

• 南强青年学者 •

长链非编码 RNA 及其编码的微蛋白在乳腺癌中的功能及其研究进展

温子靖, 杜俊, 陈雪, 刘文*

(厦门大学药学院, 福建 厦门 361102)

摘要: [背景] 乳腺癌发生发展过程相关药物靶点的发现及其分子机制研究一直是乳腺癌防治领域的的前沿问题. 近年来, 长链非编码 RNA(lncRNA)作为表观遗传调控的关键参与者受到广泛关注. 部分 lncRNA 存在开放阅读框(ORF)并可编码功能性蛋白. 越来越多研究表明, lncRNA 及其编码的微蛋白在细胞分裂、钙及线粒体代谢等生物学过程中发挥重要作用, 且在多种疾病尤其是肿瘤的发生发展过程中发挥关键调控作用, 可参与多种癌症信号通路并调控肿瘤进程, 调控肿瘤的生长增殖、侵袭转移与耐药, 并与患者的预后相关, 暗示其可能应用于癌症的诊断与治疗中. [进展] 本文系统综述了 lncRNA 及其编码的微蛋白在乳腺癌中的功能和分子机制. 作为 lncRNA 分子, lncRNA 可以在转录或转录后水平调控基因表达、mRNA 稳定性、蛋白翻译和蛋白稳定性, 从而调控乳腺癌细胞增殖、分化、侵袭和转移及免疫应答等恶性进程. lncRNA 的表达特征和存在形式也赋予其作为临床诊断标志物与治疗靶点的可能性. 作为编码微蛋白的载体, lncRNA 可以进一步翻译产生长度小于 100 个氨基酸的微蛋白, 并在细胞的正常生理活动及癌症的发生发展中发挥关键调控作用. 在乳腺癌中也发现 lncRNA 来源的微蛋白可以参与乳腺癌细胞的生长、转移和侵袭及耐药等恶性病变进程, 并可能应用于癌症的诊断与治疗中. [展望] lncRNA 及其编码的微蛋白被证明具有作为新治疗靶点和抗肿瘤药物的巨大潜力. 然而, 验证 lncRNA 的编码潜力是后续微蛋白功能研究的前提. 如何从真核生物基因组数以万计的 ORF 中准确识别可编码的 ORF, 区分其与真正的转录或翻译“噪声”面临挑战; 同时, 这些微蛋白的具体结构、定位、表达水平仍待进一步研究, 其作为新药靶点或肿瘤标志物的临床实用性也需更深入的探索和评估.

关键词: 乳腺癌; 长链非编码 RNA; 短开放阅读框; 微蛋白

中图分类号: Q 291

文献标志码: A

文章编号: 0438-0479(2024)05-0799-14

Functions and research progress of long non-coding RNA (lncRNA) and lncRNA-encoded microprotein in breast cancer

WEN Zijong, DU Jun, CHEN Xue, LIU Wen*

(School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: [Background] Breast cancer stands as a primary malignant tumor posing a significant threat to women's physical and mental well-being. Due to its molecular heterogeneity, patients often confront issues of primary or acquired drug resistance, leading to tumor recurrence and distant metastasis, the foremost causes of death among breast cancer patients. Consequently, identifying sensitive and specific early diagnostic markers, prognostic indicators, discovering safe and effective novel therapeutic targets, and overcoming drug resistance during treatment are pivotal challenges in breast cancer diagnosis and therapy. In recent years, long non-coding RNAs (lncRNAs) have garnered significant attention as key players in epigenetic regulation. Some lncRNAs contain open

收稿日期: 2024-02-23 录用日期: 2024-08-01

基金项目: 国家杰出青年科学基金(82125028)

* 通信作者: w2liu@xmu.edu.cn

引文格式: 温子靖, 杜俊, 陈雪, 等. 长链非编码 RNA 及其编码的微蛋白在乳腺癌中的功能及其研究进展[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2024, 63(5): 799-812.

Citation: WEN Z J, DU J, CHEN X, et al. Functions and research progress of long non-coding RNA (lncRNA) and lncRNA-encoded microprotein in breast cancer[J]. J Xiamen Univ Nat Sci, 2024, 63(5): 799-812. (in Chinese)



reading frames (ORFs) capable of encoding functional proteins. Growing research underscores the close association among lncRNAs, their encoded microproteins, and tumor initiation and progression. lncRNAs and their encoded microproteins not only regulate the expression of cancer-related genes, such as oncogenes and tumor suppressors, but also impact cancer cell proliferation, differentiation, invasion, and metastasis. Moreover, by modulating immune-related genes and the tumor microenvironment, they may influence tumor immune responses. These findings suggest the promising potential of lncRNAs and their microprotein products in the diagnosis and treatment of cancer. **[Progress]** This article provides a systematic review of the functions and molecular mechanisms of lncRNAs and their encoded microproteins in breast cancer. Regarding lncRNAs, we comprehensively summarize their regulatory roles in cancer progression within breast cancer. At the transcriptional level, lncRNAs can recruit specific transcription factors or chromatin-modifying factors to regulate gene transcription. At the post-transcriptional level, lncRNAs can interact with RNAs or proteins to control mRNA stability, protein translation, or N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification, thereby playing crucial regulatory roles in breast cancer oncogenesis. Moreover, compared to protein-coding genes, lncRNAs generally exhibit tissue-specific expression patterns *in vivo*, making them potential biomarkers for breast cancer diagnosis, metastasis, and molecular subtyping. Their pivotal regulatory roles in breast cancer also suggest their potential as therapeutic targets. For microproteins encoded by lncRNAs, advancements in genomics, proteomics, and bioinformatics have facilitated their identification and highlighted their significant roles in human diseases, particularly cancer. Current research in breast cancer indicates that microproteins derived from lncRNAs can act as oncogenic or tumor-suppressive factors, thereby regulating the initiation and progression of breast cancer. The functional importance of lncRNAs and their encoded microproteins also suggests their potential as drug targets or diagnostic markers. **[Perspective]** lncRNAs and their encoded microproteins have shown great potential as novel therapeutic targets and anti-tumor drugs. However, verifying the coding potential of lncRNAs is a prerequisite for further studies on the function of micro-proteins. Accurately identifying encoded ORFs from tons of ORFs in eukaryotic genomes and distinguish them from true transcriptional or translational "noise" are great challenges. Additionally, the specific structure, localization and expression level of these microproteins still require further study, and their clinical practicability as new drug targets or biomarkers also needs to be further explored and evaluated.

Keywords: breast cancer; long non-coding RNA; small open reading frame; microprotein

美国癌症协会(AACR)发布的2024年全球癌症统计数据显示,乳腺癌在全球女性中的发病率居首位,死亡率居第二位,成为严重危害女性身心健康的第一大恶性肿瘤^[1]. 乳腺癌的临床治疗方法可分为局部治疗和系统治疗,局部治疗包括外科手术治疗和放疗,系统治疗包括化疗、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗等^[2]. 得益于早期诊断和系统治疗手段的进步,乳腺癌的死亡率逐渐下降. 然而,乳腺癌是一种在分子水平上具有高度异质性的疾病,且患者可能存在原发性或获得性耐药的问题^[3]. 这导致部分患者出现肿瘤复发甚至远端转移,进而死亡^[4]. 因此,筛选灵敏特异的早期诊断标志物和预后指标,寻找安全有效的新型治疗靶点,并克服乳腺癌治疗过程中存在的耐药性,是乳腺癌诊疗领域亟需解决的关键问题.

长链非编码RNA(lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸、以RNA形式直接行使生物学功能的分子,由RNA聚合酶II(RNA pol II)转录产生,经过剪切和加工形成具有5'-帽子和3'-多聚腺苷酸尾结构的成熟RNA分子^[5]. 加工成熟的lncRNA进一步被转运至细胞质内或滞留在细胞核中发挥功能:在细胞核中,lncRNA可以参与染色质重塑、转录调控和某些核小体相关过程,从而影响基因表达和细胞功能;在细胞

质中,lncRNA可以作为调节因子,在转录后水平参与信使RNA(mRNA)稳定性调控、蛋白复合物稳定性维持、信号转导等复杂的细胞生理活动. lncRNA作为新兴的调控因子,参与多种生理和病理过程^[6]. 越来越多的研究表明lncRNA与肿瘤的发生发展密切相关,它们不仅能调节原癌基因和抑癌基因的表达,调控癌细胞的增殖、分化、侵袭和转移,还可以通过调节免疫相关基因与肿瘤微环境来调控肿瘤免疫应答^[7]. 在早期研究中,人们认为lncRNA序列中缺少开放阅读框(ORF)而不具有蛋白编码功能^[8]. 然而,随着核糖体图谱技术以及蛋白组学技术的发展,研究者们逐渐检测到部分lncRNA也存在单个或多个ORF,且部分ORF可以编码产生长度小于100个氨基酸残基(aa)的微蛋白,这类ORF因此被称为短ORF(sORF). 这一发现打破了传统观念上人们对lncRNA的认识,同时为微蛋白的来源开辟了新途径. 研究表明lncRNA来源的微蛋白在细胞分裂、钙及线粒体代谢等生物学过程中发挥重要作用^[9-11],并且在多种疾病尤其是肿瘤的发生发展过程中发挥关键调控作用^[12].

许多lncRNA的表达谱都与乳腺癌的预后和肿瘤复发密切相关,lncRNA的组织特异性表达特征使其能作为临床生物标志物来辅助乳腺癌的诊断和分

型^[13-14]. 同时, lncRNA 在乳腺癌的增殖、侵袭和迁移过程中发挥着重要的调控作用, 更赋予其作为新的药物治疗靶点的可能, 为乳腺癌的治疗提供了新思路. 本文就 lncRNA 及其编码的微蛋白在乳腺癌中的功能和分子机制进行综述.

1 lncRNA 与乳腺癌

1.1 lncRNA 作为乳腺癌恶性进程的调控因子

lncRNA 在乳腺癌发生发展的不同阶段发挥重要作用^[15]. 在肿瘤细胞核和细胞质中, lncRNA 可通过与蛋白、DNA 或 RNA 结合等不同方式, 作为肿瘤促进因子或抑制因子参与转录调控与转录后调控, 从而完成对基因表达和癌症信号通路的调控^[16].

1.1.1 lncRNA 参与转录调控

在细胞核中, lncRNA 通过招募特定的表观抑制因子抑制基因的转录. 多梳蛋白抑制复合体 2 (PRC2) 是重要的表观修饰酶, 可对组蛋白 H3 的第 27 位赖氨酸 (K27) 进行甲基化修饰, 具有转录抑制的作用. 乳腺癌中, lncRNA HOTAIR 将 PRC2 招募至特定的靶基因, 导致转移抑制基因的表观遗传沉默, 从而促进乳腺癌细胞的侵袭与迁移; HOTAIR 在肿瘤组织中高表达, 并促进乳腺癌的上皮间质转化和转移^[17]. lncRNA ANRIL 也可以通过与 PRC2 相互作用将其招募至抑癌基因 *P15* 和 *P16* 的基因座, 使 *P15* 和 *P16* 表观遗传沉默从而诱导肿瘤的侵袭和进展^[18]. 除将转录因子招募到染色体上外, lncRNA 也可以与转录因子结合使其远离染色体. 如在三阴性乳腺癌中, lncRNA NORAD 利用其多个重复序列与 S100 钙结合蛋白 (S100P) 结合, 使 S100P 远离染色体, 从而抑制其引发的促转移信号通路激活^[19].

除作为基因沉默因子外, lncRNA 还可以招募促进基因激活的转录因子或染色质修饰因子促进基因转录. 如 lncRNA RAB11B-AS1 可以与 RNA 聚合酶 II 相互作用, 将 RNA 聚合酶 II 招募至基因启动子区域, 促进血管生成因子 *VEGFA* 和 *ANGPTL4* 的表达, 从而促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[20]. DNA 和 RNA 结合蛋白 YBX1 在转录和转录后水平调控基因表达方面发挥重要作用, lncRNA DSCAM-AS1 通过与 YBX1 相互作用, 促进乳腺癌关键转录因子 *FOXA1* 和 *ER α* 的表达, 从而促进肿瘤进展^[21]. lncRNA LINC02273 与异质核糖核蛋白 L (hnRNPL) 形成复合物, 并一同结合至前梯度蛋白 2 (*AGR2*) 基因的启动

子区域, 激活 *AGR2* 转录, 促进肿瘤转移^[22].

此外, lncRNA 可通过与 DNA 结合形成 R-loop 行使转录调控的功能. R-loop 是一种新型的 DNA-RNA 三元复合物 (其中 RNA 与 DNA 形成杂交三链体), 当新生 RNA 重新与模板 DNA 杂交时, 就会形成 R-loop. 一些反义 lncRNA 通过形成 R-loop 来调控正义 mRNA 的转录. R-loop 的局部形成可以使 lncRNA 顺式结合到 DNA 上, 并将转录共激活因子招募至相应的启动子区域^[23]. 如 lncRNA Khps1 与原癌基因 *SPHK1* 转录起始位点 (TSS) 上游的高嘌呤片段形成 R-loop 结构, 将环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 (CREB) 的结合蛋白 (CBP) 招募至 *SPHK1* 基因的启动子上, 促进转录激活, 从而抑制细胞凋亡^[24]. lncRNA TARID 可在抑癌基因 *TCF1* 的启动子上形成一个 R-loop, 并招募 R-loop 表观遗传阅读器 GADD45A, 从而使 DNA 去甲基化并促进基因转录^[25].

1.1.2 lncRNA 参与转录后调控

在转录后水平, lncRNA 可以通过直接结合调控 mRNA 或蛋白稳定性、翻译及 N⁶-腺苷酸甲基化 (m⁶A) 修饰, 从而在乳腺癌进程中发挥关键调控作用.

1) lncRNA 调控 mRNA 的稳定性

lncRNA 可以通过几种方式影响 mRNA 的稳定性. 首先, 它们可以作为竞争性内源 RNA (ceRNA) 或微 RNA (miRNA) 的分子海绵与相关的 miRNA 结合来调节 mRNA 的稳定性. miRNA 是一种短的非编码 RNA, 长度为 17~25 个核苷酸. miRNA 通过与 mRNA 中的 3'-非编码区 (3'-UTR) 结合并通过招募 RNA 诱导沉默复合体 (RISC) 降解 mRNA, 从而调节基因的表达^[26]. 在细胞质中, 一些富含 miRNA 互补位点的 lncRNA 可与 miRNA 结合, 抑制 miRNA 与 mRNA 的结合, 进而抑制 mRNA 的降解^[27]. 这一分子机制在乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭、耐药等多种进程中已有广泛研究. 如在乳腺癌细胞的增殖进程中, lncRNA TDRKH-AS1 可作为 miR-134-5p 的分子海绵, 上调 miR-134-5p 下游靶点 *CREB1* 的表达, 从而促进乳腺癌细胞的增殖^[28]. 在乳腺癌细胞的间充质转化进程中, miR-205 是转录抑制因子 *ZEB1* 和 *ZEB2* 的成熟抑制因子, 并维持上皮细胞的活性, 而 lncRNA PNUTS 包含 miR-205 的 7 个结合位点; PNUTS 作为分子海绵吸附 miR-205, 使 *ZEB1* 和 *ZEB2* 表达上调, 从而促进上皮-间质转化 (EMT) 进程和乳腺癌细胞的迁移和侵袭^[29]. 在乳腺癌耐药进程中, lncRNA GAS5 可作为分子海绵通过竞争 miR-221-3p 结合位点, 提高其下游靶点 Dickkopf-Wnt 信号通路抑制因子 2

(DKK2)的表达,抑制 Wnt/ β -catenin 通路的激活,进而提高细胞对阿霉素的敏感性^[30].与 GAS5 提高细胞的耐药性相反,lncRNA UCA1 和 CYTOR 通过发挥 miRNA 海绵作用促进乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药性;UCA1 作为分子海绵吸附 miR-18a,调节缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达^[31],而 CYTOR 作为分子海绵吸附 miR-125a-5p,通过上调血清应答因子(SRF)的表达促进细胞的耐药性^[32].

其次,lncRNA 也可通过与蛋白结合调控 mRNA 的稳定性.如 lncRNA DIO3OS 通过与多聚嘧啶区结合蛋白 1(PTBP1)相互作用,促进 PTBP1 与乳酸脱氢酶 A(LDHA)mRNA 的 3'-UTR 相互作用,提高其 mRNA 的稳定性,上调 LDHA 表达,进而激活芳香化酶抑制剂耐药乳腺癌细胞的糖酵解代谢,增强细胞耐药性^[33].lncRNA DDIT4-AS1 通过招募 RNA 结合蛋白 AUF1,促进 AUF1 与 DNA 损伤诱导转录物 4(DDIT4)mRNA 之间的相互作用,提高 mRNA 的稳定性,从而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,诱导自噬,促进乳腺癌发生发展^[34].lncRNA LINC00969 可以通过与人抗原 R(HUR)结合,提高人表皮上皮生长因子受体-2(HER-2)mRNA 的稳定性,上调 HER-2 表达,进而促进 HER-2 阳性乳腺癌的发生发展^[35].

此外,lncRNA 也可直接与 mRNA 的 3'-UTR 结合调控 mRNA 的稳定性.如 lncRNA ROPM 通过直接结合脂肪特异性磷脂酶 A2(PLA2G16)mRNA 的 3'-UTR,增加其稳定性,从而促进 PLA2G16 的表达,促进磷脂代谢和游离脂肪酸的产生,进而激活磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)、Wnt/ β -catenin 和 Hippo/Yes 相关蛋白同源癌蛋白(YAP)信号通路,维持乳腺癌干细胞特性^[36].

2) lncRNA 调控蛋白翻译

lncRNA 还能直接参与蛋白翻译的调控^[23].如 lncRNA HITT 能与 G 蛋白信号调节器 2(RGS2)协调作用,共同结合免疫检查点细胞程序性死亡配体 1(PD-L1)mRNA 的 5'-UTR,抑制 PD-L1 的翻译,进而促进乳腺癌细胞的免疫逃逸^[37].lncRNA MIR210HG 通过直接结合 HIF-1 α mRNA 的 5'-UTR,促进 HIF-1 α 的翻译,上调 HIF-1 α 表达,促进乳腺癌细胞的糖酵解,进而促进乳腺癌的发展进程^[38].lncRNA RP1 可与真核起始因子 4E(eIF4E)/磷酸化 eIF4E 结合蛋白(p-4EBP1)复合物结合,阻止 eIF4E 与 eIF4G 之间的相互作用,降低细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p27kip1 mRNA 的翻译效率,下调 p27kip1 表达,

进而抑制乳腺癌细胞的转移^[39].

3) lncRNA 直接与蛋白结合调控蛋白稳定性

lncRNA 可通过其特定的 RNA 序列基序与蛋白直接结合,调节蛋白泛素化降解来影响蛋白稳定性,从而调节信号通路.如在他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞中高表达的 lncRNA DILA1,通过与细胞周期蛋白 Cyclin D1 的直接相互作用稳定其表达,敲除 DILA1 可抑制癌细胞生长并恢复他莫昔芬的敏感性^[40].除稳定蛋白表达之外,lncRNA 还可促进蛋白的降解.如乳腺癌细胞中低氧诱导的 lncRNA NDRG1-OT1 可通过直接与 N-myc 下游调控基因 1 编码的蛋白(NDRG1)结合促进蛋白泛素化,进而抑制肿瘤侵袭^[41].lncRNA ANCR 可通过增强细胞周期蛋白依赖性激酶 1(CDK1)与 Zeste 增强子同源物 2(EZH2)的相互作用,增加 EZH2 在 Thr345 和 Thr487 两个位点的磷酸化水平,促进 EZH2 的泛素化和降解,从而抑制乳腺癌的侵袭和转移能力^[42].

4) lncRNA 通过 m⁶A 修饰参与转录后调控

m⁶A 修饰是真核 mRNA 中最丰富的修饰之一,参与多种细胞生理过程,如 RNA 剪接、翻译和降解等^[43-44].m⁶A 的修饰过程是动态可逆的,由 mRNA 上存储 m⁶A 的甲基转移酶(writer)和去除相关标志物的 m⁶A 脱甲基酶(eraser)调节^[45].m⁶A 的修饰发生后,将招募 m⁶A 结合蛋白(reader),从而对 RNA 发挥作用^[43].越来越多研究表明,lncRNA 可以通过调控 m⁶A reader 参与转录后调控.如 lncRNA SNHG5 通过与 m⁶A reader IGF2BP2 结合,将其招募至 ZNF281 mRNA 上,提高 ZNF281 mRNA 的稳定性,上调 ZNF281 表达,促进 ZNF281 转录调控的趋化因子 CCL2 和 CCL5 的表达以激活内皮细胞中的 p38 丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号通路,从而促进乳腺癌的转移^[46].lncRNA A1BG-AS1 通过与 m⁶A reader IGF2BP2 结合,将其招募至 ATP 结合盒亚家族 B 成员 1(ABCB1)mRNA 上,稳定 ABCB1 mRNA 的表达,进而增强乳腺癌细胞对阿霉素的耐药性^[47].lncRNA KB-1980E6.3 招募 m⁶A reader IGF2BP1,促进 IGF2BP1 与转录调节因子 c-Myc mRNA 的结合维持其稳定性,进而促进乳腺癌干细胞在低氧微环境下的自我更新和肿瘤形成^[48].

综上所述(表 1):在乳腺癌中,lncRNA 可以在转录水平调控基因的转录,或在转录后水平调控 mRNA 稳定性、蛋白翻译以及蛋白稳定性等复杂的细胞生理活动,从而调节原癌基因和抑癌基因的表达,调控癌细胞的增殖、分化、侵袭、转移以及免疫应答.

表 1 乳腺癌中 lncRNAs 的功能及分子调控机制
Tab. 1 Function and molecular regulation mechanism of lncRNAs in breast cancer

lncRNA	功能	分子调控机制	参考文献
HOTAIR	促癌	将 PRC2 招募至特定靶基因,导致转移抑制基因的表现遗传沉默,从而促进乳腺癌细胞的侵袭与迁移	[17]
ANRIL	促癌	通过与 PRC2 相互作用将其招募至抑癌基因 <i>P15</i> 和 <i>P16</i> 的基因座,使 <i>P15</i> 和 <i>P16</i> 表现遗传沉默从而诱导肿瘤的侵袭和进展	[18]
NORAD	抑癌	利用其多个重复序列作为多价平台,与 S100P 结合,使 S100P 远离染色体,从而抑制其引发的促转移信号通路的激活	[19]
RAB11B-AS1	促癌	将 RNA 聚合酶 II 招募至基因启动子区域,促进血管生成因子 VEGFA 和 ANGPTL4 的表达,从而促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭	[20]
DSCAM-AS1	促癌	与 YBX1 相互作用,上调乳腺癌关键转录因子 FOXA1 和 ER α 的表达,促进肿瘤进展	[21]
LINC02273	促癌	与 hnRNPL 共同结合至 <i>AGR2</i> 基因的启动子区域,激活 <i>AGR2</i> 转录,促进肿瘤转移	[22]
Khps1	促癌	与 SPHK TSS 上游的高嘌呤片段形成 R-loop 结构,将 CBP 招募至 <i>SPHK1</i> 的启动子,促进转录激活,抑制细胞凋亡	[24]
TARID	抑癌	在抑癌基因 <i>TCF1</i> 的启动子上形成一个 R-loop,并招募 R-loop 表现遗传阅读器 GADD45A,从而使 DNA 去甲基化并促进基因转录	[25]
TDRKH-AS1	促癌	作为分子海绵上调 miR-134-5p 下游靶点 CREB1 的表达,从而促进乳腺癌细胞的生长增殖	[28]
PNUTS	促癌	作为分子海绵吸附 miR-205,上调 ZEB1 和 ZEB2 表达,从而促进 EMT 进程	[29]
GAS5	抑癌	作为分子海绵通过竞争 miR-221-3p 结合位点,上调 DKK2 表达,抑制 Wnt/ β -catenin 通路的激活,提高细胞对阿霉素的敏感性	[30]
UCA1	促癌	作为分子海绵吸附 miR-18a,调节 HIF-1 α 表达,增强细胞对他莫昔芬的耐药性	[31]
CYTOR	促癌	作为分子海绵吸附 miR-125a-5p,上调 SRF 表达,增强细胞对他莫昔芬的耐药性	[32]
DIO3OS	促癌	与 PTBP1 相互作用,提高 LDHA mRNA 的稳定性,激活芳香化酶抑制剂耐药乳腺癌细胞的糖酵解代谢,增强细胞耐药性	[33]
DDIT4-AS1	促癌	招募 AUF1,提高 DDIT4 mRNA 的稳定性,从而抑制 mTOR 信号通路,诱导自噬,促进乳腺癌发生发展	[34]
LINC00969	促癌	与 HUR 结合,提高 HER-2 mRNA 的稳定性,上调 HER-2 表达,进而促进 HER-2 阳性乳腺癌的发生发展	[35]
ROPM	促癌	直接结合 PLA2G16 mRNA 的 3'-UTR,增加其稳定性,进而激活 PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin 和 Hippo/YAP 信号通路,维持乳腺癌干细胞特性	[36]
HITT	促癌	与 RGS2 协调作用,共同结合至免疫检查点 PD-L1 mRNA 的 5'-UTR,抑制 PD-L1 的翻译,进而促进乳腺癌细胞的免疫逃逸	[37]
MIR210HG	促癌	直接结合 HIF-1 α mRNA 的 5'-UTR,促进 HIF-1 α 的翻译,促进乳腺癌细胞的糖酵解,进而促进乳腺癌进展	[38]
RP1	抑癌	与 eIF4E/p-4EBP1 复合物结合,阻止 eIF4E 与 eIF4G 相互作用,降低 p27kip1 mRNA 的翻译效率,进而抑制乳腺癌细胞的转移	[39]
DILA1	促癌	与 Cyclin D1 的直接相互作用,稳定其蛋白的表达,增强细胞对他莫昔芬的耐药性	[40]
NDRG1-OT1	抑癌	直接与 NDRG1 结合,促进其泛素化,进而抑制肿瘤侵袭	[41]
ANCR	抑癌	增强 CDK1 与 EZH2 的相互作用,促进 EZH2 泛素化和降解,从而抑制乳腺癌的侵袭和转移	[42]
SNHG5	促癌	将 IGF2BP2 招募至 ZNF281 mRNA 上,提高 ZNF281 mRNA 的稳定性,激活 p38 MAPK 信号通路,从而促进乳腺癌转移	[46]
A1BG-AS1	促癌	将 IGF2BP2 招募至 ABCB1 mRNA 上,稳定 ABCB1 mRNA 的表达,进而增强乳腺癌细胞对阿霉素的耐药性	[47]
KB-1980E6.3	促癌	将 IGF2BP1 招募至 C-myc mRNA 上,维持其稳定性,进而促进乳腺癌干细胞在低氧微环境下的自我更新和肿瘤形成	[48]

1.2 lncRNA 在乳腺癌中的临床应用

1.2.1 lncRNA 作为乳腺癌的临床诊断标志物

与蛋白编码基因相比, lncRNA 在体内的表达一般更具有组织特异性; 同时, 肿瘤来源的 lncRNA 可被释放至周围体液循环中, 并在血浆或血清中被检测到^[49-50]. lncRNA 的这种表达特征和存在形式使其可作为临床上乳腺癌诊断的生物标志物. 如 lncRNA HOTAIR 已被证明是乳腺癌存活率的独立预测指标, 与乳腺癌的不良预后和转移高度相关^[17]. 乳腺癌相关成纤维细胞中高表达的 lncRNA SNHG5 也可作为潜在的癌转移诊断标志物, SNHG5-ZNF281-CCL2/5-p-p38 轴在乳腺癌转移过程中发挥关键作用^[45]. 促进细胞生长停滞和凋亡的 lncRNA GAS5 在乳腺癌组织中下调^[51].

除作为癌症诊断和转移的标志物外, lncRNA 还能参与乳腺癌的分子分型诊断. 如 Jin 等^[52]发现 lncRNA TROJAN 在雌激素受体(ER)阳性乳腺癌中特异性高表达, 促进细胞增殖和对 CDK4/6 抑制剂的耐药性. Yang 等^[53]发现 LOC100288637 的表达与 HER-2 的表达水平高度正相关, 赋予其作为 HER-2 富集型乳腺癌生物标志物的可能. Zhang 等^[54]发现, lncRNA GATA3-AS1 在三阴性乳腺癌中显著高表达, 其表达沉默可抑制肿瘤恶性进程, 可作为三阴性乳腺癌潜在的生物标志物. 随后, Meng 等^[55]提出一种基于 4 个 lncRNA 的表达特征对乳腺癌进行风险评分的方法: 通过对 lncRNA AK024118、U79277、AK000974 和 BC040204 的表达特征进行风险评分, 可预测患者的整体生存率, 并筛选高风险患者进行辅助治疗等. 此外, Ma 等^[14]基于特定人群数据库和高通量测序结果, 开发了基于 8 个免疫相关 lncRNA 的风险评分方法, 用于评估乳腺癌患者的生存指数.

1.2.2 lncRNA 作为乳腺癌的治疗靶点

随着 lncRNA 结构及功能的不断发现, 越来越多研究者开始开发针对 lncRNA 的小分子抑制剂, 它们在肿瘤临床诊断和治疗方面具有广阔应用前景. 针对 lncRNA 的新型抗肿瘤药物也已成为抗肿瘤药物发展的新趋势. 目前, 靶向 lncRNA 的新药物研究已取得一定进展, 主要包括小干扰 RNA(siRNA)和反义核苷酸(ASO)等. siRNA 是一类长度为 20~25 个核苷酸的双链 RNA, 通过介导 RNA 干扰途径抑制特定基因的表达. 靶向乳腺癌相关 lncRNA(如 HOTAIR)的 siRNA 已被证明可以抑制乳腺癌的生长和侵袭^[56]. 另一研究发现, 使用纳米颗粒包裹的 siRNA 降解

lncRNA BM, 可有效抑制乳腺癌的脑转移^[57]. ASO 是一种合成的单链寡核苷酸, 它与目标 lncRNA 互补, 可形成一个由 RNase H 切割的 DNA/RNA 异源双链. 在乳腺癌中高表达 LINC02273 可促进肿瘤转移, 而靶向 LINC02273 的 ASO 可阻止 hnRNPL-LINC02273 复合物的产生, 从而减少 AGR2 表达, 在体内和体外抑制乳腺癌的转移^[22].

lncRNA 的间接调控剂也是药物开发的新方向. 如 H19 过表达可促进肿瘤的进一步发展, 而丝氨酸/苏氨酸激酶 PIM 可以通过调控 H19 启动子的甲基化来影响细胞中 H19 的表达水平. 因此, 研究者在临床试验中使用小分子泛 PIM 抑制剂间接调节肿瘤细胞中的 H19 水平, 从而发挥抗癌作用^[58].

2 lncRNA 编码的微蛋白与乳腺癌

2.1 lncRNA 编码的微蛋白概述

2.1.1 微蛋白的发现与鉴定

lncRNA 可编码微蛋白的现象最早发现于 2002 年对豆科植物的研究^[59]. 5 年后, 在果蝇(*Drosophila melanogaster*)体内又发现了一个可编码 4 个重要微蛋白的 lncRNA, 并将其重新定义为 mRNA^[60-62]. 这些可编码微蛋白的序列被称为 sORF. 然而, 由于早期发现 ORF 的算法对其大小界限值为 300 个核苷酸, sORF 通常被当作计算垃圾过滤, 加之蛋白分析技术的局限性, 微蛋白的存在一直被人们忽略.

随着新一代测序技术的发展和核糖体图谱方法的应用, 微蛋白的鉴定取得了里程碑式进展. 2011 年, Ingolia 等^[63]在小鼠胚胎干细胞中发现, 大多数明显由基因组中 UTR 转录而产生的 lncRNA 转录本上有核糖体的结合, 表明在编码区外也存在大量的翻译活动. 随后, 研究者们分别在对拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)幼苗、斑马鱼(*Danio rerio*)和人类基因转录本的研究中发现了大量与核糖体结合的 lncRNA^[64-66]. 为验证 sORF 翻译和鉴定所产生的微蛋白, 研究者们不断开发出新的基于核糖体印迹分析结果、序列保守性、同义突变频率和其他特征的权值和算法^[67-68]. Crappé 等^[69]开发了一种名为 PROTEOFORMER 的分析方法, 通过联合蛋白组学质谱技术对 sORF 的特征进一步筛选鉴定, 验证了这些微蛋白的存在. 在一项以蛋白组学为中心的研究中, Wilhelm 等^[70]通过分析人体组织的质谱数据, 寻找到 430 个由 lncRNA 编码的微蛋白. van Heesch 等^[71]基于核糖体印迹技术进

行高通量测序分析,对心脏组织的翻译组学进行研究,系统分析了左心室心肌组织中被翻译的 ORF 和对应的蛋白总体信息,发现了一批 lncRNA 来源的 sORF,并采用了麦胚提取物体外翻译体系验证了这些 sORF 翻译的真实性。研究者们首先分别构建了待测分子的野生型和 AUG 突变型的 RNA,并在体外转录后进行纯化;随后用麦胚提取物进行体外翻译,用放射性³⁵S-methionine 掺入法检测被翻译的情况,电泳后曝光分析对应分子质量范围内的差异条带,最终验证了多种 lncRNA 中的 sORF 可被翻译。更有趣的是,在这些由 lncRNA 编码的微蛋白中,研究者们挑选了 3 个 lncRNA 的 sORF 进行标记融合后免疫荧光验证,结果证实外源性过表达的微蛋白具有明显的线粒体定位。上述研究结果暗示这些微蛋白有望用于心脏疾病治疗,成为新的药物作用靶点。

2.1.2 生物学功能

近年来,lncRNA 编码的微蛋白领域成为研究者们关注的热点。这些微蛋白可在人体的组织样本、细胞系和血浆中表达,其中部分在特定组织样本中呈现差异表达特征。由 lncRNA 产生的微蛋白已被证明在钙离子代谢、肌肉收缩以及肿瘤发展等多种细胞生理活动中发挥重要作用^[9,10,68],并可通过不同机制参与细胞正常生理功能的维持,调控多种肿瘤的发生发展^[72]。

Anderson 等^[73]发现了一个骨骼肌特定表达的 lncRNA LINC00948,编码保守的微蛋白 MLN,它可阻碍肌质网对钙离子的摄入,从而减弱肌肉的收缩。Nelson 等^[74]报道了一个由 lncRNA 编码的长度为 34 aa 的肌肉特异性微蛋白,并将其命名为 DWORF;DWORF 作为肌肉收缩的一种调节物发挥作用,在小鼠心脏中大量表达,在人缺血性心脏组织中受到抑制,这提示着它可能与心力衰竭存在关联。Huang 等^[75]在结肠癌组织中筛选到一个表达下调的 lncRNA HOXB-AS3,并发现该 lncRNA 可编码一个长度为 53 aa 的微蛋白;进一步对它进行鉴定和功能分析,发现该微蛋白的表达能够拮抗 hnRNP A1 蛋白介导的丙酮酸激酶 M2(PKM2)剪接调控,抑制 PKM2 的形成,从而抑制结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[75]。随后,该研究团队又陆续在结肠癌中发现了另外 2 个可编码微蛋白的 lncRNA:1) lncRNA LOC90024,编码一个长度为 130 aa 的微蛋白(长度虽大于 100 aa,但当时仍被称为微蛋白);研究者们通过质谱检测发现它是细胞内自然产生的内源性物质,进一步功能分析表明该微蛋白主要与 mRNA 剪切调控分子相互作用,

于是将其命名为剪切分子调控小蛋白(SRSP);SRSP 可调控转录因子 SP4 剪接,进而促使结肠癌的发生发展和侵袭转移^[76]。2) LINC00266-1,编码一个长度为 71 aa 的微蛋白;研究发现它主要与 RNA 结合蛋白结合,故将其命名为 RNA 结合调节多肽(RBRP);RBRP 在结肠癌中表达上调,可通过 m⁶A 识别器 IGF2BP1 增强 m⁶A 对 c-Myc mRNA 的识别,从而增强 c-Myc mRNA 的稳定性和表达,最终促进肿瘤发生^[77]。这些微蛋白有可能成为结肠癌潜在的预后生物标志物,同时为结肠癌的治疗提供了新思路。此外,Xu 等^[78]在肝癌中发现了一个由 lncRNA 编码的长度为 99 aa 的微蛋白 KRASIM,该微蛋白在人和鼠这两类物种之间表现出一定保守性;KRASIM 可以直接与鸟苷三磷酸酶 KRAS 蛋白结合,抑制下游细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路的激活,从而抑制肝癌细胞的功能,是一个内源性的肿瘤抑制蛋白。Wu 等^[79]研究发现,LINC00278 可编码一个在男性食管鳞状细胞癌中内源性表达的微蛋白,将其命名为 YY1BM;YY1BM 可抑制转录因子 YY1 与雄激素受体(AR)的相互作用,并通过 AR 信号通路降低真核细胞延伸因子 2 激酶(eEF2K)的表达,从而抑制癌细胞的生长与增殖。

综上所述,lncRNA 编码的微蛋白在细胞的正常生理活动(如钙离子代谢、肌肉收缩等)以及癌症(如结直肠癌、肝癌等)的发生发展中都发挥关键调控作用。

2.2 lncRNA 编码的微蛋白在乳腺癌中的功能

近年来,肿瘤相关微蛋白的研究不断深入。乳腺癌中相关微蛋白的研究不断增多,但仍相对有限。

2.2.1 LINC00908 编码的 ASRPS 作为三阴性乳腺癌的肿瘤抑制因子

在乳腺癌的各个亚型中,三阴性乳腺癌最具有侵袭性,且患者预后相对较差,死亡率相对较高^[80]。Wang 等^[81]发现 lncRNA LINC00908 编码一个长度为 60 aa 的微蛋白,并将其命名为 ASRPS。ASRPS 可直接与转录激活因子 STAT3 结合,抑制 STAT3 的磷酸化,从而降低血管内皮生长因子(VEGF)的表达,进而抑制肿瘤的生长;研究者们在小鼠乳腺癌异种移植模型中对 ASRPS 进行过表达,结果显示肿瘤生长受到明显抑制,表明 ASRPS 可以作为一种肿瘤抑制微蛋白,在三阴性乳腺癌的治疗中发挥潜在作用。

2.2.2 LINC00665 编码的 CIP2A-BP 抑制三阴性乳腺癌的侵袭和转移

随后,上述团队在三阴性乳腺癌中又发现了一个

内源性微蛋白并将其命名为 CIP2A-BP, 由 LINC00665 编码, 长度为 52 aa^[82]. 相比于 ER 阳性乳腺癌细胞系, 该微蛋白在三阴性乳腺癌细胞系中呈低表达, 且在发生肿瘤转移的患者组织中的表达水平低于非转移患者, 而 LINC00665 的表达水平在转移与非转移患者组织中没有差异. CIP2A-BP 的低表达与三阴性乳腺癌患者的不良预后紧密相关. 表型实验证实是 CIP2A-BP 而非 LINC00665 抑制了三阴性乳腺癌细胞的侵袭和迁移. 进一步机制研究表明, 该微蛋白可与丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 PP2A 的 B56 γ 亚基竞争性结合肿瘤致癌因子 CIP2A, 进而抑制 PI3K/AKT/核因子 κ B(NF- κ B) 信号通路的激活, 抑制下游靶基因表达, 最终抑制三阴性乳腺癌的转移和侵袭. 为验证 CIP2A-BP 的体内抗肿瘤活性, 进而在小鼠模型中直接注射 CIP2A-BP, 结果发现可有效减少肿瘤的肺转移, 提高整体生存率. 这提示 CIP2A-BP 同样可作为一种潜在的肿瘤抑制微蛋白, 成为新型微蛋白治疗药物.

2.2.3 LINC00992 编码的 GT3-INCP 促进乳腺癌风险基因的表达

为揭示乳腺癌中 lncRNA 的翻译潜能, Dutta 等^[83]通过核糖体印迹测序技术系统性分析了 ER 阳性乳腺癌细胞中潜在翻译的转录本, 并通过团队之前自主开发的 Ribo-TISH 计算工具预测了细胞中具有潜在翻译活动的 lncRNA 来源的 ORF. 随后利用 CRISPR/Cas9 系统筛选技术, 针对其中以 AUG 为起始密码子的 758 个 lncRNA 来源的 ORF 进行功能性分析, 并整合癌症基因组图谱数据, 鉴定得 28 个在 ER 阳性乳腺癌中相对于正常组织高表达且对癌细胞生长具有潜在促进作用的 lncRNA 来源的 ORF. 进而对其中由 LINC00992 编码的微蛋白 GT3-INCP 进行深入研究, 证实 GT3-INCP 在体内具有促癌作用, 表达与肿瘤的不良预后密切相关. 同时, 雌激素能上调 GT3-INCP 表达, 进而调节雌激素依赖的细胞生长. 在机制上, GT3-INCP 与乳腺癌细胞增殖的关键转录因子 GATA3 相互作用, 结合共同的顺式调控元件, 调节许多乳腺癌风险因子(如 MYB 和 PDZK1)的表达. 上述研究表明 GT3-INCP 可在体内促进乳腺癌的发生发展, 并可能成为潜在的治疗靶点.

2.2.4 lncRNA LY6E-DT 编码的 MRP 促进乳腺癌的侵袭和转移

Liu 等^[84]研究鉴定了一种 lncRNA LY6E-DT, 可编码微蛋白 MRP. MRP 通过提高 RNA 结合蛋白

HNRNPC 介导的表皮生长因子受体(EGFR)蛋白稳定性和随后的 EGFR 信号激活, 增强乳腺癌侵袭和转移. 此外, LY6E-DT 还可直接促进 Y-box 结合蛋白 1(YBX1)和输入蛋白(importin) α 1 之间的相互作用, 从而促进 YBX1 进入细胞核; LY6E-DT/YBX1 复合物进而通过转录激活促进锌指 E-box 结合同源蛋白 1(ZEB1)表达. 上述结果揭示了 LY6E-DT 可通过蛋白和 RNA 两种不同的途径发挥致癌作用, 暗示 LY6E-DT 及其编码的 MRP 可作为乳腺癌的潜在治疗靶点.

2.2.5 跨膜微蛋白 CASIMO1 促进乳腺癌细胞增殖

Polycarpou-Schwarz 等^[85]在 ER 阳性乳腺癌中鉴定和表征了一个 10 ku 的新型微蛋白, 并将其命名为 CASIMO1. 这一跨膜微蛋白定位于细胞质内的内体中, 并与鲨烯环氧化酶(SQLE)相互作用; 而 SQLE 是胆固醇合成的关键酶且在乳腺癌中是已知的致癌因子, CASIMO1 与 SQLE 的相互作用会导致 SQLE 蛋白积累和脂质滴簇集增加. 此外, 敲低 CASIMO1 基因表达会减少 SQLE 丰度和 ERK 磷酸化, 从而在多种乳腺癌细胞系中抑制细胞增殖和阻滞细胞 G0/G1 期; 同时, 其缺失会扰乱肌动蛋白细胞骨架的组织, 进而抑制细胞活性. 上述结果表明 CASIMO1 与细胞脂质稳态有关, 并在乳腺癌致癌过程中发挥调控作用.

2.2.6 lncRNA CTD-2256P15.2 编码的 PACMP 调节乳腺癌的进展和耐药性

Zhang 等^[86]发现 lncRNA CTD-2256P15.2 编码一个 44 aa 的微蛋白 PACMP, 该微蛋白具有维持转录辅阻遏因子 CtBP 相互作用蛋白 CtIP 丰度和促进多聚二磷酸腺苷(ADP)-核糖基化修饰(PARylation)的双重功能. PACMP 不仅通过抑制 CtIP 与 Kelch 样家族成员 15(KLHL15)的结合来阻止 CtIP 的泛素化, 还能直接结合多聚 ADP-核糖聚合酶 1(PARP1)形成的 PAR 链, 促进依赖于 PARP1 的 PARylation, 进而调控下游信号通路. PARP1 能以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)为供体, 将 ADP-核糖转移至底物上, 形成共价 PARylation. PARP1 及其介导的 PARylation 广泛参与 DNA 损伤修复、细胞分化、免疫响应等生物学过程. PARP 抑制剂(PARPi)在临床上被用于治疗同源重组缺陷型癌症, 已成为治疗乳腺癌的强大药物. 然而同源重组缺陷肿瘤对 PARPi 的耐药性已被证明是临床应用的主要障碍, 但靶向 PACMP 可抑制乳腺癌生长并使肿瘤细胞对 PARPi 敏感, 这为临床上 PARPi 耐

药患者的治疗开辟了新途径.

2.2.7 LINC01420 编码的 Nobody 参与 mRNA 的降解和无义介导衰减过程

D’lima 等^[87]发现在乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 中,lncRNA LINC01420 编码一个 7 ku 的微蛋白,被命名为 Nobody;Nobody 是 mRNA 解离复合体的新

成分,能参与 mRNA 的降解和无义介导衰减过程,进而促进肿瘤侵袭,但其在乳腺癌发生发展中的影响和功能机制还需进一步研究.

综上,在乳腺癌中存在着一类由 lncRNA 编码的微蛋白,它们在癌症的发生发展中发挥关键调控作用,并可能应用于癌症的诊断与治疗(表 2).

表 2 乳腺癌中 lncRNAs 编码微蛋白的功能及分子调控机制
Tab. 2 Functions and molecular regulation mechanisms of microproteins encoded by lncRNAs in breast cancer

lncRNA	微蛋白	功能	分子调控机制	参考文献
LINC00908	ASRPS	抑癌	抑制 STAT3 的磷酸化从而降低 VEGF 表达,进而抑制三阴性乳腺癌发展	[81]
LINC00665	CIP2A-BP	抑癌	抑制 PI3K/AKT/NF-κB 信号通路的激活,抑制下游靶基因的表达从而抑制三阴性乳腺癌的转移和侵袭	[82]
LINC00992	GT3-INCP	促癌	与关键转录因子 GATA3 相互作用,结合共同的顺式调控元件,调节乳腺癌风险因子(如 MYB 和 PDZK1)的表达	[83]
LY6E-DT	MRP	促癌	提高 HNRNPC 介导的 EGFR 稳定性,激活 EGFR 信号通路,增强乳腺癌侵袭和转移	[84]
CASIMO1	CASIMO1	促癌	与 SQLE 相互作用,导致 SQLE 蛋白积累和脂质滴簇集增加,促进乳腺癌细胞的增殖	[85]
CTD-2256P15.2	PACMP	促癌	激活依赖于 PARP1 的 PARylation,促进乳腺癌生长和 PARP1 耐药	[86]
LINC01420	Nobody	促癌	参与 mRNA 的降解和无义介导衰减过程,进而促进肿瘤侵袭	[87]

2.3 lncRNA 编码的微蛋白在乳腺癌中的应用前景

2.3.1 作为乳腺癌的诊断标志物

与 lncRNA 类似,lncRNA 编码的微蛋白在体内的表达也具有组织特异性,这一特征使其可作为临床上癌症诊断的生物标志物.如 LINC00908 编码的微蛋白 ASRPS 在三阴性乳腺癌中呈特异性低表达,Log-rank 检验和 Kaplan-Meier 生存曲线分析表明 ASRPS 低表达的三阴性乳腺癌患者的总生存期短于 ASRPS 高表达的三阴性乳腺癌患者^[81]. LINC00665 编码的微蛋白 CIP2A-BP 在三阴性乳腺癌细胞系中呈特异性低表达,且在发生肿瘤转移的患者组织中表达水平低于非转移患者,同时其低表达与三阴性乳腺癌患者的不良预后密切相关^[82]. LINC00992 编码的微蛋白 GT3-INCP 在 ER 阳性乳腺癌系中呈特异性高表达,并与肿瘤的不良预后密切相关^[83]. lncRNA LY6E-DT 编码的微蛋白 MRP 高表达与乳腺癌患者的淋巴结转移密切相关^[84].综上所述,lncRNA 编码的微蛋白往往在乳腺癌细胞系中呈特异性表达,并可能成为乳腺癌发生、转移与预后的生物标志物.

2.3.2 作为乳腺癌的治疗靶点

lncRNA 编码的微蛋白在调节乳腺癌细胞的增殖、转移、侵袭、脂代谢及耐药等方面发挥重要作用,赋予它们作为癌症治疗靶点的可能性.对于具有抗肿瘤作用的微蛋白,其本身就可能成为潜在的治疗药物.如 LINC00908 编码的微蛋白 ASRPS 可显著抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖,其在小鼠乳腺癌异种移植模型中的过表达可显著抑制肿瘤生长^[81],表明 ASRPS 可作为三阴性乳腺癌的潜在治疗药物. LINC00665 编码的微蛋白 CIP2A-BP 可抑制三阴性乳腺癌细胞的侵袭和迁移,在小鼠模型中直接注射 CIP2A-BP 可有效减少肿瘤的肺转移,提高整体生存率^[82],提示 CIP2A-BP 可作为一种潜在的肿瘤抑制微蛋白,成为新型的微蛋白治疗药物. lncRNA CTD-2256P15.2 编码的微蛋白 PACMP 可促进乳腺癌细胞的生长和 PARPi 耐药,而靶向 PACMP 可使肿瘤生长受到抑制,并恢复其对 PARPi 的敏感性^[86],表明其可作为乳腺癌潜在的治疗靶点.综上所述,由于微蛋白对乳腺癌的增殖、转移、侵袭和耐药具有关键调控作用,其可能作为乳腺癌的治疗靶点,为乳腺癌患者带来新的曙光.

3 总结与展望

lncRNA 在早期曾被认为是基因组转录的噪声,而 lncRNA 编码的微蛋白在发现初期也被认为是翻译的垃圾。然而,随着基因组学、蛋白组学和生物信息分析技术的进步和发展,lncRNA 及其编码的微蛋白正逐步被鉴定,并被证明在人类疾病特别是癌症的发生发展过程中扮演重要角色。在表达上,这些 lncRNA 及其编码的微蛋白在乳腺癌中呈现差异性;在功能上,它们既可通过招募转录因子或染色质修饰物调控基因转录,也可与 RNA 或蛋白相互作用参与多种癌症信号通路,进而影响乳腺癌的进程。

现今,人们对 lncRNA 的研究已取得许多进展,对 lncRNA 的功能与机制都有了相应的了解与探索,然而对 lncRNA 编码的微蛋白的认识仍停留在初步阶段。近年来,以组织学等方法为基础的技术进步推动了该领域的发展。通过多聚核糖体图谱技术和核糖体测序,并联合生物信息学分析可鉴定有编码潜能的 sORF,通过体外翻译或蛋白质免疫印迹可进一步评估 sORF 的编码能力,同时液相色谱-串联质谱(LC-MS)可直接提供编码短肽存在的证据。此外,运用 CRISPR/Cas9 技术还能帮助人们筛选出具有功能的微蛋白。然而,这些方法都有各自的缺陷与不足,存在遗漏 sORF 或预测错误 sORF 的可能。因此,如何准确鉴定 lncRNA 所包含的 sORF 以及如何对这些 sORF 进行定义和分类,并对这些 sORF 的翻译潜能及可能编码的微蛋白进行检测和生物学功能的探索,是未来研究过程中需要面对和解决的问题。

lncRNA 及其编码的微蛋白在肿瘤及其他疾病中发挥的关键作用及其在基因组中的广泛存在,使其具有作为新型药物靶点的广阔潜力。目前,靶向 RNA 的药物开发策略主要包括核酸类药物,如 ASO 和 siRNA 类药物。ASO 在细胞内具有很好的靶向干扰效果,然而在体内毒性较大且缺乏有效的递送系统,限制了其临床应用。为改善其药理学性质,通常会进行化学修饰来改善 ASO 与靶基因的亲和力,增强其对核酸酶的抗性以及降低免疫原性。随着核酸化学修饰技术的发展,目前 ASO 类药物已发展至第三代,但脱靶效应和肝毒性仍是亟待解决的难题。与 ASO 类似,siRNA 药物的开发方向同样是经过化学修饰来提高其特异性、降解效率及化学稳定性,并降低体内的毒性和免疫原性。化学修饰主要发生在磷酸骨架、核糖及碱基替换方面。目前已有多种 mRNA 靶向的

ASO 和 siRNA 药物被批准上市或进入临床试验阶段,而尚无靶向 lncRNA 的核酸药物问世。

目前,以 lncRNA 编码的微蛋白为靶点的药物设计和开发仍处于相对空白的阶段,但 lncRNA 编码的微蛋白在肿瘤及其他疾病中的差异性表达和重要功能赋予它们作为药物靶点的高潜能,具有抗肿瘤作用的微蛋白可能成为癌症潜在的治疗药物。作为药物形态,微蛋白的表达具有时间和组织特异性。理论上它们可以到达靶向位点,抑制癌细胞的生长和迁移,而不对正常细胞造成损伤。同时,由于在特定癌细胞通路中的高特异性,它们可以在不影响细胞正常生理通路的情况下发挥抗肿瘤作用。而对于具有促进肿瘤作用的微蛋白,可以设计开发靶向微蛋白的小分子抑制剂或短肽抑制剂。小分子抑制剂作为传统的药物形式,给药方便,可透过血脑屏障且几乎没有免疫原性。然而小分子药物往往对多个靶点有活性,导致其特异性不强,容易产生副作用。与小分子药物相比,短肽类药物在癌症治疗方面展现出独有优势,包括高特异性、低免疫原性及对正常组织细胞的低毒性;但由于短肽类药物的系统毒性,如炎症反应和潜在心脏毒性,其在临床上的高剂量应用受到严重限制。

尽管 lncRNA 编码的微蛋白在癌症中具有重要的生物学功能,但它们在癌症诊断和治疗中的应用可能性仍不清晰,还需要进行大量工作来研究它们的结构、定位(仅在肿瘤细胞中或分泌至肿瘤微环境中)、代谢水平等,以评估它们作为药物或药物靶点的可能性。相较于探索它们的抗癌特性,将 lncRNA 编码的微蛋白作为癌症诊断和预后的生物标志物可能更易实现。如通过设计特异性的单克隆抗体,可在体内或体外标记这些致癌性的微蛋白,以便早期诊断癌症,从而提高患者的生存率和生活质量。基于 RNA 或微蛋白的治疗策略使 lncRNA 及其编码的产物可能为乳腺癌的治疗带来新的曙光。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer[J]. The Lancet, 2017, 389(10074): 1134-1150.
- [3] CREMASCO V, ASTARITA J L, GRAUEL A L, et al. FAP delineates heterogeneous and functionally divergent stromal cells in immune-excluded breast tumors [J]. Cancer Immunology Research, 2018, 6(12): 1472-1485.
- [4] HANKER A B, SUDHAN D R, ARTEAGA C L.

- Overcoming endocrine resistance in breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 496-513.
- [5] STRUHL K. Transcriptional noise and the fidelity of initiation by RNA polymerase II [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14(2): 103-105.
- [6] RANSOHOFF J D, WEI Y N, KHAVARI P A. The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2018, 19(3): 143-157.
- [7] TAN Y T, LIN J F, LI T, et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer [J]. *Cancer Communications*, 2020, 41(2): 109-120.
- [8] GUTTMAN M, RUSSELL P, INGOLIA N T, et al. Ribosome profiling provides evidence that large noncoding RNAs do not encode proteins [J]. *Cell*, 2013, 154(1): 240-251.
- [9] ANDERSON D M, MAKAREWICH C A, ANDERSON K M, et al. Widespread control of calcium signaling by a family of SERCA-inhibiting micropeptides [J]. *Sci Signal*, 2016, 9(457): ra119.
- [10] STEIN C S, JADIYA P, ZHANG X, et al. Mitoregulin: a lncRNA-encoded microprotein that supports mitochondrial supercomplexes and respiratory efficiency [J]. *Cell Reports*, 2018, 23(13): 3710-3720.
- [11] MAGNY E G, PUEYO J I, PEARL F M, et al. Conserved regulation of cardiac calcium uptake by peptides encoded in small open reading frames [J]. *Science*, 2013, 341(6150): 1116-1120.
- [12] WANG J Z, ZHU S, MENG N, et al. ncRNA-encoded peptides or proteins and cancer [J]. *Molecular Therapy*, 2019, 27(10): 1718-1725.
- [13] SHEN Y, PENG X W, SHEN C L. Identification and validation of immune-related lncRNA prognostic signature for breast cancer [J]. *Genomics*, 2020, 112(3): 2640-2646.
- [14] MA W, ZHAO F K, YU X M, et al. Immune-related lncRNAs as predictors of survival in breast cancer: a prognostic signature [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2020, 18(1): 442.
- [15] YOUSEFI H, MAHERONNAGHSH M, MOLAEI F, et al. Long noncoding RNAs and exosomal lncRNAs: classification, and mechanisms in breast cancer metastasis and drug resistance [J]. *Oncogene*, 2020, 39(5): 953-974.
- [16] PRENSNER J R, CHINNAIYAN A M. The emergence of lncRNAs in cancer biology [J]. *Cancer Discovery*, 2011, 1(5): 391-407.
- [17] GUPTA R A, SHAH N, WANG K C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071-1076.
- [18] KOTAKE Y, NAKAGAWA T, KITAGAWA K, et al. Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15 (INK4B) tumor suppressor gene [J]. *Oncogene*, 2011, 30(16): 1956-1962.
- [19] TAN B S, YANG M C, SINGH S, et al. LncRNA NORAD is repressed by the YAP pathway and suppresses lung and breast cancer metastasis by sequestering S100P [J]. *Oncogene*, 2019, 38(28): 5612-5626.
- [20] NIU Y L, BAO L, CHEN Y, et al. HIF2-induced long non-coding RNA RAB11B-AS1 promotes hypoxia-mediated angiogenesis and breast cancer metastasis [J]. *Cancer Research*, 2020, 80(5): 964-975.
- [21] ZHANG Y, HUANG Y X, WANG D L, et al. LncRNA DSCAM-AS1 interacts with YBX1 to promote cancer progression by forming a positive feedback loop that activates FOXA1 transcription network [J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10823-10837.
- [22] XIU B Q, CHI Y Y, LIU L, et al. LINC02273 drives breast cancer metastasis by epigenetically increasing AGR2 transcription [J]. *Molecular Cancer*, 2019, 18(1): 187.
- [23] YAO R W, WANG Y, CHEN L L. Cellular functions of long noncoding RNAs [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5): 542-551.
- [24] POSTEPSKA-IGIELSKA A, GIWOJNA A, GASRI-PLOTNITSKY L, et al. LncRNA Khps1 regulates expression of the proto-oncogene SPHK1 via triplex-mediated changes in chromatin structure [J]. *Molecular Cell*, 2015, 60(4): 626-636.
- [25] ARAB K, KARAULANOV E, MUSHEEV M, et al. GADD45A binds R-loops and recruits TET1 to CpG island promoters [J]. *Nature Genetics*, 2019, 51(2): 217-223.
- [26] O'BRIEN J, HAYDER H, ZAYED Y, et al. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9: 402.
- [27] VENKATESH J, WASSON M D, BROWN J M, et al. LncRNA-miRNA axes in breast cancer: novel points of interaction for strategic attack [J]. *Cancer Letters*, 2021, 509: 81-88.
- [28] DING Y Q, HUANG Y T, ZHANG F R, et al. LncRNA TDRKH-AS1 promotes breast cancer progression via the miR-134-5p/CREB1 axis [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2023, 21(1): 854.

- [29] GRELET S, LINK L A, HOWLEY B, et al. A regulated PNUTS mRNA to lncRNA splice switch mediates EMT and tumour progression[J]. *Nature Cell Biology*, 2017, 19(9):1105-1115.
- [30] CHEN Z L, PAN T T, JIANG D C, et al. The lncRNA-GAS5/miR-221-3p/DKK2 axis modulates ABCB1-mediated adriamycin resistance of breast cancer via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2020, 19:1434-1448.
- [31] LI X N, WU Y M, LIU A H, et al. Long non-coding RNA UCA1 enhances tamoxifen resistance in breast cancer cells through a miR-18a-HIF1 α feedback regulatory loop[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(11):14733-14743.
- [32] LIU Y Y, LI M D, YU H H, et al. lncRNA CYTOR promotes tamoxifen resistance in breast cancer cells via sponging miR-125a-5p[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(2):497-509.
- [33] CHEN X M, LUO R, ZHANG Y M, et al. Long noncoding RNA DIO₃OS induces glycolytic-dominant metabolic reprogramming to promote aromatase inhibitor resistance in breast cancer[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1):7160.
- [34] JIANG T, ZHU J J, JIANG S L, et al. Targeting lncRNA DDIT4-AS1 sensitizes triple negative breast cancer to chemotherapy via suppressing of autophagy[J]. *Advanced Science*, 2023, 10(17):e2207257.
- [35] LIU C W, LU C, YIXI L M, et al. Exosomal LINC00969 induces trastuzumab resistance in breast cancer by increasing HER-2 protein expression and mRNA stability by binding to HUR[J]. *Breast Cancer Research*, 2023, 25(1):124.
- [36] LIU S Q, SUN Y, HOU Y X, et al. A novel lncRNA ROPM-mediated lipid metabolism governs breast cancer stem cell properties [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021, 14(1):178.
- [37] LIN Q Y, LIU T, WANG X W, et al. Long noncoding RNA HITT coordinates with RGS2 to inhibit PD-L1 translation in T cell immunity[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2023, 133(11):e162951.
- [38] DU Y, WEI N, MA R L, et al. Long noncoding RNA MIR-210HG promotes the Warburg effect and tumor growth by enhancing HIF-1 α translation in triple-negative breast cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10:580176.
- [39] JIA X T, SHI L J, WANG X R, et al. KLF5 regulated lncRNA RP1 promotes the growth and metastasis of breast cancer via repressing p27kip1 translation[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(5):373.
- [40] SHI Q F, LI Y D, LI S Y, et al. LncRNA DILA1 inhibits cyclin D1 degradation and contributes to tamoxifen resistance in breast cancer[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1):5513.
- [41] LIN H C, YE H C C, CHAO L Y, et al. The hypoxia-responsive lncRNA NDRG-OT1 promotes NDRG1 degradation via ubiquitin-mediated proteolysis in breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(12):10470-10482.
- [42] LI Z W, HOU P F, FAN D M, et al. The degradation of EZH2 mediated by lncRNA ANCR attenuated the invasion and metastasis of breast cancer[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2017, 24(1):59-71.
- [43] SUN T, WU R Y, MING L. The role of m⁶A RNA methylation in cancer[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 112:108613.
- [44] ALDERMAN M H III, XIAO A Z. N(6)-methyladenine in eukaryotes[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019, 76(15):2957-2966.
- [45] JIN Y Z, FAN Z P. New insights into the interaction between m⁶A modification and lncRNA in cancer drug resistance[J]. *Cell Proliferation*, 2024, 57(4):e13578.
- [46] ZENG H, HOU Y X, ZHOU X Y, et al. Cancer-associated fibroblasts facilitate premetastatic niche formation through lncRNA SNHG5-mediated angiogenesis and vascular permeability in breast cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(17):7351-7370.
- [47] WANG J, XU J, ZHENG J. A1BG-AS1 promotes adriamycin resistance of breast cancer by recruiting IGF2BP₂ to upregulate ABCB1 in an m⁶A-dependent manner[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1):1017-1029.
- [48] ZHU P P, HE F, HOU Y X, et al. A novel hypoxic long noncoding RNA KB-1980E6.3 maintains breast cancer stem cell stemness via interacting with IGF2BP1 to facilitate c-Myc mRNA stability[J]. *Oncogene*, 2021, 40(9):1609-1627.
- [49] MATHIAS C, ZAMBALDE E P, RASK P, et al. Long non-coding RNAs differential expression in breast cancer subtypes: what do we know? [J]. *Clinical Genetics*, 2019, 95(5):558-568.
- [50] ZHANG L, SONG X Y, WANG X X, et al. Circulating DNA of HOTAIR in serum is a novel biomarker for breast cancer[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2015, 152(1):199-208.
- [51] 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 [J]. *Oncogene*, 2009, 28(2):195-208.
- [52] JIN X, GE L P, LI D Q, et al. LncRNA TROJAN pro-

- motes proliferation and resistance to CDK4/6 inhibitor via CDK2 transcriptional activation in ER⁺ breast cancer [J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1):87.
- [53] YANG F, LYU S X, DONG S Y, et al. Expression profile analysis of long noncoding RNA in HER-2-enriched subtype breast cancer by next-generation sequencing and bioinformatics[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2016, 9: 761-772.
- [54] ZHANG M, WANG N, SONG P, et al. LncRNA GATA3-AS1 facilitates tumour progression and immune escape in triple-negative breast cancer through destabilization of GATA3 but stabilization of PD-L1 [J]. *Cell Proliferation*, 2020, 53(9): e12855.
- [55] MENG J, LI P, ZHANG Q, et al. A four-long non-coding RNA signature in predicting breast cancer survival[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33(1):84.
- [56] LI M, LI X, ZHUANG Y, et al. Induction of a novel isoform of the lncRNA HOTAIR in claudin-low breast cancer cells attached to extracellular matrix [J]. *Molecular Oncology*, 2017, 11(12):1698-1710.
- [57] WANG S Y, LIANG K, HU Q S, et al. JAK2-binding long noncoding RNA promotes breast cancer brain metastasis[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2017, 127(12):4498-4515.
- [58] SINGH N, PADI S K R, BEARSS J J, et al. PIM protein kinases regulate the level of the long noncoding RNA H19 to control stem cell gene transcription and modulate tumor growth[J]. *Molecular Oncology*, 2020, 14(5): 974-990.
- [59] RÖHRIG H, SCHMIDT J, MIKLASHEVICH S E, et al. Soybean ENOD40 encodes two peptides that bind to sucrose synthase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(4):1915-1920.
- [60] KONDO T, PLAZA S, ZANET J, et al. Small peptides switch the transcriptional activity of Shavenbaby during *Drosophila* embryogenesis [J]. *Science*, 2010, 329(5989):336-339.
- [61] GALINDO M I, PUEYO J I, FOUIX S, et al. Peptides encoded by short ORFs control development and define a new eukaryotic gene family[J]. *PLoS Biology*, 2007, 5(5):e106.
- [62] KONDO T, HASHIMOTO Y, KATO K, et al. Small peptide regulators of actin-based cell morphogenesis encoded by a polycistronic mRNA [J]. *Nature Cell Biology*, 2007, 9(6):660-665.
- [63] INGOLIA N T, LAREAU L F, WEISSMAN J S. Ribosome profiling of mouse embryonic stem cells reveals the complexity and dynamics of mammalian proteomes[J]. *Cell*, 2011, 147(4):789-802.
- [64] BAZZINI A A, JOHNSTONE T G, CHRISTIANO R, et al. Identification of small ORFs in vertebrates using ribosome footprinting and evolutionary conservation[J]. *The EMBO Journal*, 2014, 33(9):981-993.
- [65] JUNTAWONG P, GIRKE T, BAZIN J, et al. Translational dynamics revealed by genome-wide profiling of ribosome footprints in *Arabidopsis* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(1):E203-E212.
- [66] LIU J, JUNG C K, XU J, et al. Genome-wide analysis uncovers regulation of long intergenic noncoding RNAs in *Arabidopsis* [J]. *The Plant Cell*, 2012, 24(11):4333-4345.
- [67] FIELDS A P, RODRIGUEZ E H, JOVANOVIĆ M, et al. A regression-based analysis of ribosome-profiling data reveals a conserved complexity to mammalian translation[J]. *Molecular Cell*, 2015, 60(5):816-827.
- [68] INGOLIA N T, BRAR G A, STERN-GINOSSAR N, et al. Ribosome profiling reveals pervasive translation outside of annotated protein-coding genes[J]. *Cell Reports*, 2014, 8(5):1365-1379.
- [69] CRAPPÉ J, NDAH E, KOCH A, et al. PROTEOFORMER: deep proteome coverage through ribosome profiling and MS integration[J]. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43(5): e29.
- [70] WILHELM M, SCHLEGL J, HAHNE H, et al. Mass-spectrometry-based draft of the human proteome [J]. *Nature*, 2014, 509(7502):582-587.
- [71] VAN HEESCH S, WITTE F, SCHNEIDER-LUNITZ V, et al. The translational landscape of the human heart [J]. *Cell*, 2019, 178(1):242-260.
- [72] CHAKRABORTY S, ANDRIEUX G, HASAN A M M, et al. Harnessing the tissue and plasma lncRNA-peptidome to discover peptide-based cancer biomarkers[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1):12322.
- [73] ANDERSON D M, ANDERSON K M, CHANG C L, et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance[J]. *Cell*, 2015, 160(4):595-606.
- [74] NELSON B R, MAKAREWICH C A, ANDERSON D M, et al. A peptide encoded by a transcript annotated as long noncoding RNA enhances SERCA activity in muscle [J]. *Science*, 2016, 351(6270):271-275.
- [75] HUANG J Z, CHEN M, CHEN D, et al. A peptide encoded by a putative lncRNA HOXB-AS3 suppresses colon cancer growth[J]. *Molecular Cell*, 2017, 68(1): 171-184.
- [76] MENG N, CHEN M, CHEN D, et al. Small protein hidden

- in lncRNA LOC90024 promotes "cancerous" RNA splicing and tumorigenesis[J]. *Advanced Science*, 2020, 7(10): 1903233.
- [77] ZHU S, WANG J Z, CHEN D, et al. An oncopeptide regulates m⁶A recognition by the m⁶A reader IGF₂BP₁ and tumorigenesis[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1):1685.
- [78] XU W L, DENG B, LIN P H, et al. Ribosome profiling analysis identified a KRAS-interacting microprotein that represses oncogenic signaling in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Science China Life Sciences*, 2020, 63(4): 529-542.
- [79] WU S Q, ZHANG L Y, DENG J Q, et al. A novel micropeptide encoded by Y-linked LINC00278 links cigarette smoking and AR signaling in male esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Research*, 2020, 80(13):2790-2803.
- [80] DERAKHSHAN F, REIS-FILHO J S. Pathogenesis of triple-negative breast cancer [J]. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2022, 17(1):181-204.
- [81] WANG Y R, WU S Q, ZHU X, et al. LncRNA-encoded polypeptide ASRPS inhibits triple-negative breast cancer angiogenesis [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2020, 217(3):e20190950.
- [82] GUO B B, WU S Q, ZHU X, et al. Micropeptide CIP2A-BP encoded by LINC00665 inhibits triple-negative breast cancer progression[J]. *The EMBO Journal*, 2020, 39(1): e102190.
- [83] DUTTA A, LI H, ABOUNADER R. Cryptic lncRNA-encoded ORFs: a hidden source of regulatory proteins [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2023, 133(5): e167271.
- [84] LIU H T, GAO Z X, LI F, et al. LncRNA LY6E-DT and its encoded metastatic-related protein play oncogenic roles via different pathways and promote breast cancer progression[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2024, 31(2): 188-202.
- [85] POLYCARPOU-SCHWARZ M, GROß M, MESTDAGH P, et al. The cancer-associated microprotein CASIMO1 controls cell proliferation and interacts with squalene epoxidase modulating lipid droplet formation[J]. *Oncogene*, 2018, 37(34):4750-4768.
- [86] ZHANG C C, ZHOU B, GU F, et al. Micropeptide PACMP inhibition elicits synthetic lethal effects by decreasing CtIP and poly(ADP-ribosyl)ation[J]. *Molecular Cell*, 2022, 82(7):1297-1312.
- [87] D'LIMA N G, MA J, WINKLER L, et al. A human microprotein that interacts with the mRNA decapping complex[J]. *Nature Chemical Biology*, 2016, 13(2):174-180.

南强青年学者简介:



刘文(1980—),厦门大学南强特聘教授,药学院院长,国家杰出青年科学基金、国家优秀青年科学基金获得者,入选国家高层次青年人才、福建省“百人计划”、厦门大学南强青年拔尖人才(A类)。现任福建省药物新靶点研究重点实验室主任、福建省药理学会理事长。主要专注于癌症等重大疾病的表观遗传分子机制以及应用研究,取得一系列具有重要意义的成果,持有多项国际国内专利,在国际权威刊物 *Nature*、*Cell*、*Cancer Cell*、*Molecular Cell*、*Developmental Cell*、*PNAS*、*EMBO Journal* 等发表多篇高水平研究论文。抗癌小分子 K-80003 相关研究成果具有广泛的国际影响力,获得美国食品和药物管理局关于其在晚期结直肠癌中开展临床实验批件并进入 I 期临床实验。主持区域创新发展联合基金重点项目、NIH-NSFC 生物学合作研究项目、NSFC-RS 中英人才项目、国家重大研究计划项目(培育项目)等多项课题,任科技部重大研究计划课题负责人。获得中国药学会-赛诺菲青年生物药物奖、福建省自然科学一等奖和福建省运盛青年科技奖。

(责任编辑:徐婷婷)