

lncRNA 的作用及其在宫颈癌中的研究进展

赵世豪 雷侠* 刘花林 王清清 薛宇佳

延安大学附属医院, 陕西延安, 716000;

摘要: lncRNA (长链非编码 RNA) 是指长度超过 200 个核苷酸的 RNA 分子, 虽然不参与蛋白质的编码, 但它与 DNA、蛋白质相互作用, 参与细胞分化、基因表达调控、个体发育及疾病发生等过程。目前, 许多研究都证明了 lncRNA 在众多疾病中的重要性; lncRNA 在癌症中的作用及机制也逐渐被发掘, 包括它的促癌或抑癌作用。lncRNA 与宫颈癌的发生、发展及预后相关, 故其有参与宫颈癌诊断治疗以及预测转归的潜能。本文旨在综述 lncRNA 相关功能及其在宫颈癌中的临床应用价值。

关键词: lncRNA; 宫颈癌; 诊断; 治疗

DOI:10.69979/3029-2808.24.5.050

宫颈癌 (cervical cancer, CC) 是全球女性第四大常见癌症, 严重威胁女性生命健康。2022 年全球约有 66.1 万新发病例和 34.8 万死亡病例, 我国新发病例为 15.07 万例 (占全球 1/5), 死亡病例达 5.57 万例 (占全球 1/7)^[1]。随着对宫颈癌的深入研究, 发现多种分子参与宫颈癌的发生发展, 例如糖蛋白、蛋白质、核酸 (包括信使 RNA、环状 RNA 及长链非编码 RNA 等)。lncRNA 在剂量补偿效应、表观遗传调控、细胞周期调控和细胞分化调控等众多生命活动中发挥重要作用^[2], 可能为宫颈癌的诊断和治疗提供新的重要靶点。

1 lncRNA

1.1 lncRNA 的分子结构

lncRNA 量占全部 ncRNA 的 80%-90%, 是一类转录长度超过 200nt 的非编码序列, 因其缺少有效开放阅读框而很少编码或不能编码蛋白质。lncRNA 具有三级结构: 一级结构即其核苷酸序列, 不同的 lncRNA 具有独特的核苷酸序列, 这决定了它们的特异性功能。二级结构包含茎环结构及发夹结构。茎环结构在 lncRNA 的功能中起着重要作用, 例如可以结合特定的蛋白质或其他分子, 参与基因调控。发夹结构类似于茎环结构, 发夹结构可以影响 lncRNA 的稳定性和与其他分子的相互作用。lncRNA 的三级结构通常是由二级结构进一步折叠和相互作用形成。三级结构决定了 lncRNA 与其他生物分子的特异性结合能力。总的来说, lncRNA 的结构具有多样性和复杂性, 其结构特点与其功能密切相关。通过形成特定的结构, lncRNA 能够与蛋白质、DNA 和其他 RNA

分子相互作用, 在基因表达调控、染色质修饰、细胞分化等生物学过程中发挥重要作用。

1.2 lncRNA 的作用

肿瘤的发生发展受到多因素调控及多阶段的影响, 在分子层面上具体表现为: 抑癌基因受损及活性降低或促癌基因的过度激活, 从而导致肿瘤的生长、迁移及侵袭^[3]。随着对长链非编码 RNA (lncRNA) 研究的深入, 发现其在恶性肿瘤中具有双向调控作用。目前相关研究发现不同亚细胞定位的 lncRNA 可作为竞争性内源 RNA, 从而与 mRNA 的靶 miRNA 相结合, 或直接锚定蛋白、参与短肽编码过程影响各类生物学功能^[4]。这些证明了 lncRNA 可以调节细胞周期、凋亡、增殖、迁移和侵袭过程, 从而影响肿瘤的转移和扩散。

2 lncRNA 与宫颈癌

宫颈癌的发生发展是个漫长且复杂的过程, 起初从伴或不伴宫颈 HPV 病毒感染开始, 逐渐发展为宫颈上皮内瘤变, 迁延不愈者可发展为原位癌, 甚至浸润癌, 此过程涉及多种编码和非编码基因的异常表达及调控。研究表明多种 lncRNA 参与宫颈癌发生发展。例如, lncRNA MNX1-AS1 通过 MAPK 通路促进宫颈癌细胞增殖并抑制其凋亡, 且 ERK 或 JNK 的磷酸化失活会使 MNX1-AS1 对细胞增殖和凋亡的影响减弱^[5]。lncRNA EBIC 表达的上调可以通过与 EZH2 结合并抑制 E-cadherin (E-钙粘蛋白) 表达来促进宫颈癌细胞的转移^[6]。lncRNA 不仅可以通过自身的调控影响宫颈癌的发展, 还可以通过影响下游小分子 RNA (miRNA) 产生相似的作用效果并影响下游 mRNA

的表达^[7]。

2.1 lncRNA 在宫颈癌中的诊断价值

宫颈癌与 HPV 感染密切相关, HPV 是人类肿瘤发病中可以完全确认的致癌病毒之一。HPV 感染后机体未能自我清除病毒,造成 HPV 持续感染可能会发展为宫颈癌,因此 HPV 病毒感染的早发现、早治疗对降低宫颈癌的发病率至关重要, HPV 病毒检测、液基细胞学检测、阴道镜检查 and 宫颈组织活检是宫颈癌筛查中最主要的部分。徐^[8]等人在一项临床研究发现: TCT 和 HPV E6/E7 mRNA 检测联合使用对宫颈上皮内瘤变 (CIN) 和宫颈浸润癌 (ICC) 的诊断非常重要, 联合检测具有更高的特异度和诊断准确度, 为患者接受早期治疗和获得更好的预后提供帮助。但是宫颈癌发病率仍逐年上升, 亟待研究和寻找早期诊断宫颈癌的生物标志物, 通过更快速、更准确的方式改善现状, 为医务工作者提供新诊断思路。张^[9]等人对宫颈癌患者和健康人群患者血清中的 lncRNA HAND2-AS1 表达水平进行对比研究, 结果发现 HAND2-AS1 在宫颈癌患者血清中表达水平更低, 并与肿瘤长径、淋巴结转移及浸润深度呈正相关, 且 HAND2-AS1、CA125、SCC 联合诊断时效益更高。李^[10]等人发现宫颈癌血清中 lncRNA CCAT2、miR-944 表达水平较高级别病变组及正常组显著升高, 两者在联合诊断时具有更重要的价值。lncRNA 如果能够成为筛查宫颈早期病变及宫颈癌的潜在生物标志物, 将对提高早期宫颈癌检查的准确性提供参考意义, 也能为宫颈癌患者提供更多的诊断和治疗机会。

2.2 lncRNA 在宫颈癌中的治疗价值

lncRNA 靶向位点及互相作用的不断研究, 使其在宫颈癌患者治疗及预测预后具有一定的优势。林^[11]等人对收集的宫颈癌组织中 lncRNA CRNDE 表达水平进行分析, 结果表明癌组织中 lncRNA CRNDE 的表达水平较癌旁组织显著升高, 并且其表达水平与宫颈癌恶性程度显著相关。过表达的 lncRNA CRNDE 可促进细胞周期蛋白 B1 表达或激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路, 导致细胞周期失调并驱动癌细胞增殖、分化^[12]。目前手术及放疗是宫颈癌治疗的主要手段, 放疗作为治疗宫颈癌的重要一环在临床上取得显著的效果, 但部分患者在治疗过程中

出现了放疗耐受, 这就可能影响放疗的效果及病情的控制。研究发现, DNA 损伤修复可导致宫颈癌放疗敏感性降低, lncRNA 可影响宫颈癌放疗耐受程度。蒋^[13]初步验证了在接受放疗的宫颈癌细胞及放疗抵抗患者的宫颈癌组织中 lncRNA NFATC3 是显著高表达的, 并且沉默 lncRNA NFATC3 可抑制接受放疗后的宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭, 促进其凋亡。使用细胞免疫荧光方法检测 DNA 双链断裂损伤过程中发挥重要作用的 53BP1 蛋白的损伤焦点增多, 使得细胞的放疗敏感性也提高。叶^[14]通过实验得出 CTD2292M14.1 在宫颈癌放疗抵抗患者中高表达, 从而提升照射后 HeLa 细胞的增殖、迁移、侵袭能力并加快细胞周期。这些提示预后的 lncRNA 可为广大临床工作者提供一些帮助, 同时也为增强患者放疗敏感性提供了理论基础。

3 讨论

癌症对于普遍大众还是一种谈之色变的疾病; 由于癌症对患者所带来的痛苦极大, 所以早发现、早诊断、早治疗的原则显得愈来愈重要。随着高通量测序技术的发展, 科学家能够更准确地检测和定量 lncRNA, 对 lncRNA 的研究热潮也越来越高涨。lncRNA 可以通过影响肿瘤增殖和转移、耐药、上皮间充质转化等方面来发挥抑癌和促癌的双重作用。对于发病率居高不下且有发病年轻化趋势的宫颈癌来说, lncRNA 的发现对于宫颈癌的早期诊断、治疗及预后提供了一个新的方向。对 lncRNA 在宫颈癌及其他癌症中研究不断深入, 了解其作用机制, 并努力将其实现与基因诊断与临床治疗中相结合。

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024; 74(3): 229-263.
- [2] 夏天, 肖丙秀, 郭俊明. 长链非编码 RNA 的作用机制及其研究方法[J]. 遗传, 2013, 35(03): 269-280.
- [3] Herman AB, Tsitsipatis D, Gorospe M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenom

- ic regulation. *Mol Cell*. 2022 Jun 16;82(12):2252-2266. doi: 10.1016/j.molcel.2022.05.027. PMID: 35714586
- [4]刘孟涛,荣冬芸,牛玉林.长链非编码 RNA 参与前列腺癌相关信号通路调控介导肿瘤发生进展的研究进展[J].安徽医药,2024,28(07):1296-1301.
- [5]Liu X, Yang Q, Yan J, Zhang X, Zheng M. LncRNA MNX1-AS1 promotes the progression of cervical cancer through activating MAPK pathway. *J Cell Biochem*. 2019;120(3):4268-4277. doi:10.1002/jcb.27712
- [6]Sun NX, Ye C, Zhao Q, et al. Long noncoding RNA-EBIC promotes tumor cell invasion by binding to EZH2 and repressing E-cadherin in cervical cancer. *PLoS One*. 2014;9(7):e100340. Published 2014 Jul 9. doi:10.1371/journal.pone.0100340
- [7]Heidari-Ezzati S, Moeinian P, Ahmadian-Nejad B, et al. The role of long non-coding RNAs and circular RNAs in cervical cancer: modulating miRNA function. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1308730. Published 2024 Feb 16. doi:10.3389/fcell.2024.1308730
- [8]徐建勤,袁军,周炜根.薄层液基细胞学检测联合人乳头瘤病毒 E6/E7 mRNA 检测在宫颈上皮内瘤样病变和宫颈浸润癌筛查中的应用价值[J].中国妇幼保健,2024,39(14):2603-2606. DOI:10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2024.14.014.
- [9]张晓科,褚艳荣,崔发财.LncRNA HAND2-AS1 在宫颈癌患者血清中的表达及临床意义[J].现代医药卫生,2024,40(09):1521-1526.
- [10]李冰熠,黄好亮.宫颈癌患者血清 lncRNA CCAT2,miR-944 的表达及其临床意义[J].临床医学工程,2024,31(04):443-444.
- [11]林丽慧,闫志强,任青,等.LncRNA CRNDE,miR-4262,ZEB1 在宫颈癌中的表达及与临床病理特征和预后的关系[J].中国性科学,2024,33(04):79-84.
- [12]Bai X, Wang W, Zhao P, et al. LncRNA CRNDE acts as an oncogene in cervical cancer through sponging miR-183 to regulate CCNB1 expression. *Carcinogenesis*. 2020;41(1):111-121. doi:10.1093/carcin/bgz166
- [13]蒋笑莹.沉默 LncRNA-NFATC3 增强宫颈癌 HeLa 细胞放疗敏感性的研究[D].[硕士学位论文]南昌大学,2023.
- [14]叶文婧.LncRNA 调节宫颈癌放疗敏感性的相关机制研究[D].[硕士学位论文]电子科技大学,2022.
- 延安大学附属医院科技计划项目基金(2022SLSFGG-035)