

lncRNA SNHG15 在恶性肿瘤中的表达及其作用机制

李莹莹 黄俊星

南通大学医学院附属泰州市人民医院肿瘤科 225300

通信作者:黄俊星,Email: hjxtz@163.com

【摘要】 小核仁 RNA 宿主基因 15 (SNHG15) 是长非编码 RNA (lncRNA) 的一种, 定位于 7 号染色体。近年来有研究指出 lncRNA SNHG15 在多种恶性肿瘤如胶质瘤、甲状腺癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、肾癌、骨肉瘤中过表达, 其可通过不同信号通路促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移, 并导致肿瘤患者预后不良。

【关键词】 RNA, 长链非编码; 肿瘤; 小核仁 RNA 宿主基因 15

基金项目: 江苏省医学创新团队项目 (CXTDA2017042)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.06.006

Expression and mechanisms of long non-coding RNAs SNHG15 in cancers

Li Yingying, Huang Junxing

Department of Oncology, Taizhou People's Hospital Affiliated to Medical College of Nantong University, Taizhou 225300, China

Corresponding author: Huang Junxing, Email: hjxtz@163.com

【Abstract】 As a kind of long non-coding RNAs (lncRNAs), small nucleolar RNA host gene 15 (SNHG15) is located on chromosome 7. In recent years, studies have shown that lncRNA SNHG15 is over expressed in various types of cancers such as glioma, thyroid cancer, breast cancer, lung cancer, gastric cancer, colorectal cancer, liver cancer, renal carcinoma, pancreatic cancer, osteosarcoma, and it can promote the proliferation, invasion, metastasis of malignant tumors and lead to poor prognosis of tumor patients through different signal pathways.

【Key words】 RNA, long noncoding; Neoplasms; Small nucleolar RNA host gene 15

Fund program: Medical Innovation Team Project of Jiangsu Province of China (CXTDA2017042)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.06.006

癌症的发病率及病死率已在世界范围内呈现持续升高的趋势, 据美国国家卫生统计中心收集的 2017 年数据, 美国新增癌症患者 160 万例, 癌症相关的死亡人数达到 60 万例^[1]。长非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一系列长度跨越 200 nt、编码能力有限的核苷酸片段。研究表明 lncRNA 可通过表观遗传、转录及转录后水平调控基因表达, 在多种生物学过程中发挥重要作用^[2]。小核仁 RNA 宿主基因 15 (small nucleolar RNA host gene 15, SNHG15) 位于染色体 7p13, 包含 837 bp 转录本, 其在多种恶性肿瘤中的表达上调, 并能通过多种信号通路来调节与肿瘤相关的增殖、侵袭、预后等生物学行为。现就近年来 lncRNA SNHG15 在恶性肿瘤中的表达及作用机制作一综述。

1 胶质瘤

胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤, 可通过研究抑癌基因的调控因子筛选出抗血管生成的靶向化疗药物^[3]。血管再生对肿瘤的血供至关重要。在胶质瘤的微环境中, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 能诱导血管再生。细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle 42, Cdc42) 是肿瘤细胞转移所需的关键蛋白^[4]。

Ma 等^[5] 研究发现 SNHG15、VEGFA 和 Cdc42 在胶质瘤细胞中的表达显著上调, 而微小 RNA-153 (microRNA-153, miR-153) 的表达下调。敲低 SNHG15 的表达可抑制胶质瘤血管内皮细胞的增殖、迁移及管腔形成, 而敲低 miR-153 的表达则得到相反的实验结果。生物信息学分析结果显示, SNHG15 可能与 miR-153 的结合位点有关, 而 miR-153 可能与 VEGFA 和 Cdc42 的 3' 非编码区的结合位点有关。

Western blotting 实验显示敲低 SNHG15 基因能使 VEGFA 和 Cdc42 表达下调,敲低 miR-153 基因能使 VEGFA 和 Cdc42 表达上调。进一步体外实验结果显示,SNHG15 能结合并负性调控 miR-153,miR-153 能结合并负性调控 VEGFA 和 Cdc42。敲低 SNHG15 能使 VEGFA 和 Cdc42 的表达下调,从而抑制胶质瘤的血管再生,这一作用机制是通过上调 miR-153 的表达来实现的。

2 甲状腺癌

甲状腺癌是常见的内分泌肿瘤之一,其发生率在世界范围内呈持续升高的趋势^[6]。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌最常见、侵袭性较高的病理类型,大部分 PTC 患者预后良好,但少数患者会出现复发或远处转移^[7]。Wu 等^[8]应用 RT-PCR 检测 92 例 PTC 组织及癌旁正常组织发现,SNHG15 在癌组织的表达明显高于匹配的癌旁正常组织,SNHG15 在 PTC 组织中的过表达与患者性别、肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移以及总生存率相关。采用小干扰 RNA 技术敲低 SNHG15 的表达,可显著抑制 PTC 细胞增殖、迁移及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程,同时促进肿瘤细胞凋亡。RNA 结合蛋白免疫沉淀实验、荧光素酶报告实验显示 SNHG15 可作为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 海绵化 miR-200A-3p 来上调 YAP1 的表达,通过 miR-200A-3p/YAP1/Hippo 途径促进 PTC 进展,可作为早期诊断和预后的评估指标。

甲状腺未分化癌在甲状腺癌的占比中不足 2%,与分化良好的甲状腺癌相比更具侵袭性^[9]。帅勇锋等^[10]在甲状腺未分化癌细胞株中发现沉默 SNHG15 基因表达可抑制肿瘤细胞增殖、诱导其凋亡,其机制可能与 caspase-3 及 Bax 蛋白表达上调、Bcl-2 蛋白表达下调有关,具体的作用机制目前尚不清楚。

3 乳腺癌

乳腺癌作为女性最常见的恶性肿瘤之一,是中国发病率排行第六的恶性肿瘤,也是在女性发病率中排行第一的恶性肿瘤^[11]。Kong 和 Qiu^[12]研究发现 SNHG15 在乳腺癌组织中的表达高于匹配的癌旁正常组织,乳腺癌组织的临床分期、肿瘤大小和淋巴结转移与 SNHG15 的表达水平呈正相关。此研究应用 Kaplan-Meier 分析显示 SNHG15 高表达的患者生存期更短。体内和体外实验均显示,SNHG15 作为一种 ceRNA,可负性调控 miR-211-3p 的表达,促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移并抑制其凋亡。在某种程度上,SNHG15/miR-211-3p 有极大的可能作为乳腺癌

潜在的治疗靶点。

4 肺癌

肺癌是目前世界上最常见的恶性肿瘤之一,严重威胁着人类的健康和生命。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是临床上最常见的病理类型。

Dong 等^[13]研究证实 SNHG15 在 NSCLC 中的表达水平明显高于癌旁正常组织,其表达与肿瘤大小、TNM 分期、淋巴结转移及预后密切相关。敲低 SNHG15 的表达可激活线粒体凋亡途径、促进细胞凋亡、抑制细胞增殖。Western blotting 实验显示在 NSCLC 细胞株中敲低 SNHG15 的表达,可使上皮钙黏着蛋白表达显著上调,而神经钙黏着蛋白、波形蛋白以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9 的表达下调。EMT 是上皮源性恶性肿瘤侵袭和转移的关键步骤之一,该过程包括上皮细胞标志物(上皮钙黏着蛋白)表达的下调,间质细胞标志物(神经钙黏着蛋白和波形蛋白)表达上调。而 MMP 在生物学的各个方面如细胞增殖、分化、转移、细胞外基质重构、血管形成等方面都起重要的作用。敲低 SNHG15 基因的表达能抑制 EMT 进程和 MMP 在细胞中的表达,从而抑制 NSCLC 细胞株中肿瘤细胞的转移。Jin 等^[14]的研究同样也显示 SNHG15 在 NSCLC 的表达上调,且 SNHG15 可以作为 miR-486 的海绵分子,通过正向调控 CDK14 的表达来促进 NSCLC 细胞的增殖和迁移。Cui 等^[15]报道 SNHG15 可作为 ceRNA,负性调控 miR-211-3p 的表达,促进肺癌细胞的增殖、侵袭和迁移。

5 胃癌

尽管胃癌的发病率有所下降,但其仍然是第四大常见的恶性肿瘤,是仅次于肺癌和肝癌的第三大癌症相关死亡原因^[16]。

Chen 等^[17]通过微阵列分析筛选发现,SNHG15 在胃癌和癌旁正常胃黏膜中的表达差异具有统计学意义。肿瘤浸润深度越深、淋巴结转移区域越多、TNM 分期越高,SNHG15 的表达越高。与低 SNHG15 表达组相比,高 SNHG15 表达组的患者有较高的复发率和更短的总生存期(overall survival, OS)。Cox 回归分析显示 SNHG15 的表达是胃癌患者无瘤生存期(disease-free survival, DFS) ($HR = 2.399, 95\% CI$ 为 $1.377 \sim 4.177, P = 0.002$) 和 OS ($HR = 2.928, 95\% CI$ 为 $1.304 \sim 6.575, P = 0.009$) 的独立预后指标。细胞黏附分子如上皮钙黏着蛋白、神经钙黏着蛋白、整合素、波形蛋白以及 MMP-2、MMP-9 均与肿瘤侵袭、迁移相关,应用 RT-PCR 技术检测上述细胞黏附分子在胃癌细胞株中的表达水平,结果显示 MMP-2、MMP-9

表达最显著。当 SNHG15 被过表达时, MMP-2、MMP-9 mRNA 的表达升高, 当敲低 SNHG15 表达时, MMP-2、MMP-9 mRNA 的表达降低。Western blotting 实验得到的结论与 RT-PCR 实验结果相符。这表明 MMP-2 和 MMP-9 在 mRNA 和蛋白水平上均受 SNHG15 的正向调控。SNHG15 可能通过上调 MMP-2 和 MMP-9 的表达促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

6 结直肠癌

Slug 是 EMT 进程的关键蛋白, 对推进肿瘤细胞的侵袭和转移至关重要^[18]。但因为 Slug 半衰期短, 不稳定, 其生物学功能也相应降低。在结肠癌中, SNHG15 可通过与 Slug 锌指结构域的相互作用阻止 Slug 的泛素化和降解, 维持肿瘤细胞中 Slug 的稳定性, 进而促进肿瘤进展^[19]。

肝脏是结直肠癌远处转移最常见的器官, 即使在接受肝转移切除术后, 50% 以上的患者仍会出现远处转移和复发^[20]。因此, 迫切需要新的方法来检测早期结直肠癌肝转移或预测结直肠癌发生肝转移的风险。Huang 等^[21] 研究显示, 与大肠癌原发灶及癌旁正常黏膜相比, 4 种 lncRNA (SNHG15、SNHG3、PVT1 和 HOTAIRM1) 在肝转移组织中表达上调, 且 SNHG15 是其中表达上调最显著的基因, 可作为判断结直肠癌肝转移患者生存情况的独立预后指标, 其内在的调控机制尚不清楚。

7 肝癌

原发性肝癌是全球第六大常见的癌症, 也是第二大最常见的癌症死亡原因^[22]。手术切除、肝移植、射频消融、血管介入治疗以及靶向治疗是目前肝癌治疗的主要手段, 但全球肝癌的发病率仍在不断上升^[23]。

Zhang 等^[24] 研究发现 SNHG15 在肝细胞癌组织和细胞株中过表达。肿瘤细胞分化程度越差、TNM 分期越高、血管侵袭程度越重, SNHG15 的表达也越高。提示 SNHG15 可能对肝细胞癌具有致癌作用, 为肝细胞癌的诊断和治疗方向提供了新的参考, 具体的作用机制有待进一步研究。

8 胰腺癌

胰腺癌作为消化系统恶性肿瘤, 其不良预后在很大程度上受早期诊断能力不足所制约, 约 53% 的患者在诊断时已出现转移, 5 年的相对生存率仅为 8%^[25-26]。Ma 等^[27] 研究发现 SNHG15 在胰腺癌组织中过表达, 肿瘤病灶小、无淋巴结转移、TNM 分期越早, SNHG15 表达就越低, 进一步机制研究发现 SNHG15 在表观遗传水平可结合 EZH2 的增强子来抑制 P15 和 KLF2 的表达, 从而在胰腺癌细胞株中起到促癌作用。

导管腺癌是胰腺癌的主要病理类型, Guo 等^[28] 研究显示 SNHG15 在胰腺导管腺癌组织中的表达较癌旁正常组织高, Cox 多因素分析显示高表达的 SNHG15 是胰腺导管腺癌患者预后不良的独立因素 ($HR = 3.251, 95\% CI$ 为 $1.177 \sim 6.362, P = 0.004$)。

9 肾癌

肾细胞癌是起源于肾上皮细胞的癌症, 占肾癌的 90%, 是泌尿系统最常见的恶性肿瘤之一^[29]。Du 等^[30] 研究显示 SNHG15 在肾细胞癌组织和细胞株中的表达明显上调, 且 SNHG15 的表达水平与 T 分期、组织学分化程度相关。此外, SNHG15 能通过诱导核转录因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 核易位而正性调控 NF- κB 信号通路, 从而促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移。

10 骨肉瘤

骨肉瘤是一种高度恶性的骨肿瘤, 病死率高, 多见于青少年^[31]。Liu 等^[32] 采用 RT-PCR 技术检测了 SNHG15 在 35 对骨肉瘤组织及匹配的正常组织中的表达, 发现 SNHG15 的表达水平在癌组织中普遍高于癌旁组织, 同时发现 SNHG15 与 miR-141 的表达呈负相关。后期研究发现, 采用小干扰 RNA 技术敲低 SNHG15 的表达可明显抑制细胞增殖、侵袭、迁移和自噬; 敲低 miR-141 的表达可诱导骨肉瘤细胞增殖、侵袭、迁移和自噬。结合生物信息学及荧光素酶实验报告分析显示 SNHG15 可作为 miR-141 的海绵分子, 在骨肉瘤中发挥致癌作用。

11 结语

SNHG15 在不同肿瘤中发挥促癌基因的作用机制不同, 可能与肿瘤的发生涉及多基因、多环节、多通路有关。但不可否认, SNHG15 有很大的潜力作为恶性肿瘤的预后分子及治疗的关键靶点。目前 SNHG15 在不同肿瘤的表达及作用机制仍需进一步的研究和反复论证, 旨在为临床和科研提供一定指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(3): 177-193. DOI: 10.3322/caac.21395.
- [2] Xu LJ, Yu XJ, Wei B, et al. LncRNA SNHG7 promotes the proliferation of esophageal cancer cells and inhibits its apoptosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2653-2661. DOI: 10.26355/eurrev_201805_14961.
- [3] Shankar A, Borin TF, Iskander A, et al. Combination of vatalanib and a 20-HETE synthesis inhibitor results in decreased tumor growth in an animal model of human glioma[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 1205-1219. DOI: 10.2147/OTT.S93790.

- [4] Qadir MI, Parveen A, Ali M. Cdc42: Role in cancer management [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2015, 86(4): 432-439. DOI: 10.1111/cbdd.12556.
- [5] Ma Y, Xue Y, Liu X, et al. SNHG15 affects the growth of glioma microvascular endothelial cells by negatively regulating miR-153 [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 3265-3277. DOI: 10.3892/or.2017.5985.
- [6] Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10061): 2783-2795. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30172-6.
- [7] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
- [8] Wu DM, Wang S, Wen X, et al. LncRNA SNHG15 acts as a ceRNA to regulate YAP1-Hippo signaling pathway by sponging miR-200a-3p in papillary thyroid carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 947. DOI: 10.1038/s41419-018-0975-1.
- [9] Hsu KT, Yu XM, Audhya AW, et al. Novel approaches in anaplastic thyroid cancer therapy [J]. *Oncologist*, 2014, 19(11): 1148-1155. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0182.
- [10] 帅勇锋, 占大钱, 王小军, 等. LncRNA SNHG15 在甲状腺癌细胞中的表达及作用 [J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(11): 1590-1595. DOI: 10.3978/j.issn.1005-6947.2016.11.012.
- [11] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-32. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [12] Kong Q, Qiu M. Long noncoding RNA SNHG15 promotes human breast cancer proliferation, migration and invasion by sponging miR-211-3p [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2): 1594-1600. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.013.
- [13] Dong YZ, Meng XM, Li GS. Long non-coding RNA SNHG15 indicates poor prognosis of non-small cell lung cancer and promotes cell proliferation and invasion [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(9): 2671-2679. DOI: 10.26355/eurrev_201805_14963.
- [14] Jin B, Jin H, Wu HB, et al. Long non-coding RNA SNHG15 promotes CDK14 expression via miR-486 to accelerate non-small cell lung cancer cells progression and metastasis [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 7164-7172. DOI: 10.1002/jcp.26543.
- [15] Cui HX, Zhang MY, Liu K, et al. LncRNA SNHG15 promotes proliferation and migration of lung cancer via targeting microRNA-211-3p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(20): 6838-6844. DOI: 10.26355/eurrev_201810_16152.
- [16] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [17] Chen SX, Yin JF, Lin BC, et al. Upregulated expression of long non-coding RNA SNHG15 promotes cell proliferation and invasion through regulates MMP2/MMP9 in patients with GC [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 6801-6812. DOI: 10.1007/s13277-015-4404-0.
- [18] Yu Y, Li L, Zheng Z, et al. Long non-coding RNA linc00261 suppresses gastric cancer progression via promoting Slug degradation [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(5): 955-967. DOI: 10.1111/jcmm.13035.
- [19] Jiang H, Li T, Qu Y, et al. Long non-coding RNA SNHG15 interacts with and stabilizes transcription factor Slug and promotes colon cancer progression [J]. *Cancer Lett*, 2018, 425: 78-87. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.03.038.
- [20] Chibaudel B, Bonnetain F, Tournigand C, et al. Maintenance treatment in metastatic colorectal cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16): e583-e584. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00448-9.
- [21] Huang L, Lin H, Kang L, et al. Aberrant expression of long non-coding RNA SNHG15 correlates with liver metastasis and poor survival in colorectal cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 7032-7039. DOI: 10.1002/jcp.27456.
- [22] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 835-853. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.041.
- [23] Grandhi MS, Kim AK, Ronneklev-Kelly SM, et al. Hepatocellular carcinoma: from diagnosis to treatment [J]. *Surg Oncol*, 2016, 25(2): 74-85. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.03.002.
- [24] Zhang JH, Wei HW, Yang HG. Long noncoding RNA SNHG15, a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(9): 1720-1724.
- [25] Steeg PS. Targeting metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(4): 201-218. DOI: 10.1038/nrc.2016.25.
- [26] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.
- [27] Ma Z, Huang H, Wang J, et al. Long non-coding RNA SNHG15 inhibits P15 and KLF2 expression to promote pancreatic cancer proliferation through EZH2-mediated H3K27me3 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(48): 84153-84167. DOI: 10.18632/oncotarget.20359.
- [28] Guo XB, Yin HS, Wang JY. Evaluating the diagnostic and prognostic value of long non-coding RNA SNHG15 in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(18): 5892-5898. DOI: 10.26355/eurrev_201809_15917.
- [29] Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17009. DOI: 10.1038/nrdp.2017.9.
- [30] Du Y, Kong C, Zhu Y, et al. Knockdown of SNHG15 suppresses renal cell carcinoma proliferation and EMT by regulating the NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(1): 384-394. DOI: 10.3892/ijo.2018.4395.
- [31] Bishop MW, Janeway KA, Gorlick R. Future directions in the treatment of osteosarcoma [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28(1): 26-33. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000298.
- [32] Liu K, Hou Y, Liu Y, et al. LncRNA SNHG15 contributes to proliferation, invasion and autophagy in osteosarcoma cells by sponging miR-141 [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 46. DOI: 10.1186/s12929-017-0353-9.

(收稿日期:2019-03-05 修回日期:2019-04-19)

(本文编辑:孔春燕)