

长链非编码RNA在泌尿系统肿瘤中的研究进展

朱一平 综述 叶定伟 审校

复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于200个的核苷酸, 并不具备编码蛋白质功能的基因转录产物。它最初被认为是RNA聚合酶II转录的副产物, 并不具有任何生物学功能。但最近的研究表明, lncRNA可以在多个层面参与人体内多种重要的调控过程, 并且与肿瘤的发生、发展及预后密切相关。本研究对在泌尿系统肿瘤中的研究进展作一综述。

[关键词] 长链非编码RNA; 泌尿系统肿瘤; 基因表达

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.019

中图分类号: R737 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)01-0117-04

Long noncoding RNAs in urological neoplasms ZHU Yiping, YE Dingwei (Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YE Dingwei E-mail: dwyeli@163.com

[Abstract] Long non-coding RNAs (lncRNAs) are defined as transcripts longer than 200 nt without coding capacities. Although they were initially argued to be transcriptional by-products of RNA polymerase II, recent evidence suggests that lncRNAs have been associated with a spectrum of biological processes, and aberrant lncRNA expression may be a major contributor to tumorigenesis, progression and prognosis. This study summarizes the up-to-date studies on lncRNAs in urological neoplasms.

[Key words] Long non-coding RNAs; Urological neoplasms; Gene expression

随着人类基因组计划的完成, 人们发现目前已知的20 000~25 000条蛋白编码基因仅占有所有基因组序列的不到2%, 至少90%的碱基转录为非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)^[1-2]。高等生物拓宽其分子水平多样性并不取决于基因的数目, 而主要依靠对基因表达的调控来完成。人类基因组中的非编码RNA(包括lncRNA、microRNA、siRNA和piRNA等)实际上组成了一个复杂的基因表达调控网络, 对多种重要的生物学功能起到关键调控作用。本研究对长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在泌尿系统肿瘤中的研究进展作一综述。

1 lncRNA的分类、功能和调控机制概述

根据转录本的长度, 非编码RNA可以分为小分子非编码RNA(转录本<200 nt)和lncRNA(转录本200 nt~10 kb)。在人体内, lncRNA的数量占全部非编码RNA的大部分, 它最初被认为是RNA聚合酶II转录的副产物, 并不具有任何生物学功能^[3]。但最近的研究表明, lncRNA可以在多个层面(包括表观遗传调控、转录调控和转录后调控)参与人体内多种重要的调控过程, 如X染色体沉默、基因组印记以及染色质修饰、转录激活、转录干扰和核内运输等^[4]。lncRNA调控基因表达的方式存在着丰富的多样性, 在不同的机制中, lncRNA扮演的角色可能不同, 其自身既可作为主要的转录调控因子, 又可作为共调控因子

之一, 与其他组分一起在基因表达过程中发挥调控作用。

lncRNA的编码基因在基因组范围内的分布广泛, 可以位于编码mRNA基因的外显子或内含子中, 也可以位于编码mRNA基因之间的序列。根据转录基因与邻近的蛋白编码基因的位置, lncRNA可分为3种类型: 插入型(lncRNA转录基因远离蛋白编码基因), 反义转录本型(lncRNA从蛋白编码基因的反义链转录得到)和基因内型(lncRNA从基因的内含子区转录得到)^[4-5]。

2 lncRNA在常见肿瘤中的功能和作用机制

由于对基因表达的多个环节具有调控作用, lncRNA也成为目前肿瘤学领域研究的热点之一。随着lncRNA芯片与RNA深度测序技术的广泛应用, 研究者发现在肝癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤和胃癌等多种肿瘤中都存在着lncRNA的异常表达^[6-11]。然而相对于目前筛查出的数万条lncRNA而言, 已经鉴定出功能和作用机制的lncRNA仅占很小一部分。

Yang等^[12]研究发现, 在HBV相关肝癌中lncRNA-HEIH表达明显增高, 并且与较差的预后相关。它可以通过与EZH2蛋白的结合来招募PRC2进而抑制下游靶基因的表达, 并使细胞周期阻滞于G₀/G₁期。HOTAIR是一条长2 200 bp的lncRNA, 在乳腺癌中的表达水平是正常乳腺组织的2 000倍。它可以通过与PRC2蛋白结合调节上皮间质转化以增强乳腺癌细胞的侵袭力, 并且其高表达与乳腺癌的转移和预后密切相关^[13-14]。MALAT1是另一个研究广泛的lncRNA, 最初被证实与肺腺癌的转移相关, 进一步的研究发现, 其在肝癌、胰腺癌和乳腺癌等肿瘤中高表达, 并且与肝移植后的肝癌复发相关^[15]。体外研究还发现, 干扰MALAT1的表达可以抑制肺腺癌细胞增殖, 降低其迁移和侵袭能力^[16]。从上述研究可以看出, lncRNA可以通过与其靶蛋白结合调控基因表达, 进而影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移及细胞周期等关键特性, 并且与肿瘤的复发、转移及预后等因素密切相关。

3 泌尿系统肿瘤中lncRNA的调控效应研究

3.1 lncRNA在前列腺癌中的表达及调控机制

在泌尿系统肿瘤中, lncRNA的研究最早始于前列腺癌领域。PCA3是一种特异性表达于前列腺癌中的lncRNA, 在癌组织中的表达明显高于正常前列腺组织^[17]。Cao等^[18]研究表明, PCA3高表达于前列腺癌患者的尿液, 联合分析尿液中包括PCA3在内的多个肿瘤标志物, 可以明显提高前列腺癌诊断的灵敏度和特异性。这提示lncRNA可以作为肿瘤患者特异性诊断和随访的重要指标。Ren等^[19]通过RNA测序发现, lncRNA PCA3、FR0348383和MALAT-1在中国人群前列腺癌组织中的过表达率分别为80%、72.5%和82.5%, FR0257520在癌组织中的低表达率为82.5%。在欧美人群中尚未发现的融合基因CTAGE5-KHDRBS3和USP9Y-TTTY15在中国人群中却有很高的表达频率。

Fu等^[20]研究发现, 在非洲裔美国人的前列腺癌中, 一种名为PCGEM1的lncRNA过量表达导致了癌细胞的增殖和克隆形成, 在LNCap细胞中过表达PCGEM1可以抑制多种化疗药物诱导的凋亡, PCGEM1调控前列腺癌的发生进程, 是潜在的前列腺癌标志物。PRNCR1是一种定位于8号染色体长臂的lncRNA, 研究表明其高表达于多种前列腺癌细胞中, 下调其表达可以抑制前列腺癌细胞的活性及雄激素受体(androgen receptor, AR)的活化^[21]。最新的研究发现, 上述2条lncRNA在侵袭性前列腺癌中高表达, 并且通过与AR结合明显增强了配体依赖及配体非依赖的AR介导的基因活化程序, 从而促进前列腺癌细胞增殖。通过shRNA干扰其表达可以明显抑制去势抵抗性前列腺癌移植瘤的生长, 因此这2条lncRNA可以作为去势抵抗性前列腺癌的治疗靶点^[22]。

3.2 膀胱癌中lncRNA的研究进展

目前在膀胱癌中lncRNA的研究主要集中在UCA1、MALAT1、ncRAN、GAS5和H19等几条lncRNA上。Ying等^[23]研究发现, MALAT1在膀胱癌组织中的表达明显高于癌旁组织, 并且在转移性癌中表达最高。进一步研究证实,

MALAT1可以通过激活wnt信号通路促进上皮间质转化,进而增强膀胱癌细胞的侵袭和转移能力。Yang等^[24]研究发现,UCA1可以通过PI3K/AKT信号通路来调控转录因子CREB的表达,进而调控膀胱癌细胞的增殖和细胞周期。GAS5是最近发现的一条与细胞增殖相关的lncRNA。Liu等^[25]研究发现,GAS5在膀胱癌组织和细胞中低表达,并且下调GAS5的表达可以通过调控CDK6细胞周期蛋白促进膀胱癌细胞增殖。H19是最早发现的lncRNA之一。最近的研究发现,它在膀胱癌组织中表达明显高于正常膀胱组织,并且上调其表达可以通过调控ID2及EZH2蛋白的表达在体内外促进膀胱癌细胞增殖、侵袭和转移^[26-27]。Zhu等^[28]最近进一步证实了膀胱癌中存在着广泛的lncRNA的异常表达,这些异常表达的lncRNA通过与蛋白编码基因的相互作用来调控膀胱癌的一系列生物学功能。

3.3 肾癌中lncRNA的研究进展

与前列腺癌和膀胱癌相比,肾癌中lncRNA的研究还处于起步状态。Yu等^[29]通过lncRNA芯片研究发现,相比正常肾组织,肾癌标本中存在着数千条异常表达的lncRNA,这些lncRNA可能对肾癌的生物学行为起到调控作用。Fachel等^[30]对18例肾细胞癌和11例癌旁组织标本进行了lncRNA芯片检测,结果发现与癌旁组织相比,肾癌中存在广泛的内含子区域反义lncRNA的差异表达,这些差异表达的lncRNA很可能在肾癌的恶性转化及生物学行为调控中起到重要作用。Qiao等^[31]研究发现,GAS5在肾癌中表达明显降低,过表达GAS5可以抑制肾癌细胞增殖并且诱导凋亡。因此,GAS5在肾癌中起抑癌基因的作用,并且可以作为肾癌治疗的潜在靶点。

4 总结

随着高通量测序技术以及生物信息学技术的发展,我们发现在泌尿系统常见肿瘤(包括前列腺癌、膀胱癌和肾癌)中存在着广泛的lncRNA异常表达,这些lncRNA可以通过与其靶蛋白结合调控基因表达,进而影响肿瘤细胞的生物学

行为,并且与肿瘤的复发、转移和预后等因素密切相关。这些起到癌基因或抑癌基因作用的lncRNA将来很可能成为癌症治疗的靶点,并有可能作为新型的遗传分子标志物用于疾病的诊断及疗效预测。

[参 考 文 献]

- [1] PONTING C P, BELGARD T G. Transcribed dark matter: meaning or myth? [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(2): 162-168.
- [2] BARTEL D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233.
- [3] CHRIS P P, PETER L O, WOLF R. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641.
- [4] TIM R M, MARCEL E D, JOHN S M. Long non-coding RNAs: insights into functions [J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3): 155-159.
- [5] SPIZZO R, ALMEIDA M I, COLOMBATTI A, et al. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? [J]. *Oncogene*, 2012, 31(43): 4577-4587.
- [6] DU Y, KONG G, YOU X, et al. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18 [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(31): 26302-26311.
- [7] SCHMIDT L H, 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.
- [8] CHISHOLM K M, WAN Y, LI R, et al. Detection of long non-coding RNA in archival tissue: correlation with polycomb protein expression in primary and metastatic breast carcinoma [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47998.
- [9] TAHIRA A C, KUBRUSLY M S, FARIA M F, et al. Long noncoding intronic RNAs are differentially expressed in primary and metastatic pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2011, 13(10): 141.
- [10] HAN L, ZHANG K, SHI Z, et al. LncRNA profile of glioblastoma reveals the potential role of lncRNAs in contributing to glioblastoma pathogenesis [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(6): 2004-2012.
- [11] YANG F, BI J, XUE X, et al. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells [J]. *FEBS J*, 2012, 279 (17): 3159-3165.
- [12] YANG F, ZHANG L, HUO X S, et al. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans [J]. *Hepatology*, 2011, 54(5): 1679-1689.
- [13] GUPTA R A, SHAH N, WANG K C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071-1076.

- [14] TSAI M C, MANOR O, WAN Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes [J] . *Science*, 2010, 329(5992): 689–693.
- [15] LAI M C, YANG Z, ZHOU L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J] . *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1810–1816.
- [16] TANO K, MIZUNO R, OKADA T, et al. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes [J] . *FEBS Lett*, 2010, 584(22): 4575–4580.
- [17] VAN POPPEL H, HAESE A, GRAEFEN M, et al. The relationship between prostate cancer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance [J] . *BJU Int*, 2012, 109(3): 360–366.
- [18] CAO D L, YE D W, ZHANG H L, et al. A multiplex model of combining gene-based, protein-based, and metabolite-based with positive and negative markers in urine for the early diagnosis of prostate cancer [J] . *Prostate*, 2011, 71(7): 700–710.
- [19] REN S, PENG Z, MAO J H, et al. RNA-seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions, cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternative splicings [J] . *Cell Res*, 2012, 22(5): 806–821.
- [20] FU X, RAVINDRANATH L, TRAN N, et al. Regulation of apoptosis by a prostate-specific and prostate cancer-associated noncoding gene, PCGEM1 [J] . *DNA Cell Biol*, 2006, 25(3): 135–141.
- [21] CHUNG S, NAKAGAWA H, UEMURA M, et al. Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility [J] . *Cancer Sci*, 2011, 102(1): 245–252.
- [22] YANG L, LIN C, JIN C, et al. lncRNA-dependent mechanisms of androgen-receptor-regulated gene activation programs [J] . *Nature*, 2013, 500(7464): 598–602.
- [23] YING L, CHEN Q, WANG Y, et al. Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial-to-mesenchymal transition [J] . *Mol Biosyst*, 2012, 8(9): 2289–2294.
- [24] YANG C, LI X, WANG Y, et al. Long non-coding RNA UCA1 regulated cell cycle distribution via CREB through PI3-K dependent pathway in bladder carcinoma cells [J] . *Gene*, 2012, 496(1): 8–16.
- [25] LIU Z, WANG W, JIANG J, et al. Downregulation of GAS5 promotes bladder cancer cell proliferation, partly by regulating CDK6 [J] . *PLoS One*, 2013, 8(9): e73991.
- [26] LUO M, LI Z, WANG W, et al. Upregulated H19 contributes to bladder cancer cell proliferation by regulating ID2 expression [J] . *FEBS J*, 2013, 280(7): 1709–1716.
- [27] LUO M, LI Z, WANG W, et al. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression [J] . *Cancer Lett*, 2013, 333(2): 213–221.
- [28] ZHU Y P, BIAN X J, YE D W, et al. Long noncoding RNA expression signatures of bladder cancer revealed by microarray [J] . *Oncol Lett*, 2014, 7(4): 1197–1202.
- [29] YU G, YAO W, WANG J, et al. lncRNAs expression signatures of renal clear cell carcinoma revealed by microarray [J] . *PLoS One*, 2012, 7(8): e42377.
- [30] FACHEL A A, TAHIRA A C, VILELLA-ARIAS S A, et al. Expression analysis and in silico characterization of intronic long noncoding RNAs in renal cell carcinoma: emerging functional associations [J] . *Mol Cancer*, 2013, 15, 12(1): 140.
- [31] QIAO H P, GAO W S, HUO J X, et al. Long non-coding RNA GAS5 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma [J] . *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(2): 1077–1082.

(收稿日期: 2014-03-07 修回日期: 2015-05-12)