

长链非编码RNA ST8SIA6-AS1在恶性肿瘤中的研究进展

刘钱伟¹, 陈超¹, 张秩¹, 高磊¹, 高琴¹, 于照祥^{1,2*}

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院普通外科, 陕西 西安

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13日

摘要

长链非编码RNA (long non-coding RNAs, LncRNA)是一种长度超过200个核苷酸的非编码RNA, 尽管LncRNA占有所有转录物的不到2%, 但其在调节基因表达水平发挥重要作用, 广泛参与人类疾病进展。很少有LncRNA被发现对癌细胞存活至关重要, 尤其是对多种癌症类型至关重要的LncRNA。长链非编码RNA ST8SIA6-AS1被发现多种肿瘤中处于失调状态, 如垂体腺瘤、肝细胞癌、肺癌、乳腺癌及结直肠癌等。本综述结合近期文献, 总结ST8SIA6-AS1参与肿瘤的发生发展作用与分子机制, 为进一步研究提供参考。

关键词

长链非编码RNA, ST8SIA6-AS1, 肿瘤

Research Progress of LncRNA ST8SIA6-AS1 in Malignant Tumors

Qianwei Liu¹, Chao Chen¹, Zhi Zhang¹, Lei Gao¹, Qin Gao¹, Zhaoxiang Yu^{1,2*}

¹Research and Engineering Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

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

Abstract

Long non-coding RNAs are non-coding RNAs more than 200 nucleotides in length. Although

*通讯作者。

文章引用: 刘钱伟, 陈超, 张秩, 高磊, 高琴, 于照祥. 长链非编码 RNA ST8SIA6-AS1 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 15932-15940. DOI: 10.12677/acm.2023.13102227

LncRNAs account for less than 2% of all transcripts, they play an important role in regulating gene expression levels and are widely involved in the progression of human diseases. Few LncRNAs have been found to be critical for cancer cell survival, especially those critical for multiple cancer types. LncRNA ST8SIA6-AS1 has been found to be dysregulated in a variety of tumors, such as pituitary adenoma, hepatocellular carcinoma, lung cancer, breast cancer, and colorectal cancer. In this review, we summarize the role and molecular mechanisms of ST8SIA6-AS1 involved in tumor development, which provides a reference for further studies.

Keywords

LncRNA, ST8SIA6-AS1, Tumor

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

长链非编码 RNA (LncRNA) 是一种长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA, 没有蛋白编码能力。尽管 LncRNA 占有所有转录物的不到 2%, 但不同表达的 LncRNA 在调节人类肿瘤的细胞过程中具有很大的能力。只有约 12% 的 LncRNA 可以在人类以外的生物体中发现。LncRNA 参与大部分生物过程, 如表观遗传调控、转录调控和转录后调控等[1]。大多数 LncRNA 在组织分化发育过程中具有明显的时空表达特异性[1]。最近的研究表明, LncRNA 参与了许多重要的调控过程, 如染色体沉默、基因组印记、转录激活(干扰)及核转运等[2]。LncRNA 的作用机制极为复杂, 目前尚未完全了解, 目前得到充分验证的是 LncRNA 可以充当 microRNA (miRNA) 分子海绵并调节下游基因[3]。例如, Chen [4] 等证实, 由 HIF-1 α 激活的 LncRNA ST8SIA6-AS1 竞争性地吸收 miR-411-5p 以增加 KPNA2 的表达, 从而促进肝癌的生长和转移。miRNA 是非编码 RNA 的另一部分, 长度为 20~24 个核苷酸[5]。LncRNA 在癌细胞的病理活动中起着重要作用, 如 LncRNA 通过作为竞争性内源性 RNA (ceRNA) 与 miRNA 相互作用, 以调节肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭[6]。LncRNA ST8SIA6-AS1 被发现在多种疾病中起重要作用, 本综述总结近些年 ST8SIA6-AS1 相关研究, 试图揭示其在疾病中机制, 为进一步研究提供参考。

本文检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、中国知网(CNKI)等数据库, 检索时间设定为建库至 2023 年 1 月, 中文检索词包括“长链非编码 RNA”“ST8SIA6-AS1”“肿瘤”“分子机制”, 英文检索词包括“long non-coding RNAs”“LncRNA”“ST8SIA6-AS1”“tumor”“Molecular Mechanisms”。纳入标准: 文献内容涉及 LncRNA ST8SIA6-AS1 对肿瘤中的作用和机制。排除标准: 与本文主题无关联、无法获得全文、质量差的文献。最终纳入文献 55 篇。

2. LncRNA ST8SIA6-AS1 的结构和功能

核质分离实验表明 ST8SIA6-AS1 主要定位于细胞质中[7]。目前已知 LncRNA 的作用方式有顺式作用和反式作用两种[8]。顺式作用的 LncRNA 如 LncRNA-p21, 其通过顺式作用作为 p53 介导的 p21 表达的位点限制性辅助因子而影响 p53 肿瘤抑制途径[9]。基因芯片数据中筛选了 ST8SIA6-AS1 附近的基因表达, 但没有基因表现出明显的表达变化, 表明顺式作用模式的可能性较低, 对于反式作用模式, LncRNA

可以在与其伴侣蛋白结合后起作用,但利用生物素标记的 ST8SIA6-AS1 RNA 进行的初步 pull-down 实验未能发现 ST8SIA6-AS1 与特定蛋白的相互作用[10],需要进一步的系统研究来揭示 ST8SIA6-AS1 是单独作用还是与其他 RNA 结合蛋白共同作用。ST8SIA6-AS1 的敲除导致癌细胞中的有丝分裂突变和大量凋亡,其过度表达加速了癌细胞周期进程,促进了增殖并抑制了化疗诱导的凋亡[11]。

3. LncRNA ST8SIA6-AS1 调控恶性肿瘤发生发展机制

研究表明[12], LncRNA ST8SIA6-AS1 作为多种人类癌症的致癌基因,在与患者不良临床结果相关的多种人类癌症中过度表达。敲低 ST8SIA6-AS1 导致人乳腺癌、肺癌和胰腺癌细胞的有丝分裂受阻和大量细胞凋亡,过表达 ST8SIA6-AS1 可加速癌细胞周期进程、促进增殖并抑制化疗诱导的细胞凋亡。调节有丝分裂多个阶段的 Polo 样激酶 1 (Polo-like kinase, PLK1)的激活是其在恶性细胞中发挥其致癌功能的基础,PLK1 激活受到 ST8SIA6-AS1 的调节。在肝细胞癌中,ST8SIA6-AS1 通过靶向 miR-4656 增加 HDAC11 的表达,从而增强肝细胞癌细胞增殖和抗凋亡[13]。ST8SIA6-AS1 充当 miR-5195 的海绵并升高 PCBP2,促进结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭[14]。Luo [15]等发现,ST8SIA6-AS1 通过连接 PLK1 和 Aurora A 以增加 PLK1 磷酸化来促进乳腺肿瘤的发生。p53 是公认的肿瘤抑制因子,在人类癌症中经常失活或低表达,它能够直接与基因启动子结合以促进或抑制基因表达[16]。通过数据库(PROMO、JASPAR 和 TRANSFAC)分析、ChIP 实验和荧光素酶报告基因实验,发现 p53 可以与 ST8SIA6-AS1 转录起始结合位点结合,抑制 ST8SIA6-AS1 的表达[17],表明 p53 在转录上使 ST8SIA6-AS1 失活。ST8SIA6-AS1 提高 CCA 细胞增殖和迁移能力,并通过 miR-145-5p/MAL2 轴抑制 CCA 细胞的凋亡,促进 CCA 细胞恶性行为和肿瘤进展[7]。ST8SIA6-AS1 通过靶向调控 miR-2233p 促进骨肉瘤进展,抑制 miR-223-3p 可逆转沉默 ST8SIA6-AS1 对骨肉瘤细胞增殖及迁移的抑制作用[18]。LncRNA 的异常表达通过转录或转录后基因调控影响癌细胞的增殖、转移、自我更新和凋亡,从而促进多种癌症类型的发展和进展[19] [20]。在识别恶性肿瘤中突变的基因并靶向治疗取得的进展突显了精准医学在治疗恶性疾病方面的新兴作用。癌基因和肿瘤抑制基因可以通过基因重排、缺失、插入或替换等突变激活或失活。除遗传原因外,还发现了肿瘤相关基因的表现遗传调控,包括 CpG 位点的甲基化、microRNA 或长链非编码 RNA (LncRNA)的调控以及组蛋白修饰[21]。

4. LncRNA ST8SIA6-AS1 在不同恶性肿瘤中的研究进展

4.1. LncRNA ST8SIA6-AS1 与垂体腺瘤

垂体腺瘤是一种常见的颅内肿瘤,因其细胞增殖和内分泌特点而具有不同的生物学行为[22]。垂体腺瘤较少发生恶性病变,但垂体腺瘤可以浸润鞍区周围组织,破坏正常结构,浸润血管壁,侵犯海绵窦及周围脑组织[23]。细胞周期调节紊乱、癌基因异常表达和抑癌基因缺失与垂体腺瘤的发生有关[24]。然而其发病机制仍不清楚。有研究显示[25], ST8SIA6-AS1 在人垂体腺瘤的细胞系中的表达被沉默,降低了垂体腺瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,并上调 miR-5195-3p 的表达水平影响 HOXA9 表达,从而影响垂体腺瘤上皮间质化改变。另有研究显示,使用了 RNA-seq 分析和系统的生物信息学方法,发现 ST8SIA6AS1 在侵袭性垂体腺瘤表达上调,这些潜在的分子特征可能在侵袭性垂体腺瘤的发病机制中发挥关键作用。这些发现表明 ST8SIA6-AS1 是可能是垂体腺瘤的潜在治疗靶点。

4.2. LncRNA ST8SIA6-AS1 与肝细胞癌

肝细胞癌(HCC)是最常见的原发性肝癌类型,约占病例的 90%,也是全球导致癌症相关死亡的第三大原因[26]。亚洲是 HCC 高发地区,且乙型肝炎病毒感染是中国患者最主要的危险因素,约占病例的 50%,

其他危险因素包括丙型肝炎病毒感染、糖尿病、吸烟、大量饮酒及黄曲霉毒素 B1 摄入等[27]。预计到 2025 年, 每年将超过 100 万人受肝癌影响[28]。尽管近些年来 HCC 的治疗取得了很大进展, 包括分子靶向治疗、经导管动脉化疗栓塞、消融治疗、手术切除和肝移植等, 但 HCC 患者的预后仍不尽如人意, 5 年复发率高达 80%, 其原因主要是肿瘤发生转移和复发[26]。许多 LncRNA 被发现和证明参与包括 HCC 在内的各种肿瘤进展[4] [29]。HCC 发生和转移的确切机制在很大程度上仍不清楚。因此, 阐明肿瘤发生和转移的分子机制, 对开发新的 HCC 治疗方法显得非常重要。有研究[30]发现, ST8SIA6-AS1 在 HCC 组织和细胞中高表达, 高 ST8SIA6-AS1 水平与较多的肿瘤数量和较高的病理分级相关, 且高表达 ST8SIA6-AS1 的患者总生存期较短。体内实验发现 ST8SIA6-AS1 增强 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭, 并抑制凋亡, 体内实验发现 ST8SIA6-AS1 促进肿瘤发生发展。亚细胞分离实验发现 ST8SIA6-AS1 主要位于细胞质中, 表明 ST8SIA6-AS1 在转录后调控中发挥作用, ST8SIA6-AS1 通过靶向 miR-338-3p 来调节 HCC 细胞中 NONO 的表达, 从而促进 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭的能力。Li [31]等研究表明, ST8SIA6-AS1 可与 miR-5195-3p 结合并负调控其在 HCC 中的表达, 随后证实 HOXB6 是 miR-5195-3p 的靶基因, 并在 HCC 中受到 ST8SIA6-AS1 的正向调节, 抑制 miR-5195-3p 或上调 HOXB6 抵消了敲低 ST8SIA6-AS1 对 HCC 进展的抑制作用, ST8SIA6-AS1 通过吸收 miR-5195-3p 上调 HOXB6 促进 HCC。另外[32], ST8SIA6-AS1 作为竞争性内源性 RNA (ceRNA)与 miR-129-5p 结合并调节黑色素瘤相关抗原 A3 (melanoma-associated antigen-A3, MAGEA3)和 DCAF4L2 的表达在 HCC 中发挥促癌作用。ST8SIA6-AS1 还可通过 ST8SIA6-AS1/miR-4656/HDAC11 轴促进细胞增殖和对细胞凋亡的抵抗[33]。可以确定 ST8SIA6-AS1 在 HCC 中是一种致癌 LncRNA, 可预测 HCC 患者的不良临床结果, 这些发现表明 ST8SIA6-AS1 是 HCC 的潜在治疗靶点。

4.3. LncRNA ST8SIA6-AS1 与肺癌

肺癌主要分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌, 其危险因素主要包括吸烟、环境污染及暴露于有毒物质等[34]。肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)是最常见的肺癌亚型, 起源于支气管黏膜腺上皮, 占所有肺癌患者 50%左右, 女性人数比男性更多[35]。在中国, 肺癌发病率和死亡率呈上升趋势, 每年 LUAD 患者超过 100 万, 死亡人数超过 20 万。LUAD 患者肿瘤一旦完全浸润, 其快速发展和早期转移导致预后不良, 5 年平均生存率仅为 15% [36] [37] [38]。目前主要治疗方法包括手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等[39]。尽管 LUAD 在诊断和治疗方面取得进展, 但存活率并没有显著提高[40]。LUAD 发病机制仍不明确, 缺乏可靠的生物标志物, 因此, 通过探索参与 LUAD 进展的潜在分子机制为治疗提供可能性。实验表明[17], ST8SIA6-AS1 在 LUAD 中作为致癌 LncRNA 发挥作用。ST8SIA6-AS1 在 LUAD 组织和细胞系中高表达, 高 ST8SIA6-AS1 水平与较大的肿瘤大小、淋巴结转移和晚期 TNM 分期呈正相关, 且高表达 ST8SIA6-AS1 患者生存时间更短($p = 0.018$)。LUAD 患者血浆中 ST8SIA6-AS1 水平升高, AUC 值为 0.8681。CCK-8 实验、集落形成实验和 transwell 实验表明 ST8SIA6-AS1 促进 LUAD 细胞增殖、迁移和侵袭, 小鼠异种移植瘤模型提示敲低 ST8SIA6-AS1 组的肿瘤体积明显降低。ST8SIA6-AS1 通过 ST8SIA6-AS1/miR-125a-3p/NNMT 轴促进 LUAD 恶性进展。以上研究提示 ST8SIA6-AS1 可作为 LUAD 诊断和预后生物标志物, 并可能是一个潜在治疗靶点。

4.4. LncRNA ST8SIA6-AS1 与乳腺癌

乳腺癌(Breast cancer, BC)是导致女性癌症死亡的主要原因, 发病率随年龄增长而增加, 超过 80%的 BC 在 50 岁以上的女性中诊断出来, 据世界卫生组织公布, 2020 年全球有 68.5 万人死于 BC [41]。大多数 BC 是腺癌, 其中 85%的腺癌病例来自乳腺导管, 15%来自小叶上皮。肿瘤复发和转移是影响 BC 患者生存率的主要阻碍。乳腺癌细胞上雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子 2 受体的存在与否对于确

定治疗选择非常重要[42]。治疗通常包括手术、放疗、化疗、靶向治疗(如曲妥珠单抗和帕妥珠单抗)和内分泌治疗等[43]。LncRNA 在 BC 中异常表达,并可调控肿瘤细胞增殖及迁移等功能[44]。BC 在肿瘤之间和肿瘤内部具有高度的异质性,因此迫切需要识别和更好地了解与 BC 患者肿瘤发生和发展过程相关的基因的变化和生物学功能。在 BC 研究中,许多 LncRNA 已被证实刺激或抑制癌细胞中发挥关键作用,可单独或与蛋白质结合发挥作用[45]。Fang [46]等证实,在 BC 患者中,ST8SIA6-AS1 的高表达与雌激素受体阴性、孕激素受体阴性、晚期 TMN 分期和较差的生存率相关。体外功能实验表明,ST8SIA6-AS1 的高表达促进了 BC 细胞系的增殖、侵袭和迁移。体内实验表明,ST8SIA6-AS1 的上调促进了 BC 的异种移植瘤生长。在机制上,ST8SIA6-AS1 通过分别影响 AKT1 和有丝分裂原蛋白激酶(MAPK)基因的 mRNA 和蛋白水平来调节它们的表达,并且它还影响了 AKT1 蛋白的磷酸化。回复实验表明,ST8SIA6-AS1 以 MAPK 信号介导的方式促进 BC 细胞增殖、侵袭和迁移。Jeong [11]等研究表明 ST8SIA6-AS1 表达与 KLHDC7B 显著相关,ST8SIA6-AS1 基因表达的异常促进 BC 发生发展。ST8SIA6-AS1 在 BC 的发生和发展中起着重要作用。ST8SIA-AS1 还可通过 miR-4252 或与 RNA 结合蛋白 NONO、QKI 和 RBMX 相互作用而促进乳腺癌的进展[44]。ST8SIA6-AS1 通过靶向 miR-145-5p/CDCA3 来失活 p53/p21 信号,从而促进细胞增殖、细胞周期进展、迁移和侵袭,从而发挥肿瘤促进剂的作用。我们的研究表明,靶向 ST8SIA6-AS1/miR-145-5p/CDCA3 轴可能是 TNBC 患者的潜在治疗策略。然而,有必要对 ST8SIA6-AS1 进行进一步的临床研究[47]。因此,ST8SIA6-AS1 可作为乳腺癌诊断的分子标志物,通过鉴定参与其信号通路的管型,有助于全面了解其在乳腺癌发生发展过程中的分子活动,可能成为一个有前景的治疗靶点。

4.5. LncRNA ST8SIA6-AS1 与胆管癌

胆管癌(Cholangiocarcinoma, CCA)是一种上皮细胞恶性肿瘤,大多数 CCA 是腺癌,可发生在胆管或肝实质内,根据解剖起源分为三种亚型:肝内 CCA (iCCA)、肺门周围 CCA (pCCA)或远端 CCA (dCCA) [48]。近几年 CCA 病例呈上升趋势,尤其是在东亚地区[49],危险因素包括肝吸虫病、硬化性胆管炎、肝硬化及胆总管囊肿等。尽管存在多种 CCA 危险因素,但大多数 CCA 没有可识别的风险因素[50]。CCA 通常在早期阶段无症状,通常被诊断时已是晚期阶段,极大影响治疗选择[51]。使用先进的治疗方法,如将新辅助治疗与手术和局部治疗相结合来治疗 CCA 患者,但其复发率和死亡率仍然很高,5 年生存率为 7%~20% [52]。因此,需要了解 CCA 的潜在分子机制以改善 CCA 患者的预后和治疗。He [7]等证实,与相邻正常组织和正常人肝内胆管上皮细胞相比,ST8SIA6-AS1 在 CCA 组织和 CCA 细胞系中显著上调,且高表达 ST8SIA6-AS1 水平患者较低表达总生存率显著降低。核质分离实验表明 ST8SIA6-AS1 主要在细胞质中表达。通过 CCK-8 实验、transwell 实验、流式细胞术检测、双荧光素酶报告基因检测及 Western blot 实验证明 ST8SIA6-AS1 提高 CCA 细胞增殖和迁移能力,并通过 miR-145-5p/MAL2 轴抑制 CCA 细胞的凋亡,促进 CCA 细胞恶性行为和肿瘤进展。因此,ST8SIA6-AS1 可以被认为是一种新的 CCA 治疗途径。但如何使患者长期收益仍是一个巨大挑战,需进一步了解预后生物标志物,如从胆汁和血液中获得相关分子指标建立 CCA 预测模型为治疗提供选择。

4.6. LncRNA ST8SIA6-AS1 与结直肠癌

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是仅次于肺癌和乳腺癌的世界上癌症相关死亡率的第三大常见原因,占全球每年确诊的所有癌症和癌症相关死亡人数的 10%左右,每年导致超过一百万人死亡,预计到 2035 年,全球 CRC 发病率将增加到 250 万[53]。CRC 的发生和发展是由多种因素引起的,比如遗传因素、吸烟、饮酒、蔬菜和水果摄入量低及肥胖等[54]。尽管 CRC 临床诊断和治疗取得很大进展,如癌症生物标志物、手术切除、放疗、化疗和联合治疗等,但 CRC 患者预后较差,5 年生存率较低[55]。

复发、转移和耐药是结直肠癌患者预后不良的主要原因。侵袭性结直肠肿瘤具有复杂的生物学特征，涉及一系列病理生理变化以及基因和信号通路的异常调节等。因此，发现 CRC 的有效诊断生物标志物和治疗靶点至关重要。有研究[14]表明，通过 RT-qPCR 检测，与邻近正常组织相比，ST8SIA6-AS1 在 CRC 组织中表达上调，ST8SIA6-AS1 在 CRC 细胞中的表达水平也高于正常结肠粘膜上皮细胞系，提示 ST8SIA6-AS1 在 CRC 组织和细胞中上调。MTT 实验和 transwell 实验显示敲低 ST8SIA6-AS1 抑制了 CRC 细胞的增殖、迁移和侵袭。StarBase 数据库和荧光素酶报告分析表明 miR-5195 是 ST8SIA6-AS1 下游靶点，且在 CRC 细胞中 ST8SIA6-AS1 是 miR-5195 的分子海绵。ST8SIA6-AS1 通过海绵 miR-5195 上调 PCBP2 表达并促进 CRC 的发生和恶性进展。上述研究表明 ST8SIA6-AS1 可能是 CRC 患者的潜在治疗靶点。

4.7. LncRNA ST8SIA6-AS1 与骨肉瘤

骨肿瘤常见亚型包括骨肉瘤、尤文肉瘤、软骨肉瘤和脊索瘤等，骨肉瘤(Osteosarcoma, OS)是一组起源于间充质组织的恶性骨肿瘤，约占骨肿瘤的 56% [38]。美国每年约有 3000 例患者被确诊为骨肉瘤，占有所有新发癌症的 0.2% [56]。OS 好发于儿童和青少年人群，青春期是 OS 第一个发病高峰，第二个发病高峰在 65 岁以上老年人，通常表现为继发性骨肿瘤[57]。OS 最常见于生长板附近的长骨干骺端，三分之二的肿瘤出现在股骨远端的膝关节周围，其次是胫骨近端，肱骨近端是第三常见部位，占肿瘤的 10% [58]。尽管骨肉瘤发生率相对较低，但具有高死亡率和总体疾病负担，74% 的患者会出现肺转移且容易复发，预后不良[59]。目前 OS 的标准治疗包括广泛的手术切除、放疗、新辅助化疗和辅助化疗等[56]。尽管采取积极的治疗措施，但患者预后没有显著改善，迫切需要建立新的治疗策略改善整体生存率。宋[18]等研究表明，ST8SIA6-AS1 在骨肉瘤组织中表达水平高于瘤旁组织，细胞划痕实验、transwell 实验、MTT 实验及集落形成实验表明敲低 ST8SIA6-AS1 后细胞划痕愈合率降低，克隆形成数和迁移数明显减少，骨肉瘤细胞增殖和迁移被明显抑制。miR-223-3p 是 ST8SIA6-AS1 下游靶点，且 ST8SIA6-AS1 和 miR-223-3p 呈负相关，miR-223-3p 能抑制骨肉瘤细胞增殖和迁移，ST8SIA6-AS1 通过靶向调控 miR-2233p 促进骨肉瘤进展，抑制 miR-223-3p 可逆转沉默 ST8SIA6-AS1 对骨肉瘤细胞增殖及迁移的抑制作用。以上研究表提示 ST8SIA6-AS1 可能是骨肉瘤潜在的治疗靶点。

5. 讨论与展望

LncRNA 在基因表达水平调节中发挥重要作用，其参与大部分生物过程，如表观遗传调控、转录调控和转录后调控等。LncRNA ST8SIA6-AS1 是 ST8SIA6 的反义转录物，且 ST8SIA6-AS1 被发现多种肿瘤中处于失调状态，如垂体腺瘤、肝细胞癌、肺癌、乳腺癌及结直肠癌等。应探索 ST8SIA6-AS1 在不同肿瘤中发生发展机制，且其与其他因素通过何种途径或联系互相影响并作用来发挥协同或(抑制)效应，促进其对疾病的理解。还应进一步探索通过对 ST8SIA6-AS1 的干预，开发出新的诊断和治疗方式，为未来相关疾病治疗提供更多机会。

参考文献

- [1] Quinn, J.J. and Chang, H.Y. (2016) Unique Features of Long Non-Coding RNA Biogenesis and Function. *Nature Reviews Genetics*, **17**, 47-62. <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.10>
- [2] Qin, T., Li, J. and Zhang, K.Q. (2020) Structure, Regulation, and Function of Linear and Circular Long Non-Coding RNAs. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article No. 150. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00150>
- [3] Dutta, A., Roy, A. and Chatterjee, S. (2021) Long Noncoding RNAs in Cancer Immunity: A New Avenue in Drug Discovery. *Drug Discovery Today*, **26**, 264-272. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.07.026>
- [4] Chen, T., Liu, R., Niu, Y., et al. (2021) HIF-1alpha-Activated Long Non-Coding RNA KDM4A-AS1 Promotes Hepa-

- tocellular Carcinoma Progression via the miR-411-5p/KPNA2/AKT Pathway. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 1152. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04449-2>
- [5] Paraskevopoulou, M.D. and Hatzigeorgiou, A.G. (2016) Analyzing MiRNA-LncRNA Interactions. *Methods in Molecular Biology*, **1402**, 271-286. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3378-5_21
- [6] Abildgaard, C., Do, C.L., Steffensen, K.D., et al. (2019) Long Non-Coding RNAs Involved in Resistance to Chemotherapy in Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 1549. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01549>
- [7] He, J., Yan, H., Wei, S., et al. (2021) LncRNA ST8SIA6-AS1 Promotes Cholangiocarcinoma Progression by Suppressing the miR-145-5p/MAL2 Axis. *Oncotargets and Therapy*, **14**, 3209-3223. <https://doi.org/10.2147/OTT.S299634>
- [8] Liu, Y., Sharma, S. and Watabe, K. (2015) Roles of LncRNA in Breast Cancer. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, **7**, 94-108. <https://doi.org/10.2741/s427>
- [9] Dimitrova, N., Zamudio, J.R., Jong, R.M., et al. (2014) LincRNA-p21 Activates p21 in Cis to Promote Polycomb Target Gene Expression and to Enforce the G1/S Checkpoint. *Molecular Cell*, **54**, 777-790. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.04.025>
- [10] Jeong, G., Bae, H., Jeong, D., et al. (2018) A Kelch Domain-Containing KLHDC7B and a Long Non-Coding RNA ST8SIA6-AS1 Act Oppositely on Breast Cancer Cell Proliferation via the Interferon Signaling Pathway. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 12922. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31306-8>
- [11] Luo, M.L., Li, J., Shen, L., et al. (2020) The Role of APAL/ST8SIA6-AS1 LncRNA in PLK1 Activation and Mitotic Catastrophe of Tumor Cells. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **112**, 356-368. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz134>
- [12] Chen, X., Yuan, Q., Liu, J., Xia, S., Shi, X., Su, Y., Wang, Z., Li, S. and Shang, D. (2022) Comprehensive Characterization of Extracellular Matrix-Related Genes in PAAD Identified a Novel Prognostic Panel Related to Clinical Outcomes and Immune Microenvironment: A Silico Analysis with *in Vivo* and *in Vitro* Validation. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 985911. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.985911>
- [13] Feng, T., Yao, Y., Luo, L., Zou, H., Xiang, G., Wei, L., Yang, Q., Shi, Y., Huang, X. and Lai, C. (2023) ST8SIA6-AS1 Contributes to Hepatocellular Carcinoma Progression by Targeting miR-142-3p/HMGAI Axis. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 650. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26643-8>
- [14] Huang, C.M., Cao, G.Y., Yang, C.X., et al. (2020) LncRNA ST8SIA6-AS1 Promotes Colorectal Cancer Cell Proliferation, Migration and Invasion by Regulating the miR-5195/PCBP2 Axis. *European Review for Medical and Pharmaceutical Sciences*, **24**, 4203-4211.
- [15] Zhang, Y., Yang, Y., Zhang, Y. and Liu, Z. (2021) LncRNA ST8SIA6-AS1 Facilitates Proliferation and Invasion in Liver Cancer by Re-Gulating miR-142-3p. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **22**, Article No. 1348. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10783>
- [16] Vousden, K.H. and Prives, C. (2009) Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell*, **137**, 413-431. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.04.037>
- [17] Cao, Q., Yang, W., Ji, X., et al. (2020) Long Non-Coding RNA ST8SIA6-AS1 Promotes Lung Adenocarcinoma Progression through Sponging miR-125a-3p. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article ID: 597795. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.597795>
- [18] 宋国全, 姜鹏, 李子华, 等. ST8SIA6-AS1 对骨肉瘤细胞增殖和转移的影响及其分子机制[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(8): 99-103.
- [19] Jin, Y., Feng, S.J., Qiu, S., et al. (2017) LncRNA MALAT1 Promotes Proliferation and Metastasis in Epithelial Ovarian Cancer via the PI3K-AKT Pathway. *European Review for Medical and Pharmaceutical Sciences*, **21**, 3176-3184.
- [20] Xia, H., Liu, Y., Wang, Z., et al. (2020) Long Noncoding RNA HOTAIRM1 Maintains Tumorigenicity of Glioblastoma Stem-Like Cells through Regulation of HOX Gene Expression. *Neurotherapeutics*, **17**, 754-764. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00799-0>
- [21] Basse, C. and Arock, M. (2015) The Increasing Roles of Epigenetics in Breast Cancer: Implications for Pathogenicity, Biomarkers, Prevention and Treatment. *International Journal of Cancer*, **137**, 2785-2794. <https://doi.org/10.1002/ijc.29347>
- [22] Johnson, M.D., Woodburn, C.J. and Vance, M.L. (2003) Quality of Life in Patients with a Pituitary Adenoma. *Pituitary*, **6**, 81-87. <https://doi.org/10.1023/B:PITU.0000004798.27230.ed>
- [23] Ezzat, S., Asa, S.L., Couldwell, W.T., et al. (2004) The Prevalence of Pituitary Adenomas: A Systematic Review. *Cancer*, **101**, 613-619. <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
- [24] Vierimaa, O., Georgitsi, M., Lehtonen, R., et al. (2006) Pituitary Adenoma Predisposition Caused by Germline Mutations in the AIP Gene. *Science*, **312**, 1228-1230. <https://doi.org/10.1126/science.1126100>

- [25] Li, Z., Zhang, C., Zong, X., *et al.* (2022) ST8SIA6-AS1 Promotes the Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Angiogenesis of Pituitary Adenoma. *Journal of Oncology*, **2022**, Article ID: 7960261.
- [26] (2021) Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00245-6>
- [27] Akinyemiju, T., Abera, S., Ahmed, M., *et al.* (2017) The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies from 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncology*, **3**, 1683-1691. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055>
- [28] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (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>
- [29] Wang, L., Sun, L., Liu, R., *et al.* (2021) Long Non-Coding RNA MAPKAPK5-AS1/PLAGL2/HIF-1 α Signaling Loop Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01868-z>
- [30] Kuai, J., Zheng, L., Yi, X., *et al.* (2021) ST8SIA6-AS1 Promotes the Development of Hepatocellular Carcinoma Cells through miR-338-3p/NONO Axis. *Digestive and Liver Disease*, **53**, 1192-1200. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.02.012>
- [31] Li, Y. and Jiang, A. (2020) ST8SIA6-AS1 Promotes Hepatocellular Carcinoma by Absorbing miR-5195-3p to Regulate HOXB6. *Cancer Biology & Therapy*, **21**, 647-655. <https://doi.org/10.1080/15384047.2020.1743150>
- [32] Lorenzi, L., Aviln Cobos, F., Decock, A., *et al.* (2019) Long Noncoding RNA Expression Profiling in Cancer: Challenges and Opportunities. *Genes Chromosomes Cancer*, **58**, 191-199. <https://doi.org/10.1002/gcc.22709>
- [33] Fei, Q., Song, F., Jiang, X., *et al.* (2020) LncRNA ST8SIA6-AS1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation and Resistance to Apoptosis by Targeting miR-4656/HDAC11 Axis. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 232. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01325-5>
- [34] Guo, X., Zhang, Y., Zheng, L., *et al.* (2018) Global Characterization of T Cells in Non-Small-Cell Lung Cancer by Single-Cell Sequencing. *Nature Medicine*, **24**, 978-985. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0045-3>
- [35] Barta, J.A., Powell, C.A. and Wisnivesky, J.P. (2019) Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*, **85**, Article No. 8. <https://doi.org/10.5334/aogh.2419>
- [36] Nanavaty, P., Alvarez, M.S. and Alberts, W.M. (2014) Lung Cancer Screening: Advantages, Controversies, and Applications. *Cancer Control*, **21**, 9-14. <https://doi.org/10.1177/107327481402100102>
- [37] Li, H., Zhao, M., Fei, G., *et al.* (2022) Epidemiological Trends and Incidence Prediction of Lung Cancer in China Based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **9**, Article ID: 969487. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.969487>
- [38] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [39] Zhang, H., Guo, L. and Chen, J. (2020) Rationale for Lung Adenocarcinoma Prevention and Drug Development Based on Molecular Biology During Carcinogenesis. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 3085-3091. <https://doi.org/10.2147/OTT.S248436>
- [40] Dillman, R.O., Wiemann, M.C., Tai, D.F., Depriest, C.B., Soori, G., Stark, J.J., Mahdavi, K. and Church, C.K. (2006) Phase II Trial of Subcutaneous Interferon Followed by Intravenous Hybrid Bolus/Continuous Infusion Interleukin-2 in the Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Results of Cancer Biotherapy Research Group 95-09. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **21**, 130-137. <https://doi.org/10.1089/cbr.2006.21.130>
- [41] Giaquinto, A.N., Sung, H., Miller, K.D., *et al.* (2022) Breast Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 524-541. <https://doi.org/10.3322/caac.21754>
- [42] Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., *et al.* (2018) Breast Cancer Development and Progression: Risk Factors, Cancer Stem Cells, Signaling Pathways, Genomics, and Molecular Pathogenesis. *Genes & Diseases*, **5**, 77-106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
- [43] Elia, R., Maruccia, M., De Pascale, A., *et al.* (2021) The Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma in the Setting of Pregnancy: Seeking for Clinical Practice Guidelines. *Archives of Plastic Surgery*, **48**, 373-377. <https://doi.org/10.5999/aps.2021.00185>
- [44] Li, Z., Hou, P., Fan, D., *et al.* (2017) The Degradation of EZH2 Mediated by LncRNA ANCR Attenuated the Invasion and Metastasis of Breast Cancer. *Cell Death & Differentiation*, **24**, 59-71. <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.95>
- [45] 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>
- [46] Fang, K., Hu, C., Zhang, X., *et al.* (2020) LncRNA ST8SIA6-AS1 Promotes Proliferation, Migration and Invasion in

- Breast Cancer through the p38 MAPK Signalling Pathway. *Carcinogenesis*, **41**, 1273-1281. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgz197>
- [47] Qiao, Y., Wang, B., Yan, Y., *et al.* (2022) Long Noncoding RNA ST8SIA6-AS1 Promotes Cell Proliferation and Metastasis in Triple-Negative Breast Cancer by Targeting miR-145-5p/CDCA3 to Inactivate the p53/p21 Signaling Pathway. *Environmental Toxicology*, **37**, 2398-2411. <https://doi.org/10.1002/tox.23605>
- [48] Cardinale, V. (2019) Classifications and Misclassification in Cholangiocarcinoma. *Liver International*, **39**, 260-262. <https://doi.org/10.1111/liv.13998>
- [49] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [50] Khan, S.A., Tavolari, S. and Brandi, G. (2019) Cholangiocarcinoma: Epidemiology and Risk Factors. *Liver International*, **39**, 19-31. <https://doi.org/10.1111/liv.14095>
- [51] Banales, J.M., Cardinale, V., Carpino, G., *et al.* (2016) Expert Consensus Document: Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives Consensus Statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **13**, 261-280. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.51>
- [52] Brindley, P.J., Bachini, M., Ilyas, S.I., *et al.* (2021) Cholangiocarcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00300-2>
- [53] Siegel, R., Miller, K.D., Goding, S.A., *et al.* (2020) Colorectal Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 145-164. <https://doi.org/10.3322/caac.21601>
- [54] Dekker, E., Tanis, P.J., Vleugels, J., *et al.* (2019) Colorectal Cancer. *The Lancet*, **394**, 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- [55] Primrose, J., Falk, S., Finch-Jones, M., *et al.* (2014) Systemic Chemotherapy with or without Cetuximab in Patients with Resectable Colorectal Liver Metastasis: The New EPOC Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 601-611. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70105-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70105-6)
- [56] Thanindratarn, P., Dean, D.C., Nelson, S.D., *et al.* (2019) Advances in Immune Checkpoint Inhibitors for Bone Sarcoma Therapy. *Journal of Bone Oncology*, **15**, Article ID: 100221. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2019.100221>
- [57] Mirabello, L., Troisi, R.J. and Savage, S.A. (2009) Osteosarcoma Incidence and Survival Rates from 1973 to 2004: Data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*, **115**, 1531-1543. <https://doi.org/10.1002/cncr.24121>
- [58] Ferrari, S., Mercuri, M. and Bacci, G. (2002) Comment on "Prognostic Factors in High-Grade Osteosarcoma of the Extremities or Trunk: An Analysis of 1,702 Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols". *Journal of Clinical Oncology*, **20**, 2910-2911. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.12.2910>
- [59] Zhang, X., Xu, S., Hu, C., *et al.* (2020) LncRNA ST8SIA6-AS1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Regulating MAGEA3 and DCAF4L2 Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **533**, 1039-1047. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.115>