

Lnc RNA GAS 5 在恶性肿瘤中的研究进展

王江峰 陈 晟 毛伟敏

摘 要 长链非编码 RNA GAS 5 (Lnc RNA GAS 5) 是一类非转录翻译蛋白的长片段 RNA, 片段大小一般 >200bt, 在许多恶性肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭和浸润中发挥着重要的作用。目前研究者们认为长链非编码 RNAs 不仅只有转录功能, 还能调控下游基因的表达或被上游基因调控表达, 从而发挥着癌基因或抑癌基因的作用。目前对 Lnc RNA GAS 5 的作用机制仍不十分清楚, 本文对 Lnc RNA GAS 5 在各种恶性肿瘤中的作用的最新研究进展进行综述, 明确其作用并总结可能的机制。

关键词 Lnc RNA GAS 5 恶性肿瘤 基因调控

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.008

长链非编码 RNA 是分子质量 >200bt 且不转录翻译成蛋白质的一类 RNA。这些长链非编码 RNA 起初认为他们只有简单的转录功能, 但最近许多研究显示长链非编码 RNA 在许多生物过程中发挥着重要的作用, 调控转录, 调控细胞生长和肿瘤基因等^[1,2]。特异性生长阻滞转录因子 5 (GAS 5) 首次发现其功能是在体外抑制鼠甲状腺恶性肿瘤细胞的凋亡, 其片段长度约为 650bt^[3]。Lnc RNA GAS 5 位于染色体 1q25 位点, 包含了 12 个外显子和 10 个 C/D snoRNA 内含子, 与淋巴瘤发生密切相关^[4]。本文对 Lnc RNA GAS 5 在恶性肿瘤中的作用的进行总结, 阐明其作用机制及机制。

一、Lnc RNA GAS 5 在消化系统肿瘤中的作用

肝癌是世界上预后较差的恶性肿瘤之一, 其发生率在所有肿瘤中位居第 5 位, 且在肿瘤相关死亡中排名位居第 3 位。引起肝癌的主要原因包括病毒感染、饮酒和吸烟等^[5]。尽管目前有一些肝癌的生物标志物可以检测肝癌的情况 (例如 AFP 水平等), 但仍缺乏一个能预测肝癌患者预后的生物标志物。Tu 等^[6]在 71 例肝癌患者组织中研究发现, Lnc RNA GAS 5 在肝癌中的表达较正常肝组织中显著降低 (Lnc RNA GAS 5 低表达 51 例, 高表达 20 例, $P < 0.05$); Lnc RNA GAS 5 的低表达和肝癌患者的肿瘤大小, 淋巴结转移和临床病理分期等相关; Lnc RNA GAS 5 低表达患者的预后和生存时间较高表达患者差。预测作用于 Lnc RNA GAS 5 靶点可能对肝癌的靶向治疗具

有一定的作用, 可作为今后的治疗手段。

胃癌在引起肿瘤死亡的恶性肿瘤中位居第 2 位, 是东亚、东欧和南美地区中最常见的消化系统恶性肿瘤^[7]。尽管早期胃癌可以通过手术治疗, 但是半数以上的术后患者死于肿瘤复发^[8]。因此, 寻找一个有效的治疗胃癌靶点非常重要。Sun 等^[9]在 89 例胃癌组织中研究发现: Lnc RNA GAS 5 在 89% (79/89) 的胃癌组织中低表达, 且在肿瘤样本中的表达较正常组织中表达的中位水平是 0.38, 这些数据预测 Lnc RNA GAS 5 可能跟胃癌形成的机制相关; Lnc RNA GAS 5 的低表达和胃癌的临床病理特征也密切相关, Lnc RNA GAS 5 在肿块较大, 浸润程度较深和淋巴转移的胃癌组织中均呈低表达; Lnc RNA GAS 5 低表达与患者的生存相关, 据相关统计数据发现, Lnc RNA GAS 5 高表达患者的 3 年生存率为 49.0%, 中位生存时间为 30 个月, 而 Lnc RNA GAS 5 低表达患者的 3 年生存率仅为 30.9%, 中位生存时间为 13 个月; Lnc RNA GAS 5 低表达水平是胃癌的独立危险因素, 因此推测其可能与胃癌的发病机制和预后相关。同时在 5 个胃癌细胞株 (SGC7901、BGC823、MGC803、MKN45、MKN28) 和一个正常胃黏膜上皮细胞株 GES-1 中研究 Lnc RNA GAS 5 的生物功能发现, Lnc RNA GAS 5 在 5 株胃癌细胞中均呈显著低表达, Lnc RNA GAS 5 通过调控 E2F1 和 p21 癌基因在体外抑制胃癌细胞的增殖并促进肿瘤细胞的凋亡。Lnc RNA GAS 5 为胃癌的治疗和检测提供了新的生物标志物。

二、Lnc RNA GAS 5 在泌尿系统肿瘤中的作用

膀胱癌在男性常见的恶性肿瘤中位居第 4 位, 在女性中位居第 10 位。膀胱癌主要病理类型为泌尿道上皮细胞癌, 是一类非侵袭性的乳头状癌, 容易复发

基金项目: 浙江省公益性行业科研专项基金资助项目 (201402003)

作者单位: 310022 杭州, 浙江省肿瘤医院

但很少进展^[10,11]。目前有效治疗膀胱癌的方法是内镜下切除,恶性程度高的膀胱癌需同时进行放射治疗。膀胱癌治疗的最新进展有限,且引起的病理机制仍未明确。Liu 等^[12]在 28 例小样本膀胱癌组织中研究发现:Lnc RNA GAS 5 在 82% (23/28) 的膀胱癌组织中低表达,同时在 6 个膀胱癌细胞株 (T24、DSH1、RT112、RT4、KU7 和 253J) 中也均呈显著低表达,体外膀胱癌细胞研究发现 Lnc RNA GAS 5 具有两种的生物功能:首先,Lnc RNA GAS 5 通过绑定糖皮质激素受体,与细胞争抢糖皮质激素受体,影响肿瘤细胞的生存。另外 Lnc RNA GAS 5 能结合 CDK6 基因,促进 CDK6 基因的表达,使细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期,抑制膀胱癌细胞的增殖。因此,GAS 5/CDK6 通路可能在膀胱癌的进展和预后中发挥着重要的作用。

肾细胞癌大约占成年人恶性肿瘤的 3%,90% 以上的肾恶性肿瘤是肾细胞癌。在泌尿系统肿瘤中仅次于前列腺癌和膀胱癌,但其病死率高超过 40%。透明细胞癌是肾细胞癌最常见的病理类型,约占 75%~80%。肾细胞癌的发生率和病死率每年都在提高,除了手术治疗,放射治疗和化疗仍然是目前治疗肾细胞癌的主要手段。在肾细胞癌中,至少 1/3 的患者被诊断为转移性肾细胞癌,20%~40% 的患者在术后进展为远处转移,术后的 5 年生存率远低于 20%。Qiao 等^[13]对肾细胞癌组织和正常组织中 Lnc RNA GAS 5 表达情况研究发现,Lnc RNA GAS 5 在 12 例小样本肾细胞癌组织中表达均有不同程度的降低,但与肾细胞癌临床病理特征无显著的相关性;同时选取了肾细胞癌细胞株 A498 和正常对照细胞株 HK-2 行体外实验发现:Lnc RNA GAS 5 在癌细胞株中也呈低表达;高表达的 Lnc RNA GAS 5 能抑制肾细胞癌细胞增殖,阻滞细胞周期于 G₁ 期并促进细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的侵袭和浸润。此研究发现将为临床提供新的治疗方式和作用靶点。

Pickard 等^[14]在体外研究 Lnc RNA GAS 5 对前列腺癌细胞株 (22Rv1 和 PC-3) 的作用发现:转染 Lnc RNA GAS 5 基因后,22Rv1 细胞株细胞凋亡明显且细胞生存率降低;反之敲除 Lnc RNA GAS 5 基因的 22Rv1 细胞株细胞凋亡减少。同样的作用也在 PC-3 细胞中发现。Lnc RNA GAS 5 可能参与前列腺癌生理机制的调控,但仅限于体外细胞株,有待于进一步研究发现。

三、Lnc RNA GAS 5 在妇科肿瘤中的作用

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,在所有女性肿

瘤中约占 29%,好发于 20~59 岁女性。手术和放化疗是乳腺癌常见的治疗方法,传统化疗在杀灭肿瘤细胞的同时也产生了巨大的毒性不良反应。目前靶向药物和内分泌治疗的确延长了乳腺癌患者的生存,但仍然缺少一种能预测和制定治疗策略的生物标志物。Pei 等^[15]研究发现,Lnc RNA GAS 5 在乳腺癌组织中呈低表达,mRNA 水平也证实 Notch-1 可能和 Lnc RNA GAS 5 在乳腺癌发生中共同参与发挥作用。在乳腺癌细胞体外实验中,Notch-1 通过反向调控 Lnc RNA GAS 5 基因的表达来抑制乳腺癌细胞的增殖。因此,Lnc RNA GAS 5 基因的高表达在一定程度上能抑制乳腺癌的进展,为乳腺癌的进一步治疗提供一个生物标志物。

卵巢癌在常见的女性恶性肿瘤中位居第 2 位,是世界上常见的肿瘤死亡原因之一^[16]。2011 年,发展中国家大约有 49000 例新发病例,约 27.5 万名女性死于卵巢癌。手术,放射治疗和化疗仍然是标准的治疗手段,但是每个患者的预后都不尽相同,因此很难去预测卵巢癌的预后。需要寻找一个新的有效的肿瘤标志物来预测卵巢癌的进展和预后,提高治疗效率。Cao 等^[17]研究 102 例卵巢癌组织和癌旁正常组织发现,Lnc RNA GAS 5 在卵巢癌组织中显著低表达 (Lnc RNA GAS 5 低表达的 58 例,高表达 44 例, $P < 0.05$);同时证实 Lnc RNA GAS 5 的低表达和 FIGO 分期,血管浸润和淋巴结转移等临床病理特征相关,与肿瘤大小,年龄,家族史和分化程度无关;FIGO 分期,血管浸润和淋巴结转移和卵巢癌患者的总生存相关,Lnc RNA GAS 5 的低表达,FIGO 分期,血管浸润和淋巴结转移是卵巢癌的独立危险因素;高表达 Lnc RNA GAS 5 的患者预后较低表达患者好,生存时间长。体外卵巢癌细胞研究发现,Lnc RNA GAS 5 在卵巢癌 Caski 细胞株中低表达,Lnc RNA GAS 5 高表达能在体外抑制卵巢癌细胞的增殖,侵袭和转移。Lnc RNA GAS 5 参与疾病的进展和预后,发挥着重要的作用。

子宫内膜癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,在美国位居女性肿瘤第 4。尽管非常高发,但是子宫内膜癌的分子机制仍不十分清楚。Guo 等^[18]研究发现,20 例小样本子宫内膜癌组织中 Lnc RNA GAS 5 的表达较正常组织显著降低 ($P < 0.05$),并选取了两株子宫内膜癌细胞,转染 Lnc RNA GAS 5 基因使其高表达后,子宫内膜癌细胞的凋亡率显著增加。在分子机制研究中发现,Lnc RNA GAS 5 通过正性调控 PTEN

基因和负性调控 miR - 103 的表达,抑制子宫内膜癌细胞的增殖和转移并促进细胞凋亡。因此,Lnc RNA GAS 5 可能是子宫内膜癌发病机制中的重要中介。调控 Lnc RNA GAS 5 的表达可能是治疗子宫内膜癌的新的潜在靶点。

四、Lnc RNA GAS 5 在其他恶性肿瘤中的作用

恶性胸膜间皮瘤是一种罕见的恶性肿瘤,主要来源于胸膜表皮浆膜细胞,长期接触石棉引起,即使联合化疗患者的中位生存时间也只有大约 12 个月^[19,20]。分子生物学研究发现一些重要的肿瘤基因表达和恶性胸膜间皮瘤的发生相关(例如肿瘤抑制基因 INK4 和 NF2 基因)。Arun 等研究发现,Lnc RNA GAS 5 在 22 种 MPM 细胞株中的表达水平较正常胸膜上皮细胞均呈低表达。沉默 Lnc RNA GAS 5 基因的 MPM 细胞中 GILZ 基因表达增加,促使肿瘤细胞的细胞周期缩短,细胞增殖加快;反之,转染 Lnc RNA GAS 5 基因的 MPM 细胞增殖抑制。为了验证体外试验,Arun 等收集了 116 例胸膜间皮瘤组织和 10 例正常对照组织,得出了相同的结论,Lnc RNA GAS 5 具有抑制胸膜间皮瘤细胞,阻滞其浸润和转移,在胸膜间皮瘤的生物学中发挥着重要的作用。

肺癌仍然是恶性肿瘤中病死率最高的肿瘤,占据所用恶性肿瘤的 15%,发生率也在逐年增加。肺癌的主要病理类型主要包括肺腺癌和鳞状细胞癌。我国主要以肺鳞癌为主,近几年肺腺癌的发生率在逐年提高。临床上肺腺癌的诊断往往比较晚期,患者错过了手术最佳治疗的时机。目前,在 EGFR 突变的晚期肺腺癌中,EGFR - TKIs 类药物的应用显著提高了患者的预后和生存,并作为一线治疗方案。Dong 等^[21]研究发现,在 99 例肺腺癌的组织中,Lnc RNA GAS 5 平均表达水平较正常组织显著下降($P < 0.05$),Lnc RNA GAS 5 的低表达和肺腺癌的肿瘤直径,分化程度和 TNM 分期等临床病理特征显著相关,与性别、年龄、吸烟史、淋巴转移和肿瘤指标无显著相关性;在细胞实验中发现,4 株肺腺癌细胞株(A549、H1299、H1975 和 HCC827 细胞株)中 Lnc RNA GAS 5 表达均下降;研究分子机制发现,Lnc RNA GAS 5 通过抑制 IGF - 1R 增加 EGFR - TKIs 类药物的敏感度,抑制肿瘤细胞增殖,促进凋亡,改善患者的预后。Lnc RNA GAS 5 能提高肺腺癌对 EGFR - TKIs 类药物的敏感度,减少耐药,将为肺腺癌患者治疗带来新的方案。

根据 2012 年 WHO 全球肿瘤数据库显示,结直肠癌在男性肿瘤中位居第 3 位,女性肿瘤位居第 2

位。超过一半以上的病例在发达国家。目前研究证实,饮食中的红肉和结直肠癌的发生有显著的相关性。Krell 等^[22]研究发现,Lnc RNA GAS 5 在结直肠癌组织和细胞均呈低表达,且 Lnc RNA GAS 5 的功能受 p53 基因的直接调控。分子机制研究也发现 Lnc RNA GAS 5 促进 DNA 破坏,抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭浸润。p53 突变型的结直肠癌较野生型的患者预后更差,表明 Lnc RNA GAS 5 发挥功能需要上游的抑癌基因 p53 的存在并激活。因此,在结直肠癌的治疗中,可以通过激活 p53 - GAS 5 通路抑制结直肠癌细胞,延长患者的生存。

五、展 望

长链非编码 RNA 在恶性肿瘤中的作用是目前研究的热点,部分研究已显示长链非编码 RNA 具有相应的癌基因或抑癌基因功能。根据上述综述研究发现 Lnc RNA GAS 5 在各种恶性肿瘤中均呈现低表达水平,猜测其可能在恶性肿瘤中发挥着抑癌基因的功能。Lnc RNA GAS 5 低表达患者的生存时间和预后均较高表达患者差。体外恶性肿瘤细胞实验同样发现,高表达 Lnc RNA GAS 5 的细胞株能抑制各种肿瘤细胞的增殖、侵袭和浸润,并促进肿瘤细胞凋亡。但目前研究发现 Lnc RNA GAS 5 的分子机制仍十分复杂,作用机制尚未完全统一,因此更近一步的研究和细胞机制的探索均需要研究人员的共同努力。相信未来 Lnc RNA GAS 5 能在预测和治疗各种恶性肿瘤中发挥重要的作用。

参考文献

- Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non - coding RNA in human carcinomas[J]. *Mol Cancer*,2011,10: 38
- Wang P, Ren Z, Sun P. Overexpression of the long non - coding RNA MEG3 impairs in vitro glioma cell proliferation[J]. *J Cell Biochem*,2012,113(6): 1868 - 1874
- Williams GT, Hughes JP, Stoneman V, *et al.* Isolation of genes controlling apoptosis through their effects on cell survival[J]. *Gene Ther Mol Biol*,2006,10(B): 255
- Nakamura Y, Takahashi N, Kakegawa E, *et al.* The GAS5 growth arrest - specific transcript 5) gene fuses to BCL6 as a result of t(1;3)(q25;q27) in a patient with B - cell lymphoma[J]. *Cancer Genet Cytogenet*,2008,182(2): 144 - 149
- El - Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. *Gastroenterol*,2007,132(7): 2557 - 2576
- Tu ZQ, Li RJ, Mei JZ, *et al.* Down - regulation of long non - coding RNA GAS5 is associated with the prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2014,7(7):4303 - 4309

(下转第 3 页)

疾病暴发流行的机会,将出现本土没有的蚊媒传染病。

3. 病原体与传播媒介耐药性的日益增强:令人非常担忧的是撒哈拉以南的非洲国家和印度。这些国家的特点是疟疾的高水平传播和普遍报告发生的杀虫剂耐药性,致使灭蚊工作严重受阻,从而引起疟疾、登革热、黄热病等疾病的暴发与流行。

三、展 望

控制蚊媒传染病是一项复杂而艰巨的系统工程,它不仅是卫生问题,还是严峻的社会安全问题。人类将如何应付蚊媒传染病的挑战,根据蚊媒传染病的流行趋势,依靠科技和教育,动员全社会参与,常备不懈,反复斗争才能收到预期效果。

1. 加强国际间的合作:在全球范围内时刻警惕新发蚊媒传染病的暴发流行,强调国际间通力合作,沉着面对病原体对人类的新挑战。

2. 建立全国预警和疫情警报以及反应网络:(1)预测与暴发风险增加有关的气候条件:通过遥感卫星图像和天气/气候预报数据来建立蚊媒传染病的预测模型和早期预警系统,用于发现暴发初期阶段的动物病例,使有关部门能够实施有关措施来预防和避免

即将发生的流行病。(2)建立动物卫生监测系统十分重要:因为蚊媒传染病在动物中的暴发先于人间病例的出现,它可为兽医和人类公共卫生当局提供早期预警。对于实施有效和及时的控制措施来说,具有不可或缺的作用。(3)实施持续动物疫苗接种方案:控制蚊媒传染病在动物中的传播。(4)限制或禁止牲畜移动:对于减缓病毒从感染区向未感染区传播的速度可能是有效的。

3. 应对故意使用生物制剂:2001 年美国遭受的炭疽芽孢邮件事件使我们清楚的认识到,恐怖组织已经向新型恐怖活动发展。针对生物恐怖袭击的潜在危机,应当未雨绸缪,采取积极有效的预防措施:加强生物恐怖情报信息资料的收集;加强反生物恐怖专业组织机构及队伍建设;建立预警防御系统,完善急救系统;加强安全防范,制定反生物恐怖预案;加强防范生物恐怖袭击的科研与开发。

4. 开发新的具有创新性的媒介控制工具:研制新型替代性杀虫剂是首要重点,研制可用于蚊帐的减毒增效新型杀虫剂。

(收稿日期:2016-05-12)

(修回日期:2016-05-15)

(上接第 29 页)

- 7 Herszenyi L, Tulassay Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2010, 14(4):249-258
- 8 Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2009, 71(2):127-164
- 9 Sun M, Jin FY, Xia R, et al. Decreased expression of long noncoding RNA GAS-5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2014, 14:319
- 10 Bo J, Yang G, Huo K, et al. microRNA-203 suppresses bladder cancer development by repressing bcl-2 expression[J]. FEBS J, 2011, 278(5):786-792
- 11 Seiler R, von Gunten M, Thalmann GN, et al. Pelvic lymph nodes: distribution and nodal tumour burden of urothelial bladder cancer[J]. J Clin Pathol, 2010, 63(6):504-507
- 12 Liu Z, Wang W, Jiang J, et al. Downregulation of GAS5 promotes bladder cancer cell proliferation, partly by regulating CDK6 [J]. PLoS One, 2013, 8(9):e73991
- 13 Qiao HP, Gao WS, Huo JX, et al. Long non-coding RNA GAS5 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(2):1077-1082
- 14 Pickard MR, Mourtada-Maarabouni M, Williams GT. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(10):1613-1623
- 15 Pei J, Wang B. Notch-1 promotes breast cancer cells proliferation by regulating LncRNA GAS5 [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8):

14464-14471

- 16 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30
- 17 Cao S, Liu W, Li F, et al. Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10):6776-6783
- 18 Guo C, Song WQ, Sun P, et al. LncRNA-GAS5 induces PTEN expression through inhibiting miR-103 in endometrial cancer cells[J]. J Biomed Sci, 2015, 22:100
- 19 Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, et al. Malignant pleural mesothelioma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(12):2081-2090
- 20 Stahel RA, Weder W, Felip E, et al. Malignant pleural mesothelioma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2009, 20(Suppl 4):73-75
- 21 Dong S, Qu X, Li W, et al. The long non-coding RNA, GAS5, enhances gefitinib-induced cell death in innate EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant lung adenocarcinoma cells with wide-type EGFR via downregulation of the IGF-1R expression[J]. J Hematol Oncol, 2015, 8:43
- 22 Krell J, Frampton AE, Mirnezami R, et al. Growth arrest-specific transcript 5 associated snoRNA levels are related to p53 expression and DNA damage in colorectal cancer [J]. PLoS One, 2014, 9(6):e98561

(收稿日期:2016-01-22)

(修回日期:2016-02-21)