

lncRNA SNHG3 在肿瘤中的研究进展*

姚恽聪¹ 吴登龙^{2△}

[摘要] 长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 是一类转录本长度 > 200 nt 的不编码蛋白质的 RNA 分子。近年来研究发现长链非编码 RNA 在诸多肿瘤的发生发展过程中发挥重要作用。lncRNA SNHG3 是一种近年被广泛探究的典型 lncRNA。研究不断深入, lncRNASNHG3 被发现可能与人体各系统中肿瘤的发生发展有关, 如消化系统、呼吸系统、神经系统、生殖系统、泌尿系统等, 且机制各异, 可能为多种肿瘤的治疗提供新的潜在治疗靶点, 有着广泛的研究前景。本文结合国内外最新报道, 就 lncRNA SNHG3 影响多种肿瘤发生发展的最新研究进展进行简要综述。

[关键词] SNHG3; lncRNA; 肿瘤; 研究进展

DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2021.03.017

[中图分类号] R73 **[文献标志码]** A

Research progress of lncRNA SNHG3 in tumors

YAO Yicong¹ WU Denglong²

(¹Tongji University, Shanghai, 200092, China; ²Department of Urology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University)

Corresponding author: WU Denglong, E-mail: wudenglong@163.com

Abstract Long non-coding RNA (lncRNA) is a class of RNA molecules that do not encode proteins with transcripts longer than 200 nt. Recent studies have found that lncRNAs play an important role in the occurrence and development of many tumors. lncRNA SNHG3 is a typical lncRNA that has been widely explored in recent years. With the deepening of research, lncRNA SNHG3 has been found to be related to the occurrence and development of tumors in various human systems, such as the digestive system, respiratory system, nervous system, reproductive system and urinary system. Treatment offers new potential therapeutic targets and has extensive research prospects. Based on the latest reports at home and abroad, this article briefly reviews the latest research progress on the influence of SNHG3 on the development of multiple tumors.

Key words SNHG3; lncRNA; tumor; research progress

根据统计数据,我国近年每年新发肿瘤患者超过 400 万,死亡病例超过 200 万,肿瘤正成为威胁人类健康的重要问题^[1-2];美国癌症协会近 3 年的数据也显示,恶性肿瘤是仅次于心血管疾病的第二大死亡原因^[3]。恶性肿瘤已经成为世界范围内的主要公共卫生问题,严重威胁着人类的生命健康。

随着人类全基因组测序工程的完成,研究发现具有编码蛋白功能的 RNA 仅占基因总量的 2%,其余 98% 是不编码蛋白质的非编码 RNA,其中长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 是非编码 RNA 的重要成员之一^[4]。lncRNA 是一类长度 > 200 nt 的非编码 RNA,其本身不具备编码蛋白质的功能。越来越多的研究证明, lncRNA 可以在转录或转录后水平影响各类基因的表达,从而参与到多种重要的分子通路,进而影响肿瘤的发

生、发展、迁移、侵袭以及耐药等多种生物学过程^[5-6]。小核仁核糖核酸宿主基因 3(SNHG3) 是一种新发现的典型的 lncRNA(Gene ID: 8420), 也被称为 U17HG、RNU17C、RNU17D、U17HG-A、U17HG-AB、NCRNA00014 等。位于 1p35.3 染色体上,有 4 种外显子。在骨髓、阑尾等 26 种组织中普遍表达。该基因近期被发现可能与包括肝细胞癌^[7]、结直肠癌^[8]、骨肉瘤^[9]、肺腺癌^[10]、卵巢癌^[11] 等多种肿瘤的发生发展有关。lncRNA SNHG3 对肿瘤发生发展的潜在影响正被广泛地研究。本综述旨在总结 lncRNA SNHG3 影响多种肿瘤发生发展的研究进展,并展望该基因在更多肿瘤领域的研究前景。

1 lncRNA SNHG3 与消化系统肿瘤

1.1 肝细胞癌(HCC)

HCC 每年新增病例约 60 万例,是全世界最常见的恶性肿瘤之一,也是癌症相关死亡的重要原因^[12]。大多数患者诊断为晚期,没有手术切除的机会;因此, HCC 的死亡率很高^[13]。尽管包括全身化疗、经导管动脉化疗栓塞和射频消融在内的治疗策略发展迅速,但晚期 HCC 病患者的预后仍不

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81672526,81802560);上海市卫健委临床研究专项计划(No:20184Y0263,20184Y0105)

¹ 同济大学(上海,200092)

² 同济大学附属同济医院泌尿外科

△ 审校者

通信作者:吴登龙, E-mail: wudenglong@163.com

令人满意^[14]。

许多研究已经证实 lncRNA 在 HCC 的发病机制中起重要作用^[15-16]。另外,有研究证明,与相应的邻近非癌组织相比,HCC 组织中 lncRNA SNHG3 的表达显著增加,并且与 HCC 患者的 TNM 期相关。据报道,SNHG 家族中的多种 lncRNA,如 lncRNA SNHG1 和 lncRNA SNHG5,可以海绵化 miRNA 来调节它们在不同癌症中的表达,从而参与肿瘤生长^[17-18]。此外,miR-326 已被证明能抑制包括 HCC^[19-24]。有研究证实,miRNA 中 miR-326 在 HCC 组织中的表达水平较低,而 miR-326 的表达与 lncRNA SNHG3 在 HCC 组织中的表达趋势相反。

lncRNA SNHG3 含有 miR-326 结合序列,双荧光素酶报告分析表明 miR-326 和 lncRNA SNHG3 之间的相互作用。此外,lncRNA SNHG3 的过表达显著增强了肝癌细胞的增殖、迁移和转化过程,但降低了肝癌细胞的凋亡率。相比之下,lncRNA SNHG3 的敲除显著降低了肝细胞的增殖、迁移和转化,促进了肝细胞的凋亡。重要的是,这些效应分别被 miR-326 类似物或抗 miR-326 逆转,表明 lncRNA SNHG3 可以通过调节 HCC 的 miR-326 发挥致癌作用。

研究表明,SMAD3 是一种高度活跃且无处不在的转录因子,负责刺激各种靶基因的转录,从而参与恶性肿瘤的特征性表现,其中包括 HCC^[25]。事实上,SMAD3 的高水平被证实与 HCC 的不良预后有关^[26]。有研究证实 miR-326 可以降低 SMAD3 的表达,而抑制 miR-326 可以增加 SMAD3 的表达。此外,lncRNA SNHG3 的过表达增加了 SMAD3 基因的水平,这可以被 miR-326 类似物逆转。相反,lncRNA SNHG3 敲除降低了 SMAD3 mRNA 的水平,这被抗 miR-326 逆转。这些结果表明 lncRNA SNHG3 通过与 miR-326 相互作用调节 SMAD3 的表达。另外,研究发现,ZB1 作为锌指蛋白家族的成员,被鉴定为癌症转移的必要介质,包括 HCC^[27]。此外,ZB1 发挥致癌功能,包括促进肿瘤细胞的存活、增殖、迁移、侵袭和 EMT 表型,并防止肿瘤细胞凋亡^[28]。SMAD3 可以直接结合 ZB1 诱导其表达^[29]。有研究结果证实 lncRNA SNHG3 的过表达显著增加了 ZB1 的表达,而 lncRNA SNHG3 沉默降低了 ZB1 的表达。沉默 ZB1 抑制了 lncRNA SNHG3 过表达对 HepG2 细胞增殖和 EMT 过程的影响。更重要的是,SMAD3 和 ZB1 在 HCC 组织中的表达水平明显高于邻近的非癌组织。

综上所述,lncRNA SNHG3 可能通过激活 SMAD3/ZB1 信号通路来促进肝癌进程。

1.2 结直肠癌

有研究结果显示 lncRNA SNHG3 在结直肠癌组织中显著上调,其高表达与结直肠癌患者的总体生存不良密切相关。功能研究表明,lncRNA SNHG3 对细胞增殖能力有明显的促进作用。从机制上讲,lncRNA SNHG3 作为 ceRNA 与 miR-182-5p 结合,减少 miR-182-5p 与 c-Myc 的结合,从而促进 c-Myc 的增加。最近,Tay 等^[30]提出了一种新的调控机制,在该机制中,大多数 RNA 转录本都含有 miRNA 结合位点,能够作为 ceRNA 通过竞争与共享的 miRNA 结合来沟通和调节彼此的表达水平。有必要系统地研究 lncRNA 是否具有 ceRNA 功能,原因如下:①大量的人类 RNA 转录本是 lncRNA;②lncRNA 的表达和功能更具疾病特异性、阶段特异性和组织特异性;③越来越多的 lncRNA 被发现位于细胞质中,参与转录后基因调控。此外,越来越多的证据表明,一种新的转录后调控模式已经出现,在该模式中,lncRNA 转录本控制 miRNA 的可获得性。

在此基础上,有研究提出了包括 lncRNA SNHG3、miR-182-5p 和 c-Myc 在内的 ceRNA 在结直肠癌中的调控模型^[8]。该研究证明了 lncRNA SNHG3 与 c-Myc 共享 miR-182-5p 反应元件,在 mRNA 和蛋白水平上调节 c-Myc 的表达。c-Myc 是一种碱性-螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链蛋白,调控着丰富的基因,参与细胞周期、蛋白质合成、细胞迁移和黏附、炎症和 DNA 损伤^[31-33]。GSEA 分析表明 lncRNA SNHG3 的高表达与 c-Myc 基因信号显著相关。异位表达 lncRNA SNHG3 可增加 c-Myc 及其靶点 CCNB1、CCND2、CDK4 和 E2F1 的表达,而下调 lncRNA SNHG3 对 c-Myc 的影响则相反。有研究发现 lncRNA SNHG3 与 c-Myc、CCNB1、CCND2、CDK4 和 E2F1 呈正相关。双荧光素酶分析证实 miR-182-5p 同时与 lncRNA SNHG3 和 c-Myc 结合,lncRNA SNHG3 过表达使 miR-182-5p 与 c-Myc 的相互作用减弱。这些结果表明 lncRNA SNHG3 和 c-Myc 与 miR-182-5p 具有相同的 miRNA 反应元件,并以 ceRNA 方式促进肿瘤进展。

综上所述,lncRNA SNHG3 的高表达预示着结直肠癌患者预后不良。lncRNA SNHG3 作为 ceRNA,通过海绵化 miR-182-5p 上调 c-Myc。因此,lncRNA SNHG3 可能成为判断结直肠癌预后的新途径或治疗靶点。

1.3 胃癌

近期,有研究证明了 lncRNA SNHG3 在胃癌中的潜在作用,并在体外和体内证实了 lncRNA SNHG3 在胃癌中的异常过表达^[34]。临床数据提示 lncRNA SNHG3 高表达与肿瘤转移之间存在未

知的联系。无论是总体生存期还是无转移生存期,低表达组患者的预后均优于高表达组,这清楚地表明了该 lncRNA 的潜在预后价值。进一步的实验证明,由 shRNA 敲除产生的 lncRNA SNHG3 缺乏显著抑制宿主细胞的活性和细胞增殖。相反,SNHG3 转录本的异位导入极大地促进了细胞活力和细胞增殖,这突显了 lncRNA SNHG3 在胃癌中的致癌特性。最重要的是,这种亲肿瘤表型在异种小鼠模型中得到了进一步的证实。

另外,有数据揭示了 MED18 下游 lncRNA SNHG3 信号的重要性。MED18 被公认为是介体复合物和 DNA 结合因子共激活因子的组成部分,可通过 RNA 聚合酶 II 激活转录,而 MED18 的功能相关性在于过氧化物酶体增殖物激活的受体 α (PPAR α) 对脂质代谢的代谢和调节。并有研究揭示了 lncRNA SNHG3 和 EZH2 对 MED18 表达的新型表观遗传调控。有研究还发现了 EZH2 对 lncRNA SNHG3 在胃癌中的关键致癌作用。EZH2 作为 PcG 家族的重要成员,通过与一系列 lncRNA 的络合作用,在一些人类癌症中起调控作用。首次发现 lncRNA-ANCR 通过与 EZH2 相互作用进而影响 p21 和 p27 的表达来调节骨肉瘤细胞的生长^[35]。lncRNA-TUG1/EZH2 轴通过海绵化 miR-382 促进胰腺癌内皮细胞表型、细胞增殖和迁移^[36]。有证据表明 HBx 上调的 lncRNA UCA1 通过招募 EZH2 和抑制 p27Kip1/Cdk2 信号促进细胞生长和肿瘤发生^[37]。EZH2 通过抑制 E-cadherin 促进细胞侵袭和迁移,但不影响细胞增殖,部分是通过与胰腺癌中的 Malat-1 相关^[38]。LOC554202 被证明通过招募 EZH2 来表观调控 miR-31 的表达,从而调节脊索瘤细胞的侵袭和生长。大量数据表明,在转录调控中,大分子 lncRNA 在协调多个因子的复杂组装中起着支架作用。根据这一观点,有实验证明了 lncRNA SNHG3 与 MED18 启动子上的 EZH2 结合,从而抑制了 MED18 的转录和表达。lncRNA SNHG3/EZH2-MED18 通路已被证明在胃癌的发展中起重要作用。

综上所述,lncRNA SNHG3 被揭示通过 SNHG3/EZH2-MED18 信号通路在胃癌中的致癌特性,这可能对诊断和治疗开发具有非常重要的价值。

2 lncRNA SNHG3 与运动系统肿瘤

据报道,一些 lncRNA 参与了骨肉瘤的进展。lncRNA 的异常表达也与疾病的进展和预后密切相关。lncRNA SNHG3 已被证实在骨肉瘤患者中的表达高于对照组。此外,与低水平表达 lncRNA SNHG3 的骨肉瘤患者相比,高水平表达 lncRNA SNHG3 的骨肉瘤患者生存期更短。lncRNA

SNHG3 过表达可明显加快骨肉瘤细胞的侵袭和迁移速度。功能分析表明 lncRNA SNHG3 能够通过吸收 miRNA-151a-3p 来调节 RAB22 miRNA-151a-3p,从而介导骨肉瘤的进展。

ceRNA 假说在调节恶性肿瘤中至关重要。从理论上讲,包含 miRNA 结合位点的 RNA 都可以与 miRNA 结合,然后以 ceRNA 模式发挥功能^[39-40]。ceRNA 调控模式下的 lncRNA/miRNA/mRNA 网络是 miRNA 功能的补充。有研究证明 HOTAIR 作为 ceRNA 通过吸收 miRNA-331-3p 来调节 HER2,从而影响胃癌的增殖^[41]。研究发现 lncRNA SNHG3 在 OS 中的生物学功能取决于对 miRNA-151a-3p 的吸收。生物信息学预测发现 RAB22 A 是 miRNA-151a-3p 的潜在靶基因。RAB22A 表达受到 lncRNA SNHG3 的正调控,但受 miRNA-151a-3p 的负调控。

RAS 癌基因家族的一员 RAB22A 在某些肿瘤中被扩增或过表达。对基因表达整合和 DNA 拷贝数据的分析表明,RAB22 A 作为高扩增水平的癌基因起作用^[42]。例如 RAB22 A 在肝细胞癌中被上调^[43]。另外,RAB22 A 与一级和二级内体以及自噬体共定位有关^[44]。据报道,肿瘤细胞中 RAB22 A 的过度活化可通过与 EEA1 相互作用或控制子宫内膜运输来影响肿瘤的发展^[42]。RAB22 A 被发现在 OS 组织和细胞中高表达,且 RAB22 A 的过表达促进 OS 细胞的侵袭和迁移速率。更重要的是,RAB22A 的过表达逆转了由于 miRNA-151a-3p 敲低引起的入侵和迁移,进一步证明了 RAB22 A 是 lncRNA SNHG3 和 miRNA-151a-3p 的重要靶基因。

综上所述,lncRNA SNHG3 被证实是在骨肉瘤中高表达,并通过吸收 miRNA-151a-3p 上调 RAB22A 的表达,促进骨肉瘤细胞的侵袭和迁移能力。因此,lncRNA SNHG3 是骨肉瘤预后不良的独立危险因素。

3 lncRNA SNHG3 与呼吸系统肿瘤

lncRNA 在包括肺腺癌在内的多种肿瘤的病理生理过程中起着重要的调节作用。有研究证实 lncRNA SNHG3 在肺腺癌中表达上调^[10]。GO 和 KEGG 通路分析表明,lncRNA SNHG3 可能在调节信号转导、细胞黏附、蛋白质氨基酸磷酸化发育和凋亡等方面发挥关键作用。构建了 lncRNA SNHG3 介导的竞争性内源 RNA 网络。过表达 lncRNA SNHG3 可促进肺腺癌细胞增殖,促进细胞周期,抑制细胞凋亡。

据报道,lncRNA 在调节多种肿瘤的病理生理过程中发挥重要作用。越来越多的报道显示,许多 lncRNA,包括 RMRP、PVT1、HOTAIR、HIT 和 TUG1 在肺癌中表现出与疾病相关的失调^[45-49]。

此外,lncRNA SNHG3的上调被发现与吸烟状况、EGFR突变、TP53突变和TTN突变显著相关。在肺癌、非小细胞肺癌、女性肺癌和男性肺癌中,lncRNA SNHG3高表达组的总体生存时间低于lncRNA SNHG3低表达组。

在肺癌中,只有一小部分的lncRNA,如H19、HOTAIR、MALAT1、ANRIL和Gas5已被鉴定为与肿瘤相关,特别是在肺癌中。例如lncRNA Gas5-AS1在NSCLC细胞中显著下调,并抑制NSCLC细胞的迁移和侵袭。然而,更多与肺腺癌相关的新的lncRNA仍需进一步研究。lncRNA SNHG3负相关基因主要参与调控信号转导、细胞黏附、转录和凋亡。另外,有研究检测了lncRNA SNHG3在A549和H1299细胞中的细胞定位。RNA分级分析表明,lncRNA SNHG3既存在于细胞核中,也存在于细胞质中。在肺腺癌细胞中过表达lncRNA SNHG3可发现lncRNA SNHG3的表达增强可以显著促进肺腺癌细胞的增殖,促进细胞周期,抑制细胞凋亡。因此,这些结果提示lncRNA SNHG3在肺腺癌中起癌基因的作用。

综上所述,lncRNA SNHG3在肺腺癌中的表达上调,其过表达促进了肿瘤细胞的增殖。因此,lncRNA SNHG3可能成为肺腺癌新的治疗靶点。

4 lncRNA SNHG3与神经系统肿瘤

有研究通过lncRNA SNHG3在胶质瘤组织和细胞中的表达水平,探讨lncRNA SNHG3表达对胶质瘤患者预后的影响^[50]。通过功能分析确定lncRNA SNHG3对胶质瘤细胞增殖、细胞周期和凋亡等生物学行为的影响。结果表明,lncRNA SNHG3在胶质瘤组织和细胞系中的表达明显高于正常胶质瘤组织和细胞系。此外,实验证明lncRNA SNHG3基因的敲除抑制了细胞的增殖,导致了细胞周期阻滞,并诱导了细胞凋亡。

机制分析表明,lncRNA SNHG3通过将EZH2招募到KLF2和p21启动子,在表观遗传学上抑制了KLF2和p21,从而促进了胶质瘤的恶性进展。在Cys2/His2锌指结构域的作用下,KLF家族转录因子可以作为细胞类型和启动子依赖的抑制子或激活子,参与细胞的分化和增殖^[51-52]。一些KLF家族成员可以充当肿瘤抑制因子,这归因于其在增殖和迁移中的抑制作用以及细胞凋亡的诱导^[53-54]。作为KLF家族之一,KLF2在具有肿瘤抑制特征的各种癌症中被下调,包括KRAS介导的细胞增殖抑制^[55]。此外,人们已经认识到EZH2可以减弱KLF2的表达和p21介导的KLF2抑制特性^[56]。

综上所述,lncRNA SNHG3在胶质瘤中可能作为癌基因发挥作用,有可能成为胶质瘤潜在的预后生物标志物和治疗靶点。

5 lncRNA SNHG3与生殖系统肿瘤

越来越多的证据表明,lncRNA在卵巢癌的发生和发展中起着关键作用^[57]。有研究发现lncRNA SNHG3在卵巢癌组织中的表达水平明显高于癌旁正常组织,lncRNA SNHG3表达水平高预示卵巢癌患者预后不良^[58]。此外,功能获得和功能丧失分析表明,lncRNA SNHG3过表达促进了细胞增殖和细胞侵袭。但lncRNA SNHG3基因敲除可抑制细胞增殖和侵袭。lncRNA SNHG3基因敲除后,卵巢癌细胞增殖和侵袭相关蛋白CyclinD1、CDK1、MMP9和MMP3表达明显下调。这些发现表明lncRNA SNHG3可能影响卵巢癌的进展。此外,lncRNA SNHG3敲低增加了糖原合酶激酶3 β (GSK3 β)的水平,并显著降低了 β -catenin的水平,这表明lncRNA SNHG3敲低抑制了GSK3 β / β -catenin信号通路。GSK3 β 和 β -catenin是WNT信号通路的核心蛋白,是高度保守的分子机制,并被证明在包括卵巢癌在内的各种人类恶性肿瘤中发挥关键作用^[59]。有研究提示GOLPH3通过WNT/ β -catenin信号传导途径诱导上皮性卵巢癌的上皮-间质转化^[60]。lncRNA HOTAIR的过表达通过激活人卵巢癌中的WNT/ β -catenin途径而导致化学耐药性^[61]。lncRNA SNHG3过表达增强了卵巢癌细胞中 β -catenin的表达,但降低了糖原合酶激酶3 β (GSK3 β)的表达。研究结果表明,GSK3 β / β -catenin信号可能是lncRNA SNHG3参与卵巢癌的下游机制。

综上所述,lncRNA SNHG3在卵巢癌组织和细胞中的表达更高。其高表达预示卵巢癌更差的预后。此外,增加的lncRNA SNHG3表达增强细胞增殖和侵袭并激活GSK3 β / β -catenin信号通路。这些发现可能为探索卵巢癌的新治疗策略提供重要启示。

6 lncRNA SNHG3与泌尿系统肿瘤

有研究发现lncRNA SNHG3在肾透明细胞癌(ccRCC)中高表达,并证实了lncRNA SNHG3在ccRCC中的上调^[62]。而且,lncRNA SNHG3的表达随着ccRCC分级和分期的增加而显著升高。此外,lncRNA SNHG3高表达提示ccRCC预后较差,生存期较短。GSEA分析表明,lncRNA SNHG3的高表达与肾细胞癌的增殖、DNA复制、凋亡、转移及上皮-间充质转化途径密切相关。功能实验表明,lncRNA SNHG3基因在体内外均能显著抑制肾细胞癌的生长和转移。此外,敲减lncRNA SNHG3还能促进ccRCC凋亡。

lncRNA可以通过不同的机制发挥作用,其中对竞争性内源RNA(ceRNA)假说的研究较多^[63]。有学者提出,所有具有miRNA结合位点的RNA转录本都能与相同的miRNA充分结合,然后在转

录后水平上相互调控彼此的表达,这被称为 ceRNA^[64]。为了阐明 lncRNA SNHG3 在肾细胞癌发生发展过程中可能的分子机制,采用生物信息学方法对 lncRNA SNHG3 的潜在靶基因进行了分析,并仅对 miR-139-5p 进行了预测。已发现 miR-139-5p 在肝细胞癌、结直肠癌、前列腺癌等不同肿瘤中表达下调,并参与多种功能,包括转移、增殖、耐药等。通过荧光素酶活性测定、qPCR 分析和补救实验,发现 lncRNA SNHG3 能与 miR-139-5p 结合,并且 miR-139-5p 的表达与 lncRNA SNHG3 在肾细胞癌中的表达呈负相关。miR-139-5p 在肾细胞癌中的表达也明显降低,且与预后不良密切相关。此外,拓扑异构酶 II α (TOP2A) 是一种位于 17 号染色体上,控制和改变 DNA 拓扑状态的酶。据报道, TOP2A 是几种抗癌药物的靶点^[65],该基因的各种突变与耐药性的产生有关。它还可以促进癌症的增殖和上皮-间质转化^[66]。据报道, TOP2A 的高表达是 ccRCC 患者癌症特异性死亡风险增加的独立标志^[67],并且 TOP2A 也是已报道的 miR-139 的靶基因^[68]。根据 TCGA 和 GSE3757 数据库, TOP2A 在 ccRCC 中高表达,与预后不良相关,并可通过 ROC 曲线分析区分 ccRCC 患者和健康个体。TOP2A 与 SNHG3 表达呈显著正相关, TOP2A 与 miR-139-5p 表达呈负相关。研究结果还表明 TOP2A 与 miR-139-5p 结合,从而介导 SNHG3 在促进肾细胞癌增殖和转移中的作用。此外,大量研究表明, TOP2A 的过度表达是许多肿瘤预后不良的一个因素,根据对 TCGA-KIRC 数据库的分析,无论是 TOP2A 高表达组还是低表达组, lncRNA SNHG3 水平越高,预后越差,这为 ccRCC 中 lncRNA SNHG3、TOP2A 的表达与肿瘤预后不良之间提供了更有说服力的联系。

综上所述, lncRNA SNHG3 在肾癌细胞和组织中表达上调。 lncRNA SNHG3 的高表达与肾细胞癌的进展和临床预后不良有关。 lncRNA SNHG3 可通过 miR-139-5p 依赖的 TOP2A 调控促进肾癌细胞增殖和转移。这些发现表明 lncRNA SNHG3 可能为 ccRCC 提供一个潜在的诊断和治疗靶点。

7 总结与展望

综上所述, lncRNA SNHG3 在肿瘤中的研究已经取得了一定的成果。 SNHG3 作为促癌因子在消化系统、呼吸系统、神经系统、生殖系统、泌尿系统等多种肿瘤组织中异常高表达,与肿瘤大小、临床分期、预后等关系密切,并在肿瘤中通过不同的信号传导通路发挥促癌作用,存在巨大的临床研究价值,有望成为肿瘤诊断、预后、耐药等新的治疗靶点。

参考文献

- [1] Zugazagoitia J, Guedes C, Ponce S, et al. Current Challenges in Cancer Treatment [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(7):1551-1566.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(3):177-193.
- [3] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [4] Chen R, Bouck JB, Weinstock GM, et al. Comparing vertebrate whole-genome shotgun reads to the human genome [J]. *Genome Res*, 2001, 11(11):1807-1816.
- [5] Wang L, Ma L, Xu F, et al. Role of long non-coding RNA in drug resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(7):761-768.
- [6] Tang Q, Hann SS. HOTAIR: An Oncogenic Long Non-Coding RNA in Human Cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(3):893-913.
- [7] Zhang PF, Wang F, Wu J, et al. LncRNA SNHG3 induces EMT and sorafenib resistance by modulating the miR-128/CD151 pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3):2788-2794.
- [8] Huang W, Tian Y, Dong S, et al. The long non-coding RNA SNHG3 functions as a competing endogenous RNA to promote malignant development of colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3):1402-1410.
- [9] Zheng S, Jiang F, Ge D, et al. LncRNA SNHG3/miRNA-151a-3p/RAB22A axis regulates invasion and migration of osteosarcoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112:108695.
- [10] Liu L, Ni J, He X. Upregulation of the Long Noncoding RNA SNHG3 Promotes Lung Adenocarcinoma Proliferation [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018:5736716.
- [11] Liu J, Zhu J, Xu H, et al. Effects of the HN Antigenic Difference between the Vaccine Strain and the Challenge Strain of Newcastle Disease Virus on Virus Shedding and Transmission [J]. *Viruses*, 2017, 9(8):225.
- [12] Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2012, 379(9822):1245-1255.
- [13] Wen X, Yao M, Lu Y, et al. Integration of Prealbumin into Child-Pugh Classification Improves Prognosis Predicting Accuracy in HCC Patients Considering Curative Surgery [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(4):377-384.
- [14] Maluccio M, Covey A. Recent progress in understanding, diagnosing, and treating hepatocellular carcinoma [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(6):394-399.
- [15] Deng L, Yang SB, Xu FF, et al. Long noncoding RNA CCAT1 promotes hepatocellular carcinoma progression by functioning as let-7 sponge [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34:18.

- [16] Sui CJ, Zhou YM, Shen WF, et al. Long noncoding RNA GIHCG promotes hepatocellular carcinoma progression through epigenetically regulating miR-200b/a/429 [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94 (11): 1281-1296.
- [17] Li J, Zhang Z, Xiong L, et al. SNHG1 lncRNA negatively regulates miR-199a-3p to enhance CDK7 expression and promote cell proliferation in prostate cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487 (1):146-152.
- [18] Zhao L, Han T, Li Y, et al. The lncRNA SNHG5/miR-32 axis regulates gastric cancer cell proliferation and migration by targeting KLF4[J]. *FASEB J*, 2017, 31(3):893-903.
- [19] Kim Y, Kim H, Park H, et al. miR-326-histone deacetylase-3 feedback loop regulates the invasion and tumorigenic and angiogenic response to anti-cancer drugs[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(40):28019-28039.
- [20] Li Y, Gao Y, Xu Y, et al. Down-regulation of miR-326 is associated with poor prognosis and promotes growth and metastasis by targeting FSCN1 in gastric cancer[J]. *Growth Factors*, 2015, 33(4):267-274.
- [21] Cao L, Wang J, Wang PQ. MiR-326 is a diagnostic biomarker and regulates cell survival and apoptosis by targeting Bcl-2 in osteosarcoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:828-835.
- [22] Wu X, Cao X, Chen F. WITHDRAWN; LncRNA-HOTAIR Activates Tumor Cell Proliferation and Migration by Suppressing MiR-326 in Cervical Cancer[J]. *Oncol Res*, 2017.
- [23] Zhang P, Kong F, Deng X, et al. MicroRNA-326 suppresses the proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells by targeting ELK1 [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5):2949-2956.
- [24] Yin S, Du W, Wang F, et al. MicroRNA-326 sensitizes human glioblastoma cells to curcumin via the SHH/GLI1 signaling pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(4):260-270.
- [25] Yang YA, Zhang GM, Feigenbaum L, et al. Smad3 reduces susceptibility to hepatocarcinoma by sensitizing hepatocytes to apoptosis through downregulation of Bcl-2[J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(6):445-457.
- [26] Zhang T, Cao C, Wu D, et al. SNHG3 correlates with malignant status and poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2):2379-2385.
- [27] Bai WD, Ye XM, Zhang MY, et al. MiR-200c suppresses TGF- β signaling and counteracts trastuzumab resistance and metastasis by targeting ZNF217 and ZEB1 in breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(6): 1356-1368.
- [28] Lee JY, Park MK, Park JH, et al. Loss of the polycomb protein Me1-18 enhances the epithelial-mesenchymal transition by ZEB1 and ZEB2 expression through the downregulation of miR-205 in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2014, 33(10):1325-1335.
- [29] Cao Y, Liu Y, Ping F, et al. miR-200b/c attenuates lipopolysaccharide-induced early pulmonary fibrosis by targeting ZEB1/2 via p38 MAPK and TGF- β /smad3 signaling pathways[J]. *Lab Invest*, 2018, 98(3):339-359.
- [30] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014, 505(7483):344-352.
- [31] Sipos F, Firneisz G, Múzes G. Therapeutic aspects of c-MYC signaling in inflammatory and cancerous colonic diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (35):7938-7950.
- [32] Feng XH, Liang YY, Liang M, et al. Direct Interaction of c-Myc with Smad2 and Smad3 to Inhibit TGF- β -Mediated Induction of the CDK Inhibitor p15(Ink4B) [J]. *Mol Cell*, 2016, 63(6):1089.
- [33] Pazos E, Garcia-Algar M, Penas C, et al. Surface-Enhanced Raman Scattering Surface Selection Rules for the Proteomic Liquid Biopsy in Real Samples: Efficient Detection of the Oncoprotein c-MYC[J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(43):14206-14209.
- [34] Xuan Y, Wang Y. Long non-coding RNA SNHG3 promotes progression of gastric cancer by regulating neighboring MED18 gene methylation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10):694.
- [35] Lu L, Yu XY, Zhang LL, et al. The Long Non-Coding RNA RHPN1-AS1 Promotes Uveal Melanoma Progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(1):226.
- [36] Zhao L, Sun H, Kong H, et al. The Lncrna-TUG1/EZH2 Axis Promotes Pancreatic Cancer Cell Proliferation, Migration and EMT Phenotype Formation Through Sponging Mir-382[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6):2145-2158.
- [37] Hu JJ, Song W, Zhang SD, et al. HBx-upregulated lncRNA UCA1 promotes cell growth and tumorigenesis by recruiting EZH2 and repressing p27Kip1/CDK2 signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:23521.
- [38] Han T, Jiao F, Hu H, et al. EZH2 promotes cell migration and invasion but not alters cell proliferation by suppressing E-cadherin, partly through association with MALAT-1 in pancreatic cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10):11194-11207.
- [39] Li R, Sun R, Hicks GR, et al. Arabidopsis ribosomal proteins control vacuole trafficking and developmental programs through the regulation of lipid metabolism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(1):E89-E98.
- [40] Karreth FA, Pandolfi PP. ceRNA cross-talk in cancer: when ce-bling rivalries go awry[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(10):1113-1121.
- [41] Liu XH, Sun M, Nie FQ, et al. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric

- cancer[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:92.
- [42] Kauppi M, Simonsen A, Bremnes B, et al. The small GTPase Rab22 interacts with EEA1 and controls endosomal membrane trafficking[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 5):899-911.
- [43] He H, Dai F, Yu L, et al. Identification and characterization of nine novel human small GTPases showing variable expressions in liver cancer tissues[J]. *Gene Expr*, 2002, 10(5-6):231-242.
- [44] Ogier-Denis E, Bauvy C, Cluzeaud F, et al. Glucose persistence on high-mannose oligosaccharides selectively inhibits the macroautophagic sequestration of N-linked glycoproteins[J]. *Biochem J*, 2000, 345 Pt 3: 459-466.
- [45] Huang C, Liu S, Wang H, et al. LncRNA PVT1 overexpression is a poor prognostic biomarker and regulates migration and invasion in small cell lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11):5025-5034.
- [46] Meng Q, Ren MM, Li YG, et al. LncRNA-RMRP Acts as an Oncogene in Lung Cancer[J]. *PloS one*, 2016, 11(12):e0164845.
- [47] Zhou C, Ye L, Jiang C, et al. Long noncoding RNA HOTAIR, a hypoxia-inducible factor-1 α activated driver of malignancy, enhances hypoxic cancer cell proliferation, migration, and invasion in non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(12): 9179-9188.
- [48] Lin PC, Huang HD, Chang CC, et al. Long noncoding RNA TUG1 is downregulated in non-small cell lung cancer and can regulate CELF1 on binding to PRC2[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:583.
- [49] Jia X, Wang ZC, Qiu L, et al. Upregulation of LncRNA-HIT promotes migration and invasion of non-small cell lung cancer cells by association with ZEB1[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(12):3555-3563.
- [50] Fei F, He Y, He S, et al. LncRNA SNHG3 enhances the malignant progress of glioma through silencing KLF2 and p21[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): BSR20180420.
- [51] Black AR, Black JD, Azizkhan-Clifford J. Sp1 and kruppel-like factor family of transcription factors in cell growth regulation and cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2001, 188(2):143-160.
- [52] Kaczynski J, Cook T, Urrutia R. Sp1-and Kruppel-like transcription factors[J]. *Genome Biol*, 2003, 4(2):206.
- [53] Shen P, Sun JB, Xu GQ, et al. KLF9, a transcription factor induced in flutamide-caused cell apoptosis, inhibits AKT activation and suppresses tumor growth of prostate cancer cells[J]. *Prostate*, 2014, 74(9):946-958.
- [54] Hsu LS, Chan CP, Chen CJ, et al. Decreased Kruppel-like factor 4(KLF4) expression may correlate with poor survival in gastric adenocarcinoma[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(4):632.
- [55] Wu J, Lingrel JB. KLF2 inhibits Jurkat T leukemia cell growth via upregulation of cyclin-dependent kinase inhibitor p21WAF1/CIP1[J]. *Oncogene*, 2004, 23(49):8088-8096.
- [56] Taniguchi H, Jacinto FV, Villanueva A, et al. Silencing of Kruppel-like factor 2 by the histone methyltransferase EZH2 in human cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 31(15):1988-1994.
- [57] Cheetham SW, Gruhl F, Mattick JS, et al. Long non-coding RNAs and the genetics of cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(12):2419-2425.
- [58] Hong L, Chen WS, Wu D, et al. Upregulation of SNHG3 expression associated with poor prognosis and enhances malignant progression of ovarian cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 22(3):367-374.
- [59] Lu J, Xu Y, Wei X, et al. Emodin Inhibits the Epithelial to Mesenchymal Transition of Epithelial Ovarian Cancer Cells via ILK/GSK-3 β /Slug Signaling Pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:6253280.
- [60] Sun J, Yang X, Zhang R, et al. GOLPH3 induces epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling pathway in epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(4):834-844.
- [61] Li J, Yang S, Su N, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR leads to chemoresistance by activating the Wnt/ β -catenin pathway in human ovarian cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2):2057-2065.
- [62] Zhang C, Qu Y, Xiao HB, et al. LncRNA SNHG3 promotes clear cell renal cell carcinoma proliferation and migration by upregulating TOP2A[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 384(1):111595.
- [63] Qu Y, Xiao HB, Xiao W, et al. Upregulation of MIAT Regulates LOXL2 Expression by Competitively Binding MiR-29c in Clear Cell Renal Cell Carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3):1075-1087.
- [64] 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.
- [65] Delgado JL, Hsieh CM, Chan NL, et al. Topoisomerases as anticancer targets[J]. *Biochem J*, 2018, 475(2):373-398.
- [66] Zhou Q, Abraham AD, Li L, et al. Topoisomerase II α mediates TCF-dependent epithelial-mesenchymal transition in colon cancer[J]. *Oncogene*, 2016, 35(38):4990-4999.
- [67] Parker AS, Eckel-Passow JE, Serie D, et al. Higher expression of topoisomerase II α is an independent marker of increased risk of cancer-specific death in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2014, 66(5):929-935.
- [68] Pei YF, Yin XM, Liu XQ. TOP2A induces malignant character of pancreatic cancer through activating β -catenin signaling pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(1):197-207.