

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.07.028

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190131.0939.011.html(2019-01-31)

长链非编码 RNA PTENP1 在泌尿系恶性肿瘤诊断及治疗中的研究进展*

宋泽星¹,王无娇²,张印琳¹,谢晓曦¹综述,王德林^{3△}审校

(1. 重庆医科大学第二临床学院 400010;2. 重庆医科大学第一临床学院 400016;

3. 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016)

【摘要】 近年来,研究发现长链非编码 RNA(LncRNA)具有多种重要生物学功能,在多种恶性肿瘤中存在 LncRNA 的异常表达,并且与肿瘤的发生、转移及预后有关。目前 LncRNA 已成为分子生物学领域研究的热点。本文将综述 LncRNA PTENP1 与膀胱癌、前列腺癌及肾癌的相关研究进展,为泌尿系统恶性肿瘤的诊断、预后观察及精准治疗提供线索。

【关键词】 长链非编码 RNA;泌尿系肿瘤;基因表达

【中图法分类号】 R737.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-8348(2019)07-1196-02

随着人类基因组计划的完成,学界发现人类基因组中基因数量约为 2.5 万个,远少于预期^[1]。由 30 亿个碱基对所组成的人类基因组中,约 1.5% 的核酸序列可编码蛋白质,剩余的 98.5% 基因组均为非蛋白质编码序列^[2],在后基因组时代,通过研究大量长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)取得的研究成果,是近 10 余年来分子生物学和生命科学研究领域最重要的进展之一^[3]。近年来,大量研究表明 LncRNA 有多种类型和功能,其分子机制和功能十分复杂^[4]。研究发现,在多种疾病发生、发展的异常分子调控中,LncRNA 都发挥了重要作用,特别是在恶性肿瘤的发生、发展过程中所扮演的角色远超人们的预期,LncRNA 的相关研究有望成为肿瘤研究的一个重要突破。本文将介绍 LncRNA PTENP1 在常见泌尿系恶性肿瘤中的研究进展。

1 LncRNA 概述

LncRNA 是一类由 RNA 聚合酶 II 转录,长度大于 200 nt 的 RNA 分子,具有与 mRNA 相似的结构^[3]。根据 LncRNA 不同的序列性质或起源,可将其分为正义、反义、基因间、内含子、正义重叠 LncRNA 及增强子 RNA^[5]。LncRNA 很早就被研究人员发现,但是多年来 LncRNA 都被认为是一种不能编码蛋白质,不具有生物学功能的 RNA 聚合酶 II 转录副产物,因此曾经被学者称为“暗物质”^[2]。近年的研究表明,大多数 LncRNA 在细胞和组织的增殖、分化过程中,都表现出了比较显著的时空表达特异性,LncRNA 在分子水平可通过染色质修饰和染色体沉默、转录激活和干扰、基因组修饰及核内运输等多种机制参与多种生物学过程,并可通过表观遗传调控、转录调控及转录后调控等方式调控基因的转录及翻译功能^[6]。另外,近年来越来越多有关 LncRNA 参与恶性

肿瘤发生、发展的分子机制被学者们逐一揭示,如 LncRNA MALAT1 被证实可参与非小细胞肺癌及肝癌的发生、发展,LncRNA DD3/PCA3、PCGEM1 则被证实与前列腺癌有关^[7-8]。大量 LncRNA 的研究证明,LncRNA PTENP1 在泌尿系统恶性肿瘤中表达发生明显改变^[9]。

2 LncRNA PTENP1 概述

PTENP1 基因位于人染色体 10q23,是人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homology deleted on chromosome ten gene, PTEN)的一种假基因,为肿瘤抑制基因^[10]。PTENP1 在泌尿系恶性肿瘤中的表达十分普遍,具备一定生物学活性,具有部分肿瘤抑制作用,但本身不能翻译蛋白。研究表明,PTENP1 在多种恶性肿瘤细胞如乳腺癌、膀胱癌、前列腺癌、肾癌中与重要抑癌基因 PTEN 表达相关,可通过作用于多种微小 RNA(micro RNA, miR)如 miR-17、19b、21 等,参与肿瘤的发生、发展过程^[10-13]。

3 LncRNA PTENP1 与泌尿系恶性肿瘤

3.1 LncRNA PTENP1 与膀胱癌 研究发现在膀胱癌细胞系 SCABER、HT-1376、J82、EJ、T24 及 5637 细胞与膀胱癌临床标本里,LncRNA PTENP1 与其对照组细胞系和临床标本相比表达降低,PTENP1 基因存在异常甲基化,而 PTENP1 甲基化参与 PTENP1 低表达的调节;PTENP1 在膀胱癌起抑癌基因样作用,参与膀胱癌的发生、发展^[11]。另外,YU 等^[12]发现在膀胱癌细胞系 T24 和 5637 中过表达 PTENP1 后可以在翻译水平增加 PTEN 的表达,同时 miR-17 可以部分对抗 PTENP1 的抑癌功能,LncRNA PTENP1 在膀胱癌中可能作为竞争性内源 RNA,通过 PTENP1 竞争结合 miR-17,从而降低 miR-17 对抑癌

* 基金项目:重庆市适宜技术推广项目(2018jstg008);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项重点研发项目(cstc2017shms-zdyf0319)。 作

者简介:宋泽星(1998—),在读本科,主要从事肾脏内科学、泌尿外科学领域的基础及临床研究。 △ 通信作者,E-mail:dlwangws@sina.com。

基因 PTEN 的表达抑制来发挥其抑癌作用^[14]。在膀胱癌临床预后辅助检查方面, LncRNA SPRY4-IT1 则可作为判断膀胱尿路上皮癌患者总生存率的独立预后因素^[15]。

3.2 LncRNA PTENP1 与前列腺癌 研究表明, PTENP1 在前列腺肿瘤患者中表达水平下调十分普遍, 对前列腺癌细胞的增殖、侵袭能力具有重要调节作用。PTENP1 可以使 PTEN 蛋白表达减少, 降低重要抑癌基因 PTEN 的性能, 促进前列腺癌细胞增殖^[10,16]。而在前列腺癌中, 无论通过等位基因缺失还是由突变或表观遗传修饰引起的功能性损失, PTEN 蛋白表达减少都可能导致侵袭性前列腺癌^[17-18]。

3.3 LncRNA PTENP1 与肾癌 LncRNA PTNEP1 在肾透明细胞癌中呈明显低表达, 抑癌基因 PTEN 在肾透明细胞癌中表达水平与 PTENP1 表达水平呈正相关, 且肾透明细胞癌细胞系中过表达 PTENP1 能提高 PTEN 表达水平; 在肾透明细胞癌中, miR-21 能够靶向作用 PTEN 基因与 PTENP1 基因。DNA 甲基化导致 PTENP1 低表达, PTENP1 通过 ceRNA 调控机制与 PTEN 竞争 miR-21 调控 PTEN 的表达, 使 PTEN 表达增加, 进而发挥抑癌功能^[12]。HESSON 等^[19]研究指出, 肾透明细胞癌中 PTENP1 的同源基因 PTEN 的 CpG 岛存在异常甲基化, PTEN 和 PTENP1 在抑制肾透明细胞癌的增殖迁徙方面起协同作用。LncRNA PTENP1 在作为肾癌诊断标志物方面的相关研究也较为热门, WU 等^[20]通过对 71 例肾透明细胞癌患者, 62 例年龄、性别与之相匹配的健康志愿者, 以及 8 例肾良性肿瘤患者的血清检测和统计分析发现, 由 LncRNA-LET、PVT1、PANDAR、PTENP1 和 Linc00963 组成的血清五联 LncRNA 检测能较好地辅助诊断肾透明细胞癌和肾良性肿瘤。BLONDEAU 等^[21]在肾透明细胞癌中发现了许多新的 lncRNA 的转录物, 其在作为肾透明细胞癌新的诊断生物标志物方面有良好的应用前景。

4 小 结

随着后基因组时代研究的不断突破, 越来越多 LncRNA 被研究者发现, 由于与 mRNA 相比, LncRNA 对基因表达的调节更精细, LncRNA 表达的细胞或组织特异性会更高^[22], LncRNA 在靶点治疗方面潜力巨大, 所以研究其对各种 RNA 的调控已经成为下一代药物的研究重点^[23]。LncRNA PTENP1 作为近年来泌尿系恶性肿瘤相关研究的热点, 目前对其复杂的机制和功能研究还远远不够, 临床应用也尚未起步。随着探索的深入, LncRNA PTENP1 在泌尿恶性肿瘤的诊断与治疗中的作用将逐步显现。

参考文献

[1] LANDER E S, LINTON L M, BIRREN B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome[J]. *Nature*, 2001, 409(6822): 860-921.

[2] KAPRANOV P, ST LAURENT G, RAZ T, et al. The majority of total nuclear-encoded non-ribosomal RNA in a human cell is 'dark matter' un-annotated RNA[J]. *BMC Biol*, 2010, 8(1): 1-15.

[3] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641.

[4] GUTTMAN M, RINN J L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs[J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 339-346.

[5] KIM T K, HEMBERG M, GRAY J M, et al. Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers[J]. *Nature*, 2010, 465(7295): 182-187.

[6] LEE J T, BARTOLOMEI M S. X-inactivation, imprinting, and long noncoding RNAs in health and disease[J]. *Cell*, 2013, 152(6): 1308-1323.

[7] MERCER T R, DINGER M E, MATTICK J S. Long non-coding RNAs: insights into functions[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3): 155-159.

[8] WANG K C, CHANG H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904-914.

[9] GIBB E A, VUCIC E A, ENFIELD K S, et al. Human cancer long non-coding RNA transcriptomes[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25915.

[10] POLISENO L, SALMENA L, ZHANG J W, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology[J]. *Nature*, 2010, 465(7301): 1033-1038.

[11] 余滢, 陶启业, 欧正岳, 等. 长链非编码 RNA PTENP1 在膀胱癌中的表达调控及功能研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(10): 746-750.

[12] YU G, YAO W M, GUMIREDDY K, et al. Pseudogene PTENP1 functions as a competing endogenous RNA to suppress Clear-Cell renal cell carcinoma progression[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(12): 3086-3097.

[13] SHI X B, TANG X Q, SU L. Over-expression of long non-coding RNA PTENP1 inhibits cell proliferation and migration via suppression of miR-19b in breast cancer cells[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(6): 869-878.

[14] 余滢, 欧正岳, 陶启业, 等. 长链非编码 RNA PTENP1 在膀胱癌发生发展中的分子机制[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(11): 1494-1500.

[15] ZHAO X L, ZHAO Z H, XU W C, et al. Increased expression of SPRY4-IT1 predicts poor prognosis and promotes tumor growth and metastasis in bladder cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1954-1960.

[16] IOFFE Y J, CHIAPPINELLI K B, MUTCH D G, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) pseudogene expression in endometrial cancer: a conserved regulatory mechanism important in tumorigenesis? [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2): 340-346.

[17] TROTMAN L C, NIKI M, DOTAN Z A, et al. Pten dose dictates cancer progression in the prostate[J]. *PLoS Biol*, 2003, 1(3): 385-396.

- [7] LABARGE M A, BLAU H M. Biological progression from adult bone marrow to mononucleate muscle stem cell to multinucleate muscle fiber in response to injury [J]. *Cell*, 2002, 111(4): 589-601.
- [8] CAMARGO F D, GREEN R, CAPETANAKI Y, et al. Single hematopoietic stem cells generate skeletal muscle through myeloid intermediates [J]. *Nat Med*, 2003, 9(12): 1520-1527.
- [9] CORBEL S Y, LEE A, YI L, et al. Contribution of hematopoietic stem cells to skeletal muscle [J]. *Nat Med*, 2003, 9(12): 1528-1532.
- [10] STRÖMBERG A, JANSSON M, FISCHER H, et al. Bone marrow derived cells in adult skeletal muscle tissue in humans [J]. *Skeletal Muscle*, 2013, 3(1): 12.
- [11] QU-PETERSEN Z, DEASY B, JANKOWSKI R, et al. Identification of a novel population of muscle stem cells in mice: potential for muscle [J]. *J Cell Biol*, 2002, 157(5): 851-864.
- [12] ZHENG B, CAO B, CRISAN M, et al. Prospective identification of myogenic endothelial cells in human skeletal muscle [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(9): 1025-1034.
- [13] JACKSON K A, MI T, GOODELL M A. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(25): 14482-14486.
- [14] 王娟娟, 高晓宁, 陈珊珊, 等. 体外培养肌源性干细胞向造血方向分化的实验研究进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(6): 1897-1900.
- [15] CAO B, ZHENG B, JANKOWSKI R J, et al. Muscle stem cells differentiate into haematopoietic lineages but retain myogenic potential [J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5(7): 640-646.
- [16] 陈玉芳, 王媛媛, 王娟娟, 等. 具有造血能力的肌源性干细胞的研究进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(5): 1523-1526.
- [17] ZHENG B, LI G, CHEN W C, et al. Human myogenic endothelial cells exhibit chondrogenic and osteogenic potentials at the clonal level [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(7): 1089-1095.
- [18] VAIDYA A, KALE V. Hematopoietic stem cells, their niche, and the concept of co-culture systems: a critical review [J]. *J Stem Cells*, 2015, 10(1): 13-31.
- [19] CHEN J, CHEN L, ZERN M A. The diversity and plasticity of adult hepatic progenitor cells and their niche [J]. *Liver Int*, 2017, 37(9): 1260-1271.
- [20] LO IACONO M, RUSSO E, ANZALONE R, et al. Wharton's jelly mesenchymal stromal cells support the expansion of cord blood-derived CD34⁺ cells mimicking a hematopoietic niche in a direct cell-cell contact culture system [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(1): 117-129.
- [21] MORRISON S J, SCADDEN D T. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 327-334.
- [22] CRANE G M, JEFFERY E, MORRISON S J. Adult haematopoietic stem cell niches [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 573-590.
- [23] BEMARDO M E, LOCATELLI F. Mesenchymal stromal cells in hematopoietic stem cell transplantation [M]// GNECCHI M. Mesenchymal stem cells. *Methods in molecular biology*. New York: Humana Press, 2016: 3-20.
- [24] 叶艳艳, 江千里. 造血干细胞定位及其与周围微环境相互作用的研究进展 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2014, 23(11): 700-702.
- [25] 曹彦. 骨髓造血干祖细胞微环境的形成 [D]. 苏州大学, 2016.
- [26] 费成明, 常春康. 成骨细胞在造血微环境中的作用及与部分血液系统疾病关系的研究进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(4): 1133-1136.
- [27] CASTIGLIONI A, HETTMER S, LYNES M D, et al. Isolation of progenitors that exhibit myogenic/osteogenic bipotency in vitro by fluorescence-activated cell sorting from human fetal muscle [J]. *Stem Cell Reports*, 2014, 2(1): 92-106.
- [28] JAMES A W, ZARA J N, ZHANG X, et al. Perivascular stem cells: a prospectively purified mesenchymal stem cell population for bone tissue engineering [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(6): 510-519.
- [29] WEST C C, HARDY W R, MURRAY I R, et al. Prospective purification of perivascular presumptive mesenchymal stem cells from human adipose tissue: process optimization and cell population metrics across a large cohort of diverse demographics [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7: 47.
- [30] CORSELLI M, CHIN C J, PAREKH C, et al. Perivascular support of human hematopoietic stem/progenitor cells [J]. *Blood*, 2013, 121(15): 2891-2901.

(收稿日期: 2018-09-26 修回日期: 2018-11-11)

(上接第 1197 页)

- [18] PHIN S, MOORE M W, COTTER P D. Genomic rearrangements of PTEN in prostate cancer [J]. *Front Oncol*, 2013, 3(1): 1-9.
- [19] HESSON L B, PACKHAM D, PONTZER E, et al. A re-investigation of somatic hypermethylation at the PTEN CpG island in cancer cell lines [J]. *Biol Proced Online*, 2012, 14(1): 1-8.
- [20] WU Y, WANG Y Q, WENG W W, et al. A serum-circulating long noncoding RNA signature can discriminate between patients with clear cell renal cell carcinoma and healthy controls [J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(1): 1-7.
- [21] BLONDEAU J J, DENG M, SYRING I, et al. Identification of novel long non-coding RNAs in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 7(1): 1-10.
- [22] CHERY J. RNA therapeutics: RNAi and antisense mechanisms and clinical applications [J]. *Postdoc J*, 2016, 4(7): 35-50.
- [23] SINGH M S, PEER D. RNA nanomedicines: the next generation drugs? [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2016, 39(1): 28-34.

(收稿日期: 2018-10-12 修回日期: 2018-12-06)