

# LncRNA在卵巢癌研究中的进展

陈奇<sup>1</sup>, 解军玉<sup>1</sup>, 王明伟<sup>1</sup>, 李晓<sup>1</sup>, 姚红梅<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院妇科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月22日

## 摘要

卵巢癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在全球范围内居高不下。虽然在过去几十年中,卵巢癌的治疗方法和预后有了显著的改善,但该病的发病机制和病因仍然不完全清楚,因此对该病的研究一直是科学家们关注的重点。近年来,随着分子生物学、基因组学和免疫学等学科快速发展,人们对卵巢癌的研究也取得了许多重要进展。越来越多的研究表明长链非编码RNA (lncRNA)在卵巢癌中发挥重要的调控作用,可作为宫颈癌早期诊断以及预后监测的分子标志物。目前已发现数种lncRNA与卵巢癌的发生、侵袭和进展有关。本文拟对lncRNA在卵巢癌发生发展中的具体作用、分子机制以及潜在临床应用作一阐述。

## 关键词

LncRNA, 卵巢癌, HOTAIR, MALAT1, CCAT1

# Progress of LncRNA in Ovarian Cancer Research

Qi Chen<sup>1</sup>, Junyu Xie<sup>1</sup>, Mingwei Wang<sup>1</sup>, Xiao Li<sup>1</sup>, Hongmei Yao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College of Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Feb. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Mar. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

Ovarian cancer is one of the most common malignant tumors in women, and its morbidity and mortality remain high worldwide. Although the treatment methods and prognosis of ovarian cancer have improved significantly in the past few decades, the pathogenesis and etiology of the disease are still not fully understood, so the study of this disease has always been the focus of sci-

\*通讯作者。

tists. In recent years, with the rapid development of molecular biology, genomics and immunology and other disciplines, the research on ovarian cancer has also made many important progresses. More and more studies have shown that long non-coding RNA (lncRNA) plays an important regulatory role in ovarian cancer and can be used as a molecular marker for early diagnosis and prognosis monitoring of cervical cancer. Several lncRNAs have been found to be related to the occurrence, invasion and progression of ovarian cancer. This paper intends to elaborate on the specific role, molecular mechanism and potential clinical application of lncRNA in the occurrence and development of ovarian cancer.

## Keywords

**lncRNA, Ovarian Cancer, HOTAIR, MALAT1, CCAT1**

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

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤，卵巢癌的发病率和死亡率非常高，严重威胁着妇女的健康。据统计，2023年美国新增约19,710例卵巢癌患者，并将导致13,270人死亡，预计趋势将不断上升[1]。由于卵巢位于盆腔，位置较深，早期肿瘤较小，卵巢癌的生长和扩散较慢，所以，通常在早期很难被发现，且大多数卵巢癌患者被发现的时候已是晚期，因此被称为“沉默的杀手”[2]。卵巢癌的发病机制非常复杂，现在卵巢癌的主要治疗方法是手术和以铂类药物为基础的联合化疗，虽然这些治疗方法在卵巢癌临床治疗方面取得很好的疗效，但卵巢癌患者的复发率和转移率仍居高不下，卵巢癌的5年生存率仍低于30%[3]。近年来，随着分子生物学和免疫学等学科快速发展，人们对卵巢癌的研究也取得了许多重要进展。越来越多的研究表明长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)在卵巢癌中发挥重要的调控作用[4][5]。本文对与卵巢癌相关的lncRNA研究情况进行汇总。为卵巢癌的临床诊断及预后提供新思路。本文拟对与卵巢癌相关的lncRNA功能、分子机制和生物标志物进行归纳总结。

## 2. lncRNA 简介

lncRNA最早是在2002年由日本的科学家提出的，指的是一类长度超过200个核苷酸的RNA分子，不具有翻译功能，不能编码蛋白质，一开始被认为是“转录噪音”[6]。lncRNAs现在被认为在多种生理和病理过程中发挥重要作用，包括增殖、凋亡、细胞周期、迁移、入侵、耐药性和各种疾病，尤其是癌症[7][8]。lncRNA种类丰富，基于lncRNA与蛋白质编码基因的相互位置关系，可将其分为5类：正义lncRNA，反义lncRNA，双向lncRNA，基因内lncRNA以及基因间lncRNA[9]。lncRNA的功能与其独特的亚细胞定位有关，lncRNA分为核内和细胞质中的两大类。核内的lncRNA主要参与染色质重塑、基因转录、剪接和修饰等过程，包括调节基因表达的某些关键过程，如启动子活性、DNA甲基化、组蛋白修饰、转录后调控等。细胞质中的lncRNA则主要参与mRNA降解、蛋白质翻译和RNA干扰等过程，例如参与RNA的稳定性和翻译后修饰、介导RNA的降解和调控细胞自噬等[10]。

## 3. 发挥致癌作用的 lncRNA

### 3.1. HOTAIR

HOTAIR (HOX transcript antisense RNA)位于12q13.13号染色体上，是HOTAIR是由HOXC基因簇

上游区域产生的一种转录产物，具有反义转录特性，即其序列与 HOXC 基因簇中的某些基因相反，因此被称为“反义转录 RNA” [10]。之前有研究表明，HOTAIR 在卵巢癌中是上调的，并在肿瘤发育中发挥了重要作用[11]。Fan 等[12]发现，HOTAIR 通过 miR-222-3p 来促进 OC 细胞中的细胞增殖和迁移，并且联合 GEO 公共数据库中的卵巢癌患者的数据分析，结果表明了 HOTAIR 的高表达与 OC 患者的预后不佳有关，并且是卵巢癌患者中的高风险因子。此外，也有研究表明，通过下调 HOTAIR 的表达，明显对卵巢癌 SKOV3 细胞中的 CD117+ CD44+-shHOTAIR 在卵巢癌细胞的迁移和入侵能力是明显下降的，同时也抑制了小鼠模型中的肿瘤生长和转移[13]。上述研究均说明，在卵巢癌中 HOTAIR 是上调的，并且促进了卵巢癌的发展，因此可作为卵巢癌的预后标记物，但是其作用的具体机制尚不明确，仍需进一步研究。

### 3.2. MALAT1

MALAT1 (Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1)位于 11q13.1 染色体上，是一种致癌 lncRNA，最初是在非小细胞肺癌中发现的，并且是高表达的[14]。在上皮性卵巢癌中，Lei 等[15]在卵巢癌组织和卵巢癌细胞(SKOV3、A2780、HO8910 和 CAO3)中都是上调的，并且 MALAT1 可以通过 miR-506-iASPP 轴调节卵巢癌细胞增殖和 DNA 合成，并为卵巢癌患者提供了潜在的治疗方法。此外，还有研究表明，MALAT1 与 miR-503-5p 相互作用可以调控卵巢癌细胞的生长，证明了 lncRNAMALAT1 可通过负调节 miR-503-5p 和激活 JAK2/STAT3 信号通路，来促进卵巢癌细胞的增殖，并且抑制细胞凋亡[16]。综上所述，MALAT1 的表达影响临床预后和肿瘤转移。

### 3.3. CCAT1

CCAT1 (Colon Cancer Associated Transcript 1)位于 8q24.21 号染色体上，是一种新近发现的致癌 lncRNA，首先被发现于结肠癌中[17]。有研究证实发现 CCAT1 通过 miR-490-3p/TGF $\beta$ R1 轴增强了 TGF $\beta$ 1 诱导的卵巢癌细胞转移过程，这对开发治疗晚期卵巢癌患者的靶向药物至关重要[17]。除此之外，Lai 等[18]发现 CCAT1 在卵巢癌组织中是高表达的，同时发现 CCAT1 可以吸附 miR-1290 促进卵巢癌的增殖；文章还指出 CCAT1 的表达越高，患者生存期越短。综上所述，在卵巢癌中 CCAT1 的高表达与病程进展、预后不良等有关。

### 3.4. TUG1

TUG1 (taurine upregulated gene 1, TUG1)位于 22q12 号染色体上，在各种恶性肿瘤组织中表达异常[19]。Li 等[20]研究发现 TUG1 在卵巢癌细胞中高表达，可通过调节卵巢癌细胞中的极光激酶 A (aurora kinase A, AURKA)来促进细胞增殖，抑制细胞凋亡。Dai 等[21]发现 miR-582-3p 表达的相关性及其与 lncRNA TUG1 与 AKT/mTOR 信号传导和卵巢癌结果的相互作用表明，lncRNA TUG1/miR-582-3p/AKT/mTOR 轴可以作为 OC 中新的预后生物标志物和治疗靶点。

## 4. 发挥抑癌作用的 lncRNA

### 4.1. MEG3

MEG3 (Maternally Expressed Gene 3)位于 14q32.3 染色体上的 DLK1-MEG3 位点上，是一种已知的抑癌 lncRNA。Wang 等[22]发现 MEG3 在卵巢癌组织和卵巢癌细胞(A2780、Caov-3、OVCAR-3 和 SKOV-3)中是低表达的，此外，还发现过表达的 MEG3 对卵巢癌患者的预后较好，在卵巢癌细胞中，抑制 MEG3 表达可以促进癌细胞的增殖和抑制细胞凋亡，MEG3 可能通过调节 miR-219a-5p/EGFR 轴在卵巢癌中发挥

重要作用，可以作为卵巢癌诊断和治疗的有潜在的生物标志物。

## 4.2. CTBP1-AS2

CTBP1-AS2 (C-terminal binding protein 1 antisense RNA 2)是近来发现的一种新的抑癌 lncRNA，其可能在卵巢癌中发挥抑瘤作用，Cui 等[23]发现卵巢癌组织中 CTBP1-AS2 是低表达的，通过分析 TCGA 数据库表明了，与高 CTBP1-AS2 表达组的患者相比，低表达组的患者死亡率明显更高，其预后更差。并且通过细胞实验也证实了 CTBP1-AS2 在卵巢癌中是低表达的，过表达可通过 miR-216a 上调 PTEN，来抑制卵巢癌细胞的增殖，这可能成为预测卵巢癌预后的生物标志物。

## 5. 结语与展望

目前，卵巢癌仍是妇科生殖系统中致命的主要疾病之一，虽然现在医学技术在进步，但对于卵巢癌的早期诊断、复发、转移和预后仍面临巨大的挑战。LncRNA 在卵巢癌中的表达异常，并且通过不同的分子机制参与调控卵巢癌细胞的增殖、凋亡、迁移等过程。还有的 lncRNA 与肿瘤的大小、淋巴结转移、卵巢癌患者的生存时间和不良预后密切相关，因此，这些 lncRNA 有望成为卵巢癌的诊断、治疗及预后相关的分子标记物，同时也为更多的学者提供参考。

## 基金项目

济宁医学院贺林院士中国新医学临床转化工作站研究基金(JYHL.2021EZD01)。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Vogell, A. and Evans, M.L. (2019) Cancer Screening in Women. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **46**, 485-499. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.04.007>
- [3] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [4] Wang, J.-Y., Lu, A.-Q. and Chen, L.-J. (2019) LncRNAs in Ovarian Cancer. *Clinica Chimica Acta*, **490**, 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.12.013>
- [5] Braga, E.A., Fridman, M.V., Moscovtsev, A.A., Filippova, E.A., Dmitriev, A.A. and Kushlinskii, N.E. (2020) LncRNAs in Ovarian Cancer Progression, Metastasis, and Main Pathways: ceRNA and Alternative Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 8855. <https://doi.org/10.3390/ijms21228855>
- [6] Kopp, F. and Mendell, J.T. (2018) Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell*, **172**, 393-407. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011>
- [7] Liang, H., Yu, T., Han, Y., Jiang, H., Wang, C., You, T., Zhao, X., Shan, H., Yang, R., Yang, L., Shan, H. and Gu, Y. (2018) LncRNA PTAR Promotes EMT and Invasion-Metastasis in Serous Ovarian Cancer by Competitively Binding miR-101-3p to Regulate ZEB1 Expression. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0870-5>
- [8] Ding, Y., Tan, X., Abasi, A., Dai, Y., Wu, R., Zhang, T., Li, K., Yan, M. and Huang, X. (2021) LncRNA TRPM2-AS Promotes Ovarian Cancer Progression and Cisplatin Resistance by Sponging miR-138-5p to Release SDC3 mRNA. *Aging*, **13**, 6832-6848. <https://doi.org/10.18632/aging.202541>
- [9] Wang, K.C. and Chang, H.Y. (2011) Molecular Mechanisms of Long Noncoding RNAs. *Molecular Cell*, **43**, 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.018>
- [10] Bridges, M.C., Daulagala, A.C. and Kourtidis, A. (2021) LNCcation: LncRNA Localization and Function. *Journal of Cell Biology*, **220**, e202009045. <https://doi.org/10.1083/jcb.202009045>
- [11] Qiu, J.-J., Wang, Y., Ding, J.-X., Jin, H.-Y., Yang, G. and Hua, K.-Q. (2015) The Long Non-Coding RNA HOTAIR Promotes the Proliferation of Serous Ovarian Cancer Cells through the Regulation of Cell Cycle Arrest and Apoptosis. *Experimental Cell Research*, **333**, 238-248. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.03.005>

- [12] Fan, L., Lei, H., Lin, Y., Zhou, Z., Li, J., Wu, A., Shu, G., Roger, S. and Yin, G. (2022) Hotair Promotes the Migration and Proliferation in Ovarian Cancer by miR-222-3p/CDK19 Axis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04250-0>
- [13] Wang, J., Chen, D., He, X., Zhang, Y., Shi, F., Wu, D., Chen, J., Zhang, Y., Zhao, F. and Dou, J. (2015) Downregulated lincRNA HOTAIR Expression in Ovarian Cancer Stem Cells Decreases Its Tumorigenesis and Metastasis by Inhibiting Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cancer Cell International*, **15**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s12935-015-0174-4>
- [14] Guo, F., Guo, L., Li, Y., Zhou, Q. and Li, Z. (2015) MALAT1 Is an Oncogenic Long Non-Coding RNA Associated with Tumor Invasion in Non-Small Cell Lung Cancer Regulated by DNA Methylation. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 15903-15910.
- [15] Lei, R., Xue, M., Zhang, L. and Lin, Z. (2016) Long Noncoding RNA MALAT1-Regulated microRNA 506 Modulates Ovarian Cancer Growth by Targeting iASPP. *OncoTargets and Therapy*, **10**, 35-46. <https://doi.org/10.2147/OTT.S112686>
- [16] Sun, Q., Li, Q. and Xie, F. (2016) LncRNA-MALAT1 Regulates Proliferation and Apoptosis of Ovarian Cancer Cells by Targeting miR-503-5p. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 6297-6307. <https://doi.org/10.2147/OTT.S214689>
- [17] Mu, Y., Li, N. and Cui, Y.-L. (2018) The lncRNA CCAT1 Upregulates TGF $\beta$ R1 via Sponging miR-490-3p to Promote TGF $\beta$ 1-Induced EMT of Ovarian Cancer Cells. *Cancer Cell International*, **18**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0604-1>
- [18] Lai, X.J. and Cheng, H.F. (2018) LncRNA Colon Cancer-Associated Transcript 1 (CCAT1) Promotes Proliferation and Metastasis of Ovarian Cancer via miR-1290. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 322-328.
- [19] Zong, M., Feng, W., Wan, L., Yu, X. and Yu, W. (2020) LncRNA TUG1 Promotes Esophageal Cancer Development through Regulating PLK1 Expression by Sponging miR-1294. *Biotechnology Letters*, **42**, 2537-2549. <https://doi.org/10.1007/s10529-020-02984-0>
- [20] Li, T., Chen, Y., Zhang, J. and Liu, S. (2018) LncRNA TUG1 Promotes Cells Proliferation and Inhibits Cells Apoptosis through Regulating AURKA in Epithelial Ovarian Cancer Cells. *Medicine*, **97**, e12131. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012131>
- [21] Dai, T., Liang, J., Liu, W., Zou, Y., Niu, F., Li, M., Zhang, H., Li, C., Fan, M. and Cui, G. (2021) The miRNA mir-582-3p Suppresses Ovarian Cancer Progression by Targeting AKT/MTOR Signaling via lncRNA TUG1. *Bioengineering*, **12**, 10771-10781. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2003662>
- [22] Wang, L., Yu, M. and Zhao, S. (2019) LncRNA MEG3 Modified Epithelial-Mesenchymal Transition of Ovarian Cancer Cells by Sponging miR-219a-5p and Regulating EGFR. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 17709-17722. <https://doi.org/10.1002/jcb.29037>
- [23] Cui, K. and Zhu, G. (2020) LncRNA CTBP1-AS2 Regulates miR-216a/PTEN to Suppress Ovarian Cancer Cell Proliferation. *Journal of Ovarian Research*, **13**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00689-6>