

多发性骨髓瘤的 lncRNA 研究进展

杨毅¹, 陈林²

1. 重庆三峡中心医院血液风湿免疫科, 重庆 404000; 2. 重庆医科大学附属第二医院血液科, 重庆 400010

摘要: 多发性骨髓瘤是以骨髓浆细胞克隆性增生为特征的血液系统恶性肿瘤, 绝对多数患者血清中可检测到异常分泌的单克隆抗体, 临床可见患者多器官、多系统损伤。随着诊疗技术的不断进步, 多发性骨髓瘤的总生存期及生活质量得到极大的提高, 但仍为不可治愈的恶性肿瘤。文献报道长链非编码 RNA (lncRNA) 在多种肿瘤性疾病的病程中起着极为重要的作用, 包括多发性骨髓瘤。近年来关于多发性骨髓瘤的研究显示, 失调的 lncRNA 在骨髓瘤细胞的产生、抑制、进展过程中, 有着不可或缺的作用。本文就 lncRNA 在多发性骨髓瘤研究进展作一综述。

关键词: 多发性骨髓瘤; 相关; 长链非编码 RNA; 失调

中图分类号: R 733.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)07-0996-03

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma) 是以克隆性浆细胞增生为主要特征的恶性血液肿瘤。通常老年患者多见, 在西方国家, 多发性骨髓瘤是血液系统第二常见肿瘤, 中位发病年龄 65 岁^[1]。随着研究进展, 多发性骨髓瘤的诊断及治疗取得极大进步^[2], 但仍不可治愈。

在遗传学水平, 多发性骨髓瘤多具有染色体数量或结构异常, 比如致癌基因与免疫球蛋白重链 (IGH) 区易位、超二倍体、13q-、17p13-、1q 扩增^[3]。而且大量的基因突变在全基因组及外显子测序中被发现, 其可能参与了疾病的病理学改变, 比如 NRAS、KRAS、TP53、BRAF、TRAF3、FAM46C、DIS3^[4-5]。

到目前为止, 多发性骨髓瘤同其他肿瘤性疾病一样, 具有较大的异质性。许多研究致力于发现多发性骨髓瘤的不同分子学亚型, 从而更早的判断疾病的发展方向及指导治疗方案的选择。随着长链非编码 RNAs (lncRNA) 大量研究发现其在维持基因组稳定、X 染色体的失活、转录调节、染色体印迹、细胞分裂及分化等各种细胞活动中产生作用^[6-7]。甚至部分 lncRNA 表现出致癌或者抑癌活性, 本文对此进行综述如下。

1 肺腺癌转移相关转录物 1

肺腺癌转移相关转录物 1 (Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 也被称为 NEAT2 (nuclear enriched noncoding transcript 2), 是高度保守的核 lncRNA (8.7kb in human)^[8], 最早在肺癌转移和进展中被发现, 基因定位在 11q13^[9], 随后在多发性骨髓瘤中发现其表达增高, 且与疾病进展及预后相关, 治疗后 MALAT1 表达降低程度与延长的无进展生存期 (PFS) 有一定的相关性^[10]。在细胞系中, miR125b 表达降低, 与 MALAT1 呈负相关, 籍此 MALAT1 通过调节 Notch1 信号通路, 从而影响 MM 细胞的增殖活性^[11]。更进一步研究显示 MALAT1 在 MGUS、SMM、MM 细胞系及患者中高表达, 与 PARP1/LIG3 复合物结合, 激活非同源末端连接

通路, 调节细胞的凋亡, 而且在多发性骨髓瘤小鼠模型中这条通路可以被单壁碳纳米管共轭抗 MALAT1 分子阻滞产生极大的治疗作用^[12]。

2 母系表达基因 3

母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3), 基因定位 14q9, 与 BMP4 基因定位临近。其作为肿瘤抑制基因在各种肿瘤研究中得到证实^[13]。间充质基质细胞向成骨细胞分化受损是多发性骨髓瘤的特征, 与正常对照组比较, 多发性骨髓瘤骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stromal cells, MSCs) 向成骨细胞分化过程中, MEG3 表达减低。敲除 MEG3 基因后成骨细胞分化标志比如转录因子 2 (RUNX2)、骨细胞特异性转录因子 (Osterix, OSX) 及骨钙素 (Osteocalcin, OCN) 明显降低。除此之外, MEG3 能够特异性性的激活转录因子 SOX2 抑制骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4) 转录, 调节成骨细胞的分化^[14]。以此推论, MEG3 可能介导 MM 患者病理性骨破坏的过程。MEG3 异常表达可能与表观遗传相关, 研究发现 MEG3 启动子甲基化导致 MEG3 不表达, 进展期的 MM 显示出 MEG3 基因的高甲基化^[15], MEG3 基因的甲基化状态与 MM 的分期及疾病进展有关。其它研究显示 MEG3 可能通过调节 P53^[16] 和血管内皮生长因子 (VEGF)^[17] 抑制肿瘤生长。因此, MEG3 的低表达可能成为新的预后标志。

3 前列腺癌相关转录因子 1

前列腺癌相关转录因子 1 (prostate cancer associated transcript 1, PCAT1) 基因定位于 8q24.21, 最早被发现于疾病进展的前列腺癌患者中^[18]。研究发现 PCAT1 表达增高可以抑制乳腺癌易感基因 (BRCA2) 从而促进前列腺癌细胞增殖^[19]。随后在其他实体瘤中得到同样的发现。在血液肿瘤中, 多发

性骨髓瘤血清 PCAT1 表达高于健康对照组,与血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平呈正相关,在不同 MM 亚型其表达水平具有差异^[20]。由此可见 PCAT-1 可能成为 MM 诊断、IPSS 分期以及判断疾病进展的辅助标志。

4 尿路上皮癌相关 1 基因

尿路上皮癌相关 1 (urothelial carcinoma associated 1, UCA1) 基因定位于 19p13.12,文献报道其在膀胱癌中表达异常增高^[21]。随后同样的结果在结肠癌、乳腺癌及其他实体瘤中得到证实,表明 UCA1 可能作为肿瘤的生物标志。而在多发性骨髓瘤中却得到相反的结果,微阵列扫描 MM 患者中 UCA1 低表达,其水平与白蛋白及单克隆免疫球蛋白水平相关^[22]。新的研究也证实在 MM 患者中 UCA1 明显低表达,但在不同时期 MM 中其表达水平不一致,高表达的 UCA1 与 1q21 扩增相关,导致 P27 降低且预后不良^[23]。即使在 MM 研究中,结果也不尽一致,更进一步的研究显示,在 MM 临床标本及细胞系中发现 UCA1 高表达,敲除 UCA1 可诱导细胞凋亡,其下游通路可能涉及 TGF- β ^[24]。

5 H19

H19 基因定位于 11p15.5,IGF2 基因所在区域^[25],鼠受精卵 H19 突变导致死胎提示其对哺乳动物生长及发育有极重要的作用^[26]。研究报道 H19 在多数人类肿瘤中表达增加,可能对肿瘤的产生具有推动作用^[27]。在多发性骨髓瘤细胞系及临床标本研究中,无论是血清^[28]还是骨髓浆细胞中 H19 表达增加,可导致血清 IL-6、IL8 水平升高,敲除 H19 通过调节 NF- κ B 通路可以抑制 MM 细胞的生长、增殖及癌细胞集落形成^[29]。其深入研究可能成为多发性骨髓瘤新的治疗靶点。

6 结直肠肿瘤差异表达基因

结直肠肿瘤差异表达基因 (colorectal neoplasia differential-expressed, CRNDE) 基因定位于 16q12.2,其 lncRNA 在多种肿瘤中表达增高,包括白血病及多发性骨髓瘤,在慢性淋巴细胞白血病中,高甲基化的 CRNDE 与不良预后相关^[30]。近期研究发现 lncRNA CRNDE 在多发性骨髓瘤血清及细胞系中异常升高,且导致肿瘤生长及预后不良^[31]。CRNDE 表达调节主要通过 PI3K/Akt/mTOR 及 Raf/MAPK 两条信号通路^[32]。除此之外,TP53 的激活可以抑制 CRNDE 的转录。但是 CRNDE 在肿瘤中的靶基因以及信号通路仍不明确,需要进一步的研究。

7 其他 lncRNA

生长停滞特异性转录因子 5 (growth arrest-specific transcript 5, GAS5) 位于 1q25.1 的小开放读码框区,近年研究发现 GAS5 在乳腺癌、前列腺癌、肾癌中表达降低。多发性骨髓瘤研究显示 GAS5 在血清中明显降低,同时 MM 细胞凋亡减少而且增殖加速^[33],提示 GAS5 可能在 MM 中抑制癌细胞生长。

蛋白二硫化物异构酶 A 家族成员 3 假基因 1 (protein di-

sulfide isomerase family A member 3 pseudogene1, PDIA3P) 是定位于 1q21.1 的长度为 2 099bp 的 lncRNA,研究报道与 miR-185-5p 共同作用调节口腔鳞状细胞癌的生长^[34]。近期研究显示 PDIA3P 通过调节 p53 通路促进肝细胞癌进展(35)。在多发性骨髓瘤研究中 PDIA3P 表达增高,可增强 c-myc 转录活性,与 G6PD 启动子结合,增加 G6PD 表达和加速磷酸戊糖途径,从而促进骨髓瘤细胞生长和耐药(36)。

8 结语

人类基因组仅 2% 的基因编码蛋白,但是 70% 的基因会转录成为 RNA^[37],因此,人类基因中包含了庞大的非编码 RNA,到目前为止,在人类基因组中发现超过 1.5 万个 lncRNA^[38],涉及生理及病理的多个过程,包括细胞增殖、分化、凋亡、代谢等。加之 lncRNA 剪接多样性及其在细胞分布的特异性,开展 lncRNA 研究充满了挑战也极具临床价值。本文就近年来与多发性骨髓瘤相关的 lncRNA 作了以上综述,并不能给予极完备的描述,但仍可以展现出 lncRNA 在多发性骨髓瘤甚至其它肿瘤中具有极大研究开发潜力。

参考文献

- [1] San-Miguel JF, Mateos MV. Can multiple myeloma become a curable disease? [J]. *Haematologica*, 2011, 96(9): 1246 - 1248.
- [2] Munshi NC, Anderson KC. New strategies in the treatment of multiple myeloma [J]. *Clinical Cancer Research*, 2013, 19(13): 3337 - 3344.
- [3] Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(5): 335 - 348.
- [4] Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC, et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 2997.
- [5] Lohr JG, Stojanov P, Carter SL, et al. Widespread genetic heterogeneity in multiple myeloma: implications for targeted therapy [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(1): 91 - 101.
- [6] Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA Revolution—Trashing old rules to forge new ones [J]. *Cell*, 2014, 157(1): 77 - 94.
- [7] 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.
- [8] Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth [J]. *J Thoracic Oncol*, 2011, 6(12): 1984 - 1992.
- [9] Guo FJ, Jiao F, Song ZQ, et al. Regulation of MALAT1 expression by TDP₄₃ controls the migration and invasion of non-small cell lung cancer cells in vitro [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(2): 293 - 298.
- [10] Cho SF, Chang YC, Chang CS, et al. MALAT1 long non-coding RNA is overexpressed in multiple myeloma and may serve as a marker to predict disease progression [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 809.
- [11] Gao D, Xiao Z, Li HP, et al. The mechanism study of miR-125b in occurrence and progression of multiple myeloma [J]. *Cancer Med*,

- 2018,7(1):134-145.
- [12] Hu Y, Lin JH, Fang H, et al. Targeting the MALAT1/PARP1/LIG3 complex induces DNA damage and apoptosis in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2018, 32(10):2250-2262.
- [13] Zhou YL, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: A tumor suppressor [J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(3):R45-R53.
- [14] Zhuang WZ, Ge XP, Yang SJ, et al. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells from multiple myeloma patients by targeting BMP4 transcription [J]. *Stem Cells*, 2015, 33(6):1985-1997.
- [15] Benetatos L, Dasoula A, Hatzimichael E, et al. Promoter hypermethylation of the MEG3 (DLK1/MEG3) imprinted gene in multiple myeloma [J]. *Clin Lymphoma and Myeloma*, 2008, 8(3):171-175.
- [16] Zhou YL, Zhong Y, Wang YY, et al. Activation of p53 by MEG3 noncoding RNA [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(34):24731-24742.
- [17] Su W, Xie W, Shang QK, et al. The long noncoding RNA MEG3 is downregulated and inversely associated with VEGF levels in osteoarthritis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:1-5.
- [18] Eldai H, Periyasamy S, Al Qarni S, et al. Novel genes associated with colorectal cancer are revealed by high resolution cytogenetic analysis in a patient specific manner [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76251.
- [19] Prensner JR, Chen W, Iyer MK, et al. PCAT-1, a long noncoding RNA, regulates BRCA2 and controls homologous recombination in cancer [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(6):1651-1660.
- [20] Shen XJ, Zhang Y, Wu X, et al. Upregulated lncRNA-PCAT1 is closely related to clinical diagnosis of multiple myeloma as a predictive biomarker in serum [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(3):257-263.
- [21] Zhen S, Hua L, Liu YH, et al. Inhibition of long non-coding RNA UCA1 by CRISPR/Cas9 attenuated malignant phenotypes of bladder cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6):9634-9646.
- [22] Sedlarikova L, Gromesova B, Kubackova V, et al. Deregulated expression of long non-coding RNA UCA1 in multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(3):223-233.
- [23] Sedlarikova L, Gromesova B, Kubackova V, et al. Deregulated expression of long non-coding RNA UCA1 in multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(3):223-233.
- [24] Zhang ZS, Wang J, Zhu BQ, et al. Long noncoding RNA UCA1 promotes multiple myeloma cell growth by targeting TGF- β [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5):1374-1379.
- [25] Chu MJ, Yuan WY, Wu SS, et al. Quantitative assessment of polymorphisms in H₁₉ lncRNA and cancer risk: A meta-analysis of 13,392 cases and 18,893 controls [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48):78631-78639.
- [26] Brunkow ME, Tilghman SM. Ectopic expression of the H₁₉ gene in mice causes prenatal lethality. [J]. *Genes Dev*, 1991, 5(6):1092-1101.
- [27] Lv M, Zhong ZY, Huang MG, et al. LncRNA H₁₉ regulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis of bladder cancer by miR-29b-3p as competing endogenous RNA [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(10):1887-1899.
- [28] Pan YF, Chen HM, Shen XJ, et al. Serum level of long noncoding RNA H19 as a diagnostic biomarker of multiple myeloma [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480:199-205.
- [29] Sun YY, Pan J, Zhang N, et al. Knockdown of long non-coding RNA H19 inhibits multiple myeloma cell growth via NF- κ B pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):18079.
- [30] Subhash S, Andersson PO, Koslaj ST, et al. Global DNA methylation profiling reveals new insights into epigenetically deregulated protein coding and long noncoding RNAs in CLL [J]. *Clin Epigenetics*, 2016, 8:106.
- [31] Meng YB, He X, Huang YF, et al. Long noncoding RNA CRNDE promotes multiple myeloma cell growth by suppressing mir-451 [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(7):1207-1214.
- [32] Ellis BC, Molloy PL, Graham LD. CRNDE: A long non-coding RNA involved in Cancer, neurobiology, and DEvelopment [J]. *Front Genet*, 2012, 3:270.
- [33] Isin M, Ozgur E, Cetin G, et al. Investigation of circulating lncRNAs in B-cell neoplasms [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 431:255-259.
- [34] Sun CC, Zhang L, Li G, et al. The lncRNA PDIA3P interacts with mir-185-5p to modulate oral squamous cell carcinoma progression by targeting cyclin D2 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 9:100-110.
- [35] Kong Y, Zhang LF, Huang Y, et al. Pseudogene PDIA3P1 promotes cell proliferation, migration and invasion, and suppresses apoptosis in hepatocellular carcinoma by regulating the p53 pathway [J]. *Cancer Lett*, 2017, 407:76-83.
- [36] Yang XC, Ye HH, He MQ, et al. LncRNA PDIA3P interacts with c-Myc to regulate cell proliferation via induction of pentose phosphate pathway in multiple myeloma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(1):207-213.
- [37] Sánchez Y, Huarte M. Long non-coding RNAs: challenges for diagnosis and therapies [J]. *Nucleic Acid Ther*, 2013, 23(1):15-20.
- [38] Jalali S, Singh A, Maiti S, et al. Genome-wide computational analysis of potential long noncoding RNA mediated DNA:DNA:RNA triplexes in the human genome [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):186.

收稿日期:2018-11-22 修回日期:2018-12-19 编辑:王国品