



非编码RNA在肿瘤发生发展和诊治中的作用

钱心怡, 刘鹏渊, 陆燕*

浙江大学转化医学研究院, 杭州 310029

*联系人, E-mail: yanlu76@zju.edu.cn

收稿日期: 2022-05-03; 接受日期: 2022-08-10; 网络版发表日期: 2022-12-06

摘要 非编码RNA以其庞大复杂的RNA调控网络在生命活动的各个过程中都发挥着重要作用. 越来越多的研究证明非编码RNA可以在表观遗传水平、转录水平以及转录后水平影响肿瘤细胞的生长、转移、凋亡、代谢和免疫逃逸等, 调控肿瘤的发生发展. 此外, 非编码RNA已被证实多种恶性肿瘤中差异表达, 具有成为生物标志物的潜力. 本文归纳总结了非编码RNA在肿瘤发生发展过程中不同方面的作用, 并且介绍了非编码RNA在液体活检和化疗耐药中的应用前景. 相信非编码RNA作为细胞生命活动的重要调控因子, 在将来会有更深入的研究和有价值的临床应用.

关键词 lncRNA, circRNA, microRNA, 细胞增殖, 肿瘤转移, 能量代谢, 免疫逃逸, 生物标志物, 化疗耐药

在人类基因组中, 有大约70%的基因被转录成RNA, 但只有2%的基因能够转录成编码蛋白的信使RNA(message RNA, mRNA), 其余基因转录成非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)^[1]. 这些ncRNA可以分为两类: 一类是组成型ncRNA, 包括转运RNA(transfer RNA, tRNA)、核糖体RNA(ribosomal RNA, rRNA)、核小RNA(small nuclear RNA, snRNA)和核仁小分子RNA(small nucleolar RNA, snoRNA)等, 它们是细胞生存所必需的, 含量较为稳定; 另一类为调节型ncRNA, 它们的表达具有时空特异性或者组织特异性, 在转录、翻译等多个生命过程中起调节作用.

调节型ncRNA根据其长度大小可以分为两类: 长度小于200个核苷酸的称为小ncRNA, 包括微小RNA(microRNA), tRNA衍生的小RNA(tRNA-derived small RNA, tsRNA), 与Piwi蛋白相作用的RNA(Piwi-interact-

ing RNA, piRNA)等; 长度大于200个核苷酸的称为长ncRNA, 主要包括线性的long noncoding RNA(lncRNA)和环状闭合的circular RNA(circRNA)^[2]. microRNA的研究起步较早, 作用机制也比较清楚, 主要是通过5'端第2~8 nt的种子序列与目的mRNA的靶序列互补配对, 招募RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)的形成, 直接降解靶基因或抑制mRNA翻译^[3]. tsRNA是一类新兴的小RNA分子, 通过对前体或成熟tRNA不同位点的切割产生, 具有丰富的RNA修饰, 参与应激反应、蛋白质翻译调控、核糖体生物合成、肿瘤发生等多种生理和病理过程^[4,5]. piRNA是从哺乳动物生殖细胞中分离得到的一类小RNA分子, 可以与Piwi蛋白家族成员相互作用, 对生殖细胞的发育十分重要^[6]. lncRNA和circRNA是近年来研究较多的两种较长的ncRNA, 可以形成复杂的二级

引用格式: 钱心怡, 刘鹏渊, 陆燕. 非编码RNA在肿瘤发生发展和诊治中的作用. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1796–1806

Qian X Y, Liu P Y, Lu Y. The role of non-coding RNA in tumorigenesis, development, diagnosis and treatment (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1796–1806, doi:10.1360/SSV-2022-0087

结构, 因此它们的功能也比较多样化, 既可以通过碱基互补配对结合microRNA, mRNA和DNA等, 也可以通过茎环结构与多种蛋白相互作用, 从而在转录、剪切、翻译和翻译后修饰等多种生命活动中发挥作用^[7,8]. 越来越多的研究证明, ncRNA在肿瘤的发生发展中发挥着重要的调控作用. 比如著名的lncRNA Xist最早被发现是早期胚胎发育中X染色体失活的重要调节因子^[9], 近年研究发现它也是多种恶性肿瘤中的致癌lncRNA, 通过与不同microRNA和蛋白的相互作用促进癌细胞的增殖和转移^[10,11].

肿瘤的发生是一个渐进式的过程, 基因突变的不断累积使得细胞增殖失去控制. 2000年, Hanahan教授和Weinberg教授首次在*Cell*上总结了肿瘤细胞区别于正常细胞的六大特征, 分别为自给自足的生长信号(self-sufficiency in growth signals)、抗生长信号的不敏感(insensitivity to antigrowth signals)、抵抗细胞死亡(resisting cell death)、潜力无限的复制能力(limitless replicative potential)、持续的血管生成(sustained angiogenesis)、组织浸润和转移(tissue invasion and metastasis)^[12]. 随着科学技术快速发展, 癌症研究不断深入, 2011年两位教授再次在*Cell*上发表综述, 将原先的6项特征扩展到了10项, 新增了避免免疫摧毁(avoiding immune destruction)、促进肿瘤的炎症(tumor promotion inflammation)、细胞能量异常(deregulating cellular energetics)和基因组不稳定和突变(genome instability and mutation)^[13]这4个特征. 到了2022年, 再次经过十年的发展, 癌症研究又有了全新的认识, Hanahan教授在*Cancer Discovery*上的综述提出了4项新的癌症特征, 包括解锁表型可塑性(unlocking phenotypic plasticity)、非突变的表观遗传重编程(non-mutational epigenetic reprogramming)、多态性微生物群(polymorphic microbiomes)和衰老细胞(senescent cells)^[14]. 至此癌症的特征已经达到了14项, 这些概念化特征的提出将癌症表型和基因型的巨大复杂性提炼为一套基本原则, 以便更充分地理解癌症发展和恶性进展的机制. 近年来的研究发现, ncRNA在肿瘤细胞的这14个特征中都具有至关重要的作用(图1). 本文将从ncRNA调控肿瘤细胞的生长、转移、能量代谢、免疫逃逸等不同角度探讨ncRNA在肿瘤发生中的作用, 并且总结现阶段ncRNA在肿瘤的诊断、治疗方面的应用价值和

潜力, 为ncRNA在肿瘤发生和治疗方向的研究提供更多思路.

1 非编码RNA与肿瘤的发生发展

1.1 非编码RNA与肿瘤生长

与正常细胞相比, 肿瘤细胞的分化机制失控, 具有潜力无限的复制能力和自给自足的生长信号, 使得肿瘤细胞快速增殖. *TP53*是重要的抑癌基因, 正常*TP53*的生物功能是在G1期检查DNA损伤点, 监视基因组的完整性. 如有损伤, p53蛋白阻止DNA复制, 以提供足够的时间进行DNA修复; 如果修复失败, p53蛋白则引发细胞凋亡^[15]. 但是在50%以上的恶性肿瘤中发现*TP53*的失活突变, 其中原癌基因*MYC*是*TP53*的一个重要下游靶基因^[16]. *MYC*是大量生长促进信号传导通路的交叉汇合点, 参与调控细胞生长和增殖相关的基因转录^[17]. 大量研究表明, ncRNA可以直接或间接调节*MYC*的表达. p53依赖激活的lncRNA PVT1, 位于*MYC*基因下游50 kb, 在DNA损伤或致癌信号诱导下, 会在*MYC*基因转录位点附近积累, 抑制*MYC*的转录^[18]. m6A修饰调控的lncRNA LCAT3将FUBP1蛋白招募到*MYC*启动子上游的FUES序列, 激活*MYC*的转录, 促进细胞生长和肿瘤发生^[19]. 此外, *MYC*也能调节ncRNA的转录. lncRNA DNACR在多种癌症中广泛上调并受到*MYC*的激活诱导, 通过抑制细胞周期抑制因子p21(CDKN1A)的表达来调控细胞增殖^[20]. 当然, *MYC*也可以直接与ncRNA结合发挥作用. lncRNA-EPIC1通过其129~283 nt区域直接与*MYC*相互作用促进细胞周期进展, lncRNA-EPIC1敲除降低了*MYC*对其靶基因如*CDKN1A*, *CCNA2*, *CDC20*和*CDC45*的占用率^[21]. 此外, ncRNA也可以通过其他信号通路参与到细胞增殖的调控中, 比如lncRNA LCAT1作为ceRNA竞争性结合miR-4715-5p, 使得其靶蛋白RAC1的活性上调, 促进肺癌发生^[22]; circPLEKHM3通过吸附miR-9, 调控内源性BRCA1, DNAJB6和KLF4的表达, 从而使AKT1信号通路失活^[23]. 尽管ncRNA在肿瘤的失控生长中发挥重要的调节作用, 但是目前的研究庞杂繁多, 且多处于初级阶段的表型研究和机制研究, 临床应用甚少. 因此, 将ncRNA在肿瘤生长中的作用研究进一步推进, 为其临床应用提供更多研究证据, 是目前ncRNA的一个重要趋势.

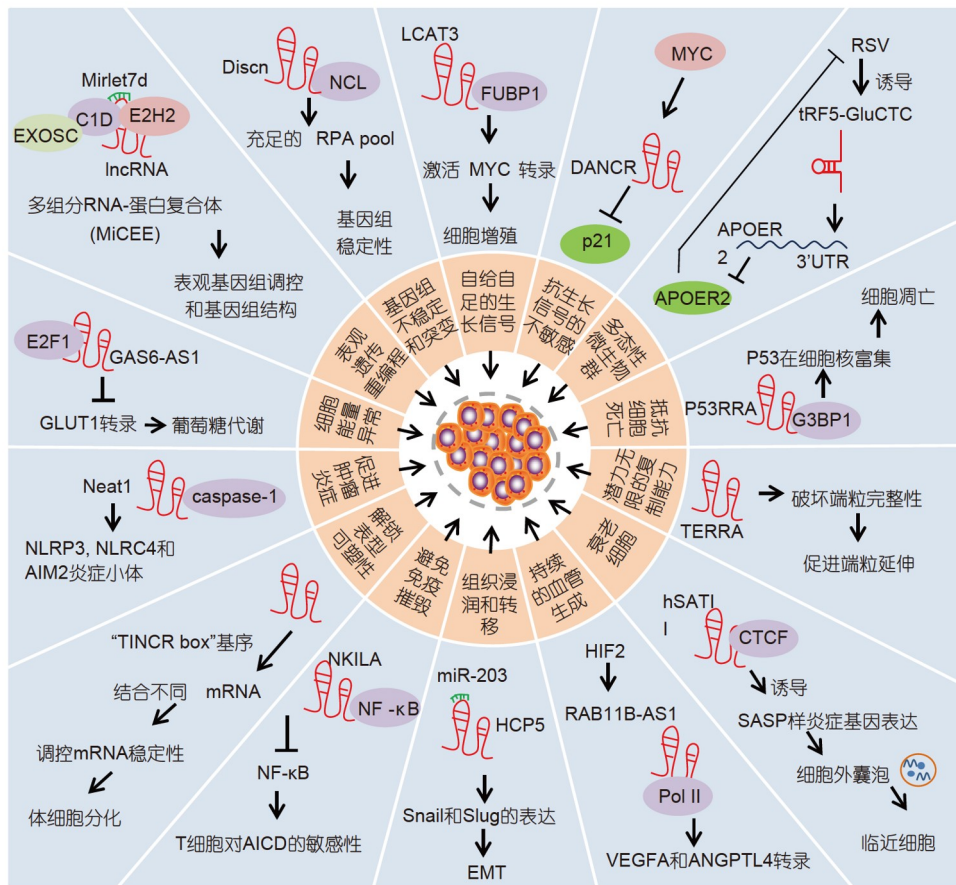


图 1 非编码RNA在肿瘤发生发展中的作用。非编码RNA在癌症的14种特征中都发挥重要作用。选择的代表性非编码RNA及其结合蛋白或靶基因显示它们在肿瘤的生长、凋亡、复制、转移、免疫逃逸、能量代谢、表观遗传、基因组突变等多种生命过程中的调控作用

Figure 1 The role of non-coding RNAs in tumorigenesis. Non-coding RNAs contribute to each of the fourteen hallmarks of cancer. Representative non-coding RNAs and their binding proteins or target genes are selected to demonstrate their regulatory roles in tumor growth, apoptosis, replication, metastasis, immune escape, energy metabolism, epigenetics, genomic mutations and other life processes

1.2 非编码RNA与肿瘤转移

肿瘤转移指肿瘤细胞从原发病灶, 通过血液途径、淋巴途径和直接蔓延等方式, 转移到远处器官形成转移灶的过程。肿瘤转移是恶性肿瘤的标志性生物学特点之一。一般肿瘤发生转移之后, 会给治疗造成巨大的难度和挑战, 因此探究肿瘤转移的具体分子机制, 尽可能阻断肿瘤细胞的转移对肿瘤的治疗至关重要。上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞来源的恶性肿瘤获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程, 其特征为钙黏蛋白E-cadherin表达下降, N-cadherin表达上升, 主要通过一些转录因子Snail1/2, Zeb1/2和Twist1/2等参与抑制E-cadherin的转录, 以及

TGF- β , Wnt和Notch等多种信号通路的共同调控^[24]。

常见的转移方式有淋巴结转移、脑转移、肺转移以及骨转移等。膀胱癌是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 膀胱癌伴淋巴结转移的患者预后极差, 有研究表明, 淋巴管生成生长因子VEGF-C在膀胱癌淋巴结转移中具有重要作用。lncRNA膀胱癌相关转录本2(BLACAT2)的表达在淋巴结转移性膀胱癌中显著上调, BLACAT2通过与H3K4甲基转移酶复合体的核心亚基WDR5直接结合, 表观遗传上调VEGF-C的表达^[25]。肿瘤微环境与肿瘤的发生息息相关, 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)是肿瘤微环境中浸润最丰富的炎症细胞, 能促进淋巴结转

移. 淋巴结相关转录本1(LNMA1)将hnRNPL蛋白招募到CCL2启动子上, 导致H3K4三甲基化升高, 从而激活CCL2的转录. 此外, CCL2的上调诱导巨噬细胞进入肿瘤, 通过分泌VEGF-C参与淋巴管生成过程, 最终促进淋巴管生成和淋巴转移^[26]. 虽然VEGF-C已被证实, 在膀胱癌淋巴结转移中发挥重要作用, 然而, 约20%伴有淋巴结转移的膀胱癌表现为VEGF-C低表达, 提示膀胱癌的淋巴结转移具有不依赖于VEGF-C的机制. 淋巴结转移相关转录本2(LNMA2)能与异质核糖蛋白A2B1(hnRNPA2B1)结合, 被加载到膀胱癌细胞分泌的外泌体中, 然后被淋巴管内皮细胞内化, 通过表观遗传上调Prospero homeobox 1(PROX1)的表达, 最终导致淋巴管生成和淋巴转移^[27].

转移相关肺腺癌转录本1(MALAT1)之前一直被定义为一种促进转移的lncRNA, 但是它在乳腺癌中却发挥抑制转移的作用. 在乳腺癌转基因小鼠(*Mus musculus*)模型中, 敲除MALAT1基因可以促进肺转移, 而且这种表型可以通过MALAT1的再次表达而逆转. 在机制上, MALAT1能结合并失活转录因子TEAD, 防止TEAD结合YAP及其靶基因^[28]. 在转移过程中, 散播性肿瘤细胞(disseminated tumor cells, DTCs)通常在远处器官进入长期休眠期, 其特点是增殖缓慢但生存持续, 对辅助化疗具有耐药性^[29,30]. 也有研究表明休眠的肿瘤细胞和肿瘤干细胞具有相似性^[31]. 乳腺癌干细胞样细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)的间充质亚群容易在肺部发生转移性休眠, NR2F1-AS1(NAS1)在休眠细胞中高表达, 通过与NR2F1 mRNA结合, 招募PTBP1蛋白, 促进IRES介导的NR2F1的翻译, 从而抑制 Δ Np63的转录. Δ Np63下调可导致EMT, 降低致瘤性和增强癌细胞的休眠^[32]. 高达30%的转移性乳腺癌患者最终发生脑转移, XIST的表达与脑转移呈负相关, 降低XIST的表达能够刺激EMT, 并通过MSN介导的蛋白稳定激活c-Met, 从而促进肿瘤细胞的干细胞性^[33].

骨是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的常见转移部位, 非小细胞肺癌细胞来源的外泌体lncRNA-SOX2OT能够通过靶向miRNA-194-5p/RAC1信号轴和TGF- β /pThrP/RANKL信号通路, 从而促进骨转移^[34].

1.3 非编码RNA与肿瘤代谢

葡萄糖代谢重编程是多种癌症公认的特征, 肿瘤

细胞需要更高的糖酵解速率来满足其快速增长的生物大分子合成需求, 并在低氧环境下维持快速增殖^[35]. 丙酮酸激酶PKM2是糖酵解过程中的关键酶, 将其上游底物磷酸烯醇式丙酮酸催化生成丙酮酸. circMAT2B被报道在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中高表达, 通过竞争性吸附miR-338-3p, 从而上调PKM2的表达^[36]. 此外, 研究发现, lncRNA-AC020978在非小细胞肺癌中高表达, 在葡萄糖饥饿或者缺氧条件下会被缺氧诱导因子HIF-1 α 转录激活引起表达上调. 有趣的是, AC020978可以与PKM2蛋白直接相互作用, 增强PKM2蛋白的稳定性, 促进PKM2的核转移, 使得核内的PKM2增强HIF-1 α 介导的转录活性, 从而形成正反馈调节^[37]. TAMs通过细胞外囊泡传递lncRNA-HISLA, 增强乳腺癌细胞的有氧糖酵解和凋亡抗性; 而肿瘤细胞糖酵解释放的乳酸又能上调巨噬细胞中HISLA的表达, 构成TAMs和肿瘤细胞之间的前反馈回路^[38]. 葡萄糖转运蛋白GLUT1是葡萄糖代谢过程的另一个关键因子, 负责将细胞外的葡萄糖转运到细胞内. GLUT1在多种肿瘤细胞中超量表达, 得以大量摄入葡萄糖维持肿瘤细胞增殖. 研究发现lncRNA GAS6-AS1通过与转录因子E2F1结合, 抑制E2F1介导的GLUT1的转录, 从而抑制葡萄糖代谢的重建和肺腺癌发展^[39].

有氧糖酵解产生的丙酮酸会转化为乳酸, 但不会转化为乙酰辅酶A. 为了弥补柠檬酸循环的不足, 癌细胞经常激活谷氨酰胺代谢^[40]. 谷氨酰胺是生物合成过程中碳和氮的重要来源, 谷氨酰胺代谢的第一步和限速步骤是由谷氨酰胺酶(GLS1)将谷氨酰胺催化分解生成谷氨酸. ncRNA可以通过若干个不同的作用机制影响GLS1的表达, 比如GLS-AS通过ADAR/Dicer依赖的RNA干扰机制在转录后水平下调GLS1的表达^[41]; lncRNA-CCAT2通过等位基因亲和力的差别调控GLS1的选择性剪切, 导致催化活性更高的异构体GAC比KGA优先表达^[42]. 谷氨酰胺缺乏会导致lncRNA-GIRGL的表达上升, 使GLS1/mRNA与CAPRIN1二聚体形成复合物, 促进CAPRIN1的液-液相分离, 诱导应力颗粒形成, 使得癌细胞在长期谷氨酰胺剥夺应激下存活^[43].

脂质代谢的调控, 包括脂质摄取、合成和水解, 对于维持细胞稳态必不可少^[44]. 然而关于ncRNA调控脂质代谢的研究却较少. LncRPM在BCSCs中高表达,

它通过直接结合*PLA2G16*的3'-UTR来调节*PLA2G16*的表达, 增加其mRNA的稳定性. 上调的*PLA2G16*促进磷脂代谢和游离脂肪酸(尤其是花生四烯酸)的产生, 激活PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin和Hippo/YAP信号通路, 最终参与维持BCSCs的干性^[45]. *LINC00958*通过吸附miR-3619-5p上调HDGF的表达, 从而促进肝癌的脂肪生成和进展^[46]. *CircPTK2*也能竞争性地结合miR-182-5p, 消除对其靶基因*JAZF1*的抑制, 最终促进脂肪分解, 抑制脂肪生成^[47].

1.4 非编码RNA与肿瘤免疫逃逸

淋巴细胞是机体免疫系统的基本成分, 主要包括T淋巴细胞、B淋巴细胞和NK淋巴细胞. T细胞在受到抗原刺激时分化成效应T细胞和记忆T细胞, 效应T细胞包括辅助性T细胞(T_H)、调节性T细胞(T_{reg})和细胞毒性T细胞(CTL)等. ncRNA已被证实参与到各种免疫细胞的分化和成熟过程中, 并影响着免疫细胞的功能. 比如linc-MAF-4抑制 T_H2 细胞转录因子MAF的表达, 从而促进T细胞向 T_H1 细胞系分化^[48]. 另外, circ-Ras-GEF1B通过正向调控细胞间黏附分子ICAM-1的表达, 在巨噬细胞抗原呈递过程中促进细胞与细胞之间的相互作用^[49]. 虽然免疫细胞具有查找、杀灭和清除衰老细胞、癌细胞和变异细胞的功能, 但是肿瘤细胞还是能在各种因素作用下逃脱免疫监控. 癌症可以利用T淋巴细胞的激活诱导细胞死亡(activation-induced cell death, AICD)来逃避免疫破坏, 且肿瘤抗原特异性的CTLs及 T_H1 对乳腺癌和肺癌微环境中的AICD敏感. NKILA是一个与NF- κ B相互作用的lncRNA, 在活化的T细胞中表达上调, 通过抑制NF- κ B信号通路来调控T细胞对AICD的敏感性^[50]. T_{reg} 具有免疫抑制作用, 在维持机体免疫平衡和预防自身免疫疾病、移植排斥等方面发挥重要功能. Lnc-EGFR在 T_{reg} 中高表达, 刺激 T_{reg} 分化, 抑制CTL活性, 并以EGFR依赖的方式促进HCC生长. lnc-EGFR与EGFR特异性结合, 阻断其与c-CBL的相互作用和泛素化作用, 稳定EGFR并增强其下游AP-1/NF-AT1轴的激活, 进而诱导EGFR表达^[51].

2 非编码RNA与肿瘤的诊治

2.1 肿瘤的诊断—液体活检中的生物标志物

液体活检作为一种新兴的肿瘤诊断技术, 因其无

创性、敏感性和操作便捷等优势受到关注. 液体活检的生物标志物主要包括循环肿瘤细胞(CTC)^[52]、循环肿瘤DNA(ctDNA)^[53]、细胞外囊泡(EVs, 主要是外泌体)^[54]和循环无细胞RNA(cfRNA)^[55]等. 非编码RNA作为液体活检中的生物标志物的研究还处于起步阶段, 目前比较成熟的是microRNA作为肿瘤早期诊断的标志物, 已有一些研究进入临床试验. microRNA是一类长度约22 nt的非编码单链RNA, 因其长度较短而稳定性高, 成为血液中最理想的检测癌症的生物标志物. 不同的癌症有其特异的循环microRNAs, 最近的一项对682名受试者的回顾性队列和4566名受试者的前瞻性队列的研究中, 开发了一种基于12个miRNA生物标志物panel的胃癌临床检测方法^[56]. 该检测比任何现有的基于血液的气相色谱诊断生物标志物更加准确, 并且可以减少不必要的上颌内窥镜检查的次数. 此外, 研究鉴定出了15个miRNA可以区分肺癌与非肺癌患者, 准确率为91.4%, 灵敏度为82.8%, 特异性为93.5%^[57]. 本实验室也鉴定出血浆外泌体miR-30d-5p和let-7d-3p是宫颈癌非侵入性筛查的有价值的诊断性生物标志物^[58]; 血浆外泌体miR-15a-5p是子宫内膜癌早期检测的有前途的诊断性生物标志物^[59].

piRNA在长度上与miRNA相似, 可以容易地通过细胞膜, 并且在体液中稳定, 不易被核糖核酸酶降解, 有望成为新型的生物标志物. 研究表明, 除了哺乳动物的生殖细胞外, piRNA也以组织特异性的方式在多种人类组织中表达, 比如piRNA-54265在结直肠癌中高表达, 并且肿瘤或血清中高水平的piRNA-54265与患者较差的生存率显著相关^[60]. piRNA-823主要积累于多发性骨髓瘤患者外周血的胞外囊泡中, 其表达增加与多发性骨髓瘤的晚期和预后不良相关^[61]. 此外, lncRNA是一类表达丰富的非编码RNA, 与多种癌症广泛相关, 其异常表达和突变与肿瘤的发生、转移和肿瘤分期密切相关. PCA3是一种类固醇受体调控的lncRNA, 在95%的前列腺癌病例中过表达, 在恶性和良性前列腺癌患者的尿液中检测到高特异性^[62]. 虽然piRNA和lncRNA在肿瘤中的功能还在基础研究阶段, 目前没有进入临床试验的例子, 主要的技术难点在于其作为生物标志物预测的特异性、敏感性和准确性. 但是液体活检作为一种无创、无害的辅助检查手段, 具有巨大的临床应用价值和潜力, 而非编码RNA是液体活检中最佳的检测对象.

2.2 肿瘤的治疗和耐药

常见的肿瘤治疗方法有手术治疗、放射治疗、化学治疗、靶向治疗、免疫治疗等。手术治疗主要针对早、中期没有发生转移的实体肿瘤,予以局部切除。放射治疗是利用放射线的局部治疗方法,对于肿瘤位置复杂、血管包埋严重、手术无从下手的病灶,更能凸显出其技术优势。化学治疗是利用化学药物的全身性治疗方法,针对的患者多为癌症晚期,全身多处转移。靶向治疗是精准治疗,使抗癌药物瞄准癌细胞上的分子靶点,实施精确打击。免疫治疗是通过调节机体的免疫功能,从而达到抗肿瘤的作用。靶向治疗和免疫治疗是近几年来新兴的治疗手段,其副作用小、针对性强,但适用性较为局限,价格也昂贵。miR-138能够靶向两大免疫检查点CTLA-4和PD-1,体内给药miR-138可导致脑胶质瘤缩小,表明miR-138具有免疫治疗的潜力^[63]。miR-424(322)通过直接结合PD-L1的3' UTR区抑制其表达,从而阻断PD-L1免疫检查点^[64]。因此,ncRNA在肿瘤的治疗,无论是传统的放疗和化疗,还是新兴的靶向治疗和免疫治疗中都具有重要作用。

肿瘤耐药已经成为影响肿瘤治疗效果的最大因素,放疗、化疗和靶向治疗都会产生耐药性。肿瘤药物的耐药分为原发性耐药和获得性耐药。原发性耐药是由于肿瘤的异质性,使得某类药物对部分肿瘤细胞天生就无效;而获得性耐药是指在治疗过程中肿瘤细胞主动进化而获得的耐药性。这两类耐药在本质上都归因于基因表达的改变。ncRNA在肿瘤的耐药过程中十分重要,越来越多的研究表明,ncRNA的异常表达使得肿瘤细胞对某些药物的敏感性发生改变(表1)。西妥昔单抗(cetuximab)和曲妥珠单抗(trastuzumab)是临床常见的单抗靶向药物,前者主要针对表达EGFR的结直肠癌或者头颈的恶性肿瘤,后者主要用于HER-2表达的乳腺癌和胃癌的治疗。miR-100和miR-125b在耐西妥昔单抗的细胞中高表达,通过协同抑制5个Wnt/ β -catenin负调控因子,导致Wnt信号通路增强,从而使得细胞产生抗药性^[65]。此外,在乳腺癌中SP1转录诱导AGAP2-AS1能够促进细胞生长、抑制细胞凋亡,引起曲妥珠单抗耐药^[66]。吉非替尼(gefitinib)是一种口服表皮生长因子受体酪氨酸激酶(EGFR-TK)抑制剂,它阻止ATP结合到EGFR-TK激活位点,从而阻止致癌受体的下游信号转导^[67]。LncRNA-PART1在吉非替尼耐药的

的细胞中高表达,通过竞争性结合miR-129促进Bcl-2在食管鳞状细胞癌中的表达,促进了吉非替尼耐药^[68]。

联合用药是指治疗时将两种以上药物同时或先后使用,以获得较好的疗效。联合用药的重点是提高药物的协同作用,避免药物的拮抗作用。顺铂/吉西他滨联用常用于膀胱癌的治疗,但耐药性的出现大大限制了其长期疗效。研究发现,下调LncRNA-UCA1能够通过抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡降低膀胱癌细胞对顺铂/吉西他滨的化疗敏感性^[69]。本实验室研究发现,在LCAT1高表达的肺癌细胞中用RAC1的小分子抑制剂EHop-016作为辅助剂,可以改善紫杉醇单药治疗肺癌细胞的效果^[22];以及在circPLEKHM3低表达的卵巢癌细胞中,AKT抑制剂MK-2206可以增强紫杉醇诱导的卵巢癌细胞生长抑制^[23]。虽然近年来ncRNA在肿瘤耐药方面的文章层出不穷,但是具体的分子机制仍不够透彻,因此,对于ncRNA在肿瘤的临床治疗上仍有很长的路要走。

3 讨论

1976年,人们在电子显微镜下第一次观察到真核细胞的细胞质中存在circRNA分子^[82];1991年,Xist调控X染色体失活的研究登上Nature^[9];1993年,第一个miRNA基因lin-4在秀丽线虫(*Caenorhabditis elegans*)中被发现^[83]。虽然ncRNA的发现具有较早的历史,但是ncRNA的研究是近十年才出现井喷式增长。起初ncRNA被认为是基因组转录的“噪音”,是RNA聚合酶II转录的副产物,不具有生物学功能。直到20世纪初,二代测序技术的不断发展,越来越多的ncRNA被发现,人们才真正关注起细胞活动中复杂的RNA调控网络。

中心法则强调的是基因组上的遗传信息通过DNA转录成RNA、RNA翻译成蛋白质以及蛋白质行使生物学功能的过程,又或者遗传信息通过DNA传递给DNA来完成DNA的复制过程。无论是在DNA的复制、DNA的转录、RNA的翻译以及蛋白质的相互作用中,ncRNA都发挥着重要的调控作用。肿瘤的发生发展是细胞间有序的调控网络失去控制,失活原有信号通路或者激活新的信号通路的过程,ncRNA在此变化中调控作用尤为重要。驱动基因(driver gene)突变往往会通过调控一系列信号通路的活化和ncRNA的表达,

表 1 非编码RNA对肿瘤耐药的影响

Table 1 Effect of non-coding RNA on drug resistance

药物种类	药物名称	非编码RNA	肿瘤类型	参考文献	
化疗药物	阿霉素	HANR	肝癌	[70]	
	紫杉醇	circCRIM1	鼻咽癌	[71]	
	顺铂	DLGAP1-AS2	鳞状细胞癌	[72]	
	奥沙利铂	MALAT1	胃癌	[73]	
			结直肠癌	[74]	
	替莫唑胺	MALAT1	恶性胶质瘤	[75]	
	它莫西芬	HOTAIR	乳腺癌	[76]	
	吉西他滨	HOTTIP	胰腺癌	[77]	
	5-氟尿嘧啶	MIAT	乳腺癌	[78]	
靶向药物	单克隆抗体药物	西妥昔单抗	miR-100/miR-125b	结直肠癌	[65]
		曲妥珠单抗	AGAP2-AS1	乳腺癌	[66]
			ZNF649-AS1	乳腺癌	[79]
	小分子药物	吉非替尼	LncRNA-PART1	食管鳞状细胞癌	[68]
		伊马替尼	miRNA-30a	胃肠道间质瘤	[80]
			HOTAIR	慢性粒细胞白血病	[81]
联合用药	顺铂/吉西他滨	LncRNA-UCA1	膀胱癌	[69]	
	EHop-016/紫杉醇	LCAT1	肺癌	[22]	
	MK-2206/紫杉醇	circPLEKHM3	卵巢癌	[23]	

在肿瘤发生发展的多个阶段发挥关键作用。在2020年的一项研究中，研究人员对66种不同类型癌症的221个队列共28076个样本的数据进行分析，鉴定出了568个癌症驱动基因^[84]。比如最常见的*EGFR*，*KRAS*基因的变异可导致肺细胞功能异常并引发肺癌；*BRCA1*基因突变则会导致乳腺癌的发生等。在驱动基因与ncRNA的关系方面，首先，驱动基因可以调控ncRNA的表达，比如原癌基因*MYC*可以调节lncRNA *DNACR*的表达^[20]，抑癌基因*TP53*可以激活lncRNA *PVT1*的表达^[18]；其次，ncRNA也可以和驱动基因相互作用，调控

下游信号通路，比如LncRNA-EPIC1直接与*MYC*相互作用促进细胞周期进展^[21]。另外，ncRNA也可以影响驱动基因的表达，比如lncRNA *LCAT3*通过结合FUBP1激活*MYC*基因的转录^[19]，circPLEKHM3通过竞争性吸附miR-9调节*BRCA1*基因的表达^[23]等。研究表明，多种恶性肿瘤中都显示出非编码RNA有不同程度的差异表达，然而目前鉴定的非编码RNA成千上万，寻找出庞大调控网络中的关键非编码RNA，或者不同肿瘤中特异性表达的非编码RNA，对于肿瘤的靶向治疗具有重要应用价值。

参考文献

1 Anastasiadou E, Jacob L S, Slack F J. Non-coding RNA networks in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18: 5–18

2 Slack F J, Chinnaiyan A M. The role of non-coding RNAs in oncology. *Cell*, 2019, 179: 1033–1055

3 Lin S, Gregory R I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15: 321–333

4 Yu M, Lu B, Zhang J, et al. tRNA-derived RNA fragments in cancer: current status and future perspectives. *J Hematol Oncol*, 2020, 13: 121

5 Sun X, Yang J, Yu M, et al. Global identification and characterization of tRNA-derived RNA fragment landscapes across human cancers. *NAR Cancer*, 2020, 2: zcaa031

6 Gou L T, Dai P, Yang J H, et al. Pachytene piRNAs instruct massive mRNA elimination during late spermiogenesis. *Cell Res*, 2014, 24: 680–700

7 Kristensen L S, Andersen M S, Stagsted L V W, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. *Nat Rev Genet*, 2019, 20:

675–691

- 8 Yao R W, Wang Y, Chen L L. Cellular functions of long noncoding RNAs. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 542–551
- 9 Borsani G, Tonlorenzi R, Simmler M C, et al. Characterization of a murine gene expressed from the inactive X chromosome. *Nature*, 1991, 351: 325–329
- 10 Zhao Y, Yu Z, Ma R, et al. lncRNA-Xist/miR-101-3p/KLF6/C/EBP α axis promotes TAM polarization to regulate cancer cell proliferation and migration. *Mol Ther-Nucleic Acids*, 2021, 23: 536–551
- 11 Yang X, Zhang S, He C, et al. METTL14 suppresses proliferation and metastasis of colorectal cancer by down-regulating oncogenic long non-coding RNA XIST. *Mol Cancer*, 2020, 19: 46
- 12 Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, 100: 57–70
- 13 Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646–674
- 14 Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*, 2022, 12: 31–46
- 15 Vousden K H, Prives C. Blinded by the light: the growing complexity of p53. *Cell*, 2009, 137: 413–431
- 16 Sachdeva M, Zhu S, Wu F, et al. p53 represses c-Myc through induction of the tumor suppressor *miR-145*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 3207–3212
- 17 Dang C V. MYC on the path to cancer. *Cell*, 2012, 149: 22–35
- 18 Olivero C E, Martínez-Terroba E, Zimmer J, et al. p53 activates the long noncoding RNA *Pvt1b* to inhibit *Myc* and suppress tumorigenesis. *Mol Cell*, 2020, 77: 761–774.e8
- 19 Qian X, Yang J, Qiu Q, et al. LCAT3, a novel m6A-regulated long non-coding RNA, plays an oncogenic role in lung cancer via binding with FUBP1 to activate c-MYC. *J Hematol Oncol*, 2021, 14: 112
- 20 Lu Y, Hu Z, Mangala L S, et al. MYC targeted long noncoding RNA DANCER promotes cancer in part by reducing p21 levels. *Cancer Res*, 2018, 78: 64–74
- 21 Wang Z, Yang B, Zhang M, et al. lncRNA epigenetic landscape analysis identifies EPIC1 as an oncogenic lncRNA that interacts with MYC and promotes cell-cycle progression in cancer. *Cancer Cell*, 2018, 33: 706–720.e9
- 22 Yang J, Qiu Q, Qian X, et al. Long noncoding RNA LCAT1 functions as a ceRNA to regulate RAC1 function by sponging miR-4715-5p in lung cancer. *Mol Cancer*, 2019, 18: 171
- 23 Zhang L, Zhou Q, Qiu Q, et al. CircPLEKHM3 acts as a tumor suppressor through regulation of the miR-9/BRCA1/DNAJB6/KLF4/AKT1 axis in ovarian cancer. *Mol Cancer*, 2019, 18: 144
- 24 Tsai J H, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev*, 2013, 27: 2192–2206
- 25 He W, Zhong G, Jiang N, et al. Long noncoding RNA BLACAT2 promotes bladder cancer-associated lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *J Clin Invest*, 2018, 128: 861–875
- 26 Chen C, He W, Huang J, et al. LNMAT1 promotes lymphatic metastasis of bladder cancer via CCL2 dependent macrophage recruitment. *Nat Commun*, 2018, 9: 3826
- 27 Chen C, Luo Y, He W, et al. Exosomal long noncoding RNA LNMAT2 promotes lymphatic metastasis in bladder cancer. *J Clin Invest*, 2020, 130: 404–421
- 28 Kim J, Piao H L, Kim B J, et al. Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis. *Nat Genet*, 2018, 50: 1705–1715
- 29 Hadfield G. The dormant cancer cell. *BMJ*, 1954, 2: 607–610
- 30 Park S Y, Nam J S. The force awakens: metastatic dormant cancer cells. *Exp Mol Med*, 2020, 52: 569–581
- 31 Patel P, Chen E I. Cancer stem cells, tumor dormancy, and metastasis. *Front Endocrin*, 2012, 3: 125
- 32 Liu Y, Zhang P, Wu Q, et al. Long non-coding RNA NR2F1-AS1 induces breast cancer lung metastatic dormancy by regulating NR2F1 and Δ Np63. *Nat Commun*, 2021, 12: 5232
- 33 Xing F, Liu Y, Wu S Y, et al. Loss of XIST in breast cancer activates MSN-c-Met and reprograms microglia via exosomal miRNA to promote brain metastasis. *Cancer Res*, 2018, 78: 4316–4330
- 34 Ni J, Zhang X, Li J, et al. Tumour-derived exosomal lncRNA-SOX2OT promotes bone metastasis of non-small cell lung cancer by targeting the miRNA-194-5p/RAC1 signalling axis in osteoclasts. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 662
- 35 Bose S, Zhang C, Le A. Glucose metabolism in cancer: the warburg effect and beyond. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1311: 3–15
- 36 Li Q, Pan X, Zhu D, et al. Circular RNA MAT2B promotes glycolysis and malignancy of hepatocellular carcinoma through the miR-338-3p/

- PKM2 axis under hypoxic stress. *Hepatology*, 2019, 70: 1298–1316
- 37 Hua Q, Mi B, Xu F, et al. Hypoxia-induced lncRNA-AC020978 promotes proliferation and glycolytic metabolism of non-small cell lung cancer by regulating PKM2/HIF-1 α axis. *Theranostics*, 2020, 10: 4762–4778
- 38 Chen F, Chen J, Yang L, et al. Extracellular vesicle-packaged HIF-1 α -stabilizing lncRNA from tumour-associated macrophages regulates aerobic glycolysis of breast cancer cells. *Nat Cell Biol*, 2019, 21: 498–510
- 39 Luo J, Wang H, Wang L, et al. lncRNA GAS6-AS1 inhibits progression and glucose metabolism reprogramming in LUAD via repressing E2F1-mediated transcription of GLUT1. *Mol Ther-Nucleic Acids*, 2021, 25: 11–24
- 40 Wise D R, Thompson C B. Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35: 427–433
- 41 Deng S J, Chen H Y, Zeng Z, et al. Nutrient stress-dysregulated antisense lncRNA GLS-AS impairs GLS-mediated metabolism and represses pancreatic cancer progression. *Cancer Res*, 2019, 79: 1398–1412
- 42 Redis R S, Vela L E, Lu W, et al. Allele-specific reprogramming of cancer metabolism by the long non-coding RNA CCAT2. *Mol Cell*, 2016, 61: 640
- 43 Wang R, Cao L, Thorne R F, et al. LncRNA GIRGL drives CAPRIN1-mediated phase separation to suppress glutaminase-1 translation under glutamine deprivation. *Sci Adv*, 2021, 7: eabe5708
- 44 Bian X, Liu R, Meng Y, et al. Lipid metabolism and cancer. *J Exp Med*, 2021, 218: e20201606
- 45 Liu S, Sun Y, Hou Y, et al. A novel lncRNA ROPM-mediated lipid metabolism governs breast cancer stem cell properties. *J Hematol Oncol*, 2021, 14: 178
- 46 Zuo X, Chen Z, Gao W, et al. M6A-mediated upregulation of LINC00958 increases lipogenesis and acts as a nanotherapeutic target in hepatocellular carcinoma. *J Hematol Oncol*, 2020, 13: 5
- 47 Ding Z, Sun D, Han J, et al. Novel noncoding RNA CircPTK2 regulates lipolysis and adipogenesis in cachexia. *Mol Metab*, 2021, 53: 101310
- 48 Ranzani V, Rossetti G, Panzeri I, et al. The long intergenic noncoding RNA landscape of human lymphocytes highlights the regulation of T cell differentiation by linc-MAF-4. *Nat Immunol*, 2015, 16: 318–325
- 49 Ng W L, Marinov G K, Liao E S, et al. Inducible RasGEF1B circular RNA is a positive regulator of ICAM-1 in the TLR4/LPS pathway. *RNA Biol*, 2016, 13: 861–871
- 50 Huang D, Chen J, Yang L, et al. NKILA lncRNA promotes tumor immune evasion by sensitizing T cells to activation-induced cell death. *Nat Immunol*, 2018, 19: 1112–1125
- 51 Jiang R, Tang J, Chen Y, et al. The long noncoding RNA lnc-EGFR stimulates T-regulatory cells differentiation thus promoting hepatocellular carcinoma immune evasion. *Nat Commun*, 2017, 8: 15129
- 52 Hong B, Zu Y. Detecting circulating tumor cells: current challenges and new trends. *Theranostics*, 2013, 3: 377–394
- 53 Wan J C M, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 223–238
- 54 Liang Y, Lehrich B M, Zheng S, et al. Emerging methods in biomarker identification for extracellular vesicle-based liquid biopsy. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10: e12090
- 55 Raez L, Danenberg K, Huang E, et al. P14.04 cfRNA from liquid biopsies is more abundant than cfDNA, informs treatment outcome and is concordant with tissue. *J Thoracic Oncol*, 2021, 16: S330
- 56 So J B Y, Kapoor R, Zhu F, et al. Development and validation of a serum microRNA biomarker panel for detecting gastric cancer in a high-risk population. *Gut*, 2021, 70: 829–837
- 57 Fehlmann T, Kahraman M, Ludwig N, et al. Evaluating the use of circulating microRNA profiles for lung cancer detection in symptomatic patients. *JAMA Oncol*, 2020, 6: 714–723
- 58 Zheng M, Hou L, Ma Y, et al. Exosomal let-7d-3p and miR-30d-5p as diagnostic biomarkers for non-invasive screening of cervical cancer and its precursors. *Mol Cancer*, 2019, 18: 76
- 59 Zhou L, Wang W, Wang F, et al. Plasma-derived exosomal miR-15a-5p as a promising diagnostic biomarker for early detection of endometrial carcinoma. *Mol Cancer*, 2021, 20: 57
- 60 Mai D, Ding P, Tan L, et al. PIWI-interacting RNA-54265 is oncogenic and a potential therapeutic target in colorectal adenocarcinoma. *Theranostics*, 2018, 8: 5213–5230
- 61 Li B, Hong J, Hong M, et al. piRNA-823 delivered by multiple myeloma-derived extracellular vesicles promoted tumorigenesis through re-

- educating endothelial cells in the tumor environment. *Oncogene*, 2019, 38: 5227–5238
- 62 Chevli K K, Duff M, Walter P, et al. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men undergoing initial prostate biopsy. *J Urol*, 2014, 191: 1743–1748
- 63 Wei J, Nduom E K, Kong L Y, et al. MiR-138 exerts anti-glioma efficacy by targeting immune checkpoints. *Neuro-Oncology*, 2016, 18: 639–648
- 64 Xu S, Tao Z, Hai B, et al. miR-424(322) reverses chemoresistance via T-cell immune response activation by blocking the PD-L1 immune checkpoint. *Nat Commun*, 2016, 7: 11406
- 65 Lu Y, Zhao X, Liu Q, et al. lncRNA MIR100HG-derived miR-100 and miR-125b mediate cetuximab resistance via Wnt/ β -catenin signaling. *Nat Med*, 2017, 23: 1331–1341
- 66 Dong H, Wang W, Mo S, et al. SP1-induced lncRNA AGAP2-AS1 expression promotes chemoresistance of breast cancer by epigenetic regulation of MyD88. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37: 202
- 67 Javle M, Pande A, Iyer R, et al. Pilot study of gefitinib, oxaliplatin, and radiotherapy for esophageal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*, 2008, 31: 329–334
- 68 Kang M, Ren M, Li Y, et al. Exosome-mediated transfer of lncRNA PART1 induces gefitinib resistance in esophageal squamous cell carcinoma via functioning as a competing endogenous RNA. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37: 171
- 69 Pan J, Li X, Wu W, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes cisplatin/gemcitabine resistance through CREB modulating miR-196a-5p in bladder cancer cells. *Cancer Lett*, 2016, 382: 64–76
- 70 Xiao J, Lv Y, Jin F, et al. lncRNA HANR promotes tumorigenesis and increase of chemoresistance in hepatocellular carcinoma. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43: 1926–1938
- 71 Hong X, Liu N, Liang Y, et al. Circular RNA CRIM1 functions as a ceRNA to promote nasopharyngeal carcinoma metastasis and docetaxel chemoresistance through upregulating FOXQ1. *Mol Cancer*, 2020, 19: 33
- 72 Nan Y, Luo Q, Wu X, et al. DLGAP1-AS2-mediated phosphatidic acid synthesis activates YAP signaling and confers chemoresistance in squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 2022, 82: 2887–2903
- 73 Zhang Z, Li M, Zhang Z. lncRNA MALAT1 modulates oxaliplatin resistance of gastric cancer via sponging miR-22-3p. *OTT*, 2020, Volume 13: 1343–1354
- 74 Li P, Zhang X, Wang H, et al. MALAT1 is associated with poor response to oxaliplatin-based chemotherapy in colorectal cancer patients and promotes chemoresistance through EZH2. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16: 739–751
- 75 Voce D J, Bernal G M, Wu L, et al. Temozolomide treatment induces lncRNA MALAT1 in an NF- κ B and p53 codependent manner in glioblastoma. *Cancer Res*, 2019, 79: 2536–2548
- 76 Xue X, Yang Y A, Zhang A, et al. lncRNA HOTAIR enhances ER signaling and confers tamoxifen resistance in breast cancer. *Oncogene*, 2016, 35: 2746–2755
- 77 Li Z, Zhao X, Zhou Y, et al. The long non-coding RNA HOTTIP promotes progression and gemcitabine resistance by regulating HOXA13 in pancreatic cancer. *J Transl Med*, 2015, 13: 84
- 78 Yao X, Tu Y, Xu Y, et al. Endoplasmic reticulum stress confers 5-fluorouracil resistance in breast cancer cell via the GRP78/OCT4/lncRNA MIAT/AKT pathway. *Am J Cancer Res*, 2020, 10: 838–855
- 79 Han M, Qian X, Cao H, et al. lncRNA ZNF649-AS1 induces trastuzumab resistance by promoting ATG5 expression and autophagy. *Mol Ther*, 2020, 28: 2488–2502
- 80 Chen W, Li Z, Liu H, et al. MicroRNA-30a targets BECLIN-1 to inactivate autophagy and sensitizes gastrointestinal stromal tumor cells to imatinib. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 198
- 81 Wang H, Li Q, Tang S, et al. The role of long noncoding RNA HOTAIR in the acquired multidrug resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia cells. *Hematology*, 2017, 22: 208–216
- 82 Sanger H L, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures.. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1976, 73: 3852–3856
- 83 Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 1993, 75: 843–854
- 84 Martínez-Jiménez F, Muiños F, Sentís I, et al. A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20: 555–572

The role of non-coding RNA in tumorigenesis, development, diagnosis and treatment

QIAN XinYi, LIU PengYuan & LU Yan

Institute of Translational Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China

Non-coding RNA plays an important role in all kinds of processes of life activities by its complex RNA regulatory network. More and more studies have proved that non-coding RNA can regulate carcinogenesis and progression by affecting the growth, metastasis, apoptosis, metabolism, and immune escape of tumor cells at the epigenetic, transcriptional and post-transcriptional level. In addition, non-coding RNA has been proved to be differentially expressed in a variety of malignant tumors and has the potential to be a good biomarker. This review summarized the role of non-coding RNA in different aspects of tumorigenesis and development, and introduced the application prospect of non-coding RNA in liquid biopsy and chemoresistance. It is believed that non-coding RNA, as an important regulator of cell life activities, should have more in-depth research and valuable clinical application in the future.

lncRNA, circRNA, microRNA, cell proliferation, tumor metastasis, energy metabolism, immune escape, biomarker, chemoresistance

doi: [10.1360/SSV-2022-0087](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0087)