

LncRNAs在皮肤黑色素瘤中的生物学功能和潜在临床应用

牛常英¹, 乔友路², 刘烜凯¹, 张山³, 谭慎兴^{4*}

¹潍坊医学院附属医院皮肤科, 山东 潍坊

²邹城市人民医院急诊外科, 山东 济宁

³潍坊医学院整形外科医院整形外科, 山东 潍坊

⁴潍坊医学院附属医院整形外科, 山东 潍坊

收稿日期: 2023年3月25日; 录用日期: 2023年4月15日; 发布日期: 2023年4月27日

摘要

皮肤黑色素瘤是具有侵袭性的一种皮肤癌, 其发病率逐年越来越高。尽管免疫疗法和靶向药物取得了成功, 但大多数患者在治疗后出现疾病复发并死于疾病。非编码RNA (ncRNAs)已成为细胞信号传导和相关人类疾病的重要调节因子, 长链非编码RNA (lncRNAs)是一类新的ncRNA, 参与了细胞生长、侵袭和其他重要细胞功能的(表观遗传)调控。随着对lncRNAs认识的加深, 研究发现其在包括黑色素瘤在内的多种癌症疾病中有特征性的表达方式, 与肿瘤的生长和进展有关, 更多的努力被用于分析所使用的潜在分子机制。我们广泛查阅国内外有关LncRNAs在皮肤黑色素瘤中相关的生物学功能研究文献, 并进行总结讨论其潜在临床应用意义, 这为皮肤黑色素瘤新的治疗方法和靶向RNA药物提供了新的理论基础。

关键词

lncRNA, 黑色素瘤, 生物标志物, 靶向治疗

Biological Functions and Potential Clinical Applications of LncRNAs in Cutaneous Melanoma

Changying Niu¹, Youlu Qiao², Xuankai Liu¹, Shan Zhang³, Shenxing Tan^{4*}

¹Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang Shandong

²Department of Emergency Surgery, Zoucheng People's Hospital, Jining Shandong

³Department Plastic Surgery, Plastic Surgery Hospital of Weifang Medical University, Weifang Shandong

⁴Department Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang Shandong

*通讯作者。

文章引用: 牛常英, 乔友路, 刘烜凯, 张山, 谭慎兴. LncRNAs 在皮肤黑色素瘤中的生物学功能和潜在临床应用[J]. 世界肿瘤研究, 2023, 13(2): 85-96. DOI: 10.12677/wjcr.2023.132013

Abstract

Cutaneous melanoma is an aggressive type of skin cancer, and its incidence is increasing year by year. Despite the success of immunotherapy and targeted drugs, a significant number of patients relapse and die. Noncoding RNAs (ncRNAs) have become important regulators of cell signaling and disease, and long noncoding RNAs (lncRNAs) are a new class of ncRNAs involved in the regulation of cell growth, invasion and other important cellular functions. With the understanding of lncRNAs, research has found that they are expressed in characteristic ways in a variety of cancer diseases, including melanoma, and are associated with tumor growth and progression. We have extensively reviewed the domestic and foreign literature on the biological function of lncRNAs in cutaneous melanoma, and summarized and discussed their potential clinical application significance, which provides a new theoretical basis for new treatments and targeted RNA drugs for cutaneous melanoma.

Keywords

lncRNA, Melanoma, Biomarkers, Targeted Therapy

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

皮肤黑色素瘤(Cutaneous melanoma)是一种高度侵袭性和转移性的恶性肿瘤,虽然只有5%的皮肤癌会发生这种情况,但却会导致75%以上的患者死亡[1][2]。疾病早期可以通过手术切除来治愈,常有较高的五年生存率;然而,当病情发展到转移性晚期(IV期)时,患者的5年生存率显著下降,甚至低于20%[3]。尽管靶向治疗和免疫治疗积极应用于转移性黑色素瘤的治疗中,但仍有很大部分患者对这些疗法产生原发性或获得性的耐药性[4][5]。因此,更好地探究黑色素瘤的病因和遗传基础为寻求新的治疗策略更为重要,值得深入研究。近年来,学者们将确定新治疗靶点的关键问题从蛋白质编码部分转移到了基因组的非编码部分,后者最初被认为是“垃圾序列”,其可作为数千个长链非编码RNA(Long non-coding RNAs, lncRNAs)转录的模板,已被证明在不同组织生理病理过程调控中起着重要作用[6]。有趣的是,在包括黑色素瘤在内的多种癌症中,lncRNAs位点经常发生突变,更多证据表明lncRNAs可以作为致癌基因或肿瘤抑制因子来发挥作用,可能成为生物标志物(诊断、预后、预测)或治疗靶点的完美候选[7][8][9]。在本篇综述中,我们回顾了关于lncRNA在黑色素瘤中的可用文献,试图阐明其作为分子标志物或治疗靶点的潜在作用,为其在黑素瘤中的应用提供前景。

2. lncRNAs 概述及其生物学功能

非编码RNA(Non-coding RNAs, ncRNAs)是由基因组转录而成的不编码蛋白质的RNA分子。大规模的转录组分析表明,复杂生物的基因组编码大量的RNA,但这些RNA不具有任何蛋白质编码潜能;事实上,大约50%的细胞转录物是不同类型的非编码RNA[10]。非编码RNA除了在转录和转录后水

平上发挥作用外, 还在基因表达的表现遗传学调控中发挥重要作用。ncRNAs 可分为两种主要类型: 基础结构型和调控型[11]。基础结构型 ncRNAs 在翻译和剪接中似乎起着类似管家基因的作用, 包括核糖体 RNA、转移 RNA 和小核 RNA 等种属。从表现遗传学的角度来看, 调控型 ncRNAs 更加有趣, 因为它们参与了其他 RNA 的修饰。在近十余年的科学研究中, 非编码调控 RNA 可谓是研究最火的领域之一, 从 06 年诺奖的 siRNA, 到这几年异常火爆的 microRNA, 到已登场并能风靡的 lncRNAs, 可谓如火如荼, 在不同的疾病中发挥着作用[12] [13] [14]。其中, 长度从 200 bp 到 10 kb 以上的 lncRNA 属于不编码蛋白, 它们被认为是一个复杂的调控因子系统, 作用于不同水平的基因表达, 主要显示转录、转录后和表现遗传的调控机制。lncRNAs 在发现的初始阶段被认为是基因组转录的“噪音”, 是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物, 不具有生物学功能, 它们具有发育依赖性和组织特异性的表达模式, 以及它们强大的通用性, 使它们成为非常热门研究的生物分子[13]。近年来的研究证明, lncRNAs 参与染色体沉默、细胞周期调控和 DNA 损伤反应等多个关键细胞过程[15] [16] [17]。随着研究的深入, 发现了 lncRNAs 表现出异常的表达模式, 是肿瘤发生的重要因素, 它们参与了致瘤性进展和许多恶性特征的获得, 如对凋亡的保护、逃避生长抑制、侵袭和转移等[18]。一些 lncRNAs 已被证明具有作为某些肿瘤标志物的巨大潜力, 例如: DD3^{PCA3}、MALAT1 和 PCAT-1 在前列腺癌(尿液位置)中的作用[19]; MALAT1 在肺癌中的作用[20]; HOTAIR 在结直肠癌和宫颈癌中的应用[21] [22]; 胃癌中的 H19 和 LINC00152 作用[23]; 以及 POU3F3 在食管鳞状细胞癌中的表达情况[24]。其中, DD3^{PCA3} 作为一种前列腺癌生物标志物, 它比前列腺癌的传统蛋白质生物标志物 PSA 表现出更好的特异性以及阳性、阴性预测情况[25] [26]。这也指出 lncRNAs 有可能比目前的蛋白质生物标志物更好地用于疾病的诊断、预后和监测, 具有深入的研究潜力[27]。恶性黑色素瘤基因组拥有所有癌症类型中最高的突变速率, 尽管当前对黑色素瘤中 lncRNAs 的生物学功能和分子机制尚未完全阐明。但是有研究证实, 在恶性黑色素瘤细胞中, 一些 lncRNAs 的表达水平会发生显著改变(表达的抑制或者过度), 都可能会导致黑色素瘤的发生和进程加速, 这也表明了 lncRNAs 在恶性皮肤黑色素瘤的发生和发展中扮演着重要角色[28]。

3. lncRNAs 作为黑色素瘤生物标志物

黑色素瘤病变的早期发现能够明显改善患者的预后结果。迄今为止, 黑色素瘤的诊断主要依赖于病理形态学标准, 目前还没有无可争议的恶性标志物来诊断。肿瘤标志物是任何与癌症的存在或进展相关的物质, 最相关的黑色素瘤生物标志物是 LDH, 它是该疾病进展的唯一有统计学意义的标志物, 这也是为什么它被纳入 AJCC (美国癌症联合委员会) 晚期黑色素瘤(IV 期 M1c 疾病)分期系统的原因[29] [30]。然而, 包括 LDH 在内的所有黑色素瘤生物标志物都存在许多局限性, 主要是特异性的问题, 以及它们不适用于 0/I 期黑色素瘤的早期检测。最近发现, 血清中维生素 D 浓度的降低和 IL-8 水平升高显著的影响与经典生物标志物结合, 有助于黑色素瘤的早期预测[31]。目前正在研究循环中的肿瘤细胞, 以确定其预测黑色素瘤转移和临床分期的适用性, 分析患者血液中含有黑色素瘤标志突变的无细胞肿瘤 DNA, 可用于监测肿瘤负荷和对治疗的应答[32]。然而, 所有这些研究都处于摸索阶段, 所获得的结果还不够显著, 对其在临床中的应用仍未达成普遍共识, 这也迫切需要进一步思考新的研究方向。

在黑色素瘤细胞中有相当广泛高表达的 lncRNAs, 它们在正常黑色素瘤细胞向恶性黑色素瘤细胞的致瘤过程中发挥着主导作用。我们的目标是提出这些 lncRNAs 作为黑色素瘤标志物领域的可能候选基因。特别有趣的是, 其中一些 lncRNAs 在肿瘤发生进展的不同阶段存在差异表达, 另外如若循环血液中存在这些分子, 不仅可以用来确定患者是否患有黑色素瘤, 还可以作为了解疾病阶段分期的信息工具, 这就有助于提供更个性化和更有效的治疗方法。在人类细胞中发现了 lncRNAs 与各种蛋白质结合并影响其稳定性和活性, 许多 lncRNAs 基因位于癌细胞中经常被删除或扩增的基因组区域, 致使具有抑癌特性的

lncRNAs 低表达或致癌 lncRNAs 高表达可能包括黑色素瘤在内的各种类型癌症的发生、发展中发挥重要作用[33] [34]。近些年的研究发现, lncRNAs 被认为在黑色素瘤发生中具有重要调控功能的新兴分子, 其主要表现为: 1) 影响黑色素瘤细胞的增殖、侵袭、迁移和凋亡; 2) 直接参与黑色素瘤的发生、发展, 并可能促进耐药性; 3) 未来可能作为黑色素瘤的预后生物标志物; 4) lncRNAs 的组织特异性表达增强了其作为治疗靶点的能力[35] [36]。总结发现, 参与黑色素瘤发生最常突出的长链非编码 RNA 有: BANCR、ANRIL、CASC15、GAS5、HOTAIR、Llme23、MALAT-1、SAMMSON、SNHG5、SPRY4-IT1、UCA-1 和 FENDRR。参与皮肤黑色素瘤发病机制的 lncRNAs 通过不同的通路发挥作用, 并与不同的分子靶点相互作用(见表 1)。

Table 1. Melanoma-related effects of lncRNAs and their potential clinical significance

表 1. 黑色素瘤相关 lncRNAs 作用效应及其潜在临床意义

lncRNA	分子作用	作用效应	潜在临床意义	参考文献
BANCR	BRAF 激活的非编码 RNA; 与趋化因子 CXCL11 相互作用	转移性黑色素瘤中过表达; 促进黑色素瘤细胞增殖、迁移	-预后(表达与肿瘤分期呈正相关) -治疗靶点	[36] [37]
ANRIL	INK4 位点的反义非编码 RNA; 负调控肿瘤抑制蛋白 CDKN2A/2B 的表达	敲低 ANRIL 可阻碍黑色素瘤的迁移	-早期诊断标志物 -治疗靶点	[38]
CASC15	癌症易感性候选基因 15	在转移性黑色素瘤中过表达; 促进黑色素瘤细胞在增殖和侵袭之间的转变; 肿瘤分期与表达水平直接相关	-预后(是 III 期黑色素瘤患者疾病复发的独立预测因子)	[40] [41]
GAS5	生长停滞特异性转录物; 可能与 MMP2 相互作用	在黑色素瘤一些细胞系中 GAS5 表达降低; 抑制黑色素瘤细胞的迁移和侵袭	-目前临床前研究, 肿瘤抑制潜能	[42] [43]
HOTAIR	HOX 转录反义 RNA; 与 PRC2 相互作用	在转移性黑色素瘤中过表达; 促进黑色素瘤细胞迁移和侵袭; 促进细胞外基质的降解(转移潜能)	-转移性黑色素瘤的治疗靶点 -预后(表达与肿瘤分期呈正相关)	[45] [46]
Llme23	诱饵长链非编码 RNA; 与 AR 和 BRN3A 相互作用, 导致 MMP9 上调	在黑色素瘤细胞系中过表达; 敲低 Llme23 可降低黑色素瘤细胞集落形成能力	-治疗目标	[47]
MALAT-1	与剪接因子相互作用; 与 miR-183 和 ITGB1 相互作用	在恶性黑色素瘤中过表达; 促进黑色素瘤细胞迁移; MALAT-1 敲低可阻碍细胞迁移	-预后(作为黑色素瘤淋巴结转移的预后指标)	[51]
SAMMSON	与 p32 相互作用, p32 是线粒体稳态和代谢的主要调节因子	在人原发性黑色素瘤和转移瘤中可检测到表达; 促进黑色素瘤细胞活力和生长, 与黑色素瘤突变状态无关	-诊断标志物 -特异性治疗靶点	[52] [54]
SNHG5	非编码的多小核仁 RNA 宿主基因	恶性黑色素瘤患者血清中高表达	-早期诊断标志物 -复发监测	[57]

Continued

SPRY4-IT1	绑定到 LPIN2	促进黑色素瘤细胞增殖、迁移和侵袭；抑制细胞凋亡。与黑色素瘤发生有关；与肿瘤分期高、预后差相关	-预后(SPRY4-IT1 血浆水平独立预后阴性因子)	[58] [59]
UCA-1	尿路上皮癌相关 1；结合 miR-507	在恶性黑色素瘤中过表达；促进黑色素瘤细胞增殖、迁移和侵袭	-预后(作为淋巴结转移的预后指标) -miR-507 FOXM1 表观遗传治疗靶点	[51] [61]
FENDRR	基因间 lncRNA；MMP2、MMP9 和 JNK/c-Jun 通路	在恶性黑色素瘤组织和细胞系中下调，与病理分期和转移呈负相关；促进黑色素瘤细胞增殖、迁移和侵袭	-抗转移治疗的关键靶点	[62] [65]

3.1. BANCR

BANCR 是一个 693 bp 的 lncRNAs，首先在 BRAF 突变的人类黑色素瘤中发现[37]。约 50% 的黑色素瘤携带激活性 BRAF 突变，其中 90% 产生活性突变型 BRAF^{V600E} 蛋白质，诱导大量参与细胞存活、增殖和侵袭的蛋白质和转录物上调。Flockhart 等[38]报道 BANCR 是 BRAF 下游的激活基因之一。BANCR 在原发性和转移性黑色素瘤细胞系和组织中反复过表达，其水平随着肿瘤分期而升高，这证明其在整个疾病进展过程中具有潜在的致癌作用。在人类患者中，高水平的 BANCR 与低生存率相关，这指出 BANCR 可作为不良临床结果的预测指标[39]。沉默 BANCR 基因可破坏 MAPK 信号通路，抑制肿瘤生长和迁移。事实上，BANCR 的低表达能够通过上调趋化因子 CXCL11 来抑制黑色素瘤细胞的迁移，并通过调节 ERK1/2 和 JNK (MAPK 通路)来抑制黑色素瘤细胞的增殖，这些通路之间的联系表明了一种新的黑色素瘤增殖调控机制[37] [40]。然而，BANCR 在膜囊泡内的分泌及其在血清中的存在尚未被研究。

3.2. ANRIL

ANRIL 是一个 3834 bp 反义 lncRNAs，由位于 INK4/ARF 位点的一个基因编码。ANRIL 被转录为相对于 P15/CDKN2B/INK4B-P16/CDKN2A/INK4A-P14/ARF 簇的反义长链非编码 RNA。后者基因簇编码 3 种肿瘤抑制蛋白，其转录是肿瘤生长的重要屏障。ANRIL 由 19 个外显子组成，可选择性剪接，存在多种短、长和环状的同工异构体，其中某种异构体在一些黑色素瘤细胞系中差异表达[41]。大约 20%~40% 的家族性黑色素瘤与 CDKN2A 突变有关，因此，ANRIL 被认为直接参与表观遗传转录抑制。重要的是，GWAS 研究发现了一个 SNP (rs1011970)与黑色素瘤风险相关[42]。然而，ANRIL 推定的潜在致癌作用和参与黑色素瘤发病机制尚不清楚，需要进一步研究以确定其在血清外泌体中的存在及其作为生物标志物的潜在用途。

3.3. CASC15

lncRNA 癌症易感性候选基因 15 (lncRNA cancer susceptibility candidate 15, CASC15)全长约 530 kb，是一种长链基因间非编码 RNA (long intergenic noncoding RNA, lincRNA)，位于转移性黑色素瘤组织中一个经常改变的基因组片段 6 号染色体 SOX4 和 PRL 基因之间[43]。它经常在转移性黑色素瘤细胞系中表达，不依赖于它们的 BRAF 突变状态，而在正常黑色素瘤细胞中不存在，实际参与了黑色素瘤的进展、转移和

复发。研究发现, CASC15 通过与 EZH2 直接相互作用而导致黑色素瘤基因抑制, CASC15 在黑色素瘤组织中上调, 其高表达与肿瘤、转移(TNM)分期以及远端淋巴转移有关。在黑色素瘤进展到远处转移的晚期阶段, CASC15 转录水平稳步上升, 并在转移性黑色素瘤细胞系中积极上调[44]。此外, 在包含 141 例 III 期黑色素瘤淋巴结转移患者的队列研究中, CASC15 高表达的患者 DFS 显著降低; 额外的体外实验表明, CASC15 可调节黑色素瘤细胞在增殖和侵袭状态之间的表型切换, CASC15 水平是疾病复发和生存的独立预测因素[43]。由此可下调 CASC15 来抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 抑制细胞侵袭, 获得新的治疗策略。在黑色素瘤生物标志物领域的未来研究中, 也应该研究黑色素瘤患者血清样本中该 lncRNA 的分泌和检测的可能性。

3.4. GAS5

长链非编码 RNA 生长停滞特异性转录物 5 (GAS5)位于 1 号染色体上, 由 650 个碱基(12 个外显子)组成。GAS5 被认为具有肿瘤抑制潜能, 并在黑色素瘤和其他多种恶性肿瘤中下调[45]。研究发现, GAS5 在黑色素瘤一些细胞系中 GAS5 表达降低, 此外, 缺失 GAS5 的细胞表现出更高的迁移能力, 而在这些细胞中诱导的过表达降低了它们的迁移能力, GAS5 的过表达导致基质金属蛋白酶(MMPs)的表达下降, 特别是参与细胞外基质(ECM)降解[46]。这一事件导致细胞迁移和侵袭能力受损, 认为 GAS5 增强具有假定的治疗价值。

3.5. HOTAIR

HOTAIR 是一个位于人 HOXC 位点的 2.2 kb 碱基 lncRNA。HOTAIR 转录自 HOXC 簇, 调控位于 2 号染色体上的 HOXD 簇(包括 HOXD8、HOXD9、HOXD10 和 HOXD11)的转录。据报道, 它参与染色质重塑, 以 PRC2 依赖的方式抑制全基因组范围内转移抑制基因的表达, 从而促进癌症转移, 是几种癌症类型转移的关键调节因子[47]。在黑色素瘤领域, 与原发性黑色素瘤相比, HOTAIR 在转移组织中表达上调, 并参与促进细胞活力和侵袭性, 这一结果支持了 HOTAIR 有助于黑色素瘤转移行为的观点, 事实上, HOTAIR 敲除实验导致黑色素瘤细胞活力和侵袭性下降, 同时降低了细胞外基质降解能力[48]。有证据表明, HOTAIR 可在细胞外的外泌体内高浓度分泌, 并且已有人提出将其作为其他癌症类型的血清生物标志物[49]。

3.6. Llme23

Llme23 只在人类黑色素瘤细胞系中过表达, 通过与抑癌蛋白 PSF 的相结合, 它被证明作为诱饵长链非编码 RNA。Llme23 与 PSF 的竞争性结合阻止了这种负调控蛋白与原癌基因 RAB23 (RAS 相关的小 GTP 酶)的启动子结合, 有报道 RAB23 和 Llme23 的表达水平是一致的[50]。因此, 确定 Llme23 是否适合作为黑色素瘤生物标志物, 将为临床医师提供一个高度特异的黑色素瘤早期筛查和检测工具, 这也需要进一步研究 Llme23 在患者血浆中的分泌和存在情况。

3.7. MALAT-1

MALAT-1 是一个约 8000 bp 的 lncRNA, 也被称为 NEAT2。MALAT-1 的表达、功能和分子作用机制在癌症领域得到了广泛的研究, 有报道它在多种肿瘤中表达上调, 并具有广泛的致癌和转移促进功能, 并发现它是肺癌转移的预后标志物[51]。有报道称前列腺癌患者的血浆和尿液样本中都存在 MALAT-1, 这也指示 lncRNA 可作为一种诊断生物标志物[52] [53]。

MALAT-1 的分子作用模式尚不完全清楚, 最近研究表明, MALAT-1 可能通过与肿瘤抑制 miRNAs 结合, 而作为竞争性内源性 RNA (ceRNA)发挥作用。在黑色素瘤领域, 关于 MALAT-1 的数据文献仍然

非常有限。但有研究发现,黑色素瘤与癌旁正常组织相比, MALAT-1 呈现高表达状态,有淋巴结转移的黑色素瘤显示 MALAT-1 水平显著升高,而影响黑色素瘤细胞迁移的潜在机制尚未阐明[54]。

3.8. SAMMSON

SAMMSON 位于黑色素瘤特异性癌基因黑色素生成相关转录因子(melanogenesis associated transcription factor, MITF)下游 30 kb 处, SAMMSON 主要定位于细胞质,部分分子定位于线粒体。p32 是维持线粒体膜电位和氧化磷酸化所必需的蛋白质,已被确定其为 SAMMSON 的结合伙伴,在包括黑色素瘤在内的多种癌症中, P32 表达水平升高,其抑制可降低肿瘤生长[55]。沉默 SAMMSON 表达降低了 p32 的线粒体定位,从而扰乱了其至关重要的线粒体功能,但总 p32 水平仍然不受影响。线粒体 p32 水平的降低或 SAMMSON 敲低均可破坏线粒体呼吸链,并使线粒体膜电位下降,最终导致黑色素瘤细胞线粒体依赖性凋亡。在黑色素瘤中, SAMMSON 是黑色素母细胞/黑色素瘤特异性转录因子 SOX10 及其辅因子的靶点, SOX10 是一种位于 SAMMSON 转录起始位点(TSS)上游的转录因子,通过增强线粒体代谢参与恶性黑色素瘤的发生[56]。SAMMSON 在人原发性黑色素瘤和转移瘤中可检测到表达,而 SAMMSON 在正常健康组织中未检测到表达。敲低实验确定了这种 lncRNA 在黑色素瘤细胞活力和生长中的作用,而与它们的突变状态(BRAF、NRAS、TP53)无关[57]。令人惊讶的是,在 BRAF 抑制剂获得性耐药的细胞中, SAMMSON 敲低也与 BRAF 和 MEK 抑制剂相互协同作用,这可能是由于耐药细胞对线粒体氧化磷酸化的依赖性。这些结果揭示了其在黑色素瘤中的致癌活性,以及它可作为一种新的有效的组织特异性治疗靶点的作用。

3.9. SNHG5

SNHG5 是非编码的多小核仁 RNA 宿主基因家族的一部分,包含 524 个碱基对,已知该位点参与人类 β 细胞淋巴瘤[58]。在胃癌中也有 SNHG5 的研究,指出 SNHG5 的下调与肿瘤、淋巴结和转移分期相关[59]。有学者发现,恶性黑色素瘤患者血清中 SNHG5 水平明显高于正常对照和鳞癌患者,这表明 SNHG5 可能在黑色素瘤的发生中发挥作用,对 SNHG5 的作用机制仍需要进一步深入探讨[60]。

3.10. SPRY4-IT1

SPRY4-IT1 来源于 SPRY4 基因的内含子,通过抑制 MAPK 通路作为肿瘤抑制因子在黑色素瘤发病中发挥重要作用。利用 lncRNA 微阵列发现,与正常黑色素细胞和角质形成细胞相比, SPRY4-IT1 在黑色素瘤细胞系中表达上调[61]。通过 siRNA 介导敲低 SPRY4-IT1 的表达,可以抑制黑色素瘤细胞的侵袭和增殖,并诱导细胞凋亡,提示该 lncRNA 在黑色素瘤的发生和发展中发挥重要作用。更有趣的是, SPRY4-IT1 在 30 个不同的患者样本中被发现水平升高,这些样本被分类为原发原位黑色素瘤、区域转移、远处淋巴结转移黑色素瘤[62], SPRY4-IT1 高表达患者的生存期确实比 SPRY4-IT1 低表达患者短,这表明它在黑色素瘤分期和早期检测方面具有潜在的用途。

3.11. UCA-1

UCA1 最初被在膀胱移行细胞癌中检测到,被认为促进了侵袭和癌症的进展。1.4 kb 的 UCA-1 在黑色素瘤中的水平也显著高于邻近正常组织,特别是在晚期(III/IV 期),在晚期时它似乎具有潜在的侵袭和转移功能[54] [63]。UCA1 被认为是通过充当 miR-507 的 miRNA 海绵来发挥其致癌功能。因此,在黑色素瘤细胞系中,敲除 UCA1 时, miR-507 的靶基因 FOXM1 下调,从而抑制细胞增殖[64]。这也提示到,敲低 UCA1 抑制了黑色素瘤细胞的迁移, UCA1 可能参与了肿瘤的扩散。

3.12. FENDRR

FENDRR 作为一种长链非编码 RNA，位于后中胚层是多种恶性肿瘤的标志。同源人 FENDRR 基因全长 3099 bp，由位于 ch3q13.31 的 4 个外显子组成。FENDRR 在胃癌、前列腺癌、肺癌、肝细胞癌、骨肉瘤、肾癌等不同的癌组织中有不同的表达[65]。FENDRR 在调控实体瘤的生长和进展、促进细胞凋亡、抑制细胞增殖以及体外的侵袭和迁移等方面的作用已被证实；此外，FENDRR 的表达与病理分期和转移呈负相关，这可能是抗转移治疗的关键靶点[66]。LncRNA FENDRR 在恶性黑色素瘤组织和细胞系中下调，导致肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭被诱导；在 SK-MEL-110 细胞中，过表达 FENDRR 降低了细胞的增殖、迁移和侵袭能力，而敲低 FENDRR 则出现了相反的结果[67]。潜在的 FENDRR 负调控恶性黑色素瘤细胞转移表型的机制是抑制 JNK/c-Jun 通路的激活及 MMP2、MMP9 的表达，这种形式的表达调控可以作为调控其他发散基因的模式[65] [68]。然而，要全面了解 FENDRR 的结构和功能，特别是其空间结构和亚细胞定位，还有很长的路要走。根据目前了解，FENDRR 是一种肿瘤抑制因子，通过多种机制调节细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭，包括肿瘤抑制 miRNA 海绵化和/或蛋白相互作用，因为它在一些体外癌症研究中表达较高，表明其在未来具有诊断和治疗意义。

4. LncRNAs 在皮肤黑色素瘤中的潜在临床应用

当发现早期皮肤黑色素瘤(0/I 期)时，多以活组织检查确认可疑皮肤改变的良恶性。然而更局限的是，发现潜在的致瘤性皮肤病变必须能够早期诊断出来。在某些情况下，这种初级判断对于 0/I 期黑色素瘤不够早，一方面是由于患者缺乏对检测潜在恶性皮肤改变的能力，另外早期黑色素瘤的表现并没有特征性，再就是一些黑色素瘤具有高度恶性和侵袭性，早期可能就已侵及更深的组织层次。分泌型 lncRNAs 可能是替代活检的关键，lncRNAs 显示出许多特征在黑色素瘤早期阶段的表达已经被描述，使其成为早期发现、诊断和预后黑色素瘤患者的临床工具，它们可以作为生物标志物在常规血液检测中分析，以作用于检测 0/I 期黑色素瘤患者，从而避免早期判断的局限性[69] [70]。目前大多数蛋白质生物标志物存在特异性问题，而一些 lncRNAs 具有高度的黑色素瘤特异性。为避免肿瘤特异性问题的最佳解决方案是建立发现一组由黑色素瘤细胞分泌的一定数量的 lncRNAs，因此在患者血液中检测这一分子标记可以作为皮肤黑色素瘤的高度特异性指标。此外，恶性黑色素瘤细胞表达的 lncRNAs 可能提供关于肿瘤大小、恶性程度和进展阶段的准确信息，这使其不仅是一个很好的诊断工具，而且是一个很好的评判预后工具。

LncRNAs 现在被广泛认为是在癌症中发挥着多样复杂作用的因素，作为潜在的生物标记物它们正受到越来越多的关注，并代表了一类新的目标分子。然而，我们对肿瘤发生过程的复杂性，以及 lncRNAs 在黑色素瘤和其他癌症类型中作用研究还在不断探索。lncRNAs 作为预后和预测生物标志物与其癌症靶点的临床整合，提供了寻找新治疗手段的机会。然而，对于 lncRNAs 的研究我们面临着很多挑战：1) 更多地了解 lncRNAs 所使用和调控的分子机制及过程。这项任务需要多种技术和新方法的开发，使我们能够以高度特定的方式观察和捕获 lncRNAs 及其各自的相互作用伙伴和位点。例如，除了我们目前了解到 lncRNAs 通过与 DNA/RNA 或蛋白质相互作用来发挥其生物学效应外，lncRNAs 也可能直接与其他代谢物相互作用，如脂质或糖[71]，识别和研究这些 lncRNAs 需要更新的技术和前瞻的探索思路。2) 建立 lncRNAs 敲除动物模型，需要考虑到多种策略，这些模型的建立就需与如黑色素瘤动物模型相结合，以研究 lncRNAs 的功能相关性和分子机制[72]。3) 这些新的动物模型可能是开发针对 lncRNAs 的有效治疗试剂的有价值基础工具，目前认为 lncRNAs 难以靶向，利用小分子等手段降低致癌性 lncRNAs 的表达或阻断其功能，可能为未来新的治疗策略及其临床应用奠定基础[73] [74]。

5. 结语与展望

在许多癌症中,与蛋白质编码基因相比, lncRNAs 代表了更精细和更具体的细胞过程调节因子。事实上,正如本综述所述,不同的研究证明了 lncRNAs 在皮肤黑色素瘤发生和进展中的作用,这些研究中的大多数仍必须在体内研究和更广泛的患者队列中得到证实。在皮肤黑色素瘤中,它们可以作为临床诊断工具,也可作为预后和预测生物标志物以及药理学靶点的工具,更深入地理解黑色素瘤特异性 lncRNA 的作用机制(例如通过识别蛋白质伴侣),可能有助于识别使用经典蛋白质靶向治疗的新漏洞。在未来,可能会有更多关于 lncRNAs 在黑色素瘤病因中的作用被研究发现,这肯定会帮助我们进一步深入了解黑色素瘤的生物学功能和潜在的临床应用意义。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划(202104101031)。

参考文献

- [1] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., *et al.* (2021) Cancer Statistics for the Year 2020: An Overview. *International Journal of Cancer*, **149**, 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- [2] Leonardi, G.C., Falzone, L., Salemi, R., *et al.* (2018) Cutaneous Melanoma: From Pathogenesis to Therapy (Review). *International Journal of Oncology*, **52**, 1071-1080. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4287>
- [3] Lee, C.-S., Thomas, C.M. and Ng, K.E. (2017) An Overview of the Changing Landscape of Treatment for Advanced Melanoma. *Pharmacotherapy*, **37**, 319-333. <https://doi.org/10.1002/phar.1895>
- [4] da Silveira Nogueira Lima, J.P., Georgieva, M., Haaland, B. and de Lima Lopes, G. (2017) A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Melanoma. *Cancer Medicine*, **6**, 1143-1153. <https://doi.org/10.1002/cam4.1001>
- [5] Jenkins, R.W. and Fisher, D.E. (2021) Treatment of Advanced Melanoma in 2020 and beyond. *Journal of Investigative Dermatology*, **141**, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.03.943>
- [6] Park, E.-G., Pyo, S.-J., Cui, Y., Yoon, S.-H. and Nam, J.-W. (2022) Tumor Immune Microenvironment lncRNAs. *Briefings in Bioinformatics*, **23**, Article ID: Bbab504. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab504>
- [7] Yang, J., Liu, F., Wang, Y., Qu, L. and Lin, A. (2022) lncRNAs in Tumor Metabolic Reprogramming and Immune Microenvironment Remodeling. *Cancer Letters*, **543**, Article ID: 215798. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215798>
- [8] Lin, W., Zhou, Q., Wang, C.Q., *et al.* (2020) lncRNAs Regulate Metabolism in Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **16**, 1194-1206. <https://doi.org/10.7150/ijbs.40769>
- [9] Ebrahimi, N., Parkhideh, S., Samizade, S., *et al.* (2022) Crosstalk between lncRNAs in the Apoptotic Pathway and Therapeutic Targets in Cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **65**, 61-74. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.04.003>
- [10] Nojima, T. and Proudfoot, N.J. (2022) Mechanisms of lncRNA Biogenesis as Revealed by Nascent Transcriptomics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **23**, 389-406. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00447-6>
- [11] St Laurent, G., Wahlestedt, C. and Kapranov, P. (2015) The Landscape of Long Noncoding RNA Classification. *Trends in Genetics*, **31**, 239-251. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.03.007>
- [12] Goff, L.A. and Rinn, J.L. (2015) Linking RNA Biology to lncRNAs. *Genome Research*, **25**, 1456-1465. <https://doi.org/10.1101/gr.191122.115>
- [13] Wang, H., Meng, Q., Qian, J., *et al.* (2022) Review: RNA-Based Diagnostic Markers Discovery and Therapeutic Targets Development in Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **234**, Article ID: 108123. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108123>
- [14] Wang, C., Liu, W.-R., Tan, S., *et al.* (2022) Characterization of Distinct Circular RNA Signatures in Solid Tumors. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01546-4>
- [15] Herman, A.B., Tsitsipatis, D. and Gorospe, M. (2022) Integrated lncRNA Function upon Genomic and Epigenomic Regulation. *Molecular Cell*, **82**, 2252-2266. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.05.027>
- [16] Heydarnezhad Asl, M., Pasban Khelejani, F., Bahojb Mahdavi, S.Z., *et al.* (2022) The Various Regulatory Functions of Long Noncoding RNAs in Apoptosis, Cell Cycle, and Cellular Senescence. *Journal of Cellular Biochemistry*, **123**, 995-1024. <https://doi.org/10.1002/jcb.30221>

- [17] Zhang, X., Wang, W., Zhu, W., *et al.* (2019) Mechanisms and Functions of Long Non-Coding RNAs at Multiple Regulatory Levels. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 5573. <https://doi.org/10.3390/ijms20225573>
- [18] Yang, M., Lu, H., Liu, J., *et al.* (2022) LncRNAfunc: A Knowledgebase of lncRNA Function in Human Cancer. *Nucleic Acids Research*, **50**, D1295-D1306. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1035>
- [19] Li, Y., Wei, C., Huang, C., *et al.* (2023) Long Noncoding RNA as a Potential Diagnostic Tool for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomarkers*, **28**, 1-10. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2022.2142293>
- [20] Tong, G., Tong, W., He, R., *et al.* (2022) MALAT1 Polymorphisms and Lung Cancer Susceptibility in a Chinese Northeast Han Population. *International Journal of Medical Sciences*, **19**, 1300-1306. <https://doi.org/10.7150/ijms.73026>
- [21] Jin, L., Pan, Y.-L., Zhang, J. and Cao, P.-G. (2021) LncRNA HOTAIR Recruits SNAIL to Inhibit the Transcription of HNF4 α and Promote the Viability, Migration, Invasion and EMT of Colorectal Cancer. *Translational Oncology*, **14**, Article ID: 101036. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101036>
- [22] Jin, H., Lu, X., Ni, J., *et al.* (2017) HOTAIR rs7958904 Polymorphism Is Associated with Increased Cervical Cancer Risk in a Chinese Population. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 3144. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03174-1>
- [23] Yang, T., Zeng, H., Chen, W., *et al.* (2016) *Helicobacter pylori* Infection, H19 and LINC00152 Expression in Serum and Risk of Gastric Cancer in a Chinese Population. *Cancer Epidemiology*, **44**, 147-153. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.08.015>
- [24] Tong, Y.-S., Wang, X.-W., Zhou, X.-L., *et al.* (2015) Identification of the Long Non-Coding RNA POU3F3 in Plasma as a Novel Biomarker for Diagnosis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Molecular Cancer*, **14**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-14-3>
- [25] Crulhas, B.P., Basso, C.R., Castro, G.R. and Pedrosa, V.A. (2022) Detection of Prostate Cancer Biomarker PCA3 by Using Aptasensors. *Current Medicinal Chemistry*, **29**, 5895-5902. <https://doi.org/10.2174/0929867329666220607162250>
- [26] Fonseca Coelho, F., Loli Guimarães, F., Ribeiro Cabral, W.L., *et al.* (2015) Expression of PCA3 and PSA Genes as a Biomarker for Differential Diagnosis of Nodular Hyperplasia and Prostate Cancer. *Genetics and Molecular Research*, **14**, 13519-13531. <https://doi.org/10.4238/2015.October.28.13>
- [27] Chandra Gupta, S. and Nandan Tripathi, Y. (2017) Potential of Long Non-Coding RNAs in Cancer Patients: From Biomarkers to Therapeutic Targets. *International Journal of Cancer*, **140**, 1955-1967. <https://doi.org/10.1002/ijc.30546>
- [28] Wang, L.-X., Wan, C., Dong, Z.-B., *et al.* (2019) Integrative Analysis of Long Noncoding RNA (lncRNA), microRNA (miRNA) and mRNA Expression and Construction of a Competing Endogenous RNA (ceRNA) Network in Metastatic Melanoma. *Medical Science Monitor*, **25**, 2896-2907. <https://doi.org/10.12659/MSM.913881>
- [29] Deichmann, M., Benner, A., Bock, M., *et al.* (1999) S100-Beta, Melanoma-Inhibiting Activity, and Lactate Dehydrogenase Discriminate Progressive from Nonprogressive American Joint Committee on Cancer Stage IV Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, **17**, 1891-1896. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.6.1891>
- [30] Balch, C.M., Gershenwald, J.E., Soong, S.J., *et al.* (2009) Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 6199-6206. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4799>
- [31] Ene, C.-D., Anghel, A.-E., Neagu, M. and Nicolae, I. (2015) 25-OH Vitamin D and Interleukin-8: Emerging Biomarkers in Cutaneous Melanoma Development and Progression. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID: 904876. <https://doi.org/10.1155/2015/904876>
- [32] Durante, G., Broseghini, E., Comito, F., *et al.* (2022) Circulating microRNA Biomarkers in Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **22**, 305-318. <https://doi.org/10.1080/14737159.2022.2049243>
- [33] Guo, M., Xiao, Z.-D., Dai, Z., *et al.* (2020) The Landscape of Long Noncoding RNA-Involved and Tumor-Specific Fusions across Various Cancers. *Nucleic Acids Research*, **48**, 12618-12631. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1119>
- [34] Ding, Y., Li, M., Tayier, T., *et al.* (2021) Bioinformatics Analysis of lncRNA-Associated ceRNA Network in Melanoma. *Journal of Cancer*, **12**, 2921-2932. <https://doi.org/10.7150/jca.51851>
- [35] Liu, F. and Li, S. (2022) Non-Coding RNAs in Skin Cancers: Biological Roles and Molecular Mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 934396. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.934396>
- [36] Winkle, M., El-Daly, S.M., Fabbri, M. and Calin, G.A. (2021) Noncoding RNA Therapeutics—Challenges and Potential Solutions. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 629-651. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00219-z>
- [37] Li, R., Zhang, L., Jia, L., *et al.* (2014) Long Non-Coding RNA BANCR Promotes Proliferation in Malignant Melanoma by Regulating MAPK Pathway Activation. *PLOS ONE*, **9**, e100893. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100893>
- [38] Flockhart, R.J., Webster, D.E., Qu, K., *et al.* (2012) BRAF^{V600E} Remodels the Melanocyte Transcriptome and Induces

- BANCR* to Regulate Melanoma Cell Migration. *Genome Research*, **22**, 1006-1014. <https://doi.org/10.1101/gr.140061.112>
- [39] Hussen, B.M., Azimi, T., Abak, A., *et al.* (2021) Role of lncRNA *BANCR* in Human Cancers: An Updated Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 689992. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.689992>
- [40] Liu, X.-F., Hao, J.-L., Xie, T., *et al.* (2018) The BRAF Activated Non-Coding RNA: A Pivotal Long Non-Coding RNA in Human Malignancies. *Cell Proliferation*, **51**, e12449. <https://doi.org/10.1111/cpr.12449>
- [41] Sarkar, D., Oghabian, A., Bodiabadu, P.K., *et al.* (2017) Multiple Isoforms of *ANRIL* in Melanoma Cells: Structural Complexity Suggests Variations in Processing. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 1378. <https://doi.org/10.3390/ijms18071378>
- [42] Maccioni, L., Rachakonda, P.S., Bermejo, J.L., *et al.* (2013) Variants at the 9p21 Locus and Melanoma Risk. *BMC Cancer*, **13**, Article No. 325. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-325>
- [43] Lessard, L., Liu, M., Marzese, D.M., *et al.* (2015) The *CASC15* Long Intergenic Noncoding RNA Locus Is Involved in Melanoma Progression and Phenotype Switching. *Journal of Investigative Dermatology*, **135**, 2464-2474. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.200>
- [44] Yin, Y., Zhao, B., Li, D. and Yin, G. (2018) Long Non-Coding RNA *CASC15* Promotes Melanoma Progression by Epigenetically Regulating *PDCD4*. *Cell & Bioscience*, **8**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0240-4>
- [45] Yang, X., Xie, Z., Lei, X. and Gan, R. (2020) Long Non-Coding RNA *GAS5* in Human Cancer (Review). *Oncology Letters*, **20**, 2587-2594. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11809>
- [46] Chen, L., Yang, H., Xiao, Y., *et al.* (2016) Lentiviral-Mediated Overexpression of Long Non-Coding RNA *GAS5* Reduces Invasion by Mediating *MMP2* Expression and Activity in Human Melanoma Cells. *International Journal of Oncology*, **48**, 1509-1518. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3377>
- [47] Tang, L., Zhang, W., Su, B. and Yu, B. (2013) Long Noncoding RNA *HOTAIR* Is Associated with Motility, Invasion, and Metastatic Potential of Metastatic Melanoma. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 251098. <https://doi.org/10.1155/2013/251098>
- [48] Wang, J., Chen, J., Jing, G. and Dong, D. (2020) lncRNA *HOTAIR* Promotes Proliferation of Malignant Melanoma Cells through *NF-κB* Pathway. *Iranian Journal of Public Health*, **49**, 1931-1939. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i10.4696>
- [49] Cantile, M., Scognamiglio, G., Marra, L., *et al.* (2017) *HOTAIR* Role in Melanoma Progression and Its Identification in the Blood of Patients with Advanced Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **232**, 3422-3432. <https://doi.org/10.1002/jcp.25789>
- [50] Wu, C.-F., Tan, G.-H., Ma, C.-C. and Li, L. (2013) The Non-Coding RNA *Linc23* Drives the Malignant Property of Human Melanoma Cells. *Journal of Genetics and Genomics*, **40**, 179-188. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2013.03.001>
- [51] Ran, R., Jin, J.-W. and Zhang, W.-P. (2021) *MALAT-1* Expression Correlates with Prognosis in Non-Small-Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Disease Markers*, **2021**, Article ID: 5424623. <https://doi.org/10.1155/2021/5424623>
- [52] Wang, F., Ren, S., Chen, R., *et al.* (2014) Development and Prospective Multicenter Evaluation of the Long Noncoding RNA *MALAT-1* as a Diagnostic Urinary Biomarker for Prostate Cancer. *Oncotarget*, **5**, 11091-11102. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2691>
- [53] Ren, S., Wang, F., Shen, J., *et al.* (2013) Long Non-Coding RNA *Metastasis* Associated in Lung Adenocarcinoma Transcript 1 Derived miniRNA as a Novel Plasma-Based Biomarker for Diagnosing Prostate Cancer. *European Journal of Cancer*, **49**, 2949-2959. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.026>
- [54] Tian, Y., Zhang, X., Hao, Y., Fang, Z. and He, Y. (2014) Potential Roles of Abnormally Expressed Long Noncoding RNA *UCA1* and *Malat-1* in Metastasis of Melanoma. *Melanoma Research*, **24**, 335-341. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000080>
- [55] Leucci, E., Vendramin, R., Spinazzi, M., *et al.* (2016) Melanoma Addiction to the Long Non-Coding RNA *SAMMSON*. *Nature*, **531**, 518-522. <https://doi.org/10.1038/nature17161>
- [56] Goding, C.R. (2016) Targeting the lncRNA *SAMMSON* Reveals Metabolic Vulnerability in Melanoma. *Cancer Cell*, **29**, 619-621. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.04.010>
- [57] Han, S., Yan, Y., Ren, Y., *et al.* (2021) lncRNA *SAMMSON* Mediates Adaptive Resistance to *RAF* Inhibition in *BRAF*-Mutant Melanoma Cells. *Cancer Research*, **81**, 2918-2929. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3145>
- [58] Xing, X., Xu, T., Liu, B. and Guo, Q. (2022) lncRNA *SNHG5* Can Regulate the Proliferation and Migration of Diffuse Large B Cell Lymphoma Progression via Targeting miR-181-5p/*XIAP*. *Journal of Cancer*, **13**, 784-792. <https://doi.org/10.7150/jca.60521>
- [59] Xiao, J., Zhu, C., Ni, P., *et al.* (2021) Correlations of *SNHG5* Genetic Polymorphisms with Susceptibility and Prognosis

- sis to Gastric Cancer in a Chinese Population. *Genomics*, **113**, 1754-1760. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.04.025>
- [60] Yan, L., Wang, S., Li, Y., *et al.* (2022) Retraction: SNHG5 Promotes Proliferation and Induces Apoptosis in Melanoma by Sponging miR-155. *RSC Advances*, **12**, 25279. <https://doi.org/10.1039/D2RA90086F>
- [61] Liu, T., Shen, S.-K., Xiong, J.-G., *et al.* (2016) Clinical Significance of Long Noncoding RNA SPRY4-IT1 in Melanoma Patients. *FEBS Open Bio*, **6**, 147-154. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12030>
- [62] Khaitan, D., Dinger, M.E., Mazar, J., *et al.* (2011) The Melanoma-Upregulated Long Noncoding RNA *SPRY4-IT1* Modulates Apoptosis and Invasion. *Cancer Research*, **71**, 3852-3862. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-4460>
- [63] Pei, S., Chen, J., Lu, J., *et al.* (2020) The Long Noncoding RNA UCA1 Negatively Regulates Melanogenesis in Melanocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, **140**, 152-163. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.04.029>
- [64] Wei, Y., Sun, Q., Zhao, L., *et al.* (2016) LncRNA UCA1-miR-507-FOXM1 Axis Is Involved in Cell Proliferation, Invasion and G0/G1 Cell Cycle Arrest in Melanoma. *Medical Oncology*, **33**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1007/s12032-016-0804-2>
- [65] Munteanu, M.C., Sethuraman, S.N., Singh, M.P., *et al.* (2021) LncRNA FENDRR Expression Correlates with Tumor Immunogenicity. *Genes*, **12**, 897. <https://doi.org/10.3390/genes12060897>
- [66] Szafranski, P. and Stankiewicz, P. (2021) Long Non-Coding RNA *FENDRR*: Gene Structure, Expression, and Biological Relevance. *Genes*, **12**, Article No. 177. <https://doi.org/10.3390/genes12020177>
- [67] Chen, X.-E., Chen, P., Chen, S., *et al.* (2020) Long Non-Coding RNA *FENDRR* Inhibits Migration and Invasion of Cutaneous Malignant Melanoma Cells. *Bioscience Reports*, **40**, Article ID: BSR20191194. <https://doi.org/10.1042/BSR20191194>
- [68] Xu, W., Wang, B., Cai, Y., *et al.* (2021) The Therapeutic Value and Molecular Mechanisms of lncRNA *FENDRR* in Human Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, **27**, 4100-4106. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210820094702>
- [69] Guo, W., Xu, T., Lee, J.J., Murphy, G.F. and Lian, C.G. (2015) Epigenetic Markers in Melanoma. *Melanoma Management*, **2**, 367-382. <https://doi.org/10.2217/mmt.15.30>
- [70] Guo, J.-H., Yin, S.-S., Liu, H., Liu, F. and Gao, F.-H. (2021) Tumor Microenvironment Immune-Related lncRNA Signature for Patients with Melanoma. *Annals of Translational Medicine*, **9**, Article No. 857. <https://doi.org/10.21037/atm-21-1794>
- [71] Huang, J., Wang, J., He, H., *et al.* (2021) Close Interactions between lncRNAs, Lipid Metabolism and Ferroptosis in Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 4493-4513. <https://doi.org/10.7150/ijbs.66181>
- [72] Ji, K., Zhang, J., Fan, R., Yang, S. and Dong, C. (2018) Differential Expression of lncRNAs and Predicted Target Genes in Normal Mouse Melanocytes and B16 Cells. *Experimental Dermatology*, **27**, 1230-1236. <https://doi.org/10.1111/exd.13768>
- [73] Lobos-González, L., Silva, V., Araya, M., *et al.* (2016) Targeting Antisense Mitochondrial ncRNAs Inhibits Murine Melanoma Tumor Growth and Metastasis through Reduction in Survival and Invasion Factors. *Oncotarget*, **7**, 58331-58350. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11110>
- [74] Dashti, F., Mirazimi, S.M.A., Kazemioula, G., *et al.* (2023) Long Non-Coding RNAs and Melanoma: From Diagnosis to Therapy. *Pathology-Research and Practice*, **241**, Article ID: 154232. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154232>