

·临床研究·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.10.008

lncRNA SNHG1 在子宫内膜癌组织中的表达水平及其临床意义

祝晓玲¹, 刘淑梅¹, 杨爱华², 陶安福³(1. 天津医科大学中新生态城医院 妇产科, 天津 300046; 2. 天津海滨人民医院 妇产科, 天津 300450; 3. 天津医科大学肿瘤医院 检验科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

[摘要] **目的:** 探讨长链非编码RNA SNHG1 (long non-coding RNA SNHG1, lncRNA SNHG1) 在子宫内膜癌组织中的表达水平, 分析其在子宫内膜癌中的作用机制及其临床意义。 **方法:** 采用NCBI-GEO和TCGA数据库分析SNHG1在子宫内膜癌中的表达水平。收集2016年1月至2019年3月天津医科大学中新生态城医院手术切除的53例子宫内膜癌组织和41例正常子宫内膜组织标本, 以及子宫内膜癌细胞系Ishikawa和HEC-1A、正常子宫内膜细胞ESC, 用qPCR检测组织和细胞中SNHG1的表达水平, 并分析SNHG1表达水平与患者的临床病理特征的相关性。用MTT、Annexin V/PI染色法流式细胞术检测SNHG1对HEC-1A细胞增殖能力和凋亡水平的影响, 用Transwell小室法检测HEC-1A细胞的迁移及侵袭能力。用StarBase预测并用qPCR和Western blotting验证SNHG1与RELA的调控关系, 用双荧光报告基因实验、qPCR验证SNHG1影响NF- κ B信号通路。 **结果:** SNHG1在子宫内膜癌组织中的表达水平显著高于正常子宫内膜组织($P < 0.01$), 其表达水平与肿瘤大小、TNM分期、组织学分级和淋巴结转移相关联(均 $P < 0.05$); Ishikawa和HEC-1A细胞中SNHG1的表达水平显著高于ESC细胞(均 $P < 0.01$)。过表达SNHG1可明显促进HEC-1A细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并抑制HEC-1A细胞的凋亡(均 $P < 0.01$)。SNHG1通过促进RELA的表达激活了NF- κ B信号通路, 并促进下游靶基因IL-6和CCL19的表达(均 $P < 0.01$)。 **结论:** 子宫内膜癌中高表达的SNHG1通过上调RELA激活NF- κ B信号通路发挥其促癌的作用。

[关键词] 长链非编码RNA SNHG1; RELA; 核因子- κ B; 子宫内膜癌; HEC-1A细胞; 增殖; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R737.33; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)10-1118-08

Expression level of lncRNA SNHG1 in endometrial cancer tissues and its clinical significance

ZHU Xiaoling¹, LIU Shumei¹, YANG Aihua², TAO Anfu³(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Zhongxin Ecocity Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300467, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Tianjin Haibin People's Hospital, Tianjin 300450, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Medical University Cancer Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Malignant Cancer, Tianjin 300060, China)

[Abstract] Objective: To investigate the expression level of lncRNA (long non-coding RNA) SNHG1 in endometrial cancer tissues, and to analyze its mechanism of action as well as its clinical significance. **Methods:** NCBI-GEO and TCGA database were used to analyze the expression level of SNHG1 in endometrial cancer. A total of 53 cases of endometrial cancer tissue samples and 41 cases of normal endometrial tissue samples were collected from January 2016 to March 2019 at Zhongxin Ecocity Hospital of Tianjin Medical University; in addition, endometrial cancer cell lines Ishikawa and HEC-1A as well as normal endometrial ESC cells were also collected for this study. qPCR was used to detect the expression level of SNHG1 in tissues and cells, and its correlation with the clinical characteristics of patients were statistically analyzed. The effect of SNHG1 on cell proliferation and apoptosis of HEC-1A cells was measured by MTT assay and Annexin V/PI double staining Flow cytometry, respectively. The migration and invasion of HEC-1A cells were measured by Transwell assay. StarBase was used to predict the regulatory relationship between SNHG1 and RELA, which was then verified by qPCR and Western blotting. Dual fluorescent reporter gene system and qPCR were adopted to identify the influence of SNHG1 on NF- κ B pathway. **Results:** The expression of SNHG1 was significantly up-regulated in endometrial cancer tissues compared with normal endometrial tissues ($P < 0.01$), and its expression was related to tumor size, TNM staging, histological grade and lymph

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81902870); 天津医科大学肿瘤医院检验专项基金(No.Y1701)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81902870), and the Cancer Hospital Laboratory Special Fund of Tianjin Medical University (No.Y1701)

[作者简介] 祝晓玲(1971-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事宫颈癌及子宫内膜癌的发生发展机制研究, E-mail: daxuebao123@126.com

[通信作者] 陶安福(TAO Anfu, corresponding author), 硕士, 检验医师, 主要从事lncRNA与肿瘤发生发展机制的研究, E-mail: taftaf@163.com

node metastasis (all $P < 0.05$). The expression level of SNHG1 in Ishikawa and HEC-1A cells was significantly higher than that in ESC cells (all $P < 0.01$). Overexpression of SNHG1 notably promoted the proliferation, migration and invasion and inhibited cell apoptosis of HEC-1A cells. By promoting the expression of RELA, SNHG1 activated the NF- κ B pathway and promoted the expressions of downstream gene IL-6 and CCL19 (all $P < 0.01$). **Conclusion:** Up-regulated SNHG1 in endometrial cancer functions as an oncogene by activating the NF- κ B pathway through promoting the RELA expression.

[Key words] lncRNA SNHG1; RELA; NF- κ B; endometrial cancer; HEC-1A cell; proliferation; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(10): 1118-1125. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.10.008]

子宫内膜癌(endometrial cancer)是女性生殖系统三大常见恶性肿瘤之一,2018年有63 230例新发病例,有11 350例死亡病例,是严重影响女性生命健康及生活质量的关键因素之一^[1-2]。据统计,早期子宫内膜癌患者预后良好,其5年总生存(overall survival, OS)率大于90%,但晚期(III、IV期)患者的5年OS率仅在20%或60%^[3]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类RNA转录产物,长度大于200个核苷酸,通过调控转录、翻译和翻译后水平的基因表达发挥多种生物学功能。大量研究^[4-7]表明,lncRNA的异常表达参与多种疾病(包括肿瘤、代谢和心血管病等)的发生发展,其中在肿瘤发生发展中起重要的调控作用,也是多种肿瘤潜在的生物标志物和治疗靶点。lncRNA SNHG1在多种肿瘤组织中高表达,如前列腺癌^[8]、胰腺癌^[9]、非小细胞肺癌^[10]、乳腺癌^[11]等,但其在子宫内膜癌中的表达及其作用机制尚未明了。本课题通过检测子宫内膜癌组织中SNHG1表达水平,分析其表达水平与患者临床病理特征的相关性,观察SNHG1对子宫内膜癌细胞HEC-1A迁移、侵袭能力的影响,并探讨其作用机制,为子宫内膜癌的预防、诊断与治疗提供新的实验依据和靶点。

1 资料与方法

1.1 SNHG1在子宫内膜癌中的表达数据的获取

在National Center for Biotechnology Information (NCBI, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)网站,选择“GEO profiles”,输入“SNHG1 endometrial cancer”,提取“GDS4589/208992_s_at”数据得到SNHG1在子宫内膜癌的表达水平。在TCGA数据库(<https://www.cancer.gov/types>)中,选择“Uterine corpus endometrial carcinoma”,提取子宫内膜癌患者转录组测序数据并分析得到SNHG1子宫内膜癌的表达水平。筛选条件:(1)Gene: SNHG1;(2)Analysis type: Endometrial cancer vs Normal analysis;(3)Date type: mRNA;(4)P value: 0.05; Fold change: 2; Gene rank: All。使用Kmpplot数据库(<http://kmpplot.com/analysis/>)获取较大样本量分析预后相关结果,采用Kaplan-Meier分析不同表达水平SNHG1与子宫内膜癌患者中位OS。

1.2 组织标本、细胞系及主要试剂

收集2016年1月至2019年3月天津医科大学中新生态城医院手术切除的53例子宫内膜癌患者的组织标本,均经病理活检确诊,患者年龄37~63岁;同期41例正常女性子宫内膜组织,经检查排除肿瘤病变,年龄30~67岁。其中,临床分期依据美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)、国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)标准,肿瘤病理分级依据世界卫生组织标准。所有标本获取前均告知并签署知情同意书。标本收集后均立即用液氮速冻处理后,置于-80℃冰箱中保存。

人子宫内膜癌细胞系Ishikawa和HEC-1A及子宫内膜间质细胞株ESC购自中国科学院细胞库。胎牛血清、DMEM高糖培养基、TRIzol试剂和Lipofectamine™2000均购于Thermo Fisher Scientific公司,逆转录试剂盒、Annexin V/PI凋亡检测试剂盒、荧光定量PCR(qPCR)试剂盒SYBR Premix EX Taq™ II PCR Kit均购于TaKaRa公司,双荧光素酶检测试剂盒购于Promega公司,Transwell小室购于Corning公司,Matrigel基质胶购自BD公司。

1.3 细胞培养及转染

按照常规培养方法进行细胞培养,当HEC-1A细胞贴壁约70%时,采用Lipofectamine™2000转染试剂盒,分别将pcDNA3、SNHG1、sh-Con、sh-SNHG1转染至HEC-1A细胞。转染6 h后更换为含10%血清的DMEM培养基继续培养48 h后进行后续实验。

1.4 qPCR法检测子宫内膜癌组织和细胞中SNHG1以及RELA和NF- κ B信号通路相关基因的表达水平

对组织标本及贴壁细胞依照TRIzol试剂盒说明书进行总RNA提取。提取RNA后利用Prime Script™ RT reagent Kit with gDNA Eraser试剂盒进行逆转录反应获得cDNA,剩余的RNA存于-80℃备用。引物序列:SNHG1 F为5'-CCTAAAGCCACGCTTCTTG-3',R为5'-TGCAGGCTGGAGATCCTACT-3';RELA F为5'-GGA GGAGCAAACGCAGGAGCAAAAACCACCAGGAG ACGGAGC-3',R为5'-CTCGACATGGATCCCTGCA-CACCTTGATCCAAAGCAACGCTC-3';IL-6 F为5'-GAAAACACCAGGGTTCAGCAT-3',R为5'-CAGC-CACTGGTTTTTCTGCT-3';CCL19 F为5'-GTGAC

CTGCATTA ACTCTTTACTTGC-3', R 为 5'-TATGGCTCTGGCTCTACTGGTTG-3'; β -actin F 为 5'-GAATCACTGGCGTCTTCAC-3', R 为 5'-CGTTGCTGAC AATCTTGAGAGA-3'。根据 SYBR 试剂盒说明书, 以 cDNA 为模板进行荧光定量 PCR 反应。反应条件: 94 °C 预变性 1 min; 95 °C 变性 5 s, 60 °C 复性 30 s, 72 °C 延伸 60 s, 共 40 个循环。分析溶解曲线, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 SNHG1、IL-6 和 CCL19 mRNA 的相对表达量。

1.5 MTT 实验检测 HEC-1A 细胞的增殖能力

收集各组细胞, 取 5×10^3 个细胞接种于 96 孔板中继续培养。接种后 24、48 和 72 h 后, 依照 MTT 试剂盒说明书方法操作, 于酶标仪上测定波长在 490 nm 处的光密度(D)值, 并绘制细胞增殖曲线。

1.6 Transwell 小室法检测 HEC-1A 细胞的迁移及侵袭能力

细胞侵袭实验: 将 Transwell 小室置于 24 孔板中, Matrigel 基质胶按照说明书稀释后轻柔铺在上小室中, 放置在 37 °C 孵箱中凝胶 4 h。取各组细胞, 以 8×10^4 个细胞/ml 重悬于 200 μ l 无血清的培养液中并加入到小室中, 下小室则加入 800 μ l 含 20% 胎牛血清的培养基, 置于 37 °C、5% CO₂ 孵箱中培养 50 h 后, 取出 Transwell 小室, PBS 冲洗 2 次, 利用 4% 多聚甲醛溶液室温固定 30 min, 棉签擦去小室内侧多余的细胞。0.1% 结晶紫染料染色 10 min, 蒸馏水冲洗后中性树胶固定于载玻片上, 在光学显微镜下进行观察、计数穿膜细胞数并拍照。各个样本均选取 5 个视野, 每个样本的细胞数即为 5 个视野细胞数的平均值。

细胞迁移实验: 除 Transwell 上小室内不预铺 Matrigel 基质胶外, 其余实验方法同细胞侵袭实验。

1.7 Annexin V/PI 染色流式细胞术检测 HEC-1A 细胞的凋亡水平

将各组 HEC-1A 细胞接种于 12 孔板中, 48 h 后用胰蛋白酶消化, 收集于 4 °C 预冷的 PBS 中。根据 Annexin V/PI 凋亡检测试剂盒说明书对细胞进行避光染色、标记并用流式细胞仪对各组细胞的凋亡水平进行检测。

1.8 荧光素酶报告基因实验验证的靶向关系

通过 StarBase 生物信息学预测软件预测 SNHG1 与 RELA 的结合位点。取转染 48 h 后各组细胞, 弃去细胞培养板中的培养液并用 PBS 冲洗, 加入 1 \times 细胞裂解液裂解细胞 15 min, 将细胞裂解液收集于离心管中。按照荧光素酶检测试剂盒提供的实验步骤对细胞进行处理并检测分析。

1.9 Western blotting(WB)检测 HEC-1A 细胞中 RELA 蛋白的表达水平

使用 RIPA 蛋白质裂解液悬浮细胞, 冰浴 30 min,

以 12 000 \times g 离心 10 min。取上清, 用 BCA 试剂盒定量蛋白。取等量蛋白上样, 进行 SDS-PAGE、转膜, 用 5% 脱脂牛奶封闭 1 h, 洗涤后加入 RELA 一抗(1:2 000)4 °C 过夜。次日, 用 TBST 漂洗 3 次后, 加入 HRP 标记的山羊抗鼠二抗(1:5 000), 室温下孵育 1 h, TBST 漂洗后, 用 ECL 化学发光显色, 以 GAPDH 为内参进行比较。用 Image J 软件统计处理蛋白条带的灰度值。

1.10 统计学处理

qPCR、MTT、Transwell、Annexin V/PI 染色流式细胞术、WB 等实验均重复 3 次。实验数据采用统计软件 SPSS 21.0 进行数据处理, 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素 ANOVA 分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SNHG1 在子宫内膜癌组织和细胞系中均高表达

分析 NCBI-GEO 数据库和 TCGA 数据库中 SNHG1 的表达水平, 结果发现 SNHG1 在子宫内膜癌组织表达水平显著高于正常组织(图 1A、B)。Kaplan-Meier Plotter 分析发现, 高表达 SNHG1 的患者有较短的生存期($P < 0.05$, 图 1C)。

qPCR 检测结果显示, SNHG1 在 53 例子宫内膜癌组织中的表达水平显著高于正常子宫内膜($t=10.375$, $P < 0.01$; 图 1D); Ishikawa 和 HEC-1A 细胞中 SNHG1 的表达水平显著高于 ESC 细胞($t=13.223$ 、 14.126 , 均 $P < 0.01$; 图 1E)。

2.2 SNHG1 表达水平与子宫内膜癌患者的恶性程度相关联

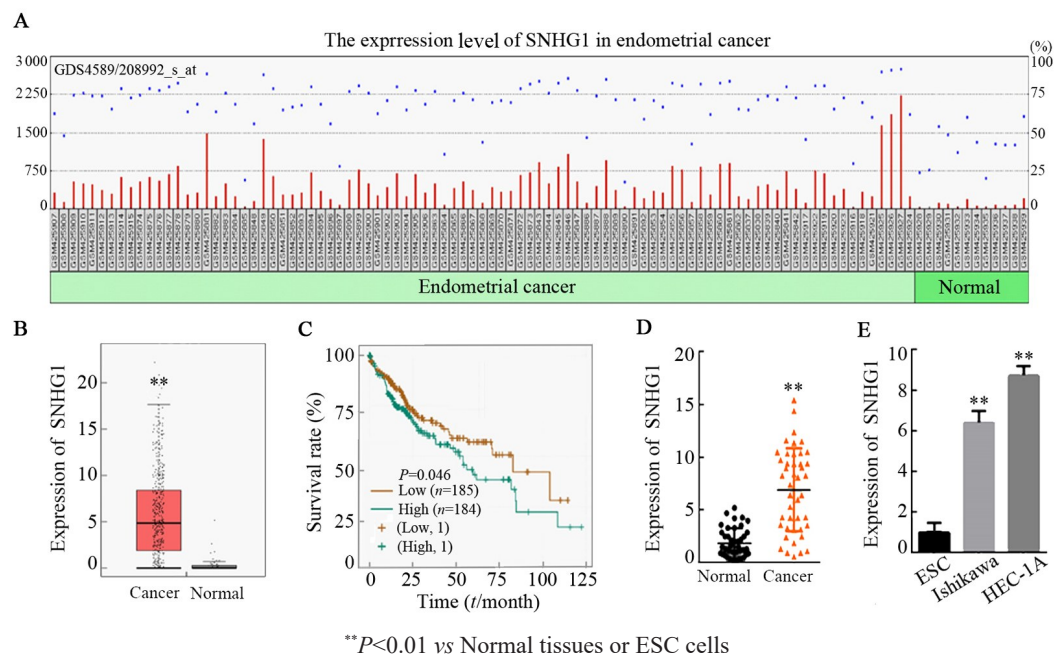
为了进一步探究 SNHG1 的表达与子宫内膜癌患者的临床病理指标之间的相关性, 本研究将所有子宫内膜癌患者的相对表达倍数临界阈值定义为 1, >1 为 SNHG1 高表达($n=35$), ≤ 1 为 SNHG1 低表达($n=18$)。结果(表 1)显示, 子宫内膜癌患者中 SNHG1 的表达水平与肿瘤的大小、淋巴结转移、肿瘤分期及高分化程度相关联(均 $P < 0.05$), 而与患者年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 SNHG1 促进子宫内膜癌细胞的恶性生物学行为

过表达质粒 SNHG1 使 HEC-1A 细胞中的表达水平升高了 12 倍左右, 敲降质粒 sh-SNHG1 使 HEC-1A 细胞中的表达水平下降了约 50%(图 2A)。

MTT 实验结果(图 2B)显示, 过表达 SNHG1 可明显促进 HEC-1A 细胞在 24、48 和 72 h 时的增殖能力, 相对于对照组, 分别升高约 1.61、1.44 和 1.53 倍($t=12.365$ 、 6.552 、 11.212 , 均 $P < 0.01$); 敲降 SNHG1 可

明显抑制 HEC-1A 细胞在 24、48 和 72 h 时的增殖 ($t=11.775、6.411、12.114$, 均 $P<0.01$)。能力, 相对于对照组, 分别下降了 34%、30% 和 40%



A: The expression level of SNHG1 in endometrial carcinoma analyzed with NCBI-GEO database; B: The expression level of SNHG1 in endometrial carcinoma analyzed with TCGA database; C: The overall survival analyzed with Kaplan-Meier Plotter; D and E: The expression of SNHG1 in cancer tissues and cell lines

图1 SNHG1 在子宫内膜癌组织和细胞系中的表达

Fig.1 Expression of SNHG1 in endometrial carcinoma tissues and cell lines

表1 SNHG1 表达与子宫内膜癌患者的临床病理特征的关系

Tab.1 The relationship between SNHG1 expression and clinicopathological features of endometrial carcinoma patients

Clinical index	N	SNHG1 expression (n)		χ^2	P
		Low	High		
Age (t/a)					
≤50	15	6	9	0.206	0.751
>50	38	12	26		
Tumor size (d/cm)					
≤3	20	12	8	9.710	0.003
>3	33	6	27		
Lymphatic metastasis					
Yes	28	5	23	6.865	0.019
No	25	13	12		
TMN stage					
I + II	21	11	10	5.261	0.037
III+IV	32	7	25		
Histological grade					
G1	12	7	5	7.054	0.029
G2	28	6	22		
G3	13	2	11		

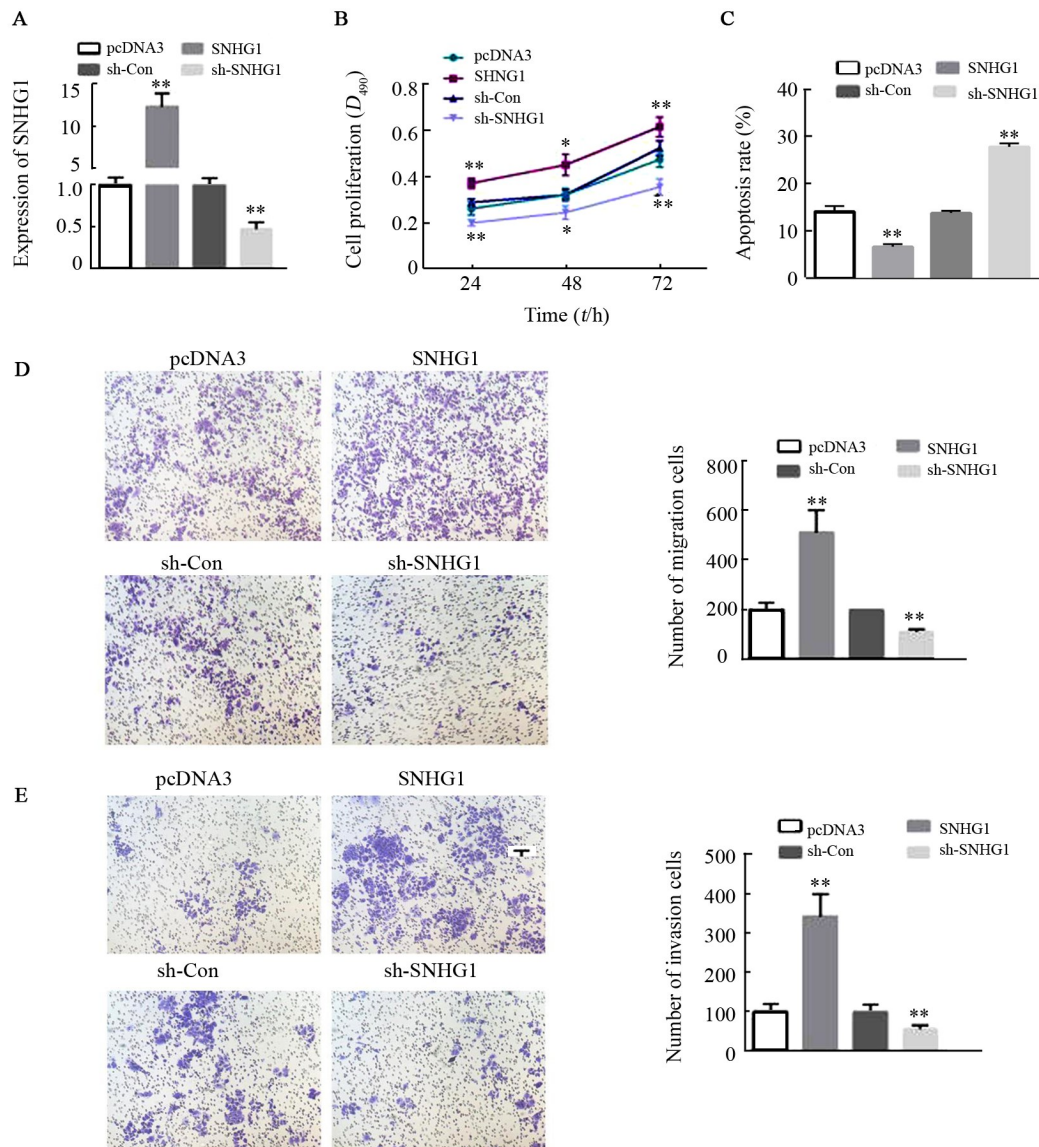
流式细胞术检测结果 (图 2C) 证实, 过表达 SNHG1 抑制 HEC-1A 细胞的凋亡水平, 与对照组比较, 细胞的凋亡率显著下降 ($t=7.154, P<0.01$); sh-SNHG1 促进 HEC-1A 细胞的凋亡水平, 相对于对

照组, 细胞的凋亡率显著升高 ($t=5.118, P<0.01$)。

Transwell 迁移实验 (图 2D) 证实, SNHG1 促进 HEC-1A 细胞的迁移能力, 相对于对照组, 迁移细胞数显著增多 ($t=12.314, P<0.01$); sh-SNHG1 抑制

HEC-1A细胞的迁移能力,相对于对照组,迁移细胞数显著减少($t=13.337, P<0.01$)。Transwell侵袭实验(图2E)证实,SNHG1促进HEC-1A细胞的侵袭能力,相对于对照组,侵袭细胞数显著增多($t=14.124, P<0.01$);sh-SNHG1抑制HEC-1A细胞的

侵袭能力,相对于对照组,侵袭细胞数显著减少($t=15.112, P<0.01$)。以上实验结果表明,SNHG1促进子宫内膜癌细胞的增殖、侵袭与迁移能力并抑制细胞凋亡,而敲除SNHG1则抑制细胞增殖、侵袭、迁移并促进凋亡。



* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs pcDNA3 or sh-Con

A: The effectiveness of SNHG1 and sh-SNHG1 determined by qPCR; B: The effects of SNHG1 on cell proliferation ability determined by MTT; C: The influences of SNHG1 on cell apoptosis ability determined by Flow cytometry test;

D and E: The effects of SNHG1 on cell migration and invasion ($\times 100$)

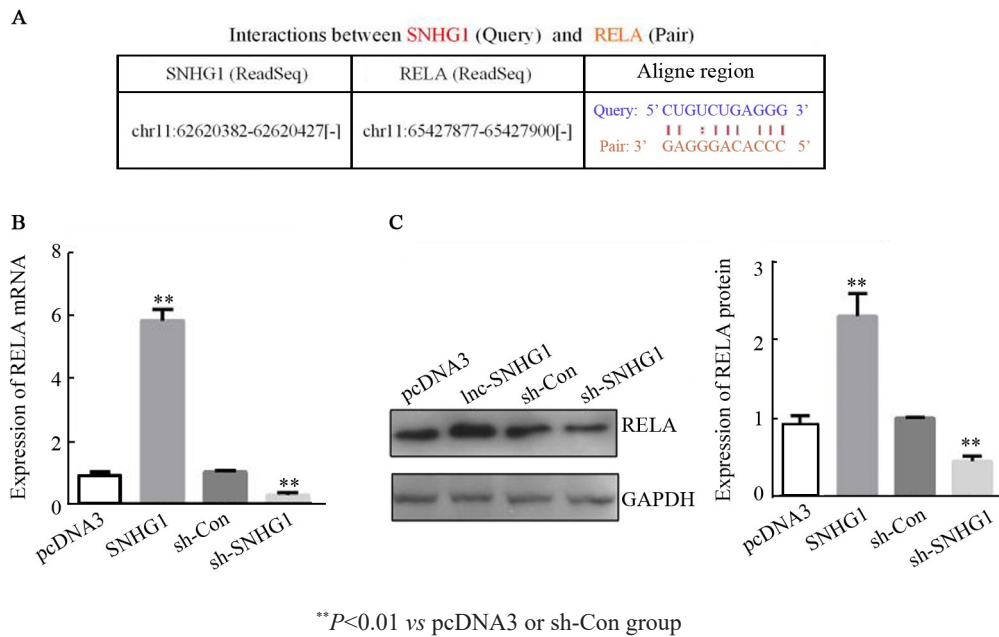
图2 SNHG1促进细胞增殖、迁移和侵袭并抑制其凋亡

Fig.2 SNHG1 promoted cell proliferation, migration and invasion but inhibited cell apoptosis

2.4 SNHG1 调控RELA 的表达

StarBase 生物信息学预测软件预测 SNHG1 能够与RELA 相互结合(图3A)。qPCR 检测结果(图3B)显示,过表达 SNHG1 明显上调 RELA mRNA 水平($t=12.314, P<0.01$),而沉默 SNHG1 则下调 RELA mRNA 水平($t=14.551, P<0.01$)。WB 检测

结果(图3C)显示,过表达 SNHG1 明显上调 RELA 蛋白水平($t=7.882, P<0.01$),而沉默 SNHG1 则下调 RELA 蛋白水平($t=10.023, P<0.01$)。结果表明,SNHG1 能够直接与 RELA 结合并调控 RELA 的表达水平。



A: Starbase showed the relationship between SNHG1 and RELA; B: qPCR showed SNHG1 regulating RELA mRNA; C: WB showed SNHG1 regulating RELA protein

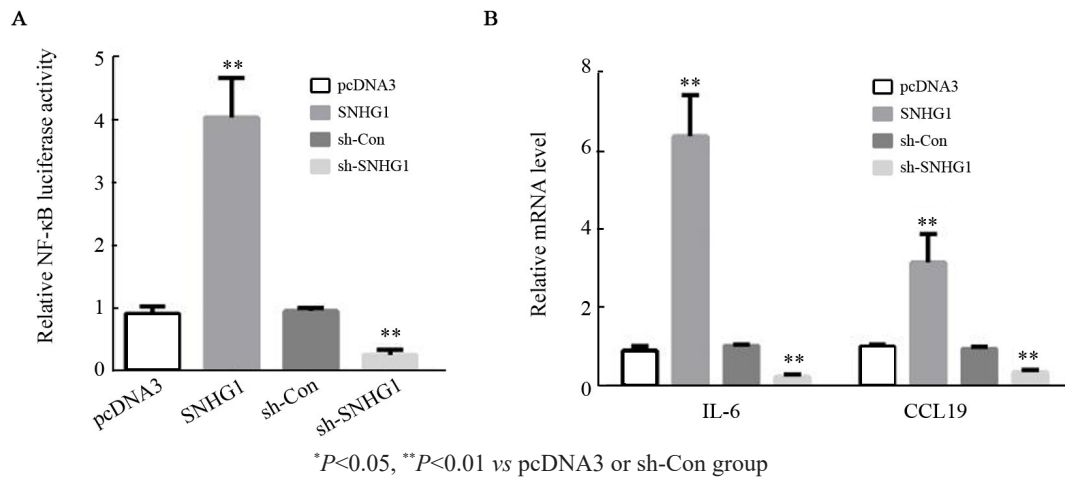
图3 SNHG1对RELA表达的调控

Fig.3 Reglation of RELA expression by SNHG1

2.5 SNHG1 激活 NF- κ B 信号通路

荧光素酶基因报告系统实验显示,过表达 SNHG1 能够显著激活 NF- κ B 的荧光信号活性 ($t=9.125, P < 0.01$, 图 4A)。qPCR 检测结果(图 4B)显

示,过表达 SNHG1 能够显著上调 NF- κ B 信号通路下游靶基因 IL-6 和 CCL19 mRNA 的水平($t=8.416, 6.145$, 均 $P < 0.01$)。结果表明,SNHG1 能够激活 NF- κ B 信号通路并促进 IL-6 和 CCL19 mRNA 水平。



A: Fluorescent reporter system showed SNHG1 promoted the fluorescence activity; B: qPCR showed SNHG1 up-regulated mRNA levels of IL-6 and CCL19

图4 SNHG1 激活 NF- κ B 信号通路

Fig.4 SNHG1 activated the NF- κ B pathway

3 讨论

人类基因组中仅有 2% 的基因通过编码蛋白质来发挥作用,过去对基因组的研究主要集中在蛋白质编码基因上,而非编码基因则被认为是垃圾基因;

随着科学技术的发展,人们对非编码基因的研究越来越多^[12]。这些非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 已根据其大小分为小 ncRNA (siRNA、miRNA、piRNA 等) 和 lncRNA^[13]。其中 lncRNA 是一种长度超过 200 个核苷酸的 ncRNA,分布于细胞质和细胞核

中。据统计,人类基因组中约有 15 000 个 lncRNA, 数量约是编码蛋白质基因的 3 倍^[14]。lncRNA 在表观遗传学、转录及转录后水平,细胞增殖、分化和转移等方面发挥着至关重要的作用^[15]。越来越多的研究表明,lncRNA 的异常表达参与多种肿瘤的发生发展,可作为肿瘤的诊断指标和治疗靶点。

子宫内膜癌是全球常见的妇科恶性肿瘤之一。迄今为止,已经确定了几种导致子宫内膜癌发生的因素,包括肥胖、激素异常、过度饮酒和炎症等^[16]。然而,对子宫内膜癌的具体发病机制仍知之甚少。根据最近研究结果发现,lncRNA 对子宫内膜癌的发生发展起重要的调控作用。ZHANG 等^[17]发现,LINC01170 可以通过激活 AKT 信号通路调控子宫内膜癌细胞的增殖、凋亡和细胞周期,进而促进子宫内膜癌的发展;LIU 等^[18]发现,lncRNA H19 可以通过靶定调控 miR-124-3p 进一步影响下游 ITGB3 的表达,从而影响子宫内膜癌细胞的增殖和侵袭能力。这些相关研究为子宫内膜癌的诊治提供了新的指标和靶点。尽管很多文献已经报道,SNHG1 在多种肿瘤发生发展中的作用及作用机制。例如,沉默 SNHG1 能够阻滞细胞周期于 G0-G1 期,抑制迁移和侵袭能力,促进细胞凋亡;其主要是通过调控 miR-204-HOXC8 轴来实现的^[19]。但是,SNHG1 在子宫内膜癌中的作用以及作用机制还是不明确。

NF- κ B 通路主要功能是参与炎症反应和天然免疫应答。最近的研究^[20]发现,局部持久炎症反应将导致 NF- κ B 信号通路组成性持续激活,进而引起 NF- κ B 调控的靶基因异常表达。NF- κ B 信号通路在肿瘤的发生发展中起重要的作用,包括细胞增殖、分化、迁移、炎症反应^[21]。NF- κ B 信号通路的激活有 3 种不同的途径:经典途径、旁路途径和非典型途径^[20]。目前发现,NF- κ B 核转录因子家族至少包含 5 个家族成员:RelA(p65)、RelB、e-Rel、NF- κ B1(p50 及其前体 p105)、NF κ B2(p52 及其前体 p100),它们相互作用形成不同的二聚体。在经典途径中,RelA 和 NF- κ B1(p50)多以二聚体形式存在^[21]。RELA 是 NF- κ B 的一个重要亚基,在很多肿瘤中也发挥促癌的作用,包括卵巢癌^[22]、胰腺癌^[23]。而且,在低氧条件下,RELA 能够促进子宫内膜癌细胞的存活^[24]。

本研究发现,在子宫内膜癌组织中 SNHG1 的表达是明显上调的,并且 SNHG1 的高表达与子宫内膜癌的恶性程度呈正相关关系。肿瘤的恶性程度越高,SNHG1 的表达水平越高。此外,SNHG1 可以促进子宫内膜癌细胞的增殖、抑制凋亡、促进迁移和侵袭。研究结果表明,SNHG1 在子宫内膜癌细胞中发挥促癌作用。此外,还发现 SNHG1 能够促使 RELA

表达并激活 NF- κ B 信号通路,并可以促进 NF- κ B 下游靶基因 IL-6 和 CCL19 的表达。

综上所述,子宫内膜癌中高表达的 SNHG1 通过上调 RELA 激活 NF- κ B 通路发挥其促癌的作用。同时,SNHG1 也将可能为肿瘤的精准医疗提供一个新的治疗靶点。

[参考文献]

- [1] URICK M E, BELL D W. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(9): 510-521. DOI:10.1038/s41568-019-0177-x.
- [2] MORICE P, LEARY A, CREUTZBERG C, et al. Endometrial cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387(10023): 1094-1108. DOI: 10.1016/s0140-6736(15)00130-0.
- [3] IEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21332.
- [4] 段玉青,王梦杰,王洪琰,等. lncRNA DGCR5 在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(4): 416-419. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.012.
- [5] TANG J, YAN T, BAO Y, et al. LncRNA GLCC₁ promotes colorectal carcinogenesis and glucose metabolism by stabilizing c-Myc[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3499. DOI:10.1038/s41467-019-11447-8.
- [6] LI X, CHENG T, HE Y, et al. High glucose regulates ERp29 in hepatocellular carcinoma by LncRNA MEG3-miRNA 483-3p pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116602. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116602.
- [7] 张艳,李封,徐婉,等. lncRNA MEG3 通过 miR-9-5p/SOCS5 轴对宫颈癌细胞恶性生物学行为的影响 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(7): 725-734. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.07.002.
- [8] XIE M, ZHANG Z Y, CUI Y P. Long noncoding RNA SNHG1 contributes to the promotion of prostate cancer cells through regulating miR-377-3p/AKT2 axis[J]. *Cancer Biotherapy Radiopharm*, 2020, 35(2): 109-119. DOI:10.1089/cbr.2019.3177.
- [9] LI D, ZHANG X, YANG Y, et al. Long non-coding RNA SNHG1 promotes Cyclin D1-mediated proliferation in pancreatic cancer by acting as a ceRNA of miR-195[J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(3): 730-739[2020-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945185>.
- [10] LI X, ZHENG H. LncRNA SNHG1 influences cell proliferation, migration, invasion, and apoptosis of non-small cell lung cancer cells via the miR-361-3p/FRAT1 axis[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(2): 295-304. DOI:10.1111/1759-7714.13256.
- [11] ZHENG S P, LI M Q, MIAO K K, et al. SNHG1 contributes to proliferation and invasion by regulating miR-382 in breast cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5589-5598. DOI: 10.2147/CMAR.S198624.
- [12] DJEBALI S, DAVIS C A, MERKEL A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 101-108. DOI: 10.1038/nature11233.
- [13] MORRIS K V, MATTICK J S. The rise of regulatory RNA[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(6): 423-437. DOI:10.1038/nrg3722.
- [14] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641. DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006.

- [15] LIANG H, SU X, WU Q, et al. LncRNA *2810403D21Rik/Mirf* promotes ischemic myocardial injury by regulating autophagy through targeting *Mir26a*[J]. *Autophagy*, 2020, 16(6): 1077-1091. DOI: 10.1080/15548627.2019.1659610.
- [16] AMANT F, MOERMAN P, NEVEN P, et al. Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2005, 366(9484): 491-505. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)67063-8.
- [17] ZHANG Z, LIU X, XU H, et al. LINC01170 promotes the progression of endometrial carcinoma by activating the AKT pathway[J]. *J BUON*, 2018, 23(6): 1745-1752.
- [18] LIU S, QIU J, TANG X, et al. LncRNA-H19 regulates cell proliferation and invasion of ectopic endometrium by targeting ITGB3 via modulating miR-124-3p[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 381(2): 215-222. DOI:10.1016/j.yexcr.2019.05.010.
- [19] LI H M, YU Y K, LIU Q, et al. LncRNA SNHG1 regulates the progression of esophageal squamous cell cancer by the miR-204/HOXC8 axis[J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 757-767. DOI: 10.2147/OTT.S224550.
- [20] PERKINS N D. The diverse and complex roles of NF- κ B subunits in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 121-132. DOI:10.1038/nrc3204.
- [21] HAYDEN M S, GHOSH S. Shared principles in NF- κ B signaling[J]. *Cell*, 2008, 132(3): 344-362. DOI:10.1016/j.cell.2008.01.020.
- [22] HARRINGTON B S, ANNUNZIATA C M. NF- κ B signaling in ovarian cancer[J]. *Cancers*, 2019, 11(8): 1182. DOI: 10.3390/cancers11081182.
- [23] KABACAOGLU D, RUESS D A, AI J Y, et al. NF- κ B/rel transcription factors in pancreatic cancer: focusing on RelA, c-rel, and RelB [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): E937[2020-03-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6679104/>. DOI: 10.3390/cancers11070937.
- [24] YERAMIAN A, SANTACANA M, SOROLLA A, et al. Nuclear factor- κ B2/p100 promotes endometrial carcinoma cell survival under hypoxia in a HIF-1 α independent manner[J]. *Lab Invest*, 2011, 91(6): 859-871. DOI:10.1038/labinvest.2011.58.
- [收稿日期] 2020-03-03 [修回日期] 2020-09-04
[本文编辑] 党瑞山