

长链非编码RNA牛磺酸上调基因1在人类癌症中的研究进展

周慧¹ 高子煦¹ 谢峥¹ 万福生^{2*}

(¹南昌大学第二临床医学院, 南昌 330006; ²南昌大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 南昌 330006)

摘要 长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)是长度大于200个核苷酸、缺乏蛋白质编码能力的RNA。长链非编码RNA牛磺酸上调基因1(taurine upregulation gene 1, TUG1)是一种与癌症相关的lncRNA。早期认为, TUG1与癌症的发生、侵袭、转移有着密切的联系。近年来发现, TUG1可通过招募某些RNA结合蛋白, 促进靶基因表达, 影响肿瘤血管生成以及充当竞争性内源性RNA(ceRNA)等调控癌症的发生、发展。TUG1有望成为某些癌症诊断和预后的生物标志物或治疗新靶标。该文就TUG1在人类癌症发生发展中的作用研究进展作一综述。

关键词 长链非编码RNA; 牛磺酸上调基因1; 癌症

Research Progress on Long Non-Coding RNA TUG1 in Human Cancers

Zhou Hui¹, Gao Zixu¹, Xie Zheng¹, Wan Fusheng^{2*}

(¹The Second Clinical Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract Long non-coding RNAs (lncRNAs) are RNAs that are longer than 200 nucleotides, which lack protein coding ability. Long non-coding RNA taurine upregulation gene 1 (TUG1) is a cancer-associated lncRNA. It has been considered previously that TUG1 is closely related to the occurrence, invasion, and metastasis of cancers. In recent years, it has been found that TUG1 can promote target gene expression, affect tumor angiogenesis, and act as a competitive endogenous RNA (ceRNA) by recruiting certain RNA-binding proteins. TUG1 is expected to be a biomarker or a therapeutic new target for the diagnosis and prognosis of certain cancers. This article reviews the role of TUG1 in the development of human cancer.

Keywords long non-coding RNA; TUG1; cancer

作为主要的公共卫生问题, 癌症一直是全球死亡的主要原因之一^[1]。癌症早期诊断困难以及缺乏有效的治疗手段成为亟需解决的问题。随着全基因组测序技术的发展, 长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)成为生物学和医学领域的研究热点之一。lncRNAs作为一类长度大于200个核

苷酸的非编码RNA, 通过表观遗传修饰水平、转录水平、转录后水平等多种方式调控基因的表达, 在细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭、分化及干细胞多能性的重编程等生物学过程中发挥着关键作用^[2]。近年来, 大量研究表明, lncRNAs在各种癌症中异常表达, 并在癌症的发生、发展过程中扮演了重要角色,

收稿日期: 2018-05-31

接受日期: 2018-08-15

国家自然科学基金(批准号: 81360032)和江西省自然科学基金(批准号: 20161BAB205206)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0791-86360228, E-mail: wanfs01@163.com

Received: May 31, 2018

Accepted: August 15, 2018

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81360032) and the Natural Science Foundation of Jiangxi Province (Grant No.20161BAB205206)

*Corresponding author. Tel: +86-791-86360228, E-mail: wanfs01@163.com

网络出版时间: 2018-10-29 15:20:26

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20181029.1520.008.html>

为癌症的早期诊断及治疗提供了新的视角。长链非编码RNA牛磺酸上调基因1(long non-coding RNA taurine upregulated gene 1, lncRNA TUG1)以组织特异性模式表达,在人类不同类型的癌症中发挥致癌或抑癌功能。因此,本文就lncRNA TUG1与人类癌症发生、发展的研究进展作一综述。

1 TUG1的结构与生物学功能

TUG1最早在体外培养的新生小鼠(*Mus musculus*)视网膜细胞中被发现,是一个能够被剪接的、具有多聚腺苷酸尾(poly A)的lncRNA,因其随着牛磺酸的加入而上调,因此被称作牛磺酸上调基因1^[3]。TUG1是定位于染色体22q12.2上、长为7 598 nt的lncRNA。TUG1参与细胞的增殖、凋亡、分化、侵袭、迁移和耐药。此外,研究还发现,TUG1参与放射抵抗、血管生成及血液肿瘤屏障通透性调控等^[4]。TUG1在癌症中异常表达,在大多数癌症中充当癌基因,但在非小细胞肺癌及脑胶质瘤又可作为抑癌基因而发挥作用。TUG1在不同癌症中发挥的不同生物学功能可能与癌症的组织学类型有关。近年来发现,TUG1可以作为某些癌症诊断的生物学指标和治疗新靶点。

2 TUG1与人类癌症发生发展的关系

TUG1以组织特异性模式表达并在人类的不同类型的癌症中发挥致癌或抑癌作用,包括消化系统肿瘤、生殖系统肿瘤、泌尿系统肿瘤以及其他癌症等(详见表1)。

2.1 TUG1与消化系统肿瘤

消化系统肿瘤在我国的发病率逐年攀升,并具有早期诊断难、预后差、死亡率高等特点。近年来,相关研究揭示了TUG1在这类癌细胞中的异常表达。Huang等^[5]研究发现,在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织和癌细胞内TUG1呈异常高表达,并通过体外实验证实外源性沉默TUG1能够抑制HCC细胞的增殖并促进凋亡。通过对77例HCC患者综合临床数据分析显示,TUG1的表达水平与肿瘤大小、BCLC(Barcelona Clinic Liver Cancer)临床分期有着显著关联性。Lin等^[6]证实,TUG1作为主要调节因子协调肝细胞癌的糖酵解和转移,同时,TUG1过表达和HCC患者不良预后明显相关。另据报道,TUG1在肝母细胞癌和转移性肝母细胞癌细胞

系中显著上调;敲低TUG1能抑制体内肿瘤生长和血管生成,并降低肝母细胞癌细胞的活力、增殖、迁移和侵袭作用^[4]。Xu等^[7]研究表明,TUG1在人胆管癌(cholangiocarcinoma, CAA)组织和细胞系中表达上调,且TUG1的过度表达与CCA患者的肿瘤大小、TNM分期、术后复发率和5年存活率有关。沉默TUG1可抑制CCA细胞的细胞生长和促进细胞凋亡。TUG1在肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)中上调,这与预后不良和不利的临床病理特征相关,敲低TUG1抑制培养的ICC细胞的增殖和侵袭^[8]。

Zhang等^[9]证实,TUG1在癌组织中的表达水平显著高于相应的非肿瘤组织,且胃癌患者TUG1高表达与肿瘤侵袭程度和TNM分期呈正相关。Ji等^[10]对40例胃癌组织和癌旁组织的RT-qPCR定量检测显示,癌组织中TUG1的表达水平显著高于癌旁组织($P<0.05$),TUG1的高表达与肿瘤淋巴结转移和TNM分期相关($P<0.05$),沉默TUG1可以抑制胃癌细胞的转移和侵袭能力。Sun等^[11]研究发现,在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)组织中TUG1表达水平高于相应癌旁组织,且这种TUG1过度表达会明显增强细胞增殖、迁移及侵入能力,在临床上可以用来解释CRC存活率低和癌症转移风险高的原因。

Zhao等^[12]证实,TUG1在胰腺癌(pancreatic cancer, PC)中表达上调,且TUG1的高表达预示预后不良。Qin等^[13]也发现,TUG1在胰腺癌组织中的表达显著高于癌旁组织,TUG1上调后,细胞增殖和迁移能力增强,MMP2和MMP9的蛋白水平升高,E-钙黏蛋白(E-cadherin)水平下降;相反,TUG1表达下调后,细胞增殖和迁移能力减弱,MMP2和MMP9蛋白水平降低,E-钙黏蛋白水平升高。其中,MMP2和MMP9的上调促进了PC的转移^[14]。

2.2 TUG1与妇科及乳腺肿瘤

Hu等^[15]对40例宫颈癌病例、21个CIN样本和19例正常对照组的TUG1表达进行检测,结果显示,TUG1在宫颈癌中的表达显著上调,且TUG1的表达在正常组织到CIN再到肿瘤发生期逐渐增加,TUG1的敲低会抑制肿瘤生长。简而言之,TUG1在宫颈癌中起着癌基因的作用,在未来可能会作为宫颈癌的一个新的治疗靶点。Liu等^[16]对TUG1进行子宫内膜癌(EC)细胞定位,发现其在EC细胞胞质中的含量要显著大于在胞核中的部分,且在子宫内膜癌细胞中

表1 TUG1相关癌症
Table 1 TUG1-related cancer

癌症类型 Type of cancer	表达 Expression	功能 Function	分子机制 Molecular mechanism	临床预后 Clinical prognosis	参考文献 References
Hepatocellular carcinoma	↑	Oncogene	TUG1/miR-455-3p/AMPKβ2	Increased expression of TUG1 predicts a poor prognosis	[5-6]
Hepatoblastoma	↑	Oncogene	TUG1-miR-34a-5p-VEGFA	—	[4]
Cholangiocarcinoma	↑	Oncogene	TUG1-Caspase-3, Caspase-9; TUG1-Bcl-2	—	[7]
Intrahepatic cholangiocarcinoma	↑	Oncogene	TUG1-miR-145-5p	—	[8]
Gallbladder cancer	↑	Oncogene	TUG1-miR-300	—	[41]
Gastric cancer	↑	Oncogene	TUG1-miR-144/c-Met; TUG1-PRCP-CKIS; TUG1-miRNA-145-5P	Increased expression of TUG1 predicts a poor prognosis	[9,37]
Colorectal cancer	↑	Oncogene	TUG1-EMT	—	[11]
Pancreatic cancer	↑	Oncogene	TUG1-TGF-β/Smad; TUG1-miR382-EZH2	—	[12-13]
Cervical cancer	↑	Oncogene	TUG1-miR-138-5p-SIRT1	—	[15,44]
Endometrial cancer	↑	Oncogene	TUG1-miR-299/miR-34a-5p-VEGFA	—	[16]
Ovarian cancer	↑	Oncogene	—	—	[17]
Breast cancer	↑	Oncogene	TUG1-Caspase-3, Caspase-9	—	[18]
Bladder cancer	↑	Oncogene	TUG1-miR-145-EZH2; TUG1-miR-145-EMT	Increased expression of TUG1 predicts a poor prognosis	[19-21]
Renal cell carcinoma	↑	Oncogene	—	—	[24]
Small cell lung cancer	↑	Oncogene	TUG1-EZH2	Increased expression of TUG1 predicts a poor prognosis	[25-26]
Non-small cell lung cancer	↓	Anti-oncogene	p53-TUG1-PRC2-HOXB7; TUG1-PRC2-CELF1	—	[27-28]
Osteosarcoma	↑	Oncogene	TUG1-miR-9-5p-POU2F1; TUG1-miR-335-5p-ROCK1; TUG1-miR-144-3p-EZH2	Increased expression of TUG1 predicts a poor prognosis	[29-30,43]
Glioma	↑	Oncogene	TUG1-miR-145-MYC	—	[32]
Glioma	↓	Anti-oncogene	TUG1-Caspase-3, Caspase-9, Bcl-2 TUG1-miR-26a-PTEN	—	[31,42]
Oral squamous cell carcinoma	↑	Oncogene	TUG1-miR-219-FMNL2	—	[33]
Papillary thyroid carcinoma	↑	Oncogene	TUG1-miR-145-ZEB1	—	[34]
Melanoma	↑	Oncogene	TUG1-miR-129-5p	—	[35]

↑: 表达上调; ↓: 表达下调。
↑: upregulated; ↓: downregulated.

TUG1表达水平显著增加。

在卵巢癌的研究中发现, TUG1在卵巢癌组织细胞中上调, TUG1表达与卵巢癌分级和FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)分期呈正相关, TUG1通过影响上皮-间质转化来调节卵巢癌的增殖和转移^[17]。因此, TUG1也可能作为一种治疗卵巢癌的新靶点。此外, Li等^[18]对100例乳腺癌的RT-qPCR的定量检测显示, 癌组织内TUG1的转录水平明显高于非癌性组织, 并且高表达的TUG1与肿瘤大小、远处转移和TNM分期密切相关。沉默TUG1后能够抑制乳腺癌细胞的增殖与侵袭转移, 诱导细胞凋亡。

2.3 TUG1与泌尿系统肿瘤

在泌尿生殖系统中,膀胱癌(bladder cancer, BC)是最常见和最致命的恶性肿瘤。大量研究证实, TUG1在BC中呈高表达,其表达程度与BC的分级及分期相关,且TUG1的过度表达预示预后不良^[19-20]。Lu等^[21]分析显示,BC组织中TUG1和ZEB2(zinc-finger E-box binding homeobox 2)的表达水平均显著升高, TUG1敲低能抑制BC细胞增殖并促进凋亡。Jiang等^[22]的研究显示,敲低TUG1可下调HMGB1(高迁移率族蛋白B1)表达, HMGB1表达的降低又显著增强了BC细胞对放疗的敏感性。因此, TUG1敲低和放疗联合治疗可能为BC患者提供了一个更好的治疗策略。最近有研究发现, TUG1表达上调还与膀胱尿路上皮癌(urinary bladder cancer, BUC)组织对多柔比星(Dox)化疗反应差有关^[23]。此发现强调了TUG1在BUC化疗耐药中的关键作用和调控机制, TUG1可能成为BUC治疗中新的潜在靶点。

Zhang等^[24]研究发现, TUG1在透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)组织和肾细胞癌细胞系中表达增加,而TUG1过表达与Fuhrman等级显著相关。根据Kaplan-Meier生存分析, TUG1表达高的患者总体生存率明显低于TUG1表达低的患者, TUG1作为ccRCC的肿瘤启动子,可能成为该肿瘤的潜在治疗靶点。总之, TUG1的下调可抑制肾癌细胞的增殖、迁移、侵袭,促进细胞凋亡,有望成为RCC治疗的新的生物标志物和治疗靶标,但其具体的作用机制还不清楚,需要进一步的研究。

2.4 TUG1与其他癌症

Niu等^[25]发现, TUG1在小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)组织中的含量也较正常组织高,且这种高表达与SCLC患者的病情进展和存活相关,常提示预后不良。TUG1的敲低可促进细胞凋亡,并可使人SCLC细胞周期停滞,抑制细胞增殖。下调TUG1表达后,可显著抑制SCLC细胞的迁移和侵袭能力,又可增加癌细胞对化疗药物敏感性。Ou等^[26]同样证明, TUG1不仅可以作为小细胞肺癌患者的临床生物标志物,而且可以作为化疗耐药的治疗靶点,从而提高小细胞肺癌患者化疗的临床疗效。Zhang等^[27]研究TUG1在非小细胞肺癌(NSCLC)中的作用时发现,192例NSCLC患者的样本中, TUG1表达水平显著降低, TUG1的低表达与肿瘤大小和TNM分期负相关($P<0.001$)。Lin等^[28]研究发现,

TUG1在NSCLC中显著下调,并且TUG1下调与性别($P=0.006$)、吸烟状态($P=0.016$)和肿瘤分化等级($P=0.001$)相关,敲减TUG1显著促进NSCLC细胞的增殖。

Wang等^[29]实验证明, TUG1在骨肉瘤中高表达, TUG1的高表达与骨肉瘤的临床病理特征密切相关,特别是临床分期,并与骨肉瘤患者的总生存率呈负相关;降低TUG1的表达时,能显著抑制骨肉瘤细胞的迁移和侵袭。Cao等^[30]研究也发现, TUG1上调与骨肉瘤的不良预后和疾病状态高度相关, TUG1敲低抑制骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭,并促进细胞凋亡。

最近, Li等^[31]研究发现, TUG1在人胶质瘤组织中的表达呈下降趋势,同时发现, TUG1低表达与胶质瘤的分级、肿瘤大小和KPS(karnofsky performance status)评分显著相关。进一步研究发现,在TUG1表达增加15倍的细胞中,细胞凋亡的百分比也显著增加,表明TUG1可以在体外诱导神经胶质瘤细胞凋亡,当下调TUG1时则可以促进胶质瘤细胞增殖。但Zhao等^[32]研究发现, TUG1在神经胶质瘤细胞中呈上调表达,且其在癌细胞增殖中起着显著的促进作用,并且他们认为, TUG1表达的下调促进神经胶质瘤U251细胞凋亡并抑制其增殖和侵袭, TUG1敲低与细胞周期停滞在G₀/G₁期有关。上述研究结果不统一,且两者具体的作用机制也尚不明确,还需要更多关于TUG1与胶质瘤的研究来阐明。

此外,还有研究表明, TUG1表达水平与口腔鳞状细胞癌^[33]、乳头状甲状腺癌^[34]、恶性黑色素瘤^[35]等癌症的发生、发展密切相关。TUG1的表达显著促进上述肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,而下调的TUG1可明显抑制细胞的上述生物学行为^[33-35]。

3 TUG1参与调控癌症发生发展的作用机制

TUG1通过调节肿瘤生长、转移及血管生成在内的多种病理过程来促进癌症的发生、发展。TUG1调控癌症发生、发展的方式是多种多样的,主要通过以下分子机制发挥其调控作用: (1)以竞争性内源性RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)的模式结合miRNA; (2)经TGF- β /Smad通路; (3)经Wnt/ β -catenin通路; (4)募集并结合多梳抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2); (5)激活Caspase(详见图1)。

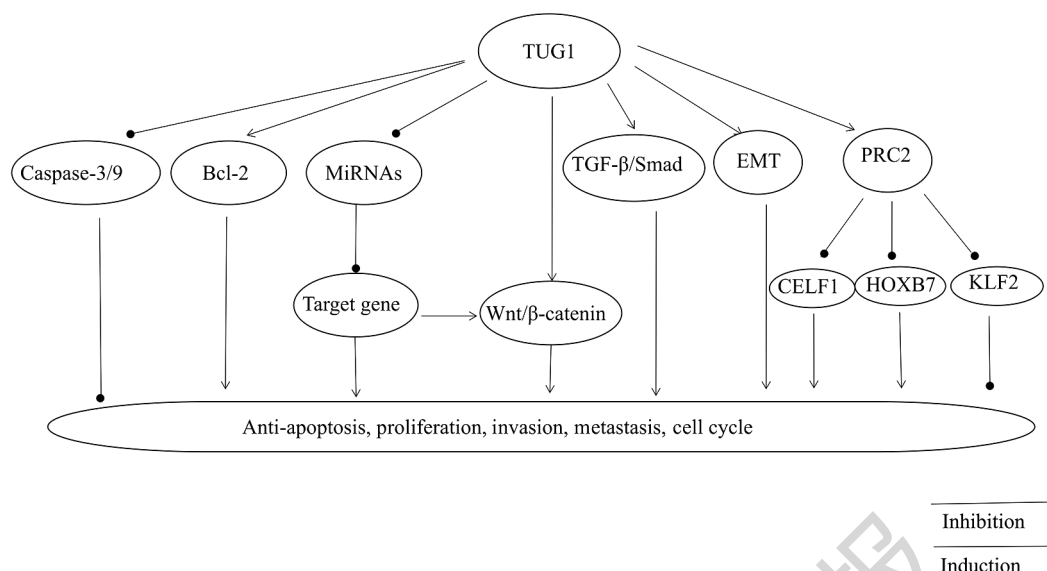


图1 TUG1介导人类癌症进展的机制

Fig.1 TUG1 mediates mechanisms involved in human cancer progression

3.1 作为ceRNA参与调控癌症的发生发展

TUG1表达水平与多系统肿瘤的发生、发展密切相关, 其中一个重要原因就是TUG1作为一种“分子海绵(miRNA sponge)”, 扮演着ceRNA的角色, 在癌症的调控机制中起着至关重要的作用。作为一种重要的“分子海绵”, TUG1竞争性结合多种miRNAs, 主要包括miR-132、miR-145、miR-26a、miR-9-5p、miR-34a-5p、miR-382、miR-300、miR-335-5p、miR-144、miR-138-5p、miR-219、miR-142和miR-129-5p。

Li等^[36]发现, 在肝癌中TUG1作为ceRNA与miR-132竞争, 从而降低Hedgehog(Hh)途径中Shh蛋白的表达, 导致Hh通路的失活, 并影响HCC的进展。上调miR-132表达会抑制肝癌细胞的增殖。因此, 靶向调控TUG1-miR132-Hedgehog通路可能成为治疗肝癌的新策略。在肝内胆管细胞癌中, TUG1充当ceRNA, 可以“吸引”miR-145, 从而阻止Sirt3 mRNA的降解和增加Sirt3和GDH蛋白的表达^[8]。TUG1还可通过负调控miRNA-145-5p, 促进胃癌细胞增殖和侵袭^[37]。在膀胱癌中, TUG1表达也明显上调, 并可抑制miR-145的表达, 且两者间存在相互抑制, 诱导上皮-间质转化(EMT), 增强癌细胞的侵袭性和放射抗性^[38]。胶质瘤干细胞(GSCs)中高表达的TUG1通过“海绵效应”吸附miR-145从而遏制miR-145作用, 阻止MYC mRNA的降解^[39]。MYC是Notch信号的重要下游因子, 可促进细胞增殖及抑制细胞分化^[40]。

因此TUG1在GSCs中高度表达, 并维持神经胶质瘤细胞的干性特征。此外, TUG1还可通过调节miR-145/ZEB1信号途径促进甲状腺癌细胞的进展^[34]。

在胰腺癌中, TUG1可竞争性地吸附miR-382, 其下游靶标zeste同源基因增强子2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)显著上调, 反之, TUG1的下调引起miR-382的过度表达而导致EZH2的显著下调^[12]。因此, TUG1对胰腺癌细胞增殖、迁移和EMT形成的影响可部分归因于其作为ceRNA结合miR-382。

在胆囊癌中, Ma等^[41]研究发现, TUG1作为miR-300的“分子海绵”, 并通过Drosha或Dicer的相互作用, 负调控胆囊癌中的miR-300, 消除miR-300的内源性作用, 从而促进胆囊癌细胞增殖、转移和EMT进展。

在人胶质瘤中, TUG1作为miR-26a内源性“海绵”, 对miR-26a靶点PTEN有正调控作用; PTEN为miR-26a的直接和功能性下游靶标, 是一种肿瘤抑制因子, 因此, TUG1在胶质瘤发展中通过TUG1/miR-26a/PTEN分子机制起肿瘤抑制作用^[42]。TUG1通过“海绵”吸附作用直接与miR-9-5p结合, 抑制其表达, 减弱miR-9-5对其下游靶标POU2F1(POU class 2 homeobox 1)的负调节作用, 上调的POU2F1促进骨肉瘤发生^[43]。Wang等^[29]证实, TUG1作为miR-335-5p的ceRNA, 增加Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶1(Rho associated coiled coil forming protein kinase 1, ROCK1)表达, 以促进骨肉瘤的迁移和侵袭。结果还显示, 下调TUG1可抑制ROCK1的表达, 减弱骨肉瘤

细胞的迁移和侵袭,提示TUG1可能为骨肉瘤的致癌基因^[29]。

TUG1作为“分子海绵”并与miR-144结合以抑制其对下游靶点c-Met的沉默效应,而miR-144也被证明具有显著的抗胃癌效应,通过抑制miR-144, TUG1可间接激活c-Met的表达,从而促进胃癌细胞的转移和侵袭^[10]; TUG1在骨肉瘤组织和细胞系中上调,与miR-144-3p呈负相关。EZH2作为miR-144-3p的下游靶基因,通过TUG1抑制miR-144-3p的方式而高表达,上调EZH2可促进细胞迁移^[30]。在口腔鳞状上皮细胞癌中, TUG1以ceRNA的形式与miRNA-219结合,促进其下游功能性靶标FMNL2(formin-like 2)的表达,并促进癌细胞的增殖、迁移与侵袭^[33]。在黑色素瘤中, TUG1通过与miRNA-129-5p结合,上调Bcl-2、MMP9和cyclin D1(细胞周期蛋白D1)的表达,抑制细胞凋亡并促进细胞生长^[35]。

3.2 经TGF- β /Smad和Wnt/ β -catenin通路调控癌细胞增殖和转移

Qin等^[13]发现, TUG1在胰腺癌中过度表达,则Smad2和Smad3磷酸化水平升高, TGF- β 和TGF- β 受体蛋白表达升高, Smad4蛋白表达降低;但抑制TUG1表达后,上述趋势正好相反。当Smad4被抑制甚至沉默, TGF- β /Smad的激活方式信号通路发生改变时, TGF- β /Smad信号通路促进癌细胞增殖、迁移和侵袭。因此,可以得出结论, TUG1可以直接调节TGF- β /Smad信号通路促进胰腺癌细胞增殖和EMT过程,但详细机制有待进一步研究。

Lu等^[21]研究表明,在膀胱癌中TUG1可以结合miR-142来调节ZEB2的表达,并且敲低TUG1可下调ZEB2表达,从而抑制Wnt/ β -catenin途径的激活。进一步的研究发现, TUG1可通过Wnt/ β -catenin通路促进尿路膀胱上皮癌细胞对Dox的耐药性^[22]。Zhu等^[44]研究发现, TUG1通过“海绵吸附”直接结合miR-138-5p并抑制miR-138-5p的表达,从而参与激活miR-138-5p靶基因去乙酰化酶(SIRT1)和Wnt/catenin信号通路,促进宫颈癌的发生、发展。当TUG1被抑制时,原癌基因、 β -连环蛋白和细胞周期蛋白D1表达水平降低,而上皮细胞钙黏蛋白的表达增加。因此, TUG1可能通过miR-138-5p-SIRT1-Wnt/ β -catenin信号通路轴促进宫颈癌的发生、发展。

3.3 与PRC2结合调控癌细胞的增殖与生长

研究表明, TUG1可以被p53蛋白诱导,并与多

梳抑制复合物2(PRC2)结合^[9]。同时, TUG1的敲低可导致G₀/G₁期阻滞。最近的研究表明, p53调节的TUG1可部分通过表型遗传调节同源异型盒B7(HOXB7)调节非小细胞肺癌生长^[27]。Lin等^[28]研究发现, TUG1与PRC2结合后,抑制Elav-like家族成员1(CELF1)的表达,低表达的TUG1失去对HOXB7和CELF1负调控的作用从而促进NSCLC细胞的增殖。TUG1/PRC2/HOXB7及TUG1/PRC2/CELF1相互作用可作为NSCLC诊断和治疗的新视角。TUG1与PRC2的结合是细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶抑制剂(包括p15、p16、p21、p27和p57)的表观遗传学抑制所必需的,在胃癌细胞中高表达的TUG1有助于调节胃癌细胞周期和增殖^[9]。Huang等^[5]发现,在肝癌中上调的TUG1通过表观遗传沉默Kruppel样因子2(Kruppel-like factor 2, KLF2)促进细胞生长或凋亡,即TUG1通过与PRC2结合抑制KLF2来调节肝癌细胞的增殖能力。

此外,在宫颈癌、乳腺癌及人胆管癌的研究中,发现下调的TUG1通过激活caspase-3、caspase-9和Bax的表达以及抑制Bcl-2表达,诱导癌细胞凋亡。Bcl-2/caspase-3途径可介导TUG1下调而促进细胞凋亡,且沉默TUG1可逆转上皮-间质转化(EMT)过程,削弱细胞的迁移和侵袭潜力^[15,18,45]。因此,抑制TUG1过表达可作为宫颈癌、乳腺癌及胆管癌未来治疗的新思路。然而,在脑胶质瘤的研究中发现,上调的TUG1可以激活caspase-3和caspase-9的内源性途径,进而通过级联反应和/或死亡受体功能,使细胞色素c从线粒体释放,最终导致细胞凋亡增强和Bcl-2所介导的抗凋亡作用减弱,但具体机制还需进一步的研究和阐明^[30]。

4 小结与展望

TUG1是一种长度为7.1 Kb的lncRNA,具有多种生物学活性。TUG1对癌细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移起到了重要的调控作用,在多种癌症发生、发展中发挥了致癌或抑癌作用。TUG1具有显著的诊断和治疗潜力,可用作预测复发和预后的重要生物学标志物,并可能成为潜在的治疗靶标。未来可以就TUG1调控癌症发生、发展的确切分子机制进行更深入的研究,让TUG1成为治疗癌症的全新思路。由于癌症涉及多种信号途径和各种机制的复杂生物学过程,目前尚缺乏大样本量的验证数据以及

深入的分子机制探讨TUG1与癌症发生、发展确切关系, 同时针对TUG1研究的相关实验技术与设备也需要同步更新。相信未来在这一领域的研究必将充满挑战与惊喜。

参考文献 (References)

- Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013; 132(5): 1133-45.
- Derrien T1, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, *et al.* The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res* 2012; 22(9): 1775-89.
- Young T L, Matsuda T, Cepko C L. The noncoding RNA taurine upregulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina. *Curr Biol* 2005; 15(6): 501.
- Dong R, Liu G B, Liu B H, Chen G, Li K, Zheng S, *et al.* Targeting long non-coding RNA-TUG1 inhibits tumor growth and angiogenesis in hepatoblastoma. *Cell Death Dis* 2016; 7(6): e2278.
- Huang M, Chen W, Qi F, Sun M, Xu T, Ma P, *et al.* Long non-coding RNA TUG1 is up-regulated in hepatocellular carcinoma and promotes cell growth and apoptosis by epigenetically silencing of KLF2. *Mol Cancer* 2015; 14(1): 165.
- Lin YH, Wu MH, Huang YH, Yeh CT, Cheng ML, Chi HC, *et al.* Taurine upregulated gene 1 functions as a master regulator to coordinate glycolysis and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018; 67(1): 188-203.
- Xu Y, Leng K, Li Z, Zhang F, Zhong X, Kang P, *et al.* The prognostic potential and carcinogenesis of long non-coding RNA TUG1 in human cholangiocarcinoma. *Oncotarget* 2017; 8(39): 65823-35.
- Zeng B, Ye H, Chen J, Cheng D, Cai C, Chen G, *et al.* LncRNA TUG1 sponges miR-145 to promote cancer progression and regulate glutamine metabolism via Sirt3/GDH axis. *Oncotarget* 2017; 8(69): 113650.
- Zhang E, He X, Yin D, Han L, Qiu M, Xu T, *et al.* Increased expression of long noncoding RNA TUG1 predicts a poor prognosis of gastric cancer and regulates cell proliferation by epigenetically silencing of p57. *Cell Death Dis* 2016; 7(2): e2109.
- Ji TT, Xuan H, Jie J, Pan SH, Zhuge XJ. Inhibition of long non-coding RNA TUG1 on gastric cancer cell transference and invasion through regulating and controlling the expression of miR-144/c-Met axis. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 9(5): 508-12.
- Sun J, Ding C, Yang Z, Liu T, Zhang X, Zhao C, *et al.* The long non-coding RNA TUG1 indicates a poor prognosis for colorectal cancer and promotes metastasis by affecting epithelial-mesenchymal transition. *J Trans Med* 2016; 14: 42.
- Zhao L, Sun H, Kong H, Chen Z, Chen B, Zhou M. The lncrna-TUG1/EZH2 axis promotes pancreatic cancer cell proliferation, migration and EMT phenotype formation through sponging Mir-382. *Cell Physiol Biochem* 2017; 42(6): 2145-58.
- Qin CF, Zhao FL. Long non-coding RNA TUG1 can promote proliferation and migration of pancreatic cancer via EMT pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(10): 2377-84.
- Ma F, Wang SH, Cai Q, Jin L Y, Zhou D, Ding J, *et al.* Long non-coding RNA TUG1 promotes cell proliferation and metastasis by negatively regulating miR-300 in gallbladder carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2017; 88: 863-9.
- Hu Y, Sun X, Mao C, Guo G, Ye S, Xu J, *et al.* Upregulation of long noncoding RNA TUG1 promotes cervical cancer cell proliferation and migration. *Cancer Med* 2017; 6(2): 471-82.
- Liu L, Xin C, Ying Z, Hu Y, Shen X, Zhu W. Long non-coding RNA TUG1 promotes endometrial cancer development via inhibiting miR-299 and miR-34a-5p. *Oncotarget* 2017; 8(19): 31386-94.
- Kuang D, Zhang X, Hua S, Dong W, Li Z. Long non-coding RNA TUG1 regulates ovarian cancer proliferation and metastasis via affecting epithelial-mesenchymal transition. *Exp Mol Pathol* 2016; 101(2): 267-73.
- Li T, Liu Y, Xiao H, Xu G. Long non-coding RNA TUG1 promotes cell proliferation and metastasis in human breast cancer. *Breast Cancer* 2017; 24(4): 535.
- Iliev R, Kleinova R, Juracek J, Dolezel J, Ozanova Z, Fedorko M, *et al.* Overexpression of long non-coding RNA TUG1 predicts poor prognosis and promotes cancer cell proliferation and migration in high-grade muscle-invasive bladder cancer. *Tumor Biol* 2016; 37(10): 1-6.
- Han Y, Liu Y, Gui Y, Cai Z. Long intergenic non-coding RNA TUG1 is overexpressed in urothelial carcinoma of the bladder. *J Surg Oncol* 2013; 107(5): 555-9.
- Lu Q, Liu H, Cheng H, Li Y, Li XD, Zhu CY. Downregulation of long noncoding RNA TUG1 inhibits proliferation and induces apoptosis through the TUG1/miR-142/ZEB2 axis in bladder cancer cells. *Onco Targets Ther* 2017; 10: 2461-71.
- Jiang H, Hu X, Zhang H, Li W. Down-regulation of LncRNA TUG1 enhances radiosensitivity in bladder cancer via suppressing HMGB1 expression. *Radiat Oncol* 2017; 12(1): 65.
- Xie D, Zhang H, Hu X, Shang C. Knockdown of long non-coding RNA taurine up-regulated 1 inhibited doxorubicin resistance of bladder urothelial carcinoma via Wnt/ β -catenin pathway. *Oncotarget* 2017; 8(51): 88689-96.
- Zhang M, Lu W, Huang Y, Shi J, Wu X, Zhang X, *et al.* Down-regulation of the long noncoding RNA TUG1 inhibits the proliferation, migration, invasion and promotes apoptosis of renal cell carcinoma. *J Mol Histol* 2016; 47(4): 421-8.
- Niu Y, Ma F, Huang W, Fang S, Li M, Wei T, *et al.* Long non-coding RNA TUG1 is involved in cell growth and chemoresistance of small cell lung cancer by regulating LIMK2b via EZH2. *Mol Cancer* 2017; 16(1): 5.
- Ou C, Li G. Long non-coding RNA TUG1: a novel therapeutic target in small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2017; 9(7): E644.
- Zhang E, Yin D, Sun M, Kong R, Liu X, You L, *et al.* P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression. *Cell Death Dis* 2014; 5(5): e1243.
- Lin PC, Huang HD, Chang CC, Chang YS, Yen JC, Lee CC, *et al.* Long noncoding RNA TUG1 is downregulated in non-small cell lung cancer and can regulate CELF1 on binding to PRC2. *Bmc Cancer* 2016; 16(1): 583.
- Wang Y, Yang T, Zhang Z, Lu M, Zhao W, Zeng X, *et al.* Long non-coding RNA TUG1 promotes migration and invasion by acting as a ceRNA of miR-335-5p in osteosarcoma cells. *Cancer Sci* 2017; 108(5): 859-67.
- Cao J, Han X, Qi X, Jin X, Li X. TUG1 promotes osteosarcoma tumorigenesis by upregulating EZH2 expression via miR-144-3p.

- Int J Oncol 2017; 51(4): 1115-23.
- 31 Li J, Meng Z, Gang A, Qing Ma. LncRNA TUG1 acts as a tumor suppressor in human glioma by promoting cell apoptosis. *Exp Biol Med* 2016; 241(6): 644.
 - 32 Zhao Z, Wang B, Hao J, Man W, Chang W, Ma S, *et al.* Down-regulation of the long non-coding RNA taurine-upregulated gene 1 inhibits glioma cell proliferation and invasion and promotes apoptosis. *Oncol Lett* 2018; 15(3): 4026-32.
 - 33 Yan G, Wang X, Yang M, Lu L, Zhou Q. Long non-coding RNA TUG1 promotes progression of oral squamous cell carcinoma through upregulating FMNL2 by sponging miR-219. *Am J Cancer Res* 2017; 7(9): 1899-912.
 - 34 Hongwei, Xiaoying. LncRNA TUG1 influences papillary thyroid cancer cell proliferation, migration and EMT formation through targeting miR-145. *Acta Biochim Biophys Sin* 2017; 49(7): 588-97.
 - 35 Long J, Menggen Q, Wuren Q, Shi Q, Pi X. Long noncoding RNA taurine-upregulated gene 1 (TUG1) promotes tumor growth and metastasis through TUG1/Mir-129-5p/astrocyte-elevated gene-1 (AEG-1) axis in malignant melanoma. *Med Sci Monit* 2018; 24: 1547-59.
 - 36 Li J, Zhang Q, Fan X, Mo W, Dai W, Feng J, *et al.* The long noncoding RNA TUG1 acts as a competing endogenous RNA to regulate the Hedgehog pathway by targeting miR-132 in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8(39): 65932-45.
 - 37 Ren K, Li Z, Li Y, Zhang W, Han X. Long non-coding RNA taurine-upregulated gene 1 promotes cell proliferation and invasion in gastric cancer via negatively modulating miRNA-145-5p. *Oncol Res* 2016; 25(5): 789-98.
 - 38 Tan J, Qiu K, Li M, Liang Y. Double-negative feedback loop between long non-coding RNA TUG1 and miR-145 promotes epithelial to mesenchymal transition and radioresistance in human bladder cancer cells. *Febs Lett* 2015; 589(20): 3175-81.
 - 39 Katsushima K, Natsume A, Ohka F, Shinjo k, Hatanaka A, Ichimura N, *et al.* Targeting the Notch-regulated non-coding RNA TUG1 for glioma treatment. *Nat Commun* 2016; 7: 13616.
 - 40 Palomero T, Lim WK, Odom DT, Sulis ML, Real PJ, Margolin A, *et al.* NOTCH1 directly regulates c-MYC and activates a feed-forward-loop transcriptional network promoting leukemic cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(48): 18261-6.
 - 41 Ma F, Wang S H, Cai Q, Jin L Y, Zhou D, Ding J, *et al.* Long non-coding RNA TUG1 promotes cell proliferation and metastasis by negatively regulating miR-300 in gallbladder carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2017; 88: 863-9.
 - 42 Li J, Zhang M, Ma Q, An G. Long non-coding RNA TUG1 acts as a miR-26a sponge in human glioma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 477(4): 743-8.
 - 43 Xie CH, Cao YM, Huang Y, Shi Q W, Guo J H, Fan Z W, *et al.* Long non-coding RNA TUG1 contributes to tumorigenesis of human osteosarcoma by sponging miR-9-5p and regulating POU2F1 expression. *Tumour Biol* 2016; 37(11): 15031-41.
 - 44 Zhu J, Shi H, Liu H, Wang X, Li F. Long non-coding RNA TUG1 promotes cervical cancer progression by regulating the miR-138-5p-SIRT1 axis. *Oncotarget* 2017; 8(39): 65253-64.
 - 45 Xu Y, Leng K, Li Z, Zhang F, Zhong X, Kang P, *et al.* The prognostic potential and carcinogenesis of long non-coding RNA TUG1 in human cholangiocarcinoma. *Oncotarget* 2017; 8(39): 65823-35.