

· 综 述 ·

长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 在胶质瘤中作用的研究进展

耿荣鑫, 徐阳, 刘宝辉, 陈谦学*

(武汉大学人民医院神经外科, 武汉 430060)

【摘要】 长链非编码 RNA 在癌症的发生发展过程中具有重要作用, 其中牛磺酸上调基因 1(*TUG1*) 在不同癌症中具有不同的表达水平及作用机制, 但在神经胶质瘤中的作用目前仍存在争议。*TUG1* 既可以通过表观遗传学方式调控转录因子, 也可以通过竞争性内源 RNA 方式调控转录后基因的表达。*TUG1* 对胶质瘤的发生发展进行调控可能与肿瘤自我更新、细胞周期、细胞凋亡、染色质稳定、血肿瘤屏障及血管生成等有关。本文就 *TUG1* 在胶质瘤中的作用机制展开综述, 总结目前 *TUG1* 在胶质瘤中作用的研究成果并预测其临床应用。

【关键词】 牛磺酸上调基因 1; 胶质瘤; 长链非编码 RNA

【中图分类号】 R739.41

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.06.110

Research progress on role of long non-coding RNA taurine up-regulated gene 1 in glioma

GENG Rong-Xin, XU Yang, LIU Bao-Hui, CHEN Qian-Xue*

(Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

【Abstract】 Long non-coding RNA plays an important role in the occurrence and development of cancer. Taurine up-regulated gene 1 (*TUG1*) has different expression levels and possesses different mechanisms of action in different cancers, but its role in glioma still remains controversial. *TUG1* can regulate transcription factors by epigenetic means, and also regulate the expression of post-transcriptional genes through competitive endogenous RNA. *TUG1* regulates the occurrence and development of glioma, which probably be associated with tumor self-renewal, cell cycle, apoptosis, chromatin stability, blood tumor barrier and angiogenesis. This article reviews the mechanism of *TUG1* in gliomas, summarizes the current research results of *TUG1* in glioma, and predicts its clinical application.

【Key words】 taurine up-regulated gene 1; glioma; long non-coding RNA

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81572489).

Corresponding author: CHEN Qian-Xue, E-mail: chenqx666@whu.edu.cn

据估计, 人类基因组中只有约 2% 被转录为蛋白质编码 RNA, 剩余的转录区域则被转录为非编码 RNA^[1]。非编码 RNA 可分为小而短的非编码 RNA (<200 个核苷酸) 和长链非编码 RNA (>200 个核苷酸, long non-coding RNA, lncRNA)^[2]。lncRNA 最开始被认为是转录噪音或混杂着 RNA 聚合酶 II 的结果, 然而近来研究发现, lncRNA 可在发育和细胞分化、增殖、凋亡、侵袭等生物学过程中发挥重要作用, 并且通过不同的机制调控基因表达, 包括染色质重塑、调节转录因子的募集、RNA 聚合酶 II 活性的负调控、mRNA 前体的可变剪接、mRNA 稳定性的调节以及微小 RNA (microRNA, miRNA) 的隔离等^[3]。例

如, lncRNA 可与多种染色质调节因子形成广泛的核糖核蛋白复合物网络, 然后将这些复合物靶向基因组中的特定位置, 进行染色质重塑过程^[4]。此外, lncRNA 也可以在转录和转录后水平对基因的表达起到调控作用^[5]。

lncRNA 在多种不同的癌症类型中存在异常表达, 如胃癌、骨肉瘤、肝细胞癌、鼻咽癌、结直肠癌、食管鳞状细胞癌、前列腺癌和宫颈癌^[6]。这些异常表达的 lncRNA 可以分为致癌 lncRNA (如 *KRAS*、*HULC*、*HOTAIR*、*MALAT1*、*NEAT*) 及抑癌 lncRNA (如 *MEG3*、*GAS5*、*LincRNA-p21*、*PTENP1*) 两类, 其中致癌 lncRNA 的过表达以及抑癌 lncRNA 失活或下调会

收稿日期: 2019-07-29; 接受日期: 2019-09-08

基金项目: 国家自然科学基金 (81572489)

通信作者: 陈谦学, E-mail: chenqx666@whu.edu.cn

使肿瘤获得恶性表型,包括持续增殖、抗衰老、侵袭和转移、血管生成和抗凋亡等^[7,8]。此外,lncRNA在组织中特异性表达,及在体液中高稳定性的特点可以用作人类癌症的诊断、判断预后及发展进程的生物标志物^[8,9]。如,*MALAT1*已被用于诊断非小细胞肺癌的候选循环生物标志物之一^[10]。在所有与癌症相关的lncRNA中,牛磺酸上调基因1(*taurine up-regulated gene 1, TUG1*)逐渐受到关注^[11]。越来越多的证据表明,*TUG1*在许多人类癌症中发挥重要作用^[12],如*TUG1*在食管鳞状细胞癌^[13]、膀胱癌^[14]、肝细胞癌^[7]、骨肉瘤^[8]中高表达,在肺癌^[15]中低表达,但在胶质瘤的发生发展过程中发挥的具体作用尚存争议。本文通过查阅文献总结了近年来*TUG1*在胶质瘤中作用的研究进展,以期为该领域发展提供理论参考。

1 *TUG1* 的结构与功能

*TUG1*最早是在用牛磺酸处理小鼠视网膜细胞时发现的上调lncRNA,长约7.1 kb^[15,16],功能研究进一步发现,敲低*TUG1*可以抑制小鼠视网膜的发育。通过全基因组RNA免疫共沉淀分析证明,*TUG1*可与多梳抑制复合物2(*polycomb repressive complex 2, PRC2*)结合^[17]。*PRC2*具有甲基转移酶活性,由*zeste*同源物2增强子(*enhancer of zeste homolog 2, EZH2*)、*zeste 12*抑制子(*suppressor of zeste-12 protein, SUZ12*)和胚胎外胚层发育蛋白(*embryonic ectodermal development, EED*)组成^[18]。*PRC2*可通过催化组蛋白3的赖氨酸残基27二甲基化(*histidine H3 lysine 27 dimethylation, H3K27me2*)和三甲基化(*H3K27me3*)抑制基因表达^[19],如若下调*PRC2*相关的lncRNA可能对肿瘤的发生发展具有重要作用^[20]。*TUG1*与甲基化的多梳2蛋白结合控制了生长调控基因与多梳体及染色体之间的重定位,从而使*TUG1*在细胞核中通过与转录单元的连接协调基因表达,调控细胞生长^[21]。另外,*TUG1*还可以通过多种机制发挥重要的基因调节作用。在过去几年,越来越多的研究将重点放在*TUG1*竞争性地吸附miRNA并因此抑制其功能的竞争性内源RNA(*competitive endogenous RNA, ceRNA*)调节机制上。作为一种重要的miRNA分子海绵,*TUG1*在癌症调控中发挥重要作用。

目前对*TUG1*在胶质瘤中的作用仍存在争议,尽管大部分的研究表明,*TUG1*在胶质瘤中是作为一个促癌lncRNA^[22-25],以促进癌细胞增殖、迁移和侵袭,并抑制细胞凋亡;但同时有研究表明,*TUG1*

也可以作为抑癌lncRNA发挥作用^[26,27]。因此,仍需要进一步的实验研究证实。

2 *TUG1* 在胶质瘤中的作用机制

2.1 ceRNA 作用

lncRNA可以通过海绵作用吸附miRNA,抑制miRNA的表达,从而影响miRNA的下游靶标基因的表达,调节下游信号通路及细胞生物学进程。另有研究发现,*TUG1*还可以通过海绵作用淬灭miR-145来阻止下游靶标Myc mRNA的降解,由于Myc是*TUG1*的转录激活因子,*TUG1*和Myc可形成增强激活环,使各自表达的基因相互稳定^[22],揭示了*TUG1*/miR-145/Myc调节环路。Cai等^[23]发现,下调*TUG1*可以增加miR-299表达,从而抑制下游靶标血管内皮生长因子A(*vascular endothelial growth factor A, VEGFA*)的表达,揭示了*TUG1*/miR-299/VEGFA调节机制。Li等^[26]发现,*TUG1*通过对miR-26a产生的海绵作用负性调节了神经胶质瘤细胞中miR-26a的表达,而正性调节了miR-26a的靶标第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因蛋白(*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, PTEN*),由此发现了*TUG1*/miR-26a/PTEN调节机制。

2.2 肿瘤自我更新

Katsushima等^[22]发现,*TUG1*在两个独立的胶质瘤干细胞(*glioma stem cell, GSC*)群体中上调,并且在抑制Notch信号传导后下调。在细胞质中,*TUG1*通过miRNA海绵功能调控miR-145水平以捕获miR-145,从而调节miR-145相关的核心干细胞性相关因子的表达,促进干细胞的自我更新。同时,*TUG1*可以通过海绵作用淬灭miR-145来阻止下游靶标Myc mRNA的降解,由于Myc是Notch信号中重要的下游因子,*Jagged1/Notch1/TUG1*途径可通过拮抗miR-145活性有效地增强GSC自我更新。在细胞核中,*TUG1*通过与多梳家族Ying-Yang蛋白1(*Ying-Yang protein 1, YY1*)和*PRC2*中的*EZH2*结合,形成*PRC2-TUG1-YY1*复合体,促进组蛋白H3K27的基因座特异性甲基化,选择性地调节神经元分化相关基因的表观遗传状态,例如*BDNF*,*NGF*和*NTF3*,从而抑制肿瘤的自我更新。

2.3 细胞周期和细胞凋亡

Zhao等^[24]通过在胶质瘤细胞系U251细胞中敲低*TUG1*表达,发现敲低组细胞凋亡率增高,G0/G1期群体显著增加,而增殖和侵袭能力降低,这表明,*TUG1*的下调可能抑制了增殖和侵袭,促进

胶质瘤 U251 细胞凋亡,并可能对细胞周期停滞产生影响。同时 Li 等^[27]发现,*TUG1* 的表达在胶质瘤中被显著抑制,并且与 WHO 等级、肿瘤大小和总体存活率显著相关。进一步的实验表明,*TUG1* 的下调影响了胶质瘤细胞系 U251 和 SHG-44 的凋亡和细胞增殖。此外,*TUG1* 可以诱导 caspase-3 和 caspase-9 活化,抑制 Bcl-2 的表达,这意味着 *TUG1* 通过激活 caspase-3 和 caspase-9 介导的内在途径,抑制了 Bcl-2 参与的抗凋亡通路,促进了胶质瘤细胞的凋亡,提示在人脑胶质瘤中起肿瘤抑制剂的作用。

2.4 染色质稳定性

Liu 等^[28]用白藜芦醇和阿霉素处理胶质瘤细胞系 U87 和 U251 诱导 DNA 损伤,测定细胞凋亡和坏死过程中细胞 lncRNA 的表达。结果发现,*TUG1* 在两种细胞系凋亡期间的表达量并未改变,但是在坏死情况下下调,提示 *TUG1* 在应激状态下的下调可能有助于维持染色质稳定性,并可能避免基因组不稳定。这就表明,*TUG1* 的独特调节作用可能涉及细胞防御基因毒物的过程。

2.5 血肿瘤屏障

Heng 等^[25]发现,*TUG1* 在胶质瘤血管内皮细胞中上调,其通过对 miR-144 的海绵作用调节血肿瘤屏障通透性。因此,下调 *TUG1* 可以增加 miR-144 表达,从而抑制下游靶标热休克转录因子 2 的表达,进而通过启动子作用下调 zo-1、occludin 和 claudin-5 这三种血肿瘤屏障紧密连接相关蛋白的表达,增加血肿瘤屏障的通透性。这些结果表明抑制 *TUG1* 可能是一种有希望的治疗策略,其通过增加血肿瘤屏障通透性来促进化疗药物向胶质瘤的递送。

2.6 血管生成

Cai 等^[23]研究表明,*TUG1* 在人胶质母细胞瘤组织和胶质母细胞瘤细胞系 U87 和 U251 中表达上调,*TUG1* 通过对 miR-299 的海绵作用来调节肿瘤血管生成的过程。因此下调 *TUG1* 可以增加 miR-299 表达,抑制下游靶标 VEGFA 的表达,进而通过抑制肿瘤诱导的内皮细胞增殖、迁移、血管形成以及血管球生成能力,抑制肿瘤血管生成。

3 小结

TUG1 在多种人类癌症中高表达,是新表征的致癌 lncRNA,但在胶质瘤中 *TUG1* 是作为一个促癌 lncRNA 还是抑癌 lncRNA 仍是目前存在的问题之一。*TUG1* 在胶质瘤中的作用机制是多样的,包括肿瘤自我更新、细胞周期、细胞凋亡、染色质稳定、血

肿瘤屏障及血管生成等,而以哪种机制为主仍不明确。高通量测序和组学分析等新技术的发展使真正了解 *TUG1* 在胶质瘤的发生发展中扮演的角色成为可能。此外,*TUG1* 是一种潜在的药物靶点,可能会对胶质瘤的诊断、治疗发挥重要作用。

【参考文献】

- [1] Guo XQ, Xia J, Deng K. Long non-coding RNAs: emerging players in gastric cancer[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(11): 10591-10600. DOI: 10.1007/s13277-014-2548-y.
- [2] Yoshimoto R, Mayeda A, Yoshida M, et al. MALAT1 long non-coding RNA in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(1): 192-199. DOI: 10.1016/j.bbaggm.2015.09.012.
- [3] Yu X, Li Z. Long non-coding RNA HOTAIR: a novel oncogene (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5611. DOI: 10.3892/mmr.2015.4161.
- [4] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. *Ann Rev Biochem*, 2012, 81(1): 145-166. DOI: 10.1146/annurev-biochem-051410-092902.
- [5] Cao J. The functional role of long non-coding RNAs and epigenetics[J]. *Biol Proc Online*, 2014, 16(1): 11. DOI: 10.1186/1480-9222-16-11.
- [6] Li Z, Shen J, Mt C, et al. TUG1: a pivotal oncogenic long non-coding RNA of human cancers[J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(4): 471-475. DOI: 10.1111/cpr.12269.
- [7] Nie L, Wu HJ, Hsu JM, et al. Long non-coding RNAs: versatile master regulators of gene expression and crucial players in cancer[J]. *Am J Trans Res*, 2012, 4(2): 127. DOI: 10.1155/2012/952452.
- [8] Kunej T, Obsteter J, Pogacar Z, et al. The decalog of long non-coding RNA involvement in cancer diagnosis and monitoring[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2014, 51(6): 344-357. DOI: 10.3109/10408363.2014.944299.
- [9] Qiu JJ, Lin YY, Ding JX, et al. Long non-coding RNA ANRIL predicts poor prognosis and promotes invasion/metastasis in serous ovarian cancer[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(6): 2497. DOI: 10.3892/ijo.2015.2943.
- [10] Weber DG, Johnen G, Casjens S, et al. Evaluation of long non-coding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6(1): 518. DOI: 10.1186/1756-0500-6-518.
- [11] Zhang EB, Yin DD, Sun M, et al. P53-regulated long non-coding RNA *TUG1* affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(5): e1243. DOI: 10.1038/cddis.2014.201.
- [12] Han Y, Liu Y, Gui Y, et al. Long intergenic non-coding RNA *TUG1* is overexpressed in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(5): 555-559. DOI: 10.1002/jso.23264.
- [13] Cai L, Wang Z, Liu D. Interference with endogenous EZH2 reverses the chemotherapy drug resistance in cervical cancer cells partly by up-regulating Dicer expression[J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(5): 6359-6369. DOI: 10.1007/s13277-015-4416-9.
- [14] Xu B, Konze KD, Jin J, et al. Targeting EZH2 and PRC2 dependence as novel anticancer therapy[J]. *Exp Hematol*, 2015, 43(8): 698-712. DOI: 10.1016/j.exphem.2015.05.001.

- [15] Iyer MK, Niknafs YS, Rohit M, *et al.* The landscape of long non-coding RNAs in the human transcriptome[J]. *Nat Gen*, 2015, 47(3): 199–208. DOI: 10.1038/ng.3192.
- [16] Young TL, Matsuda T, Cepko CL. The noncoding RNA taurine upregulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina[J]. *Curr Biol*, 2005, 15(6): 501–512. DOI: 10.1016/j.cub.2005.02.027.
- [17] Presser A, Guttman M, Raj A, *et al.* Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(28): 11667–11672. DOI: 10.1073/pnas.0904715106.
- [18] Sanulli S, Justin N, Teissandier A, *et al.* Jarid2 methylation *via* the PRC2 complex regulates H3K27me3 deposition during cell differentiation[J]. *Mol Cell*, 2015, 57(5): 769–783. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.12.020.
- [19] Liu GY, Zhao GN, Chen XF, *et al.* The long noncoding RNA Gm15055 represses Hoxa gene expression by recruiting PRC2 to the gene cluster[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 44(6): 2613. DOI: 10.1093/nar/gkv1315.
- [20] Nagarsheth N, Peng D, Kryczek I, *et al.* PRC2 epigenetically silences Th1-type chemokines to suppress effector T-cell trafficking in colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 275–282. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1938.
- [21] Liuqing Y, Chunru L, Wen L, *et al.* ncRNA- and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs[J]. *Cell*, 2011, 147(4): 773–788. DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.054.
- [22] Katsushima K, Natsume A, Ohka F, *et al.* Targeting the Notch-regulated non-coding RNA *TUG1* for glioma treatment[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13616. DOI: 10.1038/ncomms13616.
- [23] Cai H, Liu X, Zheng J, *et al.* Long non-coding RNA taurine upregulated 1 enhances tumor-induced angiogenesis through inhibiting microRNA-299 in human glioblastoma[J]. *Oncogene*, 2016, 36(3): 318. DOI: 10.1038/nc.2016.212.
- [24] 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[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 4026–4032. DOI: 10.3892/ol.2018.7784.
- [25] Heng C, Xue Y, Ping W, *et al.* The long noncoding RNA *TUG1* regulates blood-tumor barrier permeability by targeting miR-144[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(23): 19759–19779. DOI: 10.18632/oncotarget.4331.
- [26] Li J, An G, Zhang M, *et al.* Long non-coding RNA *TUG1* acts as a miR-26a sponge in human glioma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(4): 743–748. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.06.129.
- [27] Li J, Zhang M, An G, *et al.* LncRNA *TUG1* acts as a tumor suppressor in human glioma by promoting cell apoptosis[J]. *Exp Biol Med*, 2016, 241(6): 644. DOI: 10.1177/1535-3702-1562-2708.
- [28] Liu Q, Sun S, Yu W, *et al.* Altered expression of long non-coding RNAs during genotoxic stress-induced cell death in human glioma cells[J]. *J Neurooncol*, 2015, 122(2): 283–292. DOI: 10.1007/s11060-015-1718-0.

(编辑: 张美)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自2017年1月起,我刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式:(1)中文参考文献采用中英文双语著录,中文在前,英文在后;(2)参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码,应著录,列于末尾。

示例:

- [1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al.* Intensive *vs* standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(24): 2673–2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.
- [2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(12): 896–901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al.* Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2016, 15(12): 896–901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

地址: 100853 北京市复兴路28号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldqg@mode301.cn