

文章编号 1006-8147(2015)04-0367-03

综述

## 长链非编码 RNA MALAT1 在肿瘤中的研究进展

孔令平,周旋 综述,张仑 审校

(天津医科大学肿瘤医院头颈外科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津 300060)

关键词 长链非编码 RNA;肺癌转移相关转录本 1;肿瘤

中图分类号 R73

文献标志码 A

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)是近年来发现的一类新型的转录物,其不编码蛋白质且转录本长度超过 200 nt。研究表明 lncRNA 广泛参与机体的生理和病理过程,从转录到 mRNA 剪切、RNA 衰亡直至翻译,几乎每一步基因活动都受到 lncRNA 的影响<sup>[1]</sup>。肺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)是最早发现的长链非编码 RNA 之一,因最初发现于人类非小细胞肺癌而得名,又称为 NEAT2 (nuclear-enriched abundant transcript 2)<sup>[2]</sup>。MALAT1 在序列上存在着进化保守性,种属间具有高度同源序列,意味着其在肿瘤的发生和发展中有着重要作用。

### 1 MALAT1 的概述

**1.1 MALAT1 的结构特性** MALAT-1 定位于人染色体 11q13,转录本序列长约 8 kb,属于基因间转录本,在哺乳动物进化中高度保守。生物信息学分析发现,在人和鼠之间 MALAT1 的高度同源序列位于 MALAT1 的 3'端<sup>[3]</sup>。当 MALAT1 的 3'端 6 918 nt~8 441 nt 片段发生突变时,MALAT1 就会丧失促进细胞增殖和侵袭转移的能力<sup>[3]</sup>。MALAT1 的表达水平高于许多蛋白质编码基因,包括  $\beta$ -actin 和 GAPDH<sup>[4]</sup>。这是由于 MALAT1 3'末端高度保守的腺苷酸聚集区域和 2 个尿嘧啶聚集片段形成三股螺旋结构,可降低 3'末端 3'→5'方向的外切酶活性,当 MALAT1 3'末端放在 ORF 的下游,转录物就会在体内有效翻译<sup>[5]</sup>。另外,MALAT1 的 3'末端可被 RNase P 以及 RNaseZ 裂解产生一种 tRNA 样高度保守的 ncRNA,即 mascRNA (MALAT1-associated small cytoplasmic RNA),被输送到细胞质中发挥其生物学作用<sup>[5]</sup>。

**1.2 MALAT1 的作用机制** 有研究认为 MALAT1

通过调节丝氨酸精氨酸(SR 家族)剪接因子的磷酸化水平来调节前体 RNA 的剪接<sup>[6-9]</sup>。Tripathi 等<sup>[9]</sup>认为 SR 蛋白在核散斑和转录位点的循环过程中,MALAT1 通过影响前体 mRNA 剪接因子的募集从而影响转录后修饰。多个研究认为 SC35 区域作为前体 mRNA 的代谢及输出位点,或是储存剪接因子的位点<sup>[10]</sup>,与前体 mRNA 的剪接有着密切联系。NEAT2 (MALAT1)是 SC35 区域的一个组成成分<sup>[8]</sup>,MALAT1 通过 SC35 区域作用而影响前体 mRNA 的剪接<sup>[7]</sup>。近来研究发现,MALAT1 还可能使 PRC1 (polycomb repressive complex 1)复合物的亚基 Pc2 (polycomb 2)即 CBX4 (chromobox homolog 4)脱甲基化,使得控制细胞增长的基因重新定位,分别沉默或者激活某些基因的表达,从而影响细胞的生长活动<sup>[11]</sup>。

### 2 MALAT1 与肿瘤的发生

尽管 MALAT1 发现于非小细胞肺癌,但是研究发现许多肿瘤组织中 MALAT1 呈现高表达,如肺癌、乳腺癌<sup>[12]</sup>、膀胱癌<sup>[13]</sup>、胆囊癌<sup>[14]</sup>、宫颈癌<sup>[15]</sup>、结直肠癌<sup>[16]</sup>、肝癌<sup>[17]</sup>。现已有以下研究表明它与多种肿瘤的发生有着密切的联系。

**2.1 MALAT1 调控细胞周期** 细胞周期的调控与肿瘤的发生有密切联系,细胞周期调节失控,导致 G1/S 期和 M 期的细胞数增多,复制能力增强,细胞异常增殖是肿瘤细胞重要的生物学特点。实验结果显示 MALAT1 可控制细胞周期进程。降低 MALAT1 的表达水平,调节细胞周期的相关蛋白表达水平随之发生变化,则停留在 G0/G1 期的细胞数增多,且复制能力(S 期)降低<sup>[18]</sup>。MALAT1 影响细胞周期的机制尚不十分明确,目前认为 MALAT1 通过调节以下 3 种相关物质来调节细胞周期:(1)MALAT1 的表达水平特异性地影响 B-MYB 的表达,它通过控制 B-MYB(Mybl2)转录因子的表达调节有丝分裂,从而控制细胞周期<sup>[18]</sup>。(2)在 MALAT1 缺乏的人类细胞中,P53 可削弱 E2F1 活动和细胞增殖,从而阻碍细胞周期活动<sup>[18]</sup>。(3)在细胞间期,MALAT1 与不

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81172573, 81101916)

作者简介 孔令平(1988-),女,硕士在读,研究方向:长链非编码 RNA 在口腔鳞癌中的作用;通信作者:张仑,E-mail:zhanglun@tj-much.com。

均一核糖核蛋白(hnRNP)在核内相互作用,当进入G2/M期时,MALAT1促使hnRNPc从核内进入胞质,促进IRES依赖性翻译,增加有丝分裂中CDK11/PITSLREP58蛋白水平<sup>[19]</sup>。

**2.2 调节细胞凋亡** 正常细胞中,细胞的增殖与凋亡处于平衡状态,若细胞凋亡受到抑制,就会导致平衡破坏,导致细胞不断增殖,这是肿瘤形成的一个重要基础。研究表明降低MALAT1的表达可导致诱导细胞凋亡的基因Caspase-3和Caspase-8活化;在MALAT1表达水平较低的Caski细胞中,阻碍凋亡的基因Bcl-2、Bcl-xl表达水平也较低<sup>[15]</sup>。因此,MALAT1能够抑制细胞凋亡。然而其具体机制尚不十分清楚,仍有待于进一步研究。

### 3 MALAT1与肿瘤细胞的侵袭、转移及上皮间质转化(EMT)

对70例MALAT1高表达非小细胞肺癌患者和70例低表达患者进行研究,高表达组的转移概率明显高于低表达组<sup>[20]</sup>。体内实验表明,在体内瘤结节的形成需要MALAT1,并且其在转移过程中起到重要作用<sup>[21]</sup>。MALAT1表达水平低的细胞系转移数量则低<sup>[21]</sup>。实验证实,其与肿瘤转移的联系是有组织学亚型特异性的。例如,转移性腺癌细胞的MALAT1表达水平比非转移腺癌高数倍;而在鳞状细胞癌不论有无转移,MALAT1的表达水平无显著差异<sup>[21]</sup>。Matrigel侵袭实验表明,降低BeWo、JAR and JEG-3细胞系的MALAT1表达水平,癌细胞的侵袭能力明显降低<sup>[22]</sup>。有研究认为MALAT1的3'末端区域片段6 918 nt~8 441 nt在人类癌症迁移和侵袭中发挥着重要作用<sup>[22]</sup>。也有研究认为MALAT1通过影响基因的表达从而影响癌症的侵袭、转移、EMT<sup>[23]</sup>。例如,在胆囊癌中,MALAT1通过激活ERK/MAPK信号通路促进肿瘤的增殖及转移,体内外研究均证实敲低MALAT1的表达则可抑制MAPK激活酶从而抑制肿瘤转移的发生<sup>[14]</sup>;在膀胱癌中,敲低MALAT1的表达可降低ZEB1、ZEB2、Slug等EMT相关基因的表达水平,并且进一步证明MALAT1通过激活Wnt通路促进EMT的发生<sup>[24]</sup>;另外TGF- $\beta$ 可刺激MALAT1的表达从而促进通过诱导EMT促进肿瘤迁移,MALAT1促进转移与PRC2复合物的亚基suz12有关系,体内外实验研究证明敲MALAT1或suz12的表达均可抑制TGF- $\beta$ 诱导EMT的发生<sup>[25]</sup>;在成神经细胞瘤中,MALAT1可被JMJD1A诱导表达增加,从而促进肿瘤迁移和侵袭<sup>[26]</sup>。

### 4 MALAT1与肿瘤的预后诊断

由于LncRNA可作为抑癌或者促癌基因,它们

很可能成为肿瘤的诊断标志物。目前已有大量研究表明MALAT1可作为多种肿瘤的预后因子,例如肺癌<sup>[27]</sup>、乳腺癌<sup>[28]</sup>、多发性骨髓瘤<sup>[29]</sup>、结肠癌<sup>[16]</sup>、胰腺癌<sup>[30]</sup>等。通过对肺癌组织的原位杂交实验证明肺鳞状细胞癌的不良预后与MALAT1高表达有密切联系<sup>[31]</sup>。有研究发现MALAT1高表达的结肠癌患者的术后无病生存率及总生存率均低于MALAT1低表达的患者<sup>[16]</sup>。在胰腺癌中亦有发现MALAT1高表达的患者预后明显比MALAT1低表达的患者差<sup>[30]</sup>。另外,肝移植术后患者MALAT1的高表达极有可能发生肝细胞性癌复发<sup>[17]</sup>。随着对MALAT1越来越深入的研究,MALAT1有可能成为判定肿瘤预后的指标,甚至可能成为诊断肿瘤的重要生物学标志物。

### 5 MALAT1与肿瘤的治疗

众多的研究表明,MALAT1有力地促进了肿瘤的发生与发展,并且严重影响肿瘤的预后,因此,亦有不少研究把MALAT1作为新的治疗靶点,从而攻克肿瘤治疗的难题。无论是体外的细胞学实验还是体内的裸鼠模型实验均有研究表明用反义寡核苷酸敲低MALAT1的表达可以使细胞周期停滞,诱导细胞凋亡,抑制细胞侵袭和转移的能力,并且可以抑制裸鼠肿瘤的生长和转移,延长裸鼠生存时间<sup>[14-15,32]</sup>。近年的研究发现白藜芦醇可以通过降低MALAT1的表达抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制结肠癌的侵袭和转移<sup>[33]</sup>;在乳腺癌中,17 $\beta$ -雌二醇可以降低MALAT1的表达水平从而抑制其增殖、侵袭及转移<sup>[28]</sup>。这些研究发现均为肿瘤的防治和治疗提供了至关重要的科学依据,但是目前研究尚不成熟,以MALAT1作为肿瘤治疗靶点还需进一步的研究。

综上所述,MALAT1在肿瘤的发生和发展中起着重要作用。它作为多种肿瘤的不良预后因子,在肿瘤中的作用越来越受到重视,但其生物学机制研究尚处于初步阶段。目前对MALAT1的研究主要是通过肿瘤细胞体外培养,在细胞水平检测MALAT1对各种癌细胞生物学表型的影响并探索其调控机制。同时,也有实验室建立了MALAT1基因敲除小鼠模型,发现MALAT1还可作为顺式作用元件,参与邻近基因的顺式调节<sup>[4]</sup>,但其在肿瘤中的生物功能是如何实现的,其作用途径、作用靶点、调节机制及与其他基因如何关联等方面尚不十分明确。为探索MALAT1的调控机制,寻找肿瘤治疗的新靶点,仍需对MALAT1在肿瘤发展中的机制进行深入研究,为以后研发新的肿瘤治疗药提供科学依据。

#### 参考文献:

- [1] Wapinski O, Chang H Y. Long noncoding RNAs and human disease

- [J]. Trends Cell Biol, 2011,21(6):354
- [2] Gutschner T, Hämmerle M, Eissmann M, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells[J]. Cancer Res, 2013,73(3):1180
- [3] Xu C, Yang M, Tian J, et al. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis[J]. Int J Oncol, 2011,39(1):169
- [4] Zhang B, Arun G, Mao Y S, et al. The lncRNA malat1 is dispensable for mouse development but its transcription plays a cis-regulatory role in the adult[J]. Cell Rep, 2012,2(1):111
- [5] Wilusz J E, Jnbaptiste C K, Lu L Y, et al. A triple helix stabilizes the 3' ends of long noncoding RNAs that lack poly (A) tails[J]. Genes Dev, 2012,26(21):2392
- [6] Tollervy J R, Curk T, Rogelj B, et al. Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43[J]. Nat Neurosci, 2011,14(4):452
- [7] Polymenidou M, Lagier-Tourenne C, Hutt K R, et al. Long pre-mRNA depletion and RNA missplicing contribute to neuronal vulnerability from loss of TDP-43[J]. Nat Neurosci, 2011,14(4):459
- [8] Schor I E, Llères D, Risso G J, et al. Perturbation of chromatin structure globally affects localization and recruitment of splicing factors[J]. PLoS One, 2012,7(11):e48084
- [9] Tripathi V, Ellis J D, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation[J]. Mol Cell, 2010,39(6):925
- [10] Lamond A I, Spector D L. Nuclear speckles: A model for nuclear organelles[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003,4(8):605
- [11] Yang L, Lin C, Liu W, et al. ncRNA - and Pc2 methylation - dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs[J]. Cell, 2011,147(4):773
- [12] Ellis M J, Ding L, Shen D, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition[J]. Nature, 2012,486(743):353
- [13] Han Y, Liu Y, Nie L, et al. Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder[J]. Urology, 2013, 81(1):209
- [14] Wu X S, Wang X A, Wu W G, et al. MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of gallbladder cancer cells by activating the ERK/MAPK pathway[J]. Cancer Biol Ther, 2014,15(6):806
- [15] Guo F, Li Y, Liu Y, et al. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2010,42(3):224
- [16] Zheng H T, Shi D B, Wang Y W, et al. High expression of lncRNA MALAT1 suggests a biomarker of poor prognosis in colorectal cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014,7(6):3174
- [17] Lai M C, Yang Z, Zhou L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. Med Oncol, 2012,29(3):1810
- [18] Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB[J]. PLoS Genet, 2013,9(3):e1003368
- [19] Yang F, Yi F, Han X, et al. MALAT-1 interacts with hnRNP C in cell cycle regulation[J]. FEBS Lett, 2013,587(19):3175
- [20] Ji P, Diederichs S, Wang W B, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. Oncogene, 2003,22(39):8031
- [21] Gutschner T, Hämmerle M, Eissmann M, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells[J]. Cancer Res, 2013,73(3):1180
- [22] Xu C, Yang M, Tian J, et al. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis[J]. Int J Oncol, 2011,39(1):169
- [23] Lin R, Maeda S, Liu C, et al. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas[J]. Oncogene, 2007,26(6):851
- [24] Ying L, Chen Q, Wang Y, et al. Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Mol Biosyst, 2012,8(9):2289
- [25] Fan Y, Shen B, Tan M Y, et al. TGF-beta-induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12[J]. Clin Cancer Res, 2014,20(6):1531
- [26] Tee A E, Ling D, Nelson C, et al. The histone demethylase JMJD1A induces cell migration and invasion by up-regulating the expression of the long noncoding RNA MALAT1[J]. Oncotarget, 2014,5(7):1793
- [27] Weber D G, Johnen G, Casjens S, et al. Evaluation of long noncoding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer[J]. BMC Res Notes, 2013: 518
- [28] Zhao Z Y, Chen C J, Liu Y, et al. 17 beta-Estradiol treatment inhibits breast cell proliferation, migration and invasion by decreasing MALAT-1 RNA level[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014,445(2):388
- [29] Cho S F, Chang Y C, Chang C S, 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
- [30] Liu J H, Chen G, Dang Y W, et al. Expression and prognostic significance of lncRNA MALAT1 in pancreatic cancer tissues[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014,15(7):2971
- [31] Schmidt L H, 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 Thorac Oncol, 2011,6(12):1984
- [32] Ren S, Liu Y, Xu W, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 is a new potential therapeutic target for castration resistant prostate cancer [J]. J Urol, 2013,190(6):2278
- [33] Ji Q, Liu X, Fu X L, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/beta-catenin signal pathway[J]. PLoS One, 2013,8(11):e78700

(2014-12-11 收稿)