

【综述】

通信作者:胡以平(1954-),男,上海人,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:肝干细胞及肝癌;E-mail: yiping_hu@yeah.net。

录^[5]。

1.3 分子诱饵作用 在调节基因转录的过程中, lncRNA 可作为分子诱饵与特定的靶基因竞争性地结合调控蛋白, 从而发挥负性调节作用。lncRNA TERRA 可通过重复互补序列与端粒酶 RNA 结合而与端粒酶发生作用, 而 lncRNA PANDA 可以作为转录因子 NF-YA 的诱饵并与之结合, 限制 NF-YA 对促凋亡基因的激活从而促进细胞存活^[6-7]。

2 lncRNA PVT1 概述

人 lncRNA PVT1 是小鼠浆细胞瘤变异位点基因 1 的同源基因。1984 年, 有研究在小鼠浆细胞瘤中发现其基因位点是一个频繁变异位点^[8]。不久, 此变异位点在人 Burkitt 淋巴瘤中也得到了证实^[9]。这提示 PVT1 具有致癌潜能。高通量测序分析揭示 PVT1 基因结构极其复杂^[10], 一定程度上限制了 PVT1 分子生物学功能的研究。人编码 PVT1 的基因位于 8q24 亚带 1 和亚带 2 之间, 长 670 bp。PVT1 所在的 8q24 有 3 个主要特点: (1) 其包含 1 个常发生基因突变的位点, 基因突变的形式包括转位、扩增和病毒整合; (2) 该区域含有多种疾病的多个突变基因的危险位点; (3) 包含 1 个 1.8 Mb 的非转录区^[11]。

3 PVT1 与肿瘤的关系

PVT1 常在 Burkitt 淋巴瘤和小鼠浆细胞瘤中发生易位^[9]。空间位置上, PVT1 在癌基因 c-myc 3' 末端^[12]。这些发现表明, PVT1 异常扩增很可能与肿瘤的发生、发展相关。而且, 与 c-myc RNA 分布的广泛性相比, PVT1 在正常组织中表达量较低。因此, PVT1 与肿瘤发生、发展的关系引起了广泛的关注。

3.1 PVT1 与淋巴瘤的关系 淋巴瘤是原发于淋巴结或淋巴外组织或器官的恶性肿瘤, 根据临床病理特点可分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。其中霍奇金淋巴瘤主要病理表现为里氏 (reed-sternberg, RS) 细胞增殖和浸润。非霍奇金淋巴瘤具有高度的异质性, 依据细胞来源将其分为 3 种基本类型: B 细胞型、T 细胞型和自然杀伤 (natural killer, NK)/T 细胞型。不同类型淋巴瘤的染色体突变位点多样, 预后差异较大, 了解其分子病理和致病机制显得尤为重要。PVT1 所在的第 8 号染色体是人 Burkitt 淋巴瘤的重要突变位点, 人 PVT1 最早也是在 Burkitt 淋巴瘤中发现。之后在大 B 细胞型淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤中陆续发现 PVT1 异常表达^[12-14]。然而, PVT1 在不同类型淋巴瘤发生、发

展中的分子作用机制, 以及临床早期诊断、预后判断的意义仍不清楚。

3.2 PVT1 与乳腺癌的关系 乳腺癌中, c-myc 常发生突变, 而 PVT1 被认为是 c-myc 的激活基因^[15], 但这并未得到证实。有研究在乳腺癌细胞系中发现, 小干扰 RNA 能够有效抑制过表达 myc 或 PVT1 的乳腺癌细胞增殖, 而且, PVT1 被抑制的乳腺癌细胞系发生了明显凋亡, 而 myc 被抑制的乳腺癌细胞系的凋亡现象并不明显^[16], 这表明 PVT1 和 c-myc 可能是乳腺癌发病相互独立的致病因素。8q24 上单核苷酸多态性突变也被认为是乳腺癌发生的重要因素^[17]。ZHANG 等^[18]发现, 乳腺癌中单核苷酸多态性 rs13281615 的突变中存在大量 GG 基因型, 而 GG 基因型增多伴随着 PVT1 高表达, G/A 转换则引起 PVT1 表达降低和肿瘤细胞增殖能力下降。这预示着 PVT1 是调控乳腺癌细胞增殖能力和侵袭性的重要因素, 并可能成为乳腺癌治疗的靶向分子。

3.3 PVT1 与胃癌的关系 在东亚国家, 胃癌是胃肠道最常见的恶性肿瘤, 同时也是病死率最高的肿瘤。然而, 胃癌被确诊时通常已处于中晚期^[19], 加深对胃癌致病机制的理解对于其早期预防、诊断和治疗至关重要。lncRNA 在许多肿瘤包括胃癌中发现存在异常表达^[20], 从中筛选出具有早期诊断意义和预后意义的 lncRNA 至关重要。DING 等^[21]利用 lncRNA 芯片发现, 人胃癌组织中 PVT1 表达量是癌旁组织表达量的 5.75 倍, 同时发现抵抗紫杉醇的胃癌细胞系 SGC7901 中 PVT1 表达量是正常 SGC7901 胃癌细胞系的 3.71 倍。临床观察中也发现, PVT1 高表达的胃癌患者腹腔淋巴结侵袭程度更高。KONG 等^[22]发现, 胃癌中 lncRNA PVT1 的高表达预示着肿瘤细胞更强的侵袭性和更高的 TNM 分级, 多变性分析揭示了 PVT1 表达量可以作为胃癌总体生存率独立的预测值。细胞和动物实验均证明, 敲除 PVT1 能够有效抑制胃癌细胞的增殖, 而这种抑制作用是通过 PVT1 结合增强子 EZH2 后表观调控 p15 和 p16 的表达, 从而抑制细胞周期实现的。

3.4 PVT1 与肝癌的关系 原发性肝细胞癌是我国常见的恶性肿瘤, 其发病机制复杂, 病情发展迅速, 预后差、病死率高^[23]。然而, 肝癌发病的分子机制研究和其他肿瘤相比仍相对滞后。以往的研究集中在解析蛋白编码基因在肝癌中的作用, 而忽略了具有重要调控作用的非编码 RNA 在肝癌发生、发展及演变中的功能与机制研究。近期研究证明, 6 种肝癌细胞系 (HepG₂、SK-Hep1、MHCC-97L、SMMC-7721、MHCC-97H 和 Bel7402) 中 PVT1 表达明显高

于正常肝细胞系;队列研究也发现,癌组织中高表达 *PVT1* 的人群甲胎蛋白水平较高,其肝癌复发率也高于 *PVT1* 未明显增高的肝癌人群。提示 *PVT1* 可能作为肝癌预后和靶向治疗的重要因素^[24]。动物实验中揭示 *PVT1* 对肝癌的促进作用可能是通过结合 *NOP2* 后,加速了细胞增殖和细胞周期来实现的^[25]。

3.5 *PVT1* 与胰腺癌的关系 胰腺癌患者预后极差,5 a 生存率不到 5%^[26]。吉西他滨目前仍是治疗中晚期胰腺癌的一线药物,然而治疗效果差异很大,耐药性的出现也是制约胰腺癌治疗的重要因素。虽然全基因组分析发现 *K-Ras*、转化生长因子和小鸟苷三磷酸酶信号通路改变出现在 67% ~ 100% 的耐药性胰腺癌中,但其在影响胰腺癌细胞对吉西他滨敏感性的关键作用机制仍不清楚^[27]。有研究应用随机双等位基因敲除的方法,在胰腺癌细胞系 *ASPC-1* 中发现,过表达 *PVT1* 能够增强胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性^[28]。近期,一项在人群中的多阶段全基因组联合分析发现,单核苷酸多态性 *rs1561927* 是胰腺癌发生的易感位点,而 *rs1561927* 就位于 *PVT1* 基因末端 455 kb 处^[28]。但 *PVT1* 与邻近区域基因多态性位点相互作用的关系,以及调控胰腺癌细胞耐药性机制仍不清楚。

4 总结

PVT1 是近些年新发现的 lncRNA,在许多存在 8q24 基因位点扩增的血液系统肿瘤和实体瘤中表达上调,虽然空间位置上与上游的 *MYC* 接近,但二者对肿瘤发生、发展有着不同的促进作用。目前已在淋巴瘤、胰腺癌、前列腺癌^[29]、胃癌、肝癌、非小细胞肺癌^[30]、结直肠癌^[31]、卵巢癌、乳腺癌等多种肿瘤中发现存在 *PVT1* 高表达,并提示 *PVT1* 在肿瘤的早期诊断、预后判断和靶向治疗中有重要的指导意义。但是 *PVT1* 与肿瘤之间的研究仍存在以下问题:(1) *PVT1* 在人群中大规模研究数据依然缺乏;(2) *PVT1* 基因结构复杂,其调控肿瘤细胞增殖的分子机制依然未知;(3) *PVT1* 基因位点上游和下游的单核苷酸多态性与 *PVT1* 相互作用机制,以及在肿瘤发生、发展中的作用仍不清楚。将来对 *PVT1* 继续探索有望解决这些问题,从而丰富 *PVT1* 相关的肿瘤生物学理解。

参考文献:

[1] WAPINSKI O, CHANG H Y. Long noncoding RNAs and human disease[J]. *Trends Cell Biol*, 2011, 21 (6) : 354-361.
[2] ZHAO J, SUN B K, ERWIN J A, et al. Polycomb proteins targeted

by a short repeat RNA to the mouse X chromosome[J]. *Science*, 2008, 322 (5902) : 750-756.
[3] HUARTE M, GUTTMAN M, FELDSEER D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response[J]. *Cell*, 2010, 142 (3) : 409-419.
[4] YAP K L, LI S, MUNOZ-CABELLO A M, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of *INK4a*[J]. *Mol Cell*, 2010, 38 (5) : 662-674.
[5] RINN J L, KERTESZ M, WANG J K, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human *HOX* loci by non-coding RNAs[J]. *Cell*, 2007, 129 (7) : 1311-1323.
[6] HIROSE T, VIRNICCHI G, TANIGAWA A, et al. NEAT1 long noncoding RNA regulates transcription via protein sequestration within subnuclear bodies[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25 (1) : 169-183.
[7] HUNG T, WANG Y, LIN M F, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters[J]. *Nat Genet*, 2011, 43 (7) : 621-629.
[8] WEBB E, ADAMS J M, CORY S. Variant (6;15) translocation in a murine plasmacytoma occurs near an immunoglobulin kappa gene but far from the *myc* oncogene[J]. *Nature*, 1984, 312 (5996) : 777-779.
[9] GRAHAM M, ADAMS J M. Chromosome 8 breakpoint far 3' of the *c-myc* oncogene in a Burkitt's lymphoma 2;8 variant translocation is equivalent to the murine *PVT1* locus[J]. *EMBO J*, 1986, 5 (11) : 2845-2851.
[10] TSENG Y Y, MORIARITY B S, GONG W, et al. *PVT1* dependence in cancer with *MYC* copy-number increase[J]. *Nature*, 2014, 512 (7512) : 82-86.
[11] COLOMBO T, FARINA L, MACINO G, et al. *PVT1*: a rising star among oncogenic long noncoding RNAs[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015 : 304208.
[12] ENCISO-MORA V, BRODERICK P, MA Y, et al. A genome-wide association study of Hodgkin's lymphoma identifies new susceptibility loci at 2p16. 1 (REL), 8q24. 21 and 10p14 (GATA3)[J]. *Nat Genet*, 2010, 42 (12) : 1126-1130.
[13] SKIBOLA C F, BERNDT S I, VIJAI J, et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for follicular lymphoma outside the HLA region[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 95 (4) : 462-471.
[14] CERHAN J R, BERNDT S I, VIJAI J. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for diffuse large B cell lymphoma[J]. *Nat Genet*, 2014, 46 (11) : 1233-1238.
[15] SHTIVELMAN E, BISHOP J M. Effects of translocations on transcription from *PVT1*[J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10 (4) : 1835-1839.
[16] GUAN Y, KUO W L, STILWELL J L, et al. Amplification of *PVT1* contributes to the pathophysiology of ovarian and breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (19) : 5745-5755.
[17] CHAN M, JI S M, LIAW C S, et al. Association of common genetic variants with breast cancer risk and clinicopathological characteristics in a Chinese population[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136 (1) : 209-220.

Survivin 基因的临床研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2005, 17(2): 86-88.

[19] TU S P, JIANG X H, LIN M C, *et al.* Suppression of Survivin expression inhibits *in vivo* tumorigenicity and angiogenesis in gastric cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(22): 7724-7732.

[20] SUN Y, LIN R, DAI J, *et al.* Suppression of tumor growth using antisense oligonucleotide against Survivin in an orthotopic transplant model of human hepatocellular carcinoma in nude mice[J]. *Oligonucleotides*, 2006, 16(4): 365-374.

[21] 曲贝贝, 左金华. 凋亡抑制基因 Survivin 的研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2014, 8(15): 2842-2846.

[22] SHAN Y, WANG C, YANG L, *et al.* Inhibition of human lung adenocarcinoma growth using Survivin-T34A by low-dose systematic administration[J]. *J Biosci*, 2010, 35(2): 209-216.

[23] ASPE J R, DIAZ OSTERMAN C J, JUTZY J M, *et al.* Enhancement of gemcitabine sensitivity in pancreatic adenocarcinoma by novel exosome-mediated delivery of the Survivin-T34A mutant[J]. *J Extracell Vesicles*, 2014, 3: 23244-23252.

[24] O'CONNOR D S, WALL N R, PORTER A C. A p34(cdc2) survival checkpoint in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2002, 2(1): 43-54.

[25] HABIBIE, YOKOYAMA S, ABDELHAMED S, *et al.* Survivin suppression through STAT3/ β -catenin is essential for resveratrol-induced melanoma apoptosis[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(2): 895-901.

[26] ZOU K, TONG E, XU Y, *et al.* Down regulation of mammalian target of rapamycin decreases HIF-1 α and Survivin expression in anoxic lung adenocarcinoma A549 cell to elemene and/or irradiation[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 9735-9741.

[27] 田维军, 赵金伟, 宋晓斌. RNAi 沉默 Survivin 基因对胰腺癌细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响[J], 中国老年学杂志, 2010, 30(2): 214-216.

[28] 薛净, 沙卫红, 聂玉强, 等. siRNA 抑制 Survivin 基因及其对人肝癌细胞株 HepG₂ 细胞凋亡的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2013, 18(4): 205-207.

[29] MEGA S, MIYAMOTO M, LI L, *et al.* Immunohistochemical analysis of nuclear Survivin expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Dis Esophagus*, 2006, 19(5): 355-359.

[30] VALLBOHMER D, KUHN E, WARNECKE-EBERZ U, *et al.* Failure in downregulation of intratumoral Survivin expression following neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer[J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(6): 681-690.

[31] HOFFMANN A C, VALLBOHMER D, GRIMMINGER P, *et al.* Pre-operative Survivin mRNA detection in peripheral blood is an independent predictor of outcome in esophageal carcinoma[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(3): 341-347.

(本文编辑:李胜利)

(上接第 245 页)

[18] ZHANG Z, ZHU Z, ZHANG B, *et al.* Frequent mutation of rs13281615 and its association with PVT1 expression and cell proliferation in breast cancer[J]. *J Genet Genomics*, 2014, 41(4): 187-195.

[19] CATALANO V, LABIANCA R, BERETTA G D, *et al.* Gastric cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 71(2): 127-164.

[20] ZHANG E B, KONG R, YIN D D, *et al.* Long noncoding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumor growth by epigenetically silencing of miRNA-99a/miRNA-449a[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(8): 2276-2292.

[21] DING J, LI D, GONG M, *et al.* Expression and clinical significance of the long non-coding RNA PVT1 in human gastric cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1625-1630.

[22] KONG R, ZHANG E B, YIN D D, *et al.* Long noncoding RNA PVT1 indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes cell proliferation through epigenetically regulating p15 and p16[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 82.

[23] EL-SERAG H B, RUDOLPH K L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(7): 2557-2576.

[24] DING C, YANG Z, LV Z, *et al.* Long non-coding RNA PVT1 is associated with tumor progression and predicts recurrence in hepatocellular carcinoma patients[J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(2): 955-963.

[25] WANG F, YUAN J H, WANG S B, *et al.* Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2[J]. *Hepatology*, 2014, 60(4): 1278-1290.

[26] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, *et al.* Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.

[27] JONES S, ZHANG X, PARSONS D W, *et al.* Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1801-1806.

[28] YOU L, CHANG D, DU H Z, *et al.* Genome-wide screen identifies PVT1 as a regulator of Gemcitabine sensitivity in human pancreatic cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 407(1): 1-6.

[29] BAWA P, ZACKARIA S, VERMA M, *et al.* Integrative analysis of normal long intergenic non-coding RNAs in prostate cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0122143.

[30] YANG Y R, ZANG S Z, ZHONG C L, *et al.* Increased expression of the lncRNA PVT1 promotes tumorigenesis in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 6929-6935.

[31] TAKAHASHI Y, SAWADA G, KURASHIGE J, *et al.* Amplification of PVT1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(1): 164-171.

(本文编辑:王 燕)