

长链非编码RNA在急性髓系白血病发病机制中的研究进展

何冉冉, 葛繁梅

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: 1433853918@qq.com

收稿日期: 2021年7月18日; 录用日期: 2021年8月7日; 发布日期: 2021年8月23日

摘要

急性髓系白血病(AML)是造血系统恶性克隆性增殖性疾病, 是一组高度异质性的疾病。目前还不清楚这种疾病的确切病因。复发的染色体畸变和基因突变与白血病的发展有关, 并已在临床上用于急性髓性白血病患者的风险分层。由于AML的治愈率、生存率低, 复发率高, 因此探讨AML的发病机制, 寻找新的肿瘤标志物和治疗靶点具有十分重要的意义。在过去的几年里, 分子异常检测的快速发展给AML的预后预测和诊断带来了非常多的便利, 给AML的诊断和治疗带来了有效的帮助。长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)是长度超过200个核苷酸且不能翻译成蛋白质的RNA分子。但可以在转录前、转录和转录后水平调节其他基因的表达, 从而参与多种肿瘤的发生和发展。近几年, 随着对lncRNA研究的不断深入, 其在急性髓系白血病中承担的角色不断被报道和证实。本文着重探讨了lncRNA CCDC26、XLOC_109948、lncRNA NEAT1、lncRNA-CRNDE、HOXBAS3、lncRNA CCAT1、lncRNA CASC15等长链非编码RNA在急性髓系白血病中的研究, 综述了以上七种长链非编码RNA与急性髓系白血病的关系, 可为急性髓系白血病的临床诊断和治疗提供潜在依据。

关键词

急性髓系白血病, 长链非编码RNA, 转录

Research Progress of Long Non-Coding RNA in the Pathogenesis of Acute Myeloid Leukemia

Ranran He, Fanmei Ge

The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: 1433853918@qq.com

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant clonal proliferative disease of the hematopoietic system and a group of highly heterogeneous diseases. The exact cause of this disease is still unclear. Recurring chromosomal aberrations and gene mutations are related to the development of leukemia, and have been clinically used for risk stratification of patients with acute myeloid leukemia. Due to the low cure rate, survival rate, and high recurrence rate of AML, it is of great significance to explore the pathogenesis of AML and find new tumor markers and therapeutic targets. In the past few years, the rapid development of molecular abnormality detection has brought a lot of convenience to the prognosis prediction and diagnosis of AML, and has brought effective help to the diagnosis and treatment of AML. Long non-coding RNA (LncRNA) is an RNA molecule that is more than 200 nucleotides in length and cannot be translated into protein. However, it can regulate the expression of other genes at the pre-transcription, transcription and post-transcriptional levels, thereby participating in the occurrence and development of a variety of tumors. In recent years, with the deepening of LncRNA research, its role in acute myeloid leukemia has been continuously reported and confirmed. This article focuses on the research of LncRNA CCDC26, XLOC_109948, LncRNA NEAT1, LncRNA-CRNDE, HOXBAS3, LncRNA CCAT1, LncRNA CASC15 and other long-chain non-coding RNAs in acute myeloid leukemia, and summarizes the above seven long-chain non-coding RNAs. The relationship between RNA and acute myeloid leukemia can provide a potential basis for the clinical diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia.

Keywords

Acute Myeloid Leukemia, Long Non-Coding RNA, Transcription

Copyright © 2021 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

急性髓系白血病(AML)是造血系统恶性克隆性增殖性疾病,是一组高度异质性的疾病。目前还不清楚这种疾病的确切病因。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA)是长度超过 200 个核苷酸且不能翻译成蛋白质的 RNA 分子。LncRNA 通过表观遗传、转录和转录后水平调节其他基因的表达,一些 LncRNA 甚至可以直接编码蛋白质,从而参与调节机体的各种生理和病理过程,包括各种恶性肿瘤的发生。近几年,随着对 LncRNA 研究的不断深入,其在急性髓系白血病中承担的角色不断被报道和证实。

2. 长链非编码 RNA

长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, LncRNAs)是长度超过 200 bp 的核苷酸分子,不编码或者很少编码蛋白质[1]。随着高通量测序技术和芯片检测技术的大规模应用,在肿瘤组织和体液中发现了大量的 LncRNA。它们作为肿瘤促癌基因或者抑癌基因在肿瘤的发生和发展中起着至关重要的作用。LncRNA 可通过转录前、转录和转录后等多种方式调控基因的表达,从而参与调节生命活动[2]。许多研究表明 LncRNA 对靶基因的调控作用机制有很多,如靶标诱饵或模仿: LncRNA 可以欺骗另一种 RNA 或蛋白质,

使其远离天然的靶标; 调控下游基因转录, 且编码上游基因; 通过 mRNA 加工和编码基因序列之间的互补干扰; 通过抑制 RNA 聚合酶 II 或染色质重塑影响基因表达; 通过形成核酸-蛋白质复合物来调节蛋白质的活性; 改变蛋白质细胞的位置等多种途径[3][4]。

3. 急性髓系白血病

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)是造血系统恶性克隆性增殖性疾病, 是一组高度异质性的疾病。发病时骨髓中异常的原始细胞及偏原始的幼稚细胞(白血病细胞)大量增殖并抑制正常造血, 浸润肝、脾、淋巴结、皮肤黏膜等器官。在正常髓系细胞发育的不同阶段, 造血干细胞均可发生恶性转化。目前, 我国仍沿用 20 世纪 70 年代法英美的分类标准。(France, America, Britain, FAB)分型方法对 AML 进行初步诊断分型。在急性髓系白血病中, LncRNA 是微阵列检测到的生物标志物中的重要组成部分。它的表达可以区分急性白血病的分子亚型, 为白血病分型和患者分层提供了更精确的工具[5]。近几十年来, 越来越多的研究揭示了 LncRNAs 在包括血液系统恶性肿瘤在内的多种癌症中的关键作用。因此, 了解它们的生物学过程可能会增加这些分子作为生物标志物在这些疾病的分型、诊断和治疗中的潜在应用。

4. 与急性髓系白血病相关的部分 LncRNA

4.1. LncRNA CCDC26

LncRNA CCDC26 (基因 ID: 137196), 位于染色体 8q24 上, 在灵长类动物中保守。全基因组分析显示 CCDC26 与低水平胶质瘤相关[6]。CCDC26 扩增也被认为是一种反复出现的异常, 与急性髓系细胞白血病对维甲酸诱导分化的反应有关[7]。WeiPeng 等[8]发现 CCDC26 在胰腺癌组织中的表达明显高于正常组织, 下调 CCDC26 的表达可明显促进细胞生长停滞和凋亡。表明 CCDC26 可作为胰腺癌的鉴别诊断标志物。CUNTE CHEN 等[9]采用加权基因共表达网络分析(WGCNA)、蛋白质相互作用网络(PPI)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)途径分析方法检测 CCDC26 的功能, 发现 CCDC26 在 AML 新诊断和复发患者中的表达水平明显高于对照组。且 CCDC26 表达水平高的患者总体生存率较低。因此 LncRNA-CCDC26 可作为监测 AML 进展和预测临床转归的一种新的生物标志物。

4.2. LncRNA XLOC_109948

LncRNA XLOC_109948 在 2017 年由 De Clara 等[10]首次报道, 基因定位于性染色体上: ChrX: 45, 688, 377-45, 689, 937, 亚细胞定位: 胞浆 20%, 核内 80%。JY Zhou 等[11]经研究发现 LncRNA XLOC_109948 在 AML 患者骨髓和血清中的表达高于完全缓解的 AML 患者和健康人。AML 患者达到 CR 时 LncRNA XLOC_109948 的表达显著降低。Etienne De Clara 等[10]研究也发现 XLOC_109948 的低表达预示着良好的预后, 特别是对于 NPM1 突变的患者。在经 Ara-C 或全反式维甲酸处理的 NPM1 突变的 OCI-AML3 细胞中, 瞬时转染针对 XLOC_109948 的 GapmeR 可促进细胞凋亡。Zhou JY 等[11]研究发现 AML 患者骨髓组织中 LncRNA XLOC_109948 的表达增高, 但经化疗达到完全缓解后, LncRNA XLOC_109948 表达水平明显下调。以上研究表明 XLOC_109948 可作为 AML 的新型生物标志物且其在药物敏感性中也起重要作用。

4.3. LncRNA NEAT1

越来越多的研究阐明, LncRNAs 作为竞争性内源 RNAs (CeRNAs)与 miRNAs 结合, 在疾病发展过程中影响基因表达。Song Fen 等[12]研究发现 NEAT1 上调抑制了 AML 细胞的生长、迁移和侵袭, 但促进了 AML 细胞的凋亡。抑制 CREB3 调节因子可逆转 NEAT1 对 AML 细胞的作用。此外, NEAT1 直接靶

向 miR-338-3p 和 miR-338-3p 靶向 CREBRF。NEAT1/miR-338-3p 可通过调控 CREBRF 影响 AML 细胞的行为。NEAT1 通过调控肿瘤细胞生长、迁移、侵袭、转移、上皮向间充质转化、干细胞样表型、化疗和放疗耐药相关基因的表达促进肿瘤的发生和发展[13]。

4.4. LncRNA-CRNDE

Peixian Zhang 等[14]研究发现 LncRNA CRNDE 和 LncRNA SNA CRNDE 和 LncRNAHG7 可作为预测 SCLM 手术后 OS 和肿瘤复发的生物标志物。Y. WANG 等[15]发现急性髓系白血病和 U937 (人组织细胞淋巴瘤细胞)细胞中 LncRNA-CRNDE 的表达明显高于非恶性血液病对照组。LncRNA-CRNDE 的表达与临床髓系白血病的分类和总生存期有关。转染 siRNA-CRNDE 后, U937 细胞增殖和克隆能力下降, 凋亡增加($P < 0.01$), 细胞停滞在 G0~G1 期。同时, 转染 pcDNA-CRNDE 后, U937 细胞的增殖能力显著增强, 表明 LncRNA-CRNDE 的表达可能在促进 U937 细胞增殖中起重要作用。

4.5. HOXBAS3

HOXB-AS3 位于染色体 17q21.32 上的人 HOXB 簇上, 有八个转录变体, 通过选择性剪接产生。Wenyang Jiang 等[16]发现 HOXB-AS3 在非小细胞肺癌组织和细胞中明显升高, 敲除 HOXB-AS3 基因明显抑制了肺癌的进展, 表明 HOXB-AS3 可成为肺癌治疗的有效靶点。Huai-Hsuan Huang 等[17]研究发现在急性髓系白血病中 HOXBAS3 诱导了一些与细胞周期进程和 DNA 复制有关的基因表达, 从而促进了髓系细胞的增殖。并且 HOXB-AS3 高表达组的生存期短于 HOXB-AS3 低表达组。多因素分析表明, HOXBAS3 的高表达是急性髓系白血病患者 OS 预后不良的独立因素。Dimitrios Papaioannou 等[18]也发现 HOXB-AS3 过表达导致白血病细胞增殖率增加。以上研究表明, HOXB-AS3 可作为治疗高表达 HOXB-AS3 的 AML 患者的新靶点。

4.6. LncRNA CCAT1

Lianxiang Chen 等[19]发现 AML 患者的 LncRNA CCAT1 较正常对照组升高, 尤其是 M4 和 M5 亚型(粒单核细胞亚型)。我们进一步证明, CCAT1 通过作为 miR-155 微 RNA (MiRNA)的竞争内源性 RNA (CERNA)来抑制髓系细胞分化和促进细胞增殖。C-Myc 随后被证实是 CCAT1 Cerna 活性的下游靶点, 并且对 CCAT1 调节 AML 的进展很重要, 这表明 CCAT1 通过改变其靶向来调节 miR-155 的活性。Lianxiang Chen 等[19]研究发现 CCAT1 通过诱导或抑制 HL-60 细胞增殖, 抑制单核细胞分化, 促进 HL-60 细胞生长, 揭示了 LncRNA CCAT1 在急性髓系白血病发生发展中的新机制, 提示 CCAT1 的表达机制可作为急性髓系白血病治疗的一种有效策略。

4.7. CASC15

CASC15 在 RUNX1 易位的急性白血病中高表达, 其在细胞中的表达导致细胞凋亡增加, 造血系统植入率降低[20]。TIANYU HE 等[21]研究发线 59% (48/82)的肝癌组织中 CASC15 的表达高于临近的正常组织, 且 CASC15 的表达水平与恶性肿瘤的转移($P = 0.012$)、肿瘤的大小($P = 0.037$)和 TNM 分期($P = 0.013$)显著相关。Kaplan-Meier 生存曲线显示 CASC15 的高表达与肝癌患者的不良预后相关($P < 0.05$)。此外, 还建立了 CASC15 基因敲除模型, 该模型显示 CASC15 能明显抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移。CASC15 基因敲除在体外也能诱导细胞凋亡, 并能抑制体内肿瘤的生长。提示 CASC15 的高表达与预后不良有关。CAS15 通过调节细胞凋亡和体内外细胞周期促进肝癌的增殖。此外, CASC15 通过影响 EMT 相关途径促进细胞迁移和侵袭。这些结果表明, CASC15 在肝癌中起癌基因的作用, 是一种潜在的肝癌预测生物标志物。Sarah Grasedieck 等[22]研究发现从健康人骨髓制备的单链、非 Poly-A 富集的 cDNA 文库进行了测

序(保存在 GEO 登录号#GSE98946)。在这个数据集中, CASC15 的表达与髓系分化显著负相关, 并且在成髓细胞中高度富集, 这表明 CASC15 在维持干细胞特征(如未成熟表型和/或自我更新)方面发挥了作用。

5. 讨论

随着长链非编码 RNA 在实验研究中的发现越来越多, 其在急性髓系白血病的诊断、分型、治疗和预后评估方面具有广阔的应用前景。研究人员还没有广泛地研究 LncRNA 在大型和临床控制的肿瘤数据集中的表达, 也没有很好地了解 LncRNA 的功能, 对 LncRNA 与 AML 关系的研究刚刚起步, 长链非编码 RNA 在 AML 中的作用及其机制尚需进一步研究证实。在 LncRNA 与 AML 之间复杂的关系网络中, 目前的研究结果只是冰山一角, 尚且需要研究者进行更深入的研究。LncRNA 作为肿瘤分子标志物以及潜在的治疗靶点有待进一步研究。LncRNA 介导的治疗有望在 AML 的诊断、分型和治疗中得到更多应用, 并逐步取得重要地位, 也会为 AML 的靶向治疗奠定基础。

参考文献

- [1] Feng, Y., *et al.* (2018) Expression Profile Analysis of Long Non-Coding RNA in Acute Myeloid Leukemia by Microarray and Bioinformatics. *Cancer Science*, **109**, 340-353. <https://doi.org/10.1111/cas.13465>
- [2] Vafadar, A., *et al.* (2019) Long Non-Coding RNAs as Epigenetic Regulators in Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, **25**, 3563-3577. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190830161528>
- [3] Kino, T., *et al.* (2010) Noncoding RNA gas5 Is a Growth Arrest- and Starvation-Associated Repressor of the Glucocorticoid Receptor. *Science Signaling*, **3**, ra8. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2000568>
- [4] Terranova, R., *et al.* (2008) Polycomb Group Proteins Ezh2 and Rnf2 Direct Genomic Contraction and Imprinted Repression in Early Mouse Embryos. *Developmental Cell*, **15**, 668-679. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.08.015>
- [5] Melo, C., *et al.* (2016) Long Non-Coding RNAs: Biomarkers for Acute Leukaemia Subtypes. *British Journal of Haematology*, **173**, 318-320. <https://doi.org/10.1111/bjh.13588>
- [6] Chinen, Y., *et al.* (2014) 8q24 Amplified Segments Involve Novel Fusion Genes between NSMCE2 and Long Non-coding RNAs in Acute Myelogenous Leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, **7**, 68. <https://doi.org/10.1186/s13045-014-0068-2>
- [7] Hirano, T., *et al.* (2015) Long Noncoding RNA, CCDC26, Controls Myeloid Leukemia Cell Growth through Regulation of KIT Expression. *Molecular Cancer*, **14**, 90. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0364-7>
- [8] Peng, W. and Jiang, A. (2016) Long Noncoding RNA CCDC26 as a Potential Predictor Biomarker Contributes to Tumorigenesis in Pancreatic Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **83**, 712-717. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.059>
- [9] Chen, C., *et al.* (2019) lncRNA-CCDC26, as a Novel Biomarker, Predicts Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *Oncology Letters*, **18**, 2203-2211. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10591>
- [10] De Clara, E., *et al.* (2017) Long Non-Coding RNA Expression Profile in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia Identifies a Distinct Signature and a New Biomarker in NPM1-Mutated Patients. *Haematologica*, **102**, 1718-1726. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.171645>
- [11] Zhou, J., *et al.* (2020) Expression and Clinical Significance of LcnRNA XLOC_109948 in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Experimental Hematology*, **28**, 1539-1544.
- [12] Feng, S., Liu, N., Chen, X.G., Liu, Y.F. and An, J.D. (2020) Long Non-Coding RNA NEAT1/miR-338-3p Axis Impedes the Progression of Acute Myeloid Leukemia via Regulating CREBRF. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01182-2>
- [13] Dong, P., *et al.* (2018) Long Non-Coding RNA NEAT1: A Novel Target for Diagnosis and Therapy in Human Tumors. *Frontiers in Genetics*, **9**, 471. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00471>
- [14] Yi, M., *et al.* (2019) Downregulated lncRNA CRNDE Contributes to the Enhancement of Nerve Repair after Traumatic Brain Injury in Rats. *Cell Cycle*, **18**, 2332-2343. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1647024>
- [15] Wang, Y., Zhou, Q. and Ma, J.J. (2018) High Expression of lnc-CRNDE Presents as a Biomarker for Acute Myeloid Leukemia and Promotes the Malignant Progression in Acute Myeloid Leukemia Cell Line U937. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 763-770.
- [16] Jiang, W., *et al.* (2020) lncRNA HOXB-AS3 Exacerbates Proliferation, Migration, and Invasion of Lung Cancer via

-
- Activating the PI3K-AKT Pathway. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 7194-7203. <https://doi.org/10.1002/jcp.29618>
- [17] Huang, H.H., *et al.* (2019) Long Non-Coding RNA HOXB-AS3 Promotes Myeloid Cell Proliferation and Its Higher Expression Is an Adverse Prognostic Marker in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *BMC Cancer*, **19**, 617. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5822-y>
- [18] Papaioannou, D., *et al.* (2019) The Long Non-Coding RNA HOXB-AS3 Regulates Ribosomal RNA Transcription in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *Nature Communications*, **10**, 5351. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13259-2>
- [19] Chen, L., Wang, W., Cao, L.X., Li, Z.J. and Wang, X. (2016) Long Non-Coding RNA CCAT1 Acts as a Competing Endogenous RNA to Regulate Cell Growth and Differentiation in Acute Myeloid Leukemia. *Molecules and Cells*, **39**, 330-336. <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2308>
- [20] Fernando, T.R., *et al.* (2017) The lncRNA CASC15 Regulates SOX4 Expression in RUNX1-Rearranged Acute Leukemia. *Molecular Cancer*, **16**, 126. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0692-x>
- [21] He, T., *et al.* (2017) Long Non-Coding RNA CASC15 Is Upregulated in Hepatocellular Carcinoma and Facilitates Hepatocarcinogenesis. *International Journal of Oncology*, **51**, 1722-1730. <https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4175>
- [22] Grasedieck, S., *et al.* (2020) The Long Non-Coding RNA *Cancer Susceptibility 15 (CASC15)* Is Induced by Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutations and Maintains an Immature Phenotype in Adult Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*, **105**, e448-e453. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.235291>