

## . 综 述 .

## 长链非编码 RNA 在胶质瘤中的研究进展

杨 帆 综述 张剑宁 审校

【关键词】胶质瘤;长链非编码 RNA;病理;预后;分子标记物

【文章编号】1009-153X(2022)06-0508-02 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; Q 786

胶质瘤是颅内常见的原发性肿瘤。2016 年,WHO 中枢神经系统肿瘤分类修订中胶质瘤增加了分子病理特征,如 IDH 突变、1p/19q 共缺失和 H3K27M 突变等<sup>[1]</sup>,整合诊断为将来的分子靶向治疗提供更多依据。研究发现胶质瘤长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 存在表达异常,而且, lncRNA 参与调节胶质瘤多种生物学行为,有望成为胶质瘤诊疗新的分子学标记物和治疗靶点。本文就 lncRNA 在胶质瘤中的生物学调控作用、作为分子学标记物和潜在治疗靶点等研究进展作一综述。

## 1 lncRNA 的概述

lncRNA 是一类长度 200 nt~100 kb 的长转录本 RNA,由 RNA 聚合酶 II 转录,无开放读码框,不编码蛋白质。根据其编码基因的位置分为 5 类:正义、反义、双向、内含子和基因间 lncRNA。lncRNA 在各种细胞生物学过程中发挥重要作用<sup>[2-3]</sup>:在细胞核内, lncRNA 通过影响启动子区活性、介导染色质重构以及组蛋白修饰、干扰信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 剪切调节基因转录;在细胞质中, lncRNA 影响 mRNA 稳定性、竞争内源性 RNA、mRNA 翻译和蛋白活性调节蛋白表达。越来越多的研究报道 lncRNA 在多种疾病中发挥重要调节作用,异常表达的 lncRNA 在胶质瘤的发生与进展中至关重要。

## 2 lncRNA 调节胶质瘤恶性生物学行为

恶性肿瘤发生与进展主要因为肿瘤细胞具有持续增殖、侵袭和转移、抵抗凋亡和促进血管生成等能力。全基因组 RNA 测序发现胶质瘤多种 lncRNA 存

在差异表达,高/低表达的 lncRNA 可作为促癌/抑癌 RNA,在胶质瘤发生与进展中发挥重要调节作用。Zhao 等<sup>[4]</sup>报道 lncRNA FOXD2-AS1 在胶质瘤中表达增高,而且表达量与肿瘤大小和病理级别呈正相关,抑制 FOXD2-AS1 表达降低胶质瘤细胞增殖和克隆形成能力,而且, FOXD2-AS1 通过与 EZH2 蛋白结合,影响 P53 蛋白招募,调节肿瘤细胞的增殖能力。

胶质瘤预后差,不仅仅因为异常的细胞增殖,还在于肿瘤向正常脑组织浸润生长及对放化疗抵抗。Huang 等<sup>[5]</sup>发现 lncNCK1-AS1 在胶质瘤中高表达,通过吸附 miR-138-2-3p 促进含三联基元 24 表达,从而活化 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,促进胶质瘤 U251 细胞增殖、转移、侵袭,抑制细胞凋亡。O6-甲基鸟嘌呤-DNA-甲基转移酶 (O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 表达影响替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 化疗疗效。lncFOXD2-AS1 在复发胶质瘤中表达增高,下调 lncFOXD2-AS1 促进 MGMT 启动子甲基化,增加胶质瘤细胞对 TMZ 化疗敏感性<sup>[6]</sup>。lncRNA-XIST 在胶质瘤组织和细胞系中表达增高,通过抑制 miR-29c 表达,调节 MGMT 和转录因子特异蛋白 1 表达,影响 TMZ 化疗<sup>[7]</sup>。

高级别胶质瘤微小血管丰富,血管新生在胶质瘤恶性进展中同样至关重要。Jia 等<sup>[8]</sup>发现 lncRNA H19 在胶质瘤组织血管中表达升高,下调 H19 表达抑制胶质瘤相关内皮细胞增殖、迁移和成管能力, H19 通过结合 miR-29a 致 Vasohibin-2 表达升高,促进肿瘤血管生成。lncRNA 在维持胶质瘤干细胞干性和分化、血-肿瘤屏障渗透性、免疫环境调节和肿瘤代谢等方面也发挥重要调节作用<sup>[9-11]</sup>。

## 3 lncRNA 作为胶质瘤诊疗的分子学标记物

目前,胶质瘤的整合诊断增加了分子学特征,分子学特征有助于胶质瘤的病理诊断、分类分层和指示临床预后,将进一步应用于早期诊断和靶向治疗,

尤其在组织学病理缺乏典型胶质瘤分化特征结构时,分子学特征有助于提供更多关于诊断和指示预后的信息。Li 等<sup>[12]</sup>通过分析美国癌症基因组数据库中所有胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)样本 RNA 测序、甲基化、拷贝数差异、突变等因素与病人预后的关系,发现 5 个 lncRNA 表达差异明显与生存期和临床预后相关,并通过分析中国胶质瘤基因组数据库信息加以验证,其中 linc00152 在胶质瘤中发挥重要作用,因此,lncRNA 可作为指示 GBM 生存期和预后的生物学标记物。Guardia 等<sup>[13]</sup>发现前体神经元和间充质胶质瘤干细胞 lncRNA 表达不同,有助于胶质瘤亚型分层和解释临床病人不同的预后。另外,胶质瘤 lncRNA H19 表达水平可提示肿瘤对放疗的敏感性,并通过调节免疫细胞浸润影响病人预后<sup>[14]</sup>。胶质瘤 lncRNA PEG10 表达明显增高,与肿瘤病理级别、病人生活质量评分和生存期相关,而且 PEG10 表达量越高病人复发风险越高<sup>[15]</sup>。Min 等<sup>[16]</sup>发现 miR210HG 在胶质瘤组织中表达明显增高,而且,胶质瘤病人血清 miR210HG 表达显著增高。

4 lncRNA 在胶质瘤治疗中的潜在应用

lncRNA 通过不同方式调节多条信号转导通路影响胶质瘤恶性进展。EZH2 和 miR-21 在胶质瘤中作为促癌基因发挥重要作用,而 MEG3 为胶质瘤的抑癌基因,抑制 ZEH2 和过表达 MEG3 明显抑制 U251 细胞增殖、侵袭和迁移能力,而且 miR-21 也可与 MEG3 结合影响其生物学调控功能,提示 MEG3 可作为胶质瘤治疗的新靶点<sup>[17]</sup>。Liu 等<sup>[18]</sup>发现通过反义寡核苷酸链靶向下调 lncGRS-1 表达,可有效增强胶质瘤细胞放疗敏感性,抑制肿瘤生长。高表达 lncRNA MIR155HG 的胶质瘤,预后更差,MIR155HG 可影响肿瘤区域免疫细胞和免疫分子浸润,尤其是程序性细胞死亡蛋白 1 和其配体、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 表达,提示 MIR15HG 有望作为调节免疫治疗疗效的新靶点<sup>[19]</sup>。

综上所述,lncRNA 参与调节胶质瘤的恶性生物学行为,特异性 lncRNA 有望作为胶质瘤诊断、分类、治疗和指导预后的新的分子学标志物应用于临床。

【参考文献】

[1] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016,

131(6): 803–820.

[2] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17 (1): 4762.

[3] Oe S, Kimura T, Yamada H. Regulatory non-coding RNAs in nervous system development and disease [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2019, 24: 1203–1240.

[4] Zhao QS, Ying JB, Jing JJ, *et al.* LncRNA FOXD2-AS1 stimulates glioma proression through inhibiting P53 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(8): 4382–4388.

[5] Huang L, Li X, Ye H, *et al.* Long non-coding RNA NCK1-AS1 promotes the tumorigenesis of glioma through sponging microRNA-138-2-3p and activating the TRIM24/Wnt/ $\beta$ -catenin axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 63.

[6] Shangguan W, Lv X, Tian N. FoxD2-AS1 is a prognostic factor in glioma and promotes temozolomide residtance in a O6- methylguanine- DNA methyltransferase- dependent manner [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2019, 23(6): 475–482.

[7] Du P, Zhao H, Peng R, *et al.* LncRNA-XIST interacts with miR-29c to modulate the chemoresistance of glioma cell to TMZ through DNA mismatch repair pathway [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(5): BSR20170696.

[8] Jia P, Cai H, Liu X, *et al.* Long non-coding RNA H19 regulates glioma angiogenesis and the biological behavior of glioma associated endothelial cells by inhibiting microRNA-29a [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(2): 359–369.

[9] Wang L, He Z. Functional roles of long non-coding RNAs (lncRNAs) in glioma stem cells [J]. *Med Si Monit*, 2019, 25: 7567–7573.

[10] Sa L, Li Y, Zhao L, *et al.* The role of HOTAIR/miR-148b-3p/USF1 on regulating the permeability of BTB [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 194.

[11] Wang W, Zhao Z, Yang F, *et al.* An immune-related lncRNA signature for patients with anaplastic glioma [J]. *J Neurooncol*, 2018, 136(2): 263–271.

[12] Li M, Long S, Hu J, *et al.* Systematic identification of lncRNA-based peognostic biomarkers for glioblastoma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(21): 9405–9423.

[13] Guardia GDA, Correa BR, Araujo PR, *et al.* Proneural and mesenchymal glioma stem cells display major differences in splicing and lncRNA profiles [J]. *NPJ Genom Med*, 2020, 5: 2.

- spectroscopy study [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17: 1-9.
- [19] 冯 珍. 神经电刺激昏迷促醒的研究现状及进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(3): 255-258.
- [20] Giacino J, Fins JJ, Machado A, *et al*. Central thalamic deep brain stimulation to promote recovery from chronic post-traumatic minimally conscious state: challenges and opportunities [J]. *Neuromodulation*, 2012, 15(4): 339-349.
- [21] Aum DJ, Tierney TS. Deep brain stimulation: foundations and future trends [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23: 162-182.
- [22] Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, *et al*. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury [J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 600-603.
- [23] Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, *et al*. Deep brain stimulation and spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state [J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(3): S30-S31.
- [24] Adams ZM, Forgacs PB, Conte MM, *et al*. Late and progressive alterations of sleep dynamics following central thalamic deep brain stimulation (CT-DBS) in chronic minimally conscious state [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(9): 3086-3092.
- [25] Magrassi L, Maggioni G, Pistarini C, *et al*. Results of a prospective study (CATS) on the effects of thalamic stimulation in minimally conscious and vegetative state patients [J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(4): 972-981.
- [26] Chudy D, Deletis V, Almahariq F, *et al*. Deep brain stimulation for the early treatment of the minimally conscious state and vegetative state: experience in 14 patients [J]. *J Neurosurg*, 2017, 128(4): 1189-1198.
- [27] He J H, Cui Y, Song M, *et al*. Decreased functional connectivity between the mediodorsal thalamus and default mode network in patients with disorders of consciousness [J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(3): 145-151.
- [28] 杨 艺, 党圆圆, 何江弘. 脑深部电刺激术治疗意识障碍机制的研究进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2018, 34(6): 646-648.
- [29] 张建国. 神经调控技术的发展现状及未来[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15(10): 765-768.
- [30] 魏天祺, 冯 珍. 迷走神经电刺激临床应用及机制研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(2): 185-188.
- [31] Malow BA, Edwards J, Marzec M, *et al*. Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients [J]. *Neurology*, 2001, 57(5): 879-884.
- [32] 董晓阳, 刘 丹, 黄菲菲, 等. 迷走神经电刺激对脑外伤后昏迷大鼠前额叶皮质和下丘脑 Orexin-A 及其受体 OX1R 表达变化的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(7): 744-749.
- [33] 陈 琴, 黄菲菲, 董晓阳, 等. 迷走神经电刺激对脑外伤后昏迷大鼠前额叶皮质去甲肾上腺素 $\alpha 1$ 受体表达变化的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(1): 28-32.
- [34] 董晓阳, 冯 珍. 迷走神经电刺激对脑外伤昏迷大鼠前额叶皮质 5-羟色胺 2A 受体表达的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(4): 404-408.
- [35] 钟颖君, 冯 珍. 正中神经电刺激对促醒相关神经递质影响的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30: 299-301.
- [36] Corazzol M, Lio G, Lefevre A, *et al*. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(18): R994-R996.

(2020-05-24 收稿, 2020-07-11 修回)

(上接第 509 页)

- [14] Xiao Y, Zhu Z, Li J, *et al*. Expression and prognostic value of long non-coding RNA H19 in glioma via integrated bioinformatics analyses [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3407-3430.
- [15] Xiao H, Ding N, Liao H, *et al*. Prediction of relapse and prognosis by expression levels of long noncoding RNA PEG10 in glioma patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(45): e17583.
- [16] Min W, Dai D, Wang J, *et al*. Long noncoding RNA miR210HG as a potential biomarker for the diagnosis of glioma [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0160451.
- [17] Qin WX, Shi Y, Zhu D, *et al*. EZH2-mediated H3K27me3 enrichment on the lncRNA MEG3 promoter regulates the growth and metastasis of glioma cells by regulating miR-21-3p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 3204-3214.
- [18] Liu SJ, Malatesta M, Lien BV, *et al*. CRISPRi-based radiation modifier screen identifies long non-coding RNA therapeutic targets in glioma [J]. *Genome Biol*, 2020, 21(1): 83.
- [19] Peng L, Chen Z, Chen Y, *et al*. MIR155HG is a prognostic biomarker and associated with immune infiltration and immune checkpoint molecules expression in multiple cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(17): 7161-7173.

(2020-05-20 收稿, 2020-08-17 修回)