

• 综述 •

MAGI2-AS3 在肿瘤发生发展中的调控机制研究进展

顾思萌¹, 李雅晖², 王晓峰³综述; 莫哲¹审校

1. 浙江省疾病预防控制中心环境与健康所, 浙江 杭州 310051; 2. 杭州医学院, 浙江 杭州 310012;

3. 浙江省疾病预防控制中心, 浙江 杭州 310051

摘要: 长链非编码 RNA (lncRNA) 与肿瘤的发病机制密切相关, 是近年来肿瘤病因学研究的热门领域。MAGI2-AS3 作为肿瘤相关 lncRNA, 可从表观遗传学、转录及转录后调控等多层面发挥作用, 参与肿瘤发生发展的多个阶段, 对于肿瘤诊断、治疗和预后具有潜在应用价值。本文主要就 MAGI2-AS3 在常见恶性肿瘤中的表达、调控机制及临床应用价值进行综述, 为肿瘤防治提供参考。

关键词: MAGI2-AS3; 肿瘤; 长链非编码 RNA; 表观遗传学

中图分类号: R730.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2024) 07-0594-04

Regulatory function of long noncoding RNA MAGI2-AS3 in tumor development: a review

GU Simeng¹, LI Yahui², WANG Xiaofeng¹, MO Zhe¹

1. Department of Environmental Health, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China; 2. Hangzhou Medical College, Hangzhou, Zhejiang 310012, China; 3. Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou, Zhejiang 310051, China

Abstract: Long noncoding RNA (lncRNA) is closely related to the pathogenesis of cancer, representing a burgeoning field in tumor research in recent years. MAGI2-AS3, a tumor-associated lncRNA, exerts pivotal roles in epigenetics, transcription and post-transcriptional regulation. Studies have suggested that MAGI2-AS3 may be involved in multiple stages of tumor development, and has potential applications for tumor diagnosis, therapy and prognosis. This review summarizes the expression, regulatory mechanism and clinical application value of MAGI2-AS3 in common malignant tumors, providing the reference for tumor prevention and treatment.

Keywords: MAGI2-AS3; tumor; long noncoding RNA; epigenetics

长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200 nt, 不具有蛋白质编码功能的 RNA, 曾被认为是基因组转录过程中的“噪声”, 不具有生物学功能。随着高通量技术的发展及科研工作的深入, 越来越多的 lncRNA 被发现不但在生理状态下具有重要的生物学功能, 而且可通过调控关键基因表达影响多种疾病 (如肿瘤、心血管疾病) 的病理生理过程^[1]。MAGI2-AS3 (MAGI2 antisense RNA 3) 是一种 lncRNA, 首次引起关注是作为肺癌早期诊断生物标志物, 后续多项研究发现其广泛参与肿瘤的病

理过程, 对肿瘤的发生发展起到重要作用^[2]。本文对 MAGI2-AS3 在常见恶性肿瘤中的表达、调控机制及临床应用价值进行综述, 为肿瘤防治提供参考。

1 MAGI2-AS3 的分子特征

MAGI2-AS3 长度超过 18 kb, 包含 4 个外显子, 位于人类 7 号染色体 q21.11 上。其转录方向与抑癌基因 MAGI2 相反, 第一外显子与 MAGI2 启动子区域重叠。由于“头对头”重叠, 所以两基因表达方向一致。鉴于 MAGI2-AS3 与对应的正义链蛋白编码基因 MAGI2 在基因组上独特的空间位置关系, 两者相互作用在肿瘤进程中产生的生物学效应被广泛关注^[3]。

2 MAGI2-AS3 在肿瘤进程中的调控机制

目前研究已经证实 MAGI2-AS3 在结直肠癌^[4]、

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2024.07.010

基金项目: 浙江省自然科学基金项目 (LQ22H260003)

作者简介: 顾思萌, 博士, 助理研究员, 主要从事肿瘤分子流行病学研究工作

通信作者: 莫哲, E-mail: zhmo@cdc.zj.cn

膀胱癌^[5]、宫颈癌^[6]、口腔鳞状细胞癌^[7]和神经胶质细胞瘤^[8]中异常表达,主要通过竞争性结合微小RNA (microRNA, miRNA)、介导基因启动子甲基化修饰及影响关键信号通路,调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、细胞周期和免疫应答等病理生理过程。

2.1 竞争性结合 miRNA

2011年, SALMENA等^[9]提出“竞争性内源性RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 假说”,指出 ceRNA 可通过竞争性结合 miRNA,介导调控基因表达。作为一种 ceRNA, MAGI2-AS3 具有 miRNA 反应元件,通过海绵吸附作用,隔离与其相互作用的 miRNA,抑制 miRNA 相关功能。从衡量肿瘤生长速率的指标来看, MAGI2-AS3 最常涉及肿瘤细胞的增殖。以前列腺癌为例, MAGI2-AS3 与 COP1 在前列腺癌细胞中的表达呈正相关, MAGI2-AS3 过表达通过与 COP1 竞争性结合 miR-424-5p,解除 miR-424-5p 对靶基因 COP1 的抑制作用,使 STAT3 途径失活,最终抑制细胞增殖^[10]。类似的途径还包括 MAGI2-AS3/miR-374b-5p/CADM2 轴^[11]、MAGI2-AS3/miR-155/SOCS-1 轴^[12]、MAGI2-AS3/miR-629-5p/TXNIP 轴^[13]、MAGI2-AS3/miR-106a-5p/RAB31 轴^[14]和 MAGI2-AS3/miR-142-3p/STAM 轴^[15], MAGI2-AS3 的下调表达通过这些途径发挥作用,导致肿瘤细胞的增殖、侵袭与凋亡。

2.2 参与 DNA 甲基化修饰

MAGI2-AS3 直接参与 DNA 甲基化的调控。以乳腺癌为例, MAGI2-AS3 和 MAGI2 均为乳腺癌的抑癌基因, MAGI2-AS3 过表达通过下调 MAGI2 启动子区域甲基化水平,发挥顺式调控元件作用,上调 MAGI2 表达,进而抑制乳腺癌细胞的增殖和迁移^[3]。采用 DNA 去甲基化酶 TET1 抑制剂,可逆转 MAGI2-AS3 过表达引起的 MAGI2 上调及相应的细胞效应。

此外, MAGI2-AS3 参与抑癌基因启动子的去甲基化过程。在肝癌细胞中, MAGI2-AS3 通过募集绑定 KDM1A 促进 RACGAP1 启动子区的去甲基化,进而抑制肿瘤细胞生长并促进细胞凋亡^[16]。CHEN等^[17]在急性髓细胞性白血病相关研究中发现, MAGI2-AS3 过表达能促进 DNA 去甲基化酶 TET2 与 LRIG1 启动子区结合,上调 LRIG1 表达,发挥抑癌作用(抑制白血病干细胞自我更新)。

2.3 调控肿瘤进展相关信号通路

MAGI2-AS3 虽不编码蛋白质,但可调控与肿瘤发生发展相关的多条信号通路,最经典的是上皮间充

质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 通路和 Fas/FasL 通路。EMT 是肿瘤细胞侵袭和转移的关键步骤。XU 等^[18]发现在胰腺癌细胞中,过表达 MAGI2-AS3 后可见 EMT 相关标志物均发生改变(如 MMP 2、MMP 9 和 N-钙黏蛋白表达上调, E-钙黏蛋白表达下调),进而参与肿瘤进展。Fas/FasL 系统是肿瘤细胞凋亡的重要途径之一,当 MAGI2-AS3 异常表达时,可参与 Fas/FasL 通路的异常激活。YANG 等^[19]研究发现 MAGI2-AS3 在乳腺癌中表达下调; MAGI2-AS3 过表达后, Fas 和 FasL 的表达水平升高,激活 Fas/FasL 通路诱导肿瘤细胞凋亡。MAGI2-AS3 还可通过 miR-23a-3p/PTEN^[20-21]、Akt/Wnt^[3]和 miR-3163/TMEM106B^[22]通路参与肿瘤的发生发展。

2.4 参与其他转录调节机制

MAGI2-AS3 可引起组蛋白表观遗传修饰的改变。MAGI2-AS3 通过募集和绑定 PRC2 蛋白复合物,影响 HOXB7 启动子区域组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸上的三甲基化 (H3K27me3) 水平,在表观遗传水平上调调控原癌基因 HOXB7 表达,参与 AKT 和 MAPK 信号通路^[23]。CHENG 等^[23]研究发现, MAGI2-AS3 在食管癌中的下调表达引起 HOXB7 的表达上调,最终影响肿瘤细胞的耐药作用。

MAGI2-AS3 能与转录因子相互作用,调控基因表达。在肾透明细胞癌中, MAGI2-AS3 是具有抗血管生成作用的肿瘤抑癌基因,其低表达与患者预后不良有关。过表达 MAGI2-AS3 后,可增强其与转录因子 HEY1 的结合,并抑制 HEY1 在下游基因 ACY1 启动子区域的富集,增强 ACY1 表达,进而抑制肿瘤细胞的迁移和血管生成^[24]。

3 MAGI2-AS3 在临床应用中的潜在价值

3.1 肿瘤诊断

MAGI2-AS3 在肿瘤诊断中具有潜在优势。LUO 等^[2]发现,在非小细胞肺癌患者血浆和血小板中 MAGI2-AS3 表达均明显降低;无论是鳞状细胞癌还是腺癌患者,血液标本的 MAGI2-AS3 表达水平均明显高于健康对照组,基因的异常表达水平与肿瘤病理特征显著相关,异常表达贯穿肿瘤进展过程。肝细胞癌临床研究发现,早期肝细胞癌患者外周血 MAGI2-AS3 下调,以血浆 MAGI2-AS3 表达量作为肿瘤诊断标志物,区分肿瘤患者和健康者时,其灵敏度为 0.88,特异度为 0.75,曲线下面积为 0.91;手术切除肿瘤组织后,出院当天与治疗前水平相比, MAGI2-

AS3 表达水平明显回升;在后续随访过程中发现, MAGI2-AS3 表达水平在发生远处复发的患者中再次下调^[25]。提示外周血 MAGI2-AS3 可作为肿瘤标志物辅助诊断,并监测肿瘤的发生和进展。

3.2 肿瘤治疗

药物耐受是目前肿瘤治疗中重要的挑战之一。顺铂作为一种高效的抗肿瘤药物,可破坏 DNA 的结构和功能,诱导肿瘤细胞凋亡。MAGI2-AS3 异常表达与肿瘤细胞的顺铂耐药有关。CAO 等^[26]发现 MAGI2-AS3 在顺铂耐药的鼻咽癌细胞中表达上调,敲低基因后可抑制鼻咽癌细胞凋亡,阻断肿瘤细胞的耐药和增殖;进一步研究表明, MAGI2-AS3 可通过上调基因 *GDPD5* 表达参与鼻咽癌细胞的顺铂耐药性。CHEN 等^[27]发现 MAGI2-AS3 在替莫唑胺耐药的胶质瘤细胞中表达下调,过表达后增加了对药物的敏感性,抑制了 Akt 信号通路。上述研究提示 MAGI2-AS3 是一个潜在的 lncRNA 治疗靶点。

3.3 肿瘤预后评估

MAGI2-AS3 与常见肿瘤的临床病理特征及预后相关,包括临床分期、肿瘤形态学特点、淋巴结数量、淋巴转移、远处转移和生存时间等^[2, 8, 10, 22, 25, 28-32]。例如,乳腺癌相关临床研究显示, MAGI2-AS3 在乳腺癌组织中表达水平显著降低,表达程度与肿瘤的淋巴结转移相关^[29];三阴乳腺癌患者 MAGI2-AS3 表达水平显著降低,且与患者的无复发生存期呈正相关^[30]。MAGI2-AS3 有望作为评估患者预后与复发的有效指标,用于肿瘤个体化治疗。

4 小 结

MAGI2-AS3 在各类恶性肿瘤组织中低表达,通过表观遗传、转录、转录后调控基因及蛋白,参与肿瘤的病理进程,在临床诊疗、预后评估方面表现出巨大潜力。以 MAGI2-AS3 为基础的肿瘤发生发展机制研究处于起步阶段。现有研究提示, MAGI2-AS3 在不同肿瘤中发挥抑癌作用的机制不同,仍需进一步对 MAGI2-AS3 在肿瘤发生发展过程中的作用途径、调控网络及关键靶点进行探索。

参考文献

- [1] JARROUX J, MORILLIN A, PINSKAYA M. History, discovery, and classification of lncRNAs [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1008: 1-46.
- [2] LUO C L, XU Z G, CHEN H, et al. LncRNAs and *EGFRvIII* sequestered in TEPs enable blood-based NSCLC diagnosis [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1449-1459.
- [3] XU X L, YUANG X N, NI J L, et al. MAGI2-AS3 inhibits breast cancer by downregulating DNA methylation of MAGI2 [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (2): 1116-1130.
- [4] POURSHAIKHANI A, ABBASZADEGAN M R, NOKHANDANI N, et al. Integration analysis of long non-coding RNA (lncRNA) role in tumorigenesis of colon adenocarcinoma [J/OL]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13 [2024-05-25]. <http://doi.org/10.1186/s12920-020-00757-2>.
- [5] ZHU N Q, HOU J Y, WU Y H, et al. Integrated analysis of a competing endogenous RNA network reveals key lncRNAs as potential prognostic biomarkers for human bladder cancer [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 [2024-05-25]. <http://doi.org/10.1097/MD.00000000000011887>.
- [6] WANG R J, LI Y, DU P P, et al. Hypomethylation of the lncRNA SOX21-AS1 has clinical prognostic value in cervical cancer [J/OL]. *Life Sci*, 2019, 233 [2024-05-25]. <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116708>.
- [7] LI C P, GUO H J, XIONG J, et al. Exosomal long noncoding RNAs MAGI2-AS3 and CCDC144NL-AS1 in oral squamous cell carcinoma development via the PI3K-AKT-mTOR signaling pathway [J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2022, 240 [2024-05-25]. <http://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154219>.
- [8] CHEN X D, ZHU M X, WANG S J. Expression of long non-coding RNA MAGI2-AS3 in human gliomas and its prognostic significance [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (8): 3455-3460.
- [9] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? [J]. *Cell*, 2011, 146 (3): 353-358.
- [10] WEI X, HOU Y, ZHANG Y, et al. Long non-coding RNA MAGI2-AS3 inactivates STAT3 pathway to inhibit prostate cancer cell proliferation via acting as a microRNA-424-5p sponge [J]. *J Cancer*, 2022, 13 (1): 343-353.
- [11] HE J, ZHOU X Y, LI L, et al. Long noncoding MAGI2-AS3 suppresses several cellular processes of lung squamous cell carcinoma cells by regulating miR-374a/b-5p/CADM2 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 289-302.
- [12] LI F, HU Q, PANG Z H, et al. LncRNA MAGI2-AS3 upregulates cytokine signaling 1 by sponging miR-155 in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35 (1): 72-76.
- [13] GONG J, MA L, PENG C L, et al. LncRNA MAGI2-AS3 acts as a tumor suppressor that attenuates non-small cell lung cancer progression by targeting the miR-629-5p/TXNIP axis [J/OL]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 [2024-05-25]. <http://doi.org/10.21037/atm-21-6466>.
- [14] YANG G, LI T, LIU J Y, et al. lncRNA MAGI2-AS3 suppresses castration-resistant prostate cancer proliferation and migration via the miR-106a-5p/RAB31 axis [J/OL]. *Genomics*, 2023, 115 [2024-05-25]. <http://doi.org/10.1016/j.ygeno.2023.110599>.
- [15] YANG R W, CHEN Z D, AO S, et al. LncRNA MAGI2-AS3 inhibits tumor progression by up-regulating STAM via interacting

- with miR-142-3p in clear cell renal cell carcinoma [J/OL]. *Cell Signal*, 2024, 113 [2024-05-25]. <http://doi.org/10.1016/j.cellsig.2023.110954>.
- [16] PU J, WANG J C, WEI H M, et al. LncRNA MAGI2-AS3 prevents the development of HCC via recruiting KDM1A and promoting H3K4me2 demethylation of the RACGAP1 promoter [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 351-362.
- [17] CHEN L J, FAN X, ZHU J H, et al. LncRNA MAGI2-AS3 inhibits the self-renewal of leukaemic stem cells by promoting TET2-dependent DNA demethylation of the LRIG1 promoter in acute myeloid leukaemia [J]. *RNA Biol*, 2020, 17 (6): 784-793.
- [18] XU Z L, CHEN Z M, PENG M S, et al. MicroRNA MiR-490-5p suppresses pancreatic cancer through regulating epithelial-mesenchymal transition via targeting MAGI2 antisense RNA 3 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (2): 2673-2685.
- [19] YANG Y, YANG H, XU M, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) MAGI2-AS3 inhibits breast cancer cell growth by targeting the Fas/FasL signalling pathway [J]. *Hum Cell*, 2018, 31 (3): 232-241.
- [20] HAO X Z, YANG K. LncRNA MAGI2-AS3 suppresses the proliferation and invasion of non-small cell lung carcinoma through miRNA-23a-3p/PTEN axis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (17): 7399-7407.
- [21] SHEN D Q, XU J, CAO X D, et al. Long noncoding RNA MAGI2-AS3 inhibits bladder cancer progression through MAGI2/PTEN/epithelial-mesenchymal transition (EMT) axis [J]. *Cancer Biomark*, 2021, 30 (2): 155-165.
- [22] REN H, LI Z, TANG Z J, et al. Long noncoding MAGI2-AS3 promotes colorectal cancer progression through regulating miR-3163/TMEM106B axis [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (5): 4824-4833.
- [23] CHENG W F, SHI X L, LIN M Q, et al. LncRNA MAGI2-AS3 overexpression sensitizes esophageal cancer cells to irradiation through down-regulation of HOXB7 via EZH2 [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8 [2024-05-25]. <http://doi.org/10.3389/fcell.2020.552822>.
- [24] WANG G B, LI H, HOU Y. LncRNA MAGI2-AS3 inhibits tumor progression and angiogenesis by regulating ACY1 via interacting with transcription factor HEY1 in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Gene Ther*, 2022, 29 (5): 585-596.
- [25] FANG G, WANG J J, SUN X W, et al. LncRNA MAGI2-AS3 is downregulated in the distant recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection and affects migration and invasion via ROCK2 [J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19 (5): 535-540.
- [26] CAO C, ZHOU S, HU J D. Long noncoding RNA MAGI2-AS3/miR-218-5p/GDPD5/SEC61A1 axis drives cellular proliferation and migration and confers cisplatin resistance in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10 (8): 1012-1023.
- [27] CHEN Z J, ZHOU J M, LIU Y, et al. Targeting MAGI2-AS3-modulated Akt-dependent ATP-binding cassette transporters as a possible strategy to reverse temozolomide resistance in temozolomide-resistant glioblastoma cells [J]. *Drug Dev Res*, 2023, 84 (7): 1482-1495.
- [28] ZHANG X Q, JIANG Y Y, XIE Y, et al. Comprehensive analysis of lncRNAs associated with the pathogenesis and prognosis of gastric cancer [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39 (2): 299-309.
- [29] ZHANG X M, ZHUANG J, LIU L J, et al. Integrative transcriptome data mining for identification of core lncRNAs in breast cancer [J/OL]. *Peer J*, 2019, 7 [2024-05-25]. <http://doi.org/10.7717/peerj.7821>.
- [30] TIAN T, GONG Z Q, WANG M, et al. Identification of long non-coding RNA signatures in triple-negative breast cancer [J/OL]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18 [2024-05-25]. <http://doi.org/10.1186/s12935-018-0598-8>.
- [31] HOU A L, ZHANG Y L, FAN Y J, et al. LncRNA MAGI2-AS3 affects cell invasion and migration of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) via sponging miRNA-233/EPB41L3 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 4209-4216.
- [32] TANG C Y, CAI Y, JIANG H C, et al. LncRNA MAGI2-AS3 inhibits bladder cancer progression by targeting the miR-31-5p/TNS1 axis [J]. *Aging*, 2020, 12 (24): 25547-25563.

收稿日期: 2024-03-22 修回日期: 2024-05-25 本文编辑: 徐文璐

(上接第593页)

- [34] 中华人民共和国中央人民政府. 健康中国行动(2019—2030年) [EB/OL] [2024-06-12]. https://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm.
- [35] 姚玉华, 凌利民, 姚文, 等. 健康教育及环境评估对预防老年跌倒的效果观察 [J]. *中国健康教育*, 2020, 36 (2): 142-146.
- [36] 马京华, 薛娜娜, 纪敬敏, 等. 多元化健康教育对老年骨质疏松骨折患者生活质量的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (6): 1667-1669.
- [37] 汪春华, 黎莉. 分阶段视频教育在老年患者预防跌倒中的效果 [J]. *中国临床护理*, 2021, 13 (9): 574-576, 581.
- [38] 邓学文, 周海滨, 雷林, 等. 深圳市社区老年预防跌倒健康教育效果评价 [J]. *中国健康教育*, 2018, 34 (2): 174-176, 179.
- [39] 朱欢欢, 卢璇, 王婷婷, 等. 医疗机构老年人预防跌倒环境管理的最佳证据总结 [J]. *军事护理*, 2023, 40 (3): 23-26.
- [40] 陈卫民, 张奇. 中国基层医疗服务发展对老年人健康的影响 [J]. *人口学刊*, 2024, 46 (2): 93-107.
- [41] YE P P, PENG J Y, JIN Y, et al. Using a participatory design to develop an implementation framework for integrating falls prevention for older people within the Chinese primary health care system [J]. *BMC Geriatr*, 2024, 24 (1): 1-12.

收稿日期: 2024-03-25 修回日期: 2024-06-12 本文编辑: 徐文璐