

长链非编码RNAs(LncRNAs)在人类 乳腺癌中的研究现状

毕明瑜 戴文珠 胡 斐 刘 宁 郑 玲 何吉祥 唐文如 盛苗苗*

(昆明理工大学医学院, 衰老与肿瘤分子遗传学实验室, 昆明 650500)

摘要 长链非编码RNA(long non-coding RNAs, LncRNAs)的发现改变了我们对转录和转录后调控的认识。随着高通量测序等新技术的发展, LncRNAs已成为癌症研究的焦点, LncRNAs的生物学功能逐渐得到了了解, 多项研究表明, LncRNAs可直接或间接地调节基因表达以及细胞生物学功能。LncRNAs的组织特异性表达特征可用于区分正常组织与乳腺癌组织以及肿瘤发展的不同阶段, 提示LncRNAs有望为乳腺癌的早期诊断、疗效预测以及治疗提供新的分子靶标。因此, 该文就LncRNAs的功能以及在乳腺癌中的研究现状进行综述。

关键词 长链非编码RNA; 乳腺癌; 生物学功能

Research Status of Long Non-Coding RNAs (LncRNAs) in Human Breast Cancer

Bi Mingyu, Dai Wenzhu, Hu Fei, Liu Ning, Zheng Ling, He Jixiang, Tang Wenru, Sheng Miaomiao*

(Laboratory of Molecular Genetics of Aging & Tumor, Medical School, Kunming University
of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract The discovery of long non-coding RNAs (LncRNAs) have changed our understanding of transcription and post-transcriptional regulation. With the development of new technologies such as high-throughput sequencing, LncRNAs have become the focus of cancer research. The biological functions of LncRNAs have been gradually understood. Several studies have shown that LncRNAs can directly or indirectly regulate gene expression and cell biological functions. The tissue-specific expression features of LncRNAs can be used to distinguish between normal and breast cancer tissues, as well as different stages of tumor development, suggesting that LncRNAs are expected to provide new molecular targets for early diagnosis, therapeutic efficacy prediction, and treatment of breast cancer. Therefore, this article reviews the function of LncRNAs and the research status in breast cancer.

Keywords long non-coding RNAs; breast cancer; biological functions

乳腺癌严重危害女性的健康, 是女性发病的主要恶性肿瘤, 发病率呈逐年上升且年轻化的趋势。其可分为4种分子亚型: Luminal A型、Luminal B型、HER2⁺型和Basal-like型^[1]。目前乳腺癌治疗方法主

要是手术、放疗、化疗、内分泌治疗及靶向药物等综合治疗手段。尽管诊疗水平的不断上升使乳腺癌的死亡率得到了实质性的降低, 但对药物耐药和转移性乳腺癌的治疗仍面临挑战。因此, 找寻有效的

收稿日期: 2018-01-26

接受日期: 2018-03-21

国家自然科学基金(批准号: 81560451)和云南省省级人培(批准号: KKSYS201560001)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0871-65920753, E-mail: shengmm@aliyun.com

Received: January 26, 2018

Accepted: March 21, 2018

This work was supported by National Natural Science Foundation of China (Grant No.81560451) and Kunming University of Science and Technology Talent Introduction Fund (Grant No.KKSYS201560001)

*Corresponding author. Tel: +86-871-65920753, E-mail: shengmm@aliyun.com

网络出版时间: 2018-06-01 13:57:38

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180601.1357.008.html>

诊断预后指标以及靶向治疗的新型分子标志物迫在眉睫。

随着2003年人类基因组计划以及2007年DNA项目百科全书完成之后,人类基因组终于向世人揭开了其神秘的面纱:30亿个碱基对构成了整个人类基因组DNA,其中>93%的DNA序列可被转录成转录本,而只有<2%的能够编码功能性蛋白质^[2]。至少98%的基因组被转录成非编码RNA(ncRNA),它们调控基因和基因间区域的高度重复序列,表明ncRNA在生物体生长代谢中起着重要的调节作用。ncRNA包括转运RNA(tRNA)、核糖体RNA(rRNA)、小核RNA(snRNA)和小核仁RNA(snoRNA)等经典的“管家”RNA,它们在蛋白质合成中起重要作用^[3]。基于转录本长度,ncRNA分为small ncRNAs(small non-coding RNAs)、LncRNAs(long non-coding RNAs)和vlncRNAs(very long non-coding RNAs)^[4]。

近年来研究表明,LncRNAs异常表达可影响包括乳腺癌在内的多种恶性肿瘤的发生发展,通过多种调控机制影响乳腺癌细胞的增殖、凋亡、侵袭及迁移等进程。因此,本文就LncRNAs的功能及其在乳腺癌中的研究现状进行综述,以期对乳腺癌诊断和治疗提供新的思路。

1 LncRNAs简介

1.1 LncRNAs的发现与功能

Okazaki等^[5]在2002年完成小鼠基因cDNA文库的大规模测序,发现大量LncRNAs转录本,提出LncRNAs是长200 bp~100 Kb,不具有编码蛋白质功能,但具有生物学功能的RNA。根据其相对于mRNA基因的位置分类如表1。微阵列技术和基因组测序结果表明,大部分哺乳动物转录组中包含LncRNAs,但以目前技术来看,要从广泛的非编码转录本中鉴定出它们存在一定的难度。

最近的证据表明,LncRNAs在生物进程中起关

键的作用,如表观遗传、转录及转录后水平上调控基因表达,参与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、核内运输等,与人类疾病的发生、发展和防治有着密切联系^[4]。研究发现,LncRNAs可能以许多方式影响着细胞的机制,在Wilusz等^[4]的综述中已经全面介绍了LncRNAs的主要功能。(1)转录干扰,可产生干扰RNA,与目的RNA结合导致其降解。(2)参与miRNA的构建,吸附miRNA使其失活,最终影响miRNA的靶基因表达。例如:LncRNAs-ATB(LncRNAs-activated by TGF- β)通过结合miR-200促进HCC(hepatocellular carcinoma)的侵袭转移^[6]。(3)修饰可变剪接的序列,产生多种剪接体。例如:剪接因子MBNL3通过选择性剪切LncRNAs-PXN-AS1从而增加PXN的表达量,进而促进HCC的进程^[7]。(4)改变蛋白质功能,与特定蛋白结合形成复合体,调节蛋白活性,改变蛋白定位或形成核酸蛋白复合体。例如:lincRNA-p21通过上调p21蛋白的表达来抑制细胞增殖^[8]。(5)实行基本监管功能。(6)调节蛋白的亚细胞定位。(7)介导染色质重塑和组蛋白修饰,调节常染色质和异染色质之间的平衡。例如:反义非编码转录物p15-AS通过异染色质的形成而诱导p15INK4b的沉默,并且p15-AS与白血病细胞中p15INK4b呈负相关^[9]。(8)作为miRNA“海绵”,调控靶基因表达。(9)干扰邻近蛋白编码基因的表达。(10)抑制RNA聚合酶II,影响基因表达。(11)与编码蛋白基因的转录本形成互补双链,干扰mRNA的剪切,产生不同的剪切形式;或在Dicer酶作用下产生内源性siRNA,调控基因的表达水平。

1.2 LncRNAs与调节肿瘤细胞信号通路之间的关系

越来越多的研究表明,关键的信号传递介质,如受体、蛋白激酶和转录因子均可直接与LncRNAs结合,并且它们的酶活性受LncRNAs调控,也就是说

表1 LncRNAs的分类
Table 1 Classification of LncRNAs

LncRNAs分类 Category of LncRNAs	转录位置 Transcriptional position
Sense LncRNAs	Transcription of the same strand as mRNA
Antisense LncRNAs	Transcription of the strand opposite to mRNA
Intronic LncRNAs	The transcription unit is in the intron of another gene
Intergenic LncRNAs	Transcription in regions outside the mRNA gene

LncRNAs可响应细胞外信号或细胞内信号, 严格调控复杂的信号级联反应, 实现协调细胞活动的目的^[10]。LncRNAs可参与调节信号级联的所有步骤: (1)LncRNAs可与细胞受体结合, 调节受体的异二聚体和同二聚体的形成; (2)LncRNAs可介导激酶与激活/失活受体的结合; (3)LncRNAs可介导第二信使介导的信号事件; (4)LncRNAs可与蛋白激酶相互作用, 调节效应物的激酶依赖性翻译后修饰; (5)LncRNAs可促进激酶/效应子的亚细胞重定位, 调节表观遗传修饰和转录机制的组装/拆解。

只在人树突状细胞(lnc-DC)中表达的lncRNAs与信号转导体和转录激活子3(STAT3)相关联, 以阻止STAT3的去磷酸化, 导致树突细胞分化^[11]; 又如与核因子NF- κ B相互作用的LncRNAs(NKILA)及与I κ B相关的LncRNAs, 可通过与I κ B N-末端的直接结合抑制IKK介导的Ser32和Ser36上的I κ B磷酸化, 因此, NF- κ B信号传导受NKILA负向调节以抑制癌症转移^[12]; 并且有研究已经证明, 在能量应激时, LncRNAs NBR2可与AMP蛋白激酶(AMPK)结合, 促进AMPK的激酶活性^[13]; 在巨噬细胞中, p65 NF- κ B与凋亡相关LncRNAs(Carl1)相关联, 敲除Carl1, 可以削弱NF- κ B靶基因的表达^[14]。

研究还发现, 与磷酸肌醇3-激酶(PI3K)p85亚基相互作用的LncRNA AK023948可正向调节乳腺癌中的AKT途径^[15]。而用于激活激酶的LINK-A可直接与非受体酪氨酸激酶BRK(乳腺肿瘤激酶)相联, 促进BRK与表皮生长因子受体(EGFR)结合, 从而超活化EGF-BRK-HIF(缺氧诱导因子1)信号通路^[16]。另一研究发现, LncRNAs通过与支架蛋白((lethal giant larvae homolog 2, LLGL2)和甲基转移酶(NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 6, NSUN6)的相互作用, 形成用于调节Hippo-YAP途径中甲基化MST1(mammalian STE20-like protein kinase 1)的RNA-蛋白质复合物的主要调节剂^[17]。

1.3 LncRNAs与临床药物研发

从临床角度来看, lncRNAs有希望作为肿瘤治疗的分子靶点, 并且现已开发了多种LncRNAs的靶向治疗策略^[10]。例如: (1)正在研究的以反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)为基础的策略, 即通过依赖RNA酶-H的降解来下调LncRNAs的转录^[18]; (2)已经开发的以脂质体/纳米颗粒传递的siRNA, 可在体内通过Dicer-和Agonaute-依赖性

RNA沉默来敲低LncRNAs^[19], 且已经证明这种方法可以抑制肿瘤的发生和远端转移^[20]; (3)可用来阻断LncRNAs-蛋白质相互作用或形成干扰LncRNAs-蛋白质复合物形成的小分子抑制剂^[18]。

1.3.1 ASO ASO包括ASO间隔体、双链RNA和锁核酸(LNA), 可通过碱基配对与LncRNAs转录本结合^[10]。并且已经在多种癌症模型中验证了ASO在体内敲低LncRNAs, 对肿瘤生长和进展具有显著的抑制作用^[21]。已有报道表明, 使用LNA靶向PVT1(plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)可使卵巢癌细胞对顺铂敏感^[22], 这证实了组合治疗的有效性; 此外, lnc-ARSR可促进癌细胞对舒尼替尼的耐药性, 但通过使用LNA靶向lnc-ARSR可以提高癌细胞对舒尼替尼的敏感性^[23]。另有研究显示, 用于靶向Bcl-2癌蛋白、缺氧诱导因子(HIF)1 α (NCT00466583)和雄激素受体(AR)的LNA已用于临床实验研究中。在肺癌中, ASO可阻断MALAT1可阻止体内转移的发展^[10]。

1.3.2 纳米粒子递送的siRNA 近年来, 已经开发出用于临床治疗的二油酰磷脂酰胆碱(DOPC)纳米脂质体, 其可用于体内传递核苷酸治疗剂(siRNA、miRNA、lncRNA和ASO)^[24]。研究表明, 单次使用DOPC-纳米脂质体siRNA时, 对小鼠模型和人肿瘤临床模型中的基因(例如Bcl2、eEF2K、FoxM1、Kras或miR155、miR34a和JAK2)的表达水平以及肿瘤大小产生显著的抑制^[25-27]。

1.3.3 LncRNAs的小分子抑制剂 已经有研究者使用高通量筛选来鉴定可能潜在的抑制RNA的小分子化合物^[28]。并且正在开发建立平台来帮助设计和鉴定致癌性LncRNAs的小分子抑制剂^[29], 这将促进靶向LncRNAs药剂的大规模开发。

由于LncRNAs生物功能复杂, 具有广泛调节基因表达的特征, 与miRNA相比, LncRNAs治疗靶向的经验较少。因此, 仅举几个例子来介绍癌症中LncRNAs靶向的基本原理以及LncRNAs在药物开发中的主要作用, 其在乳腺癌中的应用作用仍有待研究。

2 LncRNAs与乳腺癌

乳腺癌是一个多因素、多阶段形成的复杂的异质性疾病, 涉及多种基因的功能和调控的异常改变。由于我们对转移机制的理解有限, 加之缺乏

有效的治疗措施,使得乳腺癌患者有20%~30%发生转移且无法治愈。LncRNAs是基因表达的重要调控分子,和编码蛋白的mRNA类似,也包括抑癌LncRNAs和致癌LncRNAs。如,前列腺癌中发挥作用的PCGEM1^[29]、非小细胞肺癌(NSCLC)中发挥作用的转移相关肺腺癌转录物1(MALAT1)^[30]、乳腺

癌中发挥作用的HOX反义中间基因RNA(HOTAIR)^[31]等分子常常为致癌因子,而前列腺癌中发挥作用的生长停滞特异性转录本5(growth arrest-specific transcript 5, GAS5)^[32]、乳腺癌中与NF- κ B相互作用的LncRNA(NKILA)^[33]等则为抑癌因子。目前已鉴定出几十种与乳腺癌相关的LncRNAs(表2),他们可

表2 乳腺癌中差异表达的LncRNAs
Table 2 Differentially expressed LncRNAs in breast cancer

LncRNAs	染色体位置 Chromosome position	表达水平 Expression level	功能和机制 Function and mechanism
H19	11p15.5	High	H19 is thought to be a tumor suppressor and is overexpressed in breast cancer
HOTAIR	12q13.13	High	Combining PRC2 to methylate lysine at position 27 of H3 histone
MEG3	14q32.3	Low	Inhibits tumor cell growth, migration and invasion; promotes apoptosis
MALAT1	11q13	High	Activates ERK/MAPK pathway; induces expression of B-MYB; promotes EMT by activating Wnt signal pathway
GAS5	1q25.1	Low	Combined with GR to act as a bait, down-regulates transcriptional activity of target genes and induces apoptosis of tumor cells
XIST	Xq13.2	Inactivation	X-chromosome silencing; dysregulation in various female cancers, including breast, cervical, and ovarian cancer
PANDAR	6p21.2	High	Regulates G ₁ /S phase; poor prognosis marker
CCAT1	8q24.21	High	MiRNA sponge
CCAT2	8q24.21	High	Regulates Wnt/ β -catenin signal pathway; promotes the proliferation of breast cancer cells
UCA1	19p13.12	High	Regulates KLF4-KRT6/13 signaling pathway; promotes cell proliferation
EPB41L4A-AS2	5p22.2	Low	Inhibits the solid tumor formation
BC040587	3q13.31	Low	Poor prognosis marker
SPRY4-IT1	5q31.3	High	Promotes cell proliferation
NBAT-1	6p22.3	Low	Mediates transcriptional silencing
AK058003	10q22	High	Regulates the expression of γ -Synuclein gene
Z38/CLDND1	3q11.2	High	Promotes cell proliferation and metastasis
FGF14-AS2	13q33.1	Low	Poor prognosis marker
MVIH	Unknow	High	Promotes cell proliferation, invasion and metastasis
LINK-A	1q43	High	Regulates HIF1 α signal pathway
DSCAM-AS1	21q22.2	High	Mediates the progression of ER-regulated breast cancer and tamoxifen resistance
aHIF	14q23.2	Low	Negatively regulates the expression of HIF-1 α mRNA and protein; inhibites cell proliferation; poor prognosis marker
BCYRN1/BC200	2p21	High	Synaptic protein synthesis regulator; overexpression in invasive and metastatic breast cancer
LSINCT5	5p15.33	High	Overexpression in breast and ovarian cancer; regulates the downstream target genes; promotes cell proliferation
NEAT1	11q13.1	High	Concerning the formation of spots; its overexpression increases the proportion of cells in S phase; inhibites apoptosis and promotes proliferation
SRA RNA	5q31.3	High	The transcriptional coactivating factor of the nuclear receptor; enhances cell invasion in breast cancer
ZFAS1	20q13.13	High	Molecular markers for cancer prognosis
ARA/PAK3	Xq23	High	Inhibits cell proliferation; stimulates cell apoptosis; reduces cell viability
SOX20T	Unknow	High	Unknow
TreRNA	20q13.13	High	Increases invasion and metastasis
U79277	Unknow	High	Poor prognosis marker
FOXCUT	6p25.3	High	Involving proliferation and metastasis of basal like breast cancer

通过调控表观遗传修饰和关键细胞信号转导等途径,影响乳腺癌的发生发展。

2.1 与细胞凋亡相关

2.1.1 GAS5 GAS5位于Chr1q25.1上,长为0.6~1.8 Kb,是最先从NIH-3T3细胞中鉴定出与细胞死亡相关的lncRNA^[34]。GAS5作为糖皮质激素受体(GR)的核糖体,调控细胞的生长、凋亡及分化,具有抑癌基因的特点,并且其转录物与GR的DNA结构域相互作用,抑制类固醇与其受体的相互作用^[35]。通过这种机制, GAS5降低了各种基因的表达[如细胞凋亡抑制因子2(cIAP2)],促进细胞凋亡。在乳腺癌中,与正常乳腺上皮组织相比,肿瘤样品中GAS5的表达水平显著降低,而这种现象在I、II期乳腺癌中较明显,表明GAS5表达下降是发生在肿瘤形成的早期^[36]。继而Pickard等^[37]发现,在MCF-7细胞中过表达GAS5基因会阻止细胞生长并诱导细胞凋亡。Li等^[38]发现,来自曲妥珠单抗处理的SKBR-3细胞中GAS5的表达降低,抑制GAS5促进SKBR-3细胞增殖,并且GAS5是通过作为miR-21的分子海绵来抑制细胞增殖,导致miR-21的内源性靶向磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)的去阻遏。因此,推测GAS5可能成为预测乳腺癌分期以及耐药性的标志。

2.1.2 MEG3 母系表达的基因3(maternal expressed gene 3, *MEG3*)位于人类14q32.3染色体上。研究表明, *MEG3*在许多类型的癌症中缺失,包括神经胶质瘤、脑膜瘤、胃癌和膀胱癌^[39]。研究表明,过表达*MEG3*抑制肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭,促进体外细胞凋亡^[39]。lncRNA *MEG3*的过表达也可能增加p53的表达^[40-41]。但其在乳腺癌中与p53的作用还不清楚。最近, Sun等^[42]发现, *MEG3*在乳腺癌组织和细胞系中下调, *MEG3*的过表达导致AKT信号传导下调, *MEG3*可能通过AKT信号通路抑制肿瘤生长和血管生成,因此, *MEG3*可作为乳腺癌的潜在新型诊断和治疗靶标。在乳腺癌组织中,对*MEG3*基因启动子区进行甲基化修饰,导致*MEG3*表达降低,细胞增殖能力上升;去甲基化后,增殖活性受到抑制,表明*MEG3*可能通过甲基化修饰来调节细胞增殖。

2.2 与乳腺癌侵袭、转移相关的lncRNA

2.2.1 HOTAIR HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是目前研究较多的lncRNAs之一,其位于12q13.13的*HOXC*基因座上,长2.2 Kb。Gupta和他的同事^[43]报道了HOTAIR在原发性乳腺

肿瘤和转移性肿瘤中的表达增加且与预后差相关, HOTAIR能与PRC2结合,介导H3K27甲基化,增加细胞的侵袭迁移能力。Tao和同事^[44]的研究表明,在乳腺癌中雌二醇通过G蛋白偶联的雌激素受体-1介导的miR-148a抑制HOTAIR表达,因此猜测只有在ER⁺中, HOTAIR高表达才预示着有更高的转移率和更差的预后;而在ER⁻中并无统计学意义。Padua等^[45]的研究表明, HOTAIR过表达与EMT基因相关。接下来, Hongyi等^[46]在乳腺癌中发现, HOTAIR可以通过HoxD10间接下调miR-7,抑制EMT的表达, miRNA-EMT可逆转信号转导和转录激活因子3(STAT3)。这些实验表明, HOTAIR可能作为治疗乳腺癌的分子靶点。

2.2.2 SRA 1999年, Lanz等^[47]检测出5q31.3上的类固醇受体RNA激活因子(steroid receptor RNA activator, SRA)可作为增加类固醇活性的非编码RNA受体,这是第一个被发现的哺乳动物反式作用lncRNA。SRA可激活几种人类性激素受体并与乳腺癌密切相关,可能参与了性激素的致癌作用^[48],但SRA对类固醇激素受体的激活是有选择性的,通过其氨基末端激活功能介导反式激活。类固醇受体RNA激活基因*SRA1*产生功能性RNA(SRA)和蛋白质(SRAP)。Yan等^[49]发现,敲低SRA/SRAP或过表达SRAP分别导致癌细胞运动性的降低或增加,表明*SRA1*基因表达与细胞运动之间存在的一个链接。有研究表明,高表达SRA与雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR)关系密切,敲低SRA可降低细胞侵袭能力^[50]。Lin等^[51]发现, SRA与ER- α 作用时呈低表达状态,但与ER- β 作用时却呈高表达。这表明, SRA可能是潜在类固醇依赖性乳腺癌诊断及预后的分子靶点。

2.2.3 H19 H19是最早发现的lncRNA之一,位于11p15.5上,由RNA聚合酶II转录的长约2.3 Kb且仅在胎儿组织中由母体单等位基因表达的基因^[52]。已经在实体肿瘤(包括乳腺癌)中观察到H19异常表达,且其在不同肿瘤中起着抑癌或致癌的不同作用。近几年研究人员发现, H19在MCF-7细胞株中的表达较MDA-MB-231细胞株中更高,猜测H19可能参与了雌激素促进细胞增殖的过程^[53]。Li等^[54]最新研究发现, H19和DNMT1的下调明显延缓了乳腺癌细胞增殖和侵袭,且miR-152由H19调节直接靶向DNMT1, H19的过表达降低了miR-152对DNMT1的

抑制,说明H19通过调节miR-152/DNMT1促进乳腺癌的增殖和侵袭。接着,Zhou等^[55]发现,H19可作为miRNA的“海绵”,促进肿瘤细胞中上皮或间质转换,在原发和转移部位的上皮样肿瘤细胞中,H19整合miR-200b/c,最终抑制迁移相关蛋白ARF,但在循环中的间充质细胞中,H19整合let-7b,最终激活ARF。这些发现显示,H19与肿瘤增殖和转移之间存在密切关系。

2.3 与肿瘤增殖相关

2.3.1 MALAT1 肺腺癌转移相关转录物1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)是位于染色体11q13并编码8 Kb的lncRNA,也称为NEAT2。在肝癌、宫颈癌、乳腺癌和卵巢癌中均观察到MALAT1的异常表达^[56]。在大多数情况下,MALAT1在癌症中上调并与癌症的转移、细胞增殖、凋亡和迁移以及临床不利的预后相关^[57]。Tripathi等^[58]发现,MALAT1与RNA编辑、转录和染色质重组等相关因子作用,调节RNA编辑、基因转录以及细胞周期相关基因的表达,是G₁/S期和有丝分裂进展所必需的,敲低MALAT1时,参与G₂/M进展的致癌转录因子B-MYB(Mybl2)表达上升,导致p53及其靶基因的激活,表明p53是MALAT1主要调节的下游介质。随后,Zhao等^[59]发现,经高浓度的17 β -雌二醇(E2)处理后,乳腺细胞的增殖、迁移和侵袭发生很大的变化,高浓度E2处理后大大降低了MALAT1表达水平,抑制其对乳腺癌细胞的影响,因此医学上的E2治疗是通过降低MALAT1表达水平来影响乳腺肿瘤或非肿瘤细胞增殖、迁移和ER- α 依赖性侵袭。总之,乳腺癌的侵袭、转移与MALAT1有着密切的关系,MALAT1可能成为乳腺癌治疗过程中的有效靶点。

2.3.2 LSINCT5 应激诱导长非编码转录5(long stress-induced noncoding transcript 5, LSINCT5)是一个位于5p15.33上、长约2.6 Kb的多腺苷酸化基因,是由RNA聚合酶III从反义链进行转录的基因间应激反应性lncRNA。而在乳腺癌中,LSINCT5的分子机制主要涉及两个重要基因: *LncRNA NEAT1*和蛋白编码基因*PSPCI*(paraspeckle component 1)。并且研究发现,LSINCT5在乳腺癌细胞中的表达量是正常乳腺上皮细胞中的7倍以上,而在原发性乳腺癌组织中其表达量为正常乳腺上皮细胞中的10倍,敲除LSINCT5后将抑制乳腺癌细胞的增殖^[60]。目前研究还发现,敲低LSINCT5可改变多个与增殖相关的基因的表达(如

*NEAT-1*和*PSPCI*),猜测其通过调节下游靶基因来促进癌细胞增殖,从而发挥致癌作用。例如,*CXCR4*是*GPCR*基因家族中的趋化因子受体,敲低LSINCT5显著影响作为乳腺癌侵袭转移的关键因子*CXCR4*的表达,*CXCR4*表达降低可抑制MMP-9的表达,引起EMT反向进程,从而增强细胞的凋亡,降低细胞侵袭转移能力^[61]。因此可以看出,LSINCT5可促进细胞增殖并涉及多个过程,这使得LSINCT5具有成为标记诊断乳腺癌或肿瘤治疗靶标的潜在价值。

3 结论与展望

综上所述,由于lncRNAs可通过与miRNA、mRNAs、基因组DNA或蛋白质的相互作用而发挥功能,因此lncRNAs在肿瘤中的研究是复杂多变的,也就为lncRNAs的研究提供了相当不错的研究价值与前景。并且,在分子生物学技术不断进步的前提下,已经发现越来越多的lncRNAs参与乳腺癌的发生发展,这也为探索乳腺癌的发病机制提供了新的方向。

迄今为止,关于乳腺癌的研究已经证明,lncRNAs可作为癌症早期检测、确定肿瘤特征、靶向个体化基因治疗的潜在新生标志物。并且,lncRNAs可以很容易地从患者的血液或组织中被检测到,而其中的一些就是乳房特有的,并且只在乳腺癌组织中异常表达。lncRNAs的异常表达对于某些乳腺癌亚型是特异性的,能够预测疾病和乳腺癌患者的生存预后。

然而,由于lncRNAs不具有强大的基因组足迹、作用机理尚不明确、没有统一的命名、结构不稳定、研究手段较少等原因,对lncRNAs的研究还存在许多疑问。例如:lncRNAs可以作为癌症信号通路的调控组分吗? lncRNAs在癌症中是否具有真正的生物功能作用? 可以通过单独靶向lncRNAs还是联合化学治疗剂和靶向治疗剂来开发有效的治疗策略? 是否有药物可以通过靶向lncRNAs针对性治疗乳腺癌以及药物靶向lncRNAs的耐药性与毒副作用如何等。因此,只有加深对lncRNAs机制的研究,寻找敏感性高、特异性强且与乳腺癌发生发展相关的lncRNAs,并进一步明确其在乳腺癌发生发展中的分子机制,才能在指导临床诊断、靶向用药、评估预后等方面发挥作用,为乳腺癌的早期诊断、临床治疗以及预后监控提供新的契机。

参考文献 (References)

- 1 Cerkl S, Schwarzenbacher D, Adiprasito JB, Stotz M, Hutterer GC, Gerger A, *et al.* Current status of long non-coding RNAs in human breast cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17(9): 1485.
- 2 Wang G, Liu C, Deng S, Zhao Q, Li T, Qiao S, *et al.* Long noncoding RNAs in regulation of human breast cancer. *Brief Funct Genomics* 2016; 15(3): 222-6.
- 3 Vikram R, Ramachandran R, Abdul KS. Functional significance of long non-coding RNAs in breast cancer. *Breast Cancer* 2014; 21(5): 515-21.
- 4 Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev* 2009; 23(13): 1494-504.
- 5 Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, Adachi J, Bono H, Kondo S, *et al.* Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60, 770 full-length cDNAs. *Nature* 2002; 420(6915): 563-73.
- 6 Smekalova EM, Kotelevtsev YV, Leboeuf D, Shcherbinina EY, Fefilova AS, Zatspein TS, *et al.* LncRNA in the liver: Prospects for fundamental research and therapy by RNA interference. *Biochimie* 2016; 131: 159-72.
- 7 Yuan JH, Liu XN, Wang TT, Pan W, Tao QF, Zhou WP, *et al.* The MBNL3 splicing factor promotes hepatocellular carcinoma by increasing PXN expression through the alternative splicing of lncRNA-PXN-AS1. *Nat Cell Biol* 2017; 19(7): 820-32.
- 8 Zheng J, Dong P, Mao Y, Chen S, Wu X, Li G, *et al.* LincRNA-p21 inhibits hepatic stellate cells activation and liver fibrogenesis via p21. *Febs J* 2015; 282(24): 4810-21.
- 9 Baba SM, Azad NA, Shah ZA, Dil-Afroze, Pandith AA, Jan A, *et al.* p15Ink4b loss of expression by promoter hypermethylation adds to leukemogenesis and confers a poor prognosis in acute promyelocytic leukemia patients. *Cancer Res Treat* 2017; 49(3): 790-7.
- 10 Lin C, Yang L. Long Noncoding RNA in cancer: wiring signaling circuitry. *Trends Cell Biol* 2018; 28(4): 287-301.
- 11 Wang P, Xue Y, Han Y, Lin L, Wu C, Xu S, *et al.* The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science* 2014; 344(6181): 310-3.
- 12 Liu B, Sun L, Liu Q, Gong C, Yao Y, Lv X, *et al.* A Cytoplasmic NF- κ B interacting long noncoding RNA blocks I κ B phosphorylation and suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Cell* 2015; 27(3): 370-81.
- 13 Liu X, Xiao ZD, Han L. LncRNA NBR2 engages a metabolic checkpoint by regulating AMPK under energy stress. *Nat Cell Biol* 2016; 18(4): 431-42.
- 14 Castellanos-Rubio A, Kratchmarov R, Sebastian M, Garcia-Etxebarria K, Garcia L, Irastorza I, *et al.* Cytoplasmic form of Carlr lncRNA facilitates inflammatory gene expression upon NF- κ B activation. *J Immunol* 2017; 199(2): 581-8.
- 15 Koirala P, Huang J, Ho TT, Wu F, Ding X, Mo YY. LncRNA AK023948 is a positive regulator of AKT. *Nat Commun* 2017; 8: 14422.
- 16 Lin AF, Li CL, Xing Z, Hu Q, Liang K, Han L, *et al.* The LINK-A lncRNA activates normoxic HIF1 α signaling in triple-negative breast cancer. *Nat Cell Biol* 2016; 18(2): 213-24.
- 17 Li C, Wang S, Xing Z, Lin A, Liang K, Song J, *et al.* A ROR1-HER3-lncRNA signalling axis modulates the Hippo-YAP pathway to regulate bone metastasis. *Nat Cell Biol* 2017; 19(2): 106-19.
- 18 Matsui M, Corey DR. Non-coding RNAs as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16(3): 167-79.
- 19 Lee JM, Yoon TJ, Cho YS. Recent developments in nanoparticle-based siRNA delivery for cancer therapy. *Biomed Res Int* 2013; 2013(3): 782041.
- 20 Young SW, Stenzel M, Jialin Y. Nanoparticle-siRNA: A potential cancer therapy? *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 98: 159-69.
- 21 Gutschner T, Hämmerle M, Eißmann M, Hsu J, Kim Y, Hung G, *et al.* The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. *Cancer Res* 2013; 73(3): 1180-9.
- 22 Marissa I, Samantha F, Li K, Chowdhury T, Ramchandran R, Rader JS. The lncRNA PVT1 contributes to the cervical cancer phenotype and associates with poor patient prognosis. *PLoS One* 2016; 11(5): e0156274.
- 23 Le Q, Jin D, Cheng C, Wu ZJ, Liu B, Gao Y, *et al.* Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA. *Cancer Cell* 2016; 29(5): 653-68.
- 24 Ozpolat B, Sood AK, Lopezberestein G. Liposomal siRNA nanocarriers for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 66(1): 110-6.
- 25 Aslan B, Monroig P, Hsu MC, Pena GA, Rodriguez-Aguayo C, Gonzalez-Villasana V, *et al.* The ZNF304-integrin axis protects against anoikis. *Nat Commun* 2015; 6: 7351.
- 26 Pradeep S, Huang J, Mora EM, Nick AM, Cho MS, Wu SY, *et al.* Erythropoietin stimulates tumor growth via EphB4. *Cancer Cell* 2015; 28(5): 610-22.
- 27 Ozpolat B, Sood AK, Lopez-Berestein G. Nanomedicine based approaches for the delivery of siRNA in cancer. *J Intern Med* 2010; 267(1): 44-53.
- 28 Velagapudi SP, Cameron MD, Haga CL, Rosenberg LH, Lafitte M, Duckett DR, *et al.* Design of a small molecule against an oncogenic noncoding RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(21): 5898-903.
- 29 Prensner JR, Sahu A, Iyer MK, Malik R, Chandler B, Asangani IA, *et al.* The lncRNAs PCGEM1 and PRNCR1 are not implicated in castration resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2014; 5(6): 1434-8.
- 30 Guo F, Guo L, Li Y, Zhou Q, Li Z. MALAT1 is an oncogenic long non-coding RNA associated with tumor invasion in non-small cell lung cancer regulated by DNA methylation. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(12): 15903-10.
- 31 Hajjari M, Salavaty A. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers. *Cancer Biol Med* 2015; 12(1): 1-9.
- 32 Yuan S, Wu Y, Wang Y, Chen J, Chu L. An oncolytic adenovirus expressing SNORD44 and GAS5 exhibits anti-tumor effect in colorectal cancer cells. *Human Gene Therapy* 2017; 28(8): 690-700.
- 33 Gutsche K, Randi E, Blank V, Fink D, Wenger RH, Leo C, *et al.* Intermittent hypoxia confers pro-metastatic gene expression selectively through NF- κ B in inflammatory breast cancer cells. *Free Radic Biol Med* 2016; 101: 129-42.
- 34 Coccia EM, Cicala C, Charlesworth A, Ciccarelli C, Rossi GB, Philipson L, *et al.* Regulation and expression of a growth

- arrest-specific gene (gas5) during growth, differentiation, and development. *Mol Cell Biol* 1992; 12(8): 3514-21.
- 35 Kino T, Hurt DE, Ichijo T, Nader N, Chrousos GP. Noncoding RNA Gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci Signal* 2010; 3(107): ra8.
 - 36 Mourtadamaarabouni M, Pickard MR, Hedge VL, Farzaneh F, Williams GT. GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer. *Oncogene* 2009; 28(2): 195-208.
 - 37 Pickard MR, Williams GT. The hormone response element mimic sequence of GAS5 lncRNA is sufficient to induce apoptosis in breast cancer cells. *Oncotarget* 2016; 7(9): 10104-16.
 - 38 Li W, Zhai L, Wang H, Liu C, Zhang J, Chen W, *et al.* Downregulation of lncRNA GAS5 causes trastuzumab resistance in breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7(19): 27778-86.
 - 39 Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. *J Mol Endocrinol* 2012; 48(3): 45-53.
 - 40 Sun L, Li Y, Yang B. Downregulated long non-coding RNA MEG3 in breast cancer regulates proliferation, migration and invasion by depending on p53's transcriptional activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478(1): 323-9.
 - 41 Wei GH, Wang X. lncRNA MEG3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(17): 3850-6.
 - 42 Sun Z, Nie X, Sun S, Dong S, Yuan C, Li Y, *et al.* Long non-coding RNA MEG3 downregulation triggers human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and migration via the p53 signaling pathway. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42(6): 2569-81.
 - 43 Gupta RA, Shah N, Shah N, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464(7291): 1071-6.
 - 44 Tao S, He H, Chen Q. Estradiol induces HOTAIR levels via GPER-mediated miR-148a inhibition in breast cancer. *J Transl Med* 2015; 13(1): 131.
 - 45 Alves CP, Fonseca AS, Muys BR, de Barros E Lima Bueno R, Bürger MC, de Souza JE, *et al.* The lincRNA Hotair is required for epithelial-to-mesenchymal transition and stemness maintenance of cancer cells lines. *Stem Cells* 2013; 31 (12): 2827-32.
 - 46 Hongyi Z, Kai C, Jing W, Wang X, Cheng K, Shi F, *et al.* MiR-7, inhibited indirectly by lincRNA HOTAIR, directly inhibits SETDB1 and reverses the EMT of breast cancer stem cells by downregulating the STAT3 pathway. *Stem Cells* 2015; 32(11): 2858-68.
 - 47 Lanz RB, Mckenna NJ, Onate SA, Albrecht U, Wong J, Tsai SY, *et al.* A steroid receptor coactivator, SRA, functions as an RNA and is present in an SRC-1 complex. *Cell* 1999; 97(1): 17-27.
 - 48 Novikova IV, Hennelly SP, Sanbonmatsu KY. Structural architecture of the human long non-coding RNA, steroid receptor RNA activator. *Nucleic Acids Res* 2012; 40(11): 5034-51.
 - 49 Yan Y, Cooper C, Hamedani MK, Guppy B, Xu W, Tsuyuki D, *et al.* The steroid receptor RNA activator protein (SRAP) controls cancer cell migration/motility. *FEBS Lett* 2015; 589(24 PartB): 4010-8.
 - 50 Novikova IV, Hennelly SP, Sanbonmatsu KY. Structural architecture of the human long non-coding RNA, steroid receptor RNA activator. *Nucleic Acids Res* 2012; 40(11): 5034-51.
 - 51 Lin K, Zhan H, Ma J, Xu K, Wu R, Zhou C, *et al.* Silencing of SRA1 regulates ER expression and attenuates the growth of stromal cells in ovarian endometriosis. *Reprod Sci* 2017; 24(6): 836-43.
 - 52 Doucrasy S, Coll J, Barrois M, Joubel A, Prost S, Dozier C, *et al.* Expression of the human fetal bac h19 gene in invasive cancers. *Int J Oncol* 1993; 2(5): 753-8.
 - 53 Gabory A, Jammes H, Dandolo L. The H19 locus: role of an imprinted non-coding RNA in growth and development. *Bioessays* 2010; 32(6): 473-80.
 - 54 Li Z, Li Y, Li Y, Ren K, Li X, Han X, *et al.* Long non-coding RNA H19 promotes the proliferation and invasion of breast cancer through upregulating DNMT1 expression by sponging miR-152. *J Biochem Mol Toxicol* 2017; 10.1002/jbt.21933.
 - 55 Zhou W, Ye XL, Xu J, Cao MG, Fang ZY, Li LY, *et al.* The lncRNA H19 mediates breast-cancer cell plasticity during EMT and MET plasticity by differentially sponging miR-200b/c and let-7b. *Sci Signal* 2017; 10(483): pii: eaak9557.
 - 56 Dong Y, Liang G, Yuan B, Yang C, Gao R, Zhou X. MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells by activating the PI3K/Akt pathway. *Tumour Biol* 2015; 36(3): 1477-86.
 - 57 Chen R, Liu Y, Zhuang H, Yang B, Hei K, Xiao M, *et al.* Quantitative proteomics reveals that long non-coding RNA MALAT1 interacts with DBC1 to regulate p53 acetylation. *Nucleic Acids Res* 2017; 45(17): 9947-59.
 - 58 Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, Giri S, Freier SM, Wu X, *et al.* Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB. *PLoS Genet* 2013; 9(3): e1003368.
 - 59 Zhao Z, Chen C, Liu Y, Wu C. 17 β -Estradiol treatment inhibits breast cell proliferation, migration and invasion by decreasing MALAT-1 RNA level. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 445(2): 388-93.
 - 60 Silva JM, Boczek NJ, Berres MW, Ma X, Smith DI. LSINCT5 is over expressed in breast and ovarian cancer and affects cellular proliferation. *RNA Biol* 2011; 8(3): 496-505.
 - 61 Saima H, Marguerite B, Kaushar J, Aguilar-Mahecha A, Gaboury L, Muller WJ, *et al.* CXCR4 peptide antagonist inhibits primary breast tumor growth, metastasis and enhances the efficacy of anti-VEGF treatment or docetaxel in a transgenic mouse model. *Int J Cancer* 2011; 129(1): 225-32.