cancer antigen 3	3 735 3 923	9q21.22	Up-expression	Prostate	[41-42]
PCGEM1	Prostate-specific transcript 1	1 603	2q32.2	Up-expression	Prostate	[57]
PRNCR1	Prostate cancer non-RNA 1	12 756	8q24.2	Up-expression	Prostate	[43]
PTENP1	Phosphatase and tensin homolog pseudogene 1	3 917	9p21	Down-regulation	Colon	[61]
SRA	Steroid receptor RNA activator	875	5q31.3	Up-expression	Breast, uterus, ovary	[22]
SPRY4-IT1	Sprouty homolog 4 intronic transcript 1	708	5p31.3	Up-expression	Melanoma	[17]
UCA1	Urothelial cancer associated 1	1 441	19p13.12	Up-expression	Bladder, colon, cervix, lung, thyroid, liver, breast, esophagus, stomach	[58]

它参与p53信号通路有关, 后者是细胞针对DNA损伤时引起的细胞周期阻滞和凋亡发生的重要反应。lincRNA-p21是细胞周期依赖性蛋白激酶抑制物家

族的重要成员之一——p21蛋白的基因间转录产物, 其表达直接受p53的诱导。流式细胞术和凋亡相关酶活性检测的结果均证实, lincRNA-p21以p53依赖



的方式诱导细胞凋亡<sup>[13]</sup>。

细胞周期依赖性蛋白激酶抑制物2B(cyclin-dependent kinase inhibitor 2B, p15<sup>INK4b</sup>)、p14选择性开放阅读框(p14 alternate open reading frame, p14<sup>ARF</sup>)和细胞周期依赖性蛋白激酶抑制物2A(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, p16<sup>INK4a</sup>)能够诱导细胞凋亡, 这3种抑癌蛋白都是由*INK4b-ARF-INK4a*基因转录而来, 而在其位点的反义链可转录出一个lncRNA——INK4位点反义非编码RNA(antisense noncoding RNA in the INK4 locus, ANRIL)。ANRIL与多梳抑制复合物-1(polycomb repressive complex-1, PRC-1)和PRC2相互结合后, 在*INK4b-ARF-INK4a*基因周围形成异染色质, 从而抑制该基因的表达, 最终导致细胞凋亡受阻, 影响肿瘤的发生<sup>[14]</sup>。ANRIL是反义lncRNA诱导细胞凋亡的例子之一。

由此可见, 各种类型的lncRNA都有可能通过影响细胞凋亡参与肿瘤的发生、发展过程。

### 2.3 lncRNA与肿瘤的浸润及转移

在恶性肿瘤的发生、发展过程中, 如果肿瘤细胞脱离原发部位, 经淋巴道、血管或体腔等途径转移到其他部位继续生长, 就能形成转移灶。与转移相关的非编码RNA不胜枚举, 但大多是miRNA等短链非编码RNA<sup>[15-16]</sup>。lncRNA与肿瘤转移相关的研究在近几年才见报道。Khaitan等<sup>[17]</sup>的研究发现, 神经母细胞瘤的浸润能力与萌芽同源物4内含子转录本1(sprouty homolog 4 intronic transcript 1, SPRY4-IT1)这一lncRNA的异常表达有关。SPRY4-IT1是一个典型的内含子型lncRNA, 它表达自*SPRY4*基因的内含子, 具有*SPRY4*基因的大部分序列。SPRY4-IT1不仅具有抗凋亡作用, 其表达水平还与神经母细胞瘤的局部转移、远处转移和淋巴结转移有密切的关系。这些效应与SPRY4-IT1参与促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路有密切的关系。Khaitan等<sup>[17]</sup>认为, SPRY4-IT1可与MAPK信号通路中的多个分子(Raf1、B-Raf、MEK1/2、TESK1、MARKK和MARK2等)相互结合从而达到抗凋亡、促增生和促转移的效应。

肝癌高表达转录本(highly up-regulated in liver cancer, HULC)是一种在肝细胞中低表达, 而在肝癌中高表达的lncRNA。Matouk等<sup>[18]</sup>发现, 原位结肠癌与正常结肠细胞中均无该lncRNA的表达, 但是在结肠癌肝转移的结肠癌中可检测到HULC的高表达,

而在淋巴结转移的结肠癌中却没有检测到HULC。这一发现说明, HULC可能参与了结肠癌细胞转移到肝脏的过程, 因此, HULC有可能成为判断结肠癌肝转移的新的标志物。这一实验结果同时也说明肝脏微环境有利于HULC的表达, 这为lncRNA表达调控机制的研究提供了一些线索。另外, HULC也是一种具有“海绵”作用的lncRNA, 它能够结合并抑制miR-372的活性, 再进一步影响肝癌的发生。与前面提及的Gas5的“海绵”作用不同的是, HULC的“海绵”作用是通过lncRNA-miRNA相互作用实现的, 而Gas5的“海绵”作用则是通过lncRNA-蛋白质相互作用实现的<sup>[11]</sup>。

*HOTAIR*基因位于同源异形盒基因(homeobox, *HOX*)位点内, 它是一种典型的反义lncRNA(图1), 表达自*HOX*基因的反义链。已有研究证实, *HOTAIR*在原发性乳腺癌与转移性乳腺癌中的表达水平有明显的差异, 因此可以作为预测转移性乳腺癌的良好标志物<sup>[19]</sup>。它首先诱导PRC2的转移目标形成一种类似于胚胎成纤维细胞的入住模式, 然后导致H3组蛋白的第27位赖氨酸(histone H3 lysine K27, H3K27)甲基化, 再通过促进一系列靶蛋白, 如转录因子同源盒蛋白D10(homeobox D10, *HOXD10*)、孕酮受体1(progesterone receptor 1, *PRG1*)、细胞黏附分子原钙黏素(protocadherin, *PCDH*)和肿瘤血管生成相关分子肝配蛋白受体(ephin receptor)等的表达, 最终增强了乳腺癌的浸润和转移能力<sup>[20]</sup>。

最近, 国内学者在对MALAT-1的研究中发现, 最初认为与非小细胞肺癌转移有关的这种lncRNA, 也与结肠癌的转移相关<sup>[21]</sup>。另外, 类固醇受体RNA激活因子转录本(steroid receptor RNA activator, *SRA*)可能参与了性激素的致癌作用, 有人通过siRNA降低*SRA*的表达, 从而减少了细胞的侵袭能力<sup>[22]</sup>; 该研究还发现, *SRA*可以与一些基因共同作用参与到细胞的浸润与转移过程中<sup>[22]</sup>。由此可见, 随着对lncRNA功能研究的深入, 将有更多的与肿瘤转移相关的lncRNA被发现, 这也必将为肿瘤的诊治提供新的线索。

### 2.4 lncRNA与肿瘤细胞的表现遗传调控

迄今为止, 已有一些lncRNA的功能被详细地揭示出来, 其中不少体现在表现遗传调控方面<sup>[23]</sup>。前述内容曾提到, lncRNA能够介导染色质重构和组蛋白修饰。这不仅是lncRNA调节其附近蛋白质编码

基因表观遗传状况的重要方式,也是lncRNA调控其靶基因表达的重要方式之一<sup>[24]</sup>。SRA是第一个被发现的具有独立的表观遗传调控功能的lncRNA,它通过调节核受体的活性来调控基因的表达<sup>[22]</sup>。

基因印迹是lncRNA调控基因表达的基本表观遗传调控方式之一。基因印迹是指来自父方和母方的等位基因在通过精子和卵子传递给子代时发生了修饰,从而使带有亲代印记的等位基因具有不同的表达特性。与基因印记相关的lncRNA,如H19和普拉德-威利综合征印记(imprinted in Prader-Willi syndrome, IPW)等已有报道<sup>[25]</sup>。值得一提的是, H19不仅是第一个被发现的作为印迹基因的非编码转录本产物,而且早在1993年就被发现与人类癌症相关<sup>[26-27]</sup>。在肝癌和膀胱癌的细胞水平和动物水平实验中, Matouk等<sup>[26]</sup>发现, H19具有促进癌细胞生长、增加缺氧耐受和促进血管生成等作用。他们还鉴定出血管生成素(angiotensin)和成纤维细胞生长因子-18(fibroblast growth factor-18, FGF-18)均为其下游靶点<sup>[26]</sup>。

组蛋白修饰也是表观遗传调控的重要方式之一<sup>[28]</sup>。研究发现, lncRNA也可通过组蛋白修饰影响肿瘤的发生,如防御素10(gallinacin 10, GAL10)<sup>[29]</sup>和凝集蛋白11(flocculin 11p, FLO11)的反义RNA<sup>[30]</sup>、Q亚家族压力控制型钾离子通道的膜1反义转录本1(potassium voltage-gated channel, subfamily Q, member 1 opposite strand transcript 1, Kcnq1ot1)<sup>[31]</sup>等均能以不同方式影响组蛋白修饰。同源异形盒基因转录的反义RNA(hox transcript antisense RNA, HOTAIR)能够招募PRC2到特定的靶基因位点,导致H3K27甲基化,从而以表观遗传方式沉默与抑制乳腺癌转移相关基因的表达<sup>[20,32]</sup>。上述涉及的ANRIL除了能对抗细胞凋亡外<sup>[14]</sup>,还可以表观遗传沉默方式调控肿瘤抑制基因*p15*的表达,从而促进肿瘤的发生<sup>[33]</sup>。

与其他非编码RNA(如miRNA、piRNA)一样<sup>[34-35]</sup>, lncRNA不仅可以通过表观遗传方式调控其他基因的表达,其本身的表达也受到表观遗传的调控。DNA甲基化酶(DNA methyltransferase, DNMT)造成的启动子区高甲基化是基因失活或低表达的原因之一<sup>[34]</sup>。Braconi等<sup>[36]</sup>发现,具有抑癌活性的母本印迹表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)在肝癌细胞中表达水平较低的主要原因是该类细胞中DNMT 1和DNMT 3b的表达水平较高。由于

DNMT 1和DNMT 3b的高表达使*MEG3*基因启动子区高度甲基化造成了*MEG3*的低表达,从而促进了肝癌细胞增殖和对抗细胞凋亡。事实上,肝癌细胞中DNMT 1和DNMT 3b的表达受miR-29的调控,因为DNMT 1和DNMT 3b均为miR-29的靶蛋白;而在肝癌细胞中miR-29是低表达的,所以这两种DNMT均表达上调<sup>[36]</sup>。这说明, lncRNA不仅可以是其它小RNA的前体<sup>[4]</sup>,还可以被miRNA所调控从而影响肿瘤的发生。更为有趣的是,有研究发现lncRNA能从正义和反义两个方向通过表观遗传方式调控rRNA基因的表达<sup>[37]</sup>。这些现象充分说明了lncRNA作用方式的多样性和广泛性(图1)<sup>[4]</sup>。

一些基因组学研究表明,许多蛋白质编码基因与其邻近lncRNA的表达之间存在相互调节关系,由于这种调节不涉及到蛋白质编码基因本身序列的变化,因而从广义上说,这种关系可以理解为lncRNA参与了该蛋白质编码基因表达的表观遗传调控<sup>[38]</sup>。因此,有学者指出,如能充分揭示lncRNA与蛋白质表达之间的表观遗传调控机制,将有可能为治疗肿瘤等疾病提供新思路<sup>[39]</sup>。

### 3 lncRNA在肿瘤诊治中的意义

#### 3.1 lncRNA作为分子标志物及其潜在的诊断价值

lncRNA与肿瘤的发生有密切的关系,所以在肿瘤细胞中表达异常的lncRNA有希望作为肿瘤标志物用于肿瘤的诊断。特别是在某些肿瘤发生的早期, lncRNA可通过介导转录水平的基因沉默(transcriptional gene silencing, TGS)途径调控癌相关蛋白的表达<sup>[40]</sup>。此时, lncRNA的早期诊断价值更大,因为这时肿瘤组织较小,在影像学上难以分辨。目前在早期诊断方面研究得比较多的lncRNA是前列腺癌抗原3(prostate cancer antigen 3, PCA3)。它是一种前列腺特异性的lncRNA,在前列腺癌中表达异常升高,比目前临床上已经广泛使用的前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)具有更高的特异性和灵敏度。PCA3作为一种潜在的肿瘤标志物,不仅能够前列腺癌早期起到诊断作用,还能够区分良性前列腺肥大和前列腺癌<sup>[41]</sup>。我国学者发现, PCA3的另一优点是它早期出现在前列腺癌患者的尿液中,这为诊断的取材带来了极大的便利<sup>[42]</sup>。另外,一种被认为是前列腺细胞癌变过程中的新标志物——前列腺癌非编码RNA1(prostate cancer non-coding RNA

1, PRNCR1)也于最近由日本学者发现<sup>[43]</sup>。

最初在非小细胞肺癌中发现的MALAT-1, 后来又被发现在肝癌、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌和前列腺癌等癌组织中高表达<sup>[44]</sup>, 说明MALAT-1作为肿瘤标志物具有广谱性。Lai等<sup>[45]</sup>的进一步研究结果显示, MALAT-1作为肿瘤发展过程中的重要一员, 具有成为预测肝移植后肝癌复发新型标志物的潜在价值。一项针对肝癌患者的随访结果说明, MALAT-1可以作为一个独立的进展因素用于预测肝癌复发; 高表达MALAT-1的肝癌患者比低表达者更容易发生肝癌复发和肝移植后复发<sup>[44]</sup>。因此, 术前检测、术后监测肝癌患者MALAT-1的水平对于选择治疗方案和判断治疗效果具有较大的参考价值。

HOTAIR被认为是乳腺癌诊断和预后判断的一个重要标志物<sup>[25]</sup>。HOTAIR高表达的乳腺癌患者组的无转移生存率和总生存率均明显低于低表达组; 多因素分析结果进一步说明它是乳腺癌转移和预后差的独立危险因素<sup>[25]</sup>。另外, HULC是第一个在肝细胞癌中发现的高度特异性上调的非编码RNA, 而且可以出现在患者的血液中并用常规的RT-PCR技术即可方便地检测到, 因而是一种非常有潜力的新型肝癌特异性标志物<sup>[46]</sup>。Sioss等<sup>[47]</sup>探讨了使用PCA3作为标志物用于分析前列腺癌患者循环癌细胞的可行性。血液是最常见的临床检验材料, 采集外周血也是创伤性和痛苦极小、易于被人们接受的取材方法。肿瘤细胞的许多变化(如基因突变、DNA甲基化、微卫星改变、线粒体DNA突变、肿瘤相关mRNA和miRNA突变等)均可在病人血液中出现。然而, 相对于其它生物大分子而言, 绝大多数RNA, 特别是长链RNA非常不稳定, 极易被降解。因此, 关于血液中细胞外的长链RNA是否可以用作肿瘤的标记分子, 目前还有一些争论, 值得我们进一步探讨。

### 3.2 lncRNA在肿瘤治疗上的应用前景

对lncRNA的作用机制深入研究可以更好地了解其在肿瘤发生、发展过程中的作用, 为临床上肿瘤的靶向治疗提供新的靶点和方向。有研究指出, siRNA下调MALAT-1的表达水平后能抑制肿瘤转移相关蛋白的表达, 抑制肝癌细胞转移和侵袭, 并诱导细胞凋亡<sup>[45]</sup>。这些特性使MALAT-1能够成为肝移植患者肝癌复发预防和治疗的潜在靶点。同时, 由于MALAT-1在肿瘤组织中的表达谱比较广<sup>[44]</sup>, 这为针对MALAT-1的肿瘤靶向治疗提供了更为广阔的空间。

有研究指出, 降低细胞内HOTAIR的表达水平能够抑制乳腺癌细胞(特别是PRC2过度活跃的癌细胞)的侵袭能力<sup>[25]</sup>。这也使HOTAIR能够成为治疗乳腺癌的潜在靶点。另外, 我国学者报道, 一种最先从神经母细胞瘤中发现的lncRNA——侵袭性神经母细胞瘤表达的非编码RNA(non-coding RNA expressed in aggressive neuroblastoma, ncRNA)不仅与膀胱癌的转移有密切关系, 而且下调其表达可通过诱导细胞凋亡来增加癌细胞对化疗药物的敏感性<sup>[48]</sup>。最近有学者指出, 在肿瘤细胞发生表观遗传调控差错时, 利用lncRNA来纠正这种差错便有可能将肿瘤细胞扼杀在摇篮里, 从而达到早期治疗肿瘤的目的<sup>[49]</sup>。

总之, 与研究较为成熟的miRNA相似, lncRNA不仅有可能作为标志物用于肿瘤的诊断, 还有可能作为肿瘤治疗的靶点。

## 4 小结与展望

lncRNA在基因的表达调控中扮演了重要角色, 在肿瘤发生、发展中起着重要的作用。lncRNA可以影响细胞凋亡、信号通路和肿瘤转移及浸润等方面, 为临床早期诊断和预后判断提供了一类新的标志物, 也为肿瘤的治疗提供了一种新的思路。Khachane和Harrison<sup>[50]</sup>通过详细分析人类全长cDNA数据库, 发现肿瘤相关lncRNA的基因比例(18%)是肿瘤相关蛋白质基因比例(9%)的二倍。因此, 他们指出, 肿瘤相关的基因更有可能表达出lncRNA。事实上, lncRNA与肿瘤的关系也逐步清晰<sup>[51-53]</sup>, 也有越来越多的lncRNA(如BC200<sup>[54]</sup>、BCMS<sup>[55]</sup>、NAMA<sup>[56]</sup>、PCGEM1<sup>[57]</sup>、UCA1<sup>[58]</sup>、E2F4反义转录本<sup>[59]</sup>、LOC285194<sup>[60]</sup>和PTENP1<sup>[61]</sup>等)先后被发现(表1)。但是, 目前关于lncRNA的研究仍处于初始阶段, 面临的困难还比较多, 如缺乏高质量的数据库、研究手段相对较少、绝大多数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加以克服, 以便深入揭示lncRNA在肿瘤发生、发展中的分子机制, 为提高肿瘤诊治水平做出贡献。

## 参考文献 (References)

- 1 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12(12): 861-74.
- 2 Bu D, Yu K, Sun S, Xie C, Skogerboe G, Miao R, et al. NON-CODE v3.0: Integrative annotation of long noncoding RNAs.



- Nucleic Acids Res 2012; 40(D1): D210-5.
- 3 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136(4): 629-41.
  - 4 余良河, 李楠, 程树群. 长链非编码RNA的功能及其研究. *中国细胞生物学学报*(Yu Lianghe, Li Nan, Cheng Shuqun. The progress on long non-coding RNA function. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2010; 32(3): 350-6.
  - 5 DeBaun MR, Niemitz EL, McNeil DE, Brandenburg SA, Lee MP, Feinberg AP. Epigenetic alterations of H19 and LIT1 distinguish patients with Beckwith-Wiedemann syndrome with cancer and birth defects. *Am J Hum Genet* 2002; 70(3): 604-11.
  - 6 Koshimizu TA, Fujiwara Y, Sakai N, Shibata K, Tsuchiya H. Oxytocin stimulates expression of a noncoding RNA tumor marker in a human neuroblastoma cell line. *Life Sci* 2010; 86(11/12): 455-60.
  - 7 Tano K, Mizuno R, Okada T, Rakwal R, Shibata J, Masuo Y, *et al.* MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes. *FEBS Lett* 2010; 584(22): 4575-80.
  - 8 Scaruffi P. The transcribed-ultraconserved regions: A novel class of long noncoding RNAs involved in cancer susceptibility. *ScientificWorldJournal* 2011; 11: 340-52.
  - 9 Silva JM, Boczek NJ, Berres MW, Ma X, Smith DI. LSINCT5 is over expressed in breast and ovarian cancer and affects cellular proliferation. *RNA Biol* 2011; 8(3): 496-505.
  - 10 Nandy C, Mrazek J, Stoiber H, Grasser FA, Huttenhofer A, Polacek N. Epstein-barr virus-induced expression of a novel human vault RNA. *J Mol Biol* 2009; 388(4): 776-84.
  - 11 Kino T, Hurt DE, Ichijo T, Nader N, Chrousos GP. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci Signal* 2010; 3(107): ra8.
  - 12 Wang X, Arai S, Song X, Reichart D, Du K, Pascual G, *et al.* Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins *in cis* to inhibit transcription. *Nature* 2008; 454(7200): 126-30.
  - 13 Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, *et al.* A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell* 2010; 142(3): 409-19.
  - 14 Aguilo F, Zhou MM, Walsh MJ. Long noncoding RNA, polycomb, and the ghosts haunting INK4b-ARF-INK4a expression. *Cancer Res* 2011; 71(16): 5365-9.
  - 15 俞秀冲, 宋皓军, 郭俊明. MiRNA影响胃癌转移的机制. *中国生物化学与分子生物学学报*(Yu Xiuchong, Song Haojun, Guo Junming. MicroRNAs involved in metastasis of gastric cancer. *Chin J Biochem Mol Biol*) 2011; 27(10): 907-13.
  - 16 Bullock MD, Sayan AE, Packham GK, Mirnezami AH. MicroRNAs: Critical regulators of epithelial to mesenchymal (EMT) and mesenchymal to epithelial transition (MET) in cancer progression. *Biol Cell* 2012; 104(1): 3-12.
  - 17 Khaitan D, Dinger ME, Mazar J, Crawford J, Smith MA, Mattick JS, *et al.* The melanoma-upregulated long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates apoptosis and invasion. *Cancer Res* 2011; 71(11): 3852-62.
  - 18 Matouk IJ, Abbasi I, Hochberg A, Galun E, Dweik H, Akkawi M. Highly upregulated in liver cancer noncoding RNA is overexpressed in hepatic colorectal metastasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21(6): 688-92.
  - 19 Hung T, Chang HY. Long noncoding RNA in genome regulation: Prospects and mechanisms. *RNA Biol* 2010; 7(5): 582-5.
  - 20 Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464(7291): 1071-6.
  - 21 Xu C, Yang M, Tian J, Wang X, Li Z. MALAT-1: A long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis. *Int J Oncol* 2011; 39(1): 169-75.
  - 22 Lipovich L, Johnson R, Lin CY. MacroRNA underdogs in a microRNA world: Evolutionary, regulatory, and biomedical significance of mammalian long non-protein-coding RNA. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799(9): 597-615.
  - 23 Gibb EA, Enfield KS, Stewart GL, Lonergan KM, Chari R, Ng RT, *et al.* Long non-coding RNAs are expressed in oral mucosa and altered in oral premalignant lesions. *Oral Oncol* 2011; 47(11): 1055-61.
  - 24 Mercer TR, Qureshi IA, Gokhan S, Dinger ME, Li G, Mattick JS, *et al.* Long noncoding RNAs in neuronal-glia fate specification and oligodendrocyte lineage maturation. *BMC Neurosci* 2010; 11: 14.
  - 25 Costa FF. Non-coding RNAs: Meet the masters. *Bioessays* 2010; 32(7): 599-608.
  - 26 Matouk IJ, DeGroot N, Mezan S, Ayesb S, Abu-lail R, Hochberg A, *et al.* The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth. *PLoS One* 2007; 2(9): e845.
  - 27 Rainier S, Johnson LA, Dobry CJ, Ping AJ, Grundy PE, Feinberg AP. Relaxation of imprinted genes in human cancer. *Nature* 1993; 362(6422): 747-9.
  - 28 楼文珠, 孙雪燕, 李龙珠, 宋梦婉, 陶晶, 郭俊明. 组蛋白脱乙酰酶抑制剂的抗癌作用. *中国细胞生物学学报*(Lou Wenzhu, Sun Xueyan, Li Longzhu, Song Mengwan, Tao Jing, Guo Junming. Anticancer effects of histone deacetylase inhibitors. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2011; 33(9): 1045-52.
  - 29 Pinskaya M, Gourvenec S, Morillon A. H3 lysine 4 di- and trimethylation deposited by cryptic transcription attenuates promoter activation. *EMBO J* 2009; 28(12): 1697-707.
  - 30 Bumgarner SL, Dowell RD, Grisafi P, Gifford DK, Fink GR. Toggle involving cis-interfering noncoding RNAs controls variegated gene expression in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(43): 18321-6.
  - 31 Redrup L, Branco MR, Perdeaux ER, Krueger C, Lewis A, Santos F, *et al.* The long noncoding RNA Kcnq1ot1 organises a lineage-specific nuclear domain for epigenetic gene silencing. *Development* 2009; 136(4): 525-30.
  - 32 Wu SC, Kallin EM, Zhang Y. Role of H3K27 methylation in the regulation of lncRNA expression. *Cell Res* 2010; 20(10): 1109-16.
  - 33 Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Mol Cancer* 2011; 10: 38.
  - 34 郭俊明, 肖丙秀, 钟久昌. 肿瘤相关微小RNA基因表达的表观遗传调控机制. *中国细胞生物学学报*(Guo Junming, Xiao Bingxiu, Zhong Jiuchang. Control of tumor-related-microRNA gene expression by epigenetic mechanisms. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2010; 32(2): 321-5.
  - 35 成佳, 肖丙秀, 周辉, 郭俊明. 新型非编码小RNA——piRNA的生物学功能研究进展. *中国细胞生物学学报*(Cheng Jia, Xiao Bingxiu, Zhou Hui, Guo Junming. The research progress of biological function of piRNA, the new found non-coding small RNA. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2010; 32(3): 465-70.

- 36 Braconi C, Kogure T, Valeri N, Huang N, Nuovo G, Costinean S, *et al.* microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer. *Oncogene* 2011; 30(47): 4750-6.
- 37 Bierhoff H, Schmitz K, Maass F, Ye J, Grummt I. Noncoding transcripts in sense and antisense orientation regulate the epigenetic state of ribosomal RNA genes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2010; 75: 357-64.
- 38 Orom UA, Shiekhattar R. Long non-coding RNAs and enhancers. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21(2): 194-8.
- 39 Caley DP, Pink RC, Trujillano D, Carter DR. Long noncoding RNAs, chromatin, and development. *ScientificWorldJournal* 2010; 10: 90-102.
- 40 Malecova B, Morris KV. Transcriptional gene silencing through epigenetic changes mediated by non-coding RNAs. *Curr Opin Mol Ther* 2010; 12(2): 214-22.
- 41 Klecka J, Holubec L, Pesta M, Topolcan O, Hora M, Eret V, *et al.* Differential display code 3 (DD3/PCA3) in prostate cancer diagnosis. *Anticancer Res* 2010; 30(2): 665-70.
- 42 Shen M, Chen W, Yu K, Chen Z, Zhou W, Lin X, *et al.* The diagnostic value of PCA3 gene-based analysis of urine sediments after digital rectal examination for prostate cancer in a Chinese population. *Exp Mol Pathol* 2011; 90(1): 97-100.
- 43 Chung S, Nakagawa H, Uemura M, Piao L, Ashikawa K, Hosono N, *et al.* Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility. *Cancer Sci* 2011; 102(1): 245-52.
- 44 Lin R, Maeda S, Liu C, Karin M, Edgington TS. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogene* 2007; 26(6): 851-8.
- 45 Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, *et al.* Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol* 2011; doi: 10.1007/s12032-011-0004-z.
- 46 Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, Moustafa T, Stradner M, Strohmaier HM, *et al.* Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as non-coding RNA. *Gastroenterology* 2007; 132(1): 330-42.
- 47 Sioos JA, Bhiladvala R, Pan W, Li M, Patrick S, Xin P, *et al.* Nanoresonator chip-based RNA sensor strategy for detection of circulating tumor cells: response using PCA3 as a prostate cancer marker. *Nanomedicine* 2011; doi: 10.1016/j.nano.2011.11.009.
- 48 Zhu Y, Yu M, Li Z, Kong C, Bi J, Li J, *et al.* ncRAN, a newly identified long noncoding RNA, enhances human bladder tumor growth, invasion, and survival. *Urology* 2011; 77(2): 510.e1-5.
- 49 Moskaliev EA, Schubert M, Hoheisel JD. RNA-directed epigenomic reprogramming-an emerging principle of a more targeted cancer therapy? *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51(2): 105-10.
- 50 Khachane AN, Harrison PM. Mining mammalian transcript data for functional long non-coding RNAs. *PLoS One* 2010; 5(4): e10316.
- 51 Pasmant E, Sabbagh A, Masliah-Planchon J, Ortonne N, Laurendeau I, Melin L, *et al.* Role of noncoding RNA ANRIL in genesis of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(22): 1713-22.
- 52 Hubertus J, Lacher M, Rottenkolber M, Muller-Hocker J, Berger M, Stehr M, *et al.* Altered expression of imprinted genes in Wilms tumors. *Oncol Rep* 2011; 25(3): 817-23.
- 53 Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, *et al.* Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res* 2011; 71(20): 6320-6.
- 54 Perez DS, Hoage TR, Pritchett JR, Ducharme-Smith AL, Halling ML, Ganapathiraju SC, *et al.* Long, abundantly expressed non-coding transcripts are altered in cancer. *Hum Mol Genet* 2008; 17(5): 642-55.
- 55 Stevens-Kroef M, Simons A, Gorissen H, Feuth T, Weghuis DO, Buijs A, *et al.* Identification of chromosomal abnormalities relevant to prognosis in chronic lymphocytic leukemia using multiplex ligation-dependent probe amplification. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 195(2): 97-104.
- 56 Yoon H, He H, Nagy R, Davuluri R, Suster S, Schoenberg D, *et al.* Identification of a novel noncoding RNA gene, NAMA, that is downregulated in papillary thyroid carcinoma with BRAF mutation and associated with growth arrest. *Int J Cancer* 2007; 121(4): 767-75.
- 57 Ifere GO, Ananaba GA. Prostate cancer gene expression marker 1 (PCGEM1): A patented prostate-specific non-coding gene and regulator of prostate cancer progression. *Recent Pat DNA Gene Seq* 2009; 3(3): 151-63.
- 58 Wang F, Li X, Xie X, Zhao L, Chen W. UCA1, a non-protein-coding RNA up-regulated in bladder carcinoma and embryo, influencing cell growth and promoting invasion. *FEBS Lett* 2008; 582(13): 1919-27.
- 59 Yochum GS, Cleland R, McWeeney S, Goodman RH. An antisense transcript induced by Wnt/beta-catenin signaling decreases E2F4. *J Biol Chem* 2007; 282(2): 871-8.
- 60 Pasic I, Shlien A, Durbin AD, Stavropoulos DJ, Baskin B, Ray PN, *et al.* Recurrent focal copy-number changes and loss of heterozygosity implicate two noncoding RNAs and one tumor suppressor gene at chromosome 3q13.31 in osteosarcoma. *Cancer Res* 2010; 70(1): 160-71.
- 61 Poliseno L, Salmena L, Zhang J, Carver B, Haveman WJ, Pandolfi PP. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature* 2010; 465(7301): 1033-8.



## Associations between Long Non-coding RNAs and Tumors, and Their Clinical Values

Song Haojun, Yu Xiuchong, Xia Tian, Guo Junming\*, Xiao Bingxiu\*

(*Department of Biochemistry, Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China*)

**Abstract** Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of non-coding RNAs more than 200 nucleotides in length, which have the functions of gene expression regulations. Recent studies showed that lncRNAs are emerging as new players in the cancer paradigm demonstrating potential roles in both oncogenic and tumor suppressive pathways. They take part in regulations of apoptosis, tumor invasion and metastasis. Besides, they affect tumor cell growth through epigenetic regulations. As the possible novel tumor markers and targets for the treatments of cancers, lncRNAs show a good prospect for the clinical applications in the diagnosis and treatments of several types of cancers.

**Key words** long non-coding RNAs; tumor; gene expression regulation; tumor marker

---

Received: February 1, 2012 Accepted: April 6, 2012

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81171660), the Scientific Innovation Project for the Graduate Student in Zhejiang Province (No.YK2011046), the Scientific Innovation Team Project of Ningbo (No.2011B82014) and the Project of Key Disciplines in Ningbo (No.XKL11D2127)

\*Corresponding author. Tel: 86-574-87600758, Fax: 86-574-87608638, E-mail: guojunming@nbu.edu.cn; Tel: 86-574-87609605, Fax: 86-574-87608638, E-mail: xiaobingxiu@nbu.edu.cn