

· 综述 ·

DOI:10.12095/j.issn.2095-6894.2018.05.008

长链非编码 RNA 参与结直肠癌转移途径的相关研究

王晴美^{1,2}, 谢亚莉^{1,2}, 陈 婷^{1,2}, 曾元清^{1,3}, 罗迪贤^{1,2,3}

(¹ 南华大学附属郴州市第一人民医院检验病理医学中心, ² 南华大学转化医学研究所, ³ 南方医科大学附属郴州市第一人民医院, 湖南 郴州 423000)

Correlation of long non-coding RNAs in metastasis of colorectal cancer

WANG Qing-Mei^{1,2}, XIE Ya-Li^{1,2}, CHEN Ting^{1,2}, ZENG Yuan-Qing^{1,3}, LUO Di-Xian^{1,2,3}

¹Center for Clinical Pathology, the First People's Hospital of Chenzhou Affiliated to University of South China; ²Translational Medicine Institute, University of South China; ³The First People's Hospital of Chenzhou Affiliated to Southern Medical University, Chenzhou 423000, China

[Abstract] Colorectal cancer (CRC) is one of the most common gastrointestinal malignancies in the world, and most CRC patients have micrometastases before radical surgery. According to the U.S. official data, the 5-year survival rate was 90% for patients who were diagnosed with localized CRC, but 71% and 14% for those diagnosed with regional and distant metastatic CRC, respectively. Therefore, the metastasis may be the leading cause of death in CRC patients. Long non-coding RNA (lncRNA) is a non-coding RNA transcript longer than 200 nucleotides. Its role in the occurrence and development of tumor is attracting more and more attention. Much research evidence suggests that lncRNAs participate in the metastasis through activation or inhibition of metastasis. Although lncRNAs have been identified as oncogenes or tumor suppressor genes and prognostic predictors, their molecular mechanisms in the development of CRC metastases are poorly understood. This article summarizes the relevant research on lncRNA involved in the CRC metastasis pathway, and explains the potential of lncRNA as a cancer diagnostic, prognostic marker and therapeutic target in the future, providing new basis and new ideas for further research on the mechanism of CRC invasion and metastasis.

[Keywords] long non-coding RNA; colorectal cancer; metastasis; EMT; angiogenesis; invasion

[摘要] 结直肠癌 (CRC) 是全球常见的消化道恶性肿瘤, 多数 CRC 患者在行根治性手术前已出现微转移。据美国官方数据统计, 被诊断为局限期 CRC 的患者, 5 年生存率为 90%; 但对于被诊断为区域性和远处转移性 CRC 的患者, 存活率分别下降到 71% 和 14%。因此, 转移可能是导致 CRC 患者死亡的首要原因。长链非编码 RNA (lncRNA) 是长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA 转录本, 其在肿瘤发生、发展中的作用越来越受人们的关注。许多研究证据表明 lncRNA 通过激活或抑制癌症转移途径参与转移。尽管 lncRNA 已被鉴定为促癌基因、肿瘤抑制基因和预后预测因子, 但它们在 CRC 转移发展中的作用知之甚少。本文总结了 lncRNA 参与 CRC 转移途径的相关研究, 并阐述了 lncRNA 在未来有作为癌症诊断、预后标志物和治疗靶标的潜力, 为进一步研究 CRC 侵袭转移的相关机制提供新依据与新思路。

[关键词] 长链非编码 RNA; 结直肠癌; 转移; EMT; 血管形成; 侵袭

[中图分类号] R735.3⁺7 **[文献标识码]** A

0 引言

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是消化道中常见的恶性肿瘤之一, 发病率居全球恶性肿瘤第三位, 目前仍是全世界范围内对健康关注的热点。虽然 CRC 的诊断和治疗在不断进展, 但每年记录有超过 120 万新的 CRC 病例和 60 多万死亡病例^[1]。CRC 的发生除了与遗传、年龄、环境因素密切相关外, 还与不良饮食习惯、肥胖及吸烟等因素有关, 具体发病机制尚不清楚。CRC 的预后主要取决于早期诊断和及

时手术治疗, 癌肿只局限于肠壁者预后较好, 癌瘤浸润广泛、有远处转移者预后不良^[2]。转移的形成是肿瘤细胞从原发性肿瘤微环境传播到各种远端器官和向其他部位殖民化的过程。虽然由于肿瘤早期筛查的普及与治疗的不改善, 近十年来 CRC 患者的死亡率呈下降趋势, 但侵袭、转移仍是引起 CRC 患者临床疗效低和生存期短、预后差的关键因素^[3]。因此, 我们有必要揭示 CRC 转移过程的基础认知。此外与肿瘤转移途径相关的上皮间质转化 (epithelial-

收稿日期: 2018-01-16; 接受日期: 2018-02-02

基金项目: 国家自然科学基金 (81372825)

作者简介: 王晴美。硕士。研究方向: 临床检验诊断学。E-mail: 1149386285@qq.com

通讯作者: 罗迪贤。博士, 研究员, 博士生导师。研究方向: 临床检验诊断学/分子肿瘤。E-mail: luodixian_2@163.com

mesenchymal transition, EMT)、血管生成、细胞逃逸、癌细胞侵袭等对于转移性生长是必不可少的^[4],所有这些步骤对于我们了解转移期间的生物学过程至关重要。

在人类中估计至少有 90% 的基因组被转录,但只有 2% 被翻译成蛋白质,非编码基因远多于编码基因。非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 主要包括小非编码基因(如 microRNA 分子等)及长链非编码基因(lncRNA)。近期的研究^[5]显示 ncRNA 在不同疾病中异常表达,参与多种生物学功能。且大部分 ncRNA 都具有基本的管家功能,如参与 mRNA 翻译的核糖体 RNA (rRNA) 和转运 RNA,参与剪接的小核 RNA 和参与 rRNA 修饰的小核仁 RNA。在这些非编码基因中,lncRNA 正在成为一类癌症发生发展不可或缺参与者^[6]。此外,在 CRC 中也发现了一些 lncRNA 的异常表达,并对 CRC 的侵袭与转移起重要的调控作用^[2]。由于 lncRNA 的肿瘤或组织特异性表达模式,其在 CRC 中的异常表达与转移途径之间的关联亟需进一步研究探索。就目前来看研究数据仍有限,基于 lncRNA 的研究进展,有必要总结 lncRNA 在肿瘤转移中的相关性研究,特别是在 CRC 中。

1 长链非编码 RNA 的概述

1.1 长链非编码 RNA 的概念 文献^[7]报道,除了蛋白编码基因能够调节肿瘤侵袭转移外,也存在一些非编码基因参与肿瘤的侵袭转移过程。非编码 RNA 主要包括小非编码 RNA 及长链非编码 RNA。LncRNA 是指长度大于 200 nt,缺少开放阅读框并且不具备蛋白编码功能的转录本,其紊乱与多种疾病相关^[8]。LncRNA 在多种恶性肿瘤中异常表达与肿瘤的发生发展直接相关,并且 lncRNA 已经成为影响转录以及其他表观遗传调控网络的重要组成部分。

1.2 长链非编码 RNA 的来源与分类 LncRNA 主要来源有五个方面:由编码基因结构的中断产生;染色质重组产生;复制子串联产生;非编码基因反转录产生;编码基因中插入转座子转录产生。根据 lncRNA 相对于相邻蛋白编码基因的位置,可分为正义型、反义型、双向型、基因内型、基因间型。这使 lncRNA 的表达具有时空特异性和组织特异性。

1.3 长链非编码 RNA 的作用机制 LncRNA 与一系列生物过程有关,包括染色质修饰、转录干扰、选择性剪接、编辑、翻译起始和 miRNA 衰变。LncRNA 的核心功能是能够作为 DNA、RNA 和蛋白质靶标的支架或作为募集、隔离效应蛋白的诱饵。最近的研究^[6]揭示了 lncRNA 通过与蛋白质、RNA 和脂质相互作用在癌症发生发展中起关键介质作用。其中 lncRNA 在生物学功能中的作用机制主要可归纳为以

下几点:可通过与编码蛋白基因的 mRNA 互补结合形成双链结构,进而干扰 mRNA 的剪切,形成不同的剪切形式;或在核糖核酸内切酶的作用下产生内源性 siRNA;可直接与蛋白质结合调节其结构活性或者改变蛋白定位;通过在编码蛋白基因的上游启动子区转录,进而干扰下游基因的表达;通过抑制 RNA 聚合酶 II 或染色质重塑影响下游基因的表达;可与蛋白质形成核酸蛋白质复合物,形成经典的 lncRNA-蛋白作用模式;还可以作为竞争内源性 RNA (ceRNA) 调控基因表达等^[9]。此外,lncRNA 在不同的癌症,如肝癌、胃癌和非小细胞肺癌中的异常表达与癌症转移高度相关^[10]。例如,转移相关的肺腺癌转录本 1 (MALAT1) 被发现在乳腺癌和其他癌症类型中表达失调,并与早期转移预测和生存预后相关。MALAT1 主要是通过调节前体 mRNA 的加工影响基因表达。部分 lncRNA 在癌症中可通过调节 p53、NF- κ B 等重要的转录因子来进行转录调控。目前关于 lncRNA 研究最多的另一个例子是 HOX 转录本反义 RNA (HOTAIR),HOTAIR 能够通过 PRC2 直接作用将 PRC2 重新定向到特定的基因组位点,调控一组特定的基因,从而调控癌症的侵袭和转移^[11]。

2 长链非编码 RNA 调控结直肠癌的转移

癌症的发生是一个复杂多步骤的过程,转移癌是指肿瘤细胞从原发部位侵入淋巴管,血管或其他途径被带到它处继续生长,形成与原发部位肿瘤相同类型的肿瘤,这个过程称为转移。转移是恶性肿瘤的特征,肿瘤细胞同质型粘附降低,从原发灶脱离;与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)发生异质型粘附增加;ECM 降解,形成肿瘤细胞移动通道,并以此为诱导血管生成的基础;肿瘤细胞运动性增强在粘附降解的过程中移动,穿透 ECM,并穿透血管壁的基底膜进入循环;在循环中逃避免疫系统识别与破坏;到达继发部位后,在有新生血管形成的前提下增殖,形成转移灶。所有这些肿瘤细胞转移的步骤对于我们了解转移期间的生物学过程至关重要。许多与转移相关的途径包括 EMT、血管生成、细胞逃逸、侵袭等是转移形成的关键^[12]。因此,我们在下面详细论述了不同 lncRNAs 和这些转移途径在 CRC 中的关联,并支持 lncRNA 作为 CRC 防治的潜在目标。

2.1 EMT 途径 EMT 是将粘附上皮细胞转化成可侵入细胞外基质的个体迁移细胞的事件,在机体的初步形成、多个组织和器官的分化中起关键调控作用,它可以通过各种机制引起器官纤维化并促进癌症进展。EMT 被认为是肿瘤转移的关键因素^[13]。有研究^[14]已经证明 EMT 是原发肿瘤细胞获得迁移能力和转移的潜在驱动力之一。EMT 也与肿瘤细胞侵袭

性及干细胞样表型相关,据报道^[3,12]大量的 lncRNA 通过调节 EMT 进展影响 CRC 的肝转移。

随着转录组学分析技术的进步,研究^[15]报道了 CRC 中差异表达的 lncRNA 通过调控 EMT 途径参与转移。锌指 E-盒结合蛋白 1(ZEB1)的过表达可促进波形蛋白与 N-钙粘蛋白转录,同时抑制 E-钙粘蛋白转录,从而激活 EMT 途径。在 CRC 干细胞中高度表达的 HOTAIR 调节 EMT 相关分子 E-钙粘蛋白、波形蛋白和 N-钙粘蛋白的表达失调^[16]。H19 被证明是 CRC 细胞中 EMT 的一种新型调节因子。研究^[17]发现 H19 作为 miR-138 和 miR-200a 的 ceRNA 参与 EMT 的多个基因表达的调控,干扰 H19 的表达后能明显抑制 CRC 细胞中间充质核心标记基因波形蛋白、ZEB1 和 ZEB2 的表达。Guo 等^[18]发现 BRAF 激活的 lncRNA BANCR 在 CRC 淋巴结转移组织中表达上调,进一步细胞实验证明 BANCR 通过 MEK/细胞外信号调节激酶依赖机制诱导 EMT 进展。此外,牛磺酸上调基因 1(TUG1)在 CRC 中过表达并通过激活 EMT 相关基因的表达来促进细胞迁移^[19]。由转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)激活的 lncRNA-ATB 促进肝细胞癌的侵袭转移级联,并在 CRC 转移癌组织中高表达。进一步机制研究^[20]证明,lncRNA-ATB 通过阻断 miR-200a 下调上皮标志物(E-钙粘蛋白,ZO-1)的表达,同时增加间充质标记物(ZEB1 和 N-钙粘蛋白)的表达来促进 EMT 表型。此外,CHEF 可通过 Twist1/EMT 信号通路诱导 miR-489 的缺失促进 CRC 的转移^[21]。此外,CHRF 的过表达与 CRC 组织中 miR-489 的表达呈负相关。研究^[21]证据已证明 CHRF 诱导的 miR-489 损失可能通过 TWIST1/EMT 信号通路促进 CRC 细胞的转移和 EMT 过程。ZFAS1 在 CRC 中的表达与肿瘤的 TNM 分期、血管侵犯和淋巴结转移显著正相关,研究^[22]证明 ZFAS1 是通过调节 ZEB1 表达来诱导 EMT 的癌基因。CTD903 在 CRC 组织中的表达与淋巴转移和远处转移相关,进一步的机制研究^[23]证明 CTD903 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路引起 Twist 和 Snail 的表达下调。研究^[24]发现 PANDAR 在 CRC 中的表达与 ZEB1 的表达呈正相关,在 PANDAR 高表达的细胞中干扰 ZEB1 的表达能够显著降低细胞迁移和侵袭能力,PANDAR 还可以通过抑制 N-钙粘蛋白、波形蛋白、 β -连环蛋白、Snail 和 Twist 表达,同时增加 E-钙粘蛋白的表达水平来影响 EMT,促进 CRC 转移^[24]。新发现的 lnc-GNAT1-1 在 CRC 组织和血浆中低表达,体外实验^[25]证明,上调 lnc-GNAT1-1 的表达后通过调控 RKIP-NF- κ B-Snail 信号通路抑制 CRC 细胞肝转移。LINC01133 和 SLC25A25-AS1 在 CRC 中被确定为肿瘤抑制因子。LINC01133 通过与 SRSF6 相互作

用抑制 CRC 的 EMT^[26]。SLC25A25-AS1 下调后促进 CRC 的 EMT 过程依赖于 ERK 和 p38 信号通路^[27]。因此,越来越多的 lncRNA 被证实通过作用于 EMT 途径促进或抑制 CRC 的转移。关于这些 lncRNA 作为 CRC 的致癌或抑癌基因,有望成为未来 CRC 的新型诊断、预后指标和基因治疗的潜在目标。

2.2 血管生成途径 血管生成是指源于已存在的毛细血管和毛细血管后微静脉的新毛细血管的生长。血管生成一般包括血管内皮基质降解、内皮细胞移行、内皮细胞增殖、内皮细胞管道形成血管环和形成新的基底膜等步骤。由于肿瘤组织的新生血管结构及功能异常,且血管基质不完善,因此肿瘤细胞不需要经过复杂的侵袭过程而直接穿透到血管内进入血流,并在远隔部位形成转移。研究^[28]证明,肿瘤进展是肿瘤细胞从血管前期到血管期的发展。例如类似 CRC 的实体瘤需要有血管发生才能长到超过 2 mm 的大小。肿瘤血管生成需由肿瘤微环境内的促血管生成因子(VEGF/VEGFR、PDGF/PDGFR)和抗血管生成因子(TSP-1/TSP-2)之间的复杂相互作用驱动。与血管周期性肿瘤相比,血管化肿瘤诱导血管发生,体积更大,具有转移倾向^[26]。因此,涉及血管生成的细胞信号通路已成为研究的热点。血管生成是肿瘤转移和生长的标志^[29],这也与 CRC 的晚期肿瘤生长和远处转移有密切相关。

累积证据^[28]证明在基因组中已经鉴定了 ncRNA 在血管生成中具有调节作用,例如 lncRNA 在肿瘤的血管生成中起关键作用。据报道^[30],MALAT1 被证明在体外和体内促进血管生成,沉默 MALAT1 的表达后可诱导结直肠内皮细胞的早期反应,增加基础发芽和细胞迁移,并抑制内皮细胞增殖。此外,在小鼠模型中 MALAT1 可调节血管密度、血管扩张和血流恢复,进而激活血管发生^[31]。因此,这一系列的研究表明 MALAT1 在血管生成中起关键作用。随后,与肝细胞癌中微血管侵袭相关的 MVIH 也被证明通过抑制血管生成至关重要的磷酸甘油酸激酶 1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)的分泌来激活血管生成促进肿瘤生长和肝内转移^[32]。有研究^[3]发现,小鼠中缺失 MEG3 基因导致围产期致死,并与血管生成增强有关。由于 MEG3 与血管生成相关的 VEGF 水平呈负相关^[33],MEG3 很可能通过影响 VEGF 的表达来调节血管生成。在大肠癌小鼠模型中,下调 ANRIL 可抑制肿瘤的生长、大小、淋巴结和淋巴管的转移率,同时降低 VEGFR-C、VEGFR-3 和 LYVE-1 的表达^[34]。近来研究^[35-38]发现 HOTAIR、MALAT1、H19、TUG1 和 lincRNA-p21 等不同的 lncRNA 被证明参与不同癌症的血管生成,有趣的是,以上这些 lncRNA 被证明参与 CRC 转移,它们可能部分通过调节血管发生来影响

CRC 的转移。所有这些证据表明基于 lncRNA 的治疗策略对调节组织血管形成有很大的前景,有望成为 CRC 未来潜在的治疗靶点。

2.3 侵袭途径 肿瘤侵袭是指恶性肿瘤细胞离开原发肿瘤向周围组织进攻,是肿瘤细胞、周围间质相互作用和机体整体调节的结果,其标志是肿瘤细胞突破基底膜。肿瘤侵袭是肿瘤播散的第一步。广义来说,肿瘤细胞侵袭作用也表现为对淋巴管、血管屏障的攻击。

大家熟知的 MEG3 是编码染色质相关的 lncRNA 的印迹基因,其在许多原发性肿瘤和癌细胞系中的表达异常并参与肿瘤的发展和转移。MEG3 表达与体外侵袭、迁移有关。研究^[35]表明在 LoVo 细胞中过表达 MEG3 可明显降低细胞中基质金属蛋白酶 2 和 9 (matrix metalloproteinase-2/9, MMP-2/MMP-9) 的表达,增高基质金属蛋白酶组织抑制物 2 (tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2) 的表达^[39]。因此,在 CRC 中过表达 MEG3 可能通过影响 TIMP-2、MMP-2 及 MMP-9 的表达来抑制细胞的侵袭、迁移运动能力。Tsang 等^[40]研究发现在 CRC 中,H19 作为 miR-675 的前体,与 CRC 细胞系和 CRC 组织中的 miR-675 表达正相关,因此 H19 可能作为 CRC 治疗的潜在目标。已经证实新型 lncRNA Fer-1 样蛋白 4 (FER1L4) 在肿瘤进展中发挥关键的调节作用。在 CRC 中,FER1L4 表达水平与淋巴结转移、血管侵袭和肿瘤浸润深度呈负相关。此外,观察到 FER1L4 和 miR-106a-5p 在 CRC 组织中的表达水平呈显著负相关。FER1L4 可能通过抑制 miR-106a-5p 表达抑制 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭^[41]。因此,FER1L4 可能在癌症预防和治疗中发挥关键作用。

2.4 Wnt/ β -catenin 信号途径 Wnt 信号通路控制胚胎发育过程中运动和增殖等细胞过程,参与维持造血干细胞的潜能和诱导分化。Wnt/ β -catenin 信号级联反应在 CRC 发生中起重要作用。它不仅调控 EMT,而且调控 CRC 中的细胞增殖、侵袭和迁移^[42]。

研究^[43-44]表明,通过 RNA 结合蛋白免疫沉淀 (RNA immunoprecipitation, RIP) 实验和蛋白免疫印迹 (western blot) 分析,CASC11 和 CCAT2 分别通过直接靶向 hnRNP-K 和 TCF7L2 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路途径促进 CRC 的转移。此外,MALAT1 被认为通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而增加 β -catenin 的核定位来促进 CRC 细胞发展和转移,同时 MALAT1 不仅通过 PRKA 激酶锚蛋白 9,而且通过与 SFPQ 结合并从 SFPQ/PTBP2 复合物释放致癌基因 PTBP2 促进 CRC 细胞增殖、侵袭和迁移^[11]。TINCR 被证明与体内和体外的 CRC 增殖和转移相关。潜在的机制是 TINCR 的缺失增强了 EpCAM 的水解,随后激活了 Wnt/ β -catenin 信号通路^[45]。最近的研

究^[46-47]证明,DLEU7-AS1 和 TCF7 在 CRC 组织中的表达显著增加,与 CRC 分期、淋巴结转移、远处转移和不良预后正相关。进一步的 western blot 分析结果显示,沉默 DLEU7-AS1 和 TCF7 的表达后 Wnt/ β -catenin 通路中的关键蛋白 (包括 β -catenin, c-myc 和 cyclinD1) 的表达降低。因此,DLEU7-AS1 和 TCF7 可能通过调控 Wnt/ β -catenin 通路促进 CRC 的增殖、侵袭和迁移能力。以上报道的 lncRNA 通过 Wnt 信号通路参与 CRC 的进展和转移,很多未报道的 lncRNA 尚待研究。

2.5 miRNA 相互作用的途径 微小 RNA (miRNA) 可参与 CRC 的不同转移途径。lncRNA 被鉴定为是 miRNA 的前体,同时也是一种天然竞争的内源性 ceRNA。ceRNA 是一种全新的调控机制,即不同基因的 mRNA 可以通过竞争性结合相同的 miRNA 而相互作用^[48]。研究^[49-50]发现 lncRNA 也被证明可以作为天然的分子诱饵起调控作用,或作为“miRNA 海绵”来降低 miRNA 的水平,进而调控 CRC 增殖、侵袭和迁移。

ZFAS1 已被证实在 CRC 组织和细胞系中高表达,ZFAS1 抑制剂可显著抑制 CRC 细胞在体外和体内的增殖和侵袭,ZFAS1 直接与 miR-484 相互作用。miR-484 抑制剂可以逆转 ZFAS1 敲降对 CRC 细胞的肿瘤抑制作用^[51]。UICLM 被证明是 CRC 肝转移上调转录本之一。体外敲减 UICLM 的表达抑制 CRC 细胞增殖、侵袭、EMT 和 CRC 干细胞形成以及体内肿瘤生长和肝转移。进一步研究^[52]表明,UICLM 作为 miR-215 的 ceRNA 调控 ZEB2 表达。UICLM 可能为 CRC 提供新的预后指标和治疗靶点。HOXA11-AS 作为 miR-125a-5p 的 ceRNA,通过将 miR-125a-5p 导入 CRC 肝转移瘤来调节 PADI2 的表达,从而促进 CRC 中的肝转移^[53]。新型 lncRNA UCC 通过吸附 miR-143 促进 CRC 的进展。生物信息学分析,双荧光素酶报告基因检测和 RNA 免疫沉淀实验^[54]表明,miR-143 可以与 UCC 相互作用,并且 UCC 表达与 CRC 样品中 miR-143 的表达成反比,并且 UCC 可能通过作为 miR-143 的竞争内源性 RNA,从而调节该 miRNA 的靶点。实验结果表明 UCC 和 miR-143 有望成为 CRC 治疗的分子靶标。FBXL19-AS1 是转移性 CRC 中最显著上调的 lncRNA。生物信息学分析预测,miR-203 可能是 FBXL19-AS1 的靶点,这通过双荧光素酶报告基因检测证实,揭示了 FBXL19-AS1 作为分子海绵在负调节 miR-203 中的促癌作用^[55]。此外,miR-489 是一种新型的癌症相关 miRNA,在人类癌症中起着抑癌作用。值得注意的是,TWIST1 被认为是 CRC 细胞中 miR-489 的直接下游靶标^[21]。

3 LncRNA 有望作为人类癌症的诊断、预后标志物及防治靶点

LncRNA 在广泛的癌症中异常表达,它们在促进和维持肿瘤的发生和发展中发挥关键作用,证明了它们有作为生物标志物和治疗靶标的临床潜力^[56]。LncRNA 作为癌症风险基因:某些单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)与癌症风险有关。癌症全基因组相关研究的大规模数据分析表明大多数 SNPs 与非编码基因相关。SNPs 的存在可能调节相应 ncRNA 的表达。事实上,LncRNA 的 SNPs 已被证明与前列腺癌、肺癌、乳腺癌等癌症类型的风险相关^[6]。寻找与 LncRNA 相关的基因组突变表明 LncRNA 与疾病相关的 SNPs 可能将 LncRNAs 定位为癌症风险基因。LncRNA 作为诊断标志物:检测人血液、尿液或活组织样品中的 LncRNA 可能有利于人类癌症的早期诊断和风险检测。例如,HOTAIR 在乳腺癌组织和血液中表达上调,并与乳腺癌的不良预后呈正比,可作为乳腺癌诊断和预后的候选标志物。LncRNA 作为预后标志物:LncRNA 在人类癌症组织中的表达状态可能与癌症分期、转移潜能、靶向治疗的耐药性以及患者预后相关。此外,一些 LncRNA 靶标的失调与前列腺癌、肺癌和乳腺癌等肿瘤的阶段和预后相关^[6]。LncRNA 作为治疗靶点:基于反义寡核苷酸的策略正在开发中。LncRNA 与肿瘤的抗化疗和靶向治疗相关。例如,HOTAIR 的表达激活雌激素受体(estrogen receptor, ER)目标转录程序,并有助于他莫昔芬的耐药性。有研究^[56]已证明靶向 LncRNA 的 siRNA 可被包封在纳米颗粒材料中,通过静脉注射方式以改善组织分布和药效学。

4 小结与展望

本研究简要介绍了关于 LncRNA 与 CRC 转移的相关性研究,总结了参与 CRC 不同转移途径相关的 LncRNA。积累的研究证据^[6]表明 LncRNA 在癌症进展和转移中起关键作用。由于 LncRNA 生物学研究还处于初期,肿瘤是研究 LncRNA 表达和功能的最显著的背景。越来越多的 LncRNA 被发现在肿瘤中差异表达,其中一些被鉴定为是肿瘤发生到转移多步骤过程中的主要调节剂,探索开发基于 LncRNA 在癌症治疗中的巨大潜力也是大势所趋。然而,目前的研究数据有限,未来应该对 CRC 不同亚型和大量样本进行微阵列分析才能获得更多更可靠的数据。此外,有研究^[12]表明 LncRNA 可促进许多癌症的血管生成从而促进转移,但 LncRNA 与 CRC 血管生成之间关联的研究报道数量有限,未来也将成为研究 CRC 转移与干预治疗的热点。基于 LncRNA 的肿瘤诊断仍然存在巨大的挑战,需要更多的努力。随着 CRISPR/Cas9

技术的最新发展,其可以有效地用于了解人类肿瘤细胞中 LncRNA 的癌症特异性功能^[3]。LncRNA 作为细胞内信号传导途径的必要介质,在癌症中的调节作用为控制癌细胞获得其侵袭性和转移性质的新机制和新途径,作为与癌症作斗争的新方法的基础。在很大程度上刺激未来研究工作的新方向和将 LncRNAs 作为癌症新型预后标志物和治疗靶点的选择。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(3):177-193.
- [2] Kong H, Wu Y, Zhu M, et al. Long non-coding RNAs: novel prognostic biomarkers for liver metastases in patients with early stage colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(31):50428-50436.
- [3] Dharmija S, Diederichs S. From junk to master regulators of invasion: LncRNA functions in migration, EMT and metastasis[J]. Int J Cancer, 2016, 139(2):269-280.
- [4] Ruan X. Long non-coding rna central of glucose homeostasis[J]. J Cell Biochem, 2016, 117(5):1061-1065.
- [5] Espinosa JM. On the origin of lncRNAs missing link found[J]. Trends Cell Biol, 2017, 33(10):660-662.
- [6] Lin C, Yang L. Long noncoding RNA in cancer: wiring signaling circuitry[J]. Trends Cell Biol, 2017.
- [7] Farber BA, Lalazar G, Simon EP, et al. Non coding RNA analysis in fibrolamellar hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 9(12):10211-10227.
- [8] He R, Hu Z, Wang Q, et al. The role of long non-coding RNAs in nasopharyngeal carcinoma: As systemic review [J]. Oncotarget, 2017, 8(9):16075-16083.
- [9] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2011, 43(6):904-914.
- [10] McHugh CA, Chen CK, Chow A, et al. The Xist lncRNA interacts directly with SHARP to silence transcription through HDAC3[J]. Nature, 2015, 521(7551):232-236.
- [11] Jandura A, Krause HM. The new RNA world: growing evidence for long noncoding RNA functionality[J]. Trends Genet, 2017, 33(10):665-676.
- [12] Li H, Ma SQ, Huang J, et al. Roles of long noncoding RNAs in colorectal cancer metastasis[J]. Oncotarget, 2017, 8(24):39859-39876.
- [13] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(3):178-196.
- [14] Cao H, Xu E, Liu H, et al. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: A system review[J]. Pathol Res Pract, 2015, 211(8):557-569.
- [15] Shen F, Cai W S, Feng Z, et al. Long non-coding RNA SPRY4-IT1 promotes colorectal cancer metastasis by regulate epithelial-mesenchymal transition[J]. Oncotarget, 2017, 8(9):14479-14486.
- [16] Dou J, Ni Y, He X, et al. Decreasing lncRNA HOTAIR expression inhibits human colorectal cancer stem cells[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(1):98-108.
- [17] Liang WC, Fu WM, Wong CW, et al. The lncRNA H19 promotes epithelial to mesenchymal transition by functioning as miRNA sponges in colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(26):22513-22525.
- [18] Guo Q, Zhao Y, Chen J, et al. BRAF-activated long non-coding RNA contributes to colorectal cancer migration by inducing epithelial-mesenchymal transition[J]. Oncol Lett, 2014, 8(2):869-875.
- [19] Wang L, Zhao Z, Feng W, et al. Long non-coding RNA TUG1 pro-

- motes colorectal cancer metastasis via EMT pathway[J]. *Oncotarget*, 2016,7(32):51713-51719.
- [20] Yue B, Qiu S, Zhao S, et al. LncRNA-ATB mediated E-cadherin repression promotes the progression of colon cancer and predicts poor prognosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016,31(3):595-603.
- [21] Tao Y, Han T, Zhang T, et al. LncRNA CHR1-1 induced miR-489 loss promotes metastasis of colorectal cancer via TWIST1/EMT signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017,8(22):36410-36422.
- [22] Fang C, Zan J, Yue B, et al. Long non-coding ribonucleic acid zinc finger antisense 1 promotes the progression of colonic cancer by modulating ZEB1 expression[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017,32(6):1204-1211.
- [23] Yuan Z, Yu X, Ni B, et al. Overexpression of long non-coding RNA-CTD903 inhibits colorectal cancer invasion and migration by repressing Wnt/ β -catenin signaling and predicts favorable prognosis[J]. *Int J Oncol*, 2016,48(6):2675-2685.
- [24] Lu M, Liu Z, Li B, et al. The high expression of long non-coding RNA PANDAR indicates a poor prognosis for colorectal cancer and promotes metastasis by EMT pathway[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017,143(1):71-81.
- [25] Ye C, Shen Z, Wang B, et al. A novel long non-coding RNA lncGNAT1-1 is low expressed in colorectal cancer and acts as a tumor suppressor through regulating RKIP-NF- κ B-Snail circuit[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016,35(1):187.
- [26] Kong J, Sun W, Li C, et al. Long non-coding RNA LINC01133 inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis in colorectal cancer by interacting with SRSF6[J]. *Cancer Lett*, 2016,380(2):476-484.
- [27] Li Y, Huang S, Li Y, et al. Decreased expression of lncRNA SLC25A25-AS1 promotes proliferation, chemoresistance, and EMT in colorectal cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2016,37(10):14205-14215.
- [28] Khorshidi A, Dhaliwal P, Yang BB. Noncoding RNAs in tumor angiogenesis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 927:217-241.
- [29] Oklu R, Walker TG, Wicky S, et al. Angiogenesis and current anti-angiogenic strategies for the treatment of cancer[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010,21(12):1791-1805.
- [30] Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth[J]. *Circ Res*, 2014,114(9):1389-1397.
- [31] Thum T, Fiedler J. LINCing MALAT1 and angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2014,114(9):1366-1368.
- [32] Yuan SX, Yang F, Yang Y, et al. Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy[J]. *Hepatology*, 2012,56(6):2231-2241.
- [33] Su W, Xie W, Shang Q, et al. The long noncoding RNA MEG3 is downregulated and inversely associated with VEGF levels in osteoarthritis[J]. *Biomed Res Int*, 2015,2015:356893.
- [34] Sun Z, Ou C, Ren W, et al. Downregulation of long non-coding RNA ANRIL suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016,7(30):47536-47555.
- [35] Jiang X, Yan Y, Hu M, et al. Increased level of H19 long noncoding RNA promotes invasion, angiogenesis, and stemness of glioblastoma cells[J]. *J Neurosurg*, 2016,124(1):129-136.
- [36] Fu WM, Lu YF, Hu BG, et al. Long noncoding RNA Hotair mediated angiogenesis in nasopharyngeal carcinoma by direct and indirect signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2016,7(4):4712-4723.
- [37] Castellano JJ, Navarro A, Viñolas N, et al. LincRNA-p21 impacts prognosis in resected non-small cell lung cancer patients through angiogenesis regulation[J]. *J Thoracic Oncol*, 2016,11(12):2173-2182.
- [38] Dong R, Liu GB, Liu BH, et al. Targeting long non-coding RNA-TUG1 inhibits tumor growth and angiogenesis in hepatoblastoma[J]. *Cell Death Dis*, 2016,7(6):e2278.
- [39] Yin DD, Liu ZJ, Zhang E, et al. Decreased expression of long noncoding RNA MEG3 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015,36(6):4851-4859.
- [40] Tsang WP, Ng EK, Ng SS, et al. Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2010,31(3):350-358.
- [41] Yue B, Sun B, Liu C, et al. Long non-coding RNA Fer-1-like protein 4 suppresses oncogenesis and exhibits prognostic value by associating with miR-106a-5p in colon cancer[J]. *Cancer Sci*, 2015,106(10):1323-1332.
- [42] Sebio A, Kahn M, Lenz HJ. The potential of targeting Wnt/ β -catenin in colon cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014,18(6):611-615.
- [43] Zhang Z, Zhou C, Chang Y, et al. Long non-coding RNA CASC11 interacts with hnRNP-K and activates the WNT/ β -catenin pathway to promote growth and metastasis in colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016,376(1):62-73.
- [44] Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, et al. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer[J]. *Genome Res*, 2013,23(9):1446-1461.
- [45] Zhang ZY, Lu YX, Zhang ZY, et al. Loss of TINCR expression promotes proliferation, metastasis through activating EpCAM cleavage in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016,7(16):22639-22649.
- [46] Liu XB, Han C, Sun CZ. Long non-coding RNA DLEU7-AS1 promotes the occurrence and development of colorectal cancer via Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018,22(1):110-117.
- [47] Li T, Zhu J, Wang X, et al. Long non-coding RNA lncTCF7 activates the Wnt/ β -catenin pathway to promote metastasis and invasion in colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017,14(6):7384-7390.
- [48] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014,505(7483):344-352.
- [49] Rathinasamy B, Velmurugan BK. Role of lncRNAs in the cancer development and progression and their regulation by various phytochemicals[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018,102:242-248.
- [50] De Krijger I, Mekenkamp LJ, Punt CJ, et al. MicroRNAs in colorectal cancer metastasis[J]. *J Pathol*, 2011,224(4):438-447.
- [51] Xie S, Ge Q, Wang X, et al. Long non-coding RNA ZFAS1 sponges miR-484 to promote cell proliferation and invasion in colorectal cancer[J]. *Cell Cycle*, 2018,1-8.
- [52] Chen DL, Lu YX, Zhang JX, et al. Long non-coding RNA UICLM promotes colorectal cancer liver metastasis by acting as a ceRNA for microRNA-215 to regulate ZEB2 expression[J]. *Theranostics*, 2017,7(19):4836-4849.
- [53] Chen D, Sun Q, Zhang L, et al. The lncRNA HOXA11-AS functions as a competing endogenous RNA to regulate PADI2 expression by sponging miR-125a-5p in liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017,8(41):70642-70652.
- [54] Huang FT, Chen WY, Gu ZQ, et al. The novel long intergenic non-coding RNA UCC promotes colorectal cancer progression by sponging miR-143[J]. *Cell Death Dis*, 2017,8(5):e2778.
- [55] Shen B, Yuan Y, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA FBXL19-AS1 plays oncogenic role in colorectal cancer by sponging miR-203[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017,488(1):67-73.
- [56] Slaby O, Laga R, Sedlacek O. Therapeutic targeting of non-coding RNAs in cancer[J]. *Biochem J*, 2017,474(24):4219-4251.