

长链非编码 RNA-MALAT1 在胃癌中的研究进展

丁立贤, 刘明, 李国东

(哈尔滨医科大学附属第四医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:胃癌(gastric cancer, GC)是我国常见癌症之一, 目前其发生发展机制尚不明确。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lnc-RNA)在人类基因调控中起重要作用, 其中肺腺癌转移相关转录子 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)与多种疾病的发生、发展有关, 在各种癌症中表达均上调。MALAT1 在人胃癌组织中的表达较癌旁组织显著上升。实验证明, MALAT1 可通过多种通路调控人体基因表达, 或通过促进上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)促进胃癌的发生、发展及侵袭、转移。全文就 MALAT1 在胃癌中作用的研究进展进行综述。

关键词:长链非编码 RNA; 肺腺癌转移相关转录子 1; 胃肿瘤

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)08-0665-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.08.B001

Research Progress of Long Non-coding RNA-MALAT1 in Gastric Cancer

DING Li-xian, LIU Ming, LI Guo-dong

(The Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: Gastric cancer(GC) is one of the most common cancers in China. Long non-coding RNA (lnc-RNA) plays an important role in human gene regulation, among which metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1(MALAT1) is related to occurrence and development of many diseases, and is up-regulated in various cancers. Compared with paracancerous tissues, MALAT1 expression is increased significantly in human gastric cancer tissues. Studies show that MALAT1 can promote occurrence, development, invasion and metastasis of GC by regulating human gene expression through various pathways, or by promoting epithelial-mesenchymal transition (EMT). The role of MALAT1 in gastric cancer is reviewed in this article.

Subject words: long non-coding RNA; metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; gastric cancer

自 2010 年起, 癌症已成为我国的主要死亡原因之一及重大的公共卫生问题^[1]。胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 手术是目前公认的唯一根治方法。结合放疗、新辅助治疗及其他治疗措施的综合治疗, 可明显改善患者预后^[2]。但临床上早期胃癌的症状不明显, 导致胃癌患者常错过

最佳诊治时机, 出现症状时部分患者已进入晚期, 故胃癌患者总体生存率较低^[3]。目前虽然针对胃癌的研究众多, 但其具体发病机制仍不明确, 活检仍是唯一的确诊手段。故胃癌的发生、增殖及转移的具体机制, 用于早期诊断的分子标志物, 以及用于胃癌治疗的靶向药物均亟待完善。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 核苷酸长度的 RNA 片段, 其本身不参与或极少参与编码蛋白质, 曾被认为是无法调控人体基因及蛋白表达。近年研究证实, lncRNA 可参与调控基因表达, 进而影响多种生物学

基金项目: 哈尔滨医科大学于维汉院士杰出青年培养基金(ywh201512); 哈尔滨医科大学附属第四医院面上基金重点项目(HYDSYJQ201602)

通信作者: 李国东, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 博士后; 哈尔滨医科大学附属第四医院普外科一病房, 黑龙江省哈尔滨市颐园街 37 号(150001); E-mail: jonathanlgd@163.com

收稿日期: 2019-10-11; **修回日期:** 2019-12-19

功能,如人体代谢、肿瘤发生发展等^[4],其调控基因方式也多种多样,如通过调节 mRNA 稳定性、RNA 剪接、染色质结构等^[5]。目前绝大多数 lncRNA 的确切作用模式和生理功能仍待进一步研究,但已有研究发现部分 lncRNA 在癌症中的作用,如 LINC01606 可促进胃癌的发生及转移^[6],lncRNA 中的 PACER、NKILA 等均可通过调控 NF- κ B 信号通路,进而参与炎症、自身免疫性疾病以及癌症的发生^[7]。

1 MALAT1 (NEAT2) 的研究现状及其在胃癌中的作用

肺腺癌转移相关转录子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1), 也称核富集常染色体转录产物 2 (nucleolar-enriched autosomal transcript 2, NEAT2), 于 2003 年被发现^[8]。MALAT1 是一种表达量超过 8000 核苷酸长度的非编码 RNA, 定位于染色体 11q13, 最初用于预测早期非小细胞肺癌的转移风险及患者的生存情况。MALAT1 可被 RNaseZ 和 RNaseP 两个内源性 RNA 酶修饰, 最终形成 MALAT1 成熟转录本以及近 3' 端小转录本, 后者经过加工形成 MALAT-1-associated small cytoplasmic RNA (masRNA), 迄今为止其功能未知^[9]。还有研究发现, MALAT1 的表达序列在几种哺乳动物中高度保守, 证明其在物种进化中起到重要作用^[10]。近年研究发现, MALAT1 在肝癌中高表达^[11], 并可作为判断人类癌症如结肠癌、胃癌等的预后标志物之一^[12]。此外, MALAT1 还具有促血管生成的作用, 抑制 MALAT1 可能有助于癌症的治疗^[13]。

多个研究证实, MALAT1 在胃癌细胞中的表达水平显著高于癌旁组织^[14-15]。有研究将发生远处转移的胃癌患者与未发生远处转移的胃癌患者比较, 前者组织、血浆中的 MALAT1 表达水平显著高于后者; 而体外敲除 MALAT1 后, 胃癌细胞的增殖、细胞周期进展及迁移侵袭都受到明显抑制^[16]。体内外实验均表明, MALAT1 的异常升高会促进胃癌的腹膜转移^[17]。进一步的分析显示, MALAT1 与淋巴结转移、远处转移及总生存率有显著相关性^[18]。随着 MALAT1 在胃癌中研究的不断深入, 人们对其在胃癌发生发展及转移侵袭中作用机制的认识也在不断加深。

2 MALAT1 在胃癌中的作用机制

胃癌转移难以抑制、进展迅速的特点及胃癌细胞产生化疗耐药, 都是胃癌患者面临的治疗难题。而目前研究证明, MALAT1 不仅可使胃癌细胞迁移侵袭、增殖能力增强, 还可促进胃癌细胞产生化疗耐药。

2.1 MALAT1 可促进胃癌细胞的迁移侵袭

胃癌的转移是胃癌患者预后不良的重要原因之一。近年研究证实, MALAT1 可通过多种途径促进胃癌细胞的迁移侵袭。

MALAT1 可通过调控相关基因的表达, 促进胃癌细胞迁移侵袭。研究者利用荧光素酶确定 miR-1297 是 MALAT1 的靶点, miR-1297 可抑制高迁移率族蛋白 2 (HMGB2) 表达, 而 HMGB2 可促进胃癌细胞迁移。实验证明, MALAT1 可通过抑制 miR-1297 使 HMGB2 表达增多, 进而促进胃癌细胞迁移^[19]。有文献报道 *EZH2* 基因是胃癌发展的重要因子, RNA 免疫沉淀测序分析表明, MALAT1 可与 *EZH2* 结合, 两者结合可抑制肿瘤抑制因子 *PCDH10*, 从而促进胃癌细胞迁移侵袭^[20]。MALAT1 不仅可以调节其他基因, 还可被其他基因调节。UPF1 是人类无义介导的 mRNA 降解 (nonsense-mediated mRNA decay, NMD) 途径的关键因子, 其在胃癌组织中表达下降且与 MALAT1 表达呈负相关。免疫荧光显示, UPF1 可直接结合 MALAT1, 使其降解, 由此抑制胃癌的侵袭^[21]。

MALAT1 可通过 EMT 途径促进胃癌转移。EMT 是上皮细胞转化为间充质细胞的过程, E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达下调是其关键步骤^[22]。EMT 可使细胞极性与黏附能力丧失, 使胃癌细胞的迁移与侵袭能力增强。体内及体外分别沉默 MALAT1 均可导致 EMT 相关标志物波形蛋白表达下降; 上皮细胞钙黏蛋白表达上升; 胃癌细胞的迁移侵袭受到抑制。故 MALAT1 可促进上皮间充质转化, 降低细胞间的黏附能力, 并以此促进胃癌细胞迁移及侵袭^[23-24]。

MALAT1 可促进血管生成, 进而促进胃癌细胞迁移侵袭^[13]。临床标本分析显示 MALAT1 的表达与血管内皮细胞密度密切相关^[25]。血管上皮-钙黏素 (VE-cadherin)/ β -连环蛋白 (β -catenin)、细胞外信号调节激酶 (ERK)/基质金属蛋白酶 (MMP)、FAK/paxillin 是三种促血管生成途径中的关键蛋白。研究发现, 沉默 MALAT1 可导致上述六种蛋白表达均降低、人脐

静脉内皮细胞的生成受到限制、胃癌细胞的迁移侵袭能力受到显著抑制^[25],证明 MALAT1 可通过促血管生成的途径增强胃癌的转移能力。MALAT1 还可提高表皮生长因子样域蛋白 7(EGFL7)的表达水平,EGFL7 同样可参与调控血管生成。动物实验发现,敲除 MALAT1 后,肿瘤异种移植小鼠体内的转移性结节及 EGFL7 均明显减少,此研究表明 MALAT1 可通过调控 EGFL7 促进胃癌细胞的迁移侵袭^[26]。

2.2 MALAT1 可促进胃癌细胞增殖、抑制胃癌细胞凋亡

胃癌细胞增殖过快是胃癌进展迅速的主要原因之一。多项研究证实,MALAT1 可从多种途径促进胃癌细胞的增殖。RNA 免疫沉淀等方法显示 miR202 是 MALAT1 的靶点^[14]。研究者在敲除 MALAT1 后进行细胞增殖实验、细胞周期分析和细胞凋亡实验,以检测胃癌细胞的增殖和凋亡能力^[14]。结果显示,敲除 MALAT1 通过下调 miR202 抑制胃癌细胞的增殖、降低 S 期细胞数量和诱导细胞凋亡。SF2/ASF 是丝氨酸/精氨酸富集蛋白(SR)家族的重要成员,在炎症性疾病和人类癌症中发挥重要作用^[15],在分别敲除 MALAT1 及 SF2/ASF 后,通过检测胃癌细胞增殖情况及 SF2/ASF 表达情况发现,敲除 MALAT1 不仅导致胃癌细胞周期明显阻滞、胃癌细胞增殖受到抑制,还使 SF2/ASF 表达下降;而敲除 SF2/ASF 同样导致胃癌细胞周期明显阻滞、胃癌细胞增殖受到抑制。结果证明,敲除 MALAT1 可以通过下调 SF2/ASF,从而抑制胃癌细胞增殖^[15]。同样,体外沉默 MALAT1 后,检测胃癌细胞增殖情况发现,沉默 MALAT1 可显著降低胃癌活细胞数量,诱导胃癌细胞凋亡^[24]。由此,MALAT1 可从调控增殖、凋亡、细胞周期等方面促进胃癌细胞的发展。

2.3 MALAT1 可促进胃癌细胞产生化疗耐药

化疗耐药一直是胃癌综合治疗过程中的主要障碍之一,明确化疗耐药的机制有助于制定更有效的用药策略、改善患者对化疗药物的反应。新近研究证实,MALAT1 的异常升高可导致胃癌细胞产生化疗耐药^[27]。自噬是癌症产生化疗耐药的主要机制之一。自噬相关蛋白 12(autophagy-related protein 12,ATG12)与自噬相关蛋白 5 (autophagy-related protein 5,ATG 5)是自噬相关关键蛋白,二者结合帮助形成自噬体。自噬体通过降解蛋白、细胞废物,从而产生营养物质

供给癌细胞^[28]。MALAT1 是 miR-23b-3p 竞争性的内源性 RNA,而后者可抑制 ATG12。实验证明,MALAT1 可减弱 miR-23b-3p 对 ATG12 的抑制作用,促进胃癌细胞自噬并产生化疗抵抗^[27]。由此,MALAT1 可通过促进胃癌细胞产生化疗耐药影响胃癌患者的预后。

近年研究发现,许多 lncRNA 的异常表达可导致不同疾病的发生、发展。作为 lncRNA 中一员,定位于细胞核的 MALAT1 可以从转录水平、转录后水平、表观遗传水平参与调节机体的生理功能。MALAT1 在众多癌症中表达均明显升高,并导致它们的发展及转移,其在胃癌中表达同样显著升高,并通过促进胃癌细胞增殖、迁移、产生化疗耐药等方面导致患者疾病进展。除胃癌之外,MALAT1 的异常表达还会导致其他胃部肿瘤的发生。有研究发现,在胃母细胞瘤中存在一种融合基因,经验证该基因为 MALAT1 与 GLI1 融合而成,具有致癌性,并可作为诊断性生物标志物^[29],该融合基因还可导致胃丛状纤维粘液瘤的发生^[30]。

3 问题与展望

尽管已经发现 MALAT1 在胃癌中的多种作用,但它在胃癌中的其他作用机制仍待挖掘,如患者体内 MALAT1 表达量的不同是否与胃癌分子分型相关,是否与患者临床病理特征的不同相关;MALAT1 异常表达上升的高低是否与胃癌患者的预后及 5 年生存率等相关;目前暂无研究的 mascRNA 是否与 MALAT1 的功能之间存在联系等。此外,已有研究证实,通过反义核酸靶向 MALAT1,可抑制乳腺癌的转移^[31]。那么在胃癌中,靶向 MALAT1 是否可以抑制胃癌转移亦值得深入研究。相信随着研究的不断进展,MALAT1 在胃癌中的各种作用机制将更明确。

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] Fu Y,Du P,Zhao J,et al. Gastric cancer stem cells: mechanisms and therapeutic approaches [J]. Yonsei Med J,2018,59(10):1150-1158.
- [3] Zhu M,Wang Q,Luo Z,et al. Development and validation

- of a prognostic signature for preoperative prediction of overall survival in gastric cancer patients[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8711–8722.
- [4] Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 452–463.
 - [5] Kondo Y, Shinjo K, Katsushima K. Long non-coding RNAs as an epigenetic regulator in human cancers [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(10): 1927–1933.
 - [6] Luo Y, Tan W, Jia W, et al. The long non-coding RNA LINC01606 contributes to the metastasis and invasion of human gastric cancer and is associated with Wnt/beta-catenin signaling [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 103: 125–134.
 - [7] Mao X, Su Z, Mookhtiar AK. Long non-coding RNA: a versatile regulator of the nuclear factor-kappaB signalling circuit[J]. *Immunology*, 2017, 150(4): 379–388.
 - [8] Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(39): 8031–8041.
 - [9] Wilusz JE, Freier SM, Spector DL. 3' end processing of a long nuclear-retained noncoding RNA yields a tRNA-like cytoplasmic RNA[J]. *Cell*, 2008, 135(5): 919–932.
 - [10] Ma XY, Wang JH, Wang JL, et al. Malat1 as an evolutionarily conserved lncRNA, plays a positive role in regulating proliferation and maintaining undifferentiated status of early-stage hematopoietic cells [J]. *BMC Genomics*, 2015, 16: 676.
 - [11] Yao K, Zhang GJ, Huang ZM, et al. Long non-coding RNA MALAT1 expression in hepatocellular carcinoma and its action [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(1): 90–96. [姚凯, 张光军, 黄忠明, 等. 长链非编码 RNA MALAT1 在肝癌中表达及功能研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(1): 90–96.]
 - [12] Tian X, Xu G. Clinical value of lncRNA MALAT1 as a prognostic marker in human cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(9): e008653.
 - [13] Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1389–1397.
 - [14] Zhang Y, Chen Z, Li MJ, et al. Long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 regulates the expression of Gli2 by miR-202 to strengthen gastric cancer progression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 264–271.
 - [15] Wang J, Su L, Chen X, et al. MALAT1 promotes cell proliferation in gastric cancer by recruiting SF2/ASF [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(5): 557–564.
 - [16] Xia H, Chen Q, Chen Y, et al. The lncRNA MALAT1 is a novel biomarker for gastric cancer metastasis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 56209–56218.
 - [17] Okugawa Y, Toiyama Y, Hur K, et al. Metastasis-associated long non-coding RNA drives gastric cancer development and promotes peritoneal metastasis[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(12): 2731–2739.
 - [18] Zhu L, Liu J, Ma S, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 can predict metastasis and a poor prognosis: a meta-analysis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(4): 1259–1264.
 - [19] Li J, Gao J, Tian W, et al. Long non-coding RNA MALAT1 drives gastric cancer progression by regulating HMGB2 modulating the miR-1297[J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17(1): 44.
 - [20] Qi Y, Ooi HS, Wu J, et al. MALAT1 long ncRNA promotes gastric cancer metastasis by suppressing PCDH10[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12693–12703.
 - [21] Li L, Geng Y, Feng R, et al. The human RNA surveillance factor UPF1 modulates gastric cancer progression by targeting long non-coding RNA MALAT1 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6): 2194–2206.
 - [22] Huang L, Wu RL, Xu AM. Epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(11): 2141–2158.
 - [23] Chen D, Liu L, Wang K, et al. The role of MALAT-1 in the invasion and metastasis of gastric cancer [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(6–7): 790–796.
 - [24] Lee NK, Lee JH, Ivan C, et al. MALAT1 promoted invasiveness of gastric adenocarcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 46.
 - [25] Li Y, Wu Z, Yuan J, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis by regulating vasculogenic mimicry and angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 395: 31–44.
 - [26] Deng QJ, Xie LQ, Li H. Overexpressed MALAT1 promotes invasion and metastasis of gastric cancer cells via increasing EGFL7 expression[J]. *Life Sci*, 2016, 157: 38–44.
 - [27] Hu YR, Yu YC, You SW, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates autophagy associated chemoresistance via miR-23b-3p sequestration in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 174.
 - [28] Otomo C, Metlagel Z, Takaesu G, et al. Structure of the human ATG12~ATG5 conjugate required for LC3 lipidation in autophagy[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(1): 59–66.
 - [29] Graham RP, Nair AA, Davila JI, et al. Gastroblastoma harbors a recurrent somatic MALAT1-GLI1 fusion gene[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(10): 1443–1452.
 - [30] Spans L, Fletcher CD, Antonescu CR, et al. Recurrent MALAT1-GLI1 oncogenic fusion and GLI1 up-regulation define a subset of plexiform fibromyxoma [J]. *J Pathol*, 2016, 239(3): 335–343.
 - [31] Mendell JT. Targeting a long noncoding rna in breast cancer[J]. *N Eng J Med*, 2016, 374(23): 2287–2289.