

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.03.016

· 综述 ·

## Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关长链非编码 RNA 在肿瘤进展中的功能与机制 Roles and mechanisms of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling related lncRNA in tumor progression

李泽萌, 韩丹 综述; 曹雪涛 审阅(海军军医大学 免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

**[摘要]** 长链非编码 RNA(lncRNA) 是一类长度大于 200 nt、且不编码的 RNA。lncRNA 已被证明与人类疾病紧密相关, 尤其是肿瘤发生发展。研究表明, 肿瘤中一些异常表达的 lncRNA 可以通过不同的信号通路, 如 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 促进肿瘤进展过程。在不同肿瘤组织中具有特异性表达特征的 lncRNA 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路之间的相互作用显示出其作为新的生物标志物和治疗靶点的潜能。本文就 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 lncRNA 通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号转导, 影响不同肿瘤类型发生发展的作用进行综述。本文结果或可为临床肿瘤诊断和治疗提供新的思路。

**[关键词]** 长链非编码 RNA, 肿瘤, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

**[中图分类号]** R730.2; R34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)03-0315-06

lncRNA 是一类长度大于 200 nt、且不编码的 RNA<sup>[1]</sup>。最初被认为是细胞转录产生的噪音, 无生物学功能。现许多研究证明 lncRNA 不仅参与染色质重塑、转录调控等过程<sup>[2-4]</sup>, 而且和疾病过程有关<sup>[5]</sup>。如 lncRNA TUG1 可缓解心脏肥大<sup>[6]</sup>, lncRNA GAS5 促进动脉粥样硬化的进展<sup>[7]</sup>。随着生物信息学和功能基因组学的发展, 越来越多的研究证明 lncRNA 在肿瘤细胞的发生、发展、转移和凋亡等过程中发挥重要的作用。例如, lncRNA CCAT2 促进上皮性卵巢癌细胞上皮间充质转变<sup>[8]</sup>。机制上, lncRNA 可以通过影响调控某一特定的信号通路来影响肿瘤的进展过程。lncRNA RP11-708H21.4 通过抑制 Akt/mTOR 信号通路降低结直肠癌的发生<sup>[9]</sup>; lncRNA metaLnc9 也可通过 AKT/mTOR 通路促进非小细胞肺癌的转移<sup>[10]</sup>。

Wnt 信号通路最早是 NUSSE 等人在 1982 年发现<sup>[11]</sup>。该信号通路普遍存在于多细胞生物中, 并且参与了细胞生长分化、细胞迁移、遗传物质稳定性、细胞凋亡、干细胞自我更新以及维持成体组织内稳态<sup>[12-13]</sup>等多个重要生理过程。且信号通路中的成分在进化上具有较大的保守性。目前已发现了多种 Wnt 蛋白, 且证实了 Wnt 信号通路的 3 条主要分支: (1) Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 参与调控胚胎发育、细胞增殖、细胞迁移等一系列重要过程; (2) 平面细胞极性(planar cell polarity, PCP) 通路, 该通路主要参与细胞骨架重组过程、建立细胞极性、参与细胞运动以及调节胃泌素的形成<sup>[14]</sup>; (3) Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$  信号通路, 主要调控细胞黏附和细胞活力<sup>[15]</sup>。本文旨在对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 lncRNA 在多种肿瘤中的调控作用进行综述, 以期对肿瘤诊断和治疗提供新方法。

### 1 lncRNA

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA), 是指长度超过 200 个核苷酸、且不编码蛋白的 RNA。目前, 在人基因组中已发现约 17 910 个 lncRNA 基因, 仅略少于蛋白编码基因数目(19965 个)[GENCODE Release 32(GRCh38.p13), <https://www.gencodegenes.org/human/>]。与 mRNA 转录相同, lncRNA 由 RNA 聚合酶 II 转录产生, 而后进行 5' 端加帽、剪接, 形成具有功能的状态, 且大部分 lncRNA 具有 3' 端多聚腺苷酸尾。最初 lncRNA 被认为是细胞转录产生的噪音, 无生物学功能。但现在越来越多的研究证明 lncRNA 参与了染色质重塑、转录调控、转录后修饰以及蛋白质代谢等一系列生理过程<sup>[2-4]</sup>。lncRNA 主要通过以下几种方式行使功能: (1) Guide lncRNA, 与调节性或者具有酶活性的蛋白结合形成复合体, 并且引导复合体定位到基因的启动子区或者其它的基因位点来发挥作用<sup>[16]</sup>; (2) Scaffold lncRNA, 为蛋白之间的相互作用提供一个平台, 增加蛋白之间相互结合或形成功能复合体的效率<sup>[16]</sup>; (3) Decoy lncRNA, 与转录因子或转录抑制因子结合并调控其在启动子区的定位进而激活或沉默基因<sup>[17]</sup>。

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年科学基金项目(No. 31900653)。Project supported by the National Nature Science Foundation(No. 31900653)

**[作者简介]** 李泽萌(1998-), 男, 硕士生, 主要从事天然免疫基础研究, E-mail: lizemeng981122@qq.com

**[通信作者]** 曹雪涛(CAO Xuetao, corresponding author), 博士, 教授, 中国工程院院士, 主要从事天然免疫与炎症、肿瘤免疫学研究, E-mail: caoxt@immunol.org

## 2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路普遍存在于多细胞生物中,且在进化过程中具有极大的保守性。从果蝇等低等动物至高等哺乳动物,该通路相关蛋白具有高度的同源性。此通路的信号传递过程主要围绕 $\beta$ -catenin 的降解和保护。在没有 Wnt 配体的情况下, $\beta$ -catenin 会被胞质中的降解复合物降解。降解复合物包含以下蛋白:轴蛋白(Axin)、结肠腺瘤性息肉蛋白(adenomatosis polyposis coli, APC)、糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )、蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A, PP2A)以及酪蛋白激酶 1(casein kinase 1 $\alpha$ , CK1 $\alpha$ )。其中,CK1 $\alpha$  和 GSK-3 $\beta$  作为激酶可将 $\beta$ -catenin 进行磷酸化修饰,进而磷酸化的 $\beta$ -catenin 被泛素连接酶(ubiquitin ligase, E3)识别并泛素化,而后运输到蛋白酶体降解。所以,在正常情况下, $\beta$ -catenin 处于较低的水平,无法进行核转位激活下游通路。当 Wnt 配体与其受体脆性受体(frizzled, Fz)、辅助受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(Low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)结合时,三者形成复合体,通过多种方式使降解复合物失活。Wnt-Fz-LRP5/6 复合体通过招募 Axin 至细胞膜附近并与细胞膜上的 LRP5/6 蛋白胞内段结合,导致 Axin 磷酸化水平降低,稳定性降低,发生降解;Wnt-Fz-LRP5/6 复合体亦可通过招募蓬乱蛋白(dishevelled, Dsh),抑制 GSK-3 $\beta$  活性。 $\beta$ -catenin 得以在胞质中聚集并转位至胞核中。在胞核中, $\beta$ -catenin 和 T 细胞因子(T cell factor, TCF)、淋巴增强因子(lymphoid enhancing factor, LEF)形成功能复合体,进而激活下游基因如 c-Myc, 细胞周期蛋白 D1, 基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinase 1, MMP-1)和基质金属蛋白酶 7(matrix metalloproteinase 7, MMP-1)的表达。该通路参与调控胚胎发育,细胞增殖,细胞迁移等一系列重要过程。

## 3 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 lncRNA 在肿瘤中的功能及机制

### 3.1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 lncRNA 在结直肠癌中的作用

一些 lncRNA, 如 SLCO4A1-AS1、CASC11、CCAL 等,可以通过靶向蛋白调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路传递,促进结直肠癌生长和侵袭。例如,SLCO4A1-AS1 的 900-1200nt 这一段序列可直接结合 $\beta$ -catenin,并降低 $\beta$ -catenin 的磷酸化水平,避免其被泛素化降解,进而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路<sup>[20]</sup>;CASC11 可以提高 hnRNP-K mRNA 的稳定性,从而增加 hnRNP-K 蛋

白表达,而 hnRNP-K 可协助胞质中 $\beta$ -catenin 的核转位,进而增强了胞内 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路转导<sup>[21]</sup>;LncRNA CCAL 则是通过抑制 AP-2 $\alpha$  蛋白表达,实现促进 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路传递的功能<sup>[22]</sup>。

另一方面,lncRNA-miRNA 的相互作用是 lncRNA 发挥功能的重要机制之一,在结直肠癌研究领域,已有较多相关报道。例如 lncRNA CASC15 可特异性结合 miR-4310,行使海绵吸附功能;而 miR-4310 的下游靶基因 LGR5,是一个典型的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活蛋白。因此,结直肠癌中高表达的 CASC15,通过吸附 miR-4310,使 miR-4310 对 LGR5 表达的抑制作用降低,LGR5 表达增加后促进了 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路传递<sup>[23]</sup>。而结直肠癌中表达升高的 CRNDE 可以特异性吸附 miR-217,使得 miR-217 的下游靶标 TCF7L2 的表达增强,进而促进了 TCF7L2 对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活<sup>[24]</sup>。LncRNA MIR100HG 与结直肠癌对西妥昔单抗的耐药性有关,机制为 MIR100HG 来源的 miRNA(miR-100 和 miR-125b)可以下调 5 个 Wnt 通路抑制性蛋白:DKK1、DKK3、ZNRF3、RNF43 和 APC<sup>[25]</sup>。

一些 lncRNA 可以通过负向调控 Wnt 信号通路来抑制肿瘤。已有研究发现 lincRNA-p21 可以直接在转录后环节下调 $\beta$ -catenin, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路处于失活状态,使结直肠癌细胞对放疗的敏感性增加<sup>[26]</sup>。LncRNA BC032913 可以促进下游 TIMP3 的表达,抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,从而抑制了结直肠癌的转移<sup>[27]</sup>。报道称,Linc00675 可吸附 miR-942,而 miR-942 可以和 GSK-3 $\beta$  mRNA 的 3' UTR 区域结合,阻止其翻译。高表达的 Linc00675 可以和 miR-942 结合,有利于 GSK-3 $\beta$  的表达,使得 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路处于抑制状态,结直肠癌的发展过程受到了抑制<sup>[28]</sup>。一些 lncRNA,如 CTD903、GAS5 等也可通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制结直肠癌的进展,但具体机制尚待研究<sup>[29-30]</sup>。

### 3.2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 lncRNA 在肝癌中发挥作用

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在肝癌的发生发展过程中起着重要作用。很多致癌的 lncRNA 可以通过不同的机制调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,其中很多是通过影响降解复合物和 $\beta$ -catenin 稳定性进而调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。LncRNA APC 可以招募 EZH2 到 APC 基因的启动子区,从而抑制 APC 基因的转录,下调降解复合物的活性,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路增强,促进了肝肿瘤引发细胞(liver tumor initiating cell)的自我更新<sup>[31]</sup>。LncLALA1 可以招募 CTCF 到 Axin 启动子区域使其转录受阻降解复合物的形成受阻,

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路处于高表达的状态, 促进肝癌的发生<sup>[32]</sup>。最近新的报道称 lncRNA lncTCF7 可以招募 SWI/SNF 复合体, 促进下游 TCF7 的表达。高表达的 TCF7 可以和 LEF 形成复合体来促进 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路下游基因的表达, 进而促进肝癌干细胞自我更新<sup>[33]</sup>。此外, 肝癌细胞中过表达的 Linc00210 可以和 CTNNBIP1 结合, 减弱了 CTNNBIP1 和  $\beta$ -catenin 的结合, CTNNBIP1 和  $\beta$ -catenin 结合降低可促进了  $\beta$ -catenin 和 TCF 的结合, 进而激活了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路和肝肿瘤引发细胞自我更新<sup>[34]</sup>。 $\beta$ -catenin 稳定性改变也可以影响肝癌的发生。LncRNA  $\beta$ -Catm 可以促进 EZH2 的表达, 高表达的 EZH2 甲基化  $\beta$ -catenin, 提高  $\beta$ -catenin 稳定性, 进而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路<sup>[35]</sup>。

### 3.3 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 lncRNA 在神经胶质瘤中发挥作用

神经胶质瘤是最常见的脑部侵袭性原发性肿瘤, 占了脑部恶性肿瘤的 80% 左右<sup>[36]</sup>。最近几年神经胶质瘤中的 lncRNA 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的相互作用引起了很大的关注。LncRNA AB073614 在神经胶质瘤中高表达, 可以作为不良预后的标志物。有研究发现 LncRNA AB073614 可以下调 SOX7 的表达, 而 SOX7 作为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的抑制因子, 下调 SOX7 可激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 增强神经胶质瘤的增殖和迁移能力<sup>[37]</sup>。LncRNA 也可以从表观遗传水平调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 进而影响神经胶质瘤的增殖。干扰 lncRNA NEAT1 的表达可以降低 Axin2, ICAT 和 GSK-3 $\beta$  启动子 H3K27 三甲基化, 而 Axin2 和 ICAT 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的抑制因子。NEAT1 可以作为一个 scaffold lncRNA 结合 EZH2 并介导 Axin2, ICAT 和 GSK3 $\beta$  基因启动子 H3K27 三甲基化水平, 抑制这三个基因的表达, 从而活化 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 这或许可以成为临床治疗神经胶质瘤的一个新的<sup>[38-39]</sup>靶点。一些 lncRNA 如 CCAT2、CCND2-AS1 和 DANCR 等也可通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进神经胶质瘤进展, 但具体机制还要进一步研究<sup>[40-42]</sup>。

还有一些 lncRNA 可发挥抑制神经胶质瘤的作用。Linc00320 可以直接与  $\beta$ -catenin 结合, 二者结合后使得  $\beta$ -catenin 结合下游 TCF4 的能力减弱, Wnt/ $\beta$ -catenin 下游信号通路受到抑制<sup>[43]</sup>。LncRNA PTCSC3 也可抑制神经胶质瘤的进展, 具体机制为, LncRNA PTCSC3 可以通过抑制 Wnt 共受体 LRP6 的表达来抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的传递<sup>[44]</sup>。

### 3.4 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 lncRNA 在胃癌中发挥作用

胃癌是发病率第四的癌症, 并且也是全球癌症相关死亡率的第二主要原因<sup>[45]</sup>。lncRNA 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的相互作用在胃癌中发挥的作用越来越受到关注。LncRNA HOTAIR 可以吸附 miR-34a, 进而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 使胃癌细胞的增殖能力增强<sup>[46]</sup>。LncRNA ZEB2-AS1 可上调 ZEB2 的表达, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 进而促进胃癌的发展<sup>[47]</sup>。LncRNA01606 可以吸附结合 miR-423-5p, 提高 Wnt3a 蛋白的表达, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路<sup>[48]</sup>。LncRNA 00052 也可上调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。具体机制为, 在 LncRNA 00052 存在时, 甲基转移酶 SMYD2 和  $\beta$ -catenin 的结合增强,  $\beta$ -catenin 甲基化水平升高, 稳定性增加, 继而活化下游通路<sup>[49]</sup>。LncRNA ZFAS1 在不同肿瘤中表现出了不尽相同的促进和抑制肿瘤的功能。ZFAS1 在胃癌细胞中表现出了促进肿瘤生长的功能。ZFAS1 可以招募多种转录因子来行使功能, 包括 EZH2 和 LSD1, 这两者是调控 KLF2 和 NKD2 的关键因子<sup>[51]</sup>。NKD2 可以通过抑制 Dsh 的表达减少细胞质中的  $\beta$ -catenin 的含量, 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路<sup>[50]</sup>。在胃癌细胞中高表达的 lncRNA ZFAS1 可以招募更多的 EZH2 和 LSD1, 抑制 NKD2 的表达, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 促进肿瘤细胞的生长, 增殖和恶性程度<sup>[52]</sup>。

Linc 01133 通过和 miR-106a-3p 相互作用一方面上调 APC 的表达, 另一方面抑制  $\beta$ -catenin 的核转位, 进而下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 抑制胃癌的进展<sup>[53]</sup>。LncRNA 01314 通过抑制 KLK4 蛋白的表达下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 进而抑制胃癌的进展<sup>[54]</sup>。

### 3.5 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 lncRNA 在非小细胞肺癌中发挥作用

肺癌是全球癌症相关死亡率的最常见原因之一。非小细胞肺癌占了肺癌总数的 80%~85%。非小细胞肺癌的 5 年生存率小于 15%<sup>[55]</sup>。因此, 寻找有效的早期标志物和潜在的治疗靶点具有重要的临床意义。许多 lncRNA 已经被报道可以通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进 NSCLC 的发展。高表达的 Linc 00968 可以通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进 NSCLC 细胞的生长, 转移和侵袭<sup>[56]</sup>。LncRNA SNHG1 通过和 miR-101-3p 相互作用上调 SOX9 蛋白的表达, 而 SOX9 具有激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的功能<sup>[57]</sup>。LncRNA-SVUGP2 通过上调 Axin 的表达激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 促进 NSCLC 的进展<sup>[58]</sup>。LncRNA MEG3 可以调节 p53 转录激活的特异性, 从而抑制癌细胞中的  $\beta$ -catenin/Survivin 以调节 NSCLC 中的顺铂抗性<sup>[59]</sup>。LncRNA NEAT1 和 FOXD2-AS1 可以促进 NSCLC 的发展和侵袭过程, 并且这两个 lncRNA 已经被作为有

临床应用前景的肿瘤基因治疗靶点<sup>[60-61]</sup>。通常处于下调状态的 LncRNA AK126698, 可通过 FZ8 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号途径抑制细胞的增殖和迁移, 并增加 NSCLC 细胞的凋亡<sup>[62]</sup>。

### 3.6 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关 lncRNA 在膀胱癌中发挥作用

作为世界上最常见的泌尿系统恶性肿瘤之一, 膀胱癌具有高复发性, 不良预后和低的五年生存率等特点<sup>[63]</sup>。因此揭示肿瘤发生的分子机制, 寻找新的治疗靶点具有重要的临床意义。LncRNA LSINCT5 可以和 NCYM 蛋白结合, 促进膀胱癌的发展, 机制为 LSINCT5-NCYM 蛋白复合体可以结合 GSK-3 $\beta$ , 使得 GSK-3 $\beta$  蛋白磷酸化  $\beta$ -catenin 的能力下降,  $\beta$ -catenin 的降解减少, 核转位增加, 进而活化 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 促进膀胱癌的发展<sup>[64]</sup>。LncRNA XIST 可以结合 miR-139-5p, 进而调节 Wnt1 的表达来活化 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路<sup>[65]</sup>。此外, lncRNA 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路之间的相互作用在膀胱癌耐药性中起着重要的作用。干扰 lncRNA TUG 1 抑制  $\beta$ -catenin 的表达, 进而抑制阿霉素的耐药性<sup>[66]</sup>; 经顺铂化疗后的膀胱癌细胞会高表达 lncRNA UCA1, lncRNA UCA1 可以上调 Wnt6, 进而诱导顺铂耐药性<sup>[67]</sup>。在膀胱癌中, lncRNA CASC2 表达水平较低, 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号转导, 从而抑制  $\beta$ -catenin 的表达, 从而抑制膀胱癌细胞的生长、迁移和侵袭<sup>[68]</sup>。

## 4 展望

肿瘤作为 21 世纪人类最棘手的疾病之一, 一直是现代医学研究的热点和前沿。肿瘤的发生是机体细胞在环境和遗传因素共同作用下发生基因突变、细胞异常增殖的结果。一些恶性肿瘤如非小细胞肺癌等, 患者 5 年生存率小于 15%, 恶性程度非常高<sup>[55]</sup>。因此寻找肿瘤的早期标志物和新的治疗靶点具有重要临床意义。

lncRNA 作为一类高度异质性的转录本, 已经被证实参与肿瘤细胞增殖, 转移等一些重要生理过程中<sup>[69]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是肿瘤中一个重要的通路, 在不同肿瘤的进展、转移的过程中都发挥着重要的作用<sup>[70]</sup>。lncRNA 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相互作用以实现肿瘤调节作用具有多种多样的机制。在不同肿瘤中, 同一种 lncRNA 可以通过不同的方式和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路作用, 进而实现调控肿瘤生长、迁移的作用; 在相同的肿瘤中也会有多种不同的 lncRNA 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控肿瘤的生长。因此 lncRNA 的作用模式显示出了较高的组织和细胞类型特异性, 由此我们发现 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关 lncRNA 作为肿瘤早期标志物的巨大潜力, 可为

临床上早期诊断癌症提供了新的方向和思路。

肿瘤的发生过程具有多样性、复杂性且具有较大的个体差异性。联合运用手术、化疗和免疫疗法是未来肿瘤治疗的发展方向。我们对于 lncRNA-Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对肿瘤影响的机制研究可以为肿瘤治疗提供新的靶点和思路。同时, 鉴于一些 lncRNA 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号网络可以通过调节多个产生耐药性的关键基因来提高肿瘤的治疗敏感性, 有必要进一步探究这种相互作用的具体机制以提高现有药物疗效和进一步发展联合疗法。

## [参考文献]

- [1] SPIZZO R, ALMEIDA M I, COLOMBATTI A, et al. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? [J]. *Oncogene*, 2012, 31(43): 4577-4587. DOI:10.1038/ncr.2011.621.
- [2] SHI J, DONG B, CAO J, et al. Long non-coding RNA in glioma: signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 27582-27592. DOI: 10.18632/oncotarget.15175.
- [3] DENIZ E, ERMAN B. Long noncoding RNA (lincRNA), a new paradigm in gene expression control [J]. *Funct Integr Genomics*, 2017, 17(2/3): 135-143. DOI:10.1007/s10142-016-0524-x.
- [4] DYKES I M, EMANUELI C. Transcriptional and post-transcriptional gene regulation by long non-coding RNA [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2017, 15(3): 177-186. DOI: 10.1016/j.gpb.2016.12.005
- [5] KWOK Z H, TAY Y. Long noncoding RNAs: links between human health and disease [J]. *Biochem Soc Trans*, 2017, 45(3): 805-812. DOI:10.1042/BST20160376.
- [6] FANG Q X, LIU T, YU C H, et al. LncRNA TUG1 alleviates cardiac hypertrophy by targeting miR-34a/DKK1/Wnt- $\beta$ -catenin signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24:3678-3691. DOI:10.1111/jcmm.15067.
- [7] CHEN L, YANG W, GUO Y, et al. Exosomal lncRNA GAS5 regulates the apoptosis of macrophages and vascular endothelial cells in atherosclerosis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9):1-10. DOI: 10.1371/journal.pone.0185406.
- [8] WANG B, LIU M, ZHUANG R, et al. Long non-coding RNA CCAT2 promotes epithelial-mesenchymal transition involving Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in epithelial ovarian carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3369-3375. DOI:10.3892/ol.2017.7669.
- [9] SUN L, JIANG C, XU C, et al. Down-regulation of long non-coding RNA RP11-708H21. 4 is associated with poor prognosis for colorectal cancer and promotes tumorigenesis through regulating AKT/mTOR pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 27929-27942. DOI:10.18632/oncotarget.15846.
- [10] YU T, ZHAO Y, HU Z, et al. MetaLnc9 facilitates lung cancer metastasis via a PKG1-activated AKT/mTOR pathway [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): 5782-5794. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-0671.
- [11] NUSSE R, VARMUS H E. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome [J]. *Cell*, 1982, 31(1): 99-109. DOI:10.1016/0092-8674(82)90409-3.
- [12] PENG Y, ZHANG X, FENG X, et al. The crosstalk between microRNAs and the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cancer [J]. *On-*

- cotarget, 2017, 8(8): 14089-14106. DOI:10.18632/oncotarget.12923.
- [13] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985-999. DOI:10.1016/j.cell.2017.05.016.
- [14] MLODZIK M. Planar cell polarization: do the same mechanisms regulate Drosophila tissue polarity and vertebrate gastrulation? [J]. *Trends in Genetics*, 2002, 18(11): 564-571. DOI:10.1016/S0168-9525(02)02770-1.
- [15] KÜHL M, SHELDAHL L C, PARK M, et al. The Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$  pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape[J]. *Trends Genet*, 2000, 16(7): 279-283. DOI:10.1016/S0168-9525(00)02028-X.
- [16] BHAN A, SOLEIMANI M, MANDAL S S. Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15): 3965-3981. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-2634.
- [17] WANG K C, CHANG H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904-914. DOI:10.1016/j.molcel.2011.08.018.
- [18] LIU C, KATO Y, ZHANG Z, et al. beta-Trop couples beta-catenin phosphorylation-degradation and regulates Xenopus axis formation, 1999[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(11): 6273-6278. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6273.
- [19] VALENTA T, HAUSMANN G, BASLER K. The many faces and functions of beta-catenin, 2012[J]. *EMBO J*, 2012; 31(12): 2714-2736. DOI:10.1038/emboj.2012.150.
- [20] YU J, HAN Z, SUN Z, et al. LncRNA SLCO4A1-AS1 facilitates growth and metastasis of colorectal cancer through  $\beta$ -catenin-dependent Wnt pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 1-12. DOI:10.1186/s13046-018-0896-y.
- [21] ZHANG Z, ZHOU C, CHANG Y, et al. Long non-coding RNA CASC11 interacts with hnRNP-K and activates the WNT/ $\beta$ -catenin pathway to promote growth and metastasis in colorectal cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(1): 62-73. DOI:10.1016/j.canlet.2016.03.022.
- [22] MA Y, YANG Y, WANG F, et al. Long non-coding RNA CCAL regulates colorectal cancer progression by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway via suppression of activator protein 2 $\alpha$ [J]. *Gut*, 2016, 65(9): 1494-1504. DOI:10.1136/gutjnl-2014-308392.
- [23] JING N, HUANG T, GUO H, et al. LncRNA CASC15 promotes colon cancer cell proliferation and metastasis by regulating the miR-4310/LGR5/Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 2269-2276. DOI:10.3892/mmr.2018.9191.
- [24] YU B, YE X, DU Q, et al. The long non-coding RNA CRNDE promotes colorectal carcinoma progression by competitively binding miR-217 with TCF7L2 and enhancing the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2489-2502. DOI: 10.1159/000475941.
- [25] LU Y, ZHAO X, LIU Q, et al. LncRNA MIR100HG-derived miR-100 and miR-125b mediate cetuximab resistance via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1331-1341. DOI:10.1038/nm.4424.
- [26] WANG G, LI Z, ZHAO Q, et al. LincRNA-p21 enhances the sensitivity of radiotherapy for human colorectal cancer by targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1839-1845. DOI:10.3892/or.2014.3047.
- [27] LIN J, TAN X, QIU L, et al. Long noncoding RNA BC032913 as a novel therapeutic target for colorectal cancer that suppresses metastasis by upregulating TIMP3[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 8: 469-481. DOI:10.1016/j.omtn.2017.07.009.
- [28] SHAN Z, AN N, QIN J, et al. Long non-coding RNA Linc00675 suppresses cell proliferation and metastasis in colorectal cancer via acting on miR-942 and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 769-776. DOI:10.1016/j.biopha.2018.02.123.
- [29] YUAN Z, YU X, NI B, et al. Overexpression of long non-coding RNA-CTD903 inhibits colorectal cancer invasion and migration by repressing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and predicts favorable prognosis[J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(6): 2675-2685. DOI:10.3892/ijo.2016.3447.
- [30] SONG J, SHU H, ZHANG L, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits angiogenesis and metastasis of colorectal cancer through the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(5): 6937-6951. DOI:10.1002/jcb.27743.
- [31] FU X, LIN J, QIN F, et al. LncAPC drives Wnt/ $\beta$ -catenin activation and liver TIC self-renewal through EZH2 mediated APC transcriptional inhibition[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(3): 408-418. DOI:10.1002/mc.22764.
- [32] XU D, YANG F, YUAN J, et al. Long noncoding RNAs associated with liver regeneration 1 accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration by activating Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling[J]. *Hepatology*, 2013, 58(2): 739-751. DOI:10.1002/hep.26361.
- [33] WANG Y, HE L, DU Y, et al. The long noncoding RNA lncTCF7 promotes self-renewal of human liver cancer stem cells through activation of Wnt signaling[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(4): 413-425. DOI:10.1016/j.stem.2015.03.003.
- [34] FU X, ZHU X, QIN F, et al. Linc00210 drives Wnt/ $\beta$ -catenin signaling activation and liver tumor progression through CTNNBIP1-dependent manner[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 1-14. DOI: 10.1186/s12943-018-0783-3.
- [35] ZHU P, WANG Y, HUANG G, et al. Lnc- $\beta$ -Catm elicits EZH2-dependent  $\beta$ -catenin stabilization and sustains liver CSC self-renewal[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(7): 631-639. DOI:10.1038/nsmb.3235.
- [36] MCTYRE E, LUCAS J T, HELIS C, et al. Outcomes for anaplastic glioma treated with radiation therapy with or without concurrent temozolomide[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(8): 813-819. DOI: 10.1097/COC.0000000000000380.
- [37] LI Y, ZHU G, ZENG W, et al. Long noncoding RNA AB073614 promotes the malignance of glioma by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling through downregulating SOX7[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65577-65587. DOI:10.18632/oncotarget.19305.
- [38] ZHANG Y, YU X, CHEN L, et al. EZH2 overexpression is associated with poor prognosis in patients with glioma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 565-573. DOI:10.18632/oncotarget.13478.
- [39] CHEN Q, CAI J, WANG Q, et al. Long noncoding RNA NEAT1, regulated by the EGFR pathway, contributes to glioblastoma progression through the WNT/ $\beta$ -catenin pathway by scaffolding EZH2[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(3): 684-695. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-0605.
- [40] ZENG J, DU T, SONG Y, et al. Knockdown of long noncoding RNA CCAT2 Inhibits cellular proliferation, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in glioma cells[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(6): 913-921. DOI:10.3727/096504016X14792098307036.
- [41] ZHANG H, WEI D L, WAN L, et al. Highly expressed lncRNA CCND2-AS1 promotes glioma cell proliferation through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Bioch Biophys Res Commun*, 2017, 482(4):

- 1219-1225. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.12.016.
- [42] LI J, ZHOU L. Overexpression of lncRNA DANCER positively affects progression of glioma via activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 602-607. DOI:10.1016/j.biopha.2018.03.116.
- [43] TIAN S, LIU W, PAN Y, et al. Long non-coding RNA Linc00320 inhibits glioma cell proliferation through restraining Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Bioch Biophys Res Commun*, 2019, 508(2): 458-464. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.11.101.
- [44] XIA S, JI R, ZHAN W. Long noncoding RNA papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3 (PTCSC3) inhibits proliferation and invasion of glioma cells by suppressing the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 1-11. DOI:10.1186/s12883-017-0813-6.
- [45] SIEGEL R L, MILLER K D, FEDEWA S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3): 177-193. DOI: 10.3322/caac.21395.
- [46] CHENG C, QIN Y, ZHI Q, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR inhibits cisplatin resistance of gastric cancer cells through inhibiting the PI3K/Akt and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways by up-regulating miR-34a[J]. *Inter J Biolog Macromol*, 2018, 107: 2620-2629. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2017.10.154.
- [47] WANG F, ZHU W, YANG R, et al. LncRNA ZEB2-AS1 contributes to the tumorigenesis of gastric cancer via activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 456(1/2): 73-83. DOI: 10.1007/s11010-018-03491-7.
- [48] LUO Y, TAN W, JIA W, et al. The long non-coding RNA LINC01606 contributes to the metastasis and invasion of human gastric cancer and is associated with Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 103: 125-134. DOI:10.1016/j.biocel.2018.08.012.
- [49] SHAN Y, YING R, JIA Z, et al. LINC00052 promotes gastric cancer cell proliferation and metastasis via activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(9): 1589-1599. DOI: 10.3727/096504017X14897896412027.
- [50] PAN L, LIANG W, FU M, et al. Exosomes-mediated transfer of long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer progression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(6): 991-1004. DOI:10.1007/s00432-017-2361-2.
- [51] NIE F, YU X, HUANG M, et al. Long noncoding RNA ZFAS1 promotes gastric cancer cells proliferation by epigenetically repressing KLF2 and NKD2 expression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38227-38238. DOI:10.18632/oncotarget.9611.
- [52] XU W, HE L, LI Y, et al. Silencing of lncRNA ZFAS1 inhibits malignancies by blocking Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in gastric cancer cells[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(3): 456-465. DOI: 10.1080/09168451.2018.1431518.
- [53] YaNG X Z, CHENG T T, HE Q J, et al. LINC01133 as ceRNA inhibits gastric cancer progression by sponging miR-106a-3p to regulate APC expression and the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 1-15. DOI:10.1186/s12943-018-0874-1.
- [54] TANG L, WEN J B, WEN P, et al. Long non-coding RNA LINC01314 represses cell migration, invasion, and angiogenesis in gastric cancer via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway by down-regulating KLK4[J]. *Cancer Cell Inter*, 2019, 19(1): 1-14. DOI:10.1186/s12935-019-0799-9.
- [55] SIEGEL R, WARD E, BRAWLEY O, et al. The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 212-236. DOI:10.3322/caac.20121.
- [56] WANG Y, ZHOU J, XU Y J, et al. Long non-coding RNA LINC00968 acts as oncogene in NSCLC by activating the Wnt signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 3397-3406. DOI: 10.1002/jcp.26186.
- [57] CUI Y, ZHANG F, ZHU C, et al. Upregulated lncRNA SNHG1 contributes to progression of non-small cell lung cancer through inhibition of miR-101-3p and activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11): 17785-17794. DOI:10.18632/oncotarget.14854.
- [58] WEI S, LIU J, LI X, et al. Repression of lncRNA-SVUGP2 mediated by EZH2 contributes to the development of non-small cell lung cancer via brising Wnt/ $\beta$ -catenin signal[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3400-3409. DOI:10.1080/21691401.2019.1648279.
- [59] XIA Y, HE Z, LIU B, et al. Downregulation of Meg3 enhances cisplatin resistance of lung cancer cells through activation of the WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 4530-4537. DOI:10.3892/mmr.2015.3897.
- [60] SUN S J, LIN Q, MA J X, et al. Long non-coding RNA NEAT1 acts as oncogene in NSCLC by regulating the Wnt signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(3): 504-510. PMID: 28239820.
- [61] RONG L, ZHAO R, LU J. Highly expressed long non-coding RNA FOXD2-AS1 promotes non-small cell lung cancer progression via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(3): 586-591. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.01.141.
- [62] FU X, LI H, LIU C, et al. Long noncoding RNA AK126698 inhibits proliferation and migration of non-small cell lung cancer cells by targeting Frizzled-8 and suppressing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 3815-3827. DOI:10.2147/OTT.S100633.
- [63] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI:10.3322/caac.21262.
- [64] ZHU X, LI Y, ZHAO S, et al. LSINCT5 activates Wnt/ $\beta$ -catenin signaling by interacting with NCYM to promote bladder cancer progression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(3): 299-306. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.05.076.
- [65] HU Y, DENG C, ZHANG H, et al. Long non-coding RNA XIST promotes cell growth and metastasis through regulating miR-139-5p mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in bladder cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94554-94568. DOI:10.18632/oncotarget.21791.
- [66] XIE D, ZHANG H, HU X, et al. Knockdown of long non-coding RNA Taurine Up-Regulated 1 inhibited doxorubicin resistance of bladder urothelial carcinoma via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(51): 88689-88696. DOI:10.18632/oncotarget.20927.
- [67] FAN Y, SHEN B, TAN M, et al. Long non-coding RNA UCA 1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling[J]. *FEBS J*, 2014, 281(7): 1750-1758. DOI:10.1111/febs.12737.
- [68] PEI Z, DU X, SONG Y, et al. Down-regulation of lncRNA CASC2 promotes cell proliferation and metastasis of bladder cancer by activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11): 18145-18153. DOI:10.18632/oncotarget.15210.
- [69] HUARTE M. The emerging role of lncRNAs in cancer[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1253-1261. DOI:10.1038/nm.3981.
- [70] SHIAH S G, SHIEH Y S, CHANG J Y. The role of Wnt signaling in squamous cell carcinoma[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(2): 129-134. DOI:10.1177/0022034515613507.

[收稿日期] 2019-12-15

[修回日期] 2020-02-18

[本文编辑] 阮芳铭