长链非编码RNAs在肿瘤细胞死亡中的作用

李铮铮, 刘雪锋*

大连医科大学肿瘤干细胞研究院, 大连 116044

* 联系人, E-mail: ixuee@sina.com

收稿日期: 2021-10-01; 接受日期: 2021-10-29; 网络版发表日期: 2021-12-16

摘要 恶性肿瘤是严重威胁人类生命健康的一种疾病. 如何有效杀死肿瘤细胞, 延长患者生存时间, 是全世界一直试图攻克的难题. 细胞死亡通常分为由基因调控的程序性死亡, 包括凋亡、焦亡、自噬性死亡、铁死亡和坏死性凋亡, 以及由外部刺激引起的非程序性死亡, 即坏死. 长链非编码RNAs(long noncoding RNAs, lncRNAs)作为人类基因组的主要组成部分, 在调控肿瘤细胞死亡进程中发挥重要的作用. 本文概述了lncRNAs在肿瘤细胞各种死亡模式, 特别是程序性死亡中的作用和分子机制, 期望为肿瘤靶向治疗提供新的思路 and 方向.

关键词 长链非编码RNAs, 凋亡, 焦亡, 自噬性死亡, 铁死亡, 坏死性凋亡

癌症即恶性肿瘤, 一直是困扰医学界的一个世界难题, 严重威胁着人类的生命健康. 目前, 常用的肿瘤治疗手段主要包括手术切除、放疗和化疗. 然而, 放疗和化疗都会对病人的正常细胞造成伤害, 所以如何有效精准地杀死肿瘤细胞是很多肿瘤生物学家在不断探索的问题. 细胞死亡一般分为程序性死亡(programmed cell death, PCD)和非程序性死亡. 非程序性细胞死亡是指不受控制的细胞死亡, 也称为坏死, 通常是细胞在受到环境中的物理或化学刺激时出现的意外死亡, 表现出细胞肿胀、质膜破裂和释放细胞内容物的特征. 程序性细胞死亡, 也称为调节性细胞死亡, 是一个由基因控制的精细的自发性死亡过程, 根据其发生的形态特点和参与的分子类型等不同可分为凋亡、焦亡、自噬性死亡、铁死亡和坏死性凋亡等^[1]. 因此, 探究不同类型的死亡方式, 将有助于挖掘出特定的调控分子, 为肿瘤靶向治疗提供新的靶标和治疗方案, 期望在杀死

肿瘤细胞的同时争取最大程度地保护正常细胞, 实现肿瘤的精准治疗. 在全世界生物学家的共同努力下, 许多蛋白分子已被发现参与细胞的死亡进程, 比如凋亡相关的cleaved-PARP和焦亡相关的N-GSDMD/E等^[2,3]. 然而, 基因组中能编码蛋白的序列仅占基因组的~2%, 多数转录产物都不具有编码蛋白的能力, 而这其中就包括数量众多的长链非编码RNAs(long noncoding RNAs, lncRNAs). 近年来, 大量研究表明, lncRNAs在细胞死亡中也发挥着非常重要的作用^[4,5].

lncRNAs的长度大于200个核苷酸, 没有明显的蛋白编码潜能, 表达水平和序列保守性比编码基因更低, 但具有更强的细胞和组织特异性^[6-8]. 根据与蛋白编码基因的位置关系, lncRNAs可分为反义lncRNAs、内含子lncRNAs、增强子lncRNAs、双向lncRNAs和基因间lncRNAs^[9]. lncRNAs具有复杂的二级结构, 能与不同类型的RNA、DNA和蛋白质相互作用, 在多种层面,

引用格式: 李铮铮, 刘雪锋. 长链非编码RNAs在肿瘤细胞死亡中的作用. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1701–1709

Li Z Z, Liu X F. Role of long noncoding RNAs in tumor cell death (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1701–1709, doi: [10.1360/SSV-2021-0413](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0413)

如表观遗传水平、转录水平和转录后水平等调控基因的表达,是癌症等疾病发生发展的重要调节因子^[10].

大量lncRNAs在癌症中异常表达,作为癌基因或者抑癌基因,调控肿瘤细胞的生物学特征.例如,lncRNA HOTAIR在多种癌症中表达上调,促进肿瘤细胞的增殖、存活、耐药性、侵袭和转移等^[11,12].然而,lncRNA GAS5则被报道在胶质瘤、卵巢癌以及乳腺癌等多种癌症中低表达,当增加其表达后可抑制肿瘤细胞的增殖,促进肿瘤细胞的凋亡和焦亡等死亡进程,并增加肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[13~17].由此可见,lncRNAs在肿瘤细胞死亡中发挥着广泛而重要的作用.虽然有报道称lncRNAs也会在肿瘤细胞坏死中发挥功能,例如,p53诱导的lncRNA TRINGS可以保护肿瘤细胞在葡萄糖饥饿时免于坏死^[18],但是更多的lncRNAs被报道能参与肿瘤细胞的程序性死亡(表1).因此,本文将从凋亡、焦亡、自噬性死亡、铁死亡和坏死性凋亡五种死亡方式出发,概述lncRNAs在肿瘤细胞死亡中的作用(图1).

1 lncRNAs与凋亡

凋亡作为一种经典的程序性细胞死亡方式,其形态学特征是细胞收缩、核固缩、DNA碎裂、质膜起泡和凋亡小体的形成,以及凋亡小体被邻近或特定的细胞吞噬^[19,61].细胞凋亡途径主要有两种:内源性途径和外源性途径.内源性途径的发生通常起源于各种应激信号的刺激,如DNA损伤和生长因子剥夺等,随

后通过Bcl-2家族蛋白改变线粒体膜通透性而诱发凋亡;外源性途径是由死亡配体与TNF超家族的死亡受体结合后,组装死亡诱导信号复合物(death-inducing signaling complex, DISC),从而诱发凋亡^[19,20].虽然内源性和外源性细胞凋亡各有其独特的起始条件和通路,但二者均依赖于caspase家族蛋白酶的激活^[21].经过多年的努力,人们已经鉴定出调控细胞凋亡的关键蛋白分子,并研发出靶向这些蛋白的抗肿瘤药物^[22].近几年,有大量研究报道lncRNAs能调控肿瘤细胞的凋亡.

lncRNAs是凋亡相关信号通路的重要调节分子.p53作为著名的肿瘤抑制基因,在肿瘤细胞凋亡进程中发挥至关重要的作用^[62].lncRNAs不仅是p53的下游效应分子,也是p53的调控因子.lincRNA-p21作为p53的直接转录靶点,通过结合hnRNP K蛋白,在p53通路中充当转录抑制因子,从而启动MEF细胞凋亡^[30].随后的研究进一步显示,在头颈鳞癌细胞中,野生型和突变型p53均能诱导lincRNA-p21的表达,它通过直接结合STAT3蛋白,阻断JAK2/STAT3信号通路,进而诱导头颈鳞癌细胞G1期阻滞和凋亡^[31].除lincRNA-p21外,PANDA^[63],DINO^[64],RoR^[32],PVT1^[33]和Neat1^[35]等lncRNAs也被相继报道为p53的下游基因,进一步强化lncRNAs在p53通路及其诱导的细胞凋亡中的重要作用.lncRNAs也可以直接或者间接调控p53的表达和活性.例如,在多种癌症中表达下调的lncRNA MEG3,通过诱导肿瘤细胞凋亡而发挥抑癌基因的作用^[65],该lncRNA能直接结合p53蛋白,调控p53的稳定性和转录

表 1 参与肿瘤细胞程序性死亡的lncRNAs

Table 1 lncRNAs in programmed tumor cell death

相关特性	死亡方式				
	凋亡	焦亡	自噬性死亡	铁死亡	坏死性凋亡
形态特点	细胞收缩、核固缩、DNA碎裂、质膜起泡、凋亡小体形成	细胞膜穿孔、细胞肿胀、渗透性溶解、内容物释放	双膜自噬溶酶体的形成	线粒体变小、线粒体膜密度增加、线粒体嵴减少或消失	细胞肿胀、质膜破裂、内容物释放
重要蛋白分子	p53, Fas, FADD, Bcl-2, BAX, Apaf-1, caspase-3/8/9, PARP ^[19-22]	NLRP3, IL-1 β , IL-18, caspase-1/4/5/11, gasdermin ^[3,23,24]	ATG, ULK1, LC3, Beclin1, p62 ^[25,26]	GPX4, NRF2, p53, xCT ^[27,28]	RIP1, RIP3, MLKL ^[29]
重要肿瘤相关 lncRNAs	HOTAIR ^[11,12] , GAS5 ^[14] , lincRNA-p21 ^[30,31] , RoR ^[32] , PVT1 ^[33,34] , NEAT1 ^[35] , MEG3 ^[36,37] , MALAT1 ^[38,39] , TUG1 ^[40]	HOTTIP ^[41] , XIST ^[42] , NEAT1 ^[43,44] , GAS5 ^[17] , MEG3 ^[45] , SNHG7 ^[46] , ADAMTS9-AS2 ^[47] , LINC00958 ^[48]	GAS5 ^[49] , EGOT ^[50] , PTENP1 ^[51] , CASC9 ^[52]	LINC00336 ^[53] , OIP5-AS1 ^[54] , P53RRA ^[55] , LINC00618 ^[56] , MT1DP ^[57] , GABPB1-AS1 ^[58]	H19 ^[59] , Linc00176 ^[60]

图1 lncRNAs通过多种方式调控肿瘤细胞的死亡
Figure1 lncRNAs regulate tumor cell death through various ways

活性^[36,37]. lncRNA MALAT1则通过结合DBC1蛋白, 增加SIRT1的去乙酰化活性, 使得p53的乙酰化水平降低, 进而促进肿瘤细胞的增殖并抑制其凋亡^[38]. lncRNAs和p53之间还可以形成反馈环路. 例如, lncRNA RoR不仅是p53的下游基因, 还可以通过与hnRNP I结合抑制p53的翻译, 进而抑制p53介导的周期阻滞和凋亡^[32].

除调控p53等通路外, lncRNAs还能通过多种方式调控凋亡相关基因的表达. 比如, 在非小细胞肺癌中高表达的lncRNA MINCR能调控c-Myc, cyclin A, cyclin D, CDK4, CDK2以及凋亡相关基因*Bcl-2*的表达. 功能实验显示, 敲降MINCR可以诱导肺癌细胞周期阻滞和凋亡^[66]. lncRNA ASNR在胃癌、结肠癌、肝癌以及肺癌组织中均明显上调, 作为凋亡抑制因子发挥作用, 在细胞核中通过结合AUF1使后者保留在核内, 从而减少细胞质中*Bcl-2* mRNA的降解, 导致*Bcl-2*表达增加^[67]. lncRNA MALAT1则被报道通过拮抗肿瘤抑制因子miR-125b, 导致*Bcl-2*表达上调, 使得膀胱癌细胞凋亡减少^[39]. TUG1为lncRNAs在表达遗传学层面调控凋亡相关基因的表达提供了一个有趣的例子. 在肺腺癌细胞中, TUG1与EZH2相互作用, 募集EZH2至*BAX*基因的启动子区域, 介导*BAX*启动子的表观遗传沉默, 从而赋予肺腺癌细胞抵抗凋亡的能力^[40]. 此外, lncRNAs还被报道调控外源性凋亡途径相关基因的表达. 例如, 雄激素诱导的lncRNA SOCS2-AS1可以抑制

雄激素受体(androgen receptor, AR)下游基因, 如*TNFSF10*的表达, 并使前列腺癌细胞对多西紫杉醇诱导的凋亡不敏感^[68].

2 lncRNAs与焦亡

焦亡是另一种程序性细胞死亡, 其特征主要包括细胞膜穿孔、细胞肿胀、渗透性溶解和内容物释放^[24,69]. 与凋亡不同, 焦亡通过释放促炎因子(IL-1 β 和IL-18)以及细胞内容物而诱发炎症反应^[24]. Gasdermin (GSDM)家族蛋白是焦亡的主要执行者, 介导细胞膜穿孔的形成^[3]. 目前已知的焦亡途径主要有四种, 即依赖于炎性小体的经典和非经典途径, 以及不依赖于炎性小体的caspase-3/GSDME途径和颗粒酶(granzyme)途径. 在依赖于炎性小体的经典途径中, 一系列细胞内感受器蛋白(如NLRP1, NLRC4和NLRP3等)通过感应外源性病原体 and 内源性损伤, 形成炎性小体而活化caspase-1, 随后切割GSDMD, 使其形成具有打孔功能的N端片段; 在非经典途径中, 细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)直接结合并活化caspase-4/5/11, 从而切割GSDMD^[23,24]. 近年来的研究发现, 化疗药物也能诱导caspase-3介导的GSDME切割, 促使肿瘤细胞从凋亡转变为焦亡^[70]. 最新研究显示, 免疫细胞通过颗粒酶切割GSDM家族成员, 引起肿瘤细胞的焦亡^[71,72]. lncRNAs在肿瘤细胞焦亡中的作用, 也受到关注并已

取得一些研究进展。

据报道, lncRNAs可以通过调控miRNAs、炎性小体以及GSDM家族蛋白参与肿瘤细胞的焦亡。比如, lncRNA HOTTIP在卵巢癌组织和细胞系中表达上调, 通过负调控miR-148a-3p增加AKT2的表达, 从而实现敲降后抑制卵巢癌细胞的增殖能力并诱导其焦亡^[41]。又如, lncRNA XIST在非小细胞肺癌组织或细胞中异常高表达, 敲降该lncRNA可激活miR-335/SOD2信号通路, 增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)和NLRP3炎性小体的生成, 进而促进焦亡而抑制非小细胞肺癌的生长^[42]。LncRNAs还能调节放疗或者化疗药物诱导的肿瘤细胞的焦亡。LncRNA NEAT1不仅能在巨噬细胞中增强炎性小体的组装并稳定caspase-1, 促进IL-1 β 的产生和焦亡^[43], 还能在结直肠癌细胞中被电离辐射(ionizing radiation, IR)诱导上调, 通过miR-448调控GSDME的表达, 最终参与IR诱导的焦亡^[44]。在三阴性乳腺癌中, 化疗药物顺铂(cisplatin, DDP)上调的lncRNA MEG3, 参与了DDP诱导的NLRP3/caspase-1/GSDMD通路激活和焦亡^[45]。由此可见, lncRNAs能通过诱导焦亡调节肿瘤细胞对放化疗的敏感性, 为放化疗耐受的癌症患者提供了新的治疗方向和靶点。

3 LncRNAs与自噬性死亡

自噬是一种在所有真核生物中都高度保守的细胞降解和循环过程, 通常以三种形式发生: 巨噬、微噬和分子伴侣介导的自噬^[73]。巨噬是目前研究最多的自噬形式。在饥饿等胁迫条件下, ULK1复合物招募了由VPS34, Beclin1和ATG14等组成的III类PI3K复合物, 然后通过其他自噬蛋白的协同作用形成一种叫做自噬体的双层膜结构, 与溶酶体融合后成为用于降解/回收细胞成分的自噬溶酶体^[74]。通过降解受损的细胞器、病原体和大的蛋白聚集物, 细胞重新获得氨基酸、核苷酸和脂肪酸, 从而维持一些特殊条件下(如饥饿、缺氧或药物处理)的细胞内稳态^[75,76]。但在某些情况下, 过度自噬也会导致细胞死亡, 称为自噬性死亡, 是另一种不同于凋亡的程序性细胞死亡^[25,26]。在肿瘤细胞自噬的过程中, 很多分子发挥调控作用, 其中就包括lncRNAs。

LncRNAs对肿瘤细胞自噬的调控是多面而复杂的。一方面, 大量文献报道称它们参与了有利于肿瘤细

胞存活的保护性自噬。例如, 在多种癌症中表达上调的lncRNA HULC可通过诱导自噬抑制胃癌细胞的凋亡^[77], 并削弱肝癌细胞对化疗药物的敏感性^[78]。另一方面, lncRNAs也可以通过调控自噬性死亡, 影响肿瘤的进程或药物敏感性。例如, lncRNA GAS5能竞争性结合miR-222-3p使PTEN表达上调, 从而抑制结直肠癌细胞的迁移和侵袭, 并促进其发生自噬^[49]。LncRNA EGOT通过上调ITPR1的表达诱导自噬, 从而增加肿瘤细胞对紫杉醇的敏感性; 机制上, EGOT既可以与pre-ITPR1形成双链RNA以上调ITPR1的表达, 又能结合hnRNP H1增强pre-ITPR1的选择性剪接^[50]。LncRNA PTENP1则通过捕获miR-17, miR-19b和miR-20a, 抑制肝癌细胞的增殖, 并促进自噬和凋亡; 同时体内实验也证明, 将表达PTENP1的载体注射到荷瘤小鼠体内, 可有效缓解肿瘤生长, 抑制瘤内细胞增殖, 诱导凋亡和自噬^[51]。有趣的是, lncRNAs也被报道参与了自噬介导的细胞凋亡。例如, lncRNA CASC9在口腔鳞癌组织和细胞中高表达, 降低其表达后, 细胞增殖受到抑制, p-AKT, p-mTOR, P62和Bcl-2表达水平显著降低, BAX表达水平和LC3BII/LC3BI比值升高, 细胞发生自噬介导的凋亡^[52]。

4 LncRNAs与铁死亡

铁死亡是一种新型的程序性细胞死亡, 其特征是铁依赖性积累脂质过氧化物, 最终导致细胞死亡。不同于细胞凋亡, 铁死亡的细胞形态表现为线粒体变小、线粒体膜密度增加、线粒体嵴减少或者消失^[27,79]。虽然铁死亡的发现和命名远晚于凋亡, 但目前铁死亡相关的研究如火如荼。铁死亡主要被内源性和外源性途径诱导。外源性诱导途径包括抑制细胞膜转运蛋白, 如胱氨酸/谷氨酸转运蛋白(System Xc-), 常用的抑制剂有伊拉斯汀(erastin)和化疗药物索拉非尼等, 以及激活铁转运蛋白, 如血清转铁蛋白和乳铁蛋白; 而内源性途径则通过阻断细胞内抗氧化酶, 如谷胱甘肽过氧化物酶GPX4而被激活, 常用的GPX4抑制剂有RSL3^[28]。肿瘤细胞往往通过逃避铁死亡而维持生存, 一些蛋白分子, 如BAP1^[80]和p53^[81]等已被报道可以调控肿瘤细胞的铁死亡。当然, lncRNAs也是调控肿瘤细胞铁死亡的重要分子。

研究显示, lncRNAs可以通过多种方式调控肿瘤

细胞的铁死亡。比如, 在肺癌中高表达的细胞核 lncRNA LINC00336, 通过结合 ELAVL1 增加自身稳定性而被淋巴特异性解旋酶(lymphoid specific helicase, LSH)上调, 而后作为 miR-6852 的分子海绵, 增加铁死亡标志物胱硫醚- β -合成酶(cystathionine β -synthase, CBS)的表达, 从而促进肺癌细胞的增殖和成瘤, 抑制铁死亡^[53]。有研究发现, 慢性镉暴露增加了前列腺癌细胞中 lncRNA OIP5-AS1 的表达, 而该 lncRNA 通过调节 miR-128-3p/SLC7A11 通路促进前列腺癌细胞生长并抑制铁死亡^[54]。此外, 细胞质 lncRNA P53RRA 在包括肺癌在内的多种癌症中表达下调, 作为抑癌基因抑制肺癌进程。具体表现为: P53RRA 通过与 G3BP1 相互作用, 取代了 G3BP1 复合物中的 p53, 导致更多的 p53 滞留在细胞核内, 从而诱导肺癌细胞周期停滞、凋亡和铁死亡^[55]。有趣的是, 新近的一项研究表明, lncRNA 还以依赖于凋亡的方式促进肿瘤细胞的铁死亡。lncRNA LINC00618 在人类白血病中表达减少, 但在长春新碱(vincristine, VCR)治疗后表达显著增加, 并以依赖凋亡的方式促进 VCR 诱导的铁死亡; 同时, LINC00618 还能结合并降低 LSH 的表达, 从而抑制 SLC7A11 的转录, 进一步促进铁死亡^[56]。此外, 有研究显示, MT1DP 通过调节 miR-365a-3p/NRF2 轴, 增加 erastin 诱导的肺癌细胞的铁死亡, 并且纳米粒介导的共递送 erastin 和 MT1DP 对肺癌移植瘤具有良好的治疗效果^[57]。这些结果说明, lncRNAs 在肿瘤细胞铁死亡中发挥着举足轻重的作用, 靶向 lncRNAs 诱导铁死亡的肿瘤治疗策略, 也将为肿瘤精准治疗提供更多的思路。

5 lncRNAs 与坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种不依赖于 caspase 家族蛋白的程序性细胞死亡方式, 通常是在凋亡途径受到抑制时细胞启动的另一套防御机制。这种死亡的细胞形态更像坏死细胞而非凋亡细胞, 表现为细胞肿胀、质膜破裂、细胞内容物的释放^[29]。坏死性凋亡可由受体相互作用蛋白激酶 1(receptor-interacting protein kinase 1, RIP1)依赖和不依赖机制诱导。在死亡受体等信号的刺激下, RIP1 结合 RIP3 形成“坏死体”, 随后激活混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL), 使其异位至细胞膜导致膜不稳定; 其他诱导剂, 如 Toll 样受体 3(Toll-like receptor 3, TLR3),

TLR4 和干扰素(interferons, IFNs), 则可以直接招募和激活 RIP3 和 MLKL^[29]。

化疗药物或中药提取物对坏死性凋亡的影响也有相关报道。从紫草中发现的紫草素在骨肉瘤中诱导 RIP1 和 RIP3 的表达, 促进坏死性凋亡的发生, 实现对肿瘤的抑制作用^[82]。在结直肠癌中, 蟾力苏能通过上调 RIP3 的表达诱导坏死性凋亡, 从而抑制肿瘤细胞的增殖^[83]。此外, 当经典化疗药 5-氟尿嘧啶和 caspases 抑制剂联合使用时, 激发了由 RIP1 激酶和 NF- κ B 驱动的 TNF- α 依赖性的结直肠癌细胞坏死性凋亡^[84], 提示诱导坏死性凋亡是克服肿瘤细胞凋亡耐受的一种良策。

目前, 关于 lncRNAs 参与肿瘤细胞坏死性凋亡的报道为数不多, 这也提示需要继续深入探索这种死亡方式。lncRNA H19 来源的 miR-675, 被报道能上调 p-MLKL 和 RIP3 的水平, 同时抑制 FADD, cleaved-caspase-8, cleaved-caspase-3 的表达, 诱导肝癌细胞发生坏死性凋亡^[59]。关于肝癌的另一项研究发现了一种由 c-Myc 激活的新的 lncRNA Linc00176, 它作为分子海绵吸附肿瘤抑制 miRNAs(miR-9 和 miR-185)来调控 200 多个基因的表达; 当 Linc00176 表达下调时, 这些 miRNAs 得以释放, 导致细胞周期紊乱和坏死性凋亡的激活^[60]。

6 结论及展望

癌症作为全世界公共卫生共同面临的巨大难题, 虽然已经在临床医学和基础医学领域取得了很多突破性进展, 但是仍然没能很好地控制肿瘤的发病率和死亡率。如何精准、高效地杀死肿瘤细胞而保护正常细胞是肿瘤研究的最后一环也是最重要的一环。随着人们对细胞内部分子研究的不断深入, 越来越多的分子被确定参与肿瘤进程, 当然也包括肿瘤细胞的死亡进程。到目前为止, 在众多程序性细胞死亡中, 凋亡的研究相对较多, 但作为相对较新的其他程序性死亡, 如焦亡、铁死亡以及坏死性凋亡的研究还相对较少, 特别是 lncRNAs 在这些死亡中的研究仅处于起步阶段。本文希望通过概述 lncRNAs 在程序性细胞死亡中的作用, 为癌症的精准治疗提供更多的思路和方案, 也希望可以鼓励更多的研究来揭示程序性细胞死亡的奥秘, 共同谱写人类生命健康的蓝图。

参考文献

- 1 Moujalled D, Strasser A, Liddell J R. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 2029–2044
- 2 Qvarnström O F, Simonsson M, Eriksson V, et al. γ H2AX and cleaved PARP-1 as apoptotic markers in irradiated breast cancer BT474 cellular spheroids. *Int J Oncol*, 2009, 35: 41–47
- 3 Kovacs S B, Miao E A. Gasdermins: effectors of pyroptosis. *Trends Cell Biol*, 2017, 27: 673–684
- 4 Jiang N, Zhang X, Gu X, et al. Progress in understanding the role of lncRNA in programmed cell death. *Cell Death Discov*, 2021, 7: 30
- 5 Chatterjee M, Viswanathan P. Long noncoding RNAs in the regulation of p53-mediated apoptosis in human cancers. *Cell Biol Int*, 2021, 45: 1364–1382
- 6 Iyer M K, Niknafs Y S, Malik R, et al. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. *Nat Genet*, 2015, 47: 199–208
- 7 Rinn J L, Chang H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145–166
- 8 Cabili M N, Trapnell C, Goff L, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes Dev*, 2011, 25: 1915–1927
- 9 Knoll M, Lodish H F, Sun L. Long non-coding RNAs as regulators of the endocrine system. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11: 151–160
- 10 Statello L, Guo C J, Chen L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 96–118
- 11 Qu X, Alsager S, Zhuo Y, et al. HOX transcript antisense RNA (HOTAIR) in cancer. *Cancer Lett*, 2019, 454: 90–97
- 12 Tang L, Shen H, Li X, et al. MiR-125a-5p decreases after long non-coding RNA HOTAIR knockdown to promote cancer cell apoptosis by releasing caspase 2. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2137
- 13 Zhao X, Wang P, Liu J, et al. Gas5 exerts tumor-suppressive functions in human glioma cells by targeting miR-222. *Mol Ther*, 2015, 23: 1899–1911
- 14 Mourtada-Maarabouni M, Pickard M R, Hedge V L, et al. GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer. *Oncogene*, 2009, 28: 195–208
- 15 Long X, Song K, Hu H, et al. Long non-coding RNA GAS5 inhibits DDP-resistance and tumor progression of epithelial ovarian cancer via GAS5-E2F4-PARP1-MAPK axis. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38: 345
- 16 Yang X, Xie Z, Lei X, et al. Long non-coding RNA GAS5 in human cancer (Review). *Oncol Lett*, 2020, 20: 2587–2594
- 17 Li J, Yang C, Li Y, et al. LncRNA GAS5 suppresses ovarian cancer by inducing inflammasome formation. *Biosci Rep*, 2018, 38
- 18 Khan M R, Xiang S, Song Z, et al. The p53-inducible long noncoding RNA TRINGS protects cancer cells from necrosis under glucose starvation. *EMBO J*, 2017, 36: 3483–3500
- 19 Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, 2007, 35: 495–516
- 20 Verbrugghe I, Johnstone R W, Smyth M J. SnapShot: extrinsic apoptosis pathways. *Cell*, 2010, 143: 1192–1192.e2
- 21 Thornberry N A, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science*, 1998, 281: 1312–1316
- 22 Carneiro B A, El-Deiry W S. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17: 395–417
- 23 Tan Y, Chen Q, Li X, et al. Pyroptosis: a new paradigm of cell death for fighting against cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40: 153
- 24 Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6: 128
- 25 Doherty J, Baehrecke E H. Life, death and autophagy. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 1110–1117
- 26 Denton D, Kumar S. Autophagy-dependent cell death. *Cell Death Differ*, 2019, 26: 605–616
- 27 Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 369–379
- 28 Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18: 280–296
- 29 Weinlich R, Oberst A, Beere H M, et al. Necroptosis in development, inflammation and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 127–136
- 30 Huarte M, Guttman M, Feldser D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell*, 2010, 142: 409–419
- 31 Jin S, Yang X, Li J, et al. p53-targeted lincRNA-p21 acts as a tumor suppressor by inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathways in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Cancer*, 2019, 18: 38
- 32 Zhang A, Zhou N, Huang J, et al. The human long non-coding RNA-RoR is a p53 repressor in response to DNA damage. *Cell Res*, 2013, 23:

340–350

- 33 Barsotti A M, Beckerman R, Laptenko O, et al. p53-Dependent induction of *PVT1* and miR-1204. *J Biol Chem*, 2012, 287: 2509–2519
- 34 He Y, Jing Y, Wei F, et al. Long non-coding RNA *PVT1* predicts poor prognosis and induces radioresistance by regulating DNA repair and cell apoptosis in nasopharyngeal carcinoma. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 235
- 35 Mello S S, Sinow C, Raj N, et al. *Neat1* is a p53-inducible lincRNA essential for transformation suppression. *Genes Dev*, 2017, 31: 1095–1108
- 36 Zhou Y, Zhong Y, Wang Y, et al. Activation of p53 by MEG3 non-coding RNA. *J Biol Chem*, 2007, 282: 24731–24742
- 37 Zhu J, Liu S, Ye F, et al. Long noncoding RNA MEG3 interacts with p53 protein and regulates partial p53 target genes in hepatoma cells. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0139790
- 38 Chen R, Liu Y, Zhuang H, et al. Quantitative proteomics reveals that long non-coding RNA MALAT1 interacts with DBC1 to regulate p53 acetylation. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45: 9947–9959
- 39 Xie H, Liao X, Chen Z, et al. LncRNA MALAT1 inhibits apoptosis and promotes invasion by antagonizing miR-125b in bladder cancer cells. *J Cancer*, 2017, 8: 3803–3811
- 40 Liu H, Zhou G, Fu X, et al. Long noncoding RNA TUG1 is a diagnostic factor in lung adenocarcinoma and suppresses apoptosis via epigenetic silencing of BAX. *Oncotarget*, 2017, 8: 101899–101910
- 41 Tan C, Liu W, Zheng Z H, et al. LncRNA HOTTIP inhibits cell pyroptosis by targeting miR-148a-3p/AKT2 axis in ovarian cancer. *Cell Biol Int*, 2021, 45: 1487–1497
- 42 Liu J, Yao L, Zhang M, et al. Downregulation of LncRNA-XIST inhibited development of non-small cell lung cancer by activating miR-335/SOD2/ROS signal pathway mediated pyroptotic cell death. *Aging*, 2019, 11: 7830–7846
- 43 Zhang P, Cao L, Zhou R, et al. The lncRNA *Neat1* promotes activation of inflammasomes in macrophages. *Nat Commun*, 2019, 10: 1495
- 44 Su F, Duan J, Zhu J, et al. Long non-coding RNA nuclear paraspeckle assembly transcript 1 regulates ionizing radiation-induced pyroptosis via microRNA-448/gasdermin E in colorectal cancer cells. *Int J Oncol*, 2021, 59: 79
- 45 Yan H, Luo B, Wu X, et al. Cisplatin induces pyroptosis via activation of MEG3/NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway in triple-negative breast cancer. *Int J Biol Sci*, 2021, 17: 2606–2621
- 46 Chen Z, He M, Chen J, et al. Long non-coding RNA SNHG7 inhibits NLRP3-dependent pyroptosis by targeting the miR-34a/SIRT1 axis in liver cancer. *Oncol Lett*, 2020, 20: 893–901
- 47 Ren N, Jiang T, Wang C, et al. LncRNA ADAMTS9-AS2 inhibits gastric cancer (GC) development and sensitizes chemoresistant GC cells to cisplatin by regulating miR-223-3p/NLRP3 axis. *Aging*, 2020, 12: 11025–11041
- 48 Jiang L, Ge W, Cui Y, et al. The regulation of long non-coding RNA 00958 (LINC00958) for oral squamous cell carcinoma (OSCC) cells death through absent in melanoma 2 (AIM2) depending on microRNA-4306 and Sirtuin1 (SIRT1) *in vitro*. *Bioengineered*, 2021, 12: 5085–5098
- 49 Liu L, Wang H J, Meng T, et al. LncRNA GAS5 inhibits cell migration and invasion and promotes autophagy by targeting miR-222-3p via the GAS5/PTEN-signaling pathway in CRC. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 644–656
- 50 Xu S, Wang P, Zhang J, et al. Ai-lncRNA EGOT enhancing autophagy sensitizes paclitaxel cytotoxicity via upregulation of ITPR1 expression by RNA-RNA and RNA-protein interactions in human cancer. *Mol Cancer*, 2019, 18: 89
- 51 Chen C L, Tseng Y W, Wu J C, et al. Suppression of hepatocellular carcinoma by baculovirus-mediated expression of long non-coding RNA PTENP1 and microRNA regulation. *Biomaterials*, 2015, 44: 71–81
- 52 Yang Y, Chen D, Liu H, et al. Increased expression of lncRNA CASC9 promotes tumor progression by suppressing autophagy-mediated cell apoptosis via the AKT/mTOR pathway in oral squamous cell carcinoma. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 41
- 53 Wang M, Mao C, Ouyang L, et al. Long noncoding RNA LINC00336 inhibits ferroptosis in lung cancer by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell Death Differ*, 2019, 26: 2329–2343
- 54 Zhang Y, Guo S, Wang S, et al. LncRNA OIP5-AS1 inhibits ferroptosis in prostate cancer with long-term cadmium exposure through miR-128-3p/SLC7A11 signaling. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 220: 112376
- 55 Mao C, Wang X, Liu Y, et al. A G3BP1-interacting lncRNA promotes ferroptosis and apoptosis in cancer via nuclear sequestration of p53. *Cancer Res*, 2018, 78: 3484–3496
- 56 Wang Z, Chen X, Liu N, et al. A nuclear long non-coding RNA LINC00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis. *Mol Ther*, 2021, 29: 263–274
- 57 Gai C, Liu C, Wu X, et al. MT1DP loaded by folate-modified liposomes sensitizes erastin-induced ferroptosis via regulating miR-365a-3p/NRF2

- axis in non-small cell lung cancer cells. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 751
- 58 Qi W, Li Z, Xia L, et al. LncRNA GABPB1-AS1 and GABPB1 regulate oxidative stress during erastin-induced ferroptosis in HepG2 hepatocellular carcinoma cells. *Sci Rep*, 2019, 9: 16185
- 59 Harari-Steinfeld R, Gefen M, Simerzin A, et al. The lncRNA H19-derived microRNA-675 promotes liver necroptosis by targeting FADD. *Cancers*, 2021, 13: 411
- 60 Tran D D H, Kessler C, Niehus S E, et al. Myc target gene, long intergenic noncoding RNA, Linc00176 in hepatocellular carcinoma regulates cell cycle and cell survival by titrating tumor suppressor microRNAs. *Oncogene*, 2018, 37: 75–85
- 61 Kerr J F R, Wyllie A H, Currie A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 1972, 26: 239–257
- 62 Hafner A, Bulyk M L, Jambhekar A, et al. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 199–210
- 63 Hung T, Wang Y, Lin M F, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters. *Nat Genet*, 2011, 43: 621–629
- 64 Schmitt A M, Garcia J T, Hung T, et al. An inducible long noncoding RNA amplifies DNA damage signaling. *Nat Genet*, 2016, 48: 1370–1376
- 65 Ghafouri-Fard S, Taheri M. Maternally expressed gene 3 (MEG3): a tumor suppressor long non coding RNA. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109129
- 66 Chen S, Gu T, Lu Z, et al. Roles of MYC-targeting long non-coding RNA MINCR in cell cycle regulation and apoptosis in non-small cell lung cancer. *Respir Res*, 2019, 20: 202
- 67 Chen J, Liu L, Wei G, et al. The long noncoding RNA ASNR regulates degradation of Bcl-2 mRNA through its interaction with AUF1. *Sci Rep*, 2016, 6: 32189
- 68 Misawa A, Takayama K I, Urano T, et al. Androgen-induced long noncoding RNA (lncRNA) *SOC32-AS1* promotes cell growth and inhibits apoptosis in prostate cancer cells. *J Biol Chem*, 2016, 291: 17861–17880
- 69 Fink S L, Cookson B T. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol*, 2006, 8: 1812–1825
- 70 Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*, 2017, 547: 99–103
- 71 Zhou Z, He H, Wang K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells. *Science*, 2020, 368
- 72 Zhang Z, Zhang Y, Xia S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity. *Nature*, 2020, 579: 415–420
- 73 Parzych K R, Klionsky D J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20: 460–473
- 74 Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 349–364
- 75 Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*, 2011, 147: 728–741
- 76 Galluzzi L, Pietrocola F, Levine B, et al. Metabolic control of autophagy. *Cell*, 2014, 159: 1263–1276
- 77 Zhao Y, Guo Q, Chen J, et al. Role of long non-coding RNA HULC in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: a clinical and *in vitro* investigation. *Oncol Rep*, 2014, 31: 358–364
- 78 Xiong H, Ni Z, He J, et al. LncRNA HULC triggers autophagy via stabilizing Sirt1 and attenuates the chemosensitivity of HCC cells. *Oncogene*, 2017, 36: 3528–3540
- 79 Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 2012, 149: 1060–1072
- 80 Zhang Y, Shi J, Liu X, et al. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 1181–1192
- 81 Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, 2015, 520: 57–62
- 82 Fu Z, Deng B, Liao Y, et al. The anti-tumor effect of shikonin on osteosarcoma by inducing RIP1 and RIP3 dependent necroptosis. *BMC Cancer*, 2013, 13: 580
- 83 Han Q, Ma Y, Wang H, et al. Resibufogenin suppresses colorectal cancer growth and metastasis through RIP3-mediated necroptosis. *J Transl Med*, 2018, 16: 201
- 84 Oliver Metzger M, Fuchs D, Tagscherer K E, et al. Inhibition of caspases primes colon cancer cells for 5-fluorouracil-induced TNF- α -dependent necroptosis driven by RIP1 kinase and NF- κ B. *Oncogene*, 2016, 35: 3399–3409

Role of long noncoding RNAs in tumor cell death

LI ZhengZheng & LIU XueFeng

Institute of Cancer Stem Cell, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Malignant tumor is one of the most harmful human diseases. Thus, elucidating the mechanisms to efficiently kill tumor cells and elongating the survival time of patients have become pertinent. Cell death can be categorized as genetically regulated programmed cell death (PCD) (apoptosis, pyroptosis, autophagic cell death, ferroptosis, and necroptosis) and non-programmed cell death (necrosis, induced by external stimulation). As the major part of the human genome, long noncoding RNAs (lncRNAs) play an important role in regulating tumor cell death. Thus, this review summarizes the role and mechanism of lncRNAs in different types of tumor cell death, especially PCD, which will provide new ideas and directions for tumor-targeted therapy.

long noncoding RNAs, apoptosis, pyroptosis, autophagic cell death, ferroptosis, necroptosis

doi: [10.1360/SSV-2021-0413](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0413)