

# 肾癌相关长链非编码RNA研究进展

何安邦, 陈浩冬, 吕兆洁, 阳建庚, 梅红兵

安徽医科大学深圳市第二人民医院临床医学院泌尿外科, 广东 深圳 518000

**[摘要]** 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类由RNA聚合酶II转录及可变剪接而来、长度大于200个核苷酸、无蛋白编码功能的RNA分子。众多研究表明其在表观遗传学、转录等水平发挥重要的调控作用,且其异常表达与肾癌(renal cell carcinoma, RCC)的发生、发展、转移和预后等明显相关。旨在总结RCC相关lncRNA最新研究进展,浅析lncRNA在RCC发生、发展中的潜在分子机制,为RCC的预防、早期诊治及预后评估提供一种新的理论依据。

**[关键词]** 长链非编码RNA; RCC; 靶向治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.08.011

中图分类号: R737.11 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)08-0704-08

**Research progress on long non-coding RNA in renal cell carcinoma** HE Anbang, CHEN Haodong, LÜ Zhaojie, YANG Jiangeng, MEI Hongbing (Department of Urology, Shenzhen Second People's Hospital, Clinical Medicine College of Anhui Medical University, Shenzhen 518035, Guangzhou Province, China)

Correspondence to: MEI Hongbing E-mail: hbmei68@163.com

**[Abstract]** Long non-coding RNA (lncRNA) is a class of RNA molecules, transcribed by RNA polymerase II, which consists of more than 200 nucleotides and protein-coding function. Many studies have indicated that lncRNA plays an important role in epigenetics, transcription and post-translational processing. The abnormal expression of lncRNA significantly correlates with occurrence, development, and metastasis of renal cell carcinoma (RCC) and prognosis of the patients with RCC. This paper summarizes the advances in the research on lncRNA in RCC to reveal the mechanisms of the disease at the molecular level, in order to provide new methods of prevention, diagnosis, treatment and prognostic assessment of RCC.

**[Key words]** Long non-coding RNA; Renal cell carcinoma; Targeted therapy

肾癌(renal cell carcinoma, RCC)是来源于肾实质泌尿系统的恶性肿瘤,占成人肾恶性肿瘤的80%~90%。调查显示,2015年,美国RCC发病率和死亡率均高居泌尿系统肿瘤第2位,仅次于膀胱癌,分别占泌尿系统肿瘤发病和死亡总数的44.4%和45.5%<sup>[1]</sup>。由于RCC对放化疗及免疫治疗均不敏感,且效果差,所以目前RCC首选治疗是手术切除,但术后复发、转移率高达40%,而晚期RCC不能行手术切除,预后差<sup>[2]</sup>。因此,为提高RCC的诊治率及存活率,对RCC发病分子学机制探究、找寻早期精确诊断分子标志物及靶向治疗位点显得尤为迫切。

近年来,长链非编码RNA(long non-coding

RNA, lncRNA)目前已成为全球分子领域研究的热点,起初由于lncRNA无蛋白编码功能,被认为是基因组转录的“杂音”,不具有生物学功能;但后来研究发现,其在多种生物过程中发挥着重要的作用,如表观遗传学、细胞周期、转录后的调控和染色质修饰等<sup>[3]</sup>,并发现其在多种疾病中也扮演重要的角色,如RCC、膀胱癌和胃癌等<sup>[4]</sup>,而对其进一步研究有望发现新的肿瘤分子标志物及分子靶向治疗位点,使肿瘤的早期诊断及靶向治疗成为可能。因此,lncRNA很有可能在未来肿瘤的诊治中发挥重要的作用,在未来临床应用中拥有巨大前景。本文旨在总结lncRNA在RCC中的最新研究进展,分析lncRNA

在RCC发生、发展中的潜在分子机制。

## 1 lncRNA简介

### 1.1 定义及特性

通过对人类全基因组测序发现, 仅有小于3%的基因编码蛋白, 而大于80%的基因不具有蛋白编码功能<sup>[5]</sup>。这些非编码蛋白基因转录形成的RNA被认为是非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 通常长度大于200个核苷酸称为lncRNA, 而长度小于等于200个核苷酸称为短链ncRNA。目前, lncRNA被认为是由RNA聚合酶II转录及可变剪接而来, 但缺乏有意义开放阅读框<sup>[3,6]</sup>。有研究发现, lncRNA基因转录水平相对于蛋白编码基因较低, 且其整个序列缺乏保守性, 另外其表达具有2种特异性<sup>[7]</sup>: ①组织特异性, 即不同组织之间的lncRNA表达量不同; ②时空特异性, 即同一组织或器官的不同生长阶段具有不同的lncRNA表达量。目前对于lncRNA了解尚少, 其具体的定义及作用有待进一步研究、完善。

### 1.2 分类

根据其在基因组上相对于蛋白编码基因的位置, 可将lncRNA分为5大类<sup>[6]</sup>: ①正义lncRNA, 与同在一条基因链上蛋白编码基因的转录方向一致; ②反义lncRNA, 与同在一条基因链上蛋白编码基因的转录方向相反; ③双向lncRNA, 双向转录; ④基因内lncRNA, lncRNA来自基因的内含子区域; ⑤基因间lncRNA, lncRNA来自于两个蛋白编码基因间的区域。

### 1.3 功能

已有研究证实, lncRNA在多种生物学过程如表观遗传调控、转录调控、转录后调控、微小RNA(microRNA, miRNA)调控、细胞分化及发育中发挥重要的作用, lncRNA与人类许多疾病, 尤其与衰老相关疾病密切相关, 如肿瘤、心血管疾病和阿尔茨海默症等<sup>[3-4]</sup>。因此, lncRNA研究必将推动未来精准医学的发展, 并可能作为分子靶向标志物应用于肿瘤诊治。

## 2 RCC相关lncRNA

目前众多研究表明, lncRNA的异常表达与

许多肿瘤发生、发展密切相关。Malouf等<sup>[8]</sup>利用新一代测序技术对475例原发RCC患者的lncRNA转录组进行测序发现1 934个lncRNA及其所在位置, 并发现许多在RCC中异常表达的lncRNA, 在RCC的发生、发展、转移和预后中发挥着重要的作用, 为RCC分子机制、诊治的研究提供一种全新的方向。

### 2.1 HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)

HOTAIR是一个位于染色体12q13上同源异形C基因间lncRNA, 长度为2 158 bp, 通过剪接和多聚腺苷酸化形成的转录体<sup>[9]</sup>。既往大量研究显示, 表达上调的HOTAIR在许多肿瘤中发挥重要的作用, 如乳腺癌、肝细胞癌、胰腺癌和结直肠癌等<sup>[10]</sup>。目前已知HOTAIR可能的作用机制是起始复合体2 (polycomb repressive complex 2, PRC2)和赖氨酸特异性脱甲基酶1(lysine-specific demethylase1, LSD1)/阻遏元件-1沉默转录因子辅阻遏物(corepressor of RE1 silencing transcription factor, CoREST)/阻遏元件-1沉默转录因子(RE1 silencing transcription factor, REST)复合体分别与其5'、3'端结构域结合形成的复合体被靶向组装至同源异形D(Ho-meobox D, HOXD)基因上, 进而协助调控组蛋白H3K27的甲基化和H3K4的脱甲基化<sup>[10]</sup>。在RCC中, Wu等<sup>[11]</sup>研究发现, 相对癌旁正常组织和正常肾细胞, RCC组织及RCC细胞系(786-O和ACHN)中的HOTAIR表达均上调, 并在体内、外功能实验中得以证实: 抑制HOTAIR表达能有效减弱RCC细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并促进其凋亡, 这与之前其在其他肿瘤中的研究相一致。此外, Chiyomaru等<sup>[9]</sup>研究发现, 在RCC细胞中, HOTAIR与miRNA-141的表达呈负相关, 并发现miRNA-141具有抑制RCC细胞增殖和侵袭的能力, 进一步研究发现, miRNA-141可以一种特异性序列与HOTAIR结合来抑制HOTAIR的表达, 从而降低RCC细胞增殖和侵袭的能力。既往有研究证实, HOTAIR和miRNA-141均能与Ago2复合物相互作用, 且与miRNA-141相互作用的Ago2复合物可裂解HO-

TAIR, 说明miRNA-141是通过与Ago2相互作用来特异性抑制HOTAIR表达<sup>[9]</sup>。综上所述, HOTAIR是一种促癌lncRNA, 受miRNA-141特异性负向调控, 并在体内、外实验证实, 抑制HOTAIR表达可降低RCC细胞的增殖及侵袭能力, 故可通过调控miR-141表达水平抑制HOTAIR表达来阻碍RCC的发生、发展, 这很可能为RCC靶向治疗提供一个新的靶点。

## 2.2 肺腺癌转移相关转录因子1(metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)

MALAT1定位于染色体11q13上, 因首次非小细胞肺癌中被发现而得名, 已被发现在诸多肿瘤中表达上调, 包括肺癌、乳腺癌、肝癌、结肠癌和前列腺癌等<sup>[12]</sup>。而Zhu等<sup>[13]</sup>通过Meta分析发现, MALAT1高表达患者的生存期较低表达患者明显缩短, 认为MALAT1可能作为肿瘤转移及预后的分子标志物用于临床。

Zhang等<sup>[14]</sup>在RCC中研究发现, 相比于癌旁正常组织和正常肾细胞系HK-2, MALAT1在RCC组织和RCC细胞系中的表达均显著上调, 且其表达的上调与肿瘤大小、肿瘤分期和淋巴结转移相关, 而与患者的年龄、性别、组织学分级和远处转移无关, 通过Kaplan-Meier分析显示, 高表达MALAT1的肾透明细胞癌患者比低表达患者总生存时间明显缩短; 同时多变量分析表明, MALAT1的表达水平、组织学分级、淋巴结转移和肿瘤分期均是肾透明细胞癌患者总生存率的独立预后因素。此外, 进一步在体外细胞水平研究发现, 敲低MALAT1致使其表达下降能够有效抑制RCC细胞的增殖、迁移和侵袭能力。Hirata等<sup>[15]</sup>也有类似的发现, 并进一步对MALAT1作用的分子机制进行了探索, 发现相比于癌旁组织, 转录因子*Fos* mRNA在RCC组织中的表达显著增高, 且*Fos* mRNA和MALAT1表达上调呈显著正相关, 另外荧光素酶试验显示, 在RCC 786-O细胞系中, *Fos*可直接结合到MALAT1上, 这说明在RCC中, *Fos*可正向调节MALAT1的表达。此外, 既往研究发现, *Zeste*基因增强子同源物2(enhancer of zeste

homolog 2, *EZH2*), 在RCC组织中高表达, 并促进RCC的迁移和进展等, 且与肿瘤转移及预后不良相关<sup>[16-17]</sup>, 他们对上述结果进行验证并有一致结果, 且通过RNA免疫沉淀反应发现, 在RCC细胞系中, MALAT1与*EZH2*相互作用, 且在RCC组织中, MALAT1与*EZH2* mRNA呈显著正相关。因此在RCC细胞中, MALAT1可通过*EZH2*来调节下游效应器。此外, 既往研究发现, *EZH2*通过促进H3K27的甲基化致使基因沉默来参与肿瘤进展和转移过程<sup>[18]</sup>。而上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在肿瘤进展和转移中扮演着重要的角色, 同时在RCC的EMT过程中, 发现抑癌基因钙黏蛋白E基因(E-Cadherin gene, *CDH1*)的下调<sup>[19]</sup>。最近, Liu等<sup>[17]</sup>研究发现, 通过短发卡RNA(short hairpin RNA, shRNA)所致的*EZH2*沉默可抑制RCC细胞的侵袭和转移能力, 同时上调了*CDH1*表达, 进一步通过ChIP实验发现, H3K27me3可结合到*CDH1*基因启动子区域, 并且在RCC ACHN和786-O细胞系中敲除*EZH2*能显著减低*CDH1*基因启动子区域上H3K27me3的结合率。此外, Hirata等<sup>[15]</sup>研究发现, *CDH1*在RCC细胞和RCC组织中的表达显著降低, 且*CDH1*和MALAT1 mRNA的表达呈负相关; 敲除MALAT1后, *EZH2*表达显著降低, 而*CDH1*表达却显著增加。进一步研究发现, 敲低MALAT1后RCC细胞中H3K27me3的表达显著降低。因此, 推测MALAT1可能通过H3K27me3介导的*EZH2*来降低*CDH1*的表达。

在肿瘤细胞中, Wnt信号通路激活导致未磷酸化β-连环蛋白聚积在细胞质中并转移到细胞核内, 且与TCF/LEF作用从而在转录水平调节Wnt目标基因, 如*c-Myc*, 而*EZH2*也可促进Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)信号通路的超活化。Hirata等<sup>[15]</sup>进一步研究发现, si-MALAT1转染后RCC细胞中的β-catenin及*c-Myc*表达同时显著降低, 因此猜测在RCC细胞中, MALAT1通过*EZH2*调节EMT和β-catenin信号通路来发挥其致癌作用。然而, 在结肠癌细胞系中, 通过RNA结合蛋白和免疫沉淀反应并没有发现MALAT1与

$\beta$ -catenin直接相互作用的证据。因此, MALAT1和 $\beta$ -catenin间的具体作用机制仍需进一步探究。综上所述, 由*c-Fos*激活MALAT1转录能促进肿瘤的发生, 而沉默MALAT1的表达却抑制了致癌作用, 并通过激活*CDH1*功能和下调 $\beta$ -catenin来抑制EMT从而弱化*EZH2*的作用。

既往有研究证实, miR-205在RCC中发挥抑癌基因的作用, 而在膀胱癌中, miR-205可与MALAT1结合并降低MALAT1的表达<sup>[20]</sup>。Hirata等<sup>[15]</sup>对此进行研究, 发现相比于正常RCC细胞HK-2, MALAT1在RCC细胞系的表达增加, 而miR-205在RCC细胞系的表达则显著降低, 且干扰MALAT1表达后, miR-205的表达显著增加, 然而当过表达miR-205后, MALAT1的表达则显著降低, 这表明MALAT1和miR-205可相互负向调控。此外, 既往研究证实, 在RCC中, miR-200s参与了EMT过程, 且在RCC中miR-200s表达明显下调, 而过表达miR-200s后显著抑制RCC细胞的增殖及迁移能力, 说明其在RCC中发挥抑癌基因作用<sup>[21]</sup>。另外, 锌指E盒结合同源盒蛋白2基因(zinc finger E-box-binding homeobox 2, *ZEB2*)编码锌指E盒结合同源盒蛋白2蛋白, 在RCC中研究发现, *ZEB2*表达上调, 与预后呈明显的负相关, 且是miR-205靶基因之一<sup>[22-23]</sup>。最新研究发现, 在RCC中, MALAT1可吸附miR-200s作为竞争性内源性RNA来促进*ZEB2*的表达发挥其作用<sup>[24]</sup>。

此外, 曾有研究报道, 在小儿RCC中发现t(6; 11)(p21; q13)染色体易位, 致使MALAT1与转录因子EB(transcription factor EB, *TFEB*)基因发生融合, 而*TFEB*是一个基本螺旋亮氨酸拉链结构转录因子<sup>[25]</sup>。这说明MALAT1和*TFEB*基因可能与RCC发病机制有关。

### 2.3 生长停滞特异性转录本5(growth arrest-specific transcript 5, GAS5)

GAS5是一个位于染色体1q25.1上, 并含有多个内含子和外显子的lncRNA, 长度为4 983 bp, 因其在生长停滞细胞中高表达被发现并由此命名。Qiao等<sup>[26]</sup>在RCC中研究发现, 相对于癌旁组织和正常肾细胞, RCC样本组织

和RCC细胞系A498中*GAS5*的表达水平均明显下调, 并通过细胞实验证实, 过表达*GAS5*能明显抑制RCC细胞株A498的增殖、迁移和侵袭能力, 并促进凋亡。此外, 在乳腺癌中, 也有类似研究, Mourtada等<sup>[27]</sup>研究发现, 相对于正常乳腺细胞, 乳腺癌细胞*GAS5*的表达明显下调, 并证实过表达*GAS5*可独立抑制乳腺癌细胞生长, 并促进凋亡, 所以认为*GAS5*是一种肿瘤抑制基因。综上所述, *GAS5*是一个抑癌lncRNA, 并在多个肿瘤中证实, 但其在RCC中具体作用机制仍需进一步探究, 这或许可为RCC靶向治疗提供新的理论依据。

### 2.4 细胞黏附分子1-反义序列1(cell adhesion molecule 1- antisense sequence 1, CADM1-AS1)

CADM1-AS1是一个位于细胞黏附分子1(cell adhesion molecule 1, *CADM1*)其中一外显子反义序列上的lncRNA。*CADM1*编码的细胞黏附分子具有抑制肿瘤的能力。既往研究发现, 其在许多肿瘤中表达下调, 如肺癌、肝癌、乳腺癌和前列腺癌等<sup>[28]</sup>。Yao等<sup>[29]</sup>在肾透明细胞癌中研究发现, 相对于癌旁组织, 癌组织中*CADM1-AS1*和*CADM1* mRNA的表达均下调, 且*CADM1-AS1*与*CADM1* mRNA的表达呈正相关。进一步体外细胞功能实验发现, 干扰*CADM1-AS1*表达能促进RCC细胞的生长、迁移, 并抑制其凋亡; 此外还发现, *CADM1-AS1*表达下调与肾透明细胞癌临床进展呈显著负相关, 且相比于*CADM1-AS1*高表达的患者, *CADM1-AS1*低表达的总体生存率显著降低。另外预后因素的多变量分析证实, 除肿瘤直径、分化和采用美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期外, *CADM1-AS1*表达水平也是评估肾透明细胞癌预后一个重要的独立因素。由此表明, *CADM1-AS1*可能在肾透明细胞癌的发展和演进中发挥重要的作用, 但具体机制尚需深入探究。

### 2.5 H19

*H19*是第1个被发现的lncRNA, 定位于胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factor 2, *IGF2*)基因下游的200 kb范围内, 并靠近染色体11p15.5端粒区, 且与*IGF2*基因构成一对交互印记基因, 其中*H19*为父源印记基因, *IGF2*为母

源印记基因, 两者同时受*H19*上游印记调控区调节。在人类胚胎发育期间, *H19*呈高水平表达, 而出生后除骨骼肌及心肌有一定的表达, 其他大部分组织表达均受抑制<sup>[30-31]</sup>。有研究发现, 其主要生理作用是出生前在miRNA-675的调节下限制胎盘的过度生长<sup>[32]</sup>, 而出生后具体作用不详。而在RCC中, 对*H19*也有相应的研究, Pidsley等<sup>[33]</sup>对肾母细胞瘤患者*H19*表达水平研究发现, *H19*表达明显下调, 而其印记基因*IGF2*表达明显上调; 进一步研究发现, 两者表达异常是由*H19/IGF2*这对印记基因调控区的异常甲基化所致, 且肿瘤的增殖能力明显增强。因此, *H19*在肾母细胞瘤增殖过程中发挥重要的作用。而Wang等<sup>[34]</sup>在RCC研究中发现, 相比于癌旁正常组织和正常HK-2肾细胞系, *H19*在RCC组织和RCC细胞系中的表达均上调, 且发现*H19*的表达上调与肿瘤分期、转移有关, 但与患者的年龄、性别、组织学分级及肿瘤大小无关, 所以认为*H19*的表达水平可能是影响RCC预后的一个独立因素, 且在体外细胞功能实验研究发现, 下调*H19*表达可以抑制RCC细胞增殖、迁移和侵袭能力, 并促进其凋亡。

#### 2.6 肾细胞癌相关转录因子1(renal cell carcinoma-related transcript-1, RCCRT1)

RCCRT1位于染色体5:137801181-137805004上, 在RCC中被首次发现并由此得名<sup>[35]</sup>。Song等<sup>[35]</sup>研究发现, 相比于癌旁正常组织, RCCRT1在RCC组织中的表达显著上调, 且RCCRT1的表达上调水平与RCC患者的临床病理特征呈正相关性, 如肿瘤大小、分期、分级及转移情况; 同时, 预后生存曲线表明, 高表达RCCRT1的RCC患者出现淋巴结或远处转移可能性大, 提示RCCRT1的表达水平与RCC患者预后及生存率有关。通过体外细胞实验发现, 干扰RCCRT1的表达后RCC ACHN和786-O细胞系的侵袭、迁移能力均显著降低。说明RCCRT1在RCC进展中发挥重要作用, 并与预后相关, 可能作为预测RCC恶性程度及预后的生物标志物, 但需要大样本、大数据来证实RCCRT1和RCC患者5年生存率之间的关系。

#### 2.7 Sprouty同源基因4-内含子转录本1(Sprouty homolog 4-intronic transcript 1, SPRY4-IT1)

SPRY4-IT1位于染色体5q31.3上*SPRY4*基因一个内含子区域, 是一个最初在脂肪组织中发现并具有687 bp的未剪接的多聚腺苷酸转录物。*SPRY4*基因是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路转导受体抑制剂, 其作用于致癌基因*RAS*激活的上游, 并影响活跃GTP-RAS的形成, 而Ras2-MAPK信号转导途径与肿瘤的发生、发展密切相关<sup>[36]</sup>。近期研究发现, SPRY4-IT1在多种肿瘤中异常表达并扮演着重要角色, 如非小细胞肺癌和食管鳞状上皮癌等<sup>[35,37]</sup>。Zhang等<sup>[38]</sup>研究发现, 相比于癌旁正常组织和正常肾细胞系HK-2, SPRY4-IT1在RCC组织和RCC细胞系中的表达显著上调, 进一步体外细胞研究发现, 抑制SPRY4-IT1的表达能有效削弱RCC细胞的增殖、迁徙和侵袭能力, 此外还发现SPRY4-IT1的相对表达水平与RCC的组织学分级、肿瘤分期、淋巴结转移和远处转移相关, 而与患者的年龄、性别和肿瘤大小无关, 表明其可能是RCC患者的独立预后因素, 并有望成为RCC精准治疗的潜在靶点。

#### 2.8 神经母细胞瘤相关转录物1(neuroblastoma-associated transcript-1, NBAT-1)

NBAT-1定位于染色体6p22上, 最初在神经母细胞瘤中被发现, 并被证实在其中发挥抑癌基因的作用<sup>[39]</sup>。Xue等<sup>[40]</sup>在RCC中研究发现, 相比于癌旁正常组织和正常肾细胞系HK-2, NBAT-1在RCC组织和RCC细胞系中的表达显著降低, 且体外细胞实验证实, 干扰NBAT-1表达后, RCC细胞增殖、迁移和侵袭显著增强。此外, NBAT-1表达下调与RCC组织学分级、肿瘤分期、淋巴结转移和总体生存率呈明显负相关, 并证实NBAT-1表达水平是RCC患者的独立预后因素<sup>[40]</sup>。既往研究发现, 在神经母细胞瘤中NBAT-1通过NBAT-1/*EZH2*的相互作用发挥抑癌作用, 这与前文MALAT1作用机制类似, 而有研究证实*EZH2*在RCC中是一种致癌因子, 且其可能通过影响血管内皮生长因子

(vascular endothelial growth factor, VEGF)来发挥作用,因而*EZH2*可能是NBAT-1和MALAT1发挥作用的一个潜在靶点。但在RCC中, NBAT-1发挥抑癌作用的分子机制尚不清楚,需进一步探究。

### 2.9 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )

缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)是在缺氧条件下机体内产生的一种转录因子,并广泛存在于人体及哺乳动物细胞内,是由HIF-1 $\alpha$ 和缺氧诱导因子-1 $\beta$ (hypoxia-inducible factor-1 $\beta$ , HIF-1 $\beta$ )两个亚基组成的异源二聚体,其中HIF-1 $\alpha$ 是氧敏感调节亚基,在缺氧的情况下,HIF-1 $\alpha$ 可激活VEGF、葡萄糖酵解酶和促红细胞生成素等,从而增加氧供、血供及提高机体新陈代谢能力以便快速适应缺氧环境,并且发现HIF-1 $\alpha$ 在胚胎血管形成及肿瘤血管形成过程中发挥着重要作用<sup>[41]</sup>。既往研究发现,处于缺氧环境中,相比于癌旁正常组织及良性病变,多种恶性肿瘤及癌前病变中的HIF-1 $\alpha$ 呈过度表达,并已证实其在肿瘤细胞增殖及缺氧诱导的细胞凋亡过程中发挥重要作用<sup>[42]</sup>。Bertozzi等<sup>[43]</sup>在RCC中研究发现,位于HIF-1 $\alpha$ 5'端和3'端天然反义lncRNA有表达,并随病理分级增加而降低,其中5'HIF-1 $\alpha$ 尤为明显,且Thrash-Bingham等<sup>[44]</sup>研究发现,非乳头状透明细胞癌中3'HIF-1 $\alpha$ 显著高表达,而乳头状肾透明细胞癌中则不表达,两者结果相似,所以Bertozzi等<sup>[43]</sup>认为5'HIF-1 $\alpha$ 可能在肿瘤相关HIF-1通路中发挥一定作用,并有望成为RCC精准治疗的潜在药靶。而3'HIF-1 $\alpha$ 和5'HIF-1 $\alpha$ 在RCC中发挥的具体作用有待进一步研究。

### 2.10 母源性印记基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)

*MEG3*定位于人类染色体14q32.3上,并与*DLK1*基因构成*DLK1-MEG3*印记基因,长度为35 kb。有研究发现,其在许多肿瘤中发挥抑癌功能,如胃癌、结直肠癌和肺癌等<sup>[45]</sup>。对于RCC, Wang等<sup>[46]</sup>研究发现, RCC标本及癌细

胞系(786-0、SN12)中*MEG3*的表达水平均显著降低,进一步体外细胞功能实验发现,过表达*MEG3*能促进RCC细胞凋亡,而过表达*MEG3*会减少B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, bcl-2)和胱冬酶原-9蛋白的表达,并同时增加胱冬酶9蛋白的表达,并促进细胞色素c向细胞质的转移。此外发现, bcl-2 mRNA表达水平随着*MEG3*表达的升高而降低,所以推测*MEG3*可能通过激活线粒体途径来促进RCC细胞的凋亡,而这可能成为RCC精准治疗的潜在靶点。

### 3 结语

RCC的发生、发展是一个多因素、多步骤和多阶段的复杂生物学过程,其机制研究已深入基因水平,而lncRNA的发现是基因遗传学又一重要的补充,且研究发现lncRNA在表观遗传学、转录及转录后水平、细胞分化及发育等方面发挥着重要的作用,且与人类许多疾病相关,尤其是肿瘤。然而,目前lncRNA的研究仍处于初步阶段,在RCC中的研究较少,但其在RCC中的功能较为明确,可根据功能分为2种:① 致癌lncRNA,如HOTAIR、MALAT1等;② 抑癌lncRNA,如GAS5、CADM1-AS1等。但其在RCC中具体分子机制尚不清楚,而对现有RCC相关lncRNA总结发现某些lncRNA可通过调节肿瘤相关的关键基因或通路来发挥作用,这有望发现RCC相关的分子标志物和靶向治疗位点,使RCC预防、早期诊断和靶向治疗成为可能,故对lncRNA在RCC中作用机制研究是十分必要的,并可为RCC的精准治疗提供新的理论依据。

### [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JRMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] POSADAS E M, FIGLIN R A. Systemic therapy in renal cell carcinoma: advancing paradigms [J]. Oncology (Williston Park), 2012, 26(3): 290-301.
- [3] MERCER T R, DINGER M E, MATTICK J S. Long non-coding RNAs: insights into functions [J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(3): 155-159.
- [4] ISIN M, DALAY N. LncRNAs and neoplasia [J]. Clin Chim Acta, 2015, 444: 280-288.

- [ 5 ] CONSORTIUM E P. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome [ J ] . *Nature*, 2012, 489(7414): 57–74.
- [ 6 ] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [ J ] . *Cell*, 2009, 136(4): 629–641.
- [ 7 ] PANDEY R R, KANDURI C. Transcriptional and posttranscriptional programming by long noncoding RNAs [ J ] . *Prog Mol Subcell Biol*, 2011, 51: 1–27.
- [ 8 ] MALOUF G G, ZHANG J, YUAN Y, et al. Characterization of long non-coding RNA transcriptome in clear-cell renal cell carcinoma by next-generation deep sequencing [ J ] . *Mol Oncol*, 2015, 9(1): 32–43.
- [ 9 ] CHIYOMARU T, FUKUHARA S, SAINI S, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is targeted and regulated by miR-141 in human cancer cells [ J ] . *J Biol Chem*, 2014, 289(18): 12550–12565.
- [ 10 ] CAI B, WU Z, LIAO K, et al. Long noncoding RNA HOTAIR can serve as a common molecular marker for lymph node metastasis: a meta-analysis [ J ] . *Tumour Biol*, 2014, 35(9): 8445–8450.
- [ 11 ] WU Y, LIU J, ZHENG Y, et al. Suppressed expression of long non-coding RNA HOTAIR inhibits proliferation and tumorigenicity of renal carcinoma cells [ J ] . *Tumour Biol*, 2014, 35(12): 11887–11894.
- [ 12 ] SHI X, SUN M, LIU H, et al. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases [ J ] . *Cancer Lett*, 2013, 339(2): 159–166.
- [ 13 ] 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.
- [ 14 ] ZHANG H M, YANG F Q, Chen S J, et al. Upregulation of long non-coding RNA MALAT1 correlates with tumor progression and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma [ J ] . *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 2947–2955.
- [ 15 ] HIRATA H, HINODA Y, SHAHRYARI V, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive renal cell carcinoma through Ezh2 and interacts with miR-205 [ J ] . *Cancer Res*, 2015, 75(7): 1322–1331.
- [ 16 ] WAGENER N, HOLLAND D, BULKESCHER J, et al. The enhancer of zeste homolog 2 gene contributes to cell proliferation and apoptosis resistance in renal cell carcinoma cells [ J ] . *Int J Cancer*, 2008, 123(7): 1545–1550.
- [ 17 ] LIU L, XU Z, ZHONG L, et al. Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) promotes tumour cell migration and invasion via epigenetic repression of E-cadherin in renal cell carcinoma [ J ] . *BJU Int*, 2014, 117(2): 351–362.
- [ 18 ] 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.
- [ 19 ] HE H, MAGI G C. Epithelial-to-mesenchymal transition in renal neoplasms [ J ] . *Adv Anat Pathol*, 2014, 21(3): 174–180.
- [ 20 ] MAJID S, SAINI S, DAR A A, et al. MicroRNA-205 inhibits Src-mediated oncogenic pathways in renal cancer [ J ] . *Cancer Res*, 2011, 71(7): 2611–2621.
- [ 21 ] YOSHINO H, ENOKIDA H, ITESAKO T, et al. Epithelial-mesenchymal transition-related microRNA-200s regulate molecular targets and pathways in renal cell carcinoma [ J ] . *J Hum Genet*, 2013, 58(8): 508–516.
- [ 22 ] FANG Y, WEI J, CAO J, et al. Protein expression of ZEB2 in renal cell carcinoma and its prognostic significance in patient survival [ J ] . *PLoS One*, 2013, 8(5): e62558.
- [ 23 ] CHEN Z, TANG Z Y, HE Y, et al. miRNA-205 is a candidate tumor suppressor that targets ZEB2 in renal cell carcinoma [ J ] . *Oncol Res Treat*, 2014, 37(11): 658–664.
- [ 24 ] XIAO H, TANG K, LIU P, et al. LncRNA MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate ZEB2 expression by sponging miR-200s in clear cell kidney carcinoma [ J ] . *Oncotarget*, 2015, 6(35): 38005–38015.
- [ 25 ] DAVIS I J, HSI B L, ARROYO J D, et al. Cloning of an alpha-TFEB fusion in renal tumors harboring the t(6;11)(p21;q13) chromosome translocation [ J ] . *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(10): 6051–6056.
- [ 26 ] 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.
- [ 27 ] MOURTADA M M, PICKARD M R, HEDGE V L, et al. GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer [ J ] . *Oncogene*, 2009, 28(2): 195–208.
- [ 28 ] MURAKAMI Y. Involvement of a cell adhesion molecule, TSLC1/IGSF4, in human oncogenesis [ J ] . *Cancer Sci*, 2005, 96(9): 543–552.
- [ 29 ] YAO J, CHEN Y, WANG Y, et al. Decreased expression of a novel lncRNA CADM1-AS1 is associated with poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinomas [ J ] . *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 2758–2767.
- [ 30 ] KAFFER C R, SRIVASTAVA M, PARK K Y, et al. A transcriptional insulator at the imprinted H19/Igf2 locus [ J ] . *Genes Dev*, 2000, 14(15): 1908–1919.
- [ 31 ] 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.
- [ 32 ] MONNIER P, DANDOLO L. H19 gene controls placental development through a miRNA [ J ] . *Med Sci (Paris)*, 2013, 29(1): 19–21.
- [ 33 ] PIDSLEY R, DEMPSTER E, TROAKES C, et al. Epigenetic and genetic variation at the IGF2/H19 imprinting control region on 11p15.5 is associated with cerebellum weight [ J ] . *Epigenetics*, 2012, 7(2): 155–163.
- [ 34 ] WANG L, CAI Y, ZHAO X, et al. Down-regulated long non-coding RNA H19 inhibits carcinogenesis of renal cell carcinoma [ J ] . *Neoplasma*, 2015, 62(3): 412–418.

- [ 35 ] SONG S, WU Z, WANG C, et al. RCCRT1 is correlated with prognosis and promotes cell migration and invasion in renal cell carcinoma [ J ] . *Urology*, 2014, 84(3): 730.
- [ 36 ] KAYOH Y, KATOH M. FGF signaling inhibitor, SPRY4, is evolutionarily conserved target of WNT signaling pathway in progenitor cells [ J ] . *Int J Mol Med*, 2006, 17(3): 529–532.
- [ 37 ] KHAITAN D, DINGER M E, MAZAR J, et al. The melanoma-upregulated long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates apoptosis and invasion [ J ] . *Cancer Res*, 2011, 71(11): 3852–3862.
- [ 38 ] ZHANG H M, YANG F Q, YAN Y, et al. High expression of long non-coding RNA SPRY4-IT1 predicts poor prognosis of clear cell renal cell carcinoma [ J ] . *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 5801–5809.
- [ 39 ] PANDEY G K, MITRA S, SUBHASH S, et al. The risk-associated long noncoding RNA NBAT-1 controls neuroblastoma progression by regulating cell proliferation and neuronal differentiation [ J ] . *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 722–737.
- [ 40 ] XUE S, LI Q W, CHE J P, et al. Decreased expression of long non-coding RNA NBAT-1 is associated with poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma [ J ] . *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 3765–3774.
- [ 41 ] ZHONG H, MARZO A M, LAUGHNER E, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in common human cancers and their metastases [ J ] . *Cancer Res*, 1999, 59(22): 5830–5835.
- [ 42 ] IOANNOU M, PARASKEVA E, BAXEVANIDOU K, et al. HIF-1alpha in colorectal carcinoma: review of the literature [ J ] . *J BUON*, 2015, 20(3): 680–689.
- [ 43 ] BERTOZZI D, IURLARO R, SORDET O, et al. Characterization of novel antisense HIF-1alpha transcripts in human cancers [ J ] . *Cell Cycle*, 2011, 10(18): 3189–3197.
- [ 44 ] THRASH-BINGHAM C A, TARTOF K D. aHIF: a natural antisense transcript overexpressed in human renal cancer and during hypoxia [ J ] . *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(2): 143–151.
- [ 45 ] ZHOU Y, ZHANG X, KLIBANSKI A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor [ J ] . *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(3): R45–53.
- [ 46 ] WANG M, HUANG T, LUO G, et al. Long non-coding RNA MEG3 induces renal cell carcinoma cells apoptosis by activating the mitochondrial pathway [ J ] . *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015, 35(4): 541–545.

( 收稿日期: 2015-11-02 修回日期: 2016-01-18 )