

肿瘤中长链非编码 RNA GIHCG 的表达及作用研究进展

刘广麟,王海存,高欣,于少博,刘浪,姜兴明

(哈尔滨医科大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸且基本不能编码蛋白质的 RNA 分子,在诸多肿瘤中表达异常的 lncRNA 能够参与调控肿瘤的发生与发展。长链非编码 RNA GIHCG(gradual increased during hepatocarcinogenesis)是近年在肝细胞癌研究中新发现的一种 lncRNA,其异常高表达与多种恶性肿瘤患者预后密切相关。GIHCG 可通过内源竞争性吸附 miRNA、调节细胞周期以及激活多种信号通路来调控肿瘤的恶性生物学行为,对 GIHCG 作用的研究有助于相关肿瘤的诊断、治疗及评估预后。全文就肿瘤中长链非编码 RNA GIHCG 的表达及作用的研究进展进行综述。

关键词:肿瘤;长链非编码 RNA;GIHCG

中图分类号:R730.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2022)03-0219-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2022.03.B010

Research Progress on Expression and Roles of Long Non-coding RNA GIHCG in Tumors

LIU Guang-lin, WANG Hai-cun, GAO Xin, YU Shao-bo, LIU Lang, JIANG Xing-ming
(The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: Long non-coding RNAs(lncRNAs) are RNA molecules with a length of more than 200 nucleotides, which are basically unable to encode protein. Researches have shown that abnormally expressed lncRNAs may participate in the development and progression of various malignant tumors. lncRNA GIHCG (gradual increased during hepatocarcinogenesis) is a newly discovered lncRNA, its abnormally high expression is closely associated with the prognosis of many kinds of tumors. GIHCG can regulate the malignant biological behaviors of tumors through endogenous competitive adsorption of miRNA, regulating cell cycle and activating multiple signal pathways. This article reviews the recent progress on the expression and roles of lncRNA GIHCG in malignant tumors, which may be conducive to diagnosis, treatment and prognostic assessment of relevant tumors.

Subject words: tumor; long non-coding RNA; gradual increased during hepatocarcinogenesis

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度大于 200 个核苷酸的 RNA 分子,因缺乏开放阅读框(open reading frame, ORF)而不具备或仅具备有限的编码蛋白质能力^[1-3]。众多证据指出 lncRNA 能够在基因的转录和翻译等过程中发挥作用,进而影响肿瘤的发生与发展^[4-8]。长链非编码 RNA GIHCG (gradual increased during hepatocarcinogenesis)是近年来新发现的 lncRNA,全长为 711nt,位于人染色体

12q14.1。现有研究表明 GIHCG 与多种肿瘤关系密切,可作为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 与 miRNA 结合或招募转录因子对靶基因的表达进行调控,从而影响肿瘤的恶性生物学行为。

1 肝细胞癌

Sui 等^[9]通过 GEO 数据库分析发现在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 发生的恶性进程中表达逐渐增加的 lncRNA,并将其命名为 GIHCG

基金项目:黑龙江省自然科学基金(LH2020H058);国家自然科学基金(81602088)

通信作者:姜兴明, E-mail: xmjiang@hrbmu.edu.cn

收稿日期:2021-07-30; **修回日期:**2021-09-13

(gradual increased during hepatocarcinogenesis)。数据分析显示 GIHCG 在 HCC 中表达上调,该团队通过实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测以及统计学分析发现:HCC 中 GIHCG 表达明显上调,并且 Barcelona 分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC) B~C 期 HCC 组织中 GIHCG 表达水平显著性高于 0~A 期;GIHCG 表达上调与癌肿体积更大、微血管浸润和 BCLC 分期显著性相关;高表达 GIHCG 患者的无复发生存期和总生存期更短。细胞学实验表明:过表达 GIHCG 能够促进肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移;外源性沉默 GIHCG 后,HCC 肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移能力受到显著性抑制。随后该研究组检测发现 GIHCG 主要位于细胞核,能够通过招募 EZH2(enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit) 和 DNMT1 (DNA methyltransferase 1) 到 miR-200b/a/429 的启动子区域调控组蛋白和 DNA 甲基化水平,最终抑制 miR-200b/a/429 表达;miR-200b/a/429 在 HCC 组织中表达明显下调,并与 GIHCG 的表达水平呈显著性负相关。随后的动物实验再次证实过表达 GIHCG 能够促进肿瘤的体内增殖和转移,并且此促癌作用能够在外源性上调 miR-200b/a/429 的表达后被部分逆转。Xiao 等^[10]研究结果显示 GIHCG 在 HCC 组织中表达水平明显升高,并且高表达 GIHCG 不仅与临床病理学特征差、生存时间短相关,还可作为总生存期和无病生存期的独立预后因素。此外,GIHCG 表达上调与多种免疫细胞浸润呈显著性负相关。陈恩利等^[11]通过检测发现 GIHCG 在 HCC 中表达明显上调,并与 miR-429 的表达水平呈显著性负相关;外源性沉默 GIHCG 后 miR-429 表达水平呈上调趋势,肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移能力受到明显抑制。

2 肾细胞癌

He 等^[12]对 46 组原发性肾细胞癌患者的肿瘤组织及邻近正常肾组织中 GIHCG 的表达水平进行 qRT-PCR 检测发现:GIHCG 表达在肿瘤组织中明显上调,并与肿瘤 TNM 分期呈正相关;肾细胞癌 Fuhrman III~IV 级患者中 GIHCG 的表达显著性高于 I~II 级;生存分析显示高表达 GIHCG 患者的预后

相对更差。随后该研究组进一步检测上述 46 例患者及配对的健康受试者血清中 GIHCG 的表达情况,相比于健康人,肾细胞癌患者血清中 GIHCG 表达明显升高,并且在 TNM II~IV 期的样本中表达上调更为明显;ROC 分析结果显示检测血清 GIHCG 的表达水平可以用来区分肾细胞癌患者和健康受试者。此外,该研究还指出肿瘤患者血清 GIHCG 的表达与其在肿瘤组织内的表达水平呈正相关,并且根治性切除术后血清 GIHCG 水平明显降低。外源性沉默 GIHCG 后通过 CCK-8 和 Transwell 实验检测发现,肾细胞癌细胞的增殖和迁移能力受到明显抑制。可见,lncRNA GIHCG 在肾细胞癌中表达上调,能够促进肿瘤细胞的增殖和迁移。

3 卵巢癌

Yao 等^[13]通过 qRT-PCR 分析发现:相比于正常卵巢组织,卵巢癌组织内 GIHCG 呈异常上调表达。该研究团队检测 30 例卵巢癌患者肿瘤组织和癌旁正常组织内 GIHCG 表达后进一步证实上述研究结果。GIHCG 的异常表达与卵巢癌患者的总生存期呈显著性负相关。机制研究发现,卵巢癌中 miR-429 表达水平明显降低,并且与 GIHCG 表达水平呈负相关;高表达 miR-429 患者的总生存期更长。外源性上调卵巢癌细胞内 GIHCG 的表达水平能够显著性促进肿瘤增殖、推进细胞周期(S 期和 G₂/M 期细胞比例升高),同时负向调控 miR-429 的表达;预先过表达 miR-429 可以部分阻滞高表达 GIHCG 对肿瘤细胞恶性生物学行为的促进作用。研究结果提示卵巢癌中异常高表达的 GIHCG 通过负向调控 miR-429 来促进肿瘤细胞增殖和推进细胞周期,并且 GIHCG 定量检测可用来评估患者预后。

4 乳腺癌

Fan 等^[14]进行 qRT-PCR 检测发现:在乳腺癌中 GIHCG 的表达明显上调,并且其异常表达水平与肿瘤 T 分期密切相关;随后该团队根据 GIHCG 表达水平将患者分为高表达组和低表达组,生存分析结果显示 GIHCG 高表达组患者的预后更差。数据库 (TargetScan、miRDB、StarBase) 分析发现,miR-1281

可能是 GIHCG 的下游靶基因;进一步的实验结果表明:乳腺癌中 miR-1281 表达异常下降以及其表达水平与 GIHCG 呈显著性负相关;细胞学实验结果表明外源性沉默 GIHCG 后乳腺癌细胞的增殖能力明显下降;外源性下调 miR-1281 表达使细胞增殖能力明显增强;共转染 sh-GIHCG 和 miR-1281 抑制能够部分逆转敲低 GIHCG 对乳腺癌细胞增殖的抑制作用。在乳腺癌中 GIHCG 呈异常高表达,并通过调控 miR-1281 进而促进肿瘤增殖。

5 宫颈癌

Zhang 等^[15]对 58 组宫颈癌肿瘤组织和邻近正常组织进行 qRT-PCR 检测发现肿瘤组织中 GIHCG 的表达水平明显升高;宫颈癌细胞中 GIHCG 的表达水平也呈上调趋势;进一步对 80 组宫颈癌患者及匹配的健康受试者血清 GIHCG 表达的检测结果显示,肿瘤患者血清 GIHCG 表达水平明显上升;ROC 分析结果指出血清 GIHCG 的表达水平可区分宫颈癌患者和健康受试者。细胞学实验结果显示:过表达 GIHCG 能够促进肿瘤细胞的增殖和迁移,并抑制细胞凋亡发生;而外源性沉默 GIHCG 使肿瘤细胞增殖和迁移能力受到抑制,并能够诱导细胞进入凋亡过程。该团队进一步检测发现,在肿瘤细胞内上调 GIHCG 表达后 miR-200b 表达水平明显下降,外源性沉默 GIHCG 后 miR-200b 表达显著性升高;宫颈癌组织中 miR-200b 表达水平降低并与 GIHCG 水平呈显著性负相关。体外构建的动物模型实验结果显示,接种转染 miR-200b 过表达载体肿瘤细胞的裸鼠皮下移植瘤重量和体积更小;研究组对皮下移植瘤标本进行免疫组化染色和 TUNEL 实验后进一步证明过表达 miR-200b 能够抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡发生。

6 食管癌

Zhao 等^[16]通过 qRT-PCR 检测发现 GIHCG 在食管癌肿瘤组织和细胞内均呈异常上调表达;高表达 GIHCG 的患者预后更差。借助体外细胞实验、数据库 (Starbase、TargetScan) 分析结果,构建 Luciferase

野生型及突变型载体的双荧光素酶报告基因实验,GIHCG 通过内源性竞争吸附机制来下调 miR-29b-3p 的表达,进而提升 miR-29b-3p 下游靶基因 ANO1 的表达水平。细胞学实验结果表明,外源性沉默 GIHCG 或过表达 miR-29b-3p 均能够诱导细胞凋亡并且使肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移能力受到抑制;而共转染 si-GIHCG 与 miR-29b-3p 抑制剂或 miR-29b-3p 模拟物与 pcDNA-ANO1 能够部分拮抗对肿瘤细胞的作用;体内实验进一步证实敲低 GIHCG 能够通过调控 miR-29b-3p 的表达,从而抑制肿瘤生长。lncRNA GIHCG 在食管癌中表达上调并通过 miR-29b-3p/ANO1 轴抑制细胞凋亡和促进肿瘤增殖、侵袭和迁移。

7 胃癌

Liu 等^[17]对 24 例胃癌患者的组织标本进行 qRT-PCR 检测发现,肿瘤组织中 GIHCG 表达水平明显高于癌旁组织,Ⅲ~Ⅳ期胃癌患者的肿瘤组织中 GIHCG 表达水平显著性高于 I~Ⅱ期。该团队通过生物信息学分析发现,miR-1281 可能是 GIHCG 的下游 miRNA,并借助双荧光素酶报告基因实验确认两者间的靶向作用关系。胃癌组织中 miR-1281 表达水平明显降低,并且与 GIHCG 表达呈显著性负相关。此外,ROC 分析结果提示 GIHCG 可作为识别胃癌患者的生物标志物。胃癌细胞中 GIHCG 表达水平显著性高于正常胃黏膜细胞;外源性上调 GIHCG 的表达后,肿瘤细胞的增殖和迁移能力明显增强,并且 miR-1281 的表达水平显著性下降;在胃癌细胞内过表达 miR-1281 后,细胞的增殖和迁移能力受到明显抑制。促癌因子 TLE1(transducin-like enhancer family member 1)是 miR-1281 的下游靶基因,miR-1281 能够负向调控肿瘤细胞内 TLE1 的表达;TLE1 在胃癌组织中表达上调,并与 miR-1281 表达呈负相关。通过转染过表达载体提高 TLE1 水平后,肿瘤细胞的增殖和迁移能力增强,并且这种促进作用可以在过表达 miR-1281 后被部分拮抗。lncRNA GIHCG 在胃癌中表达上调,并通过靶向作用于 miR-1281,进而调控 TLE1 的表达来促进肿瘤细胞增殖和迁移。

8 结直肠癌

Jiang 等^[18]通过 qRT-PCR 检测发现 GIHCG 在结直肠肿瘤中表达异常上调; GIHCG 高表达组中有更多病例存在淋巴管侵袭、淋巴结转移、远处转移或 TNM III~IV 期, GIHCG 高表达患者的总生存期和无进展生存期更短。单因素分析结果显示, 高表达 GIHCG、组织学类型差或未分化、淋巴结转移、远处转移和 TNM III~IV 期是总生存期和无进展生存期短的 5 个危险因素; 多因素分析结果显示高表达 GIHCG、组织学类型差或未分化和癌肿远处转移是总生存期和无进展生存期短的独立危险因素。过表达 GIHCG 能够增强肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移能力, 而外源性沉默 GIHCG 后细胞增殖、侵袭和迁移能力受到显著性抑制。该团队构建抗氟尿嘧啶和抗奥沙利铂细胞模型, 通过 qRT-PCR 检测发现 GIHCG 表达水平明显升高; 过表达 GIHCG 可以增加在氟尿嘧啶和奥沙利铂作用下的细胞存活能力。GIHCG 在结直肠肿瘤中表达上调, 并且能够促进肿瘤增殖和侵袭迁移以及诱导肿瘤细胞产生抗药性。

9 其他肿瘤

Ma 等^[19]通过 qRT-PCR 对 20 组舌鳞状细胞癌 (tongue squamous cell carcinoma, TSCC) 患者的肿瘤组织及邻近正常组织进行检测发现: 肿瘤组织中 GIHCG 表达水平升高; 生存分析结果显示 GIHCG 表达水平与患者总生存期呈显著性负相关。肿瘤组织中 miR-429 表达明显降低, 并与 GIHCG 表达呈显著性负相关; miR-429 低表达组患者的总生存期更短。TSCC 肿瘤细胞中 GIHCG 表达水平显著性高于正常口腔角质细胞; 向肿瘤细胞内转染 GIHCG 过表达载体后能够增强细胞的增殖、迁移能力, 推进细胞周期, 并且下调 miR-429 的表达水平。该团队研究发现, TSCC 细胞内 miR-429 呈低水平表达, 外源性过表达 miR-429 后肿瘤细胞增殖、迁移能力和细胞周期进展均受到抑制; 共转染 GIHCG 过表达载体和 miR-429 模拟物后, GIHCG 促进细胞增殖和迁移以及推进细胞周期的作用被部分逆转。

综上所述, TSCC 中 GIHCG 表达上调, 并通过负调控 miR-429 来促进肿瘤细胞增殖、迁移并推进细胞

周期。祝国芸等^[20]经研究发现 GIHCG 在非小细胞肺癌中表达异常上调; 体外实验结果表明外源性沉默 GIHCG 后肿瘤细胞增殖和迁移能力显著性降低, G₀/G₁ 期细胞比例明显增加。Xiang 等^[21]通过数据库分析指出: lncRNA GIHCG 与肿瘤对拉帕替尼的抗药性有关。GIHCG 表达水平与拉帕替尼 IC₅₀ 呈正相关; 外源性沉默 GIHCG 能够提高肿瘤细胞对拉帕替尼的敏感性。

lncRNA GIHCG 相关研究取得了一定的成果, 其在恶性肿瘤中表达上调以及作用机制逐渐被揭示。现阶段研究发现 lncRNA GIHCG 在诸多恶性肿瘤中表达上调, 并且其表达水平与肿瘤病理生理学特征及患者预后密切相关; GIHCG 通过招募转录因子或作为竞争性内源 RNA 参与调控靶基因的表达, 从而影响肿瘤的恶性生物学行为, 但对其具体作用机制的认识仍不充分。相信随着研究的不断深入, lncRNA GIHCG 的作用机制和功能将逐渐明确, 为肿瘤的诊断及治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] Kim J, Piao HL, Kim BJ, et al. Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis[J]. Nat Genet, 2018, 50(12): 1705-1715.
- [2] Jiang S, Cheng SJ, Ren LC, et al. An expanded landscape of human long noncoding RNA[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(15): 7842-7856.
- [3] Yao RW, Wang Y, Chen LL. Cellular functions of long noncoding RNAs[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(5): 542-551.
- [4] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs[J]. Cell, 2018, 172(3): 393-407.
- [5] Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm[J]. Cancer Res, 2017, 77(15): 3965-3981.
- [6] 李晓燕, 张启芳, 陈卓琳, 等. Lnc SNHG16 通过调控 miR-140-5p/wnt1 对结直肠癌细胞增殖和迁移的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(6): 506-510.
Li XY, Zhang QF, Chen ZL, et al. Effects of lnc SNHG16 on proliferation and migration of colorectal cancer cells through miR-140-5p/wnt1[J]. Journal of Chinese Oncology, 2020, 26(6): 506-510.
- [7] 关沧海, 赵俞乔, 崔云甫, 等. 双同源盒假基因 9 在肿瘤发生发展中的作用及机制[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29

- (11):1985–1989.
- Guan CH,Zhao YQ,Cui YF,et al. The roles and mechanisms of double homeobox a pseudogene 9 in tumorigenesis and development[J]. *Modern Oncology*,2021,29(11):1985–1989.
- [8] 郑文,郭良. 长链非编码 RNA 在舌癌细胞上皮间质转化过程中的调节作用[J]. *肿瘤学杂志*,2021,27(1):62–68.
- Zheng W,Guo L. Regulatory role of long non-coding RNA in the epithelial-mesenchymal transformation of tongue cancer[J]. *Journal of Chinese Oncology*,2021,27(1):62–68.
- [9] Sui CJ,Zhou YM,Shen WF,et al. Long noncoding RNA GIHCG promotes hepatocellular carcinoma progression through epigenetically regulating miR-200b/a/429[J]. *J Mol Med*,2016,94(11):1281–1296.
- [10] Xiao SY,Huang SJ,Yang J. Overexpression of GIHCG is associated with a poor prognosis and immune infiltration in hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*,2020,13:11607–11619.
- [11] 陈恩利,楼俊晓,王镇,等. LncRNA GIHCG 通过调节 miR-429 在原发性肝癌发生发展中的作用[J]. *中华全科医学杂志*,2019,17(5):779–783.
- Chen EL,Lou JX,Wang Z,et al. Role of lncRNA GIHCG in the development of primary liver cancer by regulating miR-429[J]. *Chinese Journal of General Practice*,2019,17(5):779–783.
- [12] He ZH,Qin XH,Zhang XL,et al. Long noncoding RNA GIHCG is a potential diagnostic and prognostic biomarker and therapeutic target for renal cell carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2018,22(1):46–54.
- [13] Yao N,Yu L,Zhu B,et al. LncRNA GIHCG promotes development of ovarian cancer by regulating microRNA-429[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2018,22(23):8127–8134.
- [14] Fan LY,Shi KY,Xu D,et al. LncRNA GIHCG regulates microRNA-1281 and promotes malignant progression of breast cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2019,23(24):10842–10850.
- [15] Zhang XL,Mao LH,Li LH,et al. Long noncoding RNA GIHCG functions as an oncogene and serves as a serum diagnostic biomarker for cervical cancer[J]. *J Cancer*,2019,10(3):672–681.
- [16] Zhao WF,Huang ZF,Liu HM,et al. LncRNA GIHCG promotes the development of esophageal cancer by modulating miR-29b-3p/ANO1 axis[J]. *Onco Targets Ther*,2020,13:13387–13400.
- [17] Liu GZ,Jiang ZP,Qiao ML,et al. Lnc-GIHCG promotes cell proliferation and migration in gastric cancer through miR-1281 adsorption[J]. *Mol Genet Genomic Med*,2019,7(6):e711.
- [18] Jiang XH,Li Q,Zhang S,et al. Long noncoding RNA GIHCG induces cancer progression and chemoresistance and indicates poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Onco Targets Ther*,2019,12:1059–1070.
- [19] Ma L,Wang QB,Gong ZD,et al. Long noncoding RNA GIHCG enhanced tongue squamous cell carcinoma progression through regulating miR-429[J]. *J Cell Biochem*,2018,119(11):9064–9071.
- [20] 祝国芸,向朝雪,林骏,等. 长链非编码 RNA GIHCG 对非小细胞肺癌恶性表型的影响[J]. *中国肺部疾病杂志*,2019,12(6):727–732.
- Zhu GY,Xiang ZX,Lin J,et al. Effect of long non-coding RNA GIHCG on malignant phenotype of non-small cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Diseases*,2019,12(6):727–732.
- [21] Xiang Z,Song SZ,Zhu ZG,et al. LncRNAs GIHCG and SPINT1-AS1 are crucial factors for pan-cancer cells sensitivity to lapatinib[J]. *Front Genet*,2019,10:25.