长链非编码 RNA *UCA1* 在消化系统肿瘤中的研究进展

郑斌¹, 王宇²

(1. 陕西中医药大学第二临床医学院临床医学系, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学医学科研实验中心, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 尿路上皮癌抗原 1 (*UCA1*) 是一重要的长链非编码 RNA, 最初在膀胱癌中被发现。近来发现在食管癌、胃癌等消化系统肿瘤中 *UCA1* 也高表达, 并在其发生发展过程中起重要作用。文章就 *UCA1* 在消化系统肿瘤中的研究进展予以综述。

关键词: 长链非编码 RNA; *UCA1*; 消化系统肿瘤

中图分类号: R735 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2018)03-0209-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.03.A009

Research Progress of Long Non-coding RNA *UCA1* in Digestive System Tumors

ZHENG Bin¹, WANG Yu²

(1. Department of the Second Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2. Department of Research Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China)

Abstract: The long non-coding RNA urothelial carcinoma antigen 1 (LncRNA *UCA1*) was first reported in bladder cancer. The high expression of *UCA1* has been found in various human cancers, including esophageal carcinoma and gastric cancer, indicating that it may play a significant role in the development and progression of tumors. This article reviews the research progress of *UCA1* in digestive system tumor.

Key words: long non-coding RNA; *UCA1*; digestive system tumors

无论在发展中国家还是发达国家, 肿瘤现已成为主要的死亡原因之一, 而消化系统肿瘤占大部分^[1]。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码蛋白质 RNA, 在整个基因组的转录片段中比例超过 80%^[2]。已有研究表明, lncRNA 在生物体胚胎发育、细胞增殖及肿瘤发生等过程中扮演重要的角色^[3]。

LncRNA 尿路上皮癌抗原 1 (urothelial carcinoma antigen 1, *UCA1*) 最初被报道在膀胱癌细胞中过表达^[4]。在最近几年里, 许多研究报道 *UCA1* 在多种肿瘤如胃癌、肝癌、结直肠癌中过表达, 且在其发生

发展中也有重要作用。因此, 本文就 *UCA1* 在消化系统肿瘤中的研究进展作一综述。

1 *UCA1* 基因

UCA1 基因定位于 19p13.12, 全长 1442bp, 5' 末端有 TATA 盒, 3' 末端有加尾信号及 polyA 尾巴, 有 3 个外显子和 2 个内含子。应用生物信息学方法分析 *UCA1* 基因启动子发现其启动子位于 5' -1800bp~+200bp, 全长 2000bp。CpG 岛分析发现, *UCA1* 基因无 CpG 岛。因此, *UCA1* 属于组织特异性基因^[5]。*UCA1* 基因属于长链非编码 RNA, 不编码蛋白质。原位杂交结果表明 *UCA1* 基因定位于细胞浆内, 其功能可能参与下游蛋白质的合成。组织表达谱

收稿日期: 2017-10-01; 修回日期: 2017-11-07

基金项目: 国家自然科学基金(81402344); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2015JQ8308); 陕西省教育厅科学研究计划(自然科学专项)项目(16JK1221)

通讯作者: 王宇, E-mail: wangyu541ban@sina.com

分析表明, *UCA1* 基因在胚胎和绒毛组织中均有表达, 在成人的心、脾等组织中也表达。但 *UCA1* 基因在正常成人的食管、胃等组织中无表达, 当这些组织发生恶变时, 该基因又重新恢复表达^[6]。重复序列分析表明, 该基因属于 HERV-H 内源性逆转录病毒家族。有研究表明, 该家族与恶性肿瘤相关^[5]。

2 *UCA1* 与消化系统肿瘤

2.1 *UCA1* 与食管鳞状细胞癌

在中国 90% 的食管肿瘤为食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC), 早期诊断 ESCC 很困难, 并且 5 年生存率也低于 40%^[7]。因此, 找到早期诊断的生物标记与治疗靶点迫在眉睫。qRT-PCR 检测发现, 与邻近癌周组织和正常组织相比, 食管癌组织中的 *UCA1* 明显高表达。临床病理分析显示, *UCA1* 表达程度与肿瘤分化、临床分期和淋巴结转移程度有关, 但与患者年龄、性别和癌组织生长位置无关。对 *UCA1* 表达程度是否与预后有关进行单因素及多因素分析发现, *UCA1* 的表达程度与 ESCC 患者的总体生存率有关, 并且可以作为 ESCC 患者总体生存情况的独立预后指标^[8]。对 EC109 细胞研究发现, 过表达 *UCA1* 可降低其侵袭性和转移能力, 并可以延长 S 期且抑制 G₂ 期来抑制 ESCC 发展。另外, *UCA1* 可以通过降低细胞核内活性 β -catenin 的数量来影响 Wnt 信号通路, 从而抑制 ESCC 细胞增殖^[9]。这些结果表明, *UCA1* 可抑制 Wnt 信号通路抑制离体 ESCC 发展, 并能作为在体 ESCC 的临床标记与治疗靶点。

2.2 *UCA1* 与胃癌

UCA1 不仅可以作为胃癌 (gastric cancer, GC) 预后指标, 也可作为治疗 GC 耐药的靶点。对 GC 组织的微阵列分析及 qRT-PCR 分析都表明, *UCA1* 在 GC 组织中的表达明显上调^[10,11]。临床病理分析发现, *UCA1* 的高表达程度与胃癌低分化程度、高侵袭性、TNM 分期和浸润深度有关^[12]。另外, 研究还发现: *UCA1* 不仅在 GC 组织中高表达, 在 GC 患者的血浆和胃液中的表达也较正常人高^[13], 这给 GC 的诊断提供了新思路。在对 GC 耐药性研究发现, *UCA1* 使 GC 细胞对阿霉素 (ADR) 和 5 氟尿嘧啶 (5-Fu) 产生耐药^[11,14], 进一步探明其机制发现: *UCA1* 可

通过 *MiR-27b* 调节抗凋亡蛋白 Bcl-2 和活性半胱天冬酶-3 (cleaved caspase-3) 来影响应用化疗药物后的细胞凋亡^[14]。以上研究提示, *UCA1* 不仅促进 GC 发生发展, 更可作为胃癌耐药的分子靶点, 从而使药物更有效地杀灭癌细胞。

2.3 *UCA1* 与结直肠癌

针对 *UCA1* 与结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的多项研究都表明, *UCA1* 在 CRC 组织中表达明显高于配对的正常组织^[16-19]。在 TNM III、IV 期和有淋巴结转移的 CRC 患者组织中的表达也显著高于 TNM I、II 期及无淋巴结转移的 CRC 患者^[16]。临床病理分析表明, *UCA1* 表达程度不仅与淋巴结转移、TNM 分期和侵袭性有关, 与甲胎蛋白 (AFP) 也有很大联系^[15]。对总生存 (overall survival, OS) 的单因素、多因素及 Kaplan-Meier 分析显示: *UCA1* 高表达与低 OS 有关。这些结果都反映 *UCA1* 是评价 CRC 患者预后的因素^[17,18]。探究 *UCA1* 生物学功能时发现: 沉默 *UCA1* 可以阻断细胞周期, 使 CRC 细胞 G₀/G₁ 期中止, 从而影响 CRC 细胞增殖与凋亡。深入探明 *UCA1* 的调节机制发现, 当 *UCA1* 核心启动子的转录因子 *Ets-2* 结合位点突变后, CRC 细胞启动子活性明显下降, 荧光素酶报告试验 (luciferase reporter assay) 结果表明 *Ets-2* 结合位点在调节 *UCA1* 启动子活性中起至关重要的作用^[17]。

另外, *UCA1* 也能通过抑制凋亡来降低 CRC 细胞对 5-Fu 的敏感性, 产生耐药。深入探究其机制发现, *UCA1* 能像海绵一样结合于 *miR-204-5p* 并抑制其活性。RNA 免疫沉淀实验 (RNA immunoprecipitation, RIP) 发现, *UCA1* 存在于包含 Ago 的 miRNPs (miRNA ribonucleo-protein complexes) 中, 并可能通过 *miR-204-5p* 联系起这一通路。该研究证实, *CREB1* 是 *miR-204-5p* 的新靶基因, 在 CRC 组织的表达高于对照组。随后的相关分析发现: *CREB1* 表达程度与 *miR-204-5p* 呈负相关, 与 *UCA1* 成正相关。研究还发现 *Bcl-2*、*RAB22A* 也参与这一信号通路^[18], 从而证实了在结直肠癌中存在一个新的信号调控途径, 即 *UCA1*-*miR-204-5p*-*CREB1*/*Bcl-2*/*RAB22A* 信号通路。这些结果表明: *UCA1* 在 CRC 的分子病因学中起了重要作用, 与 CRC 患者的低生存、差预后及高耐药有关。这为阐明 CRC 发生发展机制及有效治疗提供了帮助。

2.4 UCA1 与胰腺癌

胰腺癌(pancreatic cancer,PAC)是一类侵袭性与致死性都很强的消化系统恶性肿瘤,5年生存率小于5%,因缺乏特异症状与体征,诊断十分困难。多数患者在确诊时已有转移^[19]。qRT-PCR发现,UCA1在伴有转移的癌组织中表达水平高于无转移组织^[20]。另研究发现,UCA1可以通过促进MMP14、MMP2和MMP9蛋白表达而在PAC侵袭过程中发挥重要作用^[21]。在靶向沉默PAC PANC-1细胞中UCA1表达后,细胞内波形蛋白(vimentin)表达量明显降低,而上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)表达水平升高^[20]。细胞的上皮细胞标志分子(如E-cadherin)在上皮-间质转化(EMT)过程中可使细胞丧失极性及其紧密连接,并获得间质细胞特性,如vimentin表达水平升高等。已有研究表明,有间质表型的PAC更易发生转移^[22]。以上结果表明,UCA1参与了PAC的侵袭作用并可干扰vimentin及E-cadherin表达影响EMT,从而使PAC转移。

2.5 UCA1 与肝细胞癌

qRT-PCR分析发现,相比非肿瘤组织,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)组织中UCA1过表达十分显著,发生HCC内转移患者血浆中UCA1表达也较HCC患者高^[23]。临床病理分析显示,UCA1表达情况与HCC的TNM分期及转移有关,但与性别、年龄及血清AFP无关。另外,在分析UCA1的表达程度与患者生存率关系时发现:高UCA1表达与低5年生存率相关。这表明UCA1是一个判断HCC患者预后情况的指标。体内外实验均证实,敲低UCA1可以抑制癌细胞迁移力和侵袭力。在研究其机制时发现,UCA1可以像内源性海绵一样直接结合在mi-216b上,并通过RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex,RISC)中的关键部分Ago2来调节mi-216b活性,使mi-216b表达水平降低。实验研究表明,mi-216b有抑癌基因的作用,它可以抑制癌细胞增殖,并诱导G₀/G₁期细胞周期中止。而UCA1不仅可以抑制mi-216b表达,也可以抑制其功能,反转其对HCC细胞的抑制效应,这一过程可能与mi-216b下游的FGFR1(fibroblast growth factor receptor 1)mRNA有关。进一步研究发现,UCA1与FGFR1正相关,而mi-216b与FGFR1负相关。荧光素酶分析显示,这是因UCA1结合在mi-216b后,

抑制了在FGFR1 3'-UTR位上miRNA所产生的抑制效应^[24]。FGFR不仅是mi-216b的靶基因,也是介导FGF信号通路的重要分子,这一信号通路通过ERK(extracellular signal regulated kinase)等途径参与癌细胞增殖及血管生成等行为^[25,26]。上述研究阐明了UCA1在肝癌中参与的控制通路,即UCA1-mi-216b-FGFR1-ERK通路,这更好地阐释了肝癌的发生机制。

HBV(hepatitis B virus)慢性感染被认为是引起HCC的重要原因,其中HBV编码的X蛋白(HBX)被认为是HBV诱导肿瘤形成过程中主要的蛋白质^[27]。UCA1在HBV诱导肿瘤形成过程中也起一定作用。研究发现:UCA1在HBX阳性组织中表达上调,并且与EZH2(enhancer of zeste homolog 2)相关。而EZH2可通过p27^{kip1}启动子上组蛋白的甲基化来抑制p27^{kip1},从而促进癌细胞生长及肿瘤发生^[28]。因此,UCA1介导的HBX-UCA1/EZH2-P27^{kip1}轴为进一步了解HCC的发生提供了新的帮助。以上研究提示,UCA1可通过mi-216b、FGFR1、EZH2等多种信号影响HCC的分子信号通路及生物学表现,并对HBV感染导致的HCC起到促进作用,这可为研究HBV导致的HCC提供新的思路。

2.6 UCA1 与胆囊癌

胆囊癌(gallbladder cancer,GBC)是一类高恶性度和侵袭性的肿瘤,早期就可发生局部淋巴结转移^[29]。研究发现,UCA1在GBC组织中高表达,并且体内与体外实验都证实UCA1可以促进GBC细胞增殖。在探究UCA1在GBC转移的分子机制中发现:敲低UCA1可增加上皮标志物E-cadherin表达,并降低间质标志物vimentin表达。这表明UCA1可通过EMT来实现转移。进一步探究其分子机制发现:UCA1可特异性地与EZH2结合,而EZH2可以结合到p21与E-cadherin基因的启动子区域,从而使UCA1通过招募EZH2到抑癌基因p21与E-cadherin基因的启动子上,降低其转录,最终促进了GBC进程^[30]。这些研究表明,UCA1可促进GBC增殖及通过EMT加速转移。

3 问题与展望

虽然UCA1可作为肿瘤诊断、转移和预后的生物标志物,但仍存在许多问题:从患者身上提取的样

本量太小,其安全性与有效性仍未知;UCA1 抑制肿瘤耐药性之后的合理用药剂量范围也有待实验;作为 ceRNA,能否将 UCA1 调控的下游 miRNA 作为联合标志物也需研究。因此,需展开更大规模的亚临床及临床试验,且更着重研究与肿瘤生长、转移相关的 UCA1 转录及表观基因调控机制。随着这些问题不断解决,UCA1 必将对人们在消化系统肿瘤的诊断、治疗上提供新的帮助。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] Hung T, Chang H Y. Long non coding RNA in genome regulation: prospects and mechanisms [J]. RNA Biol, 2010, 7(5):582-585.
- [3] Yongsheng L, Hong C, Tao P, et al. LncRNA ontology: inferring lncRNA functions based on chromatin states and expression patterns [J]. Oncotarget, 2015, 6 (37):39793-39805.
- [4] Wang XS, Zhang ZH, Cai JL, 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.
- [5] Xue M, Li X, Chen W. Bioinformatics analysis and identification of transcriptional regulation of human UCA1 gene [J]. Journal of Southern Medical University, 2013, 33(11): 1596-1599.[薛梅, 李旭, 陈葳. 人 UCA1 基因转录调控的生物信息学分析与鉴定[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33 (1): 1596-1599.]
- [6] Xie XJ, Li X, Wang F, et al. Cellular localization and tissue expression pattern of UCA1, a non-coding RNA [J]. Journal of Southern Medical University, 2010, 30(1):57-60.[谢小娟, 李旭, 王帆, 等. 非编码 RNA UCA1 基因的细胞定位和组织表达谱分析[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(1):57-60.]
- [7] Toh Y, Egashira A, Yamamoto M. Epigenetic alterations and their clinical implications in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2013, 61 (5):262-269.
- [8] Li JY, Ma X, Zhang CB. Overexpression of long non-coding RNA UCA1 predicts a poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11):7938-7944.
- [9] 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):359-386.
- [10] Gu W, Gao T, Sun Y, et al. LncRNA expression profile reveals the potential role of lncRNAs in gastric carcinogenesis [J]. Cancer Biomark, 2015, 15(3):249-258.
- [11] Chao S, Yan G, Zhang J, et al. Silence of long noncoding RNA UCA1 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to adriamycin in gastric cancer [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(5):1061-1067.
- [12] Zheng Q, Wu F, Dai WY, et al. Aberrant expression of UCA1 in gastric cancer and its clinical significance [J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(8):640-646.
- [13] Gao J, Cao R, Mu H. Long non-coding RNA UCA1 may be a novel diagnostic and predictive biomarker in plasma for early gastric cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12936-12942.
- [14] Fang Q, Chen X, Zhi X. Long non-coding RNA (LncRNA) urothelial carcinoma associated 1 (UCA1) increases multi-drug resistance of gastric cancer via downregulating miR-27b [J]. Med Sci Monit, 2016, 22:3506-3513.
- [15] Jing F, Jin H, Mao Y, et al. Genome-wide analysis of long non-coding RNA expression and function in colorectal cancer [J]. Tumour Biol, 2017. doi:10.1177/1010428317703650.
- [16] Tao K, Yang J, Hu Y, et al. Clinical significance of urothelial carcinoma associated 1 in colon cancer [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11):21854-21860.
- [17] Ni B, Yu X, Guo X, et al. Increased urothelial cancer associated 1 is associated with tumor proliferation and metastasis and predicts poor prognosis in colorectal cancer [J]. Int J Oncol, 2015, 47(4):1329-1338.
- [18] Bian Z, Jin L, Zhang J, et al. LncRNA-UCA1 enhances cell proliferation and 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer by inhibiting miR-204-5p [J]. Sci Rep, 2016, 6:23892.
- [19] Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(5):318-348.
- [20] Xu C, Zhu Q, Yu Y, et al. Inhibitory effects of urothelial cancer associated 1 gene silencing on migration and invasion of human pancreatic cancer cells in vitro [J]. Tumor, 2015, 35(11):1192-1199.[许朝, 诸琦, 余跃, 等. 尿路上皮癌抗原 1 基因沉默可抑制人胰腺癌细胞的体外迁移和侵袭[J]. 肿瘤, 2015, 35(11):1192-1199.]
- [21] Zhao Y, Zhang YL, Zhang XX, et al. Influence of long non-coding RNA UCA1 on invasion and metastasis of pancreatic cancer cell line PANC-1 [J]. Journal of Jiangsu University (Medicine Edition), 2015, 4:304-307.[赵义, 张尤历, 张行行, 等. 长链非编码 RNA UCA1 对胰腺癌 PANC-1

- 细胞系侵袭转移的影响 [J]. 江苏大学学报 (医学版), 2015,4:304-307.]
- [22] Rasheed ZA, Yang J, Wang Q, et al. Prognostic significance of tumorigenic cells with mesenchymal features in pancreatic adenocarcinoma[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(5):340-351.
- [23] Chen CS, Yan HL, Wang HJ, et al. Expression and clinical value of long non-coding RNA urothelial carcinoma-associated 1 in patients with intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2017, 38(5):683-686.[陈蔡松, 颜宏利, 王海久, 等. 长链非编码 RNA UCA1 在肝癌肝内转移患者中的表达及临床意义 [J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(5):683-686.]
- [24] Wang F, Ying HQ, He BS, et al. Upregulated lncRNA-UCA1 contributes to progression of hepatocellular carcinoma through inhibition of miR-216b and activation of FGFR1/ERK signaling pathway[J]. Oncotarget, 2015, 6(10):7899-7917.
- [25] Ahmad I, Iwata T, Leung HY. Mechanisms of FGFR-mediated carcinogenesis[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(4):850-860.
- [26] Dienstmann R, Rodon J, Prat A, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors[J]. Ann Oncol, 2014, 25(3):552-563.
- [27] Tang H, Oishi N, Kaneko S, et al. Molecular functions and biological roles of hepatitis B virus x protein [J]. Cancer Sci, 2006, 97(10):977-983.
- [28] Hu JJ, Wei S, Zhang SD, et al. HBx-upregulated lncRNA UCA1 promotes cell growth and tumorigenesis by recruiting EZH2 and repressing p27Kip1/CDK2 signaling[J]. Sci Rep, 2016, 6:23521.
- [29] Raki M, Patrlj L, Kopljar M, et al. Gallbladder cancer [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2014, 3(5):221-226.
- [30] Cai Q, Jin L, Wang S, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes gallbladder cancer progression by epigenetically repressing p21 and E-cadherin expression [J]. Oncotarget, 2017, 8(29):47957-47968.

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。