

李彬彬, 肖娟, 伍石华, 等. 非编码 RNA 相互作用在胃癌中的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(1): 138-141.

· 文献综述 ·

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.01.034

非编码 RNA 相互作用在胃癌中的研究进展

李彬彬¹, 肖娟², 伍石华³, 曾雪梅¹, 张志伟¹

南华大学衡阳医学院 1. 基础医学院肿瘤研究所, 2. 附属第二医院头颈外科, 湖南衡阳 421001;

3. 邵阳学院附属第二医院病理科, 湖南邵阳 422000

[摘要] 胃癌(GC)发生与基因和表观遗传改变密切相关。非编码 RNA(ncRNA)间的竞争性内源性调控,间接影响下游靶基因的表达,与 GC 的恶性生物学行为密切相关。深入研究 ncRNA 调控 GC 相关基因的表达,为 GC 的早期诊断和寻找预后标志物提供了可能。本文综述了近年来在 GC 中发现的 ncRNA 间的竞争性内源性调控,为 GC 的早期诊断、生物标志物的开发和应用提供一种新的思路或策略。

[关键词] 胃癌; 非编码 RNA; 竞争性内源性调控; 基因表达

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] A

Development of noncoding RNA interactions in gastric cancer

LI Bingbing¹, XIAO Juan², WU Shihua³, ZENG Xuemei¹, ZHANG Zhiwei¹

1. Cancer Research Institute, School of Basic Medicine, 2. Department of Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China; 3. Department of Pathology, the Second Affiliated Hospital, Shaoyang University, Shaoyang 422000, Hunan, China

[ABSTRACT] Gastric carcinoma occurrence is strongly associated with genetic and epigenetic changes. The competitive endogenous regulation between non-coding RNA (ncRNA) indirectly affects the expression of downstream target genes and is closely related to the malignant biology of GC. Further studies of ncRNA-mediated expression of gastric-cancer-related genes may facilitate early diagnosis of GC and the search of prognostic markers. This review summarizes the recent discovery of competing endogenous regulation among ncRNA in GC, providing a new approach or strategy for early diagnosis, biomarker development, and application.

[KEY WORDS] gastric cancer; non-coding RNA; competing endogenous regulation; gene expression

胃癌(gastric carcinoma, GC)是全球常见的恶性肿瘤之一,其发生与多种因素有关^[1]。基因和表观遗传改变是 GC 发生的主要原因之一,但 GC 发生的分子机制尚不清楚。近年来,从分子水平探究 GC 的治疗有了新的突破,非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)在肿瘤中的作用及调控机制已成为了当今研究的热潮。ncRNA 是指不能翻译成蛋白质的 RNA 总称,常见有相对分子质量较小的非编码 RNA,如微小 RNA(microRNA, miRNA);相对分子质量较大的非编码 RNA,如长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA);特殊的非编码 RNA,如环

状 RNA(circular RNA, circRNA)。本文总结了近年来 circRNA、lncRNA 与 miRNA 间相互调控的内源竞争性 RNA 对 GC 生物学行为的影响,为临床诊断和治疗提供新的思路或策略。

1 不同 ncRNA 的作用

1.1 miRNA 对基因表达的调控作用

miRNA 是一类短小的非编码 RNA,其在基因表达调控中起重要作用。miRNA 与 RNA 诱导沉默复合体的主要蛋白质 AGO2 结合。miRNA 与信使

[收稿日期] 2023-07-25

[修回日期] 2023-11-28

[基金项目] 国家重点研发计划项目子课题(2021YE0192100);湖南省自然科学基金项目(2023JJ30529);湖南省自然科学基金省市联合基金(2022JJ50029);湖南省临床医疗技术创新引导项目(2020SK51703);湖南省教育厅重点项目(21A0285);邵阳市科技局重点项目(2021GZ031)

[作者简介] 李彬彬,硕士研究生,副主任医师,研究方向为胃癌的发病机制, E-mail 为 252532879@qq.com。通信作者张志伟,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为恶性肿瘤发病的分子机制, E-mail 为 nhdxzzw@qq.com。

RNA(messenger RNA,mRNA)的3'非翻译区(3'-untranslated region,3'-UTR)结合,诱导转录后基因表达调控。miRNA通过调节mRNA降解或抑制mRNA翻译,直接抑制其靶基因的表达,发挥抑癌基因或癌基因的作用,参与GC的发生发展^[2]。

1.2 lncRNA在细胞中的主要作用

lncRNA是核苷酸数目超过200 bp,占ncRNA的80%以上。lncRNA可分为核lncRNA和细胞质lncRNA,大多数核lncRNA参与基因的表达遗传和转录调节,而细胞质中的lncRNA在翻译水平上起主要作用,参与胃癌的发生和发展。lncRNA参与许多重要的生物学过程调节,如染色质修饰、转录激活、转录干扰、核内转运等^[3]。

1.3 circRNA影响基因的表达调控

circRNA是反向剪接过程产生的,该过程是将下游的5'剪接供体位点与上游的3'剪接受体位点连接起来,形成单链共价闭合环。很多circRNA在转录、转录后和翻译水平上调控基因的表达。circRNA通过调节选择性剪接、作为miRNA海绵、对亲本基因的转录调控、隔离功能蛋白甚至编码蛋白;通过调控信号通路参与许多病理学过程,特别在肿瘤的生长、转移、复发和治疗耐药中起着重要作用。因此,circRNA既可以作为抑癌基因,也可以作为癌基因参与肿瘤的发生和发展^[4]。

2 ncRNA在GC中的相互作用

2.1 circRNA在GC中的相互作用

2.1.1 circRNA参与GC的化疗耐药 顺铂是进展期GC患者化疗最主要的药物之一。circAKT3通过海绵吸附miR-198,促进靶基因PIK3R1表达,激活PI3K/AKT信号通路,增强GC细胞对顺铂的耐药性。PI3K/AKT通路失活可以逆转肿瘤细胞的耐药性,恢复肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。circAKT3可作为顺铂治疗GC患者的潜在治疗靶点^[5]。自噬在GC细胞耐药机制中起重要作用,化疗药物诱导的异常激活的自噬,可以促进癌细胞的化疗耐药性。circCUL2通过海绵吸附miR-142-3p,促使ROCK2表达增加,进而抑制GC细胞的自噬,逆转对顺铂的耐药性。ROCK2可能是circCUL2通过miR-142-3p调节GC细胞自噬和耐药性的关键机制^[6]。

2.1.2 circRNA影响GC细胞增殖、迁移和侵袭

circMTO1在GC细胞和组织中表达明显下调,其通过海绵吸附miR-199a-3p,上调其靶基因PAWR,

抑制GC的进展^[7]。在GC组织和细胞中circPDSS1和NEK2高表达,miR-186-5p低表达,circPDSS1能海绵吸附miR-186-5p,并调控NEK2的表达。circPDSS1作为miR-186-5p的海绵下调其表达,增加靶基因NEK2的表达,促进GC细胞增殖和细胞周期,抑制细胞凋亡^[8]。

circFAT1(e2)在GC中表达下调,其不仅分布在GC细胞的胞质中,而且也在细胞核中分布。circFAT1(e2)在胞质中作为miR-548G的海绵,通过降低细胞质中miR-548G的水平,降低对靶基因RUNX1的抑制,阻止GC细胞增殖、迁移和侵袭^[9]。circYAP1在GC中的表达显著降低,其低表达与患者预后不良有关。circYAP1表达海绵吸附miR-367-5p,上调靶基因P27Kip1的表达,抑制GC细胞的生长和侵袭,发挥抑癌基因的作用^[10]。GC组织中过表达circLMO7通过海绵吸附miR-30a-3p,促进WNT2的表达。WNT2是一种分泌型糖蛋白,是miR-30a-3p的潜在靶基因。circLMO7通过影响WNT2/ β -catenin通路,促进GC细胞的增殖、迁移和侵袭^[11]。

circNF1通过海绵吸附miR-16,降低GC中miR-16水平。miR-16在多种肿瘤中发挥抑癌基因作用。GC中circNF1过表达上调miR-16靶基因MAP7和AKT3的水平,使AKT磷酸化水平增高,促进GC进展^[12]。miR-502-5p在GC组织中的表达下调。miR-502-5p过表达能降低NRAS表达,导致MEK1/ERK1/2信号失活,降低PCNA和MMP2表达水平^[13]。circDLST过表达海绵吸附miR-502-5p,促进GC细胞的增殖、侵袭和转移^[14]。

2.1.3 circRNA靶向多个miRNA GC中一个circRNA可以靶向多个miRNA,如circHIPK3既能海绵吸附miR-876-5p,也能吸附miR-107发挥促癌作用。circHIPK3通过海绵吸附miR-876-5p,下调miR-876-5p水平。circHIPK3通过下调miR-876-5p,上调靶基因PIK3R1的表达,促进GC细胞的增殖、迁移与侵袭。miR-107通过下调其靶基因BDNF,抑制GC发展。circHIPK3过表达还能海绵吸附miR-107,上调BDNF蛋白表达,促进GC细胞增殖和迁移^[15]。

2.2 lncRNA在GC中的相互作用

2.2.1 lncRNA调节上皮间质转换过程 在GC组织中高表达的lncRNA PVT1通过海绵吸附miR-30a,上调靶基因Snail表达,抑制E-cadherin表达,促进N-cadherin和Snail的表达,诱导GC细胞发生上皮间质转换(epithelial mesenchymal transition,

EMT) 和转移^[16]。lncRNA HOTAIR 在 GC 中高表达, 通过海绵吸附 miR-1277-5p, 上调靶基因 COL5A1, 促进 GC 细胞生长和转移^[17]。lncRNA HOXC-AS1 与 eIF4AIII 结合, 相互抑制彼此在 GC 细胞中的表达。GC 细胞中高表达的 HOXC-AS1 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号与 eIF4AIII 结合, 沉默 eIF4AIII 表达, 促进 GC 细胞增殖和 EMT 过程, 抑制 GC 细胞凋亡^[18]。

2.2.2 lncRNA 参与糖酵解过程 乳酸脱氢酶-A (lactate dehydrogenase A, LDH-A) 是糖酵解途径中的一个重要酶, 可将丙酮酸代谢成乳酸。LDH-A 表达与患者的较差预后相关。lncRNA H19 在 GC 组织中高表达, 通过海绵吸附 miR-519d-3p, 诱导 LDHA 表达, 促进 GC 细胞糖酵解、增殖和免疫逃逸。另外, LDH-A 可被 miR-7 或 FOXO4 负调控而表达下调, 抑制 GC 的进展。因此, LDH-A 未来可能成为新的 GC 治疗靶点^[19]。H19 表达上调与 GC 的淋巴结转移和 TNM 分期有关, 并通过 miR-22-3p/Snail1 信号通路促进细胞生长和转移。lncRNA MACC1-AS1 通过负调控 miR-145-5p, 抑制 GC 细胞活性氧的产生和细胞凋亡, 促进脂肪酸氧化依赖的 GC 干细胞特性和化疗耐药^[20]。

2.2.3 lncRNA 调节 GC 细胞的增殖和迁移

PRL-3 在 GC 中高表达, 发挥癌基因的功能, 促进 GC 的迁移和侵袭。lncRNA UCA1 过表达通过海绵吸附 miR-495, 上调 PRL-3 表达, 促进 GC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[21]。lncRNA HOXC-AS3 在 GC 组织中高表达, HOXC-AS3 与 YBX1 蛋白结合并相互作用, 在转录水平上调激活 GC 细胞中与细胞增殖和迁移相关的基因, 如 MMP7、WNT10B 和 HDAC5 等, 促进 GC 细胞的增殖和迁移^[22]。FTX 是一种高度保守的 lncRNA, 在 GC 中高表达, miR-215-3p 与 FTX 在 GC 中的表达呈负相关。lncRNA FTX 过表达通过与 miR-215-3p 竞争性结合, 上调 SIVA1 表达, 促进 GC 细胞的增殖^[23]。

2.2.4 lncRNA 参与 GC 耐药 lncRNA UCA1 通过结合 EZH2 并激活 PI3K/AKT 通路, 调节细胞凋亡, 促进 GC 细胞对顺铂的耐药性^[24]。lncRNA EIF3J-DT 在 GC 耐药细胞中高表达, 通过直接结合增加 ATG14 mRNA 的稳定性和海绵吸附 miR-188-3p, 抑制 ATG14 mRNA 的降解, 上调 ATG14 的表达。ATG14 通过抑制细胞凋亡和激活自噬增强化疗耐药性。因此, EIF3J-DT-miR188-3p-ATG14 通路激活细胞的自噬, 促进 GC 细胞化疗耐药^[25]。

2.2.5 lncRNA 靶向多个 miRNA

MEG3 在 GC 中表达显著下调, 过表达后通过下调 miR-21 诱导的增殖、转移相关蛋白的表达, 抑制细胞增殖和转移, 发挥抑癌作用。然而, lncRNA-MEG3 在 GC 中高甲基化, 导致 MEG3 表达减少, 通过上调 miR-181a-5p, 抑制 ATP4B 的表达, 促进 GC 进展^[26]。lncRNA-TUBA4B 在 GC 组织和血浆中表达显著下调。而 miR-216a/b 和 miR-214 在 GC 中表达显著上调, 发挥促癌作用。lncRNA-TUBA4B 过表达通过结合 miR-214 和 miR-216a/b, 释放 miR-214 和 miR-216a/b 共同下调靶基因 PTEN。因此, lncRNA-TUBA4B 过表达上调 PTEN 的表达, 导致 PI3K/AKT 信号通路失活, 抑制 GC 细胞的增殖与侵袭性, 并诱导细胞的凋亡^[27]。

circRNA 和 lncRNA 能海绵吸附同一种 miRNA, 释放 miRNA 作用的靶基因, 从而在 GC 的发生发展过程中发挥类似的功能。miRNA 可有多靶基因, 参与 GC 的不同分子机制。miR-29c-3p 在 GC 中发挥抑癌作用。lncRNA-MYOSLID 过表达通过海绵吸附 miR-29c-3p, 下调 miR-29c-3p 水平, 使下游靶基因 MCL-1 表达上调, 发挥促癌作用。circACC1 通过海绵吸附 miR-29c-3p, 使下游靶基因 FOXP1 表达上调, 发挥促癌作用。KIAA1199 也是 miR-29c-3p 的靶基因。miR-29c-3p 过表达抑制 KIAA1199 表达发挥抑癌作用^[28]。多个 miRNA 可以靶向同一个基因, 协同调控靶基因的表达, 影响 GC 的发生发展, 如 miR-27a 和 miR-155 过表达共同结合靶基因 RKIP, 抑制 RKIP 蛋白表达, 促进胃癌的转移和化疗耐药。miRNA-192 和 miRNA-215 过表达靶向 APC, 使其表达降低, 激活 Wnt/ β -catenin 途径, 促进 GC 细胞增殖和迁移^[29]。

3 展 望

大部分 GC 患者确诊时已为中晚期, 只能接受姑息手术与化疗。因 GC 的发病与耐药机制尚不完全清楚, 所以药物耐药、疗效差以及患者生存质量差, 是当前临床治疗面临的难题。GC 中特异性内源竞争性 RNA 调控网络, 为临床应用提供了广阔的前景。抑制高表达的致癌 ncRNA 和癌基因, 或激活抑癌的 ncRNA 和抑癌基因, 可能成为恶性肿瘤治疗的一种新策略。

[参考文献]

- [1] 韩静, 王柏清, 王珏磊, 等. 幽门螺杆菌感染对胃癌患者 NF- κ B/NLRP3 信号通路和炎症因子的影响[J]. 中华医院感染学

- 杂志, 2024(3): 361-365.
- [2] 何广思, 魏洁, 张健. 血清 miRNA-183 与 CA199 联合检测在胃癌诊断和预后评估中的价值[J]. 癌变·畸变·突变, 2023, 35(6): 457-461+466.
- [3] 卫美蓉, 王笑峰, 罗兵. lncRNA HOTAIR 和 H19 SNPs 与胃癌及 EB 病毒相关胃癌遗传易感性的关系[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(11): 2030-2036.
- [4] 刘海朋, 秦国庆, 史立彬, 等. circCDYL 靶向 miR-552-5p 抑制胃癌 AGS 细胞的增殖和转移[J]. 中南医学科学杂志, 2023, 51(1): 28-31, 36.
- [5] HUANG X X, LI Z, ZHANG Q, et al. circular RNA AKT3 upregulates PIK3R1 to enhance cisplatin resistance in gastric cancer via miR-198 suppression[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 71.
- [6] PENG L, SANG H M, WEI S C, et al. circCUL2 regulates gastric cancer malignant transformation and cisplatin resistance by modulating autophagy activation via miR-142-3p/ROCK2[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 156.
- [7] SONG R, LI Y, HAO W, et al. circular RNA MTO1 inhibits gastric cancer progression by elevating PAWR via sponging miR-199a-3p[J]. Cell Cycle, 2020, 19(22): 3127-3139.
- [8] OUYANG Y M, LI Y J, HUANG Y G, et al. circRNA circPDSS1 promotes the gastric cancer progression by sponging miR-186-5p and modulating NEK2[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 10458-10469.
- [9] FANG J, HONG H, XUE X F, et al. A novel circular RNA, circ-FAT1(c2), inhibits gastric cancer progression by targeting miR-548g in the cytoplasm and interacting with YBX1 in the nucleus[J]. Cancer Lett, 2019, 442: 222-232.
- [10] LIU H, LIU Y, BIAN Z L, et al. Circular RNA YAP1 inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer cells by regulating the miR-367-5p/p27^{Kip1} axis[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 151.
- [11] CAO J C, ZHANG X, XU P H, et al. Circular RNA circLMO7 acts as a microRNA-30a-3p sponge to promote gastric cancer progression via the WNT2/β-catenin pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 6.
- [12] WANG X, LI G H. microRNA-16 functions as a tumor-suppressor gene in oral squamous cell carcinoma by targeting AKT3 and BCL2L2[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(12): 9447-9457.
- [13] BITTER E E, TOWNSEND M H, ERICKSON R, et al. Thymidine kinase 1 through the ages: a comprehensive review[J]. Cell Biosci, 2020, 10(1): 138.
- [14] ZHANG J, HOU L D, LIANG R, et al. circDLST promotes the tumorigenesis and metastasis of gastric cancer by sponging miR-502-5p and activating the NRAS/MEK1/ERK1/2 signaling[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 80.
- [15] WEI J, XU H, WEI W, et al. circHIPK3 promotes cell proliferation and migration of gastric cancer by sponging miR-107 and regulating BDNF expression[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 1613-1624.
- [16] FAN M J, ZHONG Y H, SHEN W, et al. miR-30 suppresses lung cancer cell 95D epithelial mesenchymal transition and invasion through targeted regulating Snail[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(11): 2642-2649.
- [17] WEI Z J, CHEN L, MENG L, et al. lncRNA HOTAIR promotes the growth and metastasis of gastric cancer by sponging miR-1277-5p and upregulating COL5A1[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(6): 1018-1032.
- [18] ZHOU C, AN N, CAO C Y, et al. lncRNA HOXC-AS1 promotes gastric cancer via binding eIF4AIII by activating Wnt/β-catenin signaling[J]. J Gene Med, 2020, 22(9): e3202.
- [19] 凌晖, 李维, 熊逸苇, 等. 非编码 RNA 在胃癌糖酵解中作用的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(6): 814-817.
- [20] HE W M, LIANG B S, WANG C L, et al. MSC-regulated lncRNA MACC1-AS1 promotes stemness and chemoresistance through fatty acid oxidation in gastric cancer[J]. Oncogene, 2019, 38(23): 4637-4654.
- [21] CAO Y, XIONG J B, ZHANG G Y, et al. Long noncoding RNA UCA1 regulates PRL-3 expression by sponging microRNA-495 to promote the progression of gastric cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 19: 853-864.
- [22] ZHANG E B, HE X Z, ZHANG C G, et al. A novel long noncoding RNA HOXC-AS3 mediates tumorigenesis of gastric cancer by binding to YBX1[J]. Genome Biol, 2018, 19(1): 154.
- [23] ZHANG F, WANG X S, TANG B, et al. Long non-coding RNA FTX promotes gastric cancer progression by targeting miR-215[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(6): 3037-3048.
- [24] DAI Q Q, ZHANG T Q, PAN J M, et al. lncRNA UCA1 promotes cisplatin resistance in gastric cancer via recruiting EZH2 and activating PI3K/AKT pathway[J]. J Cancer, 2020, 11(13): 3882-3892.
- [25] LUO Y H, ZHENG S T, WU Q Y, et al. Long noncoding RNA (lncRNA) EIF3J-DT induces chemoresistance of gastric cancer via autophagy activation[J]. Autophagy, 2021, 17(12): 4083-4101.
- [26] DING L, TIAN Y, WANG L, et al. Hypermethylated long noncoding RNA MEG3 promotes the progression of gastric cancer[J]. Aging, 2019, 11(19): 8139-8155.
- [27] GUO J B, LI Y, DUAN H, et al. lncRNA TUBA4B functions as a competitive endogenous RNA to inhibit gastric cancer progression by elevating PTEN via sponging miR-214 and miR-216a/b[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 156.
- [28] WANG L N, YU T, LI W, et al. The miR-29c-KIAA1199 axis regulates gastric cancer migration by binding with WBP11 and PTP4A3[J]. Oncogene, 2019, 38(17): 3134-3150.
- [29] DENG S, ZHANG X, QIN Y, et al. miRNA-192 and -215 activate Wnt/β-catenin signaling pathway in gastric cancer via APC[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(9): 6218-6229.
- (此文编辑 蒋湘莲)