

LncRNAs在胰腺癌中的作用及研究现状

黄劲, 张莉*

新疆医科大学干部保健中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年5月25日; 录用日期: 2023年6月21日; 发布日期: 2023年6月28日

摘要

目的: 胰腺癌因治疗和预后效果极差而被称为癌症之王, 目前在科研层面也难以攻克。本研究阐明了LncRNA在胰腺癌进展及耐药过程中的作用机理, 为研究人员寻找检测和治疗胰腺癌的靶点提供相关的思路。方法: 通过查阅大量国内外文献, 以确定评估非编码RNA在胰腺癌中的作用或胰腺癌与LncRNA之间关系。结论: 将胰腺癌发展的不同阶段与LncRNA相对应, 以及使用LncRNA所参与的信号通路相应药物, 或许对于早期筛查及针对不同分期的病人靶向治疗具有一定意义。

关键词

长链非编码RNA, 胰腺癌, 耐药

The Role and Research Status of LncRNAs in Pancreatic Cancer

Jin Huang, Li Zhang*

Cadre Health Center, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: May 25th, 2023; accepted: Jun. 21st, 2023; published: Jun. 28th, 2023

Abstract

Objective: Pancreatic cancer is known as the king of cancer due to poor treatment and prognosis, and it is difficult to overcome in scientific research. This paper describes the mechanism of non-coding RNA in the progression and drug resistance of pancreatic cancer, which provides some ideas for researchers to find targets for detection and treatment of pancreatic cancer. **Methods:** The role of non-coding RNA in pancreatic cancer or the relationship between pancreatic cancer and LncRNA was evaluated by reviewing a large number of domestic and foreign literatures. **Conclusions:** The correlation between different stages of pancreatic cancer development and LncRNA,

*通讯作者。

as well as the corresponding drugs in the signaling pathway involved in the use of LncRNA, may have certain significance for early screening and targeted therapy for patients at different stages.

Keywords

Long-Stranded Non-Coding RNA, Pancreatic Cancer, Drug Resistance

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胰腺癌(Pancreatic cancer, PAAD)是消化道肿瘤中最具有侵袭性和致命性的恶性肿瘤,在肿瘤领域素有“癌症之王”的称号,是预后最差的恶性肿瘤之一。根据美国癌症协会的数据,2019年约有5.6万例胰腺癌新发病例,死亡人数估计有4.5万人,是全球男性和女性癌症死亡的第七大原因[1]。胰腺癌临床症状隐匿且不典型,是诊断和治疗都很困难的消化道恶性肿瘤。胰腺癌患者按照AJCC TNM分期标准从I级到IV期进行分期,临床采用CT扫描成像将其分成I~IV级。目前手术是唯一可能治愈的手段并使5年生存率提高到20%~30%。然而,通常由于缺乏特异性的症状,发现时多已出现扩散及转移,使手术切除困难[2]。虽然目前有不同的治疗方法,如新辅助治疗、化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗等辅助治疗方法取得了进展,但其临床效果并不理想,胰腺癌患者的生存率仍然很低[2]。因此,目前迫切需要具有预测预后价值的可靠生物标志物和治疗靶点,从而促进个体化治疗和延长生存期。

越来越多的证据表明, RNA 修饰途径在人类癌症中存在错误调控,可能是癌症治疗的理想靶点[3]。目前已有研究证明超过100种不同类型合成后修饰存在于RNA上,包括mRNA、microRNA和长链非编码RNA(long noncoding RNAs, lncRNA),长链非编码RNA(Long noncoding RNAs, LncRNAs)是一种具有超过200个核苷酸并不参与编码蛋白质过程的RNA,LncRNA可以调节转录和翻译,参与细胞内信号通路,调节物质代谢[4]。LncRNAs在多种疾病中发挥着重要的调控作用,尤其是炎症、病毒和癌症疾病。有研究表明LncRNA在肿瘤的治疗中可作为潜在的生物标志物,是一种有潜力的肿瘤治疗靶点,可以指示多种癌症的生存预后状况[5]。基于上述前提,从肿瘤分子层面入手,判断LncRNA对于肿瘤发生、发展及预后状况的预测作用,具有充分的研究价值。然而,同死亡相关的LncRNA与胰腺癌之间的关系尚不清楚。

2. 胰腺癌的流行病学

胰腺癌(PAAD)是最致命的恶性肿瘤之一,其5年生存率约为10%。在世界范围内,PAAD的健康负担每年都在增加,预计到2030年,PAAD将成为癌症相关死亡的第二大原因。许多因素,如对治疗的广泛耐药性,导致预后不佳;然而,有效的治疗方法仍然有限[5]。越来越多的证据表明,由于PAAD存在很强的异质性,目前PAAD的临床分类对有效治疗和准确预测预后存在局限性[5][6]。近年来,随着肿瘤基因组学的发展,越来越多的分子亚型被研究用于指导PAAD的治疗和预测预后。Collisson等[7]鉴定出经典型、准间充质型和外分泌样三种PAAD亚型,并证明了它们在预后和治疗反应上的差异。Bailey等[8]人基于456例PAAD患者的大队列研究,将PAAD分为与组织病理学特征和临床结果相关的4种分子亚型。尽管我们对PAAD分子亚型的认识有所加深,但PAAD患者的预后预测并不令人满意,这表明

PAAD 分子亚型内部仍存在巨大差异。因此, 需要考虑更多与预后相关的因素, 以便更准确地对患者进行分层。

3. LncRNA 的概述

一般情况下, 真核生物基因组的转录 RNA 不能对蛋白质进行编码, 因此也被称为非编码 RNA。非编码 RNA 跳脱出了细胞间遗传信息传递的基本规则, 并在最近数十年的研究中持续被发现[9]。相关数据显示, 对于哺乳动物而言, 其基因组被转录比例高达 90%, 尽管如此, 这些被转录 RNA 中只有不到 2% 可以对蛋白质进行编码[10]。由于测序技术的持续完善和进步, 非编码 RNA 的相关特性不断被发掘, 尤其是其在基因调控生长发育与疾病发展等过程中的作用[11]。非编码 RNA 的种类繁杂, 其中较为多见的包括 microRNA、LncRNA 和 circularRNA 等[12]。其中, LncRNA 表示长链非编码 RNA, 属于人类转录 RNA, 不能对蛋白质进行编码, 影响着多种实体恶性肿瘤的发展进程。近年来的相关研究已经开始将 LncRNAs 亚群与重要的生物代谢过程中的特定调控机制相关联起来, 包括顺式和反式的细胞增殖、分化、存活以及染色质重构[13] [14] [15]。大量研究证实, 许多各类功能性的 LncRNA 在器官发育及恶性肿瘤发展进程中具有较高参与度。一些 LncRNA 作为肿瘤抑制因子, 参与细胞复制以及调节血管生成和转移[16]。以往的研究报道了 HOTAIR、MALAT1、PVT1 等几种 LncRNA [17], 揭示了 LncRNA 在不同水平上调控多种生物过程的重要意义, 可能作为多种癌症的分子标记物。然而, LncRNA 在胰腺癌(PAAD)发展中的作用尚不清楚。

4. LncRNA 与胰腺癌

4.1. LncRNA 与胰腺癌肿瘤耐药

胰腺癌对大多数治疗方法都不敏感, 包括化疗、放疗和免疫治疗, 这也是 PAAD 患者预后不良的重要原因。因此, 目前手术切除是治疗 PAAD 唯一可行的选择。而手术后的辅助化疗通常是治疗早期胰腺癌的首选方案, 一直以来, PAAD 的一线化疗方案通常以吉西他滨为主, 然而 PAAD 对吉西他滨具有较高的耐药性, 因此以吉西他滨为基础的化疗对 PAAD 的治疗效果并不是非常理想。Zhou 等人[18]在研究中指出, 对 PAAD 患者应用吉西他滨, 会导致 PAAD 耐药细胞中的 LncRNA PVT1 表达水平提高, 同时细胞核中发生 β -catenin、TBEs 与 pygo2 的三元结合, 所得复合物与 LncRNA PVT1 的启动子区域相结合, 促进 MDR1 (多重耐药基因)和 LncRNA PVT1 的表达, 在 MDR1 的作用下, P 糖蛋白(P-gp)进一步表达, LncRNA PVT1 通过结合 miR-619-5p 促进自噬相关蛋白(ATG14)和 pygo2 的表达, 细胞内吞噬泡得以形成, 并对吉西他滨进行包裹, 并通过 P-gp 将其排出胞外, 由此产生耐药性[19]。

4.2. LncRNA 与胰腺癌中的细胞凋亡

细胞凋亡是一种不引起炎症反应的程序性细胞死亡。细胞凋亡的复杂性一直是一系列研究的焦点, 积累了丰富的知识, 不仅可以更好地理解基本过程, 而且可以有效地治疗疾病。细胞凋亡的经典内源性和外源性信号通路以及调控因子已被很好地描述。基于当前对细胞凋亡的理解而设计的药物和治疗措施已经被长期使用。小分子细胞凋亡诱导剂已在临床上用于消除病态细胞, 从而治疗疾病, 如癌症[20]。大量学者展开了关于胰腺癌细胞凋亡的研究, 有研究显示, 胰腺癌细胞中的 LncRNA DGCR5 表达水平下降会加速胰腺癌的发展。其原因在于, 在海绵的作用下, miR-27A-3p 被 LncRNA DGCR5 吸附, p38MAPK 和 BNIP3 等抑癌基因的表达水平因此提高, 进一步加速了胰腺癌细胞的凋亡进程, 胰腺癌的发展也因此得到控制[21]。Yao 等通过研究指出, 在胰腺癌细胞及组织中, LncRNA SPRY4-IT1 的表达水平异常升高, 且与肿瘤分期及分化程度等具有较高相关性。同时, LncRNA SPRY4-IT1 的表达水平下降, 会经由

Bcl-2/Caspase-3 加速胰腺癌细胞 Capan-2 和 PANC-1 的凋亡进程,从而达到控制肿瘤发展进程的目的[22]。

4.3. LncRNA 与胰腺癌的诊断

由于胰腺癌缺乏特异性与敏感性的肿瘤标志物,且当前的影像学技术无法对胰腺癌进行早期的筛查及诊断,因此胰腺癌的早期诊断率一直较低[23]。同时,胰腺癌的死亡率始终未能得到有效控制,因此提高肿瘤标志物的有效性以改善胰腺癌预后的诊断及评估效率,成为重要的研究方向。近期的相关研究指出,LncRNA 具备作为肿瘤标志物的潜力,可用于 PAAD 预后的诊断及评估。Giulietti 等人[24]为了分析 LncRNA 的表达特性,对 11 个独立 LncRNA 进行加权基因共表达网络分析,包括 DLEU2、A2M-AS1、LINC01133、MIR155HG、LINC00675、SLC25A25-AS1、LOC642852 (LINC00205)、LINC01857、ITGB2-AS1、PSMB8-AS1 和 TSPOAP1-AS1,并通过功能和途径富集分析对其进行表征,然后基于启动子甲基化水平、基因表达水平和拷贝数等指标筛选出胰腺癌样本与健康样本间的差异性 LncRNAs,并经由生存分析锁定最后的胰腺癌标记物,包括 LncRNA A2M-AS1、LINC00205、LINC01133 和 TSPOAP1-AS1 [25]。另外有研究发现,在 PAAD 患者的血清和组织中,存在 LncRNA HULC 的过表达现象,且与众多病理参数相关,如 M 分期、T 分期、血管浸润及肿瘤大小等[26],可作为临床上区分胰腺部位的恶性肿瘤、良性疾病及健康状态的判断依据($P < 0.05$) [27]。

5. 展望

PAAD 是一种预后很差的高度恶性肿瘤。随着分子生物学和免疫学的进步,PAAD 的免疫治疗、靶向治疗和化疗的发展也得到了推动。迫切需要个性化的治疗,以最大限度地提高各种治疗方案的有效性。经过几十年对 PAAD 生物标志物的研究,仍然缺乏可靠的生物标志物来识别“高风险”PAAD 患者和那些将从治疗中受益的患者。随着人们对 LncRNA 研究的发展,发现 LncRNA 能够作为灵敏性及特异性都极高的生物标志物。近些年来,许多的学者通过生信分析等方法对各类 LncRNA 进行筛选及分类,建立各类的 LncRNA 所构成的 PAAD 预后风险预测模型,并得到极好的效果验证。而这些研究可以为 PAAD 的诊断及治疗提供潜在的指导意义。但由于 LncRNA 具有结构复杂、低保守等特异性,因此它在胰腺癌中的分子机制方面的研究还十分有限,因此还需更深入的临床研究。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [2] Rahib, L., Smith, B.D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A.B., Fleshman, J.M. and Matrisian, L.M. (2014) Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research*, **74**, 2913-2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
- [3] Balachandran, V.P., Beatty, G.L. and Dougan, S.K. (2019) Broadening the Impact of Immunotherapy to Pancreatic-Cancer: Challenges and Opportunities. *Gastroenterology*, **156**, 2056-2072. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.038>
- [4] Mizrahi, J.D., Surana, R., Valle, J.W. and Shroff, R.T. (2020) Pancreatic Cancer. *The Lancet*, **395**, 2008-2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30974-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0)
- [5] Tsvetkov, P., Coy, S., Petrova, B., et al. (2022) Copper Induces Cell Death by Targeting Lipoylated TCA Cycle Proteins. *Science*, **375**, 1254-1261. <https://doi.org/10.1126/science.abf0529>
- [6] Connor, A.A. and Gallinger, S. (2022) Pancreatic Cancer Evolution and Heterogeneity: Integrating Omics and Clinical data. *Nature Reviews Cancer*, **22**, 131-142. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00418-1>
- [7] Collisson, E.A., Sadanandam, A., Olson, P., et al. (2011) Subtypes of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Their Differing Responses to Therapy. *Nature Medicine*, **17**, 500-503. <https://doi.org/10.1038/nm.2344>
- [8] Bailey, P., Chang, D.K., Nones, K., et al. (2016) Genomic Analyses Identify Molecular Subtypes of Pancreatic Cancer. *Nature*, **531**, 47-52. <https://doi.org/10.1038/nature16965>

- [9] Gao, Y., Shang, S., Guo, S., *et al.* (2021) Lnc2Cancer 3.0: An Updated Resource for Experimentally Supported lncRNA/circRNA Cancer Associations and Web Tools Based on RNA-seq and scRNA-seq Data. *Nucleic Acids Research*, **49**, D1251-D1258. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1006>
- [10] 李宝平, 储宣宁, 庞树洋, 等. lncRNA 作为胰腺癌诊断和治疗靶点的研究进展[J]. *药物生物技术*, 2021, 28(4): 414-418. <https://doi.org/10.19526/j.cnki.1005-8915.20210418>
- [11] Cabrita, R., Lauss, M., Sanna, A., *et al.* (2020) Tertiary Lymphoid Structures Improve Immunotherapy and Survival in Melanoma. *Nature*, **577**, 561-565. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1914-8>
- [12] Miguel, V., Lamas, S. and Espinosa-Diez, C. (2020) Role of Non-Coding-RNAs in Response to Environmental Stressors and Consequences on Human Health. *Redox Biology*, **37**, Article ID: 101580. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101580>
- [13] Ponting, C.P., Oliver, P.L. and Reik, W. (2009) Evolution and Functions of Long Noncoding RNAs. *Cell*, **136**, 629-641. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.006>
- [14] Tay, Y., Karreth, F.A. and Pandolfi, P.P. (2014) Aberrant ceRNA Activity Drives Lung Cancer. *Cell Research*, **24**, 259-260. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.21>
- [15] Salmena, L., Poliseno, L., Tay, Y., *et al.* (2011) A ceRNA Hypothesis: The Rosetta Stone of a Hidden RNA Language?. *Cell*, **146**, 353-358. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.014>
- [16] Yildirim, E., Kirby, J.E., Brown, D.E., *et al.* (2013) Xist RNA Is a Potent Suppressor of Hematologic Cancer in Mice. *Cell*, **152**, 727-742. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.034>
- [17] Pang, E.J., Yang, R., Fu, X.B. and Liu, Y.-F. (2015) Overexpression of Long Non-Coding RNA MALAT1 Is Correlated with Clinical Progression and Unfavorable Prognosis in Pancreatic Cancer. *Tumor Biology*, **36**, 2403-2407. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2850-8>
- [18] Zhou, C., Yi, C., Yi, Y., *et al.* (2020) lncRNA PVT1 Promotes Gemcitabine Resistance of Pancreatic Cancer via Activating Wnt/ β -Catenin and Autophagy Pathway through Modulating the miR-619-5p/Pygo2 and miR-619-5p/ATG14 axes. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01237-y>
- [19] 杨冬梅, 王睿, 潘怡, 等. 长链非编码 RNA 在胰腺癌中的研究进展[J]. *药物生物技术*, 2022, 29(3): 305-309. <https://doi.org/10.19526/j.cnki.1005-8915.20220316>
- [20] Chen, Z., Hu, Z., Sui, Q., *et al.* (2022) lncRNA FAM83A-AS1 Facilitates Tumor Proliferation and the Migration via the HIF-1 α /Glycolysis Axis in Lung Adenocarcinoma. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 522-535. <https://doi.org/10.7150/ijbs.67556>
- [21] Li, X., Zhou, S., Fan, T., *et al.* (2020) lncRNA DGCR 5/miR-27a-3p/BNIP3 Promotes Cell Apoptosis in Pancreatic Cancer by Regulating the p38 MAPK Pathway. *International Journal of Biological Sciences*, **46**, 729-739. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4632>
- [22] Yao, Y., Gao, P., Chen, L., *et al.* (2018) Upregulated Long Non-Coding RNA SPRY4-IT1 Predicts Dismal Prognosis for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Regulates Cell Proliferation and Apoptosis. *Gene*, **659**, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.048>
- [23] Previdi, M.C., Carotenuto, P., Zito, D., *et al.* (2017) Noncoding RNAs as Novel Biomarkers in Pancreatic Cancer: What Do We Know? *Future Medicine*, **13**, 443-453. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0253>
- [24] Okada, Y., Takahashi, N., Takayama, T. and Goel, A. (2021) LAMC2 Promotes Cancer Progression and Gemcitabine Resistance through Modulation of EMT and ATP-Binding Cassette Transporters in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Carcinogenesis*, **42**, 546-556. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgab011>
- [25] Huang, W., Li, H., Yu, Q., Xiao, W. and Wang, D.O. (2022) lncRNA-Mediated DNA Methylation: An Emerging Mechanism in Cancer and beyond. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02319-z>
- [26] Giulietti, M., Righetti, A., Principato, G., *et al.* (2018) lncRNA Co-Expression Network Analysis Reveals Novel Biomarkers for Pancreatic Cancer. *Carcinogenesis*, **39**, 1016-1025. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy069>
- [27] Ou, Z.L., Luo, Z. and Lu, Y.B. (2019) Long Non-Coding RNA HULC as a Diagnostic and Prognostic Marker of Pancreatic Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 6728-6742. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i46.6728>