



SHANGHAI JIAO TONG
UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

学者介绍

冯炜炜 FENG Wei-wei
博士 Ph. D



主任医师、副教授、博士生导师
Chief Physician, Associate Professor, Doctoral Supervisor

ORCID ID: 0000-0002-0685-9479



冯炜炜（1973—），上海交通大学医学院附属瑞金医院妇产科主任。1999 年于上海医科大学获医学博士学位，2013 年于挪威卑尔根大学获医学博士学位。2004—2006 年在美国德州大学 MD 安德森癌症中心从事博士后研究工作。现任中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤专业委员会委员、上海市医师协会妇科肿瘤学医师分会第一届委员会委员、上海市医学会妇科肿瘤学专科分会第三届委员会委员等。

长期从事子宫体肿瘤的精准诊疗及卵巢癌复发、转移的表观遗传调节机制研究。先后主持国家自然科学基金和上海市科委项目等 10 项。作为第一作者或通信作者，在国内外学术期刊发表论文 70 余篇，其中 SCI 收录论文 35 篇。2008 年入选上海市浦江人才计划，2017 年入选上海市教育委员会高峰高原学科建设计划。

该研究依托上海交通大学医学院“双一流”暨高水平地方高校建设“一流学科—基础医学”项目。

FENG Wei-wei born in 1973, director of Department of Obstetrics and Gynaecology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. She got her doctoral degree from Shanghai Medical University in 1999 and University of Bergen, Norway in 2013. Then, she went to University of Texas MD Anderson Cancer Center for postdoctoral research during 2004—2006. Now she is the member of Special Committee on Gynaecological Oncology of Chinese Obstetricians and Gynecologists Association, the member of the First Committee of the Gynecologic Oncologist Branch of Shanghai Medical Doctor Association, and the member of the Third Committee of Gynecologic Oncology Branch of Shanghai Medical Association.

Dr. FENG has been engaged in the research of precise diagnosis and treatment of uterine tumor, and epigenetic regulation mechanism of ovarian cancer recurrence and metastasis. She has taken charge of several projects, such as National Natural Science Foundation of China, Shanghai Science and Technology Commission Project and so on. As the first author or corresponding author, she had published more than 70 papers, including 35 SCI-indexed papers. She was enrolled into “Shanghai Pujiang Plan” in 2008 and “Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support” in 2017.

The research relies on the Basic Medical Sciences, First-Class Discipline of “National Double First-Class” and “Shanghai-Top-Level” high education initiative at Shanghai Jiao Tong University School of Medicine.

论著·基础研究

子宫内膜癌中长链非编码 RNA 表达谱的生物信息学分析

建方方¹, 车晓霞², 冯炜炜¹

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院妇产科, 上海 200025; 2. 复旦大学附属妇产科医院妇科, 上海 200011

[摘要] **目的**·分析子宫内膜癌组织和正常内膜组织中长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 的差异表达谱。**方法**·分别抽提 21 例子宫内膜癌组织和 5 例正常内膜组织的 RNA, 利用转录组测序技术分析并筛选 2 组差异表达 lncRNAs。对获得的差异表达 lncRNAs 进行 GO (Gene Ontology) 功能分析和 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) 通路分析, 并结合 TCGA 数据库对差异表达 lncRNAs 进行交集分析。**结果**·共筛选获得 3 060 个差异表达 lncRNAs, 其中上调表达的有 2 046 个, 下调的有 1 014 个。GO 功能分析和 KEGG 通路分析结果显示, 这些 lncRNAs 与细胞黏附、免疫反应、炎症反应、细胞增殖相关, 并且主要富集在 PI3K-Akt 信号通路、细胞黏附、细胞因子受体等通路上。交集分析显示, 57 个 lncRNAs 在测序结果和 TCGA 数据库中同时上调或下调。**结论**·lncRNAs 在子宫内膜癌和正常内膜组织中的表达有显著差异, 提示其可能在子宫内膜癌的发生及发展中起到了重要作用。

[关键词] 子宫内膜癌; 长链非编码 RNA; 基因表达谱

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.06.010 **[中图分类号]** R711.74 **[文献标志码]** A

Bioinformatics analysis of expression profiles of long noncoding RNA in endometrial cancer

JIAN Fang-fang¹, CHE Xiao-xia², FENG Wei-wei¹

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Department of Gynecology, Obstetrics & Gynecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China

[Abstract] **Objective**·To analyze the differentially expressed profiles of long noncoding RNA (lncRNA) in endometrial cancer (EC) tissues and normal endometrial tissues. **Methods**·The RNA was extracted from 21 EC tissues and 5 normal endometrial tissues, respectively, and lncRNAs expression profiles were analyzed and screened by transcriptome sequencing technology. Gene Ontology (GO) function analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis were carried out for the differentially expressed lncRNAs, and their expression differences between the transcriptome sequencing and TCGA database were analyzed. **Results**·There were 3 060 differentially expressed lncRNAs, of which 2 046 were up-regulated and 1 014 were down-regulated. GO functional analysis showed that these lncRNAs were associated with cell adhesion, immune response, inflammatory response and cell proliferation. KEGG pathway analysis showed that these lncRNAs were mainly enriched on the pathways, such as PI3K-Akt signaling pathway, cell adhesion and cytokine-cytokine receptor interaction. Intersection analysis showed that 57 lncRNAs were up-regulated or down-regulated simultaneously in the sequencing results and TCGA database. **Conclusion**·The expression of lncRNAs in EC tissues and normal endometrial tissues are significantly different, suggesting that it may play an important role in the occurrence and development of EC.

[Key words] endometrial cancer (EC); long noncoding RNA (lncRNA); gene expression profile

子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 是女性生殖系统中常见的三大恶性肿瘤之一, 其在女性生殖道恶性肿瘤中占比 20% ~ 30%, 在女性恶性肿瘤中占比约 7%。据 2016 年流行病学统计显示, 在全球范围内该疾病每年约有 320 000 例新发病例、76 000 例死亡病例, 严重威胁着女性的生命健康^[1]。目前, 临床上针对 EC 的治疗手段主要

有手术、化学治疗及放射治疗等, 但上述方法对晚期及复发患者而言, 治疗效果并不理想。因此, 全面了解 EC 发病的分子机制对其临床治疗的开展具有举足轻重的作用。

长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一类转录物长度超过 200 个核苷酸的 RNA, 其本身不编码蛋白质, 而是以 RNA 的形式在多种层面上调控基因

[基金项目] 上海市教育委员会高峰高原学科建设项目 (20172003); 国家自然科学基金 (81700692)。

[作者简介] 建方方 (1987—), 女, 住院医师, 博士; 电子信箱: jff12557@rjh.com.cn。

[通信作者] 冯炜炜, 电子信箱: fww12066@rjh.com.cn。

[Funding Information] Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support (20172003); National Natural Science Foundation of China (81700692)。

[Corresponding Author] FENG Wei-wei, E-mail: fww12066@rjh.com.cn。



的表达,参与多种生物学功能的发挥^[2]。越来越多的证据表明, lncRNAs 可在人类肿瘤组织中异常表达,并在肿瘤的发生及发展过程中起促癌或抑癌作用^[3]。研究^[4]表明, HOTAIR 在 EC 中高表达,且和肿瘤分期、子宫肌层浸润以及淋巴转移有关。Guo 等^[5]发现 MEG3 在 EC 中表达下调,并能够通过调控 Notch 信号通路抑制内膜癌细胞增殖。然而目前已发现的与 EC 有关的 lncRNAs 相对较少,且其如何在内膜癌组织中发挥作用尚待深入研究。基于此,本研究采用转录组测序技术对 21 例 EC 组织和 5 例正常内膜组织进行分析,获得 lncRNAs 和 mRNA 的差异表达谱。随后,仅就 lncRNAs 部分进行探讨,即通过生物信息分析初步探索 lncRNAs 可能涉及的生物学过程及信号通路,以期在转录组水平了解 EC 中 lncRNAs 的表达变化情况,为进一步探索 EC 的发病机制及治疗靶点提供科学证据。

1 材料与方法

1.1 组织标本

EC 组织标本源于 2013 年 5 月—2018 年 12 月于上海交通大学医学院附属瑞金医院诊治的且经术后病理诊断为 EC 的患者,共计 21 例;其中,高级别腺癌 6 例、浆液性癌 6 例、内膜样腺癌 8 例和透明细胞癌 1 例。正常内膜组织源于同期因异常子宫出血于我院就诊的,经诊刮及术后病理诊断为处于子宫内膜增生期或分泌期的患者,共计 5 例。本研究已获得上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会审批。所有被采集的患者均签署了知情同意书。

1.2 主要试剂

TRIzol 总 RNA 抽提试剂、SuperscriptTM III 反转录酶试剂盒及实时荧光定量 PCR 试剂盒均购自宝生物工程(大连)有限公司,异丙醇、氯仿、无水乙醇、甲醇均购自上海振兴化工一厂。

1.3 研究方法

1.3.1 组织标本的 RNA 抽提及纯化 依据试剂说明书的标准操作流程进行。采用 TRIzol 总 RNA 抽提试剂提取 EC 组织标本及正常内膜组织标本的总 RNA,经 Agilent Bioanalyzer 2100 (美国安捷伦公司)电泳质检合格后使用 RNeasy Micro Kit 和 RNase-Free DNase Set 纯化总 RNA。而后,经 NanoDrop 2000 分光光度计及 Agilent Bioanalyzer 2100 对其浓度进行测定,合格的 RNA 可用于后续测序实验。

1.3.2 转录组测序及数据分析 本研究数据来源于 HiSeq×Ten (美国 Illumina 公司),采用 150 bp 双端测序。通过 FASTQC (v0.11.5) 软件对原始数据进行质量评估,使用 Cutadapt (v1.10) 软件去除接头序列,再使用 Hisat2 (v2.0.5) 软件将读序比对至基因组(基因组版本为 hg19),使用 Stringtie (v1.3.3b) 软件进行组装。使用 R 语言中 DESeq2 对 EC 组织标本及正常内膜组织标本的 lncRNAs 的差异表达进行分析。基因表达的差异用 P 值和差异倍数 (fold change, FC) 的对数 (logFC) 表示。设置参数 $P < 0.05$ 且 $|\log_2 FC| > 1$ 为阈值,筛选差异表达的 lncRNAs。对上述获得的 lncRNAs 进行 GO (Gene Ontology) 功能分析和 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome) 通路分析。

1.3.3 反转录及实时荧光定量 PCR 验证分析 为了验证测序结果,本研究将样本量进行扩大,即纳入 47 例 EC 组织标本及 19 例正常内膜组织标本,抽提 RNA 的步骤见 1.3.1。根据反转录试剂盒说明,将相关试剂与 0.5 μg 总 RNA 混合均匀(总体积为 20 μL ,加入 RNA 体积根据浓度计算)进行反应,条件如下: 42 $^{\circ}\text{C}$ 1 h, 95 $^{\circ}\text{C}$ 5 min。而后使用 SYBR Premix Ex Taq 试剂盒,将 1 μL cDNA 与相关试剂混合配置 10 μL 反应体系进行实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qPCR) 反应,条件如下: 90 $^{\circ}\text{C}$ 30 s; 95 $^{\circ}\text{C}$ 5 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 20 s, 共 20 个循环。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, *Gapdh*) 为内参,基因的相对量用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 进行分析。所有数据均进行 3 次分析(即设置 3 个复孔)。lncRNAs 引物均由上海冠泰生物科技有限公司合成,引物序列见表 1。

表 1 qPCR 引物序列

Tab 1 Primer sequences for qPCR

lncRNA	Primer sequence (5' → 3')
LINC01158	F: CTCTCCCCACATCTGCAGAA
	R: CCTGCCTCACATCACATCCT
SOX21-AS1	F: GGATTGTGCGATTGGGATGCA
	R: CCGCGACAATGACTTTCTCC
HOXC-AS2	F: TCCAATTCATAAACACAGGACGT
	R: TCCCATTTACAAGAGCACCAA
HAND2-AS1	F: TGCTTGTGTTGTCCTTGCTT
	R: TGGACCCTTAGCTTACACCA
MEG3	F: ATCATCCGTCCACCTCCTGTCTTC
	R: GTATGAGCATAGCAAAGGTCAGGGC
LINC00595	F: GCATTGAGATGGGATTTGAAGC
	R: TTAGGCAACCCATAGCCAGAG

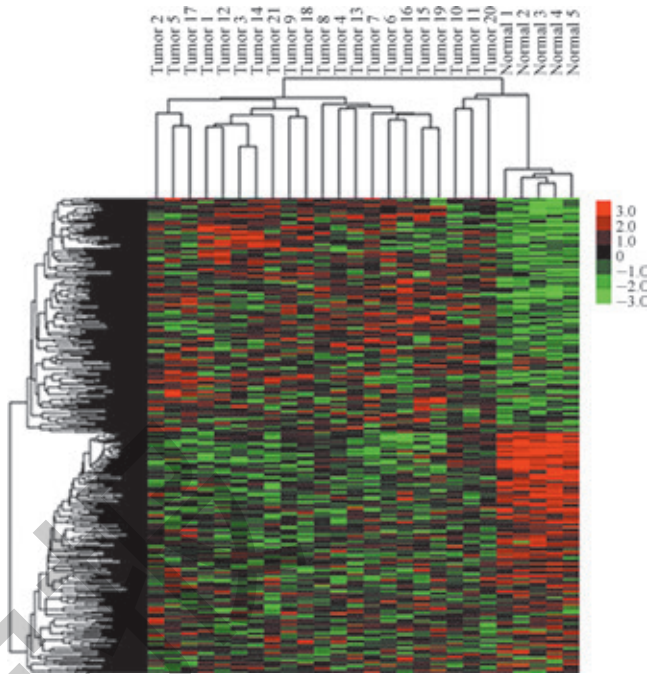
1.4 统计学方法

采用 GraphPad Prism 6.0 软件对研究数据进行统计分析。qPCR 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验进行比较。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 差异表达 lncRNAs 的筛选

本研究采用 R 语言中 DESeq2 对 EC 组织标本及正常内膜组织标本中的差异表达 lncRNAs 进行筛选, 并采用聚类热图进行分析。结果显示, 共筛选出 3 060 个差异表达 lncRNAs, 其中上调表达 2 046 个、下调表达 1 014 个 (图 1、表 2、表 3); 在 2 个组织中差异表达 10 倍以上的 lncRNAs 共 859 个, 其中上调表达的 lncRNAs 占比 75%。



Note: Green—down-regulated lncRNAs; Red—up-regulated lncRNAs. Shades of color indicate the degree of change in the expression.

图 1 差异表达 lncRNAs 的聚类热图
Fig 1 Heat map of differentially expressed lncRNAs

表 2 表达上调最显著的前 20 个 lncRNAs
Tab 2 Top 20 of the most significant up-regulated lncRNAs

Transcriptional ID	lncRNA type	lncRNA	log ₂ FC	P value
ENST00000460405	retained_intron	LDHA	25.81	0.000
ENST00000518301	lincRNA	RP11-109J4.1	24.32	0.000
ENST00000437916	lincRNA	RP11-89K21.1	24.22	0.000
ENST00000560778	lincRNA	RP11-2E17.1	24.16	0.000
ENST00000507097	retained_intron	HSPA9	23.95	0.000
ENST00000438290	lincRNA	SOX21-AS1	23.71	0.000
ENST00000552602	lincRNA	CTD-2314B22.3	23.68	0.000
ENST00000428632	retained_intron	TPCN1	23.63	0.000
ENST00000517378	retained_intron	CDH12	23.41	0.000
ENST00000602813	lincRNA	RNU11	23.41	0.000
ENST00000484407	retained_intron	SLC51A	22.92	0.000
ENST00000479512	retained_intron	NPRL2	21.95	0.000
ENST00000563885	retained_intron	CENPT	21.80	0.000
ENST00000583962	antisense	RP11-344E13.3	21.59	0.000
ENST00000576579	retained_intron	SAT2	21.58	0.000
ENST00000495536	lincRNA	CTD-2377D24.4	21.35	0.000
ENST00000514446	antisense	CTC-321K16.1	21.35	0.000
ENST00000486197	retained_intron	GBAP1	21.03	0.000
ENST00000319957	retained_intron	SLC4A8	20.72	0.000
ENST00000468005	retained_intron	IGF2BP3	10.02	0.000

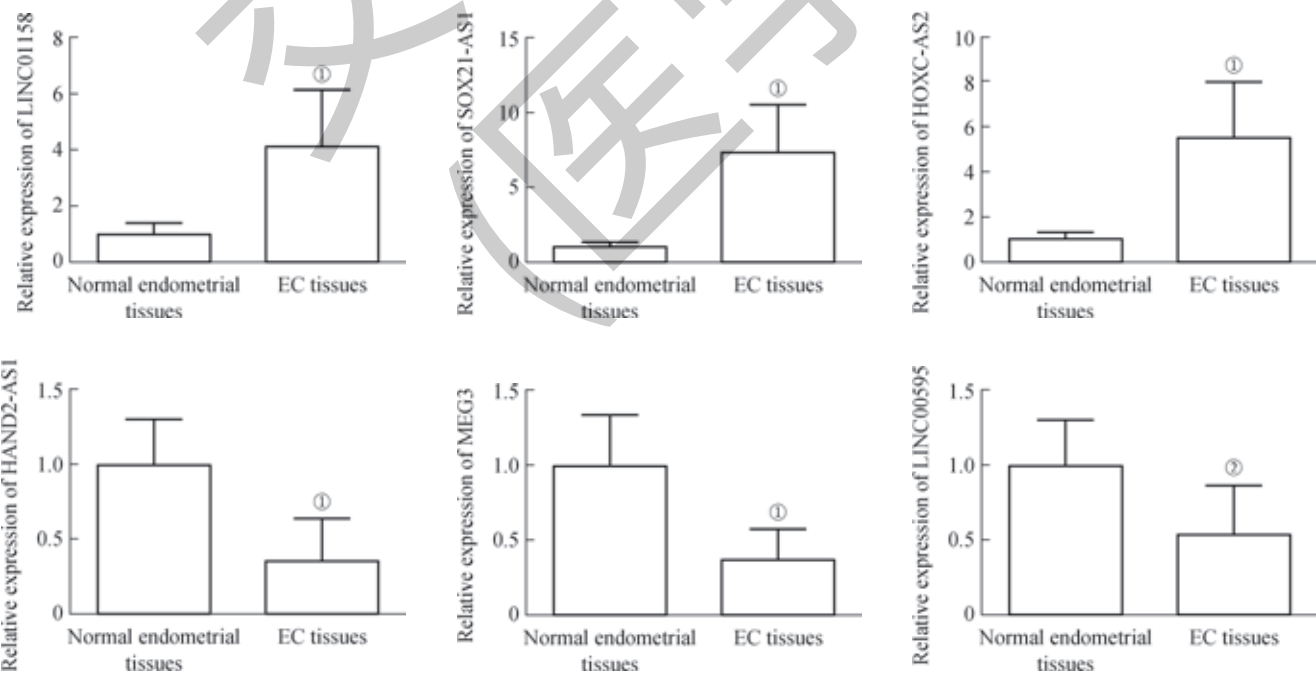
Note: lincRNA—long intergenic noncoding RNA.

表 3 表达下调最显著的前 20 个 lncRNAs
Tab 3 Top 20 of the most significant down-regulated lncRNAs

Transcriptional ID	lncRNA type	lncRNA	log ₂ FC	P value
ENST00000507571	antisense	HAND2-AS1	-24.90	0.000
ENST00000415422	lincRNA	AC009110.1	-11.31	0.000
ENST00000482609	antisense	RP11-129B22.1	-10.16	0.007
ENST00000511928	lincRNA	AC141928.1	-9.51	0.017
ENST00000510351	antisense	RP11-752D24.2	-7.58	0.016
ENST00000525032	retained_intron	GRIA4	-7.24	0.035
ENST00000569877	lincRNA	RP11-491F9.8	-7.11	0.001
ENST00000502457	antisense	FGF10-AS1	-7.06	0.000
ENST00000554694	lincRNA	DIO3OS	-6.93	0.019
ENST00000554732	lincRNA	LINC00639	-6.92	0.046
ENST00000608654	lincRNA	LINC00877	-6.92	0.000
ENST00000567545	sense_overlapping	RP11-120K18.2	-6.86	0.000
ENST00000579312	retained_intron	DNAI2	-6.81	0.009
ENST00000591212	lincRNA	AC011518.1	-6.67	0.006
ENST00000539362	lincRNA	RP11-337L12.1	-6.59	0.001
ENST00000461034	lincRNA	LINC00595	-6.51	0.043
ENST00000563863	lincRNA	RP11-161M6.2	-6.51	0.010
ENST00000568541	lincRNA	RP11-580I1.1	-6.48	0.001
ENST00000435542	lincRNA	RP11-328D5.1	-6.39	0.004
ENST00000560586	lincRNA	RP11-522B15.7	-6.35	0.002

2.2 qPCR 验证

为了验证上述测序结果，本研究随机筛选了 6 个 lncRNAs，包括 3 个上调表达 lncRNAs (LINC01158、SOX21-AS1、HOXC-AS2) 和 3 个下调表达 lncRNAs (HAND2-AS1、MEG3、LINC00595)，于 47 例 EC 组织标本和 19 例正常内膜组织标本中进行 qPCR 验证。结果 (图 2) 显示，这些 lncRNAs 的表达情况和本研究的测序结果相一致，从而证实上述测序结果较为可靠。



Note: ① $P=0.000$, ② $P=0.003$, compared with the normal endometrial tissues.
图 2 qPCR 检测 EC 组织标本和正常内膜组织标本中 6 个 lncRNAs 的表达差异
Fig 2 Expression differences of 6 lncRNAs in EC tissues and normal endometrial tissues by qPCR

2.3 差异表达 lncRNAs 在 2 组测序数据中的交集分析

为进一步挖掘参与 EC 的发生与发展的重要 lncRNAs, 本研究结合癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中 EC 转录组测序数据, 就差异表达 lncRNAs 在本研究转录组测序与 TCGA 数据库中的表达差异进行比较分析, 结果显示共有 33 个 lncRNAs 在上述 2 组测序数据中均表达上调, 包括 TFAP2A-AS1、SOX21-AS1、SIX3-AS1、RHPN1-AS1、OSTM1-AS1、NAALADL2-AS2、MNX1-AS1、MIR210HG、MIR205HG、LINC01158、LINC01143、LINC01093、LINC01037、LINC00958、LINC00898、LINC00885、LINC00668、LINC00648、LINC00511、LINC00355、LINC00336、LINC00237、HOXC-AS3、HOXC13-AS、GS1-594A7.3、DLEU7-AS1、CASC9、AFAP1AS1、AC123023.1、AC112721.2、AC106875.1、AC092168.2 及 AC007128.1; 同时, 有 24 个 lncRNAs 在上述 2 组

测序数据中均表达下调, 包括 WT1-AS、PRICKLE2-AS2、NR2F2-AS1、MIR503HG、MIR497HG、MEG3、MEF2C-AS1、MAGI2-AS3、MAGG1-AS1、LINC01140、LINC01016、LINC00994、LINC00629、JAZF1-AS1、HAND2-AS1、GAS6-AS2、DIO3OS、CTD-2270F17.1、CACNA1G-AS1、ADAMTS9-AS2、SOCS2-AS1、ACTA2-AS1、AC009110.1 及 A2M-AS1。

2.4 GO 功能分析和 KEGG 通路分析

为更好地分析差异表达 lncRNAs 涉及的生物学过程、分子功能及细胞成分, 本研究对差异表达 lncRNAs 进行 GO 功能分析, 结果 (图 3) 显示其主要与细胞黏附、免疫反应、炎症反应及细胞增殖等相关。同时, 采用 KEGG 通路分析对差异表达 lncRNAs 进行研究, 结果 (图 4) 显示其主要富集在 PI3K-Akt 信号通路、细胞黏附分子、细胞因子受体等相关通路。

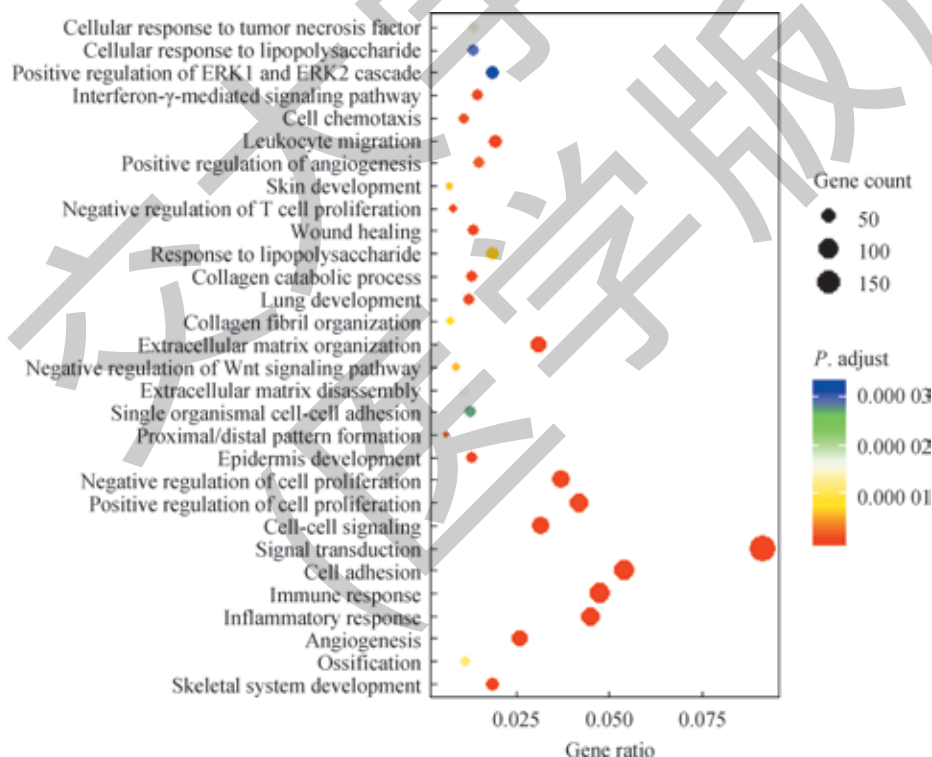
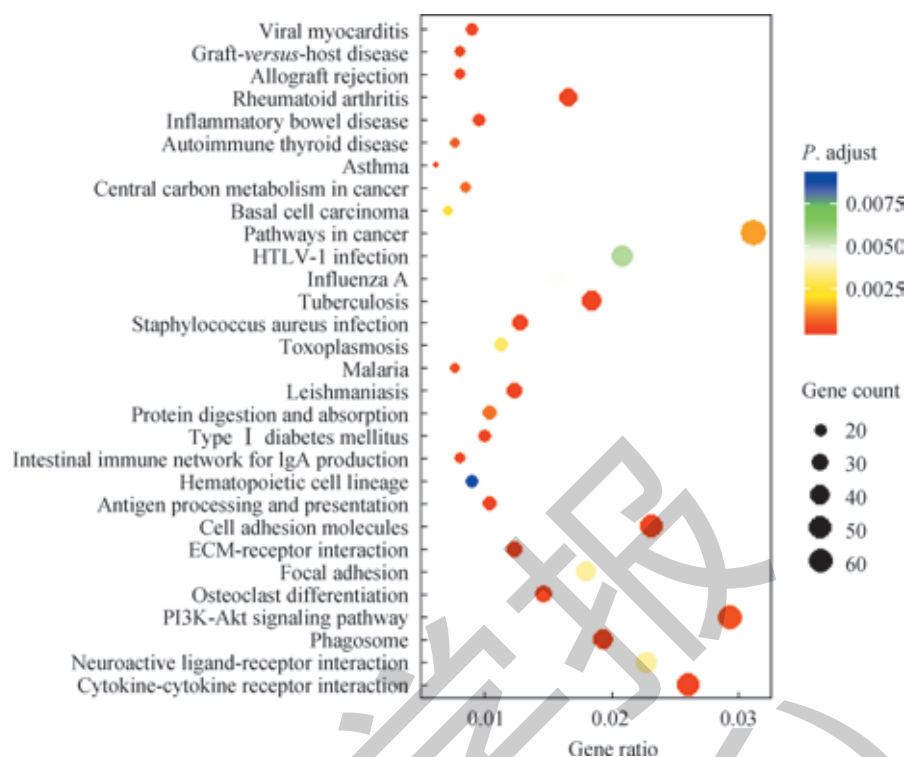


图 3 差异表达 lncRNAs 的 GO 功能分析

Fig 3 GO function analysis of differentially expressed lncRNAs



Note: ECM—extra-cellular matrix.

图4 差异表达 lncRNAs 的 KEGG 通路分析

Fig 4 KEGG pathway analysis of differentially expressed lncRNAs

3 讨论

既往研究^[2]认为, lncRNAs 是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物, 是基因组转录的“噪音”, 不具有生物学功能。然而, 近年来的大量研究^[6]表明, lncRNAs 参与了 DNA 甲基化、染色质重塑、组蛋白修饰、细胞周期调控、mRNA 降解和翻译调控等多种生物学过程; 且部分 lncRNAs 还在肿瘤的发生与发展中发挥了重要作用^[7]。

目前, 鲜少有关于 EC 的 lncRNAs 的表达谱的相关分析。Chen 等^[8]对 6 例早期低级别 I 型 EC 组织及癌旁组织的 lncRNAs 表达谱进行测序分析, 研究 lncRNAs 的微肽翻译潜能, 结果发现部分 lncRNAs 具有微肽翻译潜力, 其可能通过自身翻译产物发挥调控功能; 该研究结合既往卵巢癌及宫颈癌 lncRNAs 测序结果, 对妇科生殖系统三大肿瘤的差异表达 lncRNAs 进行 meta 分析, 结果显示部分 lncRNAs 在 2 种以上肿瘤中均存在差异表达, 如在 EC 中有 4 个特异表达的 lncRNAs, 包括上调表达的 LINC00645、LINC01480 以及下调表达的 LINC00702、LINC00891, 其中 LINC00645 在本研究的测序结果中显示上调表达近 5 倍。Li 等^[9]研究发现 LINC00645 在脑胶质瘤中表达上调, 且与患者的生存率及预后相关; 继而提示, LINC00645 也可能在 EC 的发生及发展中扮演了重要

角色。

本研究利用转录组测序技术分析了 21 例 EC 组织标本及 5 例正常内膜组织标本的 lncRNAs 的差异表达谱。结果发现, 共筛选出上调表达 lncRNAs 2 046 个、下调表达 lncRNAs 1 014 个, 即在 EC 中存在一系列异常表达的 lncRNAs, 继而表明 lncRNAs 在 EC 的发病机制中可能具有潜在作用。同时, 有部分 lncRNAs 在 EC 中的作用已被报道, 如 H19、MEG3 等^[5, 8]。另外, 本研究的测序结果中还发现了大量新的差异表达 lncRNAs, 且大部分的 lncRNAs 功能尚不清楚。

随后, 本研究采用 GO 功能分析和 KEGG 通路分析对测序数据进行初步分析。GO 功能分析结果显示, 差异表达 lncRNAs 主要涉及的生物学过程包括细胞黏附、免疫反应、炎症反应及细胞增殖等; 继而提示, 免疫及炎症反应可能在调节 EC 生长过程中发挥了重要作用。同时, KEGG 通路分析结果显示, 差异表达 lncRNAs 主要与 PI3K-Akt 信号通路、肿瘤相关信号通路、细胞黏附分子、细胞因子受体等信号通路, 这些所涉及的生物学过程与信号通路均与肿瘤特性相关。

本研究结合 TCGA 数据库中 EC 转录组测序数据进行分析, 结果发现共有 57 个 lncRNAs 同时在 TCGA 数据库及本研究测序结果中表达上调或下调, 提示这些

lncRNAs 可能参与 EC 的发生; 其中, 有少数 lncRNAs 在 EC 的相关研究中已被报道^[5,8], 但其是否可作为 EC 的特异性 lncRNAs 以及诊断、治疗的靶标, 尚需体内外实验等进一步验证。2018 年 Yang 等^[10] 研究发现, HAND2-AS1 在子宫内膜样癌中的表达显著下调, 且与该疾病的组织分级、转移及复发相关; 且在体外模型中, 过表达 HAND2-AS1 能明显抑制 EC 细胞的迁移及侵袭。在本研究中, qPCR 验证结果提示 SOX21-AS1 在 EC 中表达明显上调。既往研究^[11-13] 显示, SOX21-AS1 在肝癌、结直肠癌、肺癌及宫颈癌等多种恶性肿瘤中表达上调; 且在宫颈癌中 SOX21-AS1 甲基化水平有明显降低, 但其表达水平则明显升高, 就临床样本分析发现其与国际妇产科联

盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 分期、淋巴结转移及宫颈浸润深度均呈正相关。另外, WT1-AS、HOXC-AS3、AFAP1-AS1、HAND2-AS1 等多个 lncRNAs 在宫颈癌、肝癌、乳腺癌、胃癌等肿瘤中均有相关研究报道^[14-18]。目前, 上述 lncRNAs 在 EC 中的作用尚未见报道, 有待后续进一步探究。

综上, 本研究通过对 EC 组织和正常内膜组织的转录组进行测序分析其 lncRNAs 差异表达谱, 结果显示 2 个组织样本中 lncRNAs 的表达存在显著差异; 进一步的功能分析提示, 部分 lncRNAs 可能参与 EC 的发生及发展过程。由于 lncRNAs 具有较高的组织特异性, 深入分析这些 lncRNAs 或将为 EC 的研究及靶向治疗提供新思路。

参·考·文·献

- [1] Morice P, Leary A, Creutzberg C, et al. Endometrial cancer[J]. Lancet, 2016, 387(10023): 1094-1108.
- [2] Flynn RA, Chang HY. Long noncoding RNAs in cell-fate programming and reprogramming[J]. Cell Stem Cell, 2014, 14(6): 752-761.
- [3] Arun G, Diermeier SD, Spector DL. Therapeutic targeting of long non-coding RNAs in cancer[J]. Trends Mol Med, 2018, 24(3): 257-277.
- [4] He XY, Bao W, Li XC, et al. The long non-coding RNA HOTAIR is upregulated in endometrial carcinoma and correlates with poor prognosis[J]. Int J Mol Med, 2014, 33(2): 325-332.
- [5] Guo QY, Qian ZD, Yan DD, et al. LncRNA-MEG3 inhibits cell proliferation of endometrial carcinoma by repressing Notch signaling[J]. Biomedicine Pharmacother, 2016, 82: 589-594.
- [6] Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. Annu Rev Biochem, 2012, 81: 145-166.
- [7] Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J]. Cancer Cell, 2016, 29(4): 452-463.
- [8] Chen BJ, Byrne FL, Takenaka K, et al. Transcriptome landscape of long intergenic non-coding RNAs in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2017, 147(3): 654-662.
- [9] Li CL, Zheng HS, Hou WL, et al. Long non-coding RNA linc00645 promotes TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition by regulating miR-205-3p-ZEB1 axis in glioma[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(10): 717.
- [10] Yang XY, Wang CC, Lee WY, et al. Long non-coding RNA HAND2-AS1 inhibits invasion and metastasis in endometrioid endometrial carcinoma through inactivating neuromedin U[J]. Cancer Lett, 2018, 413: 23-34.
- [11] Wang RJ, Li Y, Du PP, et al. Hypomethylation of the lncRNA SOX21-AS1 has clinical prognostic value in cervical cancer[J]. Life Sci, 2019, 233: 116708.
- [12] Wei AW, Li LF. Long non-coding RNA SOX21-AS1 sponges miR-145 to promote the tumorigenesis of colorectal cancer by targeting MYO6[J]. Biomedicine Pharmacother, 2017, 96: 953-959.
- [13] Lu XY, Huang CJ, He XZ, et al. A novel long non-coding RNA, SOX21-AS1, indicates a poor prognosis and promotes lung adenocarcinoma proliferation[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(5): 1857-1869.
- [14] Zhang XY, Zhao XL, Li Y, et al. Long noncoding RNA SOX21-AS1 promotes cervical cancer progression by competitively sponging miR-7/VDAC1[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 17494-17504.
- [15] Zhang FY, Li JF, Xiao HZ, et al. AFAP1-AS1: a novel oncogenic long non-coding RNA in human cancers[J]. Cell Prolif, 2018, 51(1). DOI: 10.1111/cpr.12397.
- [16] Li XW, Wang Q, Rui YQ, et al. HOXC13-AS promotes breast cancer cell growth through regulating miR-497-5p/PTEN axis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 22343-22351.
- [17] Zhang YX, Na RH, Wang XL. LncRNA WT1-AS up-regulates p53 to inhibit the proliferation of cervical squamous carcinoma cells[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1052.
- [18] Yang Y, Chen L, Gu J, et al. Recurrently deregulated lncRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14421.

[收稿日期] 2019-12-09

[本文编辑] 邢宇洋

