



[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.12.027

<http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2019.12.027>

Journal of Clinical Surgery, 2019, 27(12):1099-1101

## · 综述与讲座 ·

# 长链非编码 RNA 在胰腺癌转移中的研究进展

刘淞淞 王槐志

**【摘要】** 胰腺癌侵袭程度高,初诊即有局部淋巴结和远处转移。长链非编码 RNA(lncRNA)最初被认为是基因转录组的“噪音”而未受到重视。但随着研究的深入,学者们发现 lncRNA 在人类基因组普遍被转录且起着重要的调控作用,与肿瘤的发生发展及转移密切相关。胰腺癌中有大量的 lncRNA 表达失调,其根据自身的亚细胞定位和结构不同,在胰腺癌转移中参与不同的生物学调控,涉及到上皮-间质转化(EMT),自噬,肿瘤代谢,关键驱动基因等多方面。研究 lncRNA 在肿瘤转移中的作用及其分子机制,有望为胰腺癌提供新的防治策略和新的治疗靶点。

**【关键词】** 胰腺癌; 长链非编码 RNA

**Advances in the study of long non-coding RNA in metastasis of pancreatic cancer** LIU Songsong, WANG Huaiizhi. (Institute of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of The Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**【Abstract】** Pancreatic cancer has a high degree of invasion, and local lymph nodes and distant metastases are diagnosed at the first diagnosis. Long-chain non-coding RNAs (lncRNAs) were originally thought to be the “noise” of the gene transcriptome and were not taken seriously. However, with the deepening of research, scholars have found that lncRNAs are generally transcribed in the human genome and play important regulatory roles, which is closely related to tumor development and metastasis. There are a large number of dysregulated lncRNAs in pancreatic cancer, which play different biological regulation mechanisms in pancreatic cancer metastasis according to their subcellular localization and structure, involving EMT, autophagy, tumor metabolism, and key drive genes and many other aspects. Further research on the relationship between lncRNAs and tumor metastasis may provide new strategies for pancreatic cancer prevention, diagnosis and treatment. This article summarizes the recent advances in the study of lncRNA in pancreatic cancer metastasis.

**【Key words】** pancreatic cancer; non-coding RNAs

胰腺癌起病隐匿,其死亡率位居恶性肿瘤第 4 位,预测到 2030 年将升至第 2 位<sup>[1]</sup>。85% 的病人确诊时已有局部淋巴结或远处脏器转移,这是导致临床疗效极差的主要原因<sup>[2-3]</sup>。探讨胰腺癌侵袭转移过程的相关分子机制,对提高胰腺癌诊治具有重要意义。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度 > 200 bp,不编码任何蛋白质的多聚腺苷酸 RNA,具有组织和疾病特异性<sup>[4]</sup>。近年来发现,lncRNA 在肿瘤的发生发展过程具有重要作用。研究表明,大量 lncRNA 在胰腺癌和其转移灶

中调节失衡<sup>[5]</sup>,lncRNA 可能通过多种途径参与胰腺癌侵袭转移过程。本文对近年来 lncRNA 在胰腺癌转移方面的进展进行综述。

## 一、lncRNA 与驱动基因 KRAS/p53

胰腺癌是一种多基因的恶性肿瘤,其发生发展是多因素、多阶段、多基因共同作用的结果。KRAS 与 p53 是胰腺癌突变频率很高的驱动基因,研究其二者的表达及调控对胰腺癌的进展具有重要意义。最新研究发现,转移相关肺腺癌转录-1(MALAT1)在胰腺导管腺癌组织和转移性胰腺导管腺癌组织中高表达,其表达与病人预后密切相关。敲除 MALAT1 可在体内外抑制细胞增殖,影响肿瘤细胞迁移和侵袭。MALAT1 在胰腺癌中能够调控 KRAS 的表达,在 MAL-

AT1 敲除后,通过抑制 miR-217 的表达可以补救 KRAS 蛋白的表达水平。更重要的是,敲除 MALAT1 并不直接影响细胞内 miR-217 的表达,而是降低了 miR-217 的核质比,这说明 MALAT1 抑制了 miR-217 从细胞核向细胞质的转位,从而发挥生物学功能<sup>[6]</sup>。lncRNA CF129 在胰腺癌中低表达,CF129 通过抑制 FOXC2 转录来控制胰腺细胞的侵袭转移。此外,CF129 还通过与 p53 突变体的结合调控 FOXC2 的转录,其直接与 p53 和 E3 连接酶 MKRN1 结合,这种相互作用导致 p53 蛋白泛素化和降解。HIF-1 $\alpha$ /CF129/p53/FOXC2 轴可能作为胰腺癌潜在生物标志物和治疗的目标<sup>[7]</sup>。TP53TG1 是新近发现的 lncRNA,有研究表明<sup>[8]</sup>,TP53TG1 在胰腺导管腺

癌中高表达,是一种新的肿瘤发育调控因子。TP53TG1 表达水平降低可抑制胰腺癌细胞的增殖、诱导凋亡、减少迁移和侵袭,而 TP53TG1 表达水平升高则相反。TP53TG1 可直接与 miR-96 结合,有效地充当 miR-96 的海绵,从而拮抗 miR-96 的功能,导致对其内源性靶基因 KRAS 的抑制。这项研究提示 TP53TG1 通过作为竞争性内源性 RNA (ceRNA) 与 miR-96 竞争性结合并调控 KRAS 表达,参与胰腺癌的发生发展,影响肿瘤的转移和预后,突出了 lncRNA 与驱动基因的互作在调控胰腺癌进展过程中的重要性。

## 二、lncRNA 与上皮-间质转化(EMT)

EMT 是指在胚胎发育、成体修复或者肿瘤进展过程中,紧密连接的上皮样细胞向间质样细胞转化,并伴有细胞迁移能力增加、黏附性降低等。EMT 使胰腺癌转变成更具运动能力的间质表型,有利于发生向四周的浸润和远处转移<sup>[9]</sup>。最早研究发现,lncRNA H19 可通过解除小 RNA let7 对靶基因高迁移率族蛋白 A2 (HMGA2) 的抑制,从而调控其介导的 EMT,揭示了 H19 /let-7 /HMGA2 /EMT 信号轴在胰腺癌侵袭转移中的重要作用<sup>[10]</sup>。最新研究表明,新发现的 lncRNA 能够通过多种调控方式参与胰腺癌的 EMT 过程。Shen 等<sup>[11]</sup>发现 lncRNA XIST 可以通过吸附 miR-429 上调 ZEB1 从而调控 EMT,进而促进胰腺癌的侵袭和迁移过程。Gao 等<sup>[12]</sup>报道了在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞系 BxPC-3-Gem 中,lncRNA linc-DYNC2H1-4 表达上调,敲除降低其表达后可抑制了 BxPC-3-Gem 细胞的侵袭行为,而 linc-DYNC2H1-4 的异位表达上调了 EMT 关键分子 ZEB1 的表达,导致其靶蛋白 vimentin 和 E-cadherin 分别上调和下调,并增强了肿瘤干性基因 Lin28、Nanog、Sox2 和 Oct4 的表达。lncRNA LOC389641 在胰腺癌组织和细胞系中高表达并与分期、淋巴结转移及总生存期显著相关,LOC389641 通过调节 E-cadherin 促进胰腺癌发生发展并增强了细胞侵袭能力<sup>[13]</sup>。lncRNA lincRNA-ROR 在胰腺癌组织中高表达,上调其表达促进了细胞的增殖、迁移、侵袭和转移。与此相反,linc-ROR 的抑制则减弱了癌细胞的增

殖、侵袭和远处转移。机制上,研究证实 linc-ROR 上调 ZEB1,进而诱导 EMT,从而促进胰腺癌的侵袭性生物学行为<sup>[14]</sup>。lncRNA NORAD 在胰腺癌组织中高表达,在缺氧条件下上调。NORAD 上调与胰腺癌病人总体生存期缩短有关。此外,NORAD 过表达促进了胰腺癌细胞的迁移和侵袭,而 NORAD 的缺失抑制了 EMT 和体内外转移。特别是 NORAD 可通过与 hsa-miR-125a-3p 竞争来调节小的 GTP 结合蛋白 RhoA 的表达,从而促进 EMT 的发生<sup>[15]</sup>。外泌体是在正常的生理环境下广泛产生的、介导真核细胞间沟通的细胞外信号小体,具有激活 EMT,提高肿瘤细胞从原发灶侵入周围组织并进入循环的能力。有研究从高侵袭性胰腺癌细胞的外泌体中鉴定了一个名为 Sox2ot 的 lncRNA,Sox2ot 在血浆外泌体中高表达,且与胰腺癌病人的 TNM 分期和总生存率相关。进一步的研究表明,Sox2ot 与 miR-200 家族竞争性结合,调控 Sox2 的表达,维持 EMT 和干细胞样特性,从而促进胰腺癌的侵袭转移。文章还证实了在体内条件下,肿瘤产生的外泌体可以排泄到肿瘤细胞或血液循环中,并且在胰腺癌病人术后的血样中观察到外泌体中 Sox2ot 的表达量降低,研究揭示了外泌体中的 lncRNA Sox2ot 在胰腺癌转移过程和临床预后的重要作用<sup>[16]</sup>。

## 三、lncRNA 与代谢

众所周知,癌细胞会经历代谢营养应激的重新编程,如糖酵解和谷氨酰胺成瘾,以维持快速增殖和转移。谷氨酰胺酶 (GLS) 是一种由磷酸盐激活的酰胺水解酶,它催化谷氨酰胺水解为谷氨酸和氨,以支持代谢稳态、生物能和氮平衡<sup>[17]</sup>。GLS 在许多恶性肿瘤中普遍表达,并作为癌基因支持肿瘤生长和侵袭活性<sup>[18]</sup>。Chakrabarti 等<sup>[19]</sup>研究表明,GLS 在胰腺癌中高度上调,从而靶向谷氨酰胺代谢,使胰腺癌细胞对 parp 驱动的代谢突变敏感。最新研究表明,谷氨酰胺酶的核富集反义 RNA (GLS-AS) 是胰腺癌代谢的关键调控因子<sup>[20]</sup>。GLS-AS 在胰腺癌组织中表达下调,GLS-AS 的缺失可促进胰腺癌细胞的增殖和侵袭。机制研究发现 GLS-AS 与 GLS pre-mRNA 形成双链 RNA,在转录后水平抑

制 GLS 的表达,从而调控代谢、影响胰腺癌的侵袭转移。另外,在营养缺乏的情况下,GLS-AS 的表达受到 Myc 的负向调控。相反,GLS-AS 可降低 Myc 的表达,通过削弱 GLS 介导的 Myc 蛋白的稳定性。这些结果暗示了在营养缺乏条件下,Myc 和 GLS-AS 调节 GLS 过表达的相互反馈循环。该研究暗示了一种新的 lncRNA 介导的 Myc/GLS 通路,它可能作为胰腺癌治疗的代谢靶点,并扩展了我们对 lncRNA 在营养应激和肿瘤发生中的耦合作用的理解。Hox 转录反义 RNA (Hox transcript antisense RNA, HOTAIR) 是一条经典的 lncRNA,在胰腺癌等各种癌症的发病机制中起着关键作用。有研究发现,lncRNA HOTAIR 可能通过上调 HK2 来促进胰腺癌细胞能量代谢<sup>[21]</sup>。胰腺癌病人血清 HOTAIR 和 HK2 水平高于正常对照组。这两种因素的血清水平可用于准确预测胰腺癌及其预后。HOTAIR 和 HK2 过表达促进肿瘤细胞的发生发展。HOTAIR 过表达增加了乳酸的产生、葡萄糖的摄取和 ATP 的产生。lncRNA FEZF1-AS1 在胰腺癌中异常高表达,其能够以 ceRNA 方式参与胰腺癌的增殖和侵袭转移过程<sup>[22]</sup>。最新有研究发现,应用海马 XF 分析仪后,lncRNA FEZF1-AS1 敲除细胞的胞外酸化率 (ECAR) 显著降低,说明沉默 FEZF1-AS1 可以抑制胰腺癌细胞的糖酵解过程。进一步的机制结果揭示了 FEZF1-AS1/miR-107/ZNF312B 分子轴对胰腺癌细胞 Warburg 效应维持的贡献<sup>[22-23]</sup>。

## 四、lncRNA 与自噬

在真核生物的生长发育中,自噬是一重要环节,其对于维持细胞稳定有着重要意义。众多研究表明,肿瘤中的自噬对于肿瘤的转移具有重要调控作用<sup>[24-25]</sup>。在胰腺癌中,lncRNA 与自噬的研究较少,最新研究发现 MALAT1 与 LC3B mRNA 表达呈线性正相关。下调 MALAT1 后,可影响细胞自噬的重要分子 LC3、P62 和 LAMP-2 的表达。有研究发现 MALAT1 与 RNA 结合蛋白 HuR 相互作用,沉默 MALAT1 可显著增强 TIA-1 的转录后调控,进一步抑制自噬。MALAT1 可通过 HuR-TIA-1 介导的自噬激活来调控肿瘤的增殖和侵袭转移过

程<sup>[26]</sup>。

## 五、结语

关于 lncRNA 在胰腺癌转移中的研究还处于早期阶段,许多问题尚未解决。如 lncRNA 在胰腺癌转移不同阶段中的作用差异,部分关键驱动 lncRNA 是否能够开发做为预测胰腺癌转移的早期警示分子。同时,由于 lncRNA 本身的特殊性,其种类繁多,序列保守性高,难以预测其功能,不同机制间错综复杂的网络关系又会给研究带来巨大困难。随着研究的深入,lncRNA 在胰腺癌转移之间的关系终究会被阐释清楚,并在改善胰腺癌的预后上发挥重要作用。

## 参考文献

- [1] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States [J]. *Cancer Research*, 2014, 74(11): 2913-2921.
- [2] Garrido-Laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(6): 319-334.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [4] Banfai B, Jia H, Khatun J, et al. Long non-coding RNAs are rarely translated in two human cell lines [J]. *Genome Research*, 2012, 22(9): 1646-1657.
- [5] Tahira AC, Kubrusly MS, Faria MF, et al. Long noncoding intronic RNAs are differentially expressed in primary and metastatic pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10(1): 141.
- [6] Liu P, Yang H, Zhang J, et al. The lncRNA MALAT1 acts as a competing endogenous RNA to regulate KRAS expression by sponging miR-217 in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1).
- [7] Liu M, Zhong J, Zeng Z, et al. Hypoxia-induced feedback of HIF-1 $\alpha$  and lncRNA-CF129 contributes to pancreatic cancer progression through stabilization of p53 protein [J]. *Theranostics*, 2019, 9(16): 4795-4810.
- [8] Long noncoding RNA TP53TG1 promotes pancreatic ductal adenocarcinoma development by acting as a molecular sponge of microRNA -96 [J].
- [9] 朱洪旭, 王单松. 上皮间质转化与胰腺癌关系的研究进展 [J]. *中国临床医学*, 2013, 20(3): 422-424.
- [10] Ma C, Nong K, Zhu H, et al. H19 promotes pancreatic cancer metastasis by de-repressing let-7's suppression on its target HMGA2-mediated EMT [J]. *Tumor Biology*, 2014, 35(9): 9163-9169.
- [11] Shen J, Hong L, Yu D, et al. LncRNA XIST promotes pancreatic cancer migration, invasion and EMT by sponging miR-429 to modulate ZEB1 expression [J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2019, 113: 17-26.
- [12] Gao Y, Zhang Z, Li K, et al. Linc-DYNC2H1-4 promotes EMT and CSC phenotypes by acting as a sponge of miR-145 in pancreatic cancer cells [J]. *Cell Death & Disease*, 2017, 8(7): e2924.
- [13] Zheng S, Chen H, Wang Y, et al. Long non-coding RNA LOC389641 promotes progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and increases cell invasion by regulating E-cadherin in a TNFRSF10A-related manner [J]. *Cancer Letters*, 2016, 371(2): 354-365.
- [14] Zhan H, Wang Y, Li C, et al. LincRNA-ROR promotes invasion, metastasis and tumor growth in pancreatic cancer through activating ZEB1 pathway [J]. *Cancer Letters*, 2016, 374(2): 261-271.
- [15] Li H, Wang X, Wen C, et al. Long non-coding RNA NORAD, a novel competing endogenous RNA, enhances the hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition to promote metastasis in pancreatic cancer [J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16(1): 169.
- [16] Li Z, Jiang P, Li J, et al. Tumor-derived exosomal lnc-Sox2ot promotes EMT and stemness by acting as a ceRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Oncogene*, 2018, 37(28): 3822-3838.
- [17] Tennant DA, Duran RV, Gottlieb E. Targeting metabolic transformation for cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(4): 267-277.
- [18] Cassago A, Ferreira AP, Ferreira IM, et al. Mitochondrial localization and structure-based phosphate activation mechanism of Glutaminase C with implications for cancer metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(4): 1092-1097.
- [19] Chakrabarti G, Moore ZR, Luo X, et al. Targeting glutamine metabolism sensitizes pancreatic cancer to PARP-driven metabolic catastrophe induced by ss-lapachone [J]. *Cancer Metab*, 2015, 3(1): 12.
- [20] Deng S, Chen H, Zeng Z, et al. Nutrient Stress - Dysregulated Antisense lncRNA GLS-AS Impairs GLS-Mediated Metabolism and Represses Pancreatic Cancer Progression [J]. *Cancer Research*, 2019, 79(7): 1398-1412.
- [21] Long non-coding RNA HOTAIR promotes cancer cell energy metabolism in pancreatic adenocarcinoma by upregulating hexokinase [J].
- [22] Ou ZL, Zhang M, Ji LD, et al. Long non-coding RNA FEZF1 - AS1 predicts poor prognosis and modulates pancreatic cancer cell proliferation and invasion through miR - 142/HIF - 1 $\alpha$  and miR - 133a/EGFR upon hypoxia/normoxia [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(9): 15407-15419.
- [23] Ye H, Zhou Q, Zheng S, et al. FEZF1-AS1/miR-107/ZNF312B axis facilitates progression and Warburg effect in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(2): 34.
- [24] Amantini C, Morelli MB, Nabissi M, et al. Capsaicin triggers autophagic cell survival which drives epithelial mesenchymal transition and chemoresistance in bladder cancer cells in an Hedgehog-dependent manner [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 50180-50194.
- [25] Catalano M, D'Alessandro G, Lepore F, et al. Autophagy induction impairs migration and invasion by reversing EMT in glioblastoma cells [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(8): 1612-1625.
- [26] Li L, Chen H, Gao Y, et al. Long Noncoding RNA MALAT1 Promotes Aggressive Pancreatic Cancer Proliferation and Metastasis via the Stimulation of Autophagy [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2016, 15(9): 2232-2243.

(收稿日期: 2019-10-28)

(本文编辑: 杨泽平)