

长链非编码RNA在调控EMT及肿瘤 侵袭转移中的作用

吴漫¹ 刘亚萍^{2*}

(¹内蒙古大学生命科学学院, 内蒙古自治区细胞分子调控重点实验室, 呼和浩特 010070;

²内蒙古医科大学附属医院妇产科, 呼和浩特 010050)

摘要 上皮-间充质转化(EMT)是指在某些因素的作用下, 上皮细胞失去极性, 细胞紧密连接性丧失, 转变成具有迁移能力的间充质细胞的生物学过程。EMT在肿瘤的侵袭转移过程中发挥着重要的作用。长链非编码RNA(lncRNA)在许多癌症中异常表达, 在肿瘤的发生发展中发挥了重要的作用, lncRNA亦参与肿瘤侵袭转移, 近年来越来越多的研究发现, lncRNA参与调控EMT进程, 进而影响肿瘤的侵袭转移, 逐渐成为临床肿瘤诊断及治疗的潜在靶点。该文将对lncRNA在调控EMT及肿瘤侵袭转移中的作用机制及相关临床治疗研究进行综述。

关键词 长链非编码RNA; EMT; 肿瘤侵袭; 肿瘤转移

The Role of Long Non-Coding RNA in Regulating EMT and Tumor Invasion and Metastasis

WU Man¹, LIU Yaping^{2*}

(¹Inner Mongolia Key Laboratory for Molecular Regulation of the Cell, College of Life Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010070, China; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

Abstract EMT (epithelial-mesenchymal transition) is a biological process in which epithelial cells lose their polarity and tight cell connectivity under the action of certain factors and transform into migrating mesenchymal cells. EMT plays an important role in the invasion and metastasis of tumors. lncRNA (long non-coding RNA) is abnormally expressed in many cancers and plays an important role in the occurrence and development of tumors. lncRNA is also involved in tumor invasion and metastasis. In recent years, more and more studies have found that lncRNA participates in the regulation of EMT process, and then affects tumor invasion and metastasis, which has gradually become a potential target for clinical tumor diagnosis and treatment. This article will review the mechanism and clinical treatment of lncRNA in regulating EMT and tumor invasion and metastasis.

Keywords long non-coding RNA; EMT; tumor invasion; tumor metastasis

肿瘤的侵袭转移是恶性肿瘤的一个基本生物学特征, 肿瘤转移是一个复杂的过程, 受到多种因素的影响, 大多癌症患者的死亡是由恶性肿瘤转移造成的, 肿瘤转移已成为许多肿瘤的致死因素。上皮-

间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是恶性肿瘤迁移的一个重要途径, lncRNA是一类长度大于200个核苷酸的非编码RNA, 是肿瘤转移过程的一个重要调控因子。前人对于lncRNA的研究取

收稿日期: 2022-11-24 接受日期: 2023-02-06

内蒙古自治区高等学校科学研究项目(批准号: NJZY23134)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0471-3451427, E-mail: wuyun19820221@163.com

Received: November 24, 2022

Accepted: February 6, 2023

This work was supported by the Scientific Research Project of Higher Education in Inner Mongolia Autonomous Region (Grant No.NJZY23134)

*Corresponding author. Tel: +86-471-3451427, E-mail: wuyun19820221@163.com

得了一定的进展, lncRNA在肿瘤发生发展过程中的调控机制逐渐成为肿瘤领域的研究热点。本文将对 lncRNA调控恶性肿瘤EMT进程的作用机制作一综述, 以期对癌症治疗提供新的思路。

1 lncRNA与EMT

长链非编码RNA(lncRNA)代表了一类大于200个核苷酸的非蛋白编码转录本。许多lncRNA在多种癌症中异常表达, 它们在调控基因表达中发挥重要作用。在人类肿瘤中, lncRNA被认为是多种肿瘤生物学过程(包括肿瘤细胞增殖、运动、侵袭和转移)的调节因子, 是癌症治疗中潜在的新型生物标志物^[1]。lncRNA通过与RNA、蛋白质等大分子的相互作用来发挥作用, 且lncRNA在表观遗传、转录、转录后、翻译和翻译后水平的基因表达调节中发挥了关键作用。有研究发现, lncRNA通过多种机制参与肿瘤的发生发展过程, 比如, lncRNA通过与miRNA的相互竞争调控靶基因的表达, 进而促进癌细胞的增殖^[2]。另外, lncRNA还可以作为信号分子激活某些信号通路, 导致信号通路中的相关蛋白表达上调^[3]。

EMT是导致癌症转移的关键机制之一。当肿瘤细胞发生EMT时, 肿瘤细胞黏附力减弱, 有利于肿瘤细胞向远处转移, 从而导致癌症患者预后不良。简单来说, EMT就是上皮细胞转换为间充质细胞状态的生理过程。在该过程中, 上皮标记物如E-钙黏蛋白的表达水平下降, 而间充质标记物如N-钙黏蛋白、波形蛋白、纤连蛋白则被激活。EMT转录因子(比如Snail、Twist1、Slug、SIP1、ZEB1等)参与EMT的发生过程, 目前已有大量研究涉及对EMT标志蛋白及转录因子的调控, EMT标志物的表达为EMT的机制研究提供了更多的途径, 同时, 还有一些信号通路(比如HIF-1 α 、TGF- β 、Notch、Wnt/ β -catenin等)可诱导EMT的发生, 这些信号通路可以通过影响某些信号分子的表达, 也可以通过调控EMT转录因子或标记物的表达来诱导EMT^[4]。此外, EMT还与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中的免疫抑制有关, TME中存在的一些免疫抑制细胞[TAMs(tumor-associated macrophages)、MDSCs(myeloid derived suppressor cells)、CAFs(cancer associated fibroblasts)、TANs(tumor associated neutrophils)、调节性T细胞等])可导致肿瘤发生免疫抑制, 诱导肿瘤细胞的EMT^[5]。近些年来,

lncRNA参与调控EMT进程成为了一个研究热点, 为癌症的诊断与治疗提供了一个方向。

2 lncRNA在调控EMT以及肿瘤侵袭转移中的作用

2.1 lncRNA对EMT相关标志物的表达调控

EMT发生的一大重要分子特征是上皮细胞失去特性, 转变成间充质细胞, 获得侵袭和转移的能力, 在该过程中, 伴随着黏附连接蛋白的溶解和紧密连接的破坏, 即E-钙黏蛋白表达量减少, 从而导致上皮细胞的解离, 同时诱导间充质标志蛋白的表达, 即N-钙黏蛋白、波形蛋白、纤连蛋白表达的增强, E-钙黏蛋白表达的下调使细胞获得了转移到细胞外基质中的能力。E-钙黏蛋白是一种细胞黏附性分子, 在细胞中的主要作用是形成维持细胞-细胞相互作用的结构, 确保细胞-细胞紧密接触, 因此, E-钙黏蛋白表达的缺失是EMT的重要标志^[6-7]。lncRNA在大多数癌症(比如胃癌、结直肠癌、卵巢癌、肺癌、膀胱癌等)中异常表达, 研究发现, lncRNA过表达抑制了E-钙黏蛋白表达, 但促进了N-钙黏蛋白、波形蛋白的表达, 从而促进EMT进展, 导致癌细胞侵袭转移能力增强^[8-12]。

EMT转录因子包括Snail家族蛋白(Snail、Slug、Smuc)、ZEB家族(ZEB1和ZEB2)以及碱性的螺旋-环-螺旋因子(E12/E47和Twist), 它们参与诱导EMT发展。这些因子在癌细胞中异常表达会诱导EMT发生, 并促进癌细胞的侵袭转移。Snail和ZEB1/2可以通过直接结合E-钙黏蛋白的启动子区域来抑制E-钙黏蛋白的表达^[13]。lncRNA可以通过与不同种类的生物大分子例如DNA、RNA和蛋白质发生相互作用, 从而在肿瘤的发生发展中行使其功能。已有大量研究报道, lncRNA可调节EMT转录因子的表达, LINC01094的下调降低了体外Snail家族蛋白的表达水平, 这表明LINC01094与EMT通路有很强的相关性。此外, 从LINC01094相关的竞争性内源RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)网络中, 研究者发现EMT相关基因Snail2和VCAN的表达水平在ceRNA网络中高度连接, VCAN是另一个与EMT相关的基因, VCAN的上调激活了TGF- β /cPML信号通路从而促进了白血病细胞的侵袭^[14]。在人结直肠癌细胞中, SNHG6上调导致E-钙黏蛋白表达量增加, 但使ZEB1、N-钙黏蛋白、

Vimentin、Slug和Snail的表达量降低,由于miR-101-3p含有与ZEB1的结合位点,因此SNHG6通过miR-101-3p调控ZEB1的表达进而诱导EMT,从而促进结直肠癌细胞的侵袭转移^[15]。YUAN等^[16]研究发现, lnc-UCID通过与*Snail* mRNA相互作用来防止miRNA介导的靶mRNA降解,增强了*Snail* mRNA的稳定性,从而促进EMT过程,加速肝癌细胞的转移, lnc-UCID对*Snail*转录没有影响,但可以通过维持*Snail* mRNA稳定性,在转录后水平改变*Snail*的丰度。以往研究证明,转化生长因子TGF- β 1通过诱导EMT促进肿瘤细胞的侵袭转移,后来研究者探索TGF- β 1诱导EMT的机制,他们发现EMT发生过程中EMT标记物及转录调控因子*Snail*、*Slug*的表达被激活,而且TGF- β 1可诱导EMT标记物表达,促进肺癌细胞的侵袭^[17]。目前,人们研究了多种lncRNA参与TGF- β 1诱导EMT的过程,在机制上,同样地, lncRNA MALAT1通过显著诱导*ZEB1*的表达参与了TGF- β 1介导的EMT,为疾病的诊断与治疗提供了新的方法^[18]。

2.2 lncRNA与miRNA内源性竞争诱导EMT进程

lncRNA与miRNA具有类似的结构,并且二者在癌症中的作用被广泛研究, lncRNA被证实可以作为一种ceRNA与miRNA相互作用,调控靶基因的表达,许多研究表明, lncRNA与miRNA的表达呈负相关, miRNA可能通过负向调控lncRNA的表达,进而发挥一系列的生物学作用。miRNA能与受其调控的靶mRNA的3'非编码区(3'UTR)互补结合,并通过RNA诱导沉默复合物(RNA-included silencing complex, RISC),降解靶基因mRNA或抑制mRNA的翻译^[19]。LUO等^[20]研究发现,在早期膀胱癌患者中, lncRNA CASC11表达上调,而miRNA-150表达下调。lncRNA CASC11可能通过抑制miRNA-150的表达来促进膀胱癌细胞增殖。lncRNA竞争性结合miRNA,作为一种“分子海绵”,抑制miRNA的表达,从而对特定肿瘤产生影响。ZHAO等^[21]研究发现, lncRNA MSC-AS1与miR-425-5p的3'UTR区互补结合, MSC-AS1通过海绵化miR-425-5p来抑制卵巢癌的进展。

近年来,许多研究发现lncRNA与miRNA的相互调控参与诱导EMT过程,前面我们介绍了lncRNA通过不同分子机制诱导EMT相关标志物的表达,促进癌细胞侵袭转移,目前研究证实miRNA可直接调控EMT转录因子的表达,多种lncRNA可以作为“分

子海绵”吸附miRNA进而调控靶基因的表达,促进EMT进展。LIU等^[22]研究发现, lncRNA XIST在体外促进肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并作为miR-200b-3p的分子海绵,通过与miR-200b-3p相互作用调控*ZEB1/2*的表达,影响EMT过程。ZU等^[23]研究发现, miR-655是一种靶向*ZEB1*并抑制EMT进展的miRNA, lncRNA VIM-AS1作为ceRNA竞争性结合miR-655,从而挽救*ZEB1*的表达,促进膀胱癌细胞的EMT进展和转移。JIANG等^[24]研究发现, lncRNA OIP5-AS1在卵巢癌组织中表达上调, OIP5-AS1可能通过海绵化miR-34a来上调*Snail*在卵巢癌中的表达,从而促进卵巢癌细胞的侵袭和迁移。lncRNA-miRNA轴在癌症进展中具有至关重要的作用,在肿瘤的靶向治疗中有很大的潜力^[25]。

2.3 lncRNA调控EMT的信号通路

调控EMT进程的信号通路有缺氧、TGF- β 、Notch、Wnt等, TGF- β 通路在EMT诱导中首次被描述,并且对于EMT进展的研究仍然是一个热点内容, TGF- β 受体可以激活多种细胞内通路,如Smad通路,其他通路如Rho-GTPase和MAPK也可以被TGF- β 受体激活,一些缺氧因子激活的信号通路也可诱导EMT发生,这些外部信号通路通过激活内部信号分子(Smad、HIF-1 α 、MAPK、NF- κ B、 β -catenin等)的表达,诱导EMT标记物、转录因子的表达,从而促进EMT进展^[26-27]。lncRNA作为一个靶点在癌症治疗中被广泛研究,同时一些与肿瘤相关的信号通路在癌细胞的增殖、侵袭、迁移及EMT过程发挥了关键的作用,因此, lncRNA通过激活EMT相关信号通路,促进肿瘤细胞侵袭转移。TGF- β 1/Smad信号转导对于不同来源的肿瘤细胞的作用具有双重性,既具有肿瘤抑制效应又具有促肿瘤效应,这种作用取决于细胞环境和肿瘤分期。CHEN等^[28]研究发现,在TGF- β 诱导的肝癌细胞系中存在上皮细胞向间充质细胞样外观的转变, linc00261通过抑制TGF- β 1/Smad3信号转导抑制了肝癌细胞的EMT进展,并改变了其干细胞样性状,具体机制是linc00261通过泛素-蛋白酶体途径促进Smad3、p-Smad3的降解,阻断了TGF- β 1通路,从而抑制了EMT进展。lncRNA DDX11-AS1作为ceRNA,通过海绵化miR-30d-5p上调*SNAI1*和*ZEB2*的表达。*Snail1*和*ZEB2*作为E-钙黏蛋白的调控因子,能够与E-钙黏蛋白启动子区域结合而抑制其表达。肿瘤细胞表面的E-钙黏蛋白的缺

失, 不仅使其丧失了细胞之间的黏附性, 而且使细胞膜上的 β -catenin被释放进入细胞质, 促进了 β -catenin核易位, 激活了Wnt/ β -catenin信号通路^[29]。近年来研究表明, lncRNA通过激活多种信号通路(例如Notch信号通路、Wnt/ β -catenin信号通路、Hedgehog信号通路、HIF-1 α 信号通路和PI3K/Akt信号通路)调控三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)的EMT过程^[30]。ZEB1和ZEB2是调节恶性肿瘤EMT过程的关键转录因子, 通常位于EMT相关信号通路的下游, ZHANG等^[31]研究发现, lncRNA ZEB2-AS1通过PI3K/Akt/GSK3 β /ZEB2信号通路正向调节ZEB2表达并激活EMT, 从而促进乳腺癌细胞的转移。总而言之, lncRNA通过激活某些信号通路影响EMT转录因子的表达进而促进EMT发展, 在肿瘤的侵袭转移过程中发挥着重要的作用, 其可能成为癌症的一个潜在治疗靶点。

2.4 lncRNA影响肿瘤微环境调控EMT进程

目前, 越来越多的研究集中在lncRNA与TME之间的联系上, 但lncRNA在TME中的具体作用机制仍在不断的探索中。TME是肿瘤发生侵袭转移的主要部位及物质基础, 缺氧是TME的一大重要特征, 由于氧气供应不足, 肿瘤细胞主要进行厌氧糖酵解, 导致乳酸积累, TME中的pH值降低。在缺氧、酸性微环境中, 肿瘤细胞及外周组织细胞发生凋亡, 释放细胞碎片和趋化因子, TME中还存在一些免疫抑制细胞, 如免疫抑制T细胞(Tregs)、TAMs、CAFs等, 导致肿瘤细胞发生免疫耐受、免疫逃避反应, 进而触发炎症反应^[32]。EMT转录因子, 如Snail、ZEB1和Twist1, 激活免疫抑制细胞, 或通过产生趋化因子促进免疫抑制检查点分子的表达, 导致肿瘤免疫抑制微环境的形成。反过来, 免疫抑制因子可以诱导肿瘤细胞发生EMT, EMT和免疫抑制因子的相互调控为癌症免疫治疗方法带来了新的挑战^[33]。

lncRNA与TME之间的相互作用可以共同促进EMT进展。在TME中, CAFs等基质细胞对癌症的发展和进展至关重要。MALAT1在CAF02成纤维细胞中的过表达可诱导卵巢癌细胞的侵袭, 而CAFs作为影响肿瘤行为的基质成分在TME中发挥着重要的作用, 因此TME中的CAFs可能成为癌细胞侵袭的一个重要因素。另外, lncRNA可以通过靶向癌细胞中的一些趋化因子, 促进肿瘤转移, lncRNA MALAT1过表达通过上调TME中的IL-1 β 、Cox2和PGE2, 以

及下调TNF- α 和IL-6, 引发炎症反应, 从而促进上皮性卵巢癌的进展^[34]。WANG等^[35]发现, LNRRIL6与TME中的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)启动子结合, 从而增强IL-6的转录, 激活IL-6/STAT3通路, 促进结直肠癌(colorectal cancer, CRC)细胞的增殖。M2样TAM作为TME的重要组成部分, 可释放大量表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF), 从而促进肿瘤细胞的增殖、转移, TME中M2样TAM分泌的EGF通过激活卵巢癌细胞中的EGFR-ERK通路抑制lncRNA LIMT的表达, 最终促进卵巢癌的转移^[36]。在结直肠癌患者中LINC02560高表达, 导致TME中的Th2细胞、T细胞、细胞毒性细胞浸润减少, 免疫微环境出现免疫抑制, 进而促使癌细胞发生转移^[37]。TME中的程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)和程序性死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)之间的串扰可以触发CD4⁺ T细胞凋亡, 导致免疫逃逸。NING等^[38]发现, lncRNA SNHG4通过靶向miR-144-3p诱导结直肠癌细胞与CD4⁺ T细胞之间的相互作用, 并通过PD-4/PD-L1免疫检查点触发CD4⁺ T细胞凋亡, 从而触发免疫逃避, 促进结直肠癌细胞的增殖侵袭。TAM是肿瘤微环境中最丰富的细胞, 且TAM与癌症预后不良有关。在结直肠癌细胞中, lncRNA RPPH1可以通过外泌体转运至TME中的巨噬细胞以促进巨噬细胞M2极化, TAM主要通过分泌肿瘤促进因子(如炎症细胞因子)来促进肿瘤细胞的生长和转移^[39]。缺氧是TME的重要特征, 可促进肿瘤进展和转移。TME中缺氧诱导因子是缺氧应激反应的关键调节因子, 在乳腺癌细胞中, lncRNA RAB11B-AS1以缺氧诱导因子2(hypoxia inducible factor-2, HIF-2)依赖性的方式增加缺氧诱导的血管生成因子(VEGFA和ANGPTL4)的表达量, 促进肿瘤血管生成和转移^[40]。

3 lncRNA: 肿瘤临床治疗的靶点

lncRNA在大多数癌症中异常表达, 通过多种分子机制在癌症的发生发展中发挥作用(图1)。目前, 研究者对于lncRNA的研究越来越深入, lncRNA作为临床治疗的新型分子标志物, 具有非常广阔的应用前景。

关于癌症的主要治疗手段有手术、放疗、化疗、中医药的治疗、靶向治疗、免疫治疗, 还有一些局部治疗。肿瘤容易发生耐药性, 因此肿瘤耐药性问

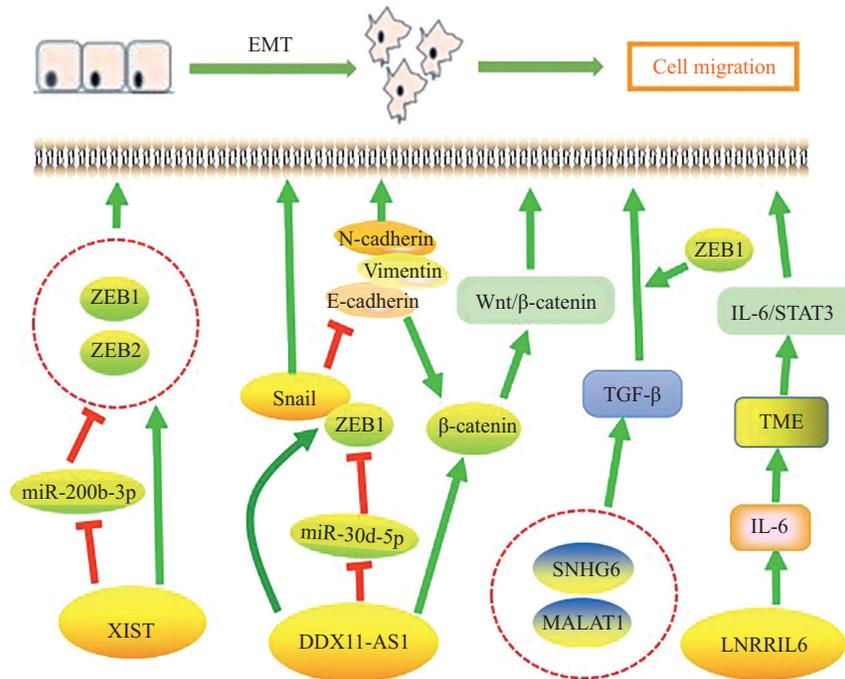


图1 lncRNA调控EMT进程的分子机制图

Fig.1 Molecular mechanism of lncRNA in regulating EMT process

题成为化疗在临床治疗上最常见的失败原因。小分子靶向治疗是近年来人们一直关注的热点,可以实现肿瘤的精准治疗。对于癌症治疗,人们也在针对lncRNA开发新的治疗手段。lncRNA可以通过不同的信号通路参与肿瘤细胞生长、侵袭、转移与凋亡,促进肿瘤细胞凋亡是临床肿瘤治疗的主要治疗方向,越来越多研究表明,lncRNA通过与凋亡关键调控因子相互作用导致肿瘤细胞凋亡^[41-43]。lncRNA的异常表达在一定程度上降低了用于癌症治疗的化疗药物的效率,lncRNA的下调可以有效提高胃癌细胞对顺铂药物的敏感性,诱导癌细胞凋亡^[44]。lncRNA通过与miRNA相互作用,激活下游信号分子,参与不同的生物学过程(DNA损伤修复、细胞周期停滞、辐射诱导的细胞凋亡、细胞自噬、EMT和细胞焦磷酸化),另外,lncRNA可通过直接与蛋白质相互作用,影响细胞周期和自噬,增强肿瘤放射抗性^[45]。

近年来,针对肿瘤免疫治疗产生了巨大的突破,肿瘤免疫治疗能够使患者体内产生持久的抗肿瘤记忆,在肿瘤治疗方法上具有很大的优势,lncRNA参与癌症免疫治疗,研究发现lncRNA通过调控T细胞亚群的凋亡敏感性,从而破坏肿瘤微环境中的免疫激活及免疫抑制的T细胞亚群的平衡,导致肿瘤细胞发生免疫逃逸,靶向lncRNA可以抑制T细胞的凋亡,帮

助T细胞顺利识别肿瘤细胞,增强T细胞的抗肿瘤作用,这为肿瘤的免疫治疗提供了新的思路^[46]。lncRNA UCA1的靶向疗法与PD-1免疫检查点阻断疗法的协同作用,可以增强膀胱癌患者的抗肿瘤活性^[47]。药物相关的lncRNA研究具有重大应用价值。姜黄素被广泛用作抗肿瘤药物,可以通过多种复杂的分子机制与多个分子靶点相互作用,发挥抗肿瘤作用,用于姜黄素治疗的lncNBR2、lncKCNQ1OT1、lncPANDAR和lncCCAT1被证明是结直肠癌治疗过程中的潜在有效靶分子,lncRNA联合姜黄素为结直肠癌的治疗和预后提供了新的方向^[48]。LINC00313的表达受到帕比司他药物的影响,帕比司他被确定为靶向睾丸生殖细胞瘤(testicular germ cell tumor, TGCT)中的LINC00313的最佳候选药物,可抑制肿瘤细胞的侵袭转移^[49]。目前用于治疗人类疾病的反义寡核苷酸技术使得lncRNA在肿瘤治疗中表现出巨大的前景,靶向lncGRS-1的反义寡核苷酸抑制了胶质瘤细胞的形成,增加了胶质瘤细胞的放射敏感性^[50]。

4 结论与展望

lncRNA已被证实是癌症发展过程中的一个关键调控因子,参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移过程。大多数lncRNA在癌症中上调,lncRNA的异常表达

与肿瘤发生和不良预后存在着相关性, lncRNA可作为潜在的肿瘤诊断标志物及治疗靶标以改善癌症预后。EMT和肿瘤转移成为目前癌症治疗中的紧迫问题, 近年来越来越多的研究阐明lncRNA在EMT过程中的作用机制, EMT可以通过多种分子途径(比如激活EMT转录因子的表达)诱导肿瘤转移, 而转录因子又可以直接抑制E-钙黏蛋白的表达。因此, lncRNA通过直接或间接与其他大分子物质相互作用影响EMT相关标志物、转录因子的表达, 以及激活不同的信号途径调控EMT进程, 从而促进肿瘤细胞的侵袭转移, lncRNA还可以作为一种ceRNA, 与miRNA相互作用直接调控EMT转录因子的表达。近年来, 关于lncRNA在肿瘤免疫微环境中作用机制的研究较为广泛, lncRNA主要通过影响肿瘤微环境中的一些信号分子, 促使肿瘤细胞发生免疫逃避, 虽然关于lncRNA诱导肿瘤细胞转移的研究较多, 但是某些lncRNA也可作为一种肿瘤抑制因子, 抑制肿瘤细胞的增殖, 所以lncRNA在不同类型癌症EMT发生过程中的具体分子机制尚不清楚, 存在一定的不确定性, 仍然需要进一步的探索和验证。同时, lncRNA在临床上的应用较浅, 还未寻找到特定lncRNA的治疗方法用于克服肿瘤细胞的耐药性, 因此药物相关的lncRNA研究具有重要应用价值, 另外, 随着科学技术的进步, 相信对lncRNA进行多方面深入的研究, 有利于为癌症的诊断与治疗提供新的方向。

参考文献 (References)

- [1] WANG J, SHI P, TENG H, et al. Corrigendum: lncRNA DCST1-AS1 promotes endometrial cancer progression by modulating the miR-665/HOXB5 and miR-873-5p/CADM1 pathways [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819908.
- [2] TANG K, LÜ D, MIAO L, et al. LncRNA TUG1 functions as a ceRNA for miR-1-3p to promote cell proliferation in hepatic carcinogenesis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(5): e24415.
- [3] XING P, WANG Y, ZHANG L, et al. Knockdown of lncRNA MIR4435-2HG and ST8SIA1 expression inhibits the proliferation, invasion and migration of prostate cancer cells *in vitro* and *in vivo* by blocking the activation of the FAK/AKT/ β -catenin signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(6): 93.
- [4] LIN Y T, WU K J. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition: focusing on hypoxia and TGF- β signaling [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 39.
- [5] BRABLETZ S, SCHUHWERK H, BRABLETZ T, et al. Dynamic EMT: a multi-tool for tumor progression [J]. *EMBO J*, 2021, 40(18): e108647.
- [6] BURE I V, NEMTSOVA M V, ZALETAEV D V. Roles of E-cadherin and noncoding RNAs in the epithelial-mesenchymal transition and progression in gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2870.
- [7] SAITOH M. Involvement of partial EMT in cancer progression [J]. *J Biochem*, 2018, 164(4): 257-64.
- [8] GONG J, WANG Y, SHU C. LncRNA CHRF promotes cell invasion and migration via EMT in gastric cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1168-76.
- [9] LI W J, LI G, LIU Z W, et al. LncRNA LINC00355 promotes EMT and metastasis of bladder cancer cells through the miR-424-5p/HMGA2 axis [J]. *Neoplasma*, 2021, 68(6): 1225-35.
- [10] LI Z, YUE G, ZHANG T, et al. LncRNA ADAMTS9-AS1 knockdown restricts cell proliferation and EMT in non-small cell lung cancer [J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(10): 1063-72.
- [11] MA Y, ZHENG W. H3K27ac-induced lncRNA PAXIP1-AS1 promotes cell proliferation, migration, EMT and apoptosis in ovarian cancer by targeting miR-6744-5p/PCBP2 axis [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 76.
- [12] ZHANG C, E J, YU E. LncRNA CASC21 induces HGH1 to mediate colorectal cancer cell proliferation, migration, EMT and stemness [J]. *RNA Biol*, 2021, 18(sup1): 369-81.
- [13] ICHIKAWA M K, ENDO K, ITOH Y, et al. Ets family proteins regulate the EMT transcription factors Snail and ZEB in cancer cells [J]. *FEBS Open Bio*, 2022, 12(7): 1353-64.
- [14] YE Y, GE O, ZANG C, et al. LINC01094 predicts poor prognosis in patients with gastric cancer and is correlated with EMT and macrophage infiltration [J]. *Technol Cancer Res T*, 2022, 21: 15330338221080977.
- [15] WANG X, LAI Q, HE J, et al. LncRNA SNHG6 promotes proliferation, invasion and migration in colorectal cancer cells by activating TGF- β /Smad signaling pathway via targeting UPF1 and inducing EMT via regulation of ZEB1 [J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(1): 51-9.
- [16] YUAN S, SI W, ZHUANG K, et al. LncRNA UCID promotes hepatocellular carcinoma metastasis via stabilization of Snail [J]. *Oncotargets Ther*, 2021, 14: 725-36.
- [17] KIM B N, AHN D H, KANG N, et al. TGF- β induced EMT and stemness characteristics are associated with epigenetic regulation in lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10597.
- [18] ZHANG L, HU J, MESHKAT B I, et al. LncRNA MALAT1 modulates TGF- β 1-induced EMT in keratinocyte [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11816.
- [19] O'BRIEN J, HAYDER H, ZAYED Y, et al. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 402.
- [20] LUO H, XU C, LE W, et al. LncRNA CASC11 promotes cancer cell proliferation in bladder cancer through miRNA-150 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13487-93.
- [21] ZHAO Y, YUAN D, ZHU D, et al. LncRNA-MS-C-AS1 inhibits the ovarian cancer progression by targeting miR-425-5p [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 109.
- [22] LIU L, JIANG H, PAN H, et al. LncRNA XIST promotes liver cancer progression by acting as a molecular sponge of miR-200b-3p to regulate ZEB1/2 expression [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(5): 3000605211016211.
- [23] XIONG Y, ZU X, WANG L, et al. The VIM-AS1/miR-655/ZEB1 axis modulates bladder cancer cell metastasis by regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 233.

- [24] JIANG X, YE Z, JIANG Y, et al. LncRNA OIP5-AS1 upregulates snail expression by sponging miR-34a to promote ovarian carcinoma cell invasion and migration [J]. *Biol Res*, 2020, 53(1): 49.
- [25] VENKATESH J, WASSON M D, BROWN J M, et al. LncRNA-miRNA axes in breast cancer: novel points of interaction for strategic attack [J]. *Cancer Lett*, 2021, 509: 81-8.
- [26] LACHAT C, PEIXOTO P, HERVOUET E. Epithelial to mesenchymal transition history: from embryonic development to cancers [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 782.
- [27] LIN Y T, WU K J. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition: focusing on hypoxia and TGF- β signaling [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 39.
- [28] CHEN Z, XIANG L, LI L, et al. TGF- β 1 induced deficiency of linc00261 promotes epithelial-mesenchymal-transition and stemness of hepatocellular carcinoma via modulating SMAD3 [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 75.
- [29] GUO Y, SUN P, GUO W, et al. LncRNA DDX11 antisense RNA 1 promotes EMT process of esophageal squamous cell carcinoma by sponging miR-30d-5p to regulate SNAIL/ZEB2 expression and Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11425-40.
- [30] ZHANG H, WANG J, YIN Y, et al. The role of EMT-related lncRNA in the process of triple-negative breast cancer metastasis [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(2): BSR20203121.
- [31] ZHANG G, LI H, SUN R, et al. Long non-coding RNA ZEB2-AS1 promotes the proliferation, metastasis and epithelial mesenchymal transition in triple-negative breast cancer by epigenetically activating ZEB2 [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3271-9.
- [32] GUO Y, XIE Y, LUO Y. The role of long non-coding RNAs in the tumor immune microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 851004.
- [33] TAKI M, ABIKO K, UKITA M, et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17): 4669-79.
- [34] MAO T L, FAN M H, DLAMINI N, et al. LncRNA MALAT1 facilitates ovarian cancer progression through promoting chemoresistance and invasiveness in the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10201.
- [35] WANG J, ZHOU J, JIANG C, et al. LNRRL6, a novel long non-coding RNA, protects colorectal cancer cells by activating the IL-6-STAT3 pathway [J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(11): 2344-60.
- [36] ZENG X Y, XIE H, YUAN J, et al. M2-like tumor-associated macrophages-secreted EGF promotes epithelial ovarian cancer metastasis via activating EGFR-ERK signaling and suppressing lncRNA LIMT expression [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(7): 956-66.
- [37] LUO C, LIU F, SU W, et al. Prognostic value of LINC02560 in colorectal cancer correlates with tumor microenvironment immunity [J]. *J Cancer*, 2021, 12(24): 7507-17.
- [38] ZHOU N, CHEN Y, YANG L, et al. LncRNA SNHG4 promotes malignant biological behaviors and immune escape of colorectal cancer cells by regulating the miR-144-3p/MET axis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(10): 11144-61.
- [39] LIANG Z X, LIU H S, WANG F W, et al. LncRNA RPPH1 promotes colorectal cancer metastasis by interacting with TUBB3 and by promoting exosomes-mediated macrophage M2 polarization [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 829.
- [40] NIU Y, BAO L, CHEN Y, et al. HIF2-induced long noncoding RNA RAB11B-AS1 promotes hypoxia-mediated angiogenesis and breast cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(5): 964-75.
- [41] WANG L, CHO K B, LI Y, et al. Long noncoding RNA (lncRNA)-mediated competing endogenous RNA networks provide novel potential biomarkers and therapeutic targets for colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5758.
- [42] WANG S, CHEN W, YU H, et al. lncRNA ROR promotes gastric cancer drug resistance [J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1073274820904694.
- [43] WEI L, SUN J, ZHANG N, et al. Noncoding RNAs in gastric cancer: implications for drug resistance [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 62.
- [44] CHEN Y, WU Y. Downregulation of LINC01857 increases sensitivity of gastric carcinoma cells to cisplatin [J]. *Comput Math Method M*, 2022, 2022: 3325686.
- [45] WU W, ZHANG S, HE J. The mechanism of long non-coding RNA in cancer radioresistance/radiosensitivity: a systematic review [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 879704.
- [46] HUANG D, CHEN J, YANG L, et al. NKILA lncRNA promotes tumor immune evasion by sensitizing T cells to activation-induced cell death [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(10): 1112-25.
- [47] ZHEN S, LU J, CHEN W, et al. Synergistic antitumor effect on bladder cancer by rational combination of programmed cell death 1 blockade and Crispr-Cas9-mediated long non-coding RNA urothelial carcinoma associated 1 knockout [J]. *Hum Gene Ther*, 2018, 29(12): 1352-63.
- [48] LI J, CHAI R, CHEN Y, et al. Curcumin targeting non-coding RNAs in colorectal cancer: therapeutic and biomarker implications [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(10): 1339.
- [49] LIU Z, FANG B, CAO J, et al. LINC00313 regulates the metastasis of testicular germ cell tumors through epithelial-mesenchyme transition and immune pathways [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12141-55.
- [50] LIU S J, MALATESTA M, LIEN B V, et al. CRISPRi-based radiation modifier screen identifies long non-coding RNA therapeutic targets in glioma [J]. *Genome Biol*, 2020, 21(1): 83.