

长链非编码 RNA 介导结直肠癌对奥沙利铂耐药的研究进展

孟 雪¹, 玉 荣^{2*}, 邓智渊¹

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010000

2. 北京大学肿瘤医院内蒙古医院, 内蒙古 呼和浩特 010000

摘要: 结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤, 奥沙利铂作为新型铂类抗癌药的广泛应用显著提高了结直肠癌患者的生存率, 但化疗耐药性使其疗效受限, 导致预后不良。近年来, 越来越多的证据表明长链非编码 RNA (lncRNA) 在产生药物抵抗过程中发挥不可替代的作用, 特异性 lncRNA 可作为结直肠癌的新型治疗靶点和生物标志物。归纳总结了 lncRNA 参与奥沙利铂耐药的调节通路, lncRNA 的调控可能为研究新型的结直肠癌治疗药物提供线索, 提高耐药患者的治疗效果, 改善临床疗效。

关键词: 长链非编码 RNA; 奥沙利铂; 结直肠癌; 治疗靶点; 生物标志物

中图分类号: R965.3; R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 07-1595-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.025

Research progress of oxaliplatin resistance mediated by long non-coding RNA in colorectal cancer

MENG Xue¹, YU Rong², DENG Zhiyuan¹

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China

2. Inner Mongolia Hospital, Peking University Cancer Hospital, Hohhot 010000, China

Abstract: Colorectal cancer is the most common malignant tumor in the world. The widespread application of oxaliplatin as a new type of platinum-based anticancer drug has significantly improved the survival rate of patients with colorectal cancer, but the chemotherapy resistance has greatly reduced the efficacy of the drug and led to poor prognosis. In recent years, more and more evidence has shown that long non-coding RNAs (lncRNAs) play an irreplaceable role in the process of drug resistance, and specific lncRNAs can be used as novel therapeutic targets and biomarkers for colorectal cancer. The regulation pathway of lncRNA involved in oxaliplatin resistance was summarized. The regulation of lncRNA may provide clues for the study of novel colorectal cancer treatment drugs, improve the therapeutic effect of drug-resistant patients, and improve the clinical efficacy.

Key words: long non-coding RNA; oxaliplatin; colorectal cancer; therapeutic targets; biomarkers

结直肠癌(CRC)作为世界上最常见的恶性肿瘤之一, 2020 年全球新发 190 万人, 死亡 93.5 万人^[1]。CRC 的转移率与复发率高, 严重威胁人类生命健康^[2]。奥沙利铂作为第 3 代铂类抗肿瘤药, 显示出对肿瘤有较好的杀伤效果; 相较于顺铂, 极大改善了肾毒性和耳毒性^[3]。奥沙利铂是核仁诱导剂, 可以触发 DNA 损伤反应, 干扰核糖体生物合成, 从而抑制转录翻译, 达到快速引发肿瘤细胞凋亡的效果^[4-5]。目前, 以奥沙利铂为主的手术后化疗是应

用最广泛的 CRC 治疗策略之一, 已将肿瘤缓解率提高至 50% 以上, 并显著延长了中位生存时间^[6]。

尽管奥沙利铂改善了 CRC 患者的预后, 但是大多数 CRC 患者在治疗中后期出现耐药, 显著减弱药物疗效并增加病死率, 晚期 CRC 患者的 5 年生存率低于 10%^[7]。因此, 阐明耐药机制很重要, 探讨大多数癌症患者对奥沙利铂治疗无法维持其反应一直是学界的研究热点。近年来, 长链非编码 RNA (lncRNA) 作为奥沙利铂潜在的治疗和耐药靶

收稿日期: 2023-05-08

基金项目: 2022 年内蒙古医科大学面上项目(YKD2022MS016)

第一作者: 孟 雪, 女, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤学。E-mail: 17852061155@163.com

*通信作者: 玉 荣, 女, 硕士生导师, 副主任医师, 研究方向为肿瘤分子代谢组学。E-mail: Miyuki1207@126.com

点一直被广泛研究。LncRNA是长度大于200个核苷酸的RNA,缺乏蛋白质编码潜能^[8],其在多种癌症类型中表达异常,例如CRC、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、肾癌和膀胱癌^[9]。LncRNA在不同水平上通过调控基因表达发挥功能,包括增殖分化、胚胎发育、神经发生、干细胞多功能性以及致病性感染等^[10]。与此同时,LncRNA还参与染色质和基因组的结构重塑、RNA稳定性和转录调控^[11]。在癌细胞中,LncRNA可以作为肿瘤驱动因子或抑制因子与相应启动子结合,介导肿瘤发展的各个阶段过程,如调节上皮间质转化(EMT)、血管生成、侵袭和转移等^[12]。

笔者总结了参与CRC针对奥沙利铂耐药相关的LncRNA与各自的潜在机制,以及它们在肿瘤细胞和组织中的表达水平对奥沙利铂化学敏感性的影响,讨论了这些LncRNA作为CRC的新型生物标志物和潜在治疗靶点的临床效用,以期与奥沙利铂治疗CRC提供新的思路。

1 LncRNA调控CRC的作用机制

概括了LncRNA调控CRC的4种机制:Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路、鼠双微体同源基因2-p53蛋白(MDM2-p53)通路、LncRNA海绵化微小RNA(miRNA)构成内源RNA(ceRNA)机制、LncRNA结合功能蛋白。单个LncRNA可以通过多种方式同时发挥作用,因此,LncRNA的作用是相互调节、相辅相成的。

1.1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin信号传导是细胞间协调机制,对机体的各种生理过程至关重要,包括干细胞再生、增殖、分化、迁移等,还参与调节肿瘤细胞凋亡、EMT、肿瘤干性以及肿瘤微环境^[13]。研究显示,超过90%的CRC患者的Wnt/ β -catenin信号通路发生改变^[14]。Wnt/ β -catenin信号通路被认为与CRC的化学耐药密切相关。 β -catenin作为该途径中关键的初始蛋白^[15],可作为细胞骨架蛋白与钙黏蛋白E(E-cadherin)结合,影响细胞迁移和侵袭^[16]。针对化疗抗性, β -catenin可以与多耐药基因(MDR1)启动子结合并激活其转录,MDR1的过表达往往导致肿瘤细胞膜上P-糖蛋白(P-gp)上调;P-gp作为MDR1的转录产物,是重要的膜转运体,其作用类似于外排泵,阻止奥沙利铂在细胞内积聚^[17-18]。

Han等^[19]发现CRC差异表达基因的转录本(LncRNA CRNDE)过表达和miR-181a-5p敲低均促进CRC细胞的恶性增殖并提高化学抗药性。

CRNDE作为诱导剂抑制miR-181a-5p的表达,miR-181a-5p的下调导致细胞内信号传导器 β -catenin和T细胞因子4(TCF4)的增加,二者均为Wnt信号通路中必不可少的组成成分。因此CRNDE通过抑制miR-181a-5p表达而显著促进Wnt/ β -catenin通路的活性,促进CRC细胞增殖和化学耐药性。1项研究中发现了新的LncRNA CACC,CACC上调与CRC的化学耐药性和预后不良有关。在作用机制上,CACC通过促进DNA修复和增强体外和体内同源重组来增加CRC对奥沙利铂的耐药性;其特异性结合YB1和U2AF65蛋白,调节mRNA RAD51的交替剪接(AS),从而提高CRC的化疗抗药性^[20]。

另1个对于该信号通路至关重要的癌症相关LncRNA是LncRNA CCAL,位于人类染色体3q29端粒处,含1个外显子化学抗性^[21]。与CRC癌巢组织相比,CCAL在CRC间质瘤相关成纤维细胞(CAFs)中表达更高,借助外泌体从CAF转移到CRC细胞中;过表达的CCAL可以与mRNA稳定蛋白HuR相互作用,以增加 β -catenin mRNA及蛋白的水平,从而激活Wnt/ β -catenin通路^[22],抑制癌细胞凋亡,进而促进CRC细胞的奥沙利铂和5-氟尿嘧啶(5-FU)的化学抗性。1项临床试验研究了252名CRC患者的化疗反应、治疗依从性以及生存期长短与CCAL的关联性:与CCAL表达低的患者相比,CCAL表达高的患者总生存期更短,对化疗的反应性更差。因此,CCAL通过抑制蛋白AP-2 α 和进一步上调MDR1/P-gp表达来激活Wnt/ β -catenin信号传导,从而诱导CRC细胞的奥沙利铂耐药^[23]。

1.2 MDM2-p53 通路

p53是关键性的肿瘤抑制基因,在DNA修复、细胞周期停滞、细胞衰老、细胞死亡、细胞分化和代谢中起关键作用^[24]。p53基因是人类癌症中最常见的突变基因,超过50%的肿瘤患者体内检测到p53基因的突变^[25]。在肿瘤的发生及发展过程中,激活的p53基因不仅会减弱其抗肿瘤活性、赋予突变的p53蛋白致癌特性,还会增加肿瘤增殖和转移的风险,以及癌症治疗中化学耐药性的形成^[26]。约43% CRC患者中p53基因发生突变,其余肿瘤由于编码p53调节蛋白的基因发生改变而破坏p53蛋白功能,例如DNA损伤修复的蛋白激酶(ATM)(13%)或DNA依赖性蛋白激酶的催化亚基(DNA-PKcs)(11%)^[27]。

MDM2-p53通路在细胞凋亡调控中起至关重要的作用,p53蛋白水平受到E3泛素连接

酶(MDM2)多泛素化调节保持低水平^[28]。1项荟萃分析揭示了p53和MDM2变异与受试者CRC风险的显著增加密切相关^[29]。Wang等^[30]发现 β -谷甾醇可以通过抑制CRC中的MDM2-p53相互作用,从而逆转包括奥沙利铂在内的多药耐药性。目前,已有几种lncRNA被认为是该通路的调控因子,通过增强MDM2对p53的泛素化,从而降低p53蛋白的稳定性,诱导CRC细胞的增殖和化学耐药性。

泛素A-52残基核糖体蛋白融合产物基因(*UBA52*)是MDM2的下游因子,*UBA52*编码1种融合蛋白,包括N端的泛素和C端的核糖体蛋白RPL40^[31]。翻译后的泛素引起MDM2的降解,RPL40降低MDM2的泛素连接酶活性,CRC可以通过MDM2抑制UBA52来下调凋亡因子p53^[32],从而减少肿瘤细胞的凋亡,增加对奥沙利铂的抵抗性。色氨酸-天冬氨酸重复结构域43(*WDR43*)是MDM2的另1种下游因子。*WDR43*过表达与CRC患者预后不良有关,*WDR43*敲低通过阻止细胞周期和增强奥沙利铂化疗效果来抑制癌细胞生长。*WDR43*通过与核糖体蛋白RPL53结合增强MDM2对p53的泛素化,降低p53蛋白水平,促进CRC进展和奥沙利铂耐药性^[33]。因此,MDM2-p53通路的改变会促进CRC进展,并可能成为CRC化学耐药的潜在治疗靶点。

1.3 lncRNA海绵化miRNA构成ceRNA机制

lncRNA利用3'端区域的miRNA响应元件(MRE),与miRNA中的Ago结合位点互补^[34],lncRNA通过海绵化干扰miRNA的生物学功能,影响转录后调控以及靶基因的表达,构成竞争性ceRNA机制。在CRC的发生和发展中起重要作用。

*lncRNA KCNQ1OT1*是位于11号染色体、长度为91kb的核转录RNA,在调节组蛋白甲基化在KCNQ1位点的转录沉默中起主要作用^[35]。*KCNQ1OT1*在CRC样本中明显上调,其过表达被认为与疾病进展和预后不良相关。*KCNQ1OT1*同时介导耐药性,被发现在CRC耐药细胞系中过表达,证明了其具有降低治疗效果和诱导化疗抵抗的作用^[36]。研究表明,ceRNA网络的失调可导致肿瘤发生^[37],*KCNQ1OT1*可以与ceRNA网络中的大多数miRNA相互作用。Zhu等^[38]发现*KCNQ1OT1*通过竞争性结合*miR-216b-5p*来提高ZNF146表达,加速CRC细胞的增殖、迁移和侵袭。Liu等^[39]证明*KCNQ1OT1*可以通过与*miR-329-3p*直接相互作用来上调CTNND1的表达水平,从而促进CRC的进

展。游进等^[40]检测到*circ-POLA2*靶向*miR-516a-5p*调控CRC细胞增殖、侵袭和迁移。

在大规模结肠癌样本中的数百个候选lncRNA中,发现部分lncRNA与结肠癌患者的总生存率和预后显著相关^[41]。表1筛选出几种特异性lncRNA以及下游miRNA,为结肠癌的lncRNA研究带来了新途径,并为CRC的奥沙利铂耐药性提供了候选的预后生物标志物或潜在的治疗靶点^[42]。

表1 奥沙利铂耐药CRC的lncRNA及下游miRNA
Table 1 LncRNAs and downstream miRNAs associated with oxaliplatin resistance in colorectal cancer

lncRNA	miRNAs
<i>KCNQ1OT1</i>	<i>miR-141</i> 、 <i>miR-143</i> 、 <i>miR-17</i> 、 <i>miR-182</i> 、 <i>miR-217</i> 、 <i>miR-223</i> 、 <i>miR-454</i> 、 <i>miR-96</i>
<i>WT1-AS</i>	<i>miR-139</i> 、 <i>miR-429</i> 、 <i>miR-182</i> 、 <i>miR-96</i> 、 <i>miR-32</i> 、 <i>miR-17</i> 、 <i>miR-217</i> 、 <i>miR-141</i> 、 <i>miR-223</i> 、 <i>miR-424</i>
<i>GAS6-AS1</i>	<i>miR-182</i> 、 <i>miR-223</i> 、 <i>miR-32</i> 、 <i>miR-96</i>
<i>ERVH48-1</i>	<i>miR-141</i> 、 <i>miR-454</i> 、 <i>miR-182</i> 、 <i>miR-96</i> 、 <i>miR-223</i> 、 <i>miR-144</i>
<i>HOTAIR</i>	<i>miR-143</i> 、 <i>miR-17</i> 、 <i>miR-217</i> 、 <i>miR-454</i>
<i>RP11-742B1</i>	<i>miR-143</i> 、 <i>miR-429</i> 、 <i>miR-139</i>
8.1	
<i>AC079612.1</i>	<i>miR-141</i> 、 <i>miR-182</i> 、 <i>miR-96</i> 、 <i>miR-223</i> 、 <i>miR-144</i>
<i>LINC00400</i>	<i>miR-96</i> 、 <i>miR-141</i> 、 <i>miR-182</i> 、 <i>miR-424</i>
<i>MIR205HG</i>	<i>miR-143</i> 、 <i>miR-454</i>

1.4 lncRNA结合功能蛋白

lncRNA可以直接与相应蛋白质结合,调控其表达、定位、活性和功能^[43]。在CRC中,*lncRNA LUCAT1*与细胞中促进DNA损伤的聚嘧啶束结合蛋白1(PTBP1)相互作用,PTBP1是异质核核糖核蛋白(hnRNPs)家族成员,调控RNA的加工,特别是下游转录物的选择性剪接,从而导致这些基因的改变^[44]。刘佳奇等^[45]采用免疫组织化学(IHC)检测CRC组织和邻近正常组织中JAK2蛋白的阳性率,以及分析*lncRNA AL137789.1*和Janus激酶2(JAK2)的相关性,结果发现CRC细胞和组织中*lncRNA AL137789.1*的相对表达量明显高于癌旁正常组织($P<0.05$),CRC细胞和组织中JAK2的相对表达量明显高于癌旁正常组织($P<0.05$)。

2 调控CRC对奥沙利铂耐药的lncRNA

最近研究指出lncRNA在化疗耐药中的作用越来越明显,通过分析不同lncRNA在正常组织和癌

症组织中的差异化表达、在CRC组织和细胞系中的表达水平、在肿瘤发生发展过程中的促进或抑制作用、对奥沙利铂化疗敏感性的影响、以及可能的潜在机制和临床用途,对文献进行系统的归纳总结、汇总整理,筛选出4个已被证实在CRC对奥沙利铂耐药中重要的lncRNA,包括抑癌因子:母系表达基因3(*lncRNA MEG3*);促癌因子:癌症易感基因15(*lncRNA CASC15*)、核旁斑组装转录本1(*lncRNA NEAT1*)、印记基因H19(*lncRNA-H19*)。

2.1 抑癌因子 *LncRNA MEG3*

LncRNA MEG3 基因定位于机体14号染色体q32.2的*DLK1-MEG3*基因簇内,被认为是小鼠基因*trap locus 2 (Gtl 2)*的直系同源物^[46]。*MEG3*不仅在正常组织中广泛表达,目前被证实在许多类型癌症中表达下调,包括肝癌、肺癌、胃癌、CRC、乳腺癌、卵巢癌、头颈鳞癌等^[47]。因此,*MEG3*属于抑癌因子,*MEG3*可以抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,并促进肿瘤细胞凋亡。*MEG3*的低表达或缺失与肿瘤体积大、国际妇产科学联盟(FIGO)分期晚期、浸润程度肾、早期转移以及生存率低有关,并与肿瘤的发生发展和化疗抗性有关。

有临床研究使用HiSeq测序方法发现*MEG3*在奥沙利铂耐药组(OXR)和非耐药组中显示出不同的表达水平:*MEG3*在OXR组的相关组织和细胞系中下降或缺失,包括HT29 OXR和SW480 OXR细胞,以此类推*MEG3*表达减少与CRC患者预后不良相关。此外,接受奥沙利铂治疗的CRC患者的血清*MEG3*表达量与化疗反应性和生存率密切相关:*MEG3*高表达组对奥沙利铂治疗有效果的患者比例显著高于*MEG3*低表达组,且*MEG3*低水平组的总生存时间明显更短^[48]。*MEG3*的过表达提高CRC细胞对奥沙利铂治疗的敏感性。Wang等^[49]发现,*MEG3*的过表达提高了对奥沙利铂耐药的肿瘤细胞HT29/OXA和HCT116/OXA细胞对奥沙利铂的敏感性,*MEG3*抑制*miR-141*表达。此外,*MEG3*作为ceRNA靶向抑制HCT116/OXA细胞中的*miR-141*的表达,间接达到提升程序性细胞死亡因子4(PDCD4)的作用,即*MEG3*通过调节*miR-141*/PDCD4轴促进CRC细胞对奥沙利铂的敏感性。当*MEG3*过表达可以逆转CRC细胞系中的奥沙利铂耐药性,为CRC提供了新的治疗策略。

2.2 促癌因子 *LncRNA CASC15*

LncRNA CASC15 基因位于人类染色体6p22.3端粒处,常被作为神经母细胞瘤易感位点,又被发

现在黑色素瘤中可以获取其基因组片段^[50]。*CASC15*在不同类型癌症的发病机制中起截然相反的作用。研究表明,*CASC15*在卵巢癌^[51]和神经母细胞瘤^[52]中表达下调,主要作为肿瘤抑制因子;而在肝细胞癌^[53]、胃癌^[54]、肺癌^[55]、CRC^[56]和甲状腺癌^[57]中具有高表达性,并作为致癌基因发挥作用。此外,异常的*CASC15*表达通过调节靶基因和信号通路影响肿瘤发生、进展和患者预后。

LncRNA CASC15 已被证实在奥沙利铂耐药(OXR)的CRC组织和细胞中上调,*CASC15*表达水平高的患者预后较差。研究发现*CASC15*敲低使HT29/OXA和HCT116/OXA细胞对OXA再敏化,降低*CASC15*表达可以增加CRC对奥沙利铂的敏感性。分子机制为:下调*CASC15*会通过海绵化*miR-145*(microRNA的海绵化作用)抑制ABCC1表达来改善CRC细胞对OXA的敏感性^[58]。因此,*CASC15*沉默通过调节*miR-145*/ABCC1轴降低CRC对奥沙利铂的耐药性。此外,有研究表明,*LncRNA CASC15*通过调节*miR-4310*/LGR5/Wnt/ β -连环蛋白信号通路促进CRC的生长和转移^[59]。*CASC15*敲低后可以促进体内已具备奥沙利铂抗性的肿瘤细胞恢复对奥沙利铂的敏感性。

2.3 促癌因子 *LncRNA NEAT1*

LncRNA NEAT1 基因位于人类11号染色体13.1端粒处,它来源于家族性肿瘤综合征多发性内分泌瘤(MEN)1型,属于转录后的一种变体^[60]。有证据表明,*NEAT1*不仅参与机体的重要生理过程,包括免疫应答、器官发生和肌生成,而且在病理过程中也起重要作用^[61]。*NEAT1*表现出癌症驱动因素的相关特征,*NEAT1*基因可以启动和促进肿瘤的发展,并且与癌症的频繁转移、复发以及生存率相关^[62]。

上调的*NEAT1*是CRC诊断和预后的风险因素之一。*NEAT1*的高表达具有重要的临床病理学意义,包括TNM分期、肿瘤复发、生存率差等;同时,*NEAT1*会诱导CRC细胞增殖、集落形成和侵袭活性^[63]。临床数据显示:*NEAT1*和DDX5蛋白水平与CRC患者的总生存期和无病生存期呈负相关。通过试验证实,*NEAT1*通过与DDX5蛋白结合来间接激活Wnt/ β -catenin信号通路,调节转录活性,促进CRC肿瘤进展^[64]。另有研究发现,*NEAT1*通过抑制*miR-216b*表达间接激活YY1的表达,加速CRC细胞的增殖、迁移和侵袭^[65]。以上研究结果可能为奥沙利铂耐药寻找潜在治疗靶点。

2.4 促癌因子 *LncRNA H19*

*LncRNA H19*是最早发现的LncRNA之一,*H19*基因位于11号染色体15.5区域,属于母系印记基因^[66]。*H19*通常在胎儿组织中表达居多,对于胚胎发育和生长至关重要;出生后表达量大大降低;*H19*还参与多种病理生理过程,如炎症反应、血管生成、神经发生和促纤维化^[67]。*H19*被认为是多种癌症的生物标志物,包括口腔鳞状细胞癌、肝细胞癌、乳腺癌、膀胱癌、胃癌和CRC等^[68]。另外,有报道称*H19*通过miR-675-Igf1r信号通路影响造血干细胞的增殖能力^[69]。

*H19*在CRC患者肿瘤样本中的表达水平与正常结直肠组织相比明显上调。Ren等^[70]发现,*H19*通过作为CRC中*miR-141*的竞争性内源性RNA激活 β -catenin途径,增强CRC细胞对奥沙利铂的耐药性。通过敲低SW19细胞中的*H480*建立了异种移植模型,下调*H19*后接受奥沙利铂治疗显著抑制肿瘤生长。

值得注意的是,单个lncRNA可以通过多种方式同时发挥作用,因此,lncRNA的作用不是相互排斥的,笔者将其归纳为见图1,向上的箭头代表上调,向下的箭头代表下调。

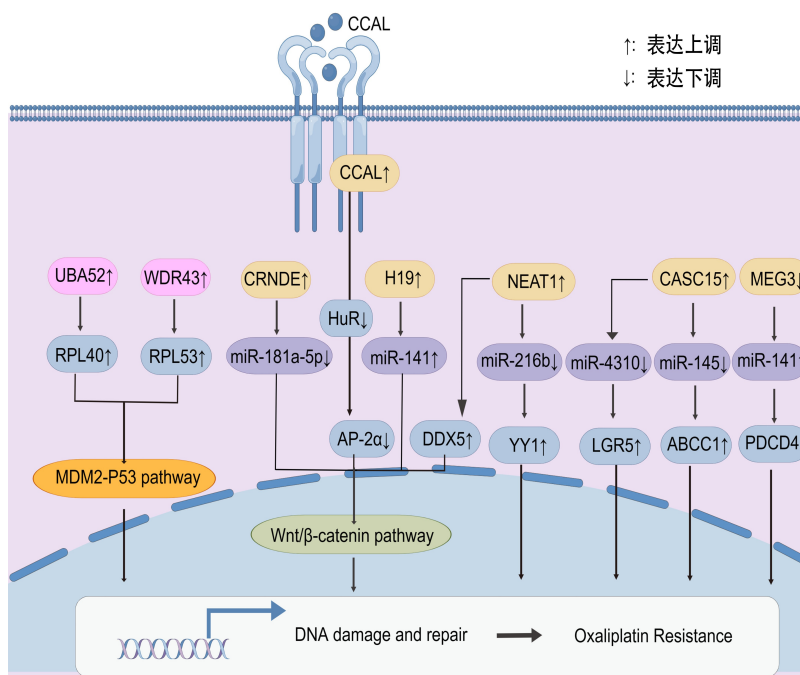


图1 LncRNA通过调控miRNA影响Wnt/ β -catenin、MDM2-P53信号通路和ceRNA机制诱导CRC对奥沙利铂耐药
Fig. 1 LncRNA influences oxaliplatin resistance in colorectal cancer induced by Wnt/ β -catenin, MDM2-P53 signaling pathway and ceRNA mechanism by regulating miRNA

3 结语

LncRNA在奥沙利铂耐药中的作用得到了证实,通过收集分析大量新兴研究,归纳总结了4种潜在的机制类型:Wnt/ β -catenin信号通路的调节、MDM2-P53信号通路的调节、microRNAs的捕获以及与蛋白质的相互作用。其次,lncRNA被证明作为促癌基因或抑癌基因调控肿瘤细胞的增殖、生长、转移和凋亡,lncRNA作为生物标志物的表达可以被特异性小干扰RNA(siRNA)或短发夹RNA(shRNA)所抑制,而抑癌lncRNA的过表达可以通过将lncRNA编码的质粒导入CRC细胞来实现。

总结了4种在CRC中异常表达且与奥沙利铂

耐药相关的lncRNA,越来越多的证据表明lncRNA在CRC耐药中的作用机制非常复杂,形成了庞大的网络体系。强调了lncRNA影响CRC化学耐药性的新兴作用和调控机制,特异性lncRNA可作为CRC的新型治疗靶点和生物标志物。靶向特定失调的miRNA与lncRNA可以逆转耐药,使用拮抗剂抑制致癌miRNA的表达或使用miRNA模拟物过表达抑癌miRNA将成为lncRNA在CRC奥沙利铂耐药中的新型治疗靶点。

随着现代分子生物学和药理学的不断研究以及深入探索,lncRNA在CRC中关于奥沙利铂耐药性的鉴别已经逐渐明了。然而,这仅是浩瀚海洋中的冰山一角,针对lncRNA上下游之间复杂的网络

信号通路尚未得到阐明。因此,需要进行更多的机制研究,以确定 lncRNA 在 CRC 奥沙利铂耐药中的生物学功能和特殊作用。另一方面,目前的研究还处于起步阶段,lncRNA 的调控可能为研究新型的 CRC 治疗提供线索,提高 CRC 耐药患者的治疗效果,改善临床疗效。从表观遗传层面理解奥沙利铂的耐药性到真正开发出有临床价值的治疗药物需要很长时间。未来旨在通过 lncRNA 调控化疗耐药的研究可能有助于识别关键因子作为有希望的诊断、预后和治疗候选者,从而开发更有效的治疗模式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 樊启林, 张松, 文峰, 等. 1 474 例不同年龄段结直肠癌患者的临床病理特征及预后分析 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2023, 38(2): 127-132.
Fan Q L, Zhang S, Wen F, et al. Clinicopathological features and prognosis of 1 474 colorectal cancer patients of different ages [J]. *J Pract Oncol*, 2023, 38(2): 127-132.
- [3] Zhang C Y, Xu C, Gao X Y, et al. Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies [J]. *Theranostics*, 2022, 12(5): 2115-2132.
- [4] Sutton E C, McDevitt C E, Prochnau J Y, et al. Nucleolar stress induction by oxaliplatin and derivatives [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(46): 18411-18415.
- [5] Rabik C A, Dolan M E. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents [J]. *Cancer Treat Rev*, 2007, 33(1): 9-23.
- [6] Cremolini C, Schirripa M, Antoniotti C, et al. First-line chemotherapy for mCRC—a review and evidence-based algorithm [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(10): 607-619.
- [7] Ciombor K K, Wu C, Goldberg R M. Recent therapeutic advances in the treatment of colorectal cancer [J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 83-95.
- [8] Han S, Chen X R, Huang L. The tumor therapeutic potential of long non-coding RNA delivery and targeting [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1371-1382.
- [9] Toden S, Zumwalt T J, Goel A. Non-coding RNAs and potential therapeutic targeting in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(1): 188491.
- [10] Bridges M C, Daulagala A C, Kourtidis A. LNCcation: LncRNA localization and function [J]. *J Cell Biol*, 2021, doi: 10.1083/jcb.202009045.
- [11] Ransohoff J D, Wei Y, Khavari P A. The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(3): 143-157.
- [12] Taniue K, Akimitsu N. The functions and unique features of lncRNAs in cancer development and tumorigenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, doi: 10.3390/ijms22020632.
- [13] Hayat R, Manzoor M, Hussain A. Wnt signaling pathway: A comprehensive review [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(6): 863-877.
- [14] Pai S G, Carneiro B A, Mota J M, et al. Wnt/beta-catenin pathway: Modulating anticancer immune response [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, doi: 10.1186/s13045-017-0471-6.
- [15] Kaller M, Hermeking H. Interplay between transcription factors and microRNAs regulating epithelial-mesenchymal transitions in colorectal cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 937: 71-92.
- [16] Faruqui T, Khan M S, Akhter Y, et al. RAGE inhibitors for targeted therapy of cancer: A comprehensive review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, doi: 10.3390/ijms24010266.
- [17] Wang H, Wang X, Hu R, et al. Methylation of SFRP5 is related to multidrug resistance in leukemia cells [J]. *Cancer Gene Ther*, 2014, 21(2): 83-89.
- [18] Wang Y H, Imai Y, Shiseki M, et al. Knockdown of the Wnt receptor frizzled-1 (FZD1) reduces MDR1/P-glycoprotein expression in multidrug resistant leukemic cells and inhibits leukemic cell proliferation [J]. *Leuk Res*, 2018, 67: 99-108.
- [19] Han P, Li J W, Zhang B M, et al. The lncRNA CRNDE promotes colorectal cancer cell proliferation and chemoresistance via miR-181a-5p-mediated regulation of Wnt/beta-catenin signaling [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 9.
- [20] Zhang X Y, Ma D, Xuan B Q, et al. LncRNA CACCLnc promotes chemoresistance of colorectal cancer by modulating alternative splicing of RAD51 [J]. *Oncogene*, 2023, 42(17): 1374-1391.
- [21] Meyiah A, Alahdal M, Elkord E. Role of exosomal ncRNAs released by M2 macrophages in tumor progression of gastrointestinal cancers [J]. *iScience*, 2023, 26(4): 106333.
- [22] Deng X, Ruan H Y, Zhang X J, et al. Long noncoding RNA CCAL transferred from fibroblasts by exosomes promotes chemoresistance of colorectal cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(6): 1700-1716.
- [23] Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Long non-coding RNA CCAL regulates colorectal cancer progression by activating Wnt/beta-catenin signalling pathway via suppression of activator protein 2alpha [J]. *Gut*, 2016, 65(9): 1494-1504.
- [24] Pilley S, Rodriguez T A, Vousden K H. Mutant p53 in cell-cell interactions [J]. *Genes Dev*, 2021, 35(7/8): 433-448.
- [25] Mantovani F, Collavin L, Del Sal G. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26

- (2): 199-212.
- [26] Kon N, Ou Y, Wang S J, et al. mTOR inhibition acts as an unexpected checkpoint in p53-mediated tumor suppression [J]. *Genes Dev*, 2021, 35(1/2): 59-64.
- [27] Liebl M C, Hofmann T G. The role of p53 signaling in colorectal cancer [J]. *Cancers*, 2021, doi: 10.3390/cancers13092125.
- [28] Nagpal I, Yuan Z M. The Basally expressed p53-mediated homeostatic function [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 775312.
- [29] Elshazli R M, Toraih E A, Elgaml A, et al. Genetic polymorphisms of TP53 (rs1042522) and MDM2 (rs2279744) and colorectal cancer risk: An updated Meta-analysis based on 59 case-control studies [J]. *Gene*, 2020, 734: 144391.
- [30] Wang Z, Zhan Y, Xu J, et al. beta-Sitosterol reverses multidrug resistance via BCRP suppression by inhibiting the p53-MDM2 interaction in colorectal cancer [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(12): 3850-3858.
- [31] Grou C P, Pinto M P, Mendes A V, et al. The de novo synthesis of ubiquitin: identification of deubiquitinases acting on ubiquitin precursors [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12836.
- [32] Kobayashi M, Oshima S, Maeyashiki C, et al. The ubiquitin hybrid gene UBA52 regulates ubiquitination of ribosome and sustains embryonic development [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36780.
- [33] Di Y Q, Jing X Q, Hu K H, et al. The c-MYC-WDR43 signalling axis promotes chemoresistance and tumour growth in colorectal cancer by inhibiting p53 activity [J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 66: 100909.
- [34] Das S, Ghosal S, Sen R, et al. InCeDB: database of human long noncoding RNA acting as competing endogenous RNA [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98965.
- [35] Cagle P, Qi Q, Niture S, et al. KCNQ1OT1: An oncogenic long noncoding RNA [J]. *Biomolecules*, 2021, doi: 10.3390/biom11111602.
- [36] Lin Z B, Long P, Zhao Z, et al. Long noncoding RNA KCNQ1OT1 is a prognostic biomarker and mediates CD8⁺ T cell exhaustion by regulating CD155 expression in colorectal cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(7): 1757-1768.
- [37] Akhbari M H, Zafari Z, Sheykhasan M. Competing endogenous RNAs (ceRNAs) in colorectal cancer: A review [J]. *Exp Rev Mol Med*, 2022, 24: e27.
- [38] Zhu S, Chen C Y, Hao Y. LncRNA KCNQ1OT1 acts as miR-216b-5p sponge to promote colorectal cancer progression via up-regulating ZNF146 [J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(3): 479-490.
- [39] Liu X, Zhang Y X, Wang Y, et al. Long non-coding RNA KCNQ1OT1 up-regulates CTNND1 by sponging miR-329-3p to induce the proliferation, migration, invasion, and inhibit apoptosis of colorectal cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 340.
- [40] 游进, 徐飞, 张佳, 等. circ_POLA2 靶向 miR-516a-5p 调控结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移 [J]. *遵义医科大学学报*, 2023, 46(3): 242-248.
- You J, Xu F, Zhang J, et al. Circ_POLA2 targets miR-516a-5p to regulate the cell proliferation, invasion and migration of colorectal cancer [J]. *J Zunyi Med Univ*, 2023, 46(3): 242-248.
- [41] 金益峰, 周勇, 王厚明, 等. lncRNA TUG1 在结直肠癌组织和细胞中的表达及其对癌细胞增殖、侵袭能力的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(12): 2270-2274.
- Jin Y F, Zhou Y, Wang H M, et al. Expression of LncRNA TUG1 in colorectal cancer tissues and cells and its effect on the proliferation and invasion of cancer cells [J]. *Mod Oncol*, 2023, 31(12): 2270-2274.
- [42] Li F X, Li Q, Wu X H. Construction and analysis for differentially expressed long non-coding RNAs and MicroRNAs mediated competing endogenous RNA network in colon cancer [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192494.
- [43] Yi H C, You Z H, Cheng L, et al. Learning distributed representations of RNA and protein sequences and its application for predicting lncRNA-protein interactions [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 20-26.
- [44] Huan L, Guo T A, Wu Y J, et al. Hypoxia induced LUCAT1/PTBP1 axis modulates cancer cell viability and chemotherapy response [J]. *Mol Cancer*, 2020, doi: 10.1186/s12943-019-1122-z.
- [45] 刘佳奇, 宋健, 张荣琳, 等. Lnc AL137789.1 通过结构化修饰 JAK2 蛋白调节结直肠癌细胞增殖与迁移能力 [J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(12): 2197-2202.
- Liu J Q, Song J, Zhang R L, et al. Lnc AL137789.1 regulates proliferation and migration of colorectal cancer cells by structurally modifying JAK2 protein [J]. *Mod Oncol*, 2023, 31(12): 2197-2202.
- [46] Xu J, Wang X, Zhu C M, et al. A review of current evidence about lncRNA MEG3: A tumor suppressor in multiple cancers [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 997633.
- [47] Ghafouri-Fard S, Taheri M. Maternally expressed gene 3 (MEG3): A tumor suppressor long non coding RNA [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109129.
- [48] Li L X, Shang J, Zhang Y P, et al. MEG3 is a prognostic factor for CRC and promotes chemosensitivity by enhancing oxaliplatin-induced cell apoptosis [J]. *Oncol*

- Rep, 2017, 38(3): 1383-1392.
- [49] Wang H J, Li H, Zhang L, et al. Overexpression of MEG3 sensitizes colorectal cancer cells to oxaliplatin through regulation of miR-141/PDCD4 axis [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 1607-1615.
- [50] 莫帮前, 王永峰, 刘德明, 等. 长链非编码RNA CASC15与肿瘤的研究进展 [J]. 甘肃科技, 2022, 38(24): 89-92, 110.
- Mo B Q, Wang Y F, Liu D M, et al. Research progress of long non-coding RNA CASC15 and tumor [J]. Gansu Sci Technol, 2022, 38(24): 89-92, 110.
- [51] Shi Y, Gao S S, Zheng Y, et al. LncRNA CASC15 functions as an unfavorable predictor of ovarian cancer prognosis and inhibits tumor progression through regulation of miR-221/ARID1A axis [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 8725-8736.
- [52] Russell M R, Penikis A, Oldridge D A, et al. CASC15-S is a tumor suppressor lncRNA at the 6p22 neuroblastoma susceptibility locus [J]. Cancer Res, 2015, 75(15): 3155-3166.
- [53] Li Y, Chen G B, Yan Y J, et al. CASC15 promotes epithelial to mesenchymal transition and facilitates malignancy of hepatocellular carcinoma cells by increasing TWIST1 gene expression via miR-33a-5p sponging [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 860: 172589.
- [54] Wu Q, Xiang S, Ma J, et al. Long non-coding RNA CASC15 regulates gastric cancer cell proliferation, migration and epithelial mesenchymal transition by targeting CDKN1A and ZEB1 [J]. Mol Oncol, 2018, 12 (6): 799-813.
- [55] Bai Y, Zhang G, Cheng R, et al. CASC15 contributes to proliferation and invasion through regulating miR-766-5p/ KLK12 axis in lung cancer [J]. Cell Cycle, 2019, 18 (18): 2323-2331.
- [56] Gu X Y, Chu Q F, Zheng Q X, et al. The dual functions of the long noncoding RNA CASC15 in malignancy [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 135: 111212.
- [57] Dadafarin S, Rodriguez T C, Carnazza M A, et al. MEG3 expression indicates lymph node metastasis and presence of cancer-associated fibroblasts in papillary thyroid cancer [J]. Cells, 2022, doi: 10.3390/cells11193181.
- [58] Gao R R, Fang C, Xu J C, et al. LncRNA CACS15 contributes to oxaliplatin resistance in colorectal cancer by positively regulating ABCC1 through sponging miR-145 [J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 663: 183-191.
- [59] Jing N C, Huang T, Guo H Y, et al. LncRNA CASC15 promotes colon cancer cell proliferation and metastasis by regulating the miR-4310/LGR5/Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 2269-2276.
- [60] Hirose T, Virnicchi G, Tanigawa A, et al. NEAT1 long noncoding RNA regulates transcription via protein sequestration within subnuclear bodies [J]. Mol Biol Cell, 2014, 25(1): 169-183.
- [61] Wang Y, Chen L L. Organization and function of paraspeckles [J]. Essays Biochem, 2020, 64(6): 875-882.
- [62] Carlevaro-Fita J, Lanzos A, Feuerbach L, et al. Cancer LncRNA Census reveals evidence for deep functional conservation of long noncoding RNAs in tumorigenesis [J]. Commun Biol, 2020, 3(1): 56.
- [63] Yu H M, Wang C, Yuan Z, et al. LncRNA NEAT1 promotes the tumorigenesis of colorectal cancer by sponging miR-193a-3p [J]. Cell Prolif, 2019, 52(1): e12526.
- [64] Zhang M, Weng W W, Zhang Q Y, et al. The lncRNA NEAT1 activates Wnt/beta-catenin signaling and promotes colorectal cancer progression via interacting with DDX5 [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 113.
- [65] Zhu Y, Wang X, Zheng L, et al. The lncRNA NEAT1 inhibits miRNA-216b and promotes colorectal cancer progression by indirectly activating YY1 [J]. J Oncol, 2022, 2022: 8130132.
- [66] Yang J, Qi M L, Fei X, et al. LncRNA H19: A novel oncogene in multiple cancers [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17 (12): 3188-3208.
- [67] Hashemi M, Moosavi M S, Abed H M, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) H19 in human cancer: From proliferation and metastasis to therapy [J]. Pharmacol Res, 2022, 184: 106418.
- [68] Ghafouri-Fard S, Esmacili M, Taheri M. H19 lncRNA: Roles in tumorigenesis [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123: 109774.
- [69] Venkatraman A, He X C, Thorvaldsen J L, et al. Maternal imprinting at the H19-Igf2 locus maintains adult haematopoietic stem cell quiescence [J]. Nature, 2013, 500(7462): 345-349.
- [70] Ren J, Ding L, Zhang D, et al. Carcinoma-associated fibroblasts promote the stemness and chemoresistance of colorectal cancer by transferring exosomal lncRNA H19 [J]. Theranostics, 2018, 8(14): 3932-3948.

[责任编辑 李红珠]