

# LINC00511调控miRNA促进癌症的进展

李 伟, 成 雨, 马维杰

滨州医学院烟台附属医院, 山东 烟台

收稿日期: 2022年6月25日; 录用日期: 2022年7月18日; 发布日期: 2022年7月27日

## 摘 要

癌症是全球第二大最常见的死亡原因, 癌症的发生是由于改变细胞增殖、分化和死亡的正常程序的关键基因突变的积累, 研究致癌基因将有助于寻找癌症早期诊断及治疗的新途径。长期以来, lncRNA被认为是RNA聚合酶转录过程中形成的非功能性产物, 随着医学技术的发展, lncRNA在生理和病理过程中发挥着重要作用, 受到了广泛的关注, lncRNA被认为是调控肿瘤微环境的关键因子, 是肿瘤治疗的靶点。LINC00511是一种新发现的lncRNA, 并作为致癌基因在癌症中有上调, 具有调控mRNAs的功能并参与调控癌症的增殖、侵袭和转移并导致患者的预后不良。

## 关键词

LINC00511, 肿瘤, 长链非编码RNA, 竞争性内源性RNA

# LINC00511 Regulates miRNAs to Promote Cancer Progression

Wei Li, Yu Cheng, Weijie Ma

Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical College, Yantai Shandong

Received: Jun. 25<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jul. 18<sup>th</sup>, 2022; published: Jul. 27<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Cancer is the second most common causes of death in the world. Cancer occurs due to the accumulation of key gene mutations that change the normal process of cell proliferation, differentiation and death. Research on oncogenes will help find new ways of early diagnosis and treatment of cancer. For a long time, lncRNA has been regarded as a non-functional product formed during the transcription process of RNA polymerase. With the development of medical technology, lncRNA plays an important role in the physiological and pathological processes, and has received extensive attention. lncRNA is considered to be a regulation. The key factor of tumor microenvironment

**is the target of tumor treatment. LINC00511 is a newly discovered lncRNA and is up-regulated as an oncogene in cancer. It may have the function of regulating mRNAs and participate in the regulation of cancer proliferation, invasion and metastasis and lead to poor prognosis of patients.**

## Keywords

LINC00511, Cancer, lncRNA, ceRNA

Copyright © 2022 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

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一种总长度超过 200 个核苷酸, 并且不参与编码蛋白质的 RNA, 它与微小 RNA (microRNA, miRNA) 共同组成了转录组中的大部分。由于不编码蛋白, lncRNA 曾经被认为是“基因表达和转录的垃圾”。然而, 越来越多的研究成果已经证实了 lncRNA 在染色质和基因组结构重塑、RNA 稳定和转录调控中发挥着重要作用, 是调控肿瘤微环境的关键因子和治疗的靶点[1] [2] [3]。lncRNA 主要负责基因的转录和转录后调控, 在参与基因和表观遗传修饰的同时, lncRNA 也充当海绵, 与 miRNA 结合, 协同调控信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的表达, 参与调控癌症的增殖、侵袭和转移并导致患者的预后不良[4] [5]。

长基因间非编码 RNA00511 (long intergenic non-protein coding RNA 511, LINC00511) 是一个长度为 2265 bp 的 lncRNA, 定位于染色体 17q24.3, 具有 5 个外显子。近期研究发现 LINC00511 通过调控 miRNAs 的表达及活性广泛参与肿瘤发生的调控[6] [7] [8]。

## 2. LINC00511 与癌症

LINC00511 在多种癌症中过表达, 比如肝癌、乳腺癌、胃癌、肺癌、胶质瘤等, LINC00511 的表达量与肿瘤的分期、大小、淋巴结转移和不良预后呈正相关, LINC00511 可能作为一种新的癌症患者预后生物标志物[9]。在体内外实验中, 过表达 LINC00511 可以促进肿瘤的增殖、侵袭、迁移和耐药性, 而敲低 LINC00511 可以抑制癌症的进展[8] [10]。

## 3. LINC00511 作为 ceRNA 调控 miRNA

2011 年, Salmena 提出了一种新的非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 与 mRNA 之间的调控机制, 即竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 假说[11]。lncRNA 可以发挥 ceRNA 的功能, 通过竞争 miRNA 与 mRNA 相互作用, lncRNA 像“海绵”一样降低 miRNA 的丰富度, 从而调控 miRNA 对下游靶基因的抑制作用[12] [13]。lncRNA-miRNA-mRNA 的 ceRNA 调控网络在多种癌症中被证实发挥关键作用, 如肝癌、胰腺癌、宫颈癌、膀胱癌等[14] [15] [16] [17]。

### 3.1. miR-424

MiR-424 在多种癌症中被证实为抑癌因子[18] [19], miR-424 在肝癌中表达下调[20] [21]。LINC00511 野生型质粒和 miR-424 模拟物共转染可显著降低 HepG2 和 Huh7 细胞的荧光素酶活性; 而在转染 LINC00511 突变型质粒和 miR-424 模拟物的细胞中, 荧光素酶活性没有变化。RNA 结合蛋白免疫沉淀实

验(RNA Binding Protein Immunoprecipitation Assay, RIP)检测证实 LINC00511 和 miR-424 均富集于免疫沉淀中。通过实时荧光定量 PCR (Quantitative real-time PCR, qRT-PCR)检测不同处理后肝癌细胞中 miR-424 的表达水平, 增强 LINC00511 的表达可显著抑制 miR-424 的表达水平, 而沉默 LINC00511 可显著促进 miR-424 的表达水平, 这表明 miR-424 是 LINC00511 的靶基因, 而且 LINC00511 与 miR-424 的表达呈负相关[22]。在卵巢癌中, 双肾上腺皮质激素样激酶 1 (Doublecortin-like kinase 1, DCLK1)高表达并促进肿瘤细胞迁移、侵袭和上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT), miR-424 可下调 DCLK1 的表达发挥抗癌作用[23], 上调 LINC00511 可能通过干扰 miR-424 而增加癌基因的表达[10]。

### 3.2. miR-195

MiR-195 作为抑癌基因, 在多种癌症中的表达量减低[24] [25]。在肝癌中, LINC00511 作为 ceRNA 作用于 miR-195 而调控眼缺失家族蛋白 1 (EYA transcriptional coactivator and phosphatase 1, EYA1)的表达。与正常肝脏相比, miR-195 在肝癌表达量明显降低。OS 曲线显示, 高表达 miR-195 的患者有更好的生存率。相反, 在肝癌组织中 EYA1 表达水平较高, 且 EYA1 表达上调与预后不良相关。在体外实验中, 下调 miR-195 促进了肝癌细胞扩散、集落形成, 上调 miR-195 明显抑制增殖和集落形成。此外, 在 LINC00511 基因敲除的基础上, 下调 miR-195 或上调 EYA1 的表达使肝癌细胞行为恢复到正常水平。这表明 LINC00511/miR-195 对通过调控 EYA1 影响肝癌细胞的恶性侵袭性[26]。富亮氨酸重复激酶 1 (leucine-rich repeat kinase 1, LRRK1)是 miR-195-5p 的靶基因, 在 T 细胞急性淋巴白血病中高表达, miR-195-5p 通过弱化增殖和加速细胞凋亡来缓解白血病的进展, 过表达 LINC00511 可引起 LRRK1 的表达量增高。下调 LINC00511 后, 白血病细胞凋亡增强, LRRK1 过表达抵消了 LINC00511 缺失对细胞凋亡的促进作用。LINC00511 通过 miR-195-5p/LRRK1 轴促进 T 细胞急性淋巴白血病细胞增殖并抑制细胞凋亡[5]。

### 3.3. miR-29b

MiR-29b 和 miR-29c 也是 LINC00511 的潜在靶点[15]。血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)对肿瘤的增殖、侵袭和转移至关重要, miR-29b 在癌症中作为肿瘤抑制因子, 抑制 VEGFA 的表达[27] [28]。在胰腺癌中, 沉默 LINC00511 可显著降低 VEGFA 的蛋白表达, 而下调 miR-29b-3p 可抵消沉默 LINC00511 引起的 VEGFA 的下调。这表明, LINC00511 和 VEGFA 之间存在 miR-29b-3p 的竞争。LINC00511 可抑制 miR-29b-3p 表达而上调 VEGFA。LINC00511/miR-29b-3p/VEGFA 轴在胰腺癌的发生发展中起着关键作用[29]。在胃癌中, 转染 si-LINC00511 后 miR-29b 的表达量增高, 并抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和转移, 下调 miR-29b 或上调赖氨酸去甲基化酶(lysine (K)-specific demethylase 2A, KDM2A)可以抵消 si-LINC00511 对胃癌细胞的影响, LINC00511 竞争性结合 miR-29b 后上调 KDM2A 的表达, LINC00511 通过靶向 miR-29b/KDM2A 轴促进胃癌的进展[30]。不仅在癌症中, LINC00511/miR-29b 同样参与非肿瘤疾病的进展。在子痫前期病人的胎盘组织中, LINC00511 的表达量明显减少, LINC00511 通过抑制 miR-29b-3p 增加高半胱氨酸蛋白 61 (Cysteine-rich61, Cyr61)的表达, 从而影响滋养层细胞的增殖、迁移和侵袭[31]。

### 3.4. miR-29c

肝癌组织中 LINC00511 与 miRNA-29c 表达呈负相关。过表达 LINC00511 显著下调了 Hep3B 和 Huh7 细胞中 miRNA-29c 的水平, 在肝癌细胞中过表达 miRNA-29c 下调了 LINC00511 的表达, 并且部分逆转了 LINC00511 对肝癌的影响。从而明确了 LINC00511 与 miRNA-29c 在肝癌中的相互负向调节, miRNA-29c 可能是 LINC00511 调控的肝癌恶性进展的关键基因[8]。核因子 1A (Nuclear Factor I A, NFIA)

是 miR-29c-3p 在结直肠癌细胞中的下游靶基因, 在多种肿瘤中具有致癌作用[32] [33], 沉默 LINC00511 后可导致结直肠癌细胞中 miR-29c 的表达量增高和 NFIA 的表达量减低, 过表达 NFIA 抵消了沉默 LINC00511 对肿瘤的抑制作用。LINC00511-miR-29c-3p-NFIA 轴参与调节结直肠癌细胞的干细胞性、活力、增殖、迁移和侵袭[32]。周期蛋白激酶 6 (cyclin-dependent kinases 6, CDK6) 是 miR-29c 的靶点, 在乳腺癌组织和细胞中, LINC00511 和 CDK6 表达上调, 而 miR-29c 表达下调, miR-29c 与 LINC00511、CDK6 表达呈负相关, 而 LINC00511 与 CDK6 表达呈正相关。上调 miR-29c 或下调 LINC00511 后 CDK6 表达量增高, 紫杉醇对乳腺癌细胞的细胞毒性增强, 下调 CDK6 可减弱抗 miR-29c 对乳腺癌细胞紫杉醇毒性的作用[6]。

### 3.5. miR-185

MiR-185 是 LINC00511 的潜在靶点[34] [35] [36] [37], 荧光素酶报告基因检测发现 miR-185-3p 与 LINC00511 之间存在很强的相关性。MiR-185-3p 在乳腺癌 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞中的表达下降, miR-185-3p 在沉默 LINC00511 后过表达, 而在上调 LINC00511 后表达减少。转录因子 E2F1 (E2F transcription factor 1, E2F1) 的 mRNA 水平在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 中表达增加, 在抑制 miR-185-3p 或上调 LINC00511 后表达上调。提示 LINC00511 在乳腺癌细胞中以 ceRNA 的形式靶向 miR-185-3p/E2F1 [35]。这一 lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA 网络在骨肉瘤中也同样成立, qRT-PCR 检测 miR-185-3p 和 LINC00511 在不同处理下的表达, miR-185-3p 在转染 si-LINC00511 的骨肉瘤 SW1353 和 U2OS 细胞中的表达水平几乎是阴性对照组的 3 倍。转染 miR-185-3p 后骨肉瘤细胞中 LINC00511 和 E2F1 的表达量均明显低于对照组, 转染 si-LINC00511 后, 骨肉瘤细胞中 E2F1 的表达量降低了一半。双荧光素酶报告基因实验再次验证 miR-185-3p 与 LINC00511 的相关性, 并明确了 miR-185-3p 与 E2F1 的 3'-UTR 之间的结合亲和力[34]。TargetScan 预测突触融合蛋白结合蛋白 4 (syntaxin binding protein 4, STXBP4) 是 miR-185 的下游靶点。在乳腺癌 MDAMB-231 和 MDA-MB-436 细胞中, LINC00511 沉默后 STXBP4 的转录水平高度下调[36]。此外, 还有 1 项研究对乳腺癌患者血液的血液进行了检测, 患者血清 LINC00511 过表达, 而 miR-185-3p 表达量下调。并且 LINC00511 的表达与 TNM 临床分期和组织学分级之间存在显著差异, LINC00511 的表达量与淋巴结转移、肿瘤更晚期分级以及肿瘤的侵袭性呈正相关[37]。

### 3.6. miR-150

生物信息学分析表明 miR-150 是 LINC00511 的直接靶点[38] [39] [40] [41]。双荧光素酶报告检测验证了 miR-150 与 LINC00511 之间的联系, 并且提示基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP13) 是 miR-150 的靶点。敲低 LINC00511 显著降低了 MMP13 蛋白水平, 下调 miR-150 抵消了敲低 LINC00511 对 MMP13 的影响。沉默 MMP13 和过表达 miR-150 都可以降低乳腺癌细胞的增殖。提示 LINC00511 是乳腺癌的致癌基因, LINC00511-miR-150-MMP13 轴参与调控乳腺癌的进展[38]。在肺癌中, LINC00511 表达量增高, miR-150-5p 表达量减低, 敲低 LINC00511 后, miR-150-5p 的表达量显著增高。荧光素酶报告基因检测结果显示, miR-150-5p 的过表达会降低野生型 LINC00511 的荧光素酶活性, 而对突变型 LINC00511 没有影响。转录受体 1 (Transcriptional Adaptor 1, TADA1) 是 miR-150-5p 的下游靶点, 两者的表达量呈负相关, 敲低 LINC00511 后, TADA1 的蛋白质水平显著下降, 进一步过表达 TADA1 可以恢复被抑制的细胞增殖和迁移[39]。在食管癌中, LINC00511 与 miR-150-5p 的负向调节同样成立, LINC00511 能够增强肿瘤细胞的侵袭能力, 加速细胞复制, 而 miRNA-150-5p 则具有相反的作用[40]。在非肿瘤疾病中, LINC00511 和 miRNA 还参与骨关节炎中软骨细胞的凋亡和增殖。LINC00511 在白介素 1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 诱导的骨关节炎模型中表达量增高。在软骨细胞 ATDC5 中, 给药 IL-1 $\beta$  后可降低细胞增



值、诱导细胞凋亡、降低 II 型胶原的表达,并加速 MMP13 和 ADAMTS-5 蛋白的表达;下调 LINC00511 可逆转 IL-1 $\beta$  对软骨细胞的影响,增强了细胞的增殖能力,抑制细胞凋亡和细胞外基质合成[41]。转录因子 SP1 (Transcription factor SP1, SP1)是骨关节炎发病机制中的关键因素,参与调节软骨细胞增殖和软骨修复,SP1 通过上调小鼠胶原  $\alpha 1$  (XI)基因抑制软骨细胞的增殖[42]。在敲除 LINC00511 后,miR-150-5p 的表达量增高,同时 SP1 mRNA 表达量减少。此外,SP1 可以靶向结合 LINC00511 的启动子位点 1,过表达的 SP1 可加速其转录[41]。

### 3.7. miR-124

MiR-124-3p 在胃癌中表达量下调,具有抑制细胞增殖、加速细胞凋亡的功能[4] [43] [44]。转染 si-LINC00511 的胃癌细胞中 miR-124-3p 表达增高,荧光素酶实验显示,LINC00511 可以结合并负向调节 miR-124-3p。过表达 miR-124-3p 可以在 mRNA 和蛋白质水平抑制丙酮酸脱氢酶激酶(Pyruvate Dehydrogenase Kinase 4, PDK4)的表达,miR-124-3p 抑制剂逆转了 LINC00511 敲低后对胃癌细胞中 PDK4 的抑制。CCK-8 实验和集落形成实验表明,过表达 PDK4 或下调 miR-124-3p 可部分逆转 LINC00511 下调对细胞增殖的抑制作用和对细胞凋亡的促进作用。表明 LINC00511 通过调控 miR-124-3p/PDK4 轴促进胃癌的进展[4]。EZH2 (Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit)是一个致癌基因,在胃癌中过表达,并且其表达量与肿瘤分期、大小和转移呈正相关,miR-124-3p 可以直接与 EZH2 结合,抑制其在胃癌中的蛋白表达。抑制 EZH2 可抑制细胞增殖和侵袭能力,抑制 miR-124-3p 得到相反的结果。LINC00511 与 EZH2 的表达量呈正相关,敲低 LINC00511 后,EZH2 的表达量也减低。表明 LINC00511 通过 miR-124-3p/EZH2 轴调控胃癌患者的增殖和侵袭[43]。细胞周期蛋白 D2 (Cyclin D2, CCND2)基因可能与 miR-124-3p 具有互补位点。将荧光素酶载体 CCND2 野生型和 miR-124-3p 转染到胶质瘤细胞后,荧光素酶活性降低。Western blot 分析显示,miR-124-3p 抑制剂转染后,CCND2 在蛋白水平增加。此外,转染 LINC00511 siRNA 可以降低 CCND2 mRNA 水平,但 LINC00511 质粒激活了 CCND2 mRNA 的表达量。同时,与 2.6 中实验结果相同的是,转录因子 SP1 加速了 LINC00511 在胶质瘤细胞中的转录,SP1 诱导 LINC00511 通过靶向 miR-124-3p/CCND2 轴加速胶质瘤的进展[44]。

### 3.8. miR-625

MiR-625-5p 作为一个抑癌基因在多种癌症中低表达。通过生物信息学分析 LINC00511 和 miR-625-5p 之间可能存在结合位点。qRT-PCR 试验表明转染 sh-LINC00511 后 miR-625-5p 的表达上调。荧光素酶报告基因检测发现 LINC00511 靶向并负调控 miR-625-5p [45] [46] [47] [48]。将 miR-625-5p 模拟物和 miR-625-5p 抑制剂分别转染到胃癌细胞中,核因子 I/X (nuclear factor I/X, NFIX)的表达被 miR-625-5p 抑制剂增强,被 miR-625-5p 模拟物降低,表明 NFIX 是 miR-625-5p 的下游靶点,并且受到 miR-625-5p 的负调控。在体内外实验中,敲除 LINC00511 后,胃癌细胞凋亡增加、增殖减弱,过表达 NFIX 可以抵消敲除 LINC00511 对胃癌细胞的影响[45]。免疫组化表明,信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)在胃癌中高表达,且表达量与 LINC00511 呈正相关,高表达 STAT3 的患者预后不良。荧光素酶报告基因检测证实 STAT3 是 miR-625-5p 的下游靶基因,miR-625-5p 模拟物下调 STAT3 的表达,miR-625-5p 抑制剂促进 STAT3 的表达;而过表达 LINC00511 显著提高了 STAT3 的表达,敲除 LINC00511 则相反。提示 LINC00511-miR-625-5p-STAT3 轴参与调控胃癌的细胞凋亡、增殖和迁移[46]。Targetscan 和荧光素酶报告基因检测均证实丙酮酸激酶同工酶 2 (Pyruvate kinase isozyme type2, PKM2)的 3'UTR 是 miR-625-5p 的直接靶点,PKM2 的表达量与 miR-625-5p 负相关,与 LINC00511 正相关,且 PKM2 的表达量受到 LINC00511 和 miR-625-5p 的调控。转染 si-LINC00511 后,肺腺癌的增

殖和侵袭受到抑制, PDL-1 的表达量减低, 进一步转染 miR-625-5p 抑制物和 pcDNA-PKM2 后, 细胞增殖、侵袭和 PDL-1 的表达量均增强。这表明 LINC00511 作为 ceRNA 吸附 miR-625-5p 调控 PKM2 的表达来促进肺癌的进展[47]。细胞周期蛋白 D1 (Cyclin D1, CCND1) 的 3'-UTR 与 miR-625 的序列相匹配, 荧光素酶报告基因检测表明, CCND1 的 3'-UTR 可以被 miR-625 直接靶向。CCND1 在肾透明细胞癌组织中上调, 与 miR-625 表达呈负相关, miR-625 可降低 CCND1 的 mRNA 和蛋白水平。过表达 CCND1 的抵消了上调 miR-625 后对肿瘤抑制作用[48]。

### 3.9. miR-182

对顺铂有反应的肺癌患者获得的血样中 LINC00511 的表达水平低于无反应者, 表明 LINC00511 介导肺癌患者对顺铂耐药。MiR-182 在肺癌中低表达, 过表达 miR-182 会延缓肺癌细胞的侵袭、迁移和对顺铂的耐药性。生物信息学分析、亚细胞分离试验、RNA 下拉试验和启动子活性试验均表明, LINC00511 作为 ceRNA 与 miR-182 相互作用。BIRC5 (Baculoviral IAP Repeat Containing 5) 是一种凋亡相关因子, 影响肺癌细胞的顺铂耐药性, 并被 miR-182 靶向。LINC00511 可以作为 ceRNA, 通过竞争共享的 miR-182 来促进 BIRC5 的表达, 从而促进肺癌对顺铂的耐药[49]。

### 3.10. miR-15a

MiR-15a-5p 作为抑癌基因抑制胶质瘤和膀胱癌细胞的增殖和迁移, 利用 StarBase 数据库进行生物信息学分析和双荧光素酶检测实验表明 LINC00511 靶向下调 miR-15a-5p 在肿瘤中的表达, LINC00511 可通过抑制 miR-15a-5p 并加速肿瘤的恶性进展[50] [51]。AE 结合蛋白 1 (AE Binding Protein 1, AEBP1) 是 miR-15a-5p 的靶基因, 其表达与胶质瘤的不良预后呈正相关, 下调 AEBP1 会抑制胶质瘤细胞的增殖和侵袭。EMT 是肿瘤转移的关键过程, AEBP1 可以激活 p65 磷酸化, 促进胶质瘤细胞中 EMT 相关蛋白的表达。AEBP1 表达上调可部分逆转 miR-15a-5p 模拟物对胶质瘤细胞的影响, LINC00511 通过 miR-15a-5p/AEBP1 轴影响胶质瘤的发生发展[50]。

### 3.11. miR-524

利用 StarBase 数据库进行生物信息学分析和双荧光素酶检测实验表明, LINC00511 靶向下调 miR-524-5p 在多形性胶质母细胞瘤中的表达。沉默 LINC00511 显著降低了肿瘤细胞活力, 与 miR-524-5p 抑制剂共转染后, 细胞活力有一定恢复。转染 si-LINC00511 后肿瘤细胞中 EMT 相关蛋白的表达量、肿瘤迁移和侵袭均受抑制, 并且可以通过共转染 miR-524-5p 抑制剂来恢复。证实 LINC00511 通过抑制 miR-524-5p 来增强多形性胶质母细胞瘤的进展[52]。

### 3.12. miR-324

生物信息学分析、双荧光素酶报告和 RIP 检测均表明, miR-324-5p 是 LINC00511 的一个靶点, 而 DNA 损伤调节自噬调节蛋白 1 (DNA Damage Regulated Autophagy Modulator 1, DRAM1) 是 miR-324-5p 的直接靶点。在宫颈癌中 miR-324-5p 表达下调, 而 DRAM1 表达上调。LINC00511 的表达量与宫颈癌组织中 miR-324-5p 呈负相关, 与 DRAM1 呈正相关。过表达 DRAM1 可促进宫颈癌细胞的增殖和侵袭, 并可被 miR-324-5p 模拟物或 si-LINC00511 逆转。LINC00511 作为吸附 miR-324-5p 的 ceRNA, 调控 DRAM1 的表达, 促进宫颈癌的增殖和侵袭[53]。

### 3.13. miR-765

MiRbase 数据库进行生物信息学分析和双荧光素酶检测证实 miR-765 是 LINC00511 的下游靶基因

[54] [55], miR-765 对舌鳞状细胞癌细胞增殖、侵袭及细胞周期分布具有抑制作用, 过表达 LINC00511 可以消除 miR-765 对肿瘤的抑制。层粘连蛋白亚基  $\gamma 2$  (Laminin Subunit Gamma 2, LAMC2) 是 miR-765 的下游靶点, 可被 miR-765 负调控, 被 LINC00511 正向调控。沉默 LAMC2 可以显著抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭, 增加 G0/G1 细胞周期, LINC00511 通过吸附 miR-765、增加 LAMC2 的表达来促进舌鳞癌的进展[54]。骨肉瘤细胞中, LINC00511 表达的增高抑制了 miR-765 的表达, 从而促进了脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶 1 (apurinic/apurimidinic endonuclease 1, APE1) 的表达。MiR-765 在骨肉瘤细胞和样本中表达下调, 过表达 miR-765 可以抑制骨肉瘤细胞的生长和迁移。LINC00511 通过调控 miR-765 的表达促进骨肉瘤细胞生长、集落形成和迁移[55]。但是 APE1 与 miR-765 是否具有相关性并不明确, LINC00511-miR-765-APE1 能否构建 ceRNA 网络还需进一步明确。

### 3.14. miR-515

胃癌患者的 miR-515-5p 水平显著降低, 并与总生存期负相关, miR-515-5p 过表达显著抑制了 LINC00511 的荧光素酶活性, 敲低 LINC00511 显著上调了胃癌细胞中的 miR-515-5p, LINC00511 可能与 miR-515-5p 相互作用并影响胃癌进展[56]。一项研究表明, LINC00511 的表达量会在心肌缺血再灌注损伤后呈时间依赖性减低, 而 miR-515-5p 的表达量显著升高, 双荧光素酶检测实验证实 LINC00511 和 miR-515-5p 的互相负向作用在心机缺血再灌注损伤中同样成立, LINC00511 通过负向调节 miRNA-515-5p 水平, 促进缺血再灌注后心肌细胞增殖[7]。

## 4. 小结与展望

LINC00511 是一种新发现的 lncRNA, 据报道在肺癌、乳腺癌、胰腺癌、宫颈癌、肝癌、卵巢癌和胶质瘤等多种癌症中均有上调并具有致癌功能。其作用机制包括促进增殖、调控细胞周期、促进癌细胞的侵袭、迁移、转移、诱导化疗耐药和抑制凋亡。本文共整理总结了 14 个 LINC00511 的靶基因, LINC00511 作为 ceRNA 可以调控下游 miRNA 的表达量和活性, 影响多种蛋白和因子的合成, 进而促进癌症的进展。尽管 LINC00511-miRNA-mRNA 轴已经在癌症领域和部分非肿瘤疾病中得到证实, 为癌症的早期诊断和诊疗提供了新的思路, 但是很多肿瘤发生、发展的具体分子机制仍是未知, 以及还没有特定的 ceRNA 互作网络被广泛应用到临床工作中, 这些都需要我们进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] Arun, G., Diermeier, S.D. and Spector, D.L. (2018) Therapeutic Targeting of Long Non-Coding RNAs in Cancer. *Trends in Molecular Medicine*, **24**, 257-277. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.01.001>
- [2] Patel, J.S., Hu, M., Sinha, G., Walker, N.D., Sherman, L.S., Gallagher, A., et al. (2016) Non-Coding RNA as Mediators in Microenvironment-Breast Cancer Cell Communication. *Cancer Letters*, **380**, 289-295. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.11.016>
- [3] Qiu, L., Wang, T., Xu, X., Wu, Y., Tang, Q. and Chen, K. (2017) Long Non-Coding RNAs in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma: Regulation, Functions, and Underlying Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 2505. <https://doi.org/10.3390/ijms18122505>
- [4] Sun, C.B., Wang, H.Y., Han, X.Q., Liu, Y.N., Wang, M.C., Zhang, H.X., et al. (2020) LINC00511 Promotes Gastric Cancer Cell Growth by Acting as a ceRNA. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 394-404. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i4.394>
- [5] Li, S., Guo, W., Geng, H., Wang, C., Yang, S. and Xu, X. (2020) LINC00511 Exacerbated T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia via miR-195-5p/LRRK1 Axis. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20193631. <https://doi.org/10.1042/BSR20193631>
- [6] Zhang, H., Zhao, B., Wang, X., Zhang, F. and Yu, W. (2019) LINC00511 Knockdown Enhances Paclitaxel Cytotoxicity in Breast Cancer via Regulating miR-29c/CDK6 Axis. *Life Sciences*, **228**, 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.063>

- [7] Zhang, X., Liu, M.M., Guan, M.X., Li, T.T., Mei, L.L. and Cong, H.L. (2020) LINC00511 Accelerates the Proliferation of Cardiomyocytes after Myocardial Ischemia Reperfusion Injury by Absorbing miRNA-515-5p. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 2062-2069.
- [8] Hu, P., Cui, H., Lei, T., Li, S., Mai, E. and Jia, F. (2019) Linc00511 Indicates A Poor Prognosis Of Liver Hepatocellular Carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 9367-9376. <https://doi.org/10.2147/OTT.S228231>
- [9] Agbana, Y.L., Abi, M.E., Ni, Y., Xiong, G., Chen, J., Yun F *et al.* (2020) LINC00511 as a Prognostic Biomarker for Human Cancers: a Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 682. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07188-3>
- [10] Wang, K., Zhu, G., Bao, S. and Chen, S. (2019) Long Non-Coding RNA LINC00511 Mediates the Effects of ESR1 on Proliferation and Invasion of Ovarian Cancer Through miR-424-5p and miR-370-5p. *Cancer Management and Research*, **11**, 10807-10819. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S232140>
- [11] Salmena, L., Poliseno, L., Tay, Y., Kats, L. and Pandolfi, P.P. (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>
- [12] Cesana, M., Cacchiarelli, D., Legnini, I., Santini, T., Sthandier, O., Chinappi, M., *et al.* (2011) A Long Noncoding RNA Controls Muscle Differentiation by Functioning as a Competing Endogenous RNA. *Cell*, **147**, 358-369. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.028>
- [13] Karreth, F.A. and Pandolfi, P.P. (2013) CeRNA Cross-Talk in Cancer: When Ce-Bling Rivalries Go Awry. *Cancer Discovery*, **3**, 1113-1121. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0202>
- [14] Yao, J., Li, Z., Yang, Z., Xue, H., Chang, H., Zhang, X., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA TOB1-AS1, an Epigenetically Silenced Gene, Functioned as a Novel Tumor Suppressor by Sponging miR-27b in Cervical Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **8**, 1483-1498.
- [15] Wang, W., Lou, W., Ding, B., Yang, B., Lu, H., Kong, Q., *et al.* (2019) A Novel mRNA-miRNA-lncRNA Competing Endogenous RNA Triple Sub-Network Associated with Prognosis of Pancreatic Cancer. *Aging*, **11**, 2610-2627. <https://doi.org/10.18632/aging.101933>
- [16] Jiao, D., Li, Z., Zhu, M., Wang, Y., Wu, G. and Han, X. (2018) LncRNA MALAT1 Promotes Tumor Growth and Metastasis by Targeting miR-124 foxq1 in Bladder Transitional Cell Carcinoma (BTCC). *American Journal of Cancer Research*, **8**, 748-760.
- [17] Yan, H., Wang, Q., Shen, Q., Li, Z., Tian, J., Jiang, Q., *et al.* (2018) Identification of Potential Transcription Factors, Long Noncoding RNAs, and MicroRNAs Associated with Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **14**, S622-S627. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.204846>
- [18] Zhang, J., Liu, H., Hou, L., Wang, G., Zhang, R., Huang, Y., *et al.* (2017) Circular RNA\_LARP4 Inhibits Cell Proliferation and Invasion of Gastric Cancer by Sponging miR-424-5p and Regulating LATS1 Expression. *Molecular Cancer*, **16**, 151. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0719-3>
- [19] Dastmalchi, N., Baradaran, B., Banan Khojasteh, S.M., Hosseinpourfeizi, M. and Safaralizadeh, R. (2021) MiR-424: A Novel Potential Therapeutic Target and Prognostic Factor in Malignancies. *Cell Biology International*, **45**, 720-730. <https://doi.org/10.1002/cbin.11530>
- [20] Teng, F., Zhang, J.X., Chang, Q.M., Wu, X.B., Tang, W.G., Wang, J.F., *et al.* (2020) LncRNA MYLK-AS1 Facilitates Tumor Progression and Angiogenesis by Targeting miR-424-5p/E2F7 Axis and Activating VEGFR-2 Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, 235. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01739-z>
- [21] Zhao, Y., Zhu, C., Chang, Q., Peng, P., Yang, J., Liu, C., *et al.* (2020) MiR-424-5p Regulates Cell Cycle and Inhibits Proliferation of Hepatocellular Carcinoma Cells by Targeting E2F7. *PLOS ONE*, **15**, e0242179. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242179>
- [22] Wang, R.P., Jiang, J., Jiang, T., Wang, Y. and Chen, L.X. (2019) Increased Long Noncoding RNA LINC00511 Is Correlated with Poor Prognosis and Contributes to Cell Proliferation and Metastasis by Modulating miR-424 in Hepatocellular Carcinoma. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 3291-3301.
- [23] Wu, X., Ruan, Y., Jiang, H. and Xu, C. (2017) MicroRNA-424 Inhibits Cell Migration, Invasion, and Epithelial Mesenchymal Transition by Downregulating Doublecortin-Like Kinase 1 in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **85**, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.01.020>
- [24] Lin, X., Wang, S., Sun, M., Zhang, C., Wei, C., Yang, C., *et al.* (2019) MiR-195-5p/NOTCH2-Mediated EMT Modulates IL-4 Secretion in Colorectal Cancer to Affect M2-Like TAM Polarization. *Journal of Hematology & Oncology*, **12**, 20. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0708-7>
- [25] Yang, R., Xing, L., Zheng, X., Sun, Y., Wang, X. and Chen, J. (2019) The circRNA circAGFG1 Acts as a Sponge of miR-195-5p to Promote Triple-Negative Breast Cancer Progression through Regulating CCNE1 Expression. *Molecular Cancer*, **18**, 4. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0933-7>



- [26] Hu, W.Y., Wei, H.Y., Li, K.M., Wang, R.B., Xu, X.Q. and Feng, R. (2020) LINC00511 as a ceRNA Promotes Cell Malignant Behaviors and Correlates with Prognosis of Hepatocellular Carcinoma Patients by Modulating miR-195/EYA1 Axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **121**, Article ID: 109642. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109642>
- [27] Szczyrba, J., Nolte, E., Hart, M., Doll, C., Wach, S., Taubert, H., *et al.* (2013) Identification of ZNF217, hnRNP-K, VEGF-A and IPO7 as Targets for MicroRNAs that Are Downregulated in Prostate Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **132**, 775-784. <https://doi.org/10.1002/ijc.27731>
- [28] Chou, J., Lin, J.H., Brenot, A., Kim, J.W., Provot, S. and Werb, Z. (2013) GATA3 Suppresses Metastasis and Modulates the Tumour Microenvironment by Regulating MicroRNA-29b Expression. *Nature Cell Biology*, **15**, 201-213. <https://doi.org/10.1038/ncb2672>
- [29] Zhao, X., Liu, Y., Li, Z., Zheng, S., Wang, Z., Li, W., *et al.* (2018) Linc00511 Acts as a Competing Endogenous RNA to Regulate VEGFA Expression through Sponging Hsa-miR-29b-3p in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 655-667. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13351>
- [30] Zhao, Y., Chen, X., Jiang, J., Wan, X., Wang, Y. and Xu, P. (2020) Epigallocatechin Gallate Reverses Gastric Cancer by Regulating the Long Noncoding RNA LINC00511/miR-29b/KDM2A Axis. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1866**, Article ID: 165856. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165856>
- [31] Quan, X., Zhao, M., Yang, X., Zhu, Y. and Tian, X. (2019) AP2gamma Mediated Downregulation of lncRNA LINC00511 as a ceRNA Suppresses Trophoblast Invasion by Regulating miR-29b-3p/Cyr61 Axis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **120**, Article ID: 109269. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109269>
- [32] Hu, Y., Zhang, Y., Ding, M. and Xu, R. (2020) LncRNA LINC00511 Acts as an Oncogene in Colorectal Cancer via Sponging miR-29c-3p to Upregulate NFIA. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 13413-13424. <https://doi.org/10.2147/OTT.S250377>
- [33] Yang, B., Zhou, Z.H., Chen, L., Cui, X., Hou, J.Y., Fan, K.J., *et al.* (2018) Prognostic Significance of NFIA and NFIB in Esophageal Squamous Carcinoma and Esophagogastric Junction Adenocarcinoma. *Cancer Medicine*, **7**, 1756-1765. <https://doi.org/10.1002/cam4.1434>
- [34] Xu, J., Chen, G., Zhang, Y., Huang, Z., Cheng, X., Gu, H., *et al.* (2020) LINC00511 Promotes Osteosarcoma Tumorigenesis and Invasiveness through the miR-185-3p/E2F1 Axis. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 1974506. <https://doi.org/10.1155/2020/1974506>
- [35] Lu, G., Li, Y., Ma, Y., Lu, J., Chen, Y., Jiang, Q., *et al.* (2018) Long Noncoding RNA LINC00511 Contributes to Breast Cancer Tumorigenesis and Stemness by Inducing the miR-185-3p/E2F1/Nanog Axis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, 289. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0945-6>
- [36] Liu, L., Zhu, Y., Liu, A.M., Feng, Y. and Chen, Y. (2019) Long Noncoding RNA LINC00511 Involves in Breast Cancer Recurrence and Radioresistance by Regulating STXBP4 Expression via miR-185. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 7457-7468.
- [37] Mahmoud, M.M., Sanad, E.F., Elshimy, R.A.A. and Hamdy, N.M. (2021) Competitive Endogenous Role of the LINC00511/miR-185-3p Axis and miR-301a-3p From Liquid Biopsy as Molecular Markers for Breast Cancer Diagnosis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 749753. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.749753>
- [38] Shi, G., Cheng, Y., Zhang, Y., Guo, R., Li, S. and Hong, X. (2021) Long Non-Coding RNA LINC00511/miR-150/MMP13 Axis Promotes Breast Cancer Proliferation, Migration and Invasion. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1867**, Article ID: 165957. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165957>
- [39] Wu, Y., Li, L., Wang, Q., Zhang, L., He, C., Wang, X., *et al.* (2020) LINC00511 Promotes Lung Squamous Cell Carcinoma Proliferation and Migration via Inhibiting miR-150-5p and Activating TADA1. *Translational Lung Cancer Research*, **9**, 1138-1148. <https://doi.org/10.21037/tlcr-19-701>
- [40] Han, D., Yuan, R.X. and Su, F. (2020) LINC00511 Can Promote the Proliferation, Migration and Invasion of Esophageal Cancer Cells through Regulating MicroRNA-150-5p. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 2462-2469.
- [41] Zhang, Y., Dong, Q. and Sun, X. (2020) Positive Feedback Loop LINC00511/miR-150-5p/SP1 Modulates Chondrocyte Apoptosis and Proliferation in Osteoarthritis. *DNA and Cell Biology*, **39**, 1506-1512. <https://doi.org/10.1089/dna.2020.5718>
- [42] Watanabe, K., Hida, M., Sasaki, T., Yano, H., Kawano, K., Yoshioka, H., *et al.* (2016) Sp1 Upregulates the Proximal Promoter Activity of the Mouse Collagen Alpha1(XI) Gene (Col11a1) in Chondrocytes. *In Vitro Cellular & Developmental Biology*, **52**, 235-242. <https://doi.org/10.1007/s11626-015-9959-y>
- [43] Huang, H.G., Tang, X.L., Huang, X.S., Zhou, L., Hao, Y.G. and Zheng, Y.F. (2020) Long Noncoding RNA LINC00511 Promoted Cell Proliferation and Invasion via Regulating miR-124-3p EZH2 Pathway in Gastric Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 4232-4245.

- [44] Li, C., Liu, H., Yang, J., Yang, J., Yang, L., Wang, Y., *et al.* (2019) Long Noncoding RNA LINC00511 Induced by SP1 Accelerates the Glioma Progression through Targeting miR-124-3p/CCND2 Axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 4386-4394. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14331>
- [45] Chen, Z., Wu, H., Zhang, Z., Li, G. and Liu, B. (2019) LINC00511 Accelerated the Process of Gastric Cancer by Targeting miR-625-5p/NFIX Axis. *Cancer Cell International*, **19**, Article No. 351. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-1070-0>
- [46] Cui, N., Sun, Q., Liu, H., Li, L., Guo, X., Shi, Y., *et al.* (2021) Long Non-Coding RNA LINC00511 Regulates the Expression of MicroRNA-625-5p and Activates Signal Transducers and Activators of Transcription 3 (STAT3) to Accelerate the Progression of Gastric Cancer. *Bioengineered*, **12**, 2915-2927. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1940611>
- [47] Xue, J. and Zhang, F. (2020) LncRNA LINC00511 Plays an Oncogenic Role in Lung Adenocarcinoma by Regulating PKM2 Expression via Sponging miR-625-5p. *Thoracic Cancer*, **11**, 2570-2579. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13576>
- [48] Deng, H., Huang, C., Wang, Y., Jiang, H., Peng, S. and Zhao, X. (2019) LINC00511 Promotes the Malignant Phenotype of Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Sponging MicroRNA-625 and Thereby Increasing Cyclin D1 Expression. *Aging*, **11**, 5975-5991. <https://doi.org/10.18632/aging.102156>
- [49] Zhu, Z., Shi, Y., Gong, X., Li, J. and Zhang, M. (2022) LINC00511 Knockdown Suppresses Resistance to Cisplatin in Lung Adenocarcinoma by Interacting with miR-182-3p and BIRC5. *Molecular Biotechnology*, **64**, 252-262. <https://doi.org/10.1007/s12033-021-00400-0>
- [50] Liu, Z., Tao, B., Li, L., Liu, P., Xia, K. and Zhong, C. (2021) LINC00511 Knockdown Suppresses Glioma Cell Malignant Progression through miR-15a-5p/AEBP1 Axis. *Brain Research Bulletin*, **173**, 82-96. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.05.010>
- [51] Li, J., Li, Y., Meng, F., Fu, L. and Kong, C. (2018) Knockdown of Long Non-Coding RNA linc00511 Suppresses Proliferation and Promotes Apoptosis of Bladder Cancer Cells via Suppressing Wnt/Beta-Catenin Signaling Pathway. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20171701. <https://doi.org/10.1042/BSR20171701>
- [52] Du, X., Tu, Y., Liu, S., Zhao, P., Bao, Z., Li, C., *et al.* (2020) LINC00511 Contributes to Glioblastoma Tumorigenesis and Epithelial-Mesenchymal Transition via LINC00511/miR-524-5p/YB1/ZEB1 Positive Feedback Loop. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 1474-1487. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14829>
- [53] Zhang, X., Wang, Y., Zhao, A., Kong, F., Jiang, L. and Wang, J. (2020) Long Non-Coding RNA LINC00511 Accelerates Proliferation and Invasion in Cervical Cancer through Targeting miR-324-5p/DRAM1 Axis. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 10245-10256. <https://doi.org/10.2147/OTT.S255067>
- [54] Ding, J., Yang, C. and Yang, S. (2018) LINC00511 Interacts with miR-765 and Modulates Tongue Squamous Cell Carcinoma Progression by Targeting LAMC2. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **47**, 468-476. <https://doi.org/10.1111/jop.12677>
- [55] Yan, L., Wu, X., Liu, Y. and Xian, W. (2018) LncRNA Linc00511 Promotes Osteosarcoma Cell Proliferation and Migration through Sponging miR-765. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 7248-7256. <https://doi.org/10.1002/jcb.27999>
- [56] Wang, D., Liu, K. and Chen, E. (2020) LINC00511 Promotes Proliferation and Invasion by Sponging miR-515-5p in Gastric Cancer. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **25**, 4. <https://doi.org/10.1186/s11658-020-0201-x>