

长非编码RNA和RNA结合蛋白在胶质瘤中的作用

李秀帅, 王清*

(南京医科大学附属无锡第二医院神经外科, 无锡 214002)

摘要: 胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤, 虽然手术切除辅以术后放疗、化疗和免疫治疗已被作为其标准治疗方案, 但治疗效果并不理想。因此, 寻找可靠的治疗靶点对于改善胶质瘤患者的不良预后至关重要。近年来, 研究发现, 在胶质瘤中存在大量差异性表达的长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs), 且部分差异表达的lncRNAs影响了胶质瘤的恶性生物学行为。伴随着蛋白质组学和表观遗传学的发展, 大量的RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)被发现。越来越多的证据表明, lncRNAs与RBPs在胶质瘤的发生、发展及治疗中起着至关重要的作用。本文总结了lncRNAs与RBPs之间的相互作用, 以调控胶质瘤细胞的表型, 包括增殖、迁移、侵袭、凋亡、血管生成、代谢和耐药性等, 从而为胶质瘤治疗提供新的见解。

关键词: 长链非编码RNA; 神经胶质瘤; RNA结合蛋白; 耐药

Roles of long non-coding RNAs and RNA-binding proteins in gliomas

LI Xiushuai, WANG Qing*

(Department of Neurosurgery, the Affiliated Wuxi No.2 People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China)

Abstract: Glioma is the most prevalent primary intracranial tumor, and although surgical resection supplemented by postoperative radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy has been widely adopted as a standard treatment option, the therapeutic outcome is not satisfactory. To improve the poor prognosis of glioma patients, the search for effective therapeutic targets is necessary. Numerous long non-coding RNAs (lncRNAs) that are differently expressed in gliomas have been discovered recently, and some of these lncRNAs impact the biological malignancy of gliomas. Additionally, a significant number of RNA-binding proteins (RBPs) have been identified along with the advancement of proteomics and epigenetics. Particular focus has been given to the lncRNAs-RBPs interactions, and growing evidence exists that lncRNAs and RBPs are essential for the development, progression and treatment of gliomas. This review provides new insights into glioma therapy by summarizing how lncRNAs interact with RBPs to regulate glioma cell phenotypes such as proliferation, migration, invasion, apoptosis, angiogenesis, metabolism and drug resistance.

Key Words: lncRNAs; glioma; RNA-binding proteins; drug resistance

收稿日期: 2023-10-9

基金项目: 江苏省自然科学基金项目(BK20191140); 江苏省“十四五”医学重点学科基金项目(ZDXK202227)

第一作者: E-mail: xiushuaili@163.com

*通信作者: E-mail: wxwqnj@hotmail.com

胶质瘤是最常见的恶性原发性脑肿瘤，其典型特征是快速细胞增殖和血管生成^[1]。世界卫生组织将胶质瘤根据组织病理学和临床预后分为四个级别，其中Ⅰ级和Ⅱ级属于低级别胶质瘤，而Ⅲ级和Ⅳ级则属于高级别胶质瘤^[2]。多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)作为Ⅳ级胶质瘤，占据胶质瘤病例的大多数，恶性程度最高，预后最差，确诊后中位生存期不超过16个月。尽管存在多种治疗方案，包括手术、放疗以及一线化疗药物替莫唑胺(temozolomide, TMZ)，GBM的预后仍然不乐观^[3]。因此，深入研究胶质瘤发病的分子机制并确定有效的治疗靶点至关重要。

人类基因组中仅有不到2%的基因会编码蛋白质，而超过98%的基因组被转录为非编码RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)，这些ncRNAs按照大小可以分为长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)、微小RNA(microRNAs, miRNAs)和环状RNA(circular RNAs, circRNAs)等^[4]。其中，lncRNAs是一组长度超过200个核苷酸的转录本，没有或仅有有限的蛋白质编码潜力。大多数lncRNAs由RNA聚合酶Ⅱ(RNA Polymerase Ⅱ, RNA pol Ⅱ)转录，其结构通常类似于mRNAs，包括5'-m7G帽和3'poly(A)尾^[5]。lncRNAs通过参与基因印记、染色质重塑、细胞周期调控、剪接调控、mRNA降解和翻译调控等方式，与蛋白质、RNA和DNA相互作用，从而调控基因表达水平。lncRNAs的调控涉及表观遗传学和转录调控等生物学机制。作为癌基因或肿瘤抑制因子，lncRNAs在癌症的发生和发展中发挥着复杂而精确的调控作用^[6]。考虑到lncRNAs在胶质瘤的发生和发展中持续失调，使其成为临床治疗的重要靶点和疾病诊疗指标。

有研究显示，lncRNAs通过细胞定位与DNA、RNA、蛋白质等分子结合，从而发挥多种功能，包括信号转导、作为支架、诱饵或向导等^[7]。RNA结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)是近年来才被发现的，它们能够与特定RNA结合，控制RNA的翻译、降解及其在细胞中的合成、成熟和定位^[8]。RBPs可以通过与编码和非编码RNA以及其他蛋白质相互作用，调控RNA的剪接、多聚腺苷酸化、mRNA稳定性、mRNA的定位和翻译。

RBPs具有高度保守性，在维持基因表达方面发挥着平衡作用，RBPs的任何改变或破坏都可能导致包括癌症在内的各种疾病的发生^[9,10]。因此，基于蛋白质与RNA相互作用的普遍性，寻找lncRNAs和RBPs在癌症中的作用逐渐成为研究的热点。此外，越来越多的研究表明，lncRNAs和RBPs通过多种途径参与胶质瘤的发生发展，并且与胶质瘤的预后判断和治疗等密切相关。

本综述详细阐述了lncRNAs和RBPs在胶质瘤的发生和发展中的作用，在分子水平揭示其调节胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡、血管生成、代谢及耐药性等生物学行为的作用机制，从而为它们在胶质瘤的诊断和治疗中的应用提供新的见解。

1 lncRNAs和RBPs相互调节

RBPs通过一组RNA结合域(RNA-binding domain, RBD)与RNA结合，从而决定其靶向RNA的命运和功能。此外，lncRNAs与蛋白质结合形成RNA-蛋白质复合物，RBPs可以通过调控lncRNAs的稳定性、运输和转录来改变其功能。以Li等^[11]的研究为例，他们发现，核仁小分子RNA宿主基因6(nucleolar small RNA host gene 6, *SNHG6*)的表达通过核帽结合蛋白3(nuclear cap-binding protein 3, NCBP3)的直接结合而变得更加稳定。lncRNA脑源性神经营养因子反义RNA(brain-derived neurotrophic factor-antisense long non-coding RNA, BDNF-AS)也与细胞质多聚腺苷酸结合蛋白1(cytoplasmic poly A binding protein 1, PABPC1)相互结合，增加了其稳定性，进而促进了胶质瘤细胞的恶性生物学表型^[12]。相反，在某些情况下，一些RBPs可能被结合的RNA调节。lncRNAs与转录因子、核糖核蛋白和染色质修饰复合物等成分相互作用，以靶向多种类型的蛋白质，并在表观遗传调控过程中充当RBPs的诱饵或支架，影响其结合蛋白的修饰、稳定性、定位和活性，从而在肿瘤中发挥着重要的调控作用^[13]。LINC01088被证实与小核核糖核蛋白A(small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A, SNRPA)发生物理相互作用，并在转录水平上调节SNRPA的表达，从而增强了胶质瘤细胞的侵袭能力^[14]。同样，Chen等^[15]研究表明，PXN-AS1是GBM的致癌基

因, PXN-AS1 招募 zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 参与转录调控, 从而介导了血清分泌型蛋白 1 (Dkkopf 1, *DKK1*) 启动子区组蛋白 H3 在赖氨酸 27 位点的三甲基化(trimethylation of lysine 27 on histone 3, H3K27me3)。*DKK1* 通常被认为是 Wnt/ β -catenin 通路的抑制基因, PXN-AS1 通过表观遗传方式抑制 *DKK1* 的表达, 激活 Wnt/ β -catenin 通路, 进而促进 GBM 的进展(图1)。

2 LncRNAs-RBPs影响胶质瘤的恶性生物学行为

LncRNAs 能够与蛋白质结合, 形成 RNA-蛋白质复合物。LncRNAs 和 RBPs 之间的相互作用在肿瘤的恶性进展调控中具有关键作用(图2)。因此, 深入研究 LncRNAs-RBPs 相互作用与胶质瘤的发生和发展之间的关联, 探讨其具体作用机制可能有助于为胶质瘤的治疗揭示新的靶点(表1)。

2.1 LncRNAs-RBPs影响胶质瘤的肿瘤生成

研究发现, 一些 LncRNAs 在癌症中并非单独发

挥作用, 而是通过与其他生物大分子(包括 DNA、RNA 和蛋白质)相互作用来调节多个重要的癌症表型^[16,17]。越来越多的证据表明, 胶质瘤的肿瘤生成受 LncRNAs-RBPs 相互作用的调节。例如, Xie 等^[18]的研究发现, LINC01198 通过促进 REST/RCOR1/HDAC2 组装, 抑制磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 在胶质瘤中的表达, 从而导致 AKT 活化增强, 促进了胶质瘤的生成, 这项研究强调了一种新的胶质瘤治疗方法。此外, PTB-AS 能够直接与多聚嘧啶区结合蛋白 1 (polypyrimidine tract-binding protein 1, PTBP1) mRNA 的 3'UTR 结合, 保护 PTBP1 不被 miR-9 靶向。此过程在葡萄球菌核酸酶结构域蛋白 1 (staphylococcal nuclease domain-containing protein 1, SND1) 的协助下稳定了 PTBP1 mRNA, 从而促进胶质瘤的发生^[19]。Li 等^[20]的研究发现, 多梳抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 和 DEAD-box RNA 解旋酶-5 (DEAD-box helicase 5, DDX5) 相关的 LncRNA PRADX 被认为是 GBM 的一

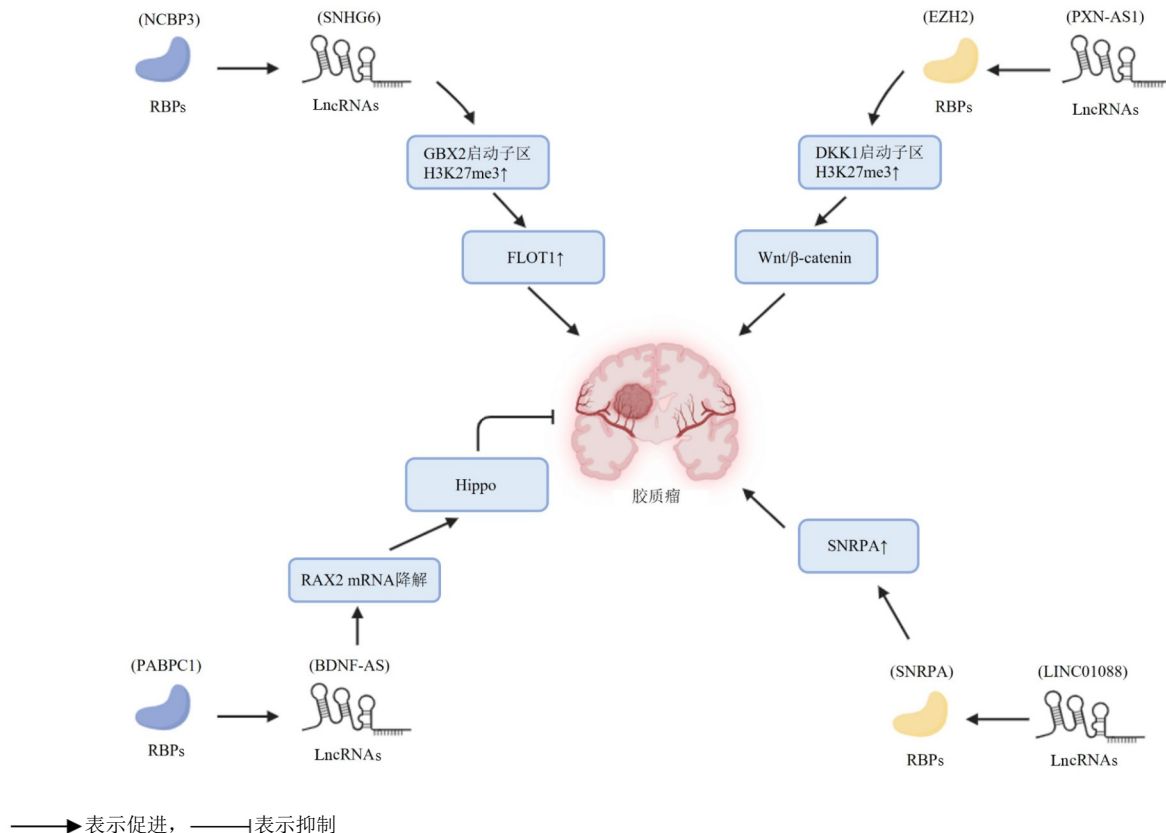


图1 LncRNAs和RBPs相互调节图解

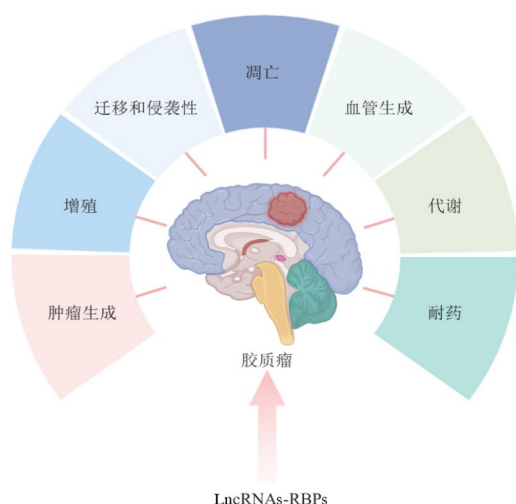


图2 LncRNAs-RBPs影响胶质瘤的恶性

个潜在治疗靶点，同时也是一种癌症驱动因子。PRADX能够通过其5'末端序列与EZH2结合，促进PRC2/DDX5复合物的形成，提高UBXN1基因启动子上H3K27me3的水平，进而抑制UBXN1，进一步增强NF- κ B活性，促进胶质瘤的发生和发展。LncRNAs-RBPs相互作用可能是一个高度可靠的肿瘤启动点。因此，需要进一步的研究来阐明lncRNAs和RBPs在胶质瘤的发生和发展中的确切作用和机制。

2.2 LncRNAs-RBPs影响胶质瘤的增殖

与终末分化的细胞不同，癌细胞保留了重新进入细胞周期并进行增殖的潜力^[21]。作为关键的基因调节因子，lncRNAs与胶质瘤细胞的增殖可能呈正相关或负相关。LncRNAs-RBPs相互作用在调节胶质瘤的增殖中发挥关键作用。

多项研究表明，lncRNAs-RBPs的相互作用参与了肿瘤的增殖调控。Xiang等^[22]研究发现，lncRNA DDX11反义RNA 1(DDX11 antisense 1, DDX11-AS1)在胶质瘤组织中的高表达与胶质瘤患者的不良预后相关。在机制上，DDX11-AS1与RNA结合蛋白异质核糖核蛋白C(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C, HNRNPC)的相互作用加强了Wnt/ β -catenin和AKT通路，促进了上皮-间质转化过程，最终促进了胶质瘤细胞的增殖。此外，有研究表明，LINC01057在GBM中高表达，敲除LINC01057可抑制GBM细胞的增殖^[23]。

LINC01057与IKK α 相互作用，促进IKK α 在GBM细胞中的核转位以及p65的磷酸化，激活NF- κ B信号传导。此外，富含丝氨酸/精氨酸的剪接因子1(Serine/Arginine-rich splicing factor 1, SRSF1)通过稳定核旁斑组装转录本1(nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1)，在胶质瘤中充当重要的细胞周期调控因子^[24]。NEAT1是SRSF1的靶点，抑制内源性NEAT1可延缓细胞周期，模拟SRSF1对胶质瘤细胞增殖的抑制作用。SRSF1与NEAT1相互结合，增加其RNA稳定性，以刺激GBM细胞的增殖。Xiong等^[25]的研究发现，HOXB13-AS1在胶质瘤组织和细胞中明显上调，与其邻近的基因HOXB13呈负相关。体外和体内实验证明，高水平的HOXB13-AS1促进了细胞周期的进展，进而增加了细胞增殖和肿瘤生长。与此相反，敲除HOXB13-AS1可以降低细胞增殖和减缓肿瘤生长。他们的研究表明，HOXB13-AS1能够与EZH2的增强子结合，通过表观遗传学的机制来抑制邻近的HOXB13基因的表达。在另一项研究中，Cai等^[26]证实，LINC00998能够稳定染色盒同源物3(chromobox 3, CBX3)，阻止其泛素化降解，同时促进c-Met启动子区域组蛋白H3K9三甲基化，进一步下调c-Met/AKT/mTOR信号通路，从而抑制胶质瘤的进展和增殖。上述发现阐明了lncRNAs和RBPs相互作用在胶质瘤增殖中的主要作用，为胶质瘤的诊断和治疗提供了基于lncRNAs和RBPs结合位点的药理学靶向的潜在途径。

2.3 LncRNAs-RBPs影响胶质瘤的迁移和侵袭性

癌症的特征之一是肿瘤细胞具有侵袭和转移能力，而这些特性通常与基因组的不稳定性和突变相关^[27]。所有的GBM亚型都表现出侵袭周围组织的特征，而胶质瘤的迁移和侵袭性可能受到lncRNAs和RBPs之间相互作用的影响。

Yan等^[28]发现了一种名为LINC00526的全新lncRNA，其在胶质瘤中的表达明显下调。LINC00526的低表达与胶质瘤的进展和不良预后相关，LINC00526的沉默可以促进胶质瘤的细胞迁移、侵袭和增殖。他们的研究表明，LINC00526直接与EZH2相互作用，抑制EZH2与AXL启动子的结合，减少EZH2对AXL的转录激活，进而抑制了AXL的表达和PI3K/AKT/NF- κ B信号传导。类似

表1 LncRNA-RBP相互作用网络在胶质瘤中的功能

LncRNAs	RBP	功能	机制	参考文献
LINC01198	REST/RCOR1/HDAC2	肿瘤生成↑	抑制PTEN在胶质瘤中的表达, 导致AKT活化增强	[18]
PTB-AS	PTBP1	肿瘤生成↑	保护PTBP1不被miR-9靶向, 并在SND1的辅助下稳定PTBP1 mRNA	[19]
PRADX	EZH2	肿瘤生成↑	增加UBXN1基因启动子上H3K27me3的水平, 进而抑制UBXN1, 增强NF-κB的活性	[20]
DDX11-AS1	HNRNPC	增殖↑	通过与HNRNPC相互作用, 促进Wnt/β-catenin和AKT通路以及上皮-间质转化过程	[22]
LINC01057	IKKα	增殖↑	促进IKKα在GBM细胞中的核转位以及p65磷酸化, 激活NF-κB信号传导	[23]
SRSF1	NEAT1	增殖↑	与NEAT1结合并增加其RNA稳定性, 进而影响蛋氨酸的生成	[24]
HOXB13-AS1	EZH2	增殖↑	与EZH2的增强子结合, 表观遗传学上抑制附近HOXB13基因的表达	[25]
LINC00998	CBX3	增殖↓	促进c-Met启动子区域组蛋白H3K9三甲基化, 从而进一步下调c-Met/AKT/mTOR信号通路	[26]
LINC00526	EZH2	迁移和侵袭性↓	抑制EZH2与AXL启动子的结合, 减少EZH2对AXL的转录激活, 进而抑制AXL的表达和PI3K/AKT/NF-κB信号传导	[28]
GAS5	EZH2	迁移和侵袭性↓	促进miR-424的表达, 增加PRC2的形成, 进而降低DNMTs的水平	[29]
SNHG12	TDP43	迁移和侵袭性↑	TDP43以SNHG12依赖性方式上调miR-195	[30]
ST7-AS1	PTBP1	迁移和侵袭性↓	通过p53/ST7-AS1/PTBP1轴的正反馈环的调节, 抑制Wnt/β-catenin通路	[31]
LINC00313	UPF1	凋亡↓	抑制miR-342-3p和miR-485-5p对其共同的下游靶基因Zic4的作用, 进而影响SHCBP1的转录和表达水平	[33]
HOXB-AS1	ILF3	凋亡↓	通过HOXB-AS1-ILF3-HOXB2/HOXB3轴和HOXB-AS1-miR-186-5p-HOXB2/HOXB3轴驱动GBM进展	[34]
AGAP2-AS1	EZH2	凋亡↓	与EZH2和LSD1相互作用, 将其带到TFPI2启动子区域, 降低它们的转录	[35]
ANCR	EZH2	凋亡↑	与EZH2相互作用, 调控PTEN的表达	[36]
LINC00346	ANKHD1	血管生成↑	ANKHD1靶向LINC00346并提高LINC00346的稳定性, 形成ANKHD1/LINC00346/ZNF655反馈环	[38]
SNHG20	ZRANB2	血管生成↑	促进SMD途径对FOXK1 mRNA的降解	[42]
OIP5-AS1	IGF2BP2	血管生成↑	增加了OIP5-AS1与miR-495-3p的结合, 减弱了miR-495-3p与HIF1A和MMP14基因3'端的非编码区的结合	[43]
SNHG14	Lin28A	有氧糖酵解↑	Lin28A稳定SNHG14, 促进IRF6调控的有氧糖酵解	[46]
JPX	FTO	有氧糖酵解↑	通过与FTO相互作用, 增强FTO介导的PDK1 mRNA去甲基化	[47]
NEAT1	PGK1	有氧糖酵解↑	NEAT1特异性地与PGK1相互作用, 促进PGK1的稳定性	[48]
MDHDH	MDH2,PSMA1	有氧糖酵解↓	促进泛素化结合并加速MDH2的降解, 抑制NAD ⁺ 的代谢	[49]
DANCR	IGF2BP2	耐药↑	增加lncRNA DANCR的稳定性, 降低DANCL的甲基化	[54]
LINC00461	FUS	耐药↑	通过HDAC6与FUS的相互作用稳定LINC00461	[55]
PDIA3P1	C/EBPβ	耐药↑	通过阻止MDM2介导的泛素化稳定C/EBPβ, 促进PMT	[56]
SOX2OT	ALKBH5	耐药↑	上调SOX2表达和激活Wnt 5a/β-catenin信号通路	[57]
Lnc00462717	PTBP1	耐药↑	促进PTBP1与Occludin mRNA的3'UTR结合, 抑制miR-186-5p诱导的Occludin下调	[59]

↑: 促进; ↓: 抑制

的, Jin等^[29]报道了lncRNAs生长停滞特异性转录本5(growth arrest-specific transcript 5, GAS5)与EZH2直接相互作用, 促进miR-424的表达, 增加PRC2的形成, 降低DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的水平, 最终影响了胶质瘤细胞的侵袭和迁移。此外, Liu等^[30]研究发现, 通过调节RNA的表达, TAR DNA结合蛋白43(TAR DNA binding protein 43, TDP43)在多种肿瘤类型中发挥癌基因的作用。当TDP43或SNHG12表达下调时, 胶质瘤细胞的恶性程度显著降低, 抑制TDP43可以减弱SNHG12对胶质瘤细胞侵袭和迁移的抑制作用。在另一项研究中, Sheng等^[31]发现, lncRNA ST7-AS1通过与PTBP1的直接相互作用, 抑制了Wnt/ β -catenin通路, 降低了胶质瘤细胞的迁移和侵袭能力, 从而抑制了胶质瘤的进展。

虽然上述研究表明, lncRNAs和RBPs之间的相互作用对于胶质瘤的迁移和侵袭至关重要, 但仍然存在许多潜在机制尚不为人所了解。因此, 当前的挑战在于发现更多与胶质瘤生长相关的lncRNAs和RBPs, 深入研究它们的独特机制, 并开发适用于它们的预期治疗靶点的药物。

2.4 lncRNAs-RBPs影响胶质瘤的凋亡

在癌症治疗中, 通过程序性细胞死亡或凋亡来有效清除癌细胞一直是临床研究的主要目标。然而, 细胞凋亡的异常调节参与了胶质瘤的进展^[32], 而与凋亡相关的lncRNAs与RBPs的失衡可能为胶质瘤的发展和治疗提供了潜在的机制。多项研究表明, lncRNAs-RBPs相互作用可以影响胶质瘤的凋亡。

Shao等^[33]证明, 在胶质瘤组织和细胞中, LINC00313和上游移码突变体1(up-frameshift mutant 1, UPF1)的表达明显增加。UPF1和LINC00313的敲除显著加速了胶质瘤细胞的凋亡。LINC00313能与UPF1结合并提高其稳定性, 同时miR-342-3p和miR-485-5p对它们共同的下游靶基因*Zic4*的作用被抑制, 从而影响SHC SH2结构域结合蛋白1(Shc SH2-domain binding protein 1, SHCBP1)的转录和表达水平以及胶质瘤细胞的生物学行为。同样, Bi等^[34]研究发现, 在GBM中, 同源异型盒基因B反义RNA 1(homeobox B cluster antisense RNA 1, *HOXB-AS1*)基因以及相近的*HOXB2*和

*HOXB3*基因表达显著上调, 而*HOXB-AS1*与*HOXB2*或*HOXB3*之间存在密切的相关性。沉默*HOXB-AS1*、*HOXB2*或*HOXB3*可抑制GBM的增殖并诱导细胞凋亡。在机制上, *HOXB-AS1*通过与白细胞介素增强子结合因子3(interleukin enhancer-binding factor 3, ILF3)的相互作用来调节*HOXB2*和*HOXB3*, 并抑制GBM细胞的凋亡。此外, 研究已表明, lncRNA AGAP2-AS1在GBM组织和细胞中具有较高的表达水平, 这种高表达可能预示着GBM患者的不良预后^[35]。AGAP2-AS1通过与EZH2和赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶1(lysine specific demethylase 1, LSD1)相互作用, 将它们引导到组织因子途径抑制物2(tissue factor pathway inhibitor 2, TFPI2)启动子区域, 降低其转录水平, 从而抑制胶质瘤细胞的凋亡。此外, Cheng等^[36]发现, lncRNA抗分化非编码RNA(antidifferentiation noncoding RNA, ANCR)与EZH2相互作用, 调控PTEN的表达, 进而诱导胶质瘤细胞发生凋亡。综上所述, 通过干预lncRNAs和RBPs来控制胶质瘤细胞的凋亡是一种新的治疗策略。

2.5 lncRNAs-RBPs影响胶质瘤的血管生成

肿瘤血管生成对肿瘤细胞的生存和发展至关重要, 并在调控肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移中发挥关键作用。肿瘤组织具有很高的血管生成能力, 新生血管的形成是肿瘤生长和转移的重要过程, 旨在输送营养物质并清除肿瘤细胞中的代谢废物^[37]。近年来, 抗血管生成治疗受到广泛关注, 逐渐成为肿瘤综合治疗的关键组成部分。由于GBM是高度血管化的肿瘤, 因此, 采用抗血管生成治疗针对胶质瘤具有极大的潜力。研究表明, 在与胶质瘤相关的内皮细胞中, 锚蛋白重复序列和含KH结构域的蛋白1(Ankyrin repeat and KH domain-containing 1, ANKHD1)和LINC00346的表达显著上调, ANKHD1能够靶向LINC00346并提高其稳定性, 从而促进GBM的血管生成^[38]。

不同于传统的肿瘤血管生成, 血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)提供肿瘤细胞独立于内皮细胞的血液供应, 并与恶性肿瘤患者的肿瘤分级、进展、侵袭、转移以及不良预后相关^[39]。在胶质瘤中, VM是一种不同于内皮血管的供血通

道^[40]。VM可以通过加速新生血管在肿瘤组织中的形成,促进肿瘤的增长、侵袭和转移^[37]。Li等^[41]的研究发现,锌指RAN结合域含蛋白2(zinc finger, RAN-binding domain containing 2, ZRANB2)在胶质瘤组织和细胞中表达上调,ZRANB2的敲除可抑制胶质瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和VM。通过与lncRNA SNHG20结合并延长其半衰期,ZRANB2增强了SNHG20的稳定性。另一项研究发现,胰岛素样生长因子2-mRNA结合蛋白2(recombinant insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 2, IGF2BP2)增加了OIP5-AS1的稳定性,从而增强了OIP5-AS1与miR-495-3p的结合,减弱了miR-495-3p与HIF1A和基质金属蛋白酶14(matrix metalloproteinase 14, MMP14)基因3'端非编码区的结合,从而促进了胶质瘤中VM的形成^[42]。

GBM是一种高度血管化的肿瘤,其增殖依赖于新血管的形成。因此,抗血管生成治疗对于胶质瘤具有广阔前景。上述研究可为胶质瘤的抗血管生成治疗提供新的治疗靶点和理论指导。

2.6 LncRNAs-RBPs影响胶质瘤的代谢

癌症的一个显著特征是其能量代谢异常,涉及葡萄糖代谢、脂质代谢和氨基酸代谢^[43]。Warburg效应是癌症的另一个标志,对癌症的进展至关重要。在多种癌症中,Warburg效应通过增加葡萄糖的吸收和乳酸的产生来加速肿瘤的生长,这在癌症的早期和进展阶段尤为显著^[44]。特别是在胶质瘤中,其恶性程度高度依赖有氧糖酵解,因此,针对Warburg效应已成为一种潜在的癌症治疗策略。

Lu等^[45]发现, RNA结合蛋白Lin28A和SNHG14在胶质瘤中表达上调,相反,干扰素调节因子6(interferon regulatory factor 6, IRF6)的表达下调。Lin28A的敲除导致SNHG14的稳定性和表达降低。通过维持SNHG14的稳定性, Lin28A促进了胶质瘤细胞中IRF6对有氧糖酵解的调控。此外, GBM细胞中观察到JPX的显著上调表达, JPX与N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)去甲基化酶脂肪质量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)相互作用,增强了FTO对3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(3-phosphoinositide dependent protein kinase 1, PDK1) mRNA去甲基化

的能力,从而促进了GBM中的有氧糖酵解^[46]。Liang等^[47]的研究表明, lncRNA NEAT1与磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)发生特异性相互作用,提高了PGK1的稳定性,从而促进了胶质瘤细胞的增殖和糖酵解。除上述研究外, He等^[48]报道了MDHDH作为一种与胶质瘤患者预后改善相关的肿瘤抑制因子, MDHDH的过表达显著抑制了胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。作为分子支架, MDHDH直接与苹果酸脱氢酶2(malate dehydrogenase 2, MDH2)和蛋白酶体亚基 $\alpha 1$ (proteasome subunit alpha type 1, PSMA1)结合,通过促进泛素化结合以加速MDH2的降解,从而抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的代谢。可见, RBPs和lncRNAs之间的相互作用对肿瘤的有氧糖酵解产生了重要影响,在胶质瘤的整个恶性转化过程中至关重要。

2.7 LncRNAs-RBPs影响胶质瘤的耐药性

除手术切除外,化疗已广泛用于胶质瘤的治疗。然而,多药耐药(multidrug resistance, MDR)表型的出现给肿瘤的化疗带来了巨大挑战^[49]。对化疗药物的耐药是导致一些患者治疗失败的重要原因,并间接促进胶质瘤的进展。目前已发现MDR的多种分子机制,包括药物吸收减少、DNA修复激活、逃避药物诱导的细胞凋亡、解毒活性增强以及P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)转运体表达的增加^[50]。虽然胶质瘤耐药机制已经广泛研究,但尚未完全表征。

TMZ是一种口服的第二代烷化剂,易于透过血脑屏障,是胶质瘤的标准一线化疗药物^[51]。然而,对TMZ的化疗耐药性一直是胶质瘤治疗中的一个主要问题。研究发现, DNA损伤修复酶O6-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶(O6-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT)的甲基化模式以及随后的表达下调与对TMZ等化疗药物的高敏感性有关^[52]。部分MGMT缺陷的胶质瘤患者在接受TMZ治疗后表现出获得性化疗耐药性,严重阻碍了治疗的进展。尽管在研究胶质瘤的分子机制方面取得了显著进展,但目前仍未明确TMZ耐药的确切分子机制。越来越多的研究表明, lncRNAs和RBPs在导致TMZ耐药方面发挥重要作用。因此,

深入研究lncRNAs-RBPs相互作用对于理解胶质瘤耐药的影响以及揭示其潜在的分子机制具有至关重要的意义。

Han等^[53]研究发现, IGF2BP2和DANCR在胶质瘤细胞和组织中高表达, 而磷酸酪氨酸互作结构域蛋白1(phosphotyrosine interaction domain 1, PID1)和叉头框O1(forkhead box O1, FOXO1)的表达下调。研究指出, IGF2BP2可能是预防GBM化疗耐药的潜在靶点, IGF2BP2的过表达可增加lncRNA DANCR的稳定性, 减少DANCR的甲基化, 进而诱导GBM细胞对依托泊苷耐药, 促进胶质瘤的进展。Wu等^[54]研究指出, 耐药GBM细胞中LINC00461的表达显著上调, 与小鼠激素治疗后的生存率呈负相关。此外, LINC00461与组蛋白去乙酰化酶6(histone deacetylases 6, HDAC6)、肉瘤融合蛋白(Fused in sarcoma, FUS)相互作用, 稳定LINC00461, 从而影响胶质瘤对化疗的敏感性。在另一项研究中, Gao等^[55]发现了对TMZ耐药的GBM细胞系中表达上调的lncRNA PDIA3P1。PDIA3P1的高表达促使TMZ耐药的发生, 而PDIA3P1的抑制则恢复了对TMZ的化疗敏感性。通过稳定CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP β), PDIA3P1促进了胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)的前神经元-间质转化(proneural-mesenchymal transition, PMT), 降低了GBM细胞对TMZ治疗的敏感性。此外, 还有研究表明, SOX2OT可以充当支架招募RBPs与AlkB同源蛋白5(AlkB homolog 5, ALKBH5)结合, 进而通过上调SOX2的表达并激活Wnt 5a/ β -catenin信号通路, 以抑制细胞凋亡, 促进细胞增殖并赋予对TMZ的抗性^[56]。

胶质瘤治疗受到血肿瘤屏障(blood-tumor barrier, BTB)的影响, BTB限制了化疗药物有效输送至脑肿瘤组织, 构成胶质瘤治疗的关键障碍^[57]。Zhang等^[58]发现, Lnc00462717在胶质瘤内皮细胞中表达上调, 抑制Lnc00462717能够显著增加BTB的通透性。从机制上看, Lnc00462717与PTBP1相互作用, 促进了PTBP1与Occludin mRNA的3'UTR结合, 进而抑制miR-186-5p诱导的Occludin下调, 从而降低了BTB的通透性。

尽管许多癌症可通过化疗和靶向药物治疗, 然

而随着时间的推移, 患者常产生药物耐受, 导致疾病复发和预后不良。深入研究涉及到胶质瘤耐药性的lncRNAs和RBPs将有助于更全面地理解影响耐药性的各种因素, 并有助于克服胶质瘤耐药性的挑战。

2.8 lncRNAs-RBPs影响胶质瘤的其他方面

除了上述研究, lncRNAs-RBPs相互作用还对胶质瘤的其他方面产生影响。例如, Liu等^[59]发现, lncRNA RMST可以通过与FUS结合, 增强FUS的SUMO化并稳定hnRNPD, 从而抑制GBM细胞的有丝分裂。在另一项研究中, Liu等^[60]证实, LINC00470作为AKT活化的正向调节因子。LINC00470的高表达与GBM的肿瘤发生和患者不良预后之间存在关联。LINC00470能够与FUS和AKT组成三元复合物, 将FUS锚定在胞质中, 增强AKT的活性, 进而促进GBM细胞的自噬过程。lncRNAs在肿瘤细胞的多个生物学过程中起到调控作用, 然而, 关于lncRNAs在胶质瘤铁死亡中的功能和分子机制尚未完全阐明。最近, Zheng等^[61]报道了SNAI3-AS1在胶质瘤中的抑瘤作用, SNAI3-AS1以竞争方式与SND1结合, 干扰了SND1对Nrf2 mRNA 3'UTR的m6A的依赖性识别, 导致Nrf2的mRNA稳定性降低, 从而促进了胶质瘤的铁死亡。随着免疫治疗的兴起, 多种实体瘤的治疗格局正迅速演变, 抑制PD-1/PD-L1检查点与肿瘤的选择和抗PD-1/PD-L1药物的治疗敏感性密切相关。尽管PD-1/PD-L1已在癌症治疗中显示出有效性, 但其实际应用仍然受到限制^[62]。Yi等^[63]发现, PTRF通过维持lncRNA NEAT的稳定性, 来调控PD-1与PD-L1介导T细胞的细胞毒性, 从而促进了GBM的免疫逃避机制。作为肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的重要组成部分, 肿瘤相关中性粒细胞(tumor-associated neutrophils, TANs)在肿瘤的发生和发展中扮演着至关重要的角色^[64]。然而, 它们在胶质瘤中的潜在致病机制尚未明确。Wang等^[65]研究发现, LINC01116在胶质瘤中表达上调, 并与临床恶性程度及预后存活率呈正相关。LINC01116通过招募转录调节因子DDX5至IL-1启动子, 激活了IL-1的表达, 从而促进了胶质瘤的增殖和中性粒细胞的招募。GSCs被认为是导致GBM耐药和复发的根本原因。Fan等^[66]

发现, lnc-MIR222HG-201通过锚定GSCs核内的组蛋白H4, 招募组蛋白去乙酰化酶5 (histone deacetylases 5, HDAC5)/YWHAE复合物, 介导H4K16的去乙酰化, 从而诱导GSCs的PMT, 进一步提高其对放射治疗的抵抗性。此外, 研究还发现, DUXAP10能够直接与HuR蛋白相互作用, 抑制HuR蛋白的胞质转运, 增强了SOX12在胞质中的稳定性, 导致SOX12的表达上调, 从而促进胶质瘤细胞的干性^[67]。

总之, lncRNAs与RBPs通过调控肿瘤的生成、增殖、迁移、侵袭、凋亡、血管生成、代谢、耐药性等多个因素, 影响了胶质瘤的进展。在深入研究胶质瘤中lncRNAs和RBPs的功能方面, 寻找合适的靶点以改善胶质瘤的诊断和治疗具有至关重要的意义。

3 讨论

胶质瘤仍然是人类健康的一项重大威胁, 肿瘤的侵袭性、耐药性和治疗后易复发是导致患者预后不良的主要因素。越来越多的研究证实, lncRNAs与肿瘤的恶性进展密切相关, 并在胶质瘤的发生和发展中发挥着不可或缺的作用。随着大量RBPs的发现, 研究lncRNAs-RBPs相互作用已成为肿瘤研究的新热点。在癌症中, lncRNAs的调控对RBPs的功能, 以及RBPs在调控lncRNAs中的作用, 加深了我们对不同类型肿瘤发生和发展的理解。lncRNAs与RBPs的相互作用揭示了癌症复杂的发病机制。

胶质瘤中存在众多lncRNAs和RBPs, 它们不仅可以用作胶质瘤的诊断和预后标志, 还可以调控胶质瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡、血管生成以及克服对TMZ的耐药性。尽管这些研究为胶质瘤提供了潜在的有效治疗策略, 但仍有许多尚未被发现的lncRNAs和RBPs。此外, 尽管研究表明lncRNAs和RBPs之间的相互作用对于胶质瘤的恶性生物学行为和化疗抗性具有影响, 但仍有许多作用机制尚不明确, 最新研究揭示了lncRNAs和RBPs介导的转录后调控网络在GSCs的调控中扮演着重要的角色^[68], 这需要进一步深入探索。因此, 目前的挑战不仅在于发现与胶质瘤发病相关的新的lncRNAs和RBPs, 还在于研究它们的相互

作用机制, 构建以lncRNAs-RBPs为核心的基因调控网络, 并将其用于临床实践, 作为诊断、预后和治疗的指标, 以提高胶质瘤患者的生存率。

目前, 尽管lncRNAs-RBPs相互作用在临床应用上仍受到限制, 但研究的一个重要方向是开发相关的药物靶点, 以促进其临床转化。将lncRNAs和RBPs作为潜在靶点开辟一个新而具有挑战性的领域, 有望推动新药的发现, 进一步探索胶质瘤的治疗策略, 为胶质瘤的诊疗提供新的思路, 最终提高胶质瘤患者的生存质量。

参考文献

- [1] Yang K, Wu Z, Zhang H, et al. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 39
- [2] Gai QJ, Fu Z, He J, et al. EPHA2 mediates PDGFA activity and functions together with PDGFRA as prognostic marker and therapeutic target in glioblastoma. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 33
- [3] Chien CH, Hsueh WT, Chuang JY, et al. Dissecting the mechanism of temozolomide resistance and its association with the regulatory roles of intracellular reactive oxygen species in glioblastoma. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1): 18
- [4] Wang J, Zhu S, Meng N, et al. ncRNA-encoded peptides or proteins and cancer. *Mol Ther*, 2019, 27(10): 1718-1725
- [5] Choi SW, Kim HW, Nam JW. The small peptide world in long noncoding RNAs. *Brief BioInf*, 2019, 20(5): 1853-1864
- [6] Tan YT, Lin JF, Li T, et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer. *Cancer Commun*, 2020, 41(2): 109-120
- [7] Zhang Y, Zhang X, Cai B, et al. The long noncoding RNA lncCIRBIL disrupts the nuclear translocation of Bclaf1 alleviating cardiac ischemia-reperfusion injury. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 522
- [8] Xiao M, Liu J, Xiang L, et al. MAFG-AS1 promotes tumor progression via regulation of the HuR/PTBP1 axis in bladder urothelial carcinoma. *Clin Transl Med*, 2020, 10(8): e241
- [9] Chatterji P, Rustgi AK. RNA binding proteins in intestinal epithelial biology and colorectal cancer. *Trends Mol Med*, 2018, 24(5): 490-506
- [10] Tong J, Xu X, Zhang Z, et al. Hypoxia-induced long non-coding RNA DARS-AS1 regulates RBM39 stability to promote myeloma malignancy. *Haematologica*, 2020, 105

- (6): 1630-1640
- [11] Li X, Zhang F, Ma J, et al. NCBP3/SNHG6 inhibits GBX2 transcription in a histone modification manner to facilitate the malignant biological behaviour of glioma cells. *RNA Biol*, 2021, 18(1): 47-63
- [12] Su R, Ma J, Zheng J, et al. PABPC1-induced stabilization of BDNF-AS inhibits malignant progression of glioblastoma cells through STAU1-mediated decay. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 81
- [13] Li L, Miao H, Chang Y, et al. Multidimensional crosstalk between RNA-binding proteins and noncoding RNAs in cancer biology. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75: 84-96
- [14] Peng T, Chen DL, Chen SL. LINC01088 promotes the growth and invasion of glioma cells through regulating small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A transcription. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9172-9183
- [15] Chen H, Hou G, Yang J, et al. SOX9-activated PXN-AS1 promotes the tumorigenesis of glioblastoma by EZH2-mediated methylation of DKK1. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11): 6070-6082
- [16] Wang Y, Lu JH, Wu QN, et al. LncRNA LINRIS stabilizes IGF2BP2 and promotes the aerobic glycolysis in colorectal cancer. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 174
- [17] Qian X, Zhao J, Yeung PY, et al. Revealing lncRNA structures and interactions by sequencing-based approaches. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(1): 33-52
- [18] Xie Y, Cheng Y. LINC01198 facilitates gliomagenesis through activating PI3K/AKT pathway. *RNA Biol*, 2020, 17(7): 1040-1052
- [19] Zhu L, Wei Q, Qi Y, et al. PTB-AS, a novel natural antisense transcript, promotes glioma progression by improving PTBP1 mRNA stability with SND1. *Mol Ther*, 2019, 27(9): 1621-1637
- [20] Li Y, Liu X, Cui X, et al. LncRNA PRADX-mediated recruitment of PRC2/DDX5 complex suppresses UBXN1 expression and activates NF- κ B activity, promoting tumorigenesis. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4516-4530
- [21] Intlekofer AM, Finley LWS. Metabolic signatures of cancer cells and stem cells. *Nat Metab*, 2019, 1(2): 177-188
- [22] Xiang Z, Lv Q, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA DDX11-AS1 promotes the proliferation and migration of glioma cells by combining with HNRNPC. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28: 601-612
- [23] Tang G, Luo L, Zhang J, et al. lncRNA LINC01057 promotes mesenchymal differentiation by activating NF- κ B signaling in glioblastoma. *Cancer Lett*, 2021, 498: 152-164
- [24] Zhou X, Li X, Yu L, et al. The RNA-binding protein SRSF1 is a key cell cycle regulator via stabilizing NEAT1 in glioma. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 113: 75-86
- [25] Xiong Y, Kuang W, Lu S, et al. Long noncoding RNA HOXB 13-AS 1 regulates HOXB 13 gene methylation by interacting with EZH 2 in glioma. *Cancer Med*, 2018, 7(9): 4718-4728
- [26] Cai H, Yu Y, Ni X, et al. LncRNA LINC00998 inhibits the malignant glioma phenotype via the CBX3-mediated c-Met/Akt/mTOR axis. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1032
- [27] Novikov NM, Zolotaryova SY, Gautreau AM, et al. Mutational drivers of cancer cell migration and invasion. *Br J Cancer*, 2021, 124(1): 102-114
- [28] Yan J, Xu C, Li Y, et al. Long non-coding RNA LINC00526 represses glioma progression via forming a double negative feedback loop with AXL. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5518-5531
- [29] Jin C, Zhao J, Zhang ZP, et al. Long non-coding RNA GAS5, by up-regulating PRC2 and targeting the promoter methylation of miR-424, suppresses multiple malignant phenotypes of glioma. *J Neurooncol*, 2020, 148(3): 529-543
- [30] Liu X, Zheng J, Xue Y, et al. Inhibition of TDP43-Mediated SNHG12-miR-195-SOX5 feedback loop impeded malignant biological behaviors of glioma cells. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 10: 142-158
- [31] Sheng J, He X, Yu W, et al. p53-targeted lncRNA ST7-AS1 acts as a tumour suppressor by interacting with PTBP1 to suppress the Wnt/ β -catenin signalling pathway in glioma. *Cancer Lett*, 2021, 503: 54-68
- [32] Fan HC, Chen CM, Chi CS, et al. Targeting telomerase and ATRX/DAXX inducing tumor senescence and apoptosis in the malignant glioma. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1): 200
- [33] Shao L, He Q, Liu Y, et al. UPF1 regulates the malignant biological behaviors of glioblastoma cells via enhancing the stability of Linc-00313. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 629
- [34] Bi Y, Mao Y, Su Z, et al. HOXB-AS1 accelerates the tumorigenesis of glioblastoma via modulation of HOBX2 and HOBX3 at transcriptional and posttranscriptional levels. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 93-106
- [35] Luo W, Li X, Song Z, et al. Long non-coding RNA AGAP2-AS1 exerts oncogenic properties in glioblastoma by epigenetically silencing TFPI2 through EZH2 and LSD1. *Aging*, 2019, 11(11): 3811-3823
- [36] Cheng C, Dong Y, Ru X, et al. LncRNA ANCR promotes glioma cells invasion, migration, proliferation and inhibits apoptosis via interacting with EZH2 and repressing PTEN expression. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(9): 1025-1034
- [37] Jiang X, Wang J, Deng X, et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *J Exp Clin*

- Cancer Res*, 2020, 39(1): 204
- [38] Yang C, Zheng J, Liu X, et al. Role of ANKHD1/LINC00346/ZNF655 feedback loop in regulating the glioma angiogenesis via stau61-mediated mRNA decay. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 866-878
- [39] Wei X, Chen Y, Jiang X, et al. Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 7
- [40] Wang D, Ruan X, Liu X, et al. SUMOylation of PUM2 promotes the vasculogenic mimicry of glioma cells via regulating CEBPD. *Clin Transl Med*, 2020, 10(5): e168
- [41] Li X, Xue Y, Liu X, et al. ZRANB2/SNHG20/FOXK1 axis regulates vasculogenic mimicry formation in glioma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 68
- [42] Li H, Wang D, Yi B, et al. SUMOylation of IGF2BP2 promotes vasculogenic mimicry of glioma via regulating OIP5-AS1/miR-495-3p axis. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(11): 2912-2930
- [43] Wang Q, Geng W, Guo H, et al. Emerging role of RNA methyltransferase METTL3 in gastrointestinal cancer. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 57
- [44] Zhao N, Zhang J, Zhao Q, et al. Mechanisms of long non-coding RNAs in biological characteristics and aerobic glycolysis of glioma. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11197
- [45] Lu J, Liu X, Zheng J, et al. Lin28A promotes IRF6-regulated aerobic glycolysis in glioma cells by stabilizing SNHG14. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 447
- [46] Li XD, Wang MJ, Zheng JL, et al. Long noncoding RNA just proximal to X-inactive specific transcript facilitates aerobic glycolysis and temozolomide chemoresistance by promoting stability of PDK1 mRNA in an m6A-dependent manner in glioblastoma multiforme cells. *Cancer Sci*, 2021, 112(11): 4543-4552
- [47] Liang J, Liu C, Xu D, et al. LncRNA NEAT1 facilitates glioma progression via stabilizing PGK1. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 80
- [48] He D, Xin T, Pang B, et al. A novel lncRNA MDHDH suppresses glioblastoma multiforme by acting as a scaffold for MDH2 and PSMA1 to regulate NAD⁺ metabolism and autophagy. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 349
- [49] Orlando BJ, Liao M. ABCG2 transports anticancer drugs via a closed-to-open switch. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2264
- [50] Cui G, Wu J, Lin J, et al. Graphene-based nanomaterials for breast cancer treatment: promising therapeutic strategies. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 211
- [51] Lu C, Wei Y, Wang X, et al. DNA-methylation-mediated activating of lncRNA SNHG12 promotes temozolomide resistance in glioblastoma. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 28
- [52] Tan AC, Ashley DM, López GY, et al. Management of glioblastoma: state of the art and future directions. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(4): 299-312
- [53] Han J, Yu X, Wang S, et al. IGF2BP2 induces U251 glioblastoma cell chemoresistance by inhibiting FOXO1-Mediated PID1 expression through stabilizing lncRNA DANCER. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 659228
- [54] Wu AC, Yang WB, Chang KY, et al. HDAC6 involves in regulating the lncRNA-microRNA-mRNA network to promote the proliferation of glioblastoma cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 47
- [55] Gao Z, Xu J, Fan Y, et al. PDIA3P1 promotes Temozolomide resistance in glioblastoma by inhibiting C/EBP β degradation to facilitate proneural-to-mesenchymal transition. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 223
- [56] Liu B, Zhou J, Wang C, et al. LncRNA SOX2OT promotes temozolomide resistance by elevating SOX2 expression via ALKBH5-mediated epigenetic regulation in glioblastoma. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 384
- [57] Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1): 26-41
- [58] Zhang C, Zhang X, Wang J, et al. Lnc00462717 regulates the permeability of the blood-brain tumor barrier through interaction with PTBP1 to inhibit the miR-186-5p/occludin signaling pathway. *FASEB Journal*, 2020, 34(8): 9941-9958
- [59] Liu C, Peng Z, Li P, et al. LncRNA RMST suppressed GBM cell mitophagy through enhancing FUS SUMOylation. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 1198-1208
- [60] Liu C, Zhang Y, She X, et al. A cytoplasmic long noncoding RNA LINC00470 as a new AKT activator to mediate glioblastoma cell autophagy. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 77
- [61] Zheng J, Zhang Q, Zhao Z, et al. Epigenetically silenced lncRNA SNAI3-AS1 promotes ferroptosis in glioma via perturbing the m6A-dependent recognition of Nrf2 mRNA mediated by SND1. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 127
- [62] Ren D, Hua Y, Yu B, et al. Predictive biomarkers and mechanisms underlying resistance to PD1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 19
- [63] Yi K, Cui X, Liu X, et al. PTRF/Cavin-1 as a novel RNA-Binding protein expedites the NF- κ B/PD-L1 axis by stabilizing lncRNA NEAT1, contributing to tumorigenesis and immune evasion in glioblastoma. *Front Immunol*, 2021, 12: 802795
- [64] Chen Q, Yin H, Liu S, et al. Prognostic value of tumor-associated N1/N2 neutrophil plasticity in patients following radical resection of pancreas ductal adenocarcinoma. *J*

- [Immunother Cancer](#), 2022, 10(12): e005798
- [65] Wang T, Cao L, Dong X, et al. LINC01116 promotes tumor proliferation and neutrophil recruitment via DDX5-mediated regulation of IL-1 β in glioma cell. [Cell Death Dis](#), 2020, 11(5): 302
- [66] Fan Y, Gao Z, Xu J, et al. SPI1-mediated MIR22HG transcription promotes proneural-to-mesenchymal transition of glioma stem cells and immunosuppressive polarization of macrophages. [Theranostics](#), 2023, 13(10): 3310-3329
- [67] Wu B, Yang C, Fang Y, et al. Long noncoding RNA DUXAP10 promotes the stemness of glioma cells by recruiting HuR to enhance Sox12 mRNA stability. [Environ Toxicol](#), 2021, 36(5): 840-849
- [68] Zheng C, Wei Y, Zhang Q, et al. Multiomics analyses reveal DARS1-AS1/YBX1-controlled posttranscriptional circuits promoting glioblastoma tumorigenesis/radioresistance. [Sci Adv](#), 2023, 9(31): eadf3984