

DOI: 10.13376/j.cbls/20210126

文章编号: 1004-0374(2021)09-1143-10

LncRNA TUG1在肝癌中的研究进展

刘维维, 邬林泉*

(南昌大学第二附属医院肝胆外科, 南昌 330006)

摘要: 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是我国最常见且死亡率最高的恶性肿瘤之一。由于目前缺乏灵敏的早期诊断指标, 许多患者发现时已是晚期, 导致预后不佳, 5年生存率低。因此, 找到相应的肿瘤标记物将有助于早期肝癌的诊断。近些年的研究发现, 牛磺酸上调基因 1 (taurine upregulated gene 1, TUG1) 在肝癌中的表达明显上调, 与肝癌的发生、发展以及预后都密切相关。同时, 进一步研究发现, 下调 TUG1 可以降低肝癌细胞的侵袭、转移、增殖等能力, 还可以促进细胞的凋亡。TUG1 在肿瘤的早期诊断、疗效判断及预后评估等方面具有重要的潜在价值。该文将重点介绍 TUG1 作为癌基因在 HCC 中发挥的功能和作用机制, 以及它作为 HCC 诊断和治疗的潜在靶点的可能性。

关键词: 肝细胞癌; 牛磺酸上调基因 1; 生物学功能; 化疗耐药; 预后

中图分类号: R735.7 文献标志码: A

Research progress of lncRNA TUG1 in liver cancer

LIU Wei-Wei, WU Lin-Quan*

(Department of Hepatobiliary Surgery, Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a frequently observed cancer with the highest mortality in China. At present, there is a lack of accurate early diagnosis indicators for HCC, and most patients have already progressed to advanced stages at diagnosis, resulting in poor prognosis and a low 5-year survival rate. Therefore, the identification of corresponding indicators would assist in the early diagnosis of liver cancers. Recent studies have shown that the expression of taurine upregulated gene 1 (TUG1) is significantly upregulated in hepatocellular carcinoma and is closely related to the development, progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. At the same time, further studies have found that down-regulation of TUG1 can not only reduce the invasion, metastasis and proliferation of hepatocellular carcinoma cells, but also promote apoptosis. TUG1 is of great potential value in the early diagnosis, efficacy evaluation and prognosis prediction for tumor patients. This article will focus on the function and mechanism of action of TUG1 as an oncogene in HCC, and its potential as a target for HCC diagnosis and treatment.

Key words: hepatocellular carcinoma; taurine upregulated gene 1; biological function; chemotherapy resistance; prognosis

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 由于缺乏早期的诊断标记物和特异性的监测指标, 导致了 HCC 的高死亡率和预后不良^[1-2]。我国是肝病大国, 肝癌的发病率及病死率都排在世界前列, 因此迫切需要一个新的诊断和治疗的方法^[3]。

近些年, 随着基因组学、高通量测序等科技手

段的快速发展, 人们发现许多长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 不仅在多种肿瘤中表达

收稿日期: 2021-01-19; 修回日期: 2021-04-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860431, 82060447);

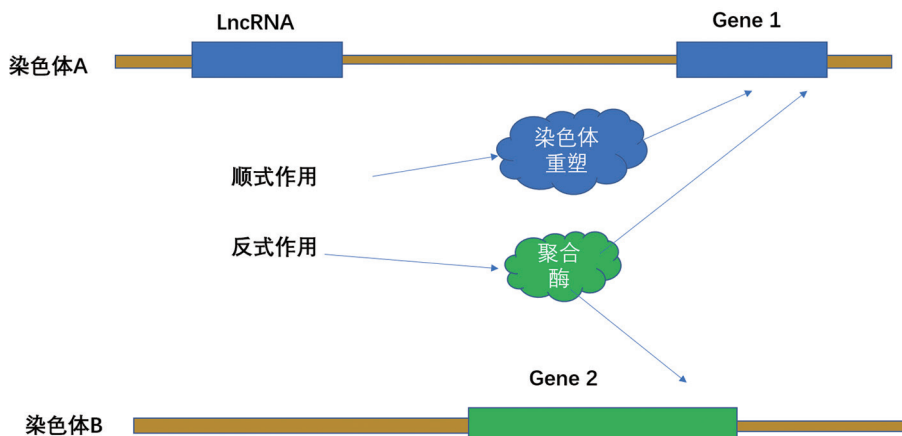
江西省自然科学基金项目(20181BBG70025)

*通信作者: E-mail: wulqnc@163.com

异常,而且在生物表观遗传学、细胞周期、细胞分化等过程中均发挥着重要的作用^[4-6]。与 microRNA (miRNA) 不同, lncRNA 的长度允许它们形成复杂的二级和三级结构,这些结构在细胞功能中可能具有特殊作用^[7]。另外, lncRNA 具有顺式和反式调节功能(图 1)。在反式模式下, lncRNA 可利用聚合酶 II 对位于不同染色体上的基因产生影响,也可通过与启动子和增强子或与这些位点结合的其他蛋白质相互作用,并影响染色质状态和 RNA 聚合酶活性来调节基因的表达。而在顺式模式下,它们诱导位于同一染色体上的基因染色质重塑。随着基因研究的不断深入,成千上万的 lncRNA 被发掘出来,越来越多 lncRNA 被证明在机体生长发育过程中发

挥着不可替代的作用(表 1)。

TUG1 作为 lncRNA 中的一员,是一个长 7.1 kb,存在于细胞核的非编码 RNA,于 2005 年首次作为影响啮齿类动物视网膜发育的重要基因被发现^[19]。随后的研究表明, TUG1 不仅是雄性生长发育过程中的关键基因,更在多种疾病的发生发展过程中发挥重要作用。大量数据分析表明, TUG1 在不同的组织中表达情况不太一样,并且发挥的作用也不一样。例如, Li 等^[20]研究表明, TUG1 在胶质母细胞瘤中低表达,且分期越晚,表达越低,并发现其主要通过激活 Caspase-3 和 Caspase-9 促进凋亡,并抑制 BCL-2 介导的抗凋亡基因,从而促进肿瘤细胞凋亡,抑制胶质母细胞瘤的生长。同时, Guo 等^[21]



染色质表观遗传基因调控可以通过 lncRNA 的两种模式进行。在顺式模式下, lncRNA 调节邻近的靶基因(在同一条染色体上)。在反式模式下, lncRNA 调节远处的基因(可能在另一条染色体上)。

图1 lncRNA对顺式和转基因的调控

表1 部分lncRNA在不同组织中的表达情况及其发挥的作用

LncRNA	作用	相应组织中的表达量	文献
MEG3	通过竞争性结合miR-374a-5p影响胰腺癌预后	表达上调	[8]
LncLy6c	促进单核细胞向巨噬细胞转化	表达上调	[6]
Mylk-AS1	通过激活VEGFR-2信号通路促进肿瘤进展和血管生成	表达上调	[9]
SNHG1	与YAP1之间的正反馈调节调节喉鳞状细胞癌的生长和转移	表达上调	[10]
kcnq1ot1	促进脂质堆积,加速动脉粥样硬化	表达上调	[11]
DMDRMR	介导甲基化修饰影响肾细胞癌的预后	表达上调	[5]
Gas5	通过miR21介导的信号调节HIV携带者的T细胞功能	表达上调	[12]
PlncRNA-1	PlncRNA-1启动子的低甲基化通过miR-136-5p/Smad3轴促进膀胱癌进展	表达上调	[13]
E2F4	与卵巢癌中预后相关	表达上调	[14]
MAAT	与肌肉萎缩关系密切	表达上调	[15]
MALAT	与糖尿病性白内障上皮细胞-间充质转化(EMT)的发生相关	表达上调	[16]
LINC00324	通过调节miR-10b-5p防止乳腺癌进展	表达下调	[17]
LINC00998	通过CBX3介导的c-Met/Akt/mTOR轴抑制恶性胶质瘤表型	表达下调	[2]
HOXA-AS2	在急性髓系白血病(AML)中发挥促癌作用	表达上调	[4]
H19	与大肠癌的上皮-间充质转化和肺转移相关	表达上调	[18]

也证明 TUG1 在非小细胞型肺癌 (NSCLC) 中表达降低, 并且与顺铂类化疗药物的耐药性相关, 而且 TUG1 还被证明参与了 NSCLC 的生长、转移、增殖等过程, 并通过激活 P53 基因发挥抑癌作用。除了在胶质母细胞瘤和非小细胞型肺癌中表达降低之外, TUG1 在大部分肿瘤中都呈现过量表达, 尤其在肝癌、胃癌等多种消化道肿瘤中, 且与患者预后不良相关。例如, Zhang 等^[10]通过细胞功能实验和体内动物实验发现, TUG1 促进喉癌的增殖和迁移; He 等^[22]通过裸鼠成瘤实验证明, TUG1 介导 miR-142-3p 通过下调靶向基因 ZEB1 促进肝细胞癌的转移和上皮向间质的转化。不仅如此, TUG1 的表达还与化疗药物的耐药性和放疗不敏感性有密切的关联, 其表达量的高低还与高糖对内皮细胞的损伤机制相关。这些研究表明, TUG1 大都作为一个癌基因在肿瘤中表达失调, 而且促进了肿瘤的发生和发展^[15,23-24]。随着关于 TUG1 研究的不断深入, 人们意识到其在人体生长发育和疾病发生发展过程中都发挥了某些关键作用 (表 2), 但由于大部分实验结果的发现还是建立在体外细胞实验或小鼠体内实验, 而小鼠与人体之间的生理环境和遗传物质还是不尽相同的, 所以, 临床效果还需要进一步的验证。即使如此, 现在已发表的诸多的实验结果还是显示出了 TUG1 的研究价值^[28]。

1 TUG1在肝癌中发挥的功能

TUG1 在 HCC 中表达的上调会引发一系列的连

锁反应, 将可能导致 HCC 患者预后不良, 主要原因有 3 个: 其一, TUG1 的表达可能与葡萄糖的代谢关系紧密; 其二, TUG1 将增加肝炎病毒的感染, 继而提升肝癌的发病率; 其三, 因为 TUG1 的高表达与顺铂类药物的耐药性有关, 将可能直接导致 HCC 预后不良。基因表达之间的调控关系神秘莫测, TUG1 在 HCC 中发挥的作用也可能远不止这些, 本文只对已知较清楚的作用作简单介绍。

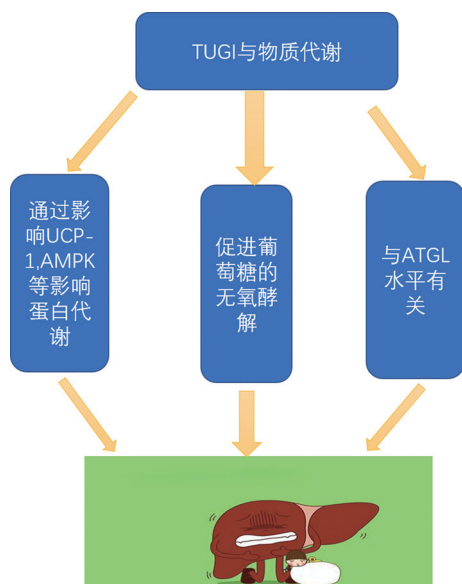
1.1 TUG1可能与肿瘤糖酵解密切相关

在肿瘤组织中, 三大营养物质和核酸代谢都比较旺盛。大多数正常组织在大部分时间都是通过有氧呼吸获取能量, 而肿瘤组织则即使在氧供应充分的条件下也主要是以无氧酵解获取能量。肿瘤细胞生长和增殖需要消耗大量能量, 在糖酵解无法提供足够能量时, 机体将通过糖异生途径生糖供能。肿瘤组织的蛋白质合成及分解代谢都增强, 但合成代谢超过分解代谢, 甚至可夺取正常组织的蛋白质分解产物, 合成肿瘤本身所需要的蛋白质, 结果使机体处于严重消耗的恶病质状态。

通过现有文献发现, TUG1 与肿瘤的多种代谢密切相关 (图 2)。首先, TUG1 与 HCC 糖酵解关系密切。Lin 等^[40]证明 TUG1 作为主要调节剂来协调肝细胞癌中的糖酵解过程。在此项研究中, TUG1 可以通过 miR-455-3p/AMPK β 2 轴调节己糖激酶 2 (HK2) 的活性, 从而调节细胞生长、转移和糖酵解^[40]。TUG1 也被证明与 HCC 患者 HK2 过表达和不良预后相关。TUG1 还可能与脂质和蛋白质代谢

表2 TUG1在不同组织中的表达情况及其发挥的作用

TUG1作用	相应组织中的表达情况	参考文献
啮齿类动物视网膜发育的重要基因	—	[19]
增强高糖对内皮细胞的损伤	内皮细胞损伤时表达上调	[20]
男性生长发育的关键基因	—	[25]
与宫颈癌, 膀胱癌, 食管鳞癌顺铂类药物耐药性有关	在宫颈癌、膀胱癌、食管癌中表达上调	[26-28]
介导大肠癌的上皮-间充质转化	大肠癌中表达上调	[29]
通过竞争性调节c-Met影响食管鳞癌的放射敏感性	食管鳞癌中表达上调	[30]
通过靶向KLF5促进心肌细胞凋亡而参与缺血性损伤	缺血性心肌中表达上调	[31]
对肺动脉高压时肺动脉平滑肌细胞增殖的调节作用	肺动脉高压时平滑肌细胞中表达上调	[32]
可通过Smad5抑制骨髓间充质干细胞的成骨	辐射照射后骨髓间充质干细胞中表达上调	[33]
调节口腔鳞状细胞癌的发生发展。	在口腔鳞癌中表达上调	[34]
在糖尿病肾病的发生发展过程中, TUG1通过激活内质网应激, 促进足细胞过度凋亡	糖尿病肾病时, 足细胞中表达上调	[35]
促进喉癌的增殖和迁移	在喉癌中表达上调	[36]
在非小细胞型肺癌中抑制肿瘤的生长、转移等	在非小细胞型肺癌肺癌表达下调	[37]
抑制胶质瘤细胞的增殖和侵袭, 促进细胞凋亡	在胶质细胞瘤中表达下调	[38]
作为神经胶质瘤的肿瘤抑制因子, 促进细胞凋亡	在神经胶质瘤中表达下调	[39]



ATGL: 甘油三酯脂肪酶; UCP-1: 解偶联蛋白1; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶

图2 LncRNA TUG1与物质代谢的关系图

有着密切关系: 一些研究表明, 脂肪形成途径可能促进肝细胞癌的发展。Zhang 等^[41]通过小鼠实验也证明 TUG1 的过表达会显著增加脂肪甘油三酯脂肪酶 (ATGL)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激活因子 1- α (PGC-1 α)、解偶联蛋白 1 (UCP-1)、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 和辅酶 A 羧化酶 (ACC) 的磷酸化水平来影响脂质的代谢。虽然许多 lncRNA 已被证明与肿瘤蛋白质和脂肪合成解息相关, 但是, 关于 TUG1 与肿瘤蛋白质和脂肪代谢相关的研究还相对匮乏。同时, 在恶性肿瘤的生长过程中, 三大营养物质的代谢都有所加强, 但三者之间存在怎样的转化关系以及相互间的具体作用机制还需进一步研究。

1.2 TUG1与病毒感染相关

越来越多的证据表明, lncRNA 与病毒感染的感染密切相关^[42-43]。在胃癌相关研究中, lncRNA HOTTIP 显著上调可能与宿主病毒感染几率的升高有一定的关系^[44]。最初的研究发现, TUG1 与甲型流感病毒有着密切关系, 而进一步研究发现, 在肝炎患者中, TUG1 的异常表达与乙肝和丙肝的患病概率呈正相关, TUG1 可能会增加肝炎的患病风险, 从而诱发 HCC 的发生。同时, TUG1 的表达高低还可能影响机体抗炎因子的释放。Liu 等^[45]通过将脂多糖 (LPS) 注射到小鼠体内诱发炎症反应发现, TUG1 在 LPS 诱导的肝细胞炎症中上调, 并且下调

TUG1 能抑制 LPS 诱导的小鼠肝脏炎症反应。此发现表明, TUG1 有诱发感染肝炎的风险, 也就有可能会增加肝硬化和肝癌的患病几率。

1.3 TUG1可能与化疗药物的耐药性相关

肝癌的化疗一般采取双联或者三联用药, 即 5-氟尿嘧啶 (5-FU)、顺铂 (DDP)、阿霉素 (ADM)、丝裂霉素 (MMC) 和足叶乙甙 (VP16) 中的两种或多种搭配使用。但是, 因为大部分的晚期肝癌患者都对化疗药不太敏感, 并且部分患者会出现严重的副作用, 所以, 肝癌的治疗大部分还是采取外科手术切除辅以相应的放疗。

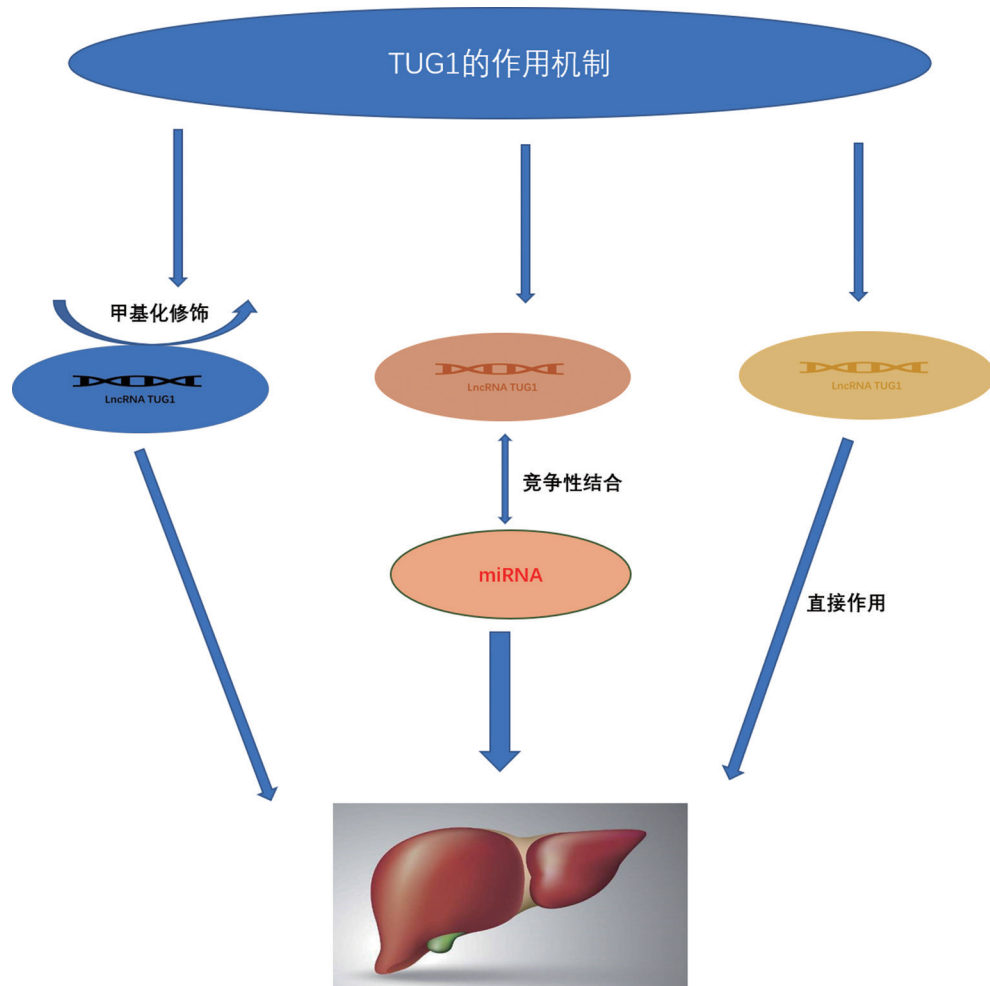
当靶向药物进入人体作用于肝癌细胞后, 肿瘤细胞可以通过改变细胞表面蛋白质的表达数量, 调整细胞内部各个信号通路的联系方式, 以及改变周围的生存环境, 达到逃避靶向药物攻击的目的^[9,14]。虽然有许多恶性肿瘤用化疗能起到积极的作用, 如 HER2 高表达的乳腺癌患者用曲妥珠单抗治疗效果显著, 但是, 有很大一部分肿瘤使用化疗药物时并不能达到理想的效果。这就与肿瘤本身对化疗药物的敏感性、药物对肿瘤的杀伤程度以及肿瘤本身恶性程度有关^[46-47]。近年来的研究发现, TUG1 的表达失调与多种肿瘤的化疗耐药性都直接相关: Zhang 等^[28]发现, TUG1 通过调控 Nrf2 促进食管鳞癌细胞顺铂耐药; Wei 等^[26]证实, 降低 TUG1 表达通过激活 MAPK 通路提升宫颈癌对顺铂的敏感性; 在直肠癌中, TUG1 表达水平升高能够降低化疗敏感性^[48]; 在胰腺癌中, TUG1 表达上调的患者对 5-FU 的敏感性降低^[49]; TUG1 可以通过 miR-197-3p/TYMS 轴介导结直肠癌对 5-FU 的耐药性^[50]。以上研究都表明, TUG1 在恶性肿瘤中的表达异常可能会降低化疗药物的敏感性, 从而影响患者的预后。

2 TUG1在肿瘤中的作用机制

目前关于 TUG1 在 HCC 中的作用机制层出不穷: TUG1 主要通过竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 发挥作用; 同时, TUG1 还可以通过甲基化修饰调控 HCC 的发生和发展; 另外, TUG1 还可以直接结合相应的蛋白发挥相应的功能 (图 3)。虽然关于 TUG1 的研究不断被完善, 但是, 大部分结果还是停留在分子表型上的探讨, 而关于其深层次的机制研究还是相对匮乏的, 还需要进一步去探索。

2.1 TUG1作为ceRNA调控HCC

ceRNA 机制是在 TUG1 中探讨最多的作用机



TUG1通过甲基化修饰、竞争性结合miRNA和直接结合蛋白质发挥作用。

图3 LncRNA TUG1的作用机制图

制。LncRNA、假基因和环状 RNA (circular RNA, circRNA) 都可以作为 ceRNA 影响转录后的调控^[17], 因为它们可以相互竞争与有限的 miRNA 池结合。这些 ceRNA 包含多个 miRNA 反应元件 (MRE), 使它们能够隔离 miRNA^[51-53]。ceRNA 的有效性不仅取决于 MRE 的存在, 还取决于 MRE 的数量、miRNA/ceRNA 的细胞水平、miRNA/ceRNA 的亚细胞定位以及 MRE 与 miRNA 之间的亲和力大小。在 ceRNA 机制中, TUG1 可以与 miRNA 竞争性结合, 从而影响 miRNA 的表达以及其下游基因的表达, 进而影响到 HCC 的进展^[54-57]。

大量研究证明, TUG1 可作为 ceRNA 调控疾病进展。例如, Jia 等^[58] 通过荧光素酶报告以及上下调 TUG1 之后发现, TUG1 通过靶向结合 miR-29b-1-5p 减轻脊髓缺血再灌注后 Metadherin 蛋白 (MTDH) 介导的炎症损伤。Dai 等^[59] 发现, TUG1 可以充当 ceRNA, 作为 miR-216b-5p 的海绵体, 增强

DLX2 (Distal-less homeobox 2) 的表达, 从而促进 HCC 细胞的进展。He 等^[60] 也证明了 TUG1 介导的 miR-142-3p 下调通过靶向 ZEB1 促进肝细胞癌的转移和上皮间充质转化。Lv 等^[61] 发现 TUG1 与 miR-144 相互作用激活肝细胞癌中的 JAK2/STAT3 途径, 从而促进增殖、迁移和肿瘤发生^[61]。Su 等^[62] 发现, TUG1 通过在肝细胞癌中靶向 miR-132, 作为 ceRNA 来调节 Hedgehog 途径。这些研究发现, TUG1 可以作为 ceRNA 竞争性结合 miRNA 调控下游的 mRNA, 从而影响肝细胞癌的发生和发展。

2.2 TUG1通过甲基化修饰发挥作用

已知 RNA 的修饰超过 100 种。在真核生物中, 5' 端的帽子结构以及 3' 的 polyA 修饰在转录调控中起到了十分重要的作用, 而 mRNA 的内部修饰则用于维持 mRNA 的稳定性。mRNA 最常见的内部修饰包括 N6-腺苷酸甲基化 (m⁶A)、N1-腺苷酸甲基化 (m¹A)、5-甲基胞嘧啶 (m⁵C) 甲基化等。科学

家已经鉴定了参与 m⁶A 的许多酶,包括甲基化转移酶和去甲基化酶等。一旦参与 m⁶A 修饰的酶出现异常将会引起一系列疾病,包括肿瘤、神经性疾病、胚胎发育迟缓等。

许多 lncRNA 通过 DNA 甲基化转移酶 (DNMT) 参与甲基化修饰的过程^[44,63]。高通量 m⁶A 测序研究显示, m⁶A 修饰可能影响细胞中的数千种 mRNA 和非编码 RNA,并在 mRNA 的终止密码子附近的 3'-非翻译区 (UTR) 中进行特殊富集。在过去的几年中, mRNA 或非编码 RNA 中的 m⁶A 修饰在几乎所有主要的正常生物学过程中都起到了关键作用。Gao 等^[5]利用来自癌症基因组图谱的 12 种癌症类型的数据全面绘制可能被 DNA 甲基化调控的 lncRNA 发现, DMDRMR 与 IGF2BP3 以 m⁶A 依赖的方式协同调节靶基因,从而影响肾透明细胞癌 (ccRCC) 的预后。Chen 等^[64]通过核糖核酸下拉实验发现, TUG1 与 EZH2 和 α -肌动蛋白都有相互作用,证实了 EZH2 介导的 α -肌动蛋白甲基化可能依赖于 TUG1,从而促进合成血管平滑肌细胞中皮层 F-肌动蛋白的聚合。Li 等^[65]通过构建 TUG1 表达异常的小鼠证明, TUG1 可以通过 EZH2 驱动的 H3K27 甲基化调节 Hes1 的表达,并影响胰岛素的产生。虽然越来越多的研究表明大量的 lncRNA 存在甲基化修饰,但由于许多 lncRNA 不具有 polyA 尾巴并且无法在最广泛采用的 RNA-seq 文库制备方案的 polyA 选择步骤中被捕获,导致 lncRNA 甲基化位点不能被有效捕获,因此,现有的实验数据中可能存在因为预测变量的不准确性而导致的实验结果可靠性不足。

2.3 TUG1可以直接结合蛋白质发挥作用

lncRNA 除了可以通过调控下游基因外,还有一部分可以通过直接结合蛋白质发挥作用^[66]。Long 等^[35]发现在糖尿病肾病患者的血清中 TUG1 的表达升高,并且通过定量 PCR 芯片、生物素标记的寡核苷酸下拉等实验证明 TUG1 可以结合糖类反应元件结合蛋白 (ChREBP),协调葡萄糖的稳态。TUG1 也可以作为一个调节因子直接结合蛋白,从而影响肝癌的发展。TUG1 通过与多硫蛋白 2 (PRC2) 结合并将其募集到 Kruppel 样因子 2 (KLF2) 启动子区域,从而在表观遗传学上抑制 HCC 细胞中的 KLF2 转录。TUG1 还可以作为甲胎蛋白 (AFP) 的调节剂^[67]:通过与临床 AFP 检测对比发现, TUG1 与 AFP 的表达呈正相关,并且更为重要的是, TUG1 和 AFP 都与 HCC 的预后呈正相关,这为患者治疗提供了一个方向。

3 TUG1在临床上的应用前景与展望

TUG1 在 HCC 中的研究发现为肝癌的分子靶向治疗提供了一种新的可能,但是,靶向作用 TUG1 是否能够达到治疗效果还需要进一步验证。

3.1 TUG1在临床上的应用前景

随着分子技术的不断进步,越来越多的基因被用于疾病的诊断和治疗。这不仅有助于从分子的水平去理解疾病的发生和发展,同时也为疾病的治疗提供了一种新的方案。

3.1.1 TUG1可作为潜在的诊断标记物

在已知的研究中,超过数十种恶性肿瘤中 TUG1 的表达都高于正常组织,其中包括肺癌、喉癌、肾透明细胞癌、骨肉瘤以及大部分的消化道肿瘤,这就表明 TUG1 有成为 HCC 诊断标记物的潜力。在肝细胞癌中, TUG1 表达较癌旁组织明显升高。同时,2018 年的研究发现,通过对 HCC 患者血清中的 TUG1 进行定量 PCR 发现其在血清中的表达也存在差异^[68]。正是因为如此, TUG1 有作为 HCC 诊断标记物的潜能。

3.1.2 TUG1可作为HCC的预后标志物

转移是与癌症相关的死亡的主要原因,也是影响肿瘤预后的关键因素。在肝癌中,转移更是影响肝癌手术治疗效果及预后的重要因素^[69],因为肝脏是人体非常重要的代谢和消化器官,血供丰富,淋巴网络密集,这就导致了肝癌的易转移性。研究表明,已发现的 lncRNA 中有许多基因已证实 HCC 转移中发挥至关重要的作用^[70]。例如,研究表明 MITA1 是肝癌转移的关键驱动力^[71], HOTAIR 具有促进 HCC 细胞外泌体分泌的新功能^[72]。Zhang 等^[73]发现了 Lnc34a 在肝癌骨转移 (BM) 中的前骨转移中发挥重要作用,并揭示了一种激活肝癌 BM 中 TGF- β 信号通路的新机制,为肝癌 BM 的潜在治疗策略提供了证据。众多的 lncRNA 从基因组中被识别出来,它们在正常组织和来自同一器官的肿瘤组织之间的转录差异性揭示了 lncRNA 可以作为肿瘤生物标志物的巨大潜能。

大量的文献通过 Mate 分析和预后随访发现, TUG1 表达情况与多种肿瘤的预后都有直接关系。Refai 等^[74]通过对 TUG1 表达存在差异的 HCC 患者的临床资料进行对比和预后随访发现, TUG1 的表达与肿瘤大小、TNM 分期、静脉浸润等相关。换言之, TUG1 的表达越高,肿瘤的体积越大,肿瘤发生早期浸润的可能性就越大, TNM 分期就越晚,

并且通过体外功能实验和动物实验证明 TUG1 参与了 HCC 的肿瘤发生、侵袭转移、增殖凋亡等过程。大量关于 TUG1 研究的数据表明, TUG1 在 HCC 中的过度表达与其预后不良密切相关。

3.2 TUG1还需被探讨的地方

虽然关于 TUG1 的研究正在被不断完善, TUG1 也被证明在多种肿瘤的发生发展中发挥重要作用, 但是, 现存的研究也存在许多值得进一步探讨的地方。首先, 虽然关于 TUG1 调控肿瘤进展的机制正在不断被发掘, 但大部分还是作为 ceRNA 机制被讨论^[30,34,41,45]; 其他的作用机制虽然也有被发现, 但还没有被广泛探讨, 其更全面的作用机制还需进一步研究。其次, 因为现阶段大部分实验的研究对象还停留在细胞和动物实验的层面, 而在临床的研究还相对较少, 所以, 同样的实验结果是否适用于临床还有待考究。最后, 正是因为 TUG1 在众多肿瘤中的表达都是超过正常组织的, 因此当患者出现两种及以上肿瘤时, 可能会存在漏诊的风险。

3.3 TUG1研究的展望

不同的疾病在临床上的表现不尽相同, 所以, 诊断依据也各不相同。假如能将 TUG1 的表达与不同疾病的检测指标结合起来用于疾病的诊断, 是否就可以降低上述漏诊的风险? 例如, 肝癌的诊断主要依靠于 B 超、CT、MRI 等影像学手段, 以及甲胎蛋白 (AFP) 和甲胎蛋白异质体等检验指标和穿刺活检的结果^[75]。假如能发现 TUG1 的表达与以上诊断依据存在关系, 甚至将两者之间的关系能进一步挖掘出来的话, 那么 TUG1 将能更好地服务于临床。另外, 如果可以在临床上证实靶向调节 TUG1 能改善 HCC 患者的预后, 那么将能为肝癌的治疗提供一种新的方案。

4 结论

肝癌是威胁生命安全的消化道肿瘤, 死亡率很高, 与环境、感染、遗传都有关。通过全基因组测序, 成千上万表达失调的 lncRNA 被发现, 其中部分 lncRNA 已被确认可以作为肿瘤的潜在标记物用于早期诊断和预后检测。通过查阅文献和数据库发现, 在肝癌组织和肝癌细胞中 TUG1 均呈高表达, 且 TUG1 的高表达与肝癌的预后不良密切相关, 下调 TUG1 之后, 肝癌细胞的侵袭、转移、增殖能力下降, 凋亡能力增强, 这说明在 HCC 中, TUG1 可以作为癌基因调控肿瘤的发生和发展。TUG1 有作为肝癌早期诊断、疗效判定以及预后评估的潜能,

但是, 肿瘤异质性对于肿瘤的治疗和预后可能仍是一个挑战。目前关于 TUG1 的研究大部分还是停留在生物学功能的阐述, 对分子间的相互作用方式仍然知之甚少, 而且绝大多数针对 TUG1 的研究还是基于体外分化系统进行的, 许多发现仍缺乏体内研究证据。

[参 考 文 献]

- [1] Biasini A, Abdulkarim B, de Pretis S, et al. Translation is required for miRNA-dependent decay of endogenous transcripts. *EMBO J*, 2020: e104569
- [2] Cai H, Yu Y, Ni X, et al. LncRNA LINC00998 inhibits the malignant glioma phenotype via the CBX3-mediated c-Met/Akt/mTOR axis. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 1032
- [3] Giordano S, Columbano A. Met as a therapeutic target in HCC: facts and hopes. *J Hepatol*, 2014, 60: 442-52
- [4] Feng Y, Hu S, Li L, et al. Long noncoding RNA HOXA-AS2 functions as an oncogene by binding to EZH2 and suppressing LATS2 in acute myeloid leukemia (AML). *Cell Death Dis*, 2020, 11: 1025
- [5] Gao S, Gu Y, Niu S, et al. *DMDRM*-mediated regulation of m⁶A-modified *CDK4* by m⁶A reader IGF2BP3 drives ccRCC progression. *Cancer Res*, 2021, 81: 923-34
- [6] Gao Y, Zhou J, Qi H, et al. LncRNA lncLy6C induced by microbiota metabolite butyrate promotes differentiation of Ly6C to Ly6C macrophages through lncLy6C/C/EBP β /Nr4A1 axis. *Cell Discov*, 2020, 6: 87
- [7] Sanchez A, Garg A, Shuman S, et al. Genetic interactions and transcriptomics implicate fission yeast CTD prolyl isomerase Pin1 as an agent of RNA 3' processing and transcription termination that functions via its effects on CTD phosphatase Ssu72. *Nucleic Acids Res*, 2020, 21: 48
- [8] Han T, Zhuo M, Yuan C, et al. Coordinated silencing of the Sp1-mediated long noncoding RNA MEG3 by EZH2 and HDAC3 as a prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Biol Med*, 2020, 17: 953-69
- [9] Teng F, Zhang J, Chang Q, et al. LncRNA MYLK-AS1 facilitates tumor progression and angiogenesis by targeting miR-424-5p/E2F7 axis and activating VEGFR-2 signaling pathway in hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39: 235
- [10] Zhang Y, Wei Z, Dong H, et al. Regulation of mRNA stability by RBPs and noncoding RNAs contributing to the pathogenicity of Th17 cells. *RNA Biol*, 2021, 18: 647-56
- [11] Yu X, Deng W, Chen J, et al. LncRNA kcnq1ot1 promotes lipid accumulation and accelerates atherosclerosis via functioning as a ceRNA through the miR-452-3p/HDAC3/ABCA1 axis. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 1043
- [12] Nguyen L, Nguyen L, Zhao J, et al. Long non-coding RNA GAS5 regulates T cell functions via miR21-mediated signaling in people living with HIV. *Front Immunol*, 2021, 12: 601298
- [13] Kang W, Wang Q, Dai Y, et al. Hypomethylation of PlncRNA-1 promoter enhances bladder cancer progression

- through the miR-136-5p/Smad3 axis. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 1038
- [14] Park SA, Kim LK, Kim YT, et al. Long noncoding RNA *E2F4as* promotes progression and predicts patient prognosis in human ovarian cancer. *Cancers*, 2020, 12: 3626
- [15] Li J, Yang T, Tang H, et al. Inhibition of LncRNA MAAT controls multiple types of muscle atrophy by cis and trans-regulatory actions. *Mol Ther*, 2021, 29: 1102-19
- [16] Ye W, Ma J, Wang F, et al. LncRNA *MALAT1* regulates miR-144-3p to facilitate epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells via the ROS/NRF2/Notch1/Snail pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8184314
- [17] Wang B, Zhang Y, Zhang H, et al. Long intergenic non-protein coding RNA 324 prevents breast cancer progression by modulating miR-10b-5p. *Aging*, 2020, 12: 6680-99
- [18] Hu X, Xing W, Zhao R, et al. HDAC2 inhibits EMT-mediated cancer metastasis by downregulating the long noncoding RNA H19 in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39: 270
- [19] Lin Y, Wu M, Huang Y, et al. Taurine up-regulated gene 1 functions as a master regulator to coordinate glycolysis and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2018, 67: 188-203
- [20] Li Y, Zhi K, Han S, et al. TUG1 enhances high glucose-impaired endothelial progenitor cell function via miR-29c-3p/PDGF-BB/Wnt signaling. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 44
- [21] Guo S, Zhang L, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA TUG1 enhances chemosensitivity in non-small cell lung cancer by impairing microRNA-221-dependent PTEN inhibition. *Aging*, 2019, 11: 7553-69
- [22] He S, Chen J, Gao H, et al. Extended transcriptome analysis reveals genome-wide lncRNA-mediated epigenetic dysregulation in colorectal cancer. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 3507-17
- [23] Jiang M, Cheng Y, Wang D, et al. Transcriptional network modulated by the prognostic signature transcription factors and their long noncoding RNA partners in primary prostate cancer. *EBioMedicine*, 2020, 63: 103150
- [24] Li J, Zhang X, Liu C. The computational approaches of lncRNA identification based on coding potential: *status quo* and challenges. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 3666-77
- [25] Zhuang S, Liu F, Wu P. Upregulation of long noncoding RNA TUG1 contributes to the development of laryngocarcinoma by targeting miR-145-5p/ROCK1 axis. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 13392-402
- [26] Wei X, Zhou Y, Qiu J, et al. Low expression of TUG1 promotes cisplatin sensitivity in cervical cancer by activating the MAPK pathway. *J Buon*, 2019, 24: 1020-6
- [27] Yu G, Zhou H, Yao W, et al. lncRNA TUG1 promotes cisplatin resistance by regulating CCND2 via epigenetically silencing miR-194-5p in bladder cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 257-71
- [28] Zhang Z, Xiong R, Li C, et al. LncRNA TUG1 promotes cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma cells by regulating Nrf2. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2019, 51: 826-33
- [29] Shen X, Hu X, Mao J, et al. The long noncoding RNA TUG1 is required for TGF- β /TWIST1/EMT-mediated metastasis in colorectal cancer cells. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 65
- [30] Wang P, Yang Z, Ye T, et al. lncTUG1/miR-144-3p affect the radiosensitivity of esophageal squamous cell carcinoma by competitively regulating c-MET. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39: 7
- [31] Yang D, Yu J, Liu H, et al. The long non-coding RNA TUG1-miR-9a-5p axis contributes to ischemic injuries by promoting cardiomyocyte apoptosis via targeting KLF5. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 908
- [32] Wang S, Cao W, Gao S, et al. TUG1 regulates pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation in pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol*, 2019, 35: 1534-45
- [33] Zhang W, Chen L, Wu J, et al. Long noncoding RNA TUG1 inhibits osteogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells via Smad5 after irradiation. *Theranostics*, 2019, 9: 2198-208
- [34] Liang S, Zhang S, Wang P, et al. LncRNA, TUG1 regulates the oral squamous cell carcinoma progression possibly via interacting with Wnt/ β -catenin signaling. *Gene*, 2017, 608: 49-57
- [35] Long J, Badal S, Ye Z, et al. Long noncoding RNA Tug1 regulates mitochondrial bioenergetics in diabetic nephropathy. *J Clin Invest*, 2016, 126: 4205-18
- [36] Zhang Z, Wang X, Cao S, et al. The long noncoding RNA TUG1 promotes laryngeal cancer proliferation and migration. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49: 2511-20
- [37] Esfandi F, Taheri M, Omrani M, et al. Expression of long non-coding RNAs (lncRNAs) has been dysregulated in non-small cell lung cancer tissues. *BMC Cancer*, 2019, 19: 222
- [38] Zhao Z, Wang B, Hao J, et al. Downregulation of the long non-coding RNA taurine-upregulated gene 1 inhibits glioma cell proliferation and invasion and promotes apoptosis. *Oncol Lett*, 2018, 15: 4026-32
- [39] Li J, Zhang M, An G, et al. LncRNA TUG1 acts as a tumor suppressor in human glioma by promoting cell apoptosis. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241: 644-9
- [40] Lin Y, Wu M, Huang Y, et al. Taurine up-regulated gene 1 functions as a master regulator to coordinate glycolysis and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2018, 67: 188-203
- [41] Zhang Y, Ma Y, Gu M, et al. lncRNA TUG1 promotes the brown remodeling of white adipose tissue by regulating miR-204-targeted SIRT1 in diabetic mice. *Int J Mol Med*, 2020, 46: 2225-34
- [42] Salerno D, Chiodo L, Alfano V, et al. Hepatitis B protein HBx binds the DLEU2 lncRNA to sustain cccDNA and host cancer-related gene transcription. *J Hepatol*, 2020, 69: 2016-24
- [43] Wang D, Zeng Z, Zhang S, et al. Epstein-Barr virus-encoded miR-BART6-3p inhibits cancer cell proliferation through the LOC553103-STMN1 axis. *FASEB J*, 2020, 34: 8012-27

- [44] Lu S, Zhou J, Sun Y, et al. The noncoding RNA HOXD-AS1 is a critical regulator of the metastasis and apoptosis phenotype in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 2017, 16: 125
- [45] Liu Q, Liu L, Li X, et al. Silencing lncRNA TUG1 alleviates LPS-induced mouse hepatocyte inflammation by targeting miR-140/TNF. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 616416
- [46] Simion V, Zhou H, Haemmig S, et al. A macrophage-specific lncRNA regulates apoptosis and atherosclerosis by tethering HuR in the nucleus. *Nat Commun*, 2020, 11: 6135
- [47] Wang Z, Cheng Y, Zhu Y, et al. Long non-coding RNA FOXD1-AS1 promotes the progression and glycolysis of nasopharyngeal carcinoma by sustaining FOXD1 expression. *Am J Cancer Res*, 2020, 10: 3686-704
- [48] Sun J, Ding C, Yang Z, et al. The long non-coding RNA TUG1 indicates a poor prognosis for colorectal cancer and promotes metastasis by affecting epithelial-mesenchymal transition. *J Transl Med*, 2016, 14: 42
- [49] Tasaki Y, Suzuki M, Katsushima K, et al. Cancer-specific targeting of taurine-upregulated gene 1 enhances the effects of chemotherapy in pancreatic cancer. *Cancer Res*, 2021, 81: 1654-66
- [50] Wang M, Hu H, Wang Y, et al. Long non-coding RNA TUG1 mediates 5-fluorouracil resistance by acting as a ceRNA of miR-197-3p in colorectal cancer. *J Cancer*, 2019, 10: 4603-13
- [51] Wu H, Liu B, Chen Z, et al. MSC-induced lncRNA HCP5 drove fatty acid oxidation through miR-3619-5p/AMPK/PGC1 α /CEBPB axis to promote stemness and chemoresistance of gastric cancer. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 233
- [52] Wang Y, Yang L, Chen T, et al. A novel lncRNA MCM3AP-AS1 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by targeting miR-194-5p/FOXA1 axis. *Mol Cancer*, 2019, 18: 28
- [53] Wang Y, Zhu P, Luo J, et al. lncRNA HAND2-AS1 promotes liver cancer stem cell self-renewal via BMP signaling. *EMBO J*, 2019, 38: e101110
- [54] Tang L, Ding J, Liu Z, et al. lncRNA TUG1 promotes osteoarthritis-induced degradation of chondrocyte extracellular matrix via miR-195/MMP-13 axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22: 8574-81
- [55] Zhang M, Chen L, Zhang Y. Characterization of dysregulated lncRNA-Associated ceRNA network reveals novel lncRNAs with ceRNA activity as epigenetic diagnostic biomarkers for osteoporosis risk. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 184
- [56] Ye P, Lv X, Aizemaiti R, et al. H3K27ac-activated LINC00519 promotes lung squamous cell carcinoma progression by targeting miR-450b-5p/miR-515-5p/YAP1 axis. *Cell Proliferat*, 2020, 53: e12797
- [57] Zhu P, Wang Y, Wu, et al. lncBRM initiates YAP1 signalling activation to drive self-renewal of liver cancer stem cells. *Nat Commun*, 2016, 7: 13608
- [58] Jia H, Li Z, Chang Y, et al. Downregulation of long noncoding RNA TUG1 attenuates MTDH-mediated inflammatory damage via targeting miR-29b-1-5p after spinal cord ischemia reperfusion. *J Neuropath Exp Neur*, 2021, 80: 254-64
- [59] Dai Q, Deng J, Zhou J, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes cell progression in hepatocellular carcinoma via regulating miR-216b-5p/DLX2 axis. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 8
- [60] He C, Liu Z, Jin L, et al. lncRNA TUG1-mediated Mir-142-3p downregulation contributes to metastasis and the epithelial-to-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma by targeting ZEB1. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48: 1928-41
- [61] Lv J, Kong Y, Gao Z, et al. lncRNA TUG1 interacting with miR-144 contributes to proliferation, migration and tumorigenesis through activating the JAK2/STAT3 pathway in hepatocellular carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 101: 19-28
- [62] Su Q, Liu Y, Lv X, et al. lncRNA TUG1 mediates ischemic myocardial injury by targeting miR-132-3p/HDAC3 axis. *Am J Physiol*, 2020, 318: H332-44
- [63] Zhu S, Wang J, Chen D, et al. An oncopeptide regulates m⁶A recognition by the mA reader IGF2BP1 and tumorigenesis. *Nat Commun*, 2020, 11: 1685
- [64] Chen R, Kong P, Zhang F, et al. EZH2-mediated α -actin methylation needs lncRNA TUG1, and promotes the cortex cytoskeleton formation in VSMCs. *Gene*, 2017, 616: 52-7
- [65] Li Y, Dai C, Yuan Y, et al. The mechanisms of lncRNA Tug1 in islet dysfunction in a mouse model of intrauterine growth retardation. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38: 1129-38
- [66] Liu S, Yang Y, Wang W, et al. Long noncoding RNA TUG1 promotes cell proliferation and migration of renal cell carcinoma via regulation of YAP. *J Cell Biochem*, 2018, 119: 9694-706
- [67] Zhang Y, Sun J, Yao H, et al. Ultraconserved element uc.333 increases insulin sensitivity by binding to miR-223. *Aging*, 2020, 12: 6667-79
- [68] Barbagallo C, Brex D, Caponnetto A, et al. lncRNA UCA1, upregulated in CRC biopsies and downregulated in serum exosomes, controls mRNA expression by RNA-RNA interactions. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12: 229-41
- [69] Qin G, Tu X, Li H, et al. Long noncoding RNA p53-stabilizing and activating RNA promotes p53 signaling by inhibiting heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K deSUMOylation and suppresses hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2020, 71: 112-29
- [70] Wang H, Huo X, Yang X, et al. STAT3-mediated upregulation of lncRNA HOXD-AS1 as a ceRNA facilitates liver cancer metastasis by regulating SOX4. *Mol Cancer*, 2017, 16: 136.
- [71] Ma M, Xu H, Liu G, et al. Metabolism-induced tumor activator 1 (MITA1), an energy stress-inducible long noncoding RNA, promotes hepatocellular carcinoma metastasis. *Hepatology*, 2019, 70: 215-30
- [72] Yang L, Peng X, Li Y, et al. Long non-coding RNA

- HOTAIR promotes exosome secretion by regulating RAB35 and SNAP23 in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 2019, 18: 78
- [73] Zhang L, Niu H, Ma J, et al. The molecular mechanism of LncRNA34a-mediated regulation of bone metastasis in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer*, 2019, 18: 120
- [74] Refai N, Louka M, Halim H, et al. Long non-coding RNAs (CASC2 and TUG1) in hepatocellular carcinoma: clinical significance. *J Gene Med*, 2019, 21: e3112
- [75] Sebastian N, Miller E, Yang X, et al. A pilot trial evaluating stereotactic body radiation therapy to induce hyperemia in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108: 1276-83