

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.06.005

# 长链非编码 RNA LINC01614 在恶性肿瘤中作用的研究进展

陈宁宁 周宇

**【摘要】** 长链非编码 RNA 在恶性肿瘤组织中差异表达已被大量研究证实。长链非编码 RNA LINC01614 在多种恶性肿瘤组织中均呈高表达，且与肿瘤患者的临床病理指标密切相关，并通过多种机制影响肿瘤的发生与发展，其被认为可能具有作为诊断或判断肿瘤预后生物标志物以及有效治疗靶点的潜力。该文对 LINC01614 在恶性肿瘤中的作用及其机制进行综述。

**【关键词】** 长链非编码 RNA；LINC01614；恶性肿瘤

**Research progress on the role of long non-coding RNA LINC01614 in malignant tumors** Chen Ningning, Zhou Yu. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China  
Corresponding author, Zhou Yu, E-mail: ahdg2005@126.com

**【Abstract】** Differential expression of long non-coding RNA in malignant tumor tissues has been confirmed by a large number of studies. Long non-coding RNA LINC01614 is highly expressed in a variety of malignant tumor tissues, which is closely related to the clinicopathological indicators of tumor patients and affects the occurrence and development of tumors through multiple mechanisms. Therefore, LINC01614 is considered to have the potential as a biomarker for diagnosis or prognosis evaluation and an effective therapeutic target of tumors. This article reviews research progress on the role and mechanism of LINC01614 in malignant tumors.

**【Key words】** Long non-coding RNA; LINC01614; Malignant tumor

长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA，其序列上保守性较低，因为缺少完整的开放阅读框，所以不能编码完整的多肽链，故无编码功能性蛋白的能力<sup>[1]</sup>。尽管 lncRNA 不能编码功能蛋白，但其能通过表观遗传、染色质重塑、转录和翻译水平等多种方式调节基因的表达，因而能广泛的参与机体的各种生命活动，与包括肿瘤在内的多种疾病密切相关<sup>[2,3]</sup>。近年来，一种新的基因间型 lncRNA LINC01614 被发现在多种肿瘤组织中的表达均明显上调，且与肿瘤患者的多种临床病理指标密切相关，参与多种肿瘤的发生、发展。因 LINC01614 显示出较好的肿瘤相关性，故研究 LINC01614 在肿瘤中的表达、作用及其机制或许有助于寻找新的肿瘤标志物或开发有效的肿瘤治疗靶点。因此，本文拟对 LINC01614 在恶性肿瘤中的研究进展进行综述。

## 一、LINC01614 结构与功能

lncRNA LINC01614 因最早在肺癌中发现，故又称肺癌相关 lncRNA4，位于人类染色体 2q35，由 2 个外显子组成。根据 lncRNA 在基因组中的位置，lncRNA 可分为 5 种类型：正义型、反义型、双向型、内含子型及基因间型<sup>[4]</sup>。按 LINC01614 在基因组中的位置分类，LINC01614 被归类为基因间型的 lncRNA，与之毗邻的 lncRNA 有 ENSG000237525 和 ENSG00000288791，而与之相邻的编码基因为纤维连接蛋白 1 (FN1) 和黑素调节素 (MREG) (图 1)。Fagerberg 等 (2014 年) 研究结果显示，LINC01614 在子宫内膜和胎盘等生殖系统组织中的表达量相对较高，而在胃、肠等消化道组织中的表达量较低。目前关于 LINC01614 的研究较少，作为一个基因间型的 lncRNA，LINC01614 是否能调控其毗邻的基因在肿瘤中发挥作用尚未见文献报道。有关 LINC01614 的研究，主要集中在

在 LINC01614 在不同肿瘤中的表达及其作用机制的研究方面,且研究发现 LINC01614 可能作为致癌因子在肿瘤中发挥作用,或许还能作为诊断肿瘤发生与进展的生物标志物<sup>[5]</sup>。

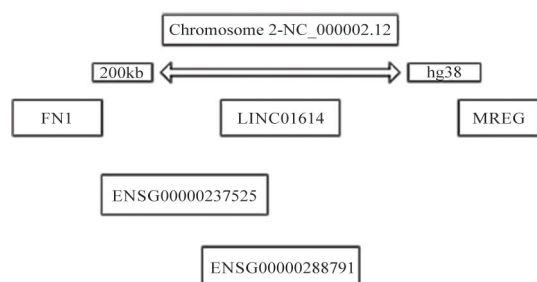


图1 基因间型 lncRNA LINC01614 位置示意图  
(数据来源于 UCSC Genome Browser 数据库)

## 二、LINC01614 与恶性肿瘤的关系

### 1. LINC01614 与胃癌的关系

尽管 LINC01614 最早在肺癌中被发现并命名,但目前却在胃癌中研究的最多。有研究发现, LINC01614 在胃癌组织和细胞中的表达上调,敲低 LINC01614 可抑制胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化,使胃癌细胞停滞于 G<sub>2</sub>/M 期。同时 Kaplan-Meier 曲线显示, LINC01614、LINC01537、OVAAL、LINC01446、CYMP-AS1 和 SCAT8 的高表达水平与患者死亡风险增加相关,表明 LINC01614 与胃癌的发生、发展有关,可能作为判断胃癌预后的生物标志物<sup>[6]</sup>。此外,使用 CRISPR-Cas9 技术敲除 LINC01614 后,胃癌细胞的增殖和迁移能力明显减弱。同时发现与 TCGA 队列中的 LINC01614 低表达病例组相比, LINC01614 高表达病例组具有更差的生存率和增加发生远处转移的概率,进一步说明 LINC01614 的致癌作用及可能具有胃癌预后生物标志物的潜力<sup>[7]</sup>。另一方面 LINC01614 在胃癌的治疗方面也具有重要作用。有研究者通过对 GSE70880 数据集进行加权基因相关性网络分析发现, LINC01614 的高表达与胃癌患者预后不良呈正相关,且在体外实验发现,沉默 LINC01614 能明显抑制胃癌细胞的增殖和迁移,并能促进胃癌细胞对氟尿嘧啶的化学敏感性,说明 LINC01614 与化学治疗药物的耐药性有关<sup>[8]</sup>。铁死亡是最近发现的一种细胞死亡形式,由细胞内脂质活性氧以铁依赖性方式积累诱导的过氧化作用所引起,通过调控细胞的铁死亡,可提高恶性肿瘤细胞对化学、放射治疗的敏感性<sup>[9]</sup>。有研究者通过生物信息学分析发现, LINC01614 与胃癌的预后

和铁死亡相关,其可能通过调控铁死亡来影响胃癌患者对化学、放射治疗的敏感性,且高表达的 LINC01614 预示着胃癌患者总生存期(OS)较短。因此,研究 LINC01614 能筛查出可能从免疫治疗中获益的胃癌患者,并进行个性化的化学治疗药物选择, LINC01614 可能作为胃癌的有效治疗靶点<sup>[10]</sup>。

### 2. LINC01614 与食管癌的关系

LINC01614 在食管癌中也发挥着重要作用。有研究通过基因芯片检测发现 LINC01614 在食管癌组织中明显上调,且通过对食管鳞状细胞癌和头颈部鳞状细胞癌的数据组合分析发现, LINC01614 可能与食管癌的不良预后相关<sup>[11]</sup>。在食管癌 EC109 和 KYSE410 细胞中,敲低 LINC01614 的表达能下调肿瘤迁移相关蛋白 E-钙黏蛋白和锌指电子盒结合同源盒 1 的表达,并抑制食管癌细胞的迁移能力,这说明 LINC01614 可能与肿瘤的转移密切相关。另一个食管癌细胞相关实验发现,敲低 LINC01614 可明显抑制食管癌 EC109 和 TE-1 细胞的增殖和迁移能力并诱导上述细胞凋亡,说明 LINC01614 与食管癌细胞的多种生物学行为有关<sup>[12]</sup>。也有研究通过生物信息分析发现, LINC01614 在食管癌组织中明显上调,且采用基因表达谱数据交互分析 2 (GEPIA2) 数据库选择 20 个 lncRNA 用于 OS 和无病生存期 (DFS) 分析,发现仅有的 LINC01614 表达上调与食管癌患者中的短期无复发生存期相关<sup>[12]</sup>。同时 LINC01614 与食管癌的美国重症监护杂志分期和 T 分期均相关,提示 LINC01614 或许可以作为一种新的 lncRNA 生物标志物,用于食管癌的诊断和预后判断。

### 3. LINC01614 与乳腺癌的关系

LINC01614 在乳腺癌中的研究主要集中在其与乳腺癌患者临床预后方面。有学者发现, LINC01614 在乳腺癌组织中明显上调,高表达的 LINC01614 与乳腺癌患者较高的 TNM 分期、雌激素受体阳性及更短的 OS 密切相关,提示 LINC01614 可能作为一个有效的辅助评估乳腺癌患者术后预后的生物标志物<sup>[5]</sup>。Vishnubalaji 等 (2019 年) 通过生物信息分析研究发现, LINC01614 在乳腺癌组织中明显上调,且其表达受转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 和 FAK 信号通路的调控,尽管 LINC01614 的高表达与乳腺癌患者的肿瘤分期无关,但 LINC01614 高表达的乳腺癌患者表现出更短的 DFS。尽管上述的两个研究在关于 LINC01614

的表达与乳腺癌患者肿瘤分期之间的关系方面存在差异,但LINC01614的高表达均提示出更短的DFS,表明LINC01614的高表达可能作为预测乳腺癌患者较差预后的生物标志物。

#### 4. LINC01614 与肺癌的关系

LINC01614最早在在肺癌组织中被发现存在差异表达,因此有关LINC01614在肺癌中的研究相对比较深入。Liu等(2018年)研究发现,LINC01614在肺癌组织中明显上调,LINC01614可与FOXP1竞争性结合微小RNA(miR)-217,上调FOXP1的表达,进而促进肺癌细胞的增殖并抑制肺癌细胞的凋亡。提示LINC01614高表达可能通过竞争抑制机制经由LINC01614/miR-217/FOXP1信号轴促进肺癌细胞的生长。另有研究通过生物信息学分析发现,LINC01614在非小细胞肺癌组织中的表达明显上调,而基因集富集分析表明LINC01614可能与在非小细胞肺癌中发挥重要作用的TGF- $\beta$ 、p53、Wnt和RTK/Ras/MAPK信号通路密切相关<sup>[19]</sup>。LINC01614的表达水平与非小细胞肺癌的肿瘤分期呈正相关,且LINC01614的高表达预示着非小细胞肺癌患者较差的OS,提示LINC01614有望成为判断非小细胞肺癌发生、预后的生物标志物或新的有效治疗靶点。还有研究通过大量的生物信息分析发现,LINC01614的表达上调与包括消化、泌尿、神经、呼吸和内分泌系统在內的大多数器官恶性肿瘤的OS不良密切相关,而在非小细胞肺癌组织中高表达的LINC01614与非小细胞肺癌患者的肿瘤大小,淋巴结转移和TNM分期明显相关<sup>[14]</sup>。以上研究进一步表明LINC01614可能作为判断非小细胞肺癌发生、预后判断的生物标志物或新的有效治疗靶点。

#### 5. LINC01614 与甲状腺癌的关系

LINC01614可调控肿瘤免疫在甲状腺癌中发挥重要作用。有研究通过生物信息分析发现,LINC01614与甲状腺癌的免疫评分、基质评分和肿瘤基质纯度检测算法评分呈正相关,而与肿瘤纯度呈负相关<sup>[15]</sup>。在甲状腺癌LINC01614高表达组中,肿瘤免疫循环周期中各要素包括免疫细胞启动、激活、运输和浸润等均表现活跃,这表明LINC01614与甲状腺癌的癌症免疫周期密切相关。此外,LINC01614的敲低抑制甲状腺癌细胞的增殖和迁移,而过表达则为相反的结果,提示LINC01614可以促进甲状腺癌细胞的生长和转移。另有研究也发现LINC01614在甲状腺癌组织中的

表达明显上调,高表达的LINC01614能降低T淋巴细胞识别甲状腺癌细胞的活性,调控甲状腺癌细胞的免疫周期,导致甲状腺癌的免疫逃逸,进而增强肿瘤的增殖和迁移能力,促进甲状腺癌细胞的生长和转移<sup>[16]</sup>。由此说明,LINC01614可作为判断甲状腺癌预后的生物标志物之一,并有可能作为甲状腺癌免疫治疗的靶点。

#### 6. LINC01614 与胶质瘤的关系

在神经胶质瘤中,LINC01614不仅能影响神经胶质瘤的生物学功能,还可能作为判断神经胶质瘤发生、预后的生物标志物。有研究发现,LINC01614的表达在胶质瘤组织中明显上调,且LINC01614可以与ADAM12基因竞争结合miR-383,进而通过竞争抑制的机制上调ADAM12基因的表达,促进神经胶质瘤细胞的增殖,迁移和侵袭能力,并能抑制神经胶质瘤细胞的凋亡<sup>[17]</sup>。此外,生物信息分析研究表明,LINC01614高表达与神经胶质瘤患者较高的卡氏功能状态、WHO分级及较短的OS密切相关,提示高表达的LINC01614可能作为判断神经胶质瘤患者预后较差的生物标志物。还有研究通过生物信息分析发现,在5种与神经胶质瘤生存相关的lncRNA(H19、LINC01574、LINC01614、RNF144A-AS1和OSMR-AS1)中,LINC01614在神经胶质瘤组织中明显上调,但研究者并未对LINC01614在神经胶质瘤中的作用或机制进行深入研究<sup>[18]</sup>。总而言之,目前有关LINC01614在神经胶质瘤中作用及机制的研究较少且浅显,是否LINC01614能作为判断神经胶质瘤发生和预后的生物标志物仍有待进一步的研究。

#### 7. LINC01614 与其他肿瘤的关系

目前有关LINC01614在其他肿瘤中的研究较少,且大多数的研究并未阐明LINC01614在肿瘤中的具体机制,其中有关lncRNA与miRNA竞争性抑制mRNA的研究相对较多。有研究发现,在骨肉瘤细胞中敲低LINC01614和敲低SNX3均可以抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,而敲低miR-520a-3p可以促进骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,提示LINC01614可能通过miR-520a-3p/SNX3信号轴来参与骨肉瘤细胞的生长和转移的调控<sup>[19]</sup>。然而,在上述研究中,作者并未进行相关的功能挽救试验,LINC01614是否通过LINC01614/miR-520a-3p/SNX3信号轴在骨肉瘤中发挥作用尚未明确。有研究发现,LINC01614在膀胱癌中表达明显上调,且LINC01614可能与RUNX2竞争结

合 miR-217 来上调 RUNX2 基因, 进而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 并上调致癌基因 p-GSK-3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin 和 c-myc 蛋白的水平, 促进膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 提示 LINC01614 可能与膀胱癌有关, 但仍需进一步研究<sup>[20]</sup>。

### 三、展望

LINC01614 在不同的肿瘤组织表达均呈上调, 且可能作为促癌基因参与各种肿瘤的发生发展。但目前有关 LINC01614 的研究, 主要通过大量的生物信息学分析 LINC01614 在肿瘤疾病模型中的差异表达及对肿瘤临床病理指标和预后的影响, 少量研究采用细胞学实验对 LINC01614 在肿瘤中的生物学作用进行验证, 极少研究深入挖掘 LINC01614 在肿瘤中的作用及具体的分子机制, 或由于实验的设计不够全面, 未能充分诠释 LINC01614 在肿瘤中的分子机制。此外, 有关 LINC01614 与疾病关系的研究主要集中在 LINC01614 与肿瘤之间关系的研究, 几乎未见 LINC01614 在非肿瘤疾病作用中的研究报道。因此, 深入研究 LINC01614 在各种肿瘤中的作用及机制, 以期为 LINC01614 作为判断特定肿瘤预后的生物标志物或有效的治疗靶点提供依据。

### 参 考 文 献

- [1] Ali T, Grote P. Beyond the RNA-dependent function of lncRNA genes. *Elife*, 2020, 9 : e60583.
- [2] Yang X, Xie Z, Lei X, et al. Long non-coding RNA GAS5 in human cancer. *Oncol Lett*, 2020, 20 (3) : 2587-2594.
- [3] Wang W, Min L, Qiu X, et al. Biological function of long non-coding RNA (lncRNA) Xist. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 : 645647.
- [4] Gao N, Li Y, Li J, et al. Long non-coding RNAs: the regulatory mechanisms, research strategies, and future directions in cancers. *Front Oncol*, 2020, 10 : 598817.
- [5] Wang Y, Song B, Zhu L, et al. Long non-coding RNA, LINC01614 as a potential biomarker for prognostic prediction in breast cancer. *PeerJ*, 2019, 7 : e7976.
- [6] Wu H, Zhou J, Chen S, et al. Survival-related lncRNA landscape analysis identifies LINC01614 as an oncogenic lncRNA in gastric cancer. *Front Genet*, 2021, 12 : 698947.
- [7] Chen Y, Cheng W Y, Shi H, et al. Classifying gastric cancer using FLORA reveals clinically relevant molecular subtypes and highlights LINC01614 as a biomarker for patient prognosis. *Oncogene*, 2021, 40 (16) : 2898-2909.
- [8] Sheng W, Zhou W, Cao Y, et al. Revealing the role of lncRNA CCDC144NL-AS1 and LINC01614 in gastric cancer via integrative bioinformatics analysis and experimental validation. *Front Oncol*, 2022, 11 : 769563.
- [9] Zhao Y, Li Y, Zhang R, et al. The role of erastin in ferroptosis and its prospects in cancer therapy. *Onco Targets Ther*, 2020, 13 : 5429-5441.
- [10] Lai D, Tan L, Zuo X, et al. Prognostic ferroptosis-related lncRNA signatures associated with immunotherapy and chemotherapy responses in patients with stomach cancer. *Front Genet*, 2022, 12 : 798612.
- [11] Tang L, Chen Y, Peng X, et al. Identification and validation of potential pathogenic genes and prognostic markers in ESCC by integrated bioinformatics analysis. *Front Genet*, 2020, 11 : 521004.
- [12] Yan S, Xu J, Liu B, et al. Integrative bioinformatics analysis identifies LINC01614 as a potential prognostic signature in esophageal cancer. *Transl Cancer Res*, 2021, 10 (4) : 1804-1812.
- [13] Sun Y, Ling C. Analysis of the long non-coding RNA LINC01614 in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (30) : e16437.
- [14] Wang D, Zhang H, Fang X, et al. Pan-cancer analysis reveals the role of long non-coding RNA LINC01614 as a highly cancer-dependent oncogene and biomarker. *Oncol Lett*, 2020, 20 (2) : 1383-1399.
- [15] Dong X, Jin C, Chen D, et al. Genomic instability-related lncRNA signature predicts the prognosis and highlights LINC01614 is a tumor microenvironment-related oncogenic lncRNA of papillary thyroid carcinoma. *Front Oncol*, 2021, 11 : 737867.
- [16] Li Z, Wang H, Deng X, et al. Construction and validation of an immune-related lncRNA prognosis model for thyroid cancer. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2022. Epub ahead of print.
- [17] Wang H, Wu J, Guo W. SP1-mediated upregulation of lncRNA LINC01614 functions as a ceRNA for miR-383 to facilitate glioma progression through regulation of ADAM12. *Onco Targets Ther*, 2020, 13 : 4305-4318.
- [18] Liu Y, Liu Y, Gao Y, et al. H19- and hsa-miR-338-3p-mediated NRPI expression is an independent predictor of poor prognosis in glioblastoma. *PLoS One*, 2021, 16 (11) : e260103.
- [19] Cai Q, Zhao X, Wang Y, et al. LINC01614 promotes osteosarcoma progression via miR-520a-3p/SNX3 axis. *Cell Signal*, 2021, 83 : 109985.
- [20] Wang Z, Yan H, Cheng D, et al. Novel lncRNA LINC01614 facilitates bladder cancer proliferation, migration and invasion through the miR-217/RUNX2/Wnt/ $\beta$ -catenin axis. *Cancer Manag Res*, 2021, 13 : 8387-8397.

(收稿日期: 2022-01-25)

(本文编辑: 杨江瑜)