

LncRNA:非小细胞肺癌诊断治疗的新策略

郑红艳¹,李加桩²,鲍永霞¹,耿莹¹,苏冬菊¹

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150086;2. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,是全世界癌症相关死亡的主要原因。LncRNA 是指一类至少包含 200 个核苷酸且不具有编码蛋白质功能的 RNA。许多 lncRNA 都具有促进或抑制 NSCLC 发展及恶化的功能。由于其调节基因表达方面的基础作用,连同其在肿瘤生成的生物学机制,它们是一类有前途的组织或血液生物标志物。本文我们强调 lncRNA 在 NSCLC 的新兴作用,并讨论其作为诊断和预后的生物标志物及治疗靶点的潜在临床应用。

关键词:NSCLC;lncRNA;生物标志物;治疗靶点

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2017)04-0272-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.04.A007

Long Non-coding RNA:A Novel Target for Diagnosis and Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

ZHENG Hong-yan¹,LI Jia-zhuang²,BAO Yong-xia¹,et al.

(1. The Second Affiliated Hospital,Harbin Medical University,Harbin 150086,China;2. Harbin Medical University Cancer Hospital,Harbin 150081,China)

Abstract:Lung cancer is a common malignant tumor and the major cause of cancer death worldwide. Long non-coding RNA (lncRNA) is the RNA with at least 200 nucleotides in length. Evidence shows that a variety of lncRNAs can promote or inhibit tumor development and progression in the non-small cell lung cancer. Due to their fundamental role in regulating gene expression and involvement in biological mechanisms underlying the tumorigenesis,lncRNAs are expected to be novel tissue or blood cancer biomarkers. In this review,we focus on the roles of lncRNAs in NSCLC,and discuss their potential clinical application as diagnostic and prognostic markers and as therapeutic targets.

Key words:NSCLC;lncRNA;biomarkers;therapeutic targets

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,是全世界癌症相关死亡的主要原因,占有癌症相关死亡的21.7%^[1]。目前,肺癌被分为两大类:非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC,约占80%)和小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC,约占20%)。NSCLC发病机制的最新进展显示,基于肿瘤生物学特性的分类证实肺癌是一组具有特定临床和生物学特性的不同疾病群体。基于此已发现多种靶突变,如EGFR、KRAS、PI3KA、HER2、MET以及间变性淋巴瘤激酶(ALK)和致癌基因1-受体酪氨酸激酶(ROS1)融合基因,为个体化肺癌精准治疗奠定基础^[2-4]。尽

管如此,ⅢB期和Ⅳ期肺癌预后仍不理想,其5年生存率分别仅为5%和1%。当前,有限的生物标志物、不敏感的诊断技术和匮乏的化疗药物(仅以铂为基础)是多数晚期NSCLC患者不理想临床结果的主要因素。基于这个角度,非编码RNA(non coding RNA,ncRNA)在NSCLC诊疗研究中扮演着重要角色,该分子不仅与NSCLC的发病机制有关,而且还影响其治疗效果。本综述主要目的是总结lncRNA在非小细胞肺癌诊疗中的研究进展。

1 LncRNA 的特点和生物学特性

ENCODE 项目研究显示尽管只有少数(<3%)的

收稿日期:2016-06-07;修回日期:2016-11-25

通讯作者:苏冬菊,E-mail:hydsdj@126.com

人类基因在编码蛋白质,而87.3%的人类基因在积极转录^[5]。目前,ncRNA根据其极有限或无蛋白质编码功能,被分为两种类型:管家-ncRNA(housekeeping-ncRNAs)和调节-ncRNA(regulatory-ncRNAs)。根据其长度,调节-ncRNA被进一步分为sncRNA(small non-coding RNAs,长度<200nt)和lncRNA(long non-coding RNAs,长度200nt~100kb)。前者包括微小RNA(micro RNAs)、核仁小RNA(small nucleolar RNAs)、小分子干扰RNA(small interfering RNAs)和小核RNA(small nuclear RNAs)等。而后的起源尚不清楚。现有研究^[6]表明,lncRNA主要由5种途径产生:①蛋白质编码基因开放阅读框积累中断,形成的功能ncRNA;②两个分离序列染色体重排后合并;③非编码RNA的逆转录作用;④邻近的复制子串联形成的ncRNA;⑤转座因子的插入。根据基因位置lncRNA分为3种类型^[7]:基因间lncRNA、基因内lncRNA和反义lncRNA。lncRNAs参与多种生物功能,这些功能概括为4种原型:信使、引物、指导、支架等作用^[8]。此外,lncRNAs也参与多种分子遗传学和细胞过程^[9]。

2 lncRNA在NSCLC中的生物功能

lncRNAs在肿瘤发生中发挥多种生物学功能。因此,肿瘤相关lncRNA(cancer-associated lncRNAs)的识别及其生物学功能和分子机制的探究对了解肿瘤发生发展至关重要。肿瘤—抑制lncRNA(tumour-suppressor lncRNAs)的研究提供一个探究肿瘤发生和发病机制的新途径以及为寻求更有效的抗肿瘤药物提供一个新平台。以下我们将介绍NSCLC相关的lncRNA,并讨论其在NSCLC诊疗中的临床应用。

2.1 致癌lncRNA

肿瘤发生和发展受多种生物学过程的精确调节,通常涉及致癌基因的激活和抑癌基因的失活,NSCLC的发生发展也不例外。致癌基因是指促进肿瘤发生发展的基因,其激活在人类肿瘤分子生物学机制中扮演着重要角色。作为转录基因,lncRNA被分为致癌lncRNA(onco-lncRNAs)和抑癌lncRNA(tumour-suppressor lncRNAs)。肺腺癌转移相关因子1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1,MALAT1)、结肠癌相关转录子2(colon cancer-as-

sociated transcript 2,CCAT2)、HOX基因的反义基因间RNA(HOX antisense intergenic RNA,HOTAIR)、AK126698、Soxt2、DLX6-AS1、H19、SCAL1等是致癌基因,它们的表达能够促进NSCLC的生长、迁移和侵袭。

2.1.1 MALAT1与NSCLC

MALAT1也称为NEAT2(nuclear-enriched transcript 2),是一个转录子大小为8.7kb高度保守的lncRNA。它位于染色体11q13.1,是一种高度丰富的细胞核限制RNA。MALAT1能够与一些mRNA剪接因子前体相互作用,选择性剪接mRNA前体和调节其细胞分布及SP家族剪接因子活性,其异常表达在不同细胞类型和细胞周期阶段扮演着关键角色。

MALAT1是第一个被证实可以调节NSCLC转移的lncRNA。已有研究证实MALAT1刺激肿瘤的生长、迁移和入侵^[10],但对其机制了解非常少,其可能的解释是MALAT1在特定细胞中的异常表达导致不规则的选择性剪切,致使基因错误表达。这些研究证实MALAT1参与NSCLC的进展,其超表达能够被作为一项识别肿瘤是否具有转移潜力的指标。

MALAT1被证实是NSCLC的诊断标志物。Weber等^[11]在45个NSCLC样本(未接受干预)和25个非肿瘤样本的外周血中检测MALAT1表达水平,他们发现MALAT1具有生物标志物的主要特征包括:容易获取、获取时伤害小和特异性强。因此,MALAT1可以作为NSCLC的生物诊断性标志物。然而其存在两个不可规避的缺陷:①缺乏敏感性,仅可作为辅助标志物;②肺腺癌与肺鳞癌的MALAT1表达水平与非肿瘤样本无显著差异,提示其在这两方面缺乏诊断价值。

此外,MALAT1常预示NSCLC的不良预后。Tee等^[12]研究显示MALAT1的超表达调节组蛋白去甲基化酶JMJD1A诱导细胞迁移和侵袭。Schmidt等^[10]证实MALAT1连同胸腺肽β4能够被作为早期NSCLC独立的生存预后参数。其后研究^[10]证实MALAT1超表达提示预后较差。Shen等^[13]研究显示MALAT1的表达水平在肺癌细胞脑转移患者显著高表达($P<0.001$),是治疗肺癌脑转移的潜在靶点。

2.1.2 CCAT2和DLX6-AS1与NSCLC

CCAT2是一个转录子大小为0.34kb的异常lncRNA转录物,位于染色体8q24.21。近期,Qiu等^[14]研究表明CCAT2在NSCLC特别是肺腺癌(lung

adenocarcinoma, LAD) 中高表达, siRNA 诱导 CCAT2 失活可抑制体外 NSCLC 细胞系的增殖和入侵, 但是其相关机制未得到明确解释。然而, Ling 等^[15]已经证实 CCAT2 能够通过转录因子 7 类似物 2(transcription factor 7-like 2, TCF7L2) 基因介导的转录上调 MYC、miR-17-5p 和 miR-20a 超表达, 敲除 CCAT2 超表达细胞中的 miR-17-5p 和 miR-20a, 能够明显抑制细胞迁移。CCAT2 和 TCF7L2 交联能够显著增强 Wnt 信号活性。因此, CCAT2 在 NSCLC 中可能是通过相同途径发挥作用, 但精确阐明其机制仍需进一步研究。

CCAT2 高表达于 NSCLC, 是其潜在的生物诊断标志物。CCAT2 与 MALAT1 的主要区别是其仅在 LAD 超表达, 而 MALAT1 在肺腺癌和鳞状上皮细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)均高表达。因此, CCAT2 是一种识别 LAD 和 SCC 的新兴生物标志物。Qiu 等^[14]研究证实 CCAT2 连同癌胚抗原(CEA)可以提高预测效率, 而且两者的结合能够预测 NSCLC 淋巴结转移。然而, CCAT2 不能作为淋巴结转移的独立生物标志物。

相似的是, Li 等^[16]最近发现一种新型调节 lncRNA, 称之为 DLX6-AS1(DLX6 antisense RNA 1), 转录子长度为 5.8kb, 位于染色体 7q21.3, 其在肺腺癌组织较邻近正常组织中明显高表达($P=0.05$), 他们的研究还显示其表达水平与组织分化和 TNM 分期密切相关。因此, 提出 DLX6-AS1 可能参与肺腺癌的侵袭和转移。值得注意的是, KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 通路分析显示 lncRNA DLX6-AS1 是通过 JAK/STAT 信号通路发挥促进细胞增殖和侵袭的功能。

2.1.3 HOTAIR 和 AK126698 与 NSCLC

HOTAIR 是一种由 HOXC 基因座逆转录的长度为 2.2kb 的 lncRNA^[17]。它位于染色体 12q13.13, 是第一个被发现与肿瘤发生相关的 lncRNA。其通过调动起始复合体 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 和染色体重排促进各种肿瘤的进展^[18]。此外, HOTAIR 也参与顺铂治疗后的 NSCLC 细胞耐药。近期研究^[19]显示 HOTAIR 超表达与顺铂在 LAD 细胞的敏感性相关。在体外, HOTAIR 在顺铂耐药的 A549/DDP 细胞系较亲代 A549 细胞系高表达, 敲除 HOTAIR 可以恢复 A549/DDP 细胞系对顺铂的敏感性。在体内, HOTAIR 超表达可以下调 LAD 组织对

顺铂敏感性。据报道, HOTAIR 与 PRC(polycomb repress complex) 和 LSD1/CoREST/REST 相互作用, 修饰 DNA 结合蛋白, 调节基因表达。表观遗传沉默是灭活肿瘤抑制基因的常见机制。多梳组蛋白甲基化转移酶 2(enhaner of zeste homolog 2, EZH2) 是多梳蛋白抑制复合物 2 (polycomb repress complex 2, PRC2) 的重要组成部分, 其通过组蛋白甲基化抑制转录作用。p21 是一种 DNA 损伤后 p53 或 p53 超表达诱导的细胞周期素依赖性激酶抑制蛋白, 是 HOTAIR 的下游靶点。Cao 等^[20]研究显示通过 siRNA 诱导 EZH2 表观沉默, p21 表达水平在 NSCLC 细胞系中明显升高, 表明 HOTAIR 通过与 PRC2 相互作用可调节 p21 的表达。因此, HOTAIR 调节 LAD 对顺铂耐药的潜在机制是通过影响 p21 表达诱导细胞凋亡和 G₀/G₁ 细胞周期停滞。

此外, lncRNA AK126698 已经被证实与 NSCLC 患者顺铂耐药相关。AK126698, 其长度为 3.826kb, 存在于小脑^[21]。研究发现 AK126698 表达水平与 Wnt 信号通路的各成员相关, 如 NKD2 和 FZD8^[22]。β-catenin 超表达不仅有助于 NSCLC 肿瘤生成, 而且促进其耐药^[23]。NKD2 与 DVL 结合可以抑制 β-catenin 超表达^[24]。在人肺腺癌细胞株 A549 敲除 AK126698 能够降低 NKD2 表达和促进 β-catenin 表达。因此, AK126698 能够调节 NSCLC 患者对顺铂耐药。HOTAIR 和 AK126698 均参与 NSCLC 患者对顺铂的药物抵抗, 因此它们是 NSCLC 潜在的治疗靶点。

2.1.4 Sox2ot 与 NSCLC

Sox2ot (Sox2 overlapping transcript) 是一种位于染色体 3q26.33 的 lncRNA, 其转录子长度为 3.5kb, 其普遍扩增于肺鳞状细胞癌^[25]。Sox2ot 在肺癌中的角色仍不清楚, 其可能是通过积极强化 SOX2 和 OCT4 表达水平参与肺癌细胞基质非依赖性生长。此外, 在两种人类 NSCLC 细胞系(HCC827 和 SKMES-1), Sox2ot 敲除已经被证实能够引发 G₂/M 期停滞, 抑制进入 S 期和减少细胞增殖。Sox2ot 表达水平已经被报道在肺鳞状细胞癌较肺腺癌显著升高, 并预示 NSCLC 预后较差($P=0.0053$)^[26]。

2.1.5 H19 与 NSCLC

H19 是一种由保守的父源性印迹癌胚基因 H19 编码的 lncRNA, 位于染色体 11p15.5, 转录子长度为 2.3kb。lncRNA H19 通常是由 RNA 聚合酶 II 转录,

相继加帽、聚酰苷酸化和拼接等过程后运输到细胞质^[27]。尽管 H19 生理活动大部分仍不清楚,一些报告表明 H19 在胚胎组织和肿瘤(包括 NSCLC)中高度表达,而在出生后的正常组织中沉默。近期,H19 已经被证实在 NSCLC 环境致癌作用中发挥关键作用^[28]。事实上,慢性吸烟、矿物粉尘和其他环境致癌因素能够上调矿物质粉尘诱导基因(mdig),mdig 能够依次降低组蛋白 H3 赖氨酸 9(H3K9)三甲基化。值得注意的是,mdig 超表达通过抑制 H19 基因启动子 H3K9 三甲基化加强 NSCLC 细胞 H19 表达水平。不仅如此,lncRNA H19 表达水平上调还被证实与 NSCLC 患者生存期(OS)差相关。

2.1.6 SCAL1 与 NSCLC

SCAL1(smoke- and cancer-associated lncRNA)是一种转录子长度为 11.2kb 的 lncRNA,位于染色体 5q14.3 位点,在气道上皮细胞中,与体内外烟草烟雾接触可以使其表达上调。相关研究数据表明 SCAL1 能够驱动上皮细胞向恶性表型转化,包括细胞生长、增殖和耐药。有趣的是,siRNA 诱导的 SCAL1 沉默有利于体外烟草诱导的细胞毒作用产生,也提示 SCAL1 具有防治 NSCLC 细胞氧化应激的潜在作用^[29]。

除了前面提到的 lncRNAs,近期,许多新颖的致癌 lncRNAs 如 PVT1、ANRIL 和 ZXF1 已经被报道在 NSCLC 发展和转移上发挥作用。尽管这些 lncRNA 数据尚不成熟,有效数据提示它们的失调影响表观遗传学细胞调控,提供细胞生长和增殖的优势,导致 NSCLC 渐进和不受控制的生长及不良预后。

2.2 抑癌 lncRNA

抑癌基因是指基因本身或其产物可以抑制肿瘤的发生发展。抑癌基因失活在人类肿瘤的分子发病机制中扮演重要角色。因此,发现新的抑癌基因并研究其功能是进一步了解人类肿瘤发病机制的关键步骤,对于开发新的治疗靶点至关重要。母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3,MEG3)、GAS6-AS1、BANCR、SPRY4-IT1、GAS5、PANDAR 等是抑癌 lncRNAs,其下调可以促进 NSCLC 的发生发展。研究这些 lncRNAs 是了解 NSCLC 转移和进展的分子生物学新领域。

2.2.1 MEG3 与 NSCLC

母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3,MEG3)是一种人类印记基因,位于染色体 14q32.3,

多在正常组织中表达^[30]。MEG3 表达缺失可在多种肿瘤中发现,MEG3 的表达能够抑制体外肿瘤细胞的增殖。MEG3 缺失机制包括基因缺失、启动子甲基化及基因间差异性甲基化区域甲基化^[31]。MEG3 缺失有助于 NSCLC 等各种肿瘤的发生发展。

最近,Lu 等^[32]研究发现在 NSCLC 病理组织中 MEG3 表达水平明显低于正常组织,特别是晚期肿瘤。MEG3 超表达能够抑制 NSCLC 细胞增殖、诱导体外细胞凋亡和阻止体外细胞生长。此外,MEG3 正常表达和高表达患者较 MEG3 低表达患者的总体生存期长。降低 MEG3 表达可以降低 p53 蛋白水平。p53 是一种调节各种抑癌基因表达的转录因子。当 p53 突变或低水平表达均可促进肿瘤的发展。总之,MEG3 在 NSCLC 的发展中扮演关键角色。Lu 等^[33,34]研究团队已经报道 MEG3 是通过诱导 p53 活性发挥肿瘤抑制作用。

2.2.2 GAS6-AS1 和 GAS5 与 NSCLC

lncRNA GAS6-AS1 [growth-arrest-specific gene 6 (GAS6) antisense RNA1],位于染色体 13q34,为相对于 GAS6 的反义转录子,GAS6-AS1 表达缺失的机制尚未被阐明;然而,GAS6-AS1 表达下调可以促进 NSCLC 的发生发展。Han 等^[35]报道 GAS6-AS1 在 NSCLC 的表达水平较癌旁正常组织明显降低,GAS6-AS1 表达与淋巴结转移呈负相关。GAS6-AS1 表达缺失可能导致 NSCLC 的发生和发展。潜在机制尚未破译,可能是与影响其宿主基因 GAS6 有关。GAS6 是一种 Axl/Sky 酪氨酸激酶家族配体,是最早被确定的一种诱导生长停滞的基因。Axl 在多种肿瘤中超表达,具有促进有丝分裂和发挥促生存功能,还能够发挥调节神经胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭的功能^[36]。GAS6 与 Axl 具有较强亲和力。GAS6/Axl 对多种肿瘤的侵袭和迁移是必要的。GAS6 调节细胞迁移和入侵的确切分子机制尚未被深入研究,一种可能的解释是通过 AP-1 活化蛋白 1 转录因子、c-Jun/JNK 和 ATF-2/JNK 及 ERK1/2 依赖的机制,GAS6 可诱导 SLUG 表达,可降低 E-cadherin 表达、诱导波形蛋白(vimentin)形成和细胞迁移^[37]。GAS6-AS1 在 GAS6 下游端,Han 等^[35]研究发现 GAS6-AS1 与 GAS6 mRNA 水平呈负相关。他们也研究 GAS6 mRNA 表达水平与 NSCLC 患者临床病理参数的相关性,发现 GAS6 超表达与淋巴结转移和 TNM 分期

显著正相关,提示预后较差;说明 GAS6-AS1 的作用可能受 GAS6 调节,相关分子机制的阐明需要进一步研究。GAS6-AS1 下调与 NSCLC 相关,特别是晚期患者,它可能是 NSCLC 患者的潜在诊疗靶点,特别是转移患者。Han 等^[35]研究报道单变量和多变量分析还显示 GAS6-AS1 是 NSCLC 患者总生存期的独立预测因子。

与 GAS6-AS1 相似,lncRNA GAS5(growth-arrest specific transcript 5)已经被发现在 NSCLC 组织中较邻近非癌组织中明显下调($P<0.05$),与肿瘤的大小和 TNM 分期相关($P<0.05$)^[38]。它位于染色体 1q25.1,转录子长度为 0.65kb。GAS5 是一种潜在孤立的肿瘤抑制基因,在生长阻滞和细胞凋亡时高水平表达。GAS5 编码基因包括 12 个外显子和编码 10 盒 C/D snoRNAs 的内含子。GAS5 通过 p53 诱导 DNA 损伤反应和细胞凋亡发挥其功能,抑制 mTOR 信号通路,参与蛋白质合成及细胞生长和增殖^[39]。

2.2.3 SPRY4-IT1 与 NSCLC

SPRY4-IT1 (sprouty4-intron1)最初发现于黑色素瘤,位于染色体 5q31.3 (SPRY4 基因内在区域),预计包含若干二级发夹结构。SPRY4 基因编码半胱氨酸/脯氨酸富含蛋白家族,抑制受体转导的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)信号通路。早期研究显示 SPRY4 mRNA 在 NSCLC 细胞系明显低表达,SPRY4 shRNA 敲除导致细胞生长和增殖。SPRY4 在 NSCLC 细胞系转染将导致迁移抑制和生长阻滞。总之,这些数据证明 SPRY4 在肿瘤抑制方面发挥着关键作用。因此,SPRY4-IT1 可能通过与 MAPK 通路主要组件的相互作用影响 MAPK 信号通路,如 Raf1、B-Raf、MEK1/2 和 TESK1^[40]。近期,Sun 等^[41]研究显示由于 EZH2 调节的直接转录抑制,导致 SPRY4-IT1 在 NSCLC 细胞系发生表观遗传沉默。值得注意的是,RNA 干扰 EZH2 沉默后,SPRY4-IT1 表达将会被重新建立并在 NSCLC 细胞系转染,无论在细胞培养还是在裸鼠移植瘤均能够获得重要的抗癌作用。研究者观察到伴有 SPRY4-IT1 表达下调的 NSCLC 患者通常预后不良。此外,通过调节 E-cadherin 和 vimentin 表达控制上皮间充质转变 (EMT),SPRY4-IT1 可能调节 NSCLC 细胞的侵袭和转移能力。然而,确定 SPRY4-IT1 和 EMT 之间联系仍需进一步研究。

2.2.4 BANCER 和 PANDAR 与 NSCLC

BANCER (BRAF activated non-coding RNA)作为肿瘤抑制 lncRNA 能够调节细胞增殖,通过阻止细胞生长和抑制细胞入侵,降低恶性肿瘤的发病率。其位于染色体 9q21.12,转录子长度为 0.69kb,首先发现于黑色素瘤细胞。此外,BANCER 被报道参与 NSCLC 的发展。近期,Sun 等^[42]已经报道 BANCER 在 NSCLC 组织中表达水平较正常组织低,BANCER 异常表达与患者总生存期相关:BANCER 低水平表达患者的生存期较高表达患者生存期短。Sun 等研究还显示上调 BANCER 表达抑制细胞生存、迁移和侵袭,敲除 BANCER 表达能够促进细胞迁移和侵袭。

BANCER 抑制 NSCLC 侵袭和转移分子机制尚未被全面研究,可能涉及上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)。EMT 主要特征是 N-cadherin 和 Vimentin 异常表达及 E-cadherin 表达下调或缺失。根据 EMT 主要特点,BANCER 表达缺失能够降低 E-cadherin 表达,诱导 N-cadherin、Vimentin 和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases,MMPs)表达。MMPs 还参与细胞迁移过程,表明 EMT 可能是 BANCER 调节 NSCLC 侵袭和转移的一种机制。BANCER 表达下调与 NSCLC 患者肿瘤体积较大、病理分期晚、转移距离远及较短总生存时间相关^[42]。因此,BANCER 异常表达对肿瘤的 TNM 分期具有重要的预测价值。远处转移是 NSCLC 患者的主要死因。研究转移机制和分子途径对了解 NSCLC 发生发展的分子生物学至关重要。BANCER 研究提出一种了解 NSCLC 的发病机理的新视角,有助于 lncRNA 介导治疗的发展。

最近,Han 团队研究 lncRNA PANDAR (promoter of CDKN1A antisense DNA damage-activated RNA)在 NSCLC 中的疾病进展作用,发现一个含 140 例 NSCLC 患者的样本中 PANDAR 表达水平显著降低。PANDAR 表达与肿瘤大小($P<0.001$)和晚期 TNM 分期($P<0.002$)负相关。此外,PANDAR 还作为独立的 OS 预后因素($P=0.015$)^[43]。PANDAR 下调导致的 NSCLC 细胞生长和迁移的分子机制仍不完全清楚,但至少在一定程度上与 Bcl-2 表达水平下调相关。

3 结论与展望

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。

许多研究者在探索 NSCLC 的发病机制;然而,相关机制尚不清楚,治疗仍不满意。LncRNAs 已经被证实多种肿瘤的病理生理过程中扮演重要角色。目前,LncRNAs 已成为探究 NSCLC 的发病机制和治疗新策略的研究焦点。LncRNAs 被分为致癌 lncRNAs 和抑癌 lncRNAs。无论是致癌 lncRNAs 或抑癌 lncRNAs,其异常表达均参与致癌作用,是 NSCLC 诊断和预后的重要生物标志物及潜在治疗靶点。此外,lncRNAs 对充分认识 NSCLC 耐药机制也是至关重要的。LncRNAs 的作用可能涉及信号转导通路。这些通路可能产生至关重要的信号交叉,能够被阻止,进而阻碍肿瘤的发生发展。当然,这些推论仍需要集中研究取得临床相关研究结果。

LncRNAs 在肿瘤异常表达引发了关于 lncRNA 基因结构如何变异的问题,如基因扩增、缺失和突变。越来越多的证据表明,即使是很小的 lncRNA 突变也能够影响 lncRNA 结构,影响其致病的调节功能。因此,阐明影响 lncRNAs 突变机制需要进一步的研究。LncRNAs 在生物技术和医学上具有重要的应用。虽然其临床应用仍需要大量的研究才可以实现,但多方面数据已经证实 lncRNAs 是多种癌症新兴的诊断和预后的生物标志物及治疗靶点。此外,lncRNAs 还可作为化疗药物敏感性的预测标志物。LncRNAs 是 NSCLC 诊疗的新兴角色,为其进一步研究奠定良好基础,为开发更有效的治疗药物提供一种新思路。

参考文献:

- [1] Chen W,Zheng R,Baade PD,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] Sharma SV,Bell DW,Settleman J,et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. Nat Rev Cancer,2007,7(3):169-181.
- [3] Shaw AT,Yeap BY,Mino-Kenudson M,et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK [J]. J Clin Oncol,2009,27(26):4247-4253.
- [4] Bergethon K,Shaw AT,Ou SH,et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers[J]. J Clin Oncol,2012,30(8):863-870.
- [5] Djebali S,Davis CA,Merkel A,et al. Landscape of transcription in human cells[J]. Nature,2012,489(7414):101-108.
- [6] Ponting CP,Oliver PL,Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell,2009,136(4):629-641.
- [7] Derrien T,Johnson R,Bussotti G,et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs:analysis of their gene structure,evolution,and expression[J]. Genome Res,2012,22(9):1775-1789.
- [8] Wang KC,Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. Mol Cell,2011,43(6):904-914.
- [9] Clark MB,Mattick JS. Long noncoding RNAs in cell biology[J]. Semin Cell Dev Biol,2011,22(4):366-376.
- [10] 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.
- [11] Weber DG,Johnen G,Casjens S,et al. Evaluation of long noncoding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. BMC Research Notes,2013,6:518.
- [12] Tee AE,Ling D,Nelson C,et al. The histone demethylase JMJD1A induces cell migration and invasion by up-regulating the expression of the long noncoding RNA MALAT1 [J]. Oncotarget,2014,5(7):1793-1804.
- [13] Shen L,Chen L,Wang Y,et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes brain metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in lung cancer [J]. J Neurooncol,2015,121(1):101-108.
- [14] Qiu M,Xu Y,Yang X,et al. CCAT2 is a lung adenocarcinoma-specific long non-coding RNA and promotes invasion of non-small cell lung cancer[J]. Tumour Biol,2014,35(6):5375-5380.
- [15] Ling H,Spizzo R,Atlasi Y,et al. CCAT2,a novel noncoding RNA mapping to 8q24,underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer[J]. Genome Res,2013,23(9):1446-1461.
- [16] Li J,Li P,Zhao W,et al. Expression of long non-coding RNA DLX6-AS1 in lung adenocarcinoma[J]. Cancer Cell Int,2015,15:48.
- [17] Rinn JL,Kertesz M,Wang JK,et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by Noncoding RNAs[J]. Cell,2007,129(7):1311-1323.
- [18] Gupta RA,Shah N,Wang KC,et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. Nature,2010,464(7291):1071-1076.
- [19] Liu ZL,Sun M,Lu KH,et al. The long noncoding RNA HOTAIR contributes to cisplatin resistance of human lung adenocarcinoma cells via downregulation of p21 (WAF1/CIP1) expression[J]. PLoS One,2013,8(10):e77293.

- [20] Cao W, Ribeiro RD, Liu DA, et al. EZH2 promotes malignant behaviors via cell cycle dysregulation and its mRNA level associates with prognosis of patient with non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52984.
- [21] Ota T, Suzuki Y, Nishikawa T, et al. Complete sequencing and characterization of 21,243 full-length human cDNAs [J]. *Nature Genet*, 2004, 36(1):40–45.
- [22] Yang Y, Li H, Hou SC, et al. The noncoding RNA expression profile and the effect of lncRNA AK126698 on cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer cell [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e65309.
- [23] Teng Y, Wang XW, Wang YW, et al. Wnt/beta-catenin signaling regulates cancer stem cells in lung cancer A549 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(3):373–379.
- [24] Tamai K, Zeng X, Liu CM, et al. A mechanism for Wnt coreceptor activation[J]. *Mol Cell*, 2004, 13(1):149–156.
- [25] Shahryari A, Jazi MS, Samaei NM, et al. Long non-coding RNA SOX2OT: expression signature, splicing patterns, and emerging roles in pluripotency and tumorigenesis[J]. *Front Genet*, 2015, 6:196.
- [26] Hou Z, Zhao W, Zhou J, et al. A long noncoding RNA Sox2ot regulates lung cancer cell proliferation and is a prognostic indicator of poor survival[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 53:380–388.
- [27] Park JY, Lee JE, Park JB, et al. Roles of long noncoding RNAs on tumorigenesis and glioma development [J]. *Brain Tumor Res Treat*, 2014, 2(1):1–6.
- [28] Chen B, Yu M, Chang Q, et al. Mdig de-represses H19 large intergenic non-coding RNA (lincRNA) by down-regulating H3K9me3 and heterochromatin [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(9):1427–1437.
- [29] Thai P, Statt S, Chen CH, et al. Characterization of a novel long non coding RNA, SCAL1, induced by cigarette smoke and elevated in lung cancer cell lines[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(2):204–211.
- [30] Miyoshi N, Wagatsuma H, Wakana S, et al. Identification of an imprinted gene, Meg3/Gtl2 and its human homologue MEG3, first mapped on mouse distal chromosome 12 and human chromosome 14q[J]. *Genes Cells*, 2000, 5(3):211–220.
- [31] Zhou YL, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor[J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(3):R45–R53.
- [32] Lu KH, Li W, Liu XH, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits NSCLC cells proliferation and induces apoptosis by affecting p53 expression[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:461.
- [33] Zhou Y, Zhong Y, Wang Y, et al. Activation of p53 by MEG3 non-coding RNA [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(34):24731–24742.
- [34] Wang PJ, Ren ZQ, Sun PY. Overexpression of the long non-coding RNA MEG3 impairs in vitro glioma cell proliferation[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(6):1868–1874.
- [35] Han L, Kong R, Yin DD, et al. Low expression of long noncoding RNA GAS6-AS1 predicts a poor prognosis in patients with NSCLC[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(4):694.
- [36] Vajkoczy P, Knyazev P, Kunkel A, et al. Dominant-negative inhibition of the Axl receptor tyrosine kinase suppresses brain tumor cell growth and invasion and prolongs survival[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(15):5799–5804.
- [37] Lee Y, Lee M, Kim S. Gas6 induces cancer cell migration and epithelial-mesenchymal transition through upregulation of MAPK and Slug[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 434(1):8–14.
- [38] Shi X, Sun M, Liu H, et al. A critical role for the long non-coding RNA GAS5 in proliferation and apoptosis in non-small-cell lung cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(Suppl 1):E1–E12.
- [39] Mourtada-Maarabouni M, Hasan AM, Farzaneh F, et al. Inhibition of human T-cell proliferation by mammalian target of rapamycin (mTOR) antagonists requires noncoding RNA growth-arrest-specific transcript 5 (GAS5)[J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 78(1):19–28.
- [40] Tennis MA, Van Scoyk MM, Freeman SV, et al. Sprouty-4 inhibits transformed cell growth, migration and invasion, and epithelial-mesenchymal transition, and is regulated by Wnt7A through PPARgamma in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(6):833–843.
- [41] Sun M, Liu XH, Lu KH, et al. EZH2-mediated epigenetic suppression of long noncoding RNA SPRY4-IT1 promotes NSCLC cell proliferation and metastasis by affecting the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5:e1298.
- [42] Sun M, Liu XH, Wang KM, et al. Downregulation of BRAF activated non-coding RNA is associated with poor prognosis for non-small cell lung cancer and promotes metastasis by affecting epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:68.
- [43] Han L, Zhang EB, Yin DD, et al. Low expression of long noncoding RNA PANDAR predicts a poor prognosis of non-small cell lung cancer and affects cell apoptosis by regulating Bcl-2[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6:e1665.