

lncRNA在骨肉瘤发病机制中的作用

许翔宇^{1*}, 白锐^{2#}

¹内蒙古医科大学骨科学, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学第二附属医院小儿骨科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年9月13日; 录用日期: 2023年10月8日; 发布日期: 2023年10月16日

摘要

骨肉瘤是最常见的原发性骨肿瘤类型, 主要发生在青少年和年轻人。由于骨肉瘤的恶性程度高, 治疗效果差, 严重影响了患者的健康和生命。长链非编码RNA (lncRNA) 是一类没有或较低蛋白质的编码能力的RNA, 可以调节染色质功能以及无膜核体的结构和功能, 改变细胞质mRNA的稳定性和翻译, 并干扰信号通路。近年来, lncRNA对骨肉瘤的研究报道越来越多, 本文对当前较主流的lncRNA对骨肉瘤的作用机制进行了综述。

关键词

骨肉瘤, lncRNA, 分子机制, 促进, 抑制

The Role of lncRNA in the Pathogenesis of Osteosarcoma

Xiangyu Xu^{1*}, Rui Bai^{2#}

¹Department of Orthopedics, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Pediatric Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Sep. 13th, 2023; accepted: Oct. 8th, 2023; published: Oct. 16th, 2023

Abstract

Osteosarcoma is the commonest type of primary bone tumor, which mainly occurs in adolescents and young people. Due to the high degree of malignancy and poor treatment effect of osteosarcoma, it has seriously affected the health and life of patients. Long chain noncoding RNA (lncRNA) is a kind of RNA with no or low protein coding ability. It can regulate chromatin function and the

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 许翔宇, 白锐. lncRNA在骨肉瘤发病机制中的作用[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16037-16047.

DOI: 10.12677/acm.2023.13102240

structure and function of membranous nucleosomes, change the stability and translation of cytoplasmic mRNA, and interfere with signal pathways. In recent years, there are more and more reports on the research of lncRNA on osteosarcoma. This paper reviews the mechanism of lncRNA on osteosarcoma.

Keywords

Osteosarcoma, lncRNA, Molecular Mechanism, Promotion, Inhibition

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

骨肉瘤(Osteosarcoma, OS)是青少年中最常见的一种原发性恶性的骨肿瘤,其特点是死亡率高,治疗效果差。在20岁以下的青少年恶性骨肿瘤中,骨肉瘤的发病率为55%,其中超过20%的骨肉瘤患者在诊断时已经发生远处转移,40%的患者在治疗期间出现转移。大约10%~25%的患者发生肺转移[1]。骨肉瘤的发病机制可能是多种因素共同作用的,但我们对其知之甚少,为深入探究,我们需进一步研究归纳该病的发病机制,进而寻找新的早期诊断及治疗方法[2]。

长链非编码RNA(lncRNA)的广泛表达在基因调控过程中起到关键作用。根据lncRNA的定位及其与DNA、RNA和蛋白质的特异性作用,可以调节染色质功能以及无膜核体的结构和功能,改变细胞质mRNA的稳定性和翻译,并干扰信号通路[3]。长链非编码RNA作为一种长度大于200个nt的非编码RNA,可以在不同的肿瘤中作为起始因子和启动子,其不能直接编码蛋白质,但可以在转录或转录后进行水平调节基因的表达,从而实现生物学功能[4]。随着对lncRNA的深入研究,越来越多的lncRNA已被证实实在骨肉瘤中异常表达,上调或下调lncRNA与骨肉瘤的发生及发展密切相关。

2. 对骨肉瘤的发生、发展起促进作用的lncRNA

2.1. MALAT1

MALAT1(肺癌转移相关转录本1)又名核富集常染色体转录产物2,位于人类染色体11q13.1,具有高度保守性,其最早被发现于2003年的在非小细胞肺癌的研究中。近年来研究发现,MALAT1能够特异性的招募到SR蛋白家族的成员,参与进细胞周期和表观遗传等调控中;同时也高度表达在多种肿瘤细胞中,进一步促进肿瘤细胞增殖、侵袭及转移[5]。MALAT1与miR-205存在靶向调控效应,miR-205可以抑制骨肉瘤细胞的侵袭能力,并且MALAT1存在时可有效逆转此抑制效应、促进骨肉瘤细胞的侵袭能力。此外,最近研究发现miR376A可以通过MALAT1 3'UTR内的miR376A结合位点相互作用,通过降低miR376A表达的水平,进一步使TGF- α 的表达增加,从而促进骨肉瘤的进展[6]。

2.2. KCNQ1OT1

KCNQ1OT1(钾电压门控通道亚家族Q成员1反向转录物1),位于人类染色体11p11.5上的KCNQ1族,KCNQ1OT1是在钾电压门控通道亚家族Q成员1(KCNQ1)基因座中发现的长链非编码RNA。KCNQ1OT1 RNA是一个91 kb的转录本,从KCNQ1基因内含子10的高度保守和差异甲基化区域(Kcnq1 ICR, KvDMR或IC2)反义方向表达[7]。KCNQ1OT1是骨肉瘤中一种新的Warburg效应的启动子,所谓Warburg效应是指,

癌细胞主要使用糖解作用取代有氧循环的现象。它通过 miR-34c-5p 直接靶向作用 ALDOA (一种关键的糖酵解酶的 3'UTR, ALDOA 催化 1,6-二磷酸果糖可逆地转化为 3-磷酸甘油醛(GAP)和磷酸二羟丙酮(DHAP), 从而促进骨肉瘤细胞的增殖、转移及侵袭[8]。过表达的 KCNQ10T1 作为 miR-4458 的竞争性内源性 RNA (ceRNA), 增强了靶基因 CCND2 的表达, 进而促进骨肉瘤的发展[9]。

2.3. HOTAIR

HOTAIR (HOX 转录反义基因间 RNA)于 2007 年首次报道, 它是一种丰富的核长链非编码 RNA, 长度为 2158 bp, 在染色体 12q13.13 上的 HOX 基因座表达。HOTAIR 的活性主要表现在与(SUZ12、E2H2、和 EED)三个组分的多梳抑制复合物 2 (PRC2)的相互影响中, 增强了 HDXD 基因座的组蛋白 H3 赖氨酸 27 (H3K27)三甲基化以减少来自 HDXD 多个基因的表达[10]。AKT/mTOR 信号通路与多种肿瘤相关, 活化的 AKT 可参与细胞生长、细胞周期进程和细胞凋亡。mTOR 是 AKT 下游的之中蛋白质。在骨肉瘤细胞中, HOTAIR 呈高表达, 促进 mTOR 及其上游激酶 AKT 的磷酸化, 进而促进 OS 细胞的增殖[11]。

2.4. HULC

HULC, 首先于人肝细胞肝癌(HCC)中被发现过度表达的一种非编码 RNA, 位于染色体 6p24.3, 长约 1600 个核酸, 并具有两个外显子。其转录的 RNA 没有相当大的开放阅读框, 不产生任何蛋白质[12]。研究表明, 骨肉瘤组织中 HULC 的高表达和骨肉瘤患者的预后不良有着密切相关性。一般 HULC 高表达患者的 5 年总生存率为 26.0%, 而低表达的患者为 75.4%。HULC 能作为 miRNA 海绵结合并抑制一部分的 miRNA 的表达, 包括 miR-372; 其中 miR-372 出现下调能上调 miR-372 的靶点分子 PRKACB 的表达, 诱导发生 CREB 磷酸化, 进一步导致组蛋白甲基化和脱乙酰化的方式出现改变, 使得染色质重组, 最终影响骨肉瘤基因表达[13]。

2.5. H19

H19 是最早发现的 lncRNA 之一, 亦是目前研究最多的 lncRNA。H19 作为 miR-675.62 的前体, 其位于染色体 11p15.5 区域的父系基因, 长度为 2.3 kb, 由 RNA 聚合酶 II 转录、剪接和多聚腺苷酸化, H19 表达被 p53 蛋白抑制, 其基因位于胰岛素样生长因子 2 (IGF2)的基因位点下游, 两者有相同的印记机制[14]。Liu 等[15]通过荟萃分析证明了, 高表达的 H19 与预后不良和临床病理学呈正相关。较高的 H19 与人类实体瘤中较短的 OS 和潜在较差的 DFS 显著相关。此外, 还证实过度表达的 H19 与骨肉瘤分化不良和晚期临床分期呈正相关。H19 可以作为竞争性内源性 RNA 来降低骨肉瘤中的 miR-200 的活性并增加癌症转移的风险[16]。在 Hao 等人的研究也发现, H19 可以靶向作用 miR-29a-3p, 激活 LIM 和 SH3 结构蛋白 1, 调节 OS 细胞表型。并且 H19 还可以通过与 miR-29a-3p 直接相互作用并间接影响下游 miR-29a-3p 靶标的 LASP1 的表达来抑制 miR-29a-3p 的表达。该途径可能为骨肉瘤靶向治疗提供新的思路[17]。

2.6. EWSAT1

EWSAT1 (尤文氏肉瘤转录本 1)又被称为 LINC00277 (长链非编码 RNA-277), 位于 15 号染色体上两个蛋白质编码基因(GLCE 和 NOX5)之间, 被发现在尤文肉瘤(第二常见的高度侵袭性恶性骨肿瘤)中, 其高表达具有致癌作用[18]。通过蛋白质阵列分析和 RNA 免疫测定, EWSAT1 通过与异质核糖核蛋白相互作用来调节基因表达[19]。EWSAT1 在骨肉瘤中的作用方式十分复杂, Sun 等[20]通过获得与丧失功能测定证明了 EWSAT1 促进了 OS 细胞的增殖、侵袭和转移。并发现 EWSAT1 在转录水平上正向调节 lncRNA MEG3 的表达, 从而促进 OS 细胞的增殖和转移。Tao 等[21]研究还发现 EWSAT1 可以通过 EWSAT1/miR-326/KRasceRNA 途径调节 Akt-and Erk 信号, 显著促进 OS 细胞的增殖、转移、集落形成

和存活。这是由携带 EWSAT1 的 Exos 诱导的血管内皮细胞敏感性增加和 EWSAT1 诱导的 OS 细胞非血管生成因子分泌增加的共同作用, EWSAT1 通过两种途径调节 OS 诱导的血管生成, 称为“双重叠加效应”。此外, EWSAT1 可以通过海绵化 miR-24-3p, 促进 ROCK1 介导的转移和肌动蛋白应力纤维的形成, 进而促进了骨肉瘤细胞的肺转移。

2.7. SNHG 家族

SNHG 属于小 RNA 的大型非编码基因家族, 小核仁 RNA (snoRNAs) 及微小 RNA (miRNA, miR) 通常位于宿主基因的内含子中。lncRNA 对 miRNA 具有海绵吸附作用, 可作为一种竞争性的内源性 RNA 与 miRNA 相互作用, 共同参与靶向基因的调控, 进而影响肿瘤发生和发展[22]。SNHG 家族的 lncRNA 多作为竞争性 RNA 来影响骨肉瘤的。SNHG1 能提高酵母基因 Noblp 人类同源基因(NOB1)表达, 并充当竞争性内源性 RNA (ceRNA) 抑制 miR-326 的活性, 最终促进的骨肉瘤细胞的生长、转移和侵袭[23]。同时 SNHG1 还可以通过下调 miRNA-101-3p 的表达, 并增强 rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 1 (ROCK1) 的表达, 从而促进 OS 细胞的增殖、转移和侵袭[24]。目前发现 SNHG12 对骨肉瘤作用方式有 2 种。SNHG12 可以通过海绵化 miR-195-5p 调节 Notch2 的表达, 激活骨肉瘤中的 Notch 信号通路, 进而促进骨肉瘤细胞的增殖、侵袭和转移[25]。SNHG12 还可以通过调控 miR-195-5p/IGF1R 轴来促进骨肉瘤的增殖和转移[26]。此外, 研究发现 SNHG14 可以通过海绵化 miR-433-3p 促进 FBXO22 表达, 从而促进骨肉瘤细胞的增殖、侵袭和转移[27]。本综述对当前发现的 SNHG 家族对骨肉瘤的作用机制进行了归纳(见表 1)。

Table 1. The mechanism of action of the SNHG family on osteosarcoma

表 1. SNHG 家族对骨肉瘤的作用机制

| lncRNA | 作用分子 | 细胞机制 | 细胞通路 | 参考文献 |
|--------|---------------------|---------------|-----------------------|-------------|
| SNHG1 | miR-326/NOB1 | 细胞增殖、转移(+) | - | Wang 等[23] |
| | miR-101-3p/ROCK1 | 细胞增殖、侵袭和转移(+) | PI3K/Akt | Deng 等[24] |
| SNHG3 | miR-514a-5p | 细胞增殖、侵袭和转移(+) | - | Tan 等[28] |
| SNHG4 | miR-224-3p/DOCK8 | 细胞增殖、转移(+) | - | Xu 等[29] |
| SNHG5 | miR-224-3p/SGK3 | 细胞增殖、侵袭和转移(+) | - | Ju 等[30] |
| SNHG6 | P21/KLF2 | 细胞增殖(+) | - | Zheng 等[31] |
| | miR-26a-5p / ULK1 | 细胞增殖、侵袭和转移(+) | - | Zhu 等[32] |
| SNHG7 | DNMT1 | 细胞增殖(+) | - | Zhang 等[33] |
| SNHG10 | miR-182-5p/FZD3 | 细胞增殖、侵袭(+) | Wnt/ β -catenin | He 等[34] |
| SNHG11 | | 细胞增殖(+) | Wnt | Wang 等[35] |
| SNHG12 | miR-195-5p/IGF1R | 细胞增殖、转移(+) | - | Xu 等[25] |
| | miR-195-5p | 细胞增殖、侵袭和转移(+) | Notch | Zhou 等[26] |
| SNHG14 | miR-433-3p/FBXO22 细 | 胞增殖、侵袭和转移(+) | - | Hou 等[27] |
| SNHG15 | miR-141 | 细胞增殖、侵袭和自噬(+) | - | Liu 等[36] |
| | miRNA-340 | 细胞增殖、侵袭和转移(+) | - | Jie 等[37] |
| SNHG16 | miRNA-488 | 细胞增殖、侵袭和转移(+) | - | Su 等[38] |
| | miR-98-5p | 细胞增殖、侵袭和转移(+) | - | Liao 等[39] |

2.8. PVT1

PVT1 (lncRNA 浆细胞瘤变异易位 1)长约 1716 核苷酸, 位于染色体 8q24.21 区域。PVT1 最初被认定是小鼠患有白血病的病毒所诱导 T 淋巴瘤中一个常见的逆转录病毒的整合位点[40]。研究发现, PVT1 的过表达可以使葡萄糖摄取、乳酸产生和骨肉瘤细胞中 HK2 的表达增加, PVT1 与 HK2 的过表达可以促进细胞增殖、转移和细胞周期进程。并且 PVT1 可以通过海绵化 miR-497, 抑制 miR-497 促进葡萄糖消耗和乳酸产生。即骨肉瘤细胞中的 PVT1 的上调通过 miR-497/HK2 轴来增加糖酵解, 最终促进骨肉瘤细胞的增殖和转移[41]。最近 Chen 等[42]人研究发现, N⁶-甲基腺苷(m⁶A)去甲基酶 ALKBH5 可与 PVT1 结合并抑制其降解。ALKBH5 减少 PVT1 的 m⁶A 修饰, 从而抑制 PVT1 中 YTHDF2 的结合, 因此 ALKBH5 介导的 PVT1 上调促进了骨肉瘤细胞增殖。

2.9. CRNDE

CRNDE (结直肠肿瘤差异表达)是一种编码在人类 16 号染色体上的 lncRNA, 长为 1910 核苷酸, 在结直肠癌(CRC)中高水平表达。Ding 等[43]结果表明, CRNDE 在 OS 组织和细胞系中表达较高, 且 SP1 可部分诱导 CRNDE 的表达。敲除 CRNDE 可降低 OS 细胞的增殖和侵袭能力, 诱导增加细胞的凋亡和 G0/G1 的阻滞。此外, 间充质标志物 N-cadherin, Snail 和 Vimentin 表达的下调, 而上皮标志物 E-cadherin 和 ZO-1 由于敲除 CRNDE 而上调。CRNDE 促进糖原合酶激酶-3 β 磷酸化以激活 Wnt/ β -catenin 通路, 进而促进骨肉瘤增殖、侵袭和上皮间质转化[44]。最近 Yu 等[45]人首次提出了 CRNDE 可以作为骨肉瘤患者的独立不良预后因素, 且高表达的 CRNDE 与骨肉瘤患者的远处转移和淋巴结转移阶段相关。并发现通过抑制 miR-335-3p, 可以促进骨肉瘤细胞的增殖、侵袭和转移。

2.10. HOTTIP

HOTTIP (远端的同源框 A 转录本)是从同源框 A (HOXA)基因座的 5'端转录的 lncRNA, 它控制 HOXA 的基因表达。最初发现于人类远端的成纤维细胞, 如包皮、足部或手部的成纤维细胞[46]。Li 等[47]的研究发现了 HOTTIP 促进骨肉瘤细胞增殖的机制是由于 HOTTIP 过表达, 其能够促进细胞周期的相关蛋白, 如周期蛋白 CDK4、D1 及 Wnt/ β 链等蛋白信号通路中的重要分子 β 链蛋白的表达增加, 其中 Wnt/ β 链蛋白通路的激活能够促进周期蛋白和其配体 CKD4 的表达, 使得细胞周期加速。在此基础上, Yang 等[48]研究发现敲除 HOTTIP 使 β -catenin 和 c-Myc 在 mRNA 和蛋白质水平上的表达降低了。并且 c-Myc 过表达增加了 HOTTIP 的表达, 在 HOTTIP 与 c-Myc 之间形成了一个正反馈环, 进而促进骨肉瘤细胞体外转移、侵袭和 EMT。此外, Yao 等[49]人发现, KHSRP 的过表达可以抵消敲除 HOTTIP 对 Wnt/ β -catenin 通路的抑制作用, 证实了 HOTTIP 通过体外调节 PTBP1/KHSRP 轴借助 Wnt/ β -catenin 通路促进骨肉瘤的进展。

2.11. HCP5

HCP5 (人类组织相容性白细胞抗原复合物 P5)位于 MHCII 类链相关基因(MHCII)区域的 MHCII 类多肽相关序列 A (MICA)和 MHCII 类多肽相关序列 B (MICB)基因之间, 在多种自身免疫性疾病和恶性肿瘤中表达[50]。功能测试证实 HCP5 可以作为骨肉瘤的癌基因并被转录因子 1 (SP1)激活, 从而上调 HCP5 的表达, 进一步促进了骨肉瘤的发展[51]。并且 HCP5 通过竞争性靶向作用 miR-101 促进 Ephrin 受体 7 (RPHA7)的表达, 促进骨肉瘤的侵袭、增殖和转移[52]。

2.12. UCA1

UCA1 (尿路上皮癌胚抗原 1)位于 19 号染色体的 p13.12 区域, 长度为 2314 bp, 含有 3 个外显子[53]。它是因在膀胱癌细胞中的特异性表达而被发现的一种长链非编码 RNA。有研究结果证明: UCA1 的高表

达和肿瘤分级、远处转移、肿瘤大小、临床分期有显著相关性,且高表达的UCA1促进骨肉瘤细胞的增殖,抑制细胞凋亡,促进细胞的侵袭和迁移[54]。此外,UCA1还可以受到其他因素的调控而影响骨肉瘤细胞的增殖。如,高表达的GAS8-AS1可以导致骨肉瘤中UCA1的表达下调,从而抑制骨肉瘤的发展[55];UCA1的表达可以受到巨噬细胞来源的CCL8的调控而影响骨肉瘤的增殖和迁移[56]。

3. 对骨肉瘤的发生、发展起抑制作用的 lncRNA

3.1. LncRNA HIF2PUT

LncRNA HIF2PUT (缺氧诱导因子(HIF)-2 α 启动子上游转录物)位于Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2)启动子上游侧,从其反义方向转录。该lncRNA属于启动子上游转录物(PROMPTs)的ncRNA。HIF-2的功能与“干细胞样”特性密切相关,而PROMPTs的功能往往与相邻的蛋白质编码转录本相关[57]。Yao等[57]研究揭示了结直肠癌组织中HIF2PUT的表达与HIF-2 α 密切相关,LncRNA HIF2PUT还可能作为HIF-2 α 的调节剂和肿瘤干细胞的介质。CD133被认为是骨肉瘤的CSC标志物,HIF2PUT过表达显著减少了MG63细胞中的CD133细胞群,证实了LncRNA HIF2PUT可以抑制骨肉瘤中CSCs的特性[58]。Guo[59]等研究结果进一步表明LncRNA HIF2PUT在骨肉瘤组织及细胞株中明显低表达,LncRNA HIF2PUT的表达明显抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭过程[59]。

3.2. MEG3

MEG3位于人类染色体14q32的位置,是第一个发现具有抑制肿瘤作用的lncRNA,是在正常细胞中普遍表达的管家基因,有着母系基因印记特点,能在部分人类原发性的肿瘤中出现表达丢失,全长约1700个核酸,在正常组织中普遍表达,尤其在脑和垂体中高表达[60]。MEG3已在多种肿瘤中被证实可作为肿瘤抑制因子。例如,MEG3的上调抑制乳腺癌细胞发生侵袭和增殖的能力[61];MEG3能够抑制食管鳞状细胞癌EC109细胞的细胞增殖并诱导细胞凋亡[62]。在骨肉瘤细胞中,Tian等[63]通过试验结果发现MEG3表达的下降,提出MEG3的表达与肿瘤细胞的分期、远处转移等有关,MEG3的低表达可能提示患者的总体存活率下降。Liu[64]等人也通过研究在细胞水平方面证明了MEG3能够抑制骨肉瘤细胞的增殖和侵袭,也能促进细胞的凋亡,但对其发挥作用的分子机制当时未能得到明确的阐述。后来Zhang等[65]研究发现MEG3通过抑制Notch和TGF- β 信号通路来阻止骨肉瘤细胞的增殖和转移。

3.3. LncRNA loc285194

LncRNA loc285194又被称为LSAMP反义RNA3,是一种由4个长度大于2kbs的外显子组成的lncRNA,位于人染色体3q13.31的区域[66]。Loc285194是p53的一个作用靶点,它在体内和体外中都能抑制肿瘤细胞的生长;在此用RNA干扰(RNAi)抑制Loc285194表达能够起到促肿瘤细胞生长作用[67]。LncRNA loc285194主要利用对细胞凋亡、细胞周期及VEGF/VEGFR1的调节,进而影响骨肉瘤细胞的增殖[68]。

3.4. GAS5

GAS5 (生长停滞特异性转录因子5)是一种5'端寡嘧啶束(5'-TOP)RNA,位于人类染色体1q25.1。其转录和稳定性受哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)控制。GAS5可以控制非小细胞肺癌[69]、乳腺癌[70]、和胃癌[71]在内的多种癌症的细胞增殖、细胞周期及细胞的凋亡,进一步发挥抑癌作用。此外,GAS5在人结直肠癌中的过表达显著抑制了体内和体外的增殖[72]。GAS5是miR-221的ceRNA,GAS5通过负调控miR-221显著促进ARHI的表达,并在体内和体外都显示出了抗癌活性[73]。最近还发现GAS5还可以通过海绵化miR-663a抑制RHOB来调节骨肉瘤细胞的增殖、侵袭和转移[74]。

4. LncRNA 与骨肉瘤化疗

骨肉瘤的治疗主要为手术切除治疗联合系统化疗, 但由于不同个体之间骨肉瘤细胞对化疗药物的敏感性不同导致化疗产生的效果并不相同。有研究表明 lncRNA 能影响骨肉瘤对化疗药物的敏感性, 这为骨肉瘤的治疗探索出了一条新的道路。例如, LINC00161 可以结合 miR-645, 通过 miR-645 调节 IFIT2 的表达, 从而调节 miR-645-IFIT2 轴使骨肉瘤细胞对顺铂诱导的细胞凋亡敏感[75]。lncRNAADAMTS9-AS2 海绵化 miR-130a-5p, 然后通过调节 PTEN-PI3K/AKT 通路来影响骨肉瘤细胞的增殖及 PTX 的药物敏感性[76]。

5. 总结与展望

在青少年患有的恶性肿瘤中, 骨肉瘤有着较高的发病率和死亡率。尽管骨肉瘤的研究已开展多年, 但其临床治疗仍未取得显著进展。lncRNA 可通过多种方式参与肿瘤的增殖、转移和侵袭, 同一种 lncRNA 对不同肿瘤能够分别起着抑制或是促进的作用, 同一种 lncRNA 在骨肉瘤的不同阶段也在发挥着不同的作用。随着对 lncRNA 的研究, 众多学者正尝试将 lncRNA 作为诊断、治疗、预后的可能。此外, lncRNA 能作为一种对化疗敏感性的预测标志物, 能够为患者提供到更好的治疗选择。相信随着对 lncRNA 不断深入的研究, 其能成为有效的骨肉瘤治疗靶点、诊断及预后判断的一类分子标志物。

参考文献

- [1] Malakoti, F., Alemi, F., Karimzadeh, H., *et al.* (2021) Long Noncoding RNA-miRNA-mRNA Axes Multiple Roles in Osteosarcoma. *Gene Reports*, **23**, Article 101090. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2021.101090>
- [2] Dolati, S., Sanaie, S., Naseri, A., *et al.* (2020) Osteosarcoma: A Comprehensive Review of Management and Treatment Strategies. *Annals of Diagnostic Pathology*, **49**, Article 151654. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151654>
- [3] Statello, L., Guo, C.-J., *et al.* (2020) Gene Regulation by Long Non-Coding RNAs and Its Biological Functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **22**, 96-118.
- [4] Zhao, W., Ma, X., Liu, L., *et al.* (2019) SNHG20: A Vital lncRNA in Multiple Human Cancers. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 14519-14525. <https://doi.org/10.1002/jcp.28143>
- [5] 黄宇旻, 李菊明, 韦永中. 长链非编码 RNA MALAT1 调控骨肉瘤细胞侵袭能力的机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(2): 358-361.
- [6] Farzaneh, M., Najafi, S., Anbiyae, O., Azizidoost, S. and Khoshnam, S.E. (2023) LncRNA MALAT1-Related Signaling Pathways in Osteosarcoma. *Clinical and Translational Oncology*, **25**, 21-32. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02876-x>
- [7] Kanduri, C. (2011) Kcnq1ot1: A Chromatin Regulatory RNA. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **22**, 343-350. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.02.020>
- [8] Shen, Y., Xu, J., Pan, X., *et al.* (2020) LncRNA KCNQ1OT1 Sponges miR-34c-5p to Promote Osteosarcoma Growth via ALDOA Enhanced Aerobic Glycolysis. *Cell Death, Disease*, **11**, Article No. 278. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2485-1>
- [9] Wang, M., Wang, Z., Zhu, X., *et al.* (2019) LncRNA KCNQ1OT1 Acting as a ceRNA for miR-4458 Enhances Osteosarcoma Progression by Regulating CCND2 Expression. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, **55**, 694-702. <https://doi.org/10.1007/s11626-019-00386-9>
- [10] Song, W. and Zou, S.B. (2016) Prognostic Role of lncRNA HOTAIR in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Clinica Chimica Acta*, **463**, 169-173. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.10.035>
- [11] Enqi, L.I., Zhao, Z., Baotong, M.A., *et al.* (2017) Long Noncoding RNA HOTAIR Promotes the Proliferation and Metastasis of Osteosarcoma Cells through the AKT/mTOR Signaling Pathway. *Experimental & Therapeutic Medicine*, **14**, 5321-5328.
- [12] Ghafouri-Fard, S., Esmaili M, Taheri M, *et al.* (2020) Highly Upregulated in Liver Cancer (HULC): An Update on Its Role in Carcinogenesis. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 9071-9079. <https://doi.org/10.1002/jcp.29765>
- [13] Uzan, V.R.M., Lengert, A.H., Boldrini, É., Penna, V., Scapulatempo-Neto, C., Scrideli, C.A., *et al.* (2016) High Ex-

- pression of HULC Is Associated with Poor Prognosis in Osteosarcoma Patients. *Plos One*, **11**, e0156774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156774>
- [14] Yang, J., Qi, M., Fei, X., *et al.* (2021) LncRNA H19: A Novel Oncogene in Multiple Cancers. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 3188-3208. <https://doi.org/10.7150/ijbs.62573>
- [15] Liu, F., Pan, H., Xia, G., *et al.* (2016) Prognostic and Clinicopathological Significance of Long Noncoding RNA H19 Overexpression in Human Solid Tumors: Evidence from a Meta-Analysis. *Oncotarget*, **7**, 83177-83186. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13076>
- [16] Li, M., Chen, H., Zhao, Y., Gao, S. and Cheng, C. (2016) H19 Functions as a ceRNA in Promoting Metastasis through Decreasing miR-200s Activity in Osteosarcoma. *DNA and Cell Biology*, **35**, 235-240. <https://doi.org/10.1089/dna.2015.3171>
- [17] Jin, H., Wang, H., Jin, X., *et al.* (2021) Long Non-Coding RNA H19 Regulates LASP1 Expression in Osteosarcoma by Competitively Binding to miR29a3p. *Oncology Reports*, **46**, Article No. 207. <https://doi.org/10.3892/or.2021.8158>
- [18] Tao, S., Huang, J., Wei, Z., *et al.* (2020) EWSAT1 Acts in Concert with Exosomes in Osteosarcoma Progression and Tumor-induced Angiogenesis: The "Double Stacking Effect". *Advanced Biosystems*, **4**, Article 2000152. <https://doi.org/10.1002/adbi.202000152>
- [19] Howarth, M.M., Simpson, D., Ngok, S.P., *et al.* (2014) Long Noncoding RNA EWSAT1-Mediated Gene Repression Facilitates Ewing Sarcoma Oncogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*, **124**, 5275-5290. <https://doi.org/10.1172/JCI72124>
- [20] Sun, L., Yang, C., Xu, J., *et al.* (2016) Long Noncoding RNA EWSAT1 Promotes Osteosarcoma Cell Growth and Metastasis through Suppression of MEG3 Expression. *DNA and Cell Biology*, **35**, 812-818. <https://doi.org/10.1089/dna.2016.3467>
- [21] Shen, D., Liu, Y., Liu, Y., *et al.* (2020) Long Non-Coding RNA EWSAT1 Promoted Metastasis and Actin Cytoskeleton Changes via miR Sponging in Osteosarcoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 716-728. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16121>
- [22] 皮益苑, 周爽, 简鸣, 等. LncRNA 中 miRNA 海绵活性与肿瘤的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47: 230-234.
- [23] Wang, J., Cao, L., Wu, J., *et al.* (2018) Long Non-Coding RNA SNHG1 Regulates NOB1 Expression by Sponging miR-326 and Promotes Tumorigenesis in Osteosarcoma. *International Journal of Oncology*, **52**, 77-88. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4187>
- [24] Deng, R., Chen, J.Y., *et al.* (2018) lncRNA SNHG1 Negatively Regulates miRNA-101-3p to Enhance the Expression of ROCK1 and Promote Cell Proliferation, Migration and Invasion in Osteosarcoma. *International Journal of Molecular Medicine*, **43**, 1157-1166. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.4039>
- [25] Xu, N., Xu, J., Zuo, Z., *et al.* (2020) Downregulation of lncRNA SNHG12 Reversed IGF1R-Induced Osteosarcoma Metastasis and Proliferation by Targeting miR-195-5p. *Gene*, **726**, Article 144145. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144145>
- [26] Zhou, S., Yu, L., Xiong, M., *et al.* (2018) LncRNA SNHG12 Promotes Tumorigenesis and Metastasis in Osteosarcoma by Upregulating Notch2 by Sponging miR-195-5p. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **495**, 1822-1832. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.12.047>
- [27] Hou, X.K. and Mao, J.S. (2020) Long Noncoding RNA SNHG14 Promotes Osteosarcoma Progression via miR-433-3p/FBXO22 axis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **523**, 766-772. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.01.016>
- [28] 谭晓谦, 梅海波, 伍江雁, 等. lncRNA SNHG3 靶向调控 miR-514a-5p 对骨肉瘤细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(22): 22-27.
- [29] Xu, R., Fan, F., Yu, X., *et al.* (2018) LncRNA SNHG4 Promotes Tumour Growth by Sponging miR-224-3p and Predicts Poor Survival and Recurrence in Human Osteosarcoma. *Cell Proliferation*, **51**, e12515. <https://doi.org/10.1111/cpr.12515>
- [30] Ju, C., Zhou, R., Sun, J., *et al.* (2018) LncRNA SNHG5 Promotes the Progression of Osteosarcoma by Sponging the miR-212-3p/SGK3 Axis. *Cancer Cell International*, **18**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0641-9>
- [31] Zheng, L., Hu, N., Guan, G., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA SNHG6 Promotes Osteosarcoma Cell Proliferation through Regulating p21 and KLF2. *Archives of Biochemistry & Biophysics*, **646**, 128-136.
- [32] Zhu, X., Yang, G., Xu, J., *et al.* (2019) Silencing of SNHG6 Induced Cell Autophagy by Targeting miR-26a-5p/ULK1 Signaling Pathway in Human Osteosarcoma. *Cancer Cell International*, **19**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0794-1>

- [33] Zhang, G.-D., Gai, P.-Z., *et al.* (2019) LncRNA SNHG7 Participates in Osteosarcoma Progression by Down-Regulating p53 via Binding to DNMT1. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 3602-3610.
- [34] Zhu, S., Liu, Y., Wang, X., *et al.* (2020) lncRNA SNHG10 Promotes the Proliferation and Invasion of Osteosarcoma via Wnt/ β -Catenin Signaling. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, **22**, 957-970. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.10.010>
- [35] 王辉, 马明亮, 张德刚, 等. SNHG11 通过激活 Wnt 信号通路促进骨肉瘤细胞增殖[J]. 中国骨与关节杂志, 2019, 8(1): 66-70.
- [36] Liu, K., Hou, Y., Liu, Y., *et al.* (2017) LncRNA SNHG15 Contributes to Proliferation, Invasion and Autophagy in Osteosarcoma Cells by Sponging miR-141. *Journal of Biomedical Science*, **24**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0353-9>
- [37] Su, P., Mu, S. and Wang, Z. (2019) Long Noncoding RNA SNHG16 Promotes Osteosarcoma Cells Migration and Invasion via Sponging miRNA-340. *DNA & Cell Biology*, **38**, 170-175. <https://doi.org/10.1089/dna.2018.4424>
- [38] Jie, B.A., Ru, G.B., Xzx, A., *et al.* (2021) LncRNA SNHG16 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition by Upregulating ITGA6 through miR-488 Inhibition in Osteosarcoma. *Journal of Bone Oncology*, **27**, Article 100348. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2021.100348>
- [39] Liao, S., Xing, S. and Ma. Y. (2019) LncRNA SNHG16 Sponges miR-98-5p to Regulate Cellular Processes in Osteosarcoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **83**, 1065-1074. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03822-5>
- [40] Lu, D., Luo, P., Wang, Q., *et al.* (2017) lncRNA PVT1 in Cancer: A Review and Meta-Analysis. *Clinica Chimica Acta*, **474**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.08.038>
- [41] Song, J., Wu, X., Liu, F., *et al.* (2017) Long Non-Coding RNA PVT1 Promotes Glycolysis and Tumor Progression by Regulating miR-497/HK2 axis in Osteosarcoma. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, **490**, 217-224. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.024>
- [42] Chen, S., Zhou, L. and Wang, Y. (2020) ALKBH5-Mediated m6A Demethylation of lncRNA PVT1 Plays an Oncogenic Role in Osteosarcoma. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-1105-6>
- [43] Xie, H., Bo, M., Gao, Q., *et al.* (2018) Long Non-Coding RNA CRNDE in Cancer Prognosis: Review and Meta-Analysis. *Clinica Chimica Acta*, **485**, 262-271. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.07.003>
- [44] Ding, Q., Mo, F., Cai, X., *et al.* (2020) LncRNA CRNDE is Activated by SP1 and Promotes Osteosarcoma Proliferation, Invasion, and Epithelial-Mesenchymal Transition via Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**, 3358-3371. <https://doi.org/10.1002/jcb.29607>
- [45] Yu, Y., Wang, L., Li, Z., *et al.* (2021) Long Noncoding RNA CRNDE Functions as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Osteosarcoma, as well Aspromotesitsprogression via Inhibition of miR-335-3p. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **35**, e22734. <https://doi.org/10.1002/jbt.22734>
- [46] Wang, F., Tang, Z., Shao, H., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA HOTTIP Cooperates with CCCTC-Binding Factor to Coordinate HOXA Gene Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **500**, 852-859. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.173>
- [47] Li, Z., Zhao, L., Wang, Q., *et al.* (2016) Overexpression of Long Non-Coding RNA HOTTIP Increases Chemoresistance of Osteosarcoma Cell by Activating the Wnt/betrcatenin Pathway. *AmJTransl Res*, **8**, 2385-2393.
- [48] Yang, T. and Fang, J. (2019) lncRNA HOTTIP Facilitates Osteosarcoma Cell Migration, Invasion and Epithelialmesenchymal Transition by Forming a Positive Feedback Loop with cMyc. *Oncology Letters*, **18**, 1649-1656. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10463>
- [49] Yao, X.Y., Liu, J.F., Luo, Y., *et al.* (2021) LncRNA HOTTIP Facilitates Cell Proliferation, Invasion, and Migration in Osteosarcoma by Interaction with PTBP1 to Promote KHSRP Level. *Cell Cycle*, **20**, 283-297. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1870820>
- [50] Zou, Y. and Chen, B. (2021) Long Non-Coding RNA HCP5 in Cancer. *Clinica Chimica Acta*, **512**, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.11.015>
- [51] Zhao, W.D. and Li, L. (2019) SP1-Induced Upregulation of Long Non-Coding RNA HCP5 Promotes the Development of Osteosarcoma. *Pathology Research & Practice*, **215**, 439-445. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.12.006>
- [52] Tu, Y., Cai, Q., Zhu, X., *et al.* (2021) Down-Regulation of HCP5 Inhibits Cell Proliferation, Migration, and Invasion through Regulating EPHA7 by Competitively Binding miR-101 in Osteosarcoma. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **54**, e9161. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20209161>
- [53] 王宇, 陈葳, 李旭, 等. 人 UCA1 基因新剪接变体 UCA1a 全长 cDNA 序列的生物信息学分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(5): 686-687.
- [54] Li, W., Xie, P. and Ruan, W.H. (2016) Overexpression of lncRNA UCA1 Promotes Osteosarcoma Progression and Correlates with Poor Prognosis. *Journal of Bone Oncology*, **5**, 80-85. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2016.05.003>

- [55] Zha, Z., Han, Q., Liu, W., *et al.* (2020) lncRNA GAS8-AS1 Downregulates lncRNA UCA1 to Inhibit Osteosarcoma Cell Migration and Invasion. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, **15**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-1550-x>
- [56] Su, Y., Zhou, Y., *et al.* (2018) Macrophage-Derived CCL18 Promotes Osteosarcoma Proliferation and Migration by Upregulating the Expression of UCA1. *Journal of Molecular Medicine*, **97**, 49-61.
- [57] Li, Z., Bao, S., Wu, Q., *et al.* (2009) Hypoxia-Inducible Factors Regulate Tumorigenic Capacity of Glioma Stem Cells. *Cancer Cell*, **15**, 501-513. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.018>
- [58] Wang, Y., Yao, J., Meng, H., *et al.* (2015) A Novel Long Non-Coding RNA, Hypoxia-Inducible Factor-2 α Promoter Upstream Transcript, Functions as an Inhibitor of Osteosarcoma Stem Cells *in Vitro*. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 2534-2540. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.3024>
- [59] 郭彩娟, 徐慧萍, 刘宏建, 等. 长链非编码 RNA HIF2PUT 影响骨肉瘤细胞迁移和侵袭过程[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(1): 169-171.
- [60] 李佳, 郝玉巧, 王少华, 等. LncRNA MEG3 对人脑胶质瘤细胞增殖、侵袭及凋亡的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(4): 556-561.
- [61] Zhang, C.Y., Yu, M.S., Li, X., *et al.* (2017) Overexpression of Long Non-Coding RNA MEG3 Suppresses Breast Cancer Cell Proliferation, Invasion, and Angiogenesis through AKT Pathway. *Tumour Biology*, **39**. <https://doi.org/10.1177/1010428317701311>
- [62] Huang, Z.L., Chen, R.P., Zhou, X.T., *et al.* (2017) Long Non-Coding RNA MEG3 Induces Cell Apoptosis in Esophageal Cancer through Endoplasmic Reticulum Stress. *Oncology Reports*, **37**, 3093-3099. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5568>
- [63] Tian, Z.Z., Guo, X.J., Zhao, Y.M., *et al.* (2015) Decreased Expression of Long Non-Coding RNA MEG3 Acts as a Potential Predictor Biomarker in Progression and Poor Prognosis of Osteosarcoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, Article 15138.
- [64] 刘珂, 侯毅, 郑稼, 等. LncRNA MEG3 对骨肉瘤细胞增殖、侵袭和凋亡的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2018, 53(1): 56-59.
- [65] Zhang, S.Z. Cai, L. and Li, B. (2017) MEG3 Long Non-Coding RNA Prevents Cell Growth and Metastasis of Osteosarcoma. *Bratislavské Lekárske Listy*, **118**, 632-636. <https://doi.org/10.4149/BLL.2017.121>
- [66] 冯艳坤, 潘虹, 鄢艳红. 长链非编码 RNA loc285194 对胃癌细胞增殖和凋亡的影响及机制[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(7): 1241-1244.
- [67] Liu, Q., Huang, J., Zhou, N., *et al.* (2013) LncRNA loc285194 is a p53-Regulated Tumor Suppressor. *Nucleic Acids Research*, **41**, 4976-4987. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt182>
- [68] Pasic, I., Shlien, A., Durbin, A.D., *et al.* (2010) Recurrent Focal Copy-Number Changes and Loss of Heterozygosity Implicate Two Noncoding RNAs and One Tumor Suppressor Gene at Chromosome 3q13.31 in Osteosarcoma. *Cancer Research*, **70**, 160-171. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1902>
- [69] Shi, X., Sun, M., Liu, H., Yao, Y., Kong, R., Chen, F. and Song, Y. (2015) A Critical Role for the Long Non-Coding RNA GAS5 in Proliferation and Apoptosis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Molecular Carcinogenesis*, **54**, E1-E12. <https://doi.org/10.1002/mc.22120>
- [70] Pickard, M.R. and Williams, G.T. (2014) Regulation of Apoptosis by Long Non-Coding RNA GAS5 in Breast Cancer Cells: Implications for Chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, **145**, 359-370. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2974-y>
- [71] Liu, Y., Jing, Z., Zhang, W., Gan, J., Hu, C., Huang, G. and Ying, Z. (2015) lncRNA GAS5 Enhances G1 Cell Cycle Arrest via Binding to YBX1 to Regulate p21 Expression in Stomach Cancer. *Scientific Reports*, **5**, Article 10159. <https://doi.org/10.1038/srep10159>
- [72] Yin, D., He, X., Zhang, E., Kong, R., De, W. and Zhang, Z. (2014) Long Noncoding RNA GAS5 Affects Cell Proliferation and Predicts a Poor Prognosis in Patients with Colorectal Cancer. *Medical Oncology*, **31**, Article No. 253. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0253-8>
- [73] Ye, K.S., Wang, S.K., *et al.* (2017) Long Noncoding RNA GAS5 Suppresses Cell Growth and Epithelial-Mesenchymal Transition in Osteosarcoma by Regulating the miR-221/ARHI Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, **118**, 4772-4781.
- [74] Pickard, M.R., Mourtada-Maarabouni, M. and Williams, G.T. (2013) Long Non-Coding RNA GAS5 Regulates Apoptosis in Prostate Cancer Cell Lines. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1832**, 1613-1623. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.005>

- [75] Wang, Y., Zhang, L., Zheng, X., *et al.* (2016) Long Non-Coding RNA LINC00161 Sensitises Osteosarcoma Cells to Cisplatin-Induced Apoptosis by Regulating the miR-645-IFIT2 Axis. *Cancer Letters*, **382**, 137-146.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.08.024>
- [76] Ren, X., Cai, J., Wang, Y., *et al.* (2020) LncRNA ADAMTS9-AS2 in Osteosarcoma Inhibits Cell Proliferation and Enhances Paclitaxel Sensitivity by Suppressing microRNA-130a-5p. *European Journal of Inflammation*, **18**.
<https://doi.org/10.1177/2058739220934560>