

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.06.013

· 临床研究 ·

长链非编码 RNA XLOC_008370 在食管鳞状细胞癌中的表达和甲基化状态及其与临床病理特征的关系

沈素朋, 刘胜男, 师雅斌, 梁佳, 郭炜, 董稚明, 王晶田(河北医科大学第四医院 河北省肿瘤研究所, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的:**检测食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中长链非编码 RNA XLOC_008370(long non-coding RNA XLOC_008370, lncRNA XLOC_008370)的表达及其甲基化状态,探讨 XLOC_008370 在 ESCC 发生及发展中的作用机制。**方法:**分别应用 RT-PCR 以及甲基化特异性 PCR(methylation specific PCR, MSP)法检测 DNA 甲基化转移酶抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-Aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza-dC)处理前后的 ESCC 细胞系(TE1、TE13、Eca109、T. TN、YES-2)以及 ESCC 组织及相应癌旁正常组织中 XLOC_008370 的表达和甲基化状态,分析其与临床病理特征的关系。**结果:**5 种 ESCC 细胞中 XLOC_008370 的表达均呈阴性或弱阳性,经 5-Aza-dC 处理后,5 种细胞中 XLOC_008370 的表达均升高。5 种细胞中 XLOC_008370 基因呈高甲基化状态,应用 5-Aza-dC 处理后,Eca109、Yes-2 细胞中 XLOC_008370 基因甲基化程度降低,非甲基化程度增加,其余 3 种细胞中 XLOC_008370 基因均表现为非甲基化状态。XLOC_008370 在 ESCC 组织中的表达显著低于癌旁正常组织($P < 0.05$),并与 TNM 分期和组织学分化程度密切相关($P < 0.05$)。ESCC 组织中 XLOC_008370 的启动子区甲基化率为(54.02%, 47/87),显著高于癌旁正常组织(9.20%, 8/87)($P < 0.05$),并与 TNM 分期和组织学分化程度密切相关($P < 0.05$)。发生 XLOC_008370 甲基化的 ESCC 组织中 XLOC_008370 的表达显著低于未发生甲基化的 ESCC 组织($P < 0.05$)。**结论:**XLOC_008370 的异常低表达可能与 ESCC 的发生密切相关,且其启动子区甲基化可能是导致其表达沉默的机制之一。

[关键词] 食管鳞状细胞癌;XLOC_008370 基因;甲基化;表达

[中图分类号] R735.1; R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)06-0754-06

Expression and methylation status of lncRNA XLOC_008370 gene in esophageal squamous cell carcinoma and their relationship with clinical pathological features

Shen Supeng, Liu Shengnan, Shi Yabin, Liang Jia, Guo Wei, Dong Zhiming, Wang Jingtian(Cancer Institute of Hebei Province, Fourth Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the expression and methylation status of lncRNA XLOC_008370 gene in esophageal squamous cell carcinoma(ESCC)and explore their role in ESCC development. **Methods:** RT-PCR and methylation specific PCR(MSP) were used to examine the expression and methylation status of XLOC_008370 gene in esophageal cancer cell lines(TE1, TE13, T. TN, Eca109, Yes-2) and in primary ESCC tissues. Their relationships with clinical pathological feature were further analyzed. **Results:** All 5 lines of esophageal cancer cells express no or low level of XLOC_008370, which was increased significantly after exposed to 5-Aza-dC, a DNA methyltransferase inhibitor. While the XLOC_008370 gene was highly methylated in all the 5 lines of cells, treatment with 5-Aza-dC led to decreased methylation of the gene in the Eca109 and Yes-2 cells, and completely demethylation in the TE1, TE13, and T. TN cells. In primary ESCC tumor tissues, the level of XLOC_008370 was significantly lower compared to that in corresponding non-cancerous

[基金项目] 河北省科技计划资助项目(No. 122777117);河北省医学研究重大专项资助(冀财预复[2012]2056号)。Project supported by the Science and Technology Plan Projects of Hebei Province(No. 122777117),and the Medical Research Major Projects of Hebei Province(No. [2012]2056)

[作者简介] 沈素朋(1984-),女,河北省石家庄市人,硕士,医师,主要从事肿瘤发病机制方面的研究, E-mail: Shensupeng273@sina.com

[通信作者] 董稚明(Dong Zhiming, corresponding author), E-mail: dongzhiming2000@163.com

[优先发表] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20151216.1255.020.html>

tissues ($P < 0.05$), and the expression was associated with TNM and pathological stages ($P < 0.05$). The methylation frequency of XLOC_008370 gene promoter in ESCC tissues (54.02%, 47/87) was significantly higher than that in corresponding normal tissues (9.20%, 8/87) ($P < 0.05$), and it was also associated with TNM and pathological stages ($P < 0.05$). Furthermore, the level of XLOC_008370 in ESCC tumor tissues having its gene methylated was significantly lower than that in tumor tissues having the gene unmethylated ($P < 0.05$). **Conclusion:** Aberrant low expression of lncRNA XLOC_008370 is closely related to the development of ESCC, and promoter methylation is likely one of the mechanisms responsible for its decreased expression.

[**Key words**] esophageal squamous cell carcinoma (ESCC); XLOC_008370 gene; methylation; expression

[Chin J Cancer Biother, 2015, 22(6): 754-759]

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类转录本长度超过 200 bp 并且不编码蛋白质的 RNA 分子, 其含量超过总 RNA 比例的 95%^[1]。lncRNA 主要通过表观遗传修饰, 转录和转录后调控 3 个层面调控基因的转录及表达, 并参与基因组印记及染色质修饰、转录激活、转录后调控、蛋白功能调节等多种重要的信号转导过程^[2]。尽管多数 lncRNA 的功能尚不明确, 但是越来越多的研究表明, lncRNA 与肿瘤的发生发展关系密切, 起着致癌或抑癌的作用, 一些 lncRNA 还与肿瘤的侵袭、浸润、转移及预后有关, 有望成为肿瘤治疗的新靶标^[3]。目前关于 lncRNA 在食管癌中的研究主要有两种: 一种是通过 lncRNA 芯片大规模筛选与食管癌相关的 lncRNA; 另一种是针对个别 lncRNA 在食管癌发生机制中作用的研究。XLOC_008370 是 Cao 等^[4]利用转录组芯片检测食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 组织及癌旁正常组织中 lncRNA 的表达谱的研究中筛选出来的, 位于人类染色体 chr10:6622360-6658273, 和癌旁正常组织相比, 在 ESCC 组织中表达下调。本研究检测 ESCC 细胞系及组织中 XLOC_008370 的表达及甲基化状态, 分析其甲基化状态与表达的相关性, 探讨 XLOC_008370 在 ESCC 发生及发展中的作用, 以期寻找 ESCC 临床诊断和治疗的分子靶点提供新思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象与主要试剂

选取标本均来自河北医科大学第四医院 2008 至 2013 年间的 ESCC 手术患者, 共 87 例; 其中男性 57 例, 女性 30 例, 年龄 37 ~ 76 岁, 中位年龄 61 岁。全部患者术前均未经化疗和放疗, 所有研究对象均签署知情同意书, 并经医院伦理委员会批准同意。每例患者均取 ESCC 原发灶组织及距癌组织边缘 2 ~ 5 cm 处的癌旁组织, 每例采集的标本均取部分于

液氮保存用于 DNA 和 RNA 的提取。肿瘤组织及癌旁组织均经常规病理诊断证实。按照国际抗癌联盟 (Union for International Cancer Control, UICC) 标准进行 TNM 分期, I 期 3 例 (3.44%)、II 期 30 例 (34.48%)、III 期 33 例 (37.93%)、IV 期 21 例 (24.14%)。按照 WHO 肿瘤病理学分级标准, 高分化患者 20 例 (22.99%), 中低分化 67 例 (77.01%)。

实验用 RPMI 1640 培养基购自美国 Gibco 公司, 胎牛血清、5-氮杂-2'-脱氧胞苷 (5-Aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza-dC)、亚硫酸氢钠和氢醌均购自 Sigma 公司, 蛋白酶 K 购自 Merck 公司, 甲基化酶购自 New England BioLabs 公司; Wizard DNA 纯化试剂盒购自 Promega 公司; TRIzol、逆转录试剂盒均购自 Invitrogen 公司。引物均在上海生工合成。

1.2 ESCC 细胞系的培养

TE1、TE13、T. TN、Yes-2、Eca109 由本院生物标本库保留并传代, 用含 10% 胎牛血清、100 U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素的 RPMI 1640 培养液, 置于 37 $^{\circ}$ C、饱和湿度和 5% CO₂ 的培养箱中传代培养。取对数生长期细胞, 用 5-Aza-dC (终浓度 5 μ mol/L) 处理细胞株作为实验组, 每 24 h 更换液体, 培养 2 d, 第 3 天换全血清培养基培养 24 h 后收集细胞并提取 DNA 及 RNA。以未经 5-Aza-dC 处理的细胞作为对照组。

1.3 RT-PCR 检测 ESCC 细胞系及组织中 XLOC_008370 的表达

按 TRIzol 试剂说明书提取 5-Aza-dC 处理前后的细胞系和 87 例 ESCC 及癌旁正常组织中的总 RNA, 并参照逆转录试剂盒说明书的比例加样, 将 RNA 逆转录成 cDNA。用于检测 XLOC_008370 表达的正向引物序列为 5'-CCTTACCAGCCACTTGTC-3', 反向引物序列为 5'-TTCCTGACTCTGAGAATGTG-3', 目的产物大小为 133 bp; 内参照 GAPDH 的正向引物序列为 5'-AGGTGAAGGTCGGAGT-

CAACG-3’ , 反向引物序列为 5’ -AGGGGTCATT-GATGGCAACA-3’ , 目的产物大小为 226 bp。PCR 反应条件:95℃ 预变性 5 min;94℃ 变性 45 s,56℃ 退火 45 s,72℃ 延伸 45 s,共 35 个循环;最后 72℃ 继续延伸 7 min。所有 PCR 产物进行 2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定。并应用凝胶成像分析软件 Gel Pro Analyzer 3.1 测定条带灰度值,以目的基因的灰度值/内参的灰度值,得到相对含量,进行分析。

1.4 甲基化特异性 PCR(methylation specific polymerase chain reaction, MSP)检测 ESCC 细胞系及组织中 XLOC_008370 的甲基化状态

采用常规酚/氯仿抽提法,提取 5-Aza-dC 处理前后 ESCC 细胞的和 87 例 ESCC 及癌旁正常组织中 DNA,用紫外分光光度法定量,每个样本中均取 2 μg DNA,用 2 mol/L NaOH 变性处理,于 10 mmol/L 氢醌和 3 mol/L 亚硫酸氢钠中 50 ℃ 反应 12 ~ 16 h,处理后的 DNA 用 Wizard DNA 纯化试剂进行纯化。经亚硫酸氢盐处理后,DNA 中的 C 转变为 U,而基因的 CpG 岛发生甲基化后,则不能发生这种改变,根据此原理设计相应的引物,检测该基因是否发生甲基化。

经 UCSC(University of California Santa Cruz)基因序列数据库进行序列检索,并结合 Methprimer CpG 岛预测软件分析,发现 XLOC_008370 在横跨部分启动子及第一外显子区有一长达 790 bp 的 CpG 岛,CG 二核苷酸序列密度大于 50%。本实验中结合引物设计软件在此 CpG 岛范围内设计 MSP 检测用引物,引物位置位于启动子区(395 ~ 176 bp)。用甲基化引物和非甲基化引物进行 PCR 扩增,甲基化引物序列:上游 5’ -TAGCGGGGAAATTTTTTCGGT-GCG-3’ , 下游 5’ -CCGAACAACAACGACGCCG-TACTCG-3’ ;非甲基化引物序列:上游 5’ -TAGT-GGGGAAATTTTTTTTGGTGTG-3’ , 下游 5’ -CCAA-CAACAACAACACCATACTCA-3’。PCR 反应条件为:95℃ 预变性 10 min 后,95℃ 变性 45 s,退火 45 s,72℃ 延伸 1 min,35 个循环后,72 ℃ 延伸 7 min。MSP 扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳,用 UV 凝胶电泳成像及图像分析系统进行图像分析。

甲基化结果的判定方法如下。(1)完全甲基化:甲基化特异引物扩增出目的条带,而非甲基化特异引物未扩增出目的条带;(2)非甲基化:非甲基化特异引物扩增出目的条带,而甲基化引物未扩增出目的条带;(3)不完全甲基化:甲基化特异引物和非甲基化特异引物均扩增出目的条带,将不完全甲基化归入甲基化。MSP 阳性对照采

用基因组 DNA 经甲基化酶 Sss I 处理以后进行 PCR,阴性对照用灭菌双蒸水取代 DNA 模板进行 PCR。为进行 MSP 检测的质量控制随机选取 10% 的标本进行重复实验。

1.5 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件进行数据统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验和校正检验;计量资料采用 *t* 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;相关性分析采用 spearman 分析,均为双侧检验。以 *P* < 0.05 或 *P* < 0.01 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ESCC 细胞系中 XLOC_008370 的表达及甲基化状态

RT-PCR 检测结果显示,未经 5-Aza-dC 处理的 5 种 ESCC 细胞系(TE1、TE13、Eca109、T. TN、YES-2)中 XLOC_008370 的表达均呈阴性或弱阳性,经 5-Aza-dC 处理后,5 种 ESCC 细胞系中 XLOC_008370 的表达均增高(图 1)。MSP 检测结果(图 1)显示,未经 5-Aza-dC 处理的 5 种 ESCC 细胞系中 XLOC_008370 均扩增出甲基化条带,应用 5-Aza-dC 处理后,Eca109、Yes-2 细胞系中 XLOC_008370 甲基化程度降低,非甲基化程度增加,其余 3 种细胞系中 XLOC_008370 均表现为非甲基化状态。

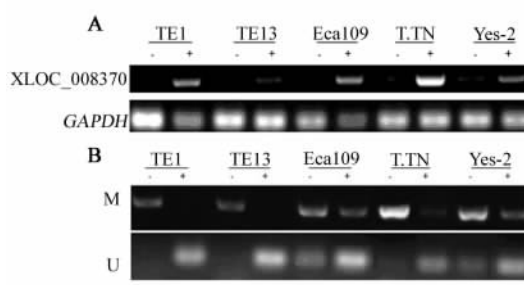


图 1 ESCC 细胞系中 XLOC_008370 基因 mRNA 表达(A)及甲基化状态(B)

Fig. 1 mRNA expression (A) and methylation status (B) of XLOC_008370 gene in five esophageal cancer cell lines

M: Methylated primer; U: Unmethylated primer. -: 5-aza-dC-untreated; +: 5-aza-dC-treated.

2.2 ESCC 组织中 XLOC_008370 的表达及其与临床病理资料的关系

RT-PCR 检测结果(图 2)显示,ESCC 组织中 XLOC_008370 的表达量显著低于癌旁正常组织

[(0.29 ± 0.13) vs (0.70 ± 0.17), $t = 16.924, P < 0.01$]。分析 87 例 ESCC 患者的临床病理资料发现 (表 1), 该基因的表达量与患者的病理分级 [(0.24 ± 0.08) vs (0.15 ± 0.05), $t = 3.543, P < 0.01$]、TNM 分期 [(0.26 ± 0.13) vs (0.16 ± 0.05), $t = 3.195, P < 0.01$] 及淋巴结转移 [(0.23 ± 0.08) vs (0.17 ± 0.05), $t = 3.573, P < 0.01$] 有关, 而与患者的性别、年龄无关 ($P > 0.05$)。

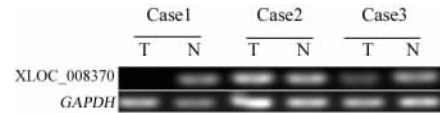


图 2 RT-PCR 法检测食管癌组织中 XLOC_008370 基因表达
Fig.2 mRNA expression of XLOC_008370 gene in patients with ESCC were detected by RT-PCR
T: Tumor tissues; N: Non-cancerous tissues;
GAPDH was used as an internal control for RT-PCR

表 1 ESCC 组织中 XLOC_008370 基因表达水平及甲基化状态与患者临床病理资料的关系
Tab. 1 Relationships between the expression level and methylation status of XLOC_008370 gene in ESCC tissues and clinicopathologic features of the ESCC patients

Group	N	Expression of mRNA			Methylation of promoter		
		$\bar{x} \pm s$	t	P	$n(\%)$	χ^2	P
Total	87	0.29 ± 0.13	-16.924	0.000	47(54.02)	40.436	0.000
Gender							
Male	57	0.26 ± 0.10			33(57.89)		
Female	30	0.25 ± 0.12	0.939	0.361	14(46.67)	0.998	0.318
Age							
<61	46	0.24 ± 0.09			22(47.83)		
≥61	41	0.24 ± 0.13	0.819	0.602	25(61.98)	1.509	0.219
Lymph node							
+	57	0.17 ± 0.05			36(63.16)		
-	30	0.23 ± 0.08	-3.753	0.000	11(36.67)	5.553	0.018
Histological grade							
Well	20	0.24 ± 0.08			6(30.00)		
Poorly	67	0.15 ± 0.05	3.543	0.01	41(61.19)	5.006	0.025
TNM stage							
I + II	33	0.26 ± 0.13			12(36.36)	3.195	0.004
III + IV	54	0.16 ± 0.05	6.675	0.010	35(64.81)		

2.3 ESCC 中组织中 XLOC_008370 甲基化状态及其与临床病理资料的关系

MSP 分析结果(图 3)显示, XLOC_008370 在 ESCC 组织中甲基化率显著低于癌旁正常组织 [9.20% (8/87) vs 54.02% (47/87), $\chi^2 = 40.436, P < 0.01$]。分析 87 例 ESCC 患者的临床病理资料发现(表 1), 该基因甲基化状态与患者的病理分级 ($\chi^2 = 5.006, P = 0.025$)、TNM 分期 ($\chi^2 = 6.675, P = 0.010$) 及淋巴结转移 ($\chi^2 = 5.553, P = 0.018$) 有关, 而与患者的性别、年龄无关 ($P > 0.05$)。

2.4 ESCC 组织中 XLOC_008370 表达与其甲基化的关系

在 87 例 ESCC 组织中, 发生 XLOC_008370 甲基化的组织中其表达水平显著低于未发生甲基化的组织 [(0.13 ± 0.03) vs (0.22 ± 0.04), $t = 7.682, P < 0.01$]。

3 讨论

食管癌是人类高致死率恶性肿瘤之一, 其 5 年生存率低于 15%, 在全球癌症死亡原因中排名第

6^[5-6]。研究表明,在食管癌早期所发生的原癌基因的低甲基化和抑癌基因的高甲基化可能是食管癌发生、发展的重要机制之一^[7]。与传统遗传学中基因突变或缺失不同的是 DNA 甲基化导致的基因失活是可逆的,通过应用去甲基化药物 5-Aza-dC 可使沉默的基因恢复表达,因此利用药物改变细胞的表观遗传学状态可能成为治疗癌症的新途径^[8]。

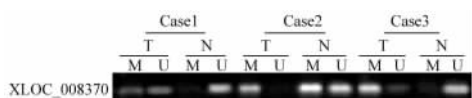


图3 MSP 法检测 ESCC 组织中 XLOC_008370 基因甲基化状态

Fig.3 Methylation status of XLOC_008370 gene in patients with ESCC were detected by MSP

T: Tumor tissues; N: Non-cancerous tissues;
M: Methylated primer; U: Unmethylated primer

近年来,随着研究的不断深入,非编码 RNA (ncRNA)不再被认为是基因组转录的“噪音”,长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)在肿瘤的发生发展过程中的作用越来越受到人们的重视。lncRNA 和 DNA 甲基化同属于表观遗传学的修饰范畴,并且在表观遗传学的研究中还发现,lncRNA 可以通过 DNA 甲基化、基因印记和基因沉默等多种不同的机制,在转录和转录后水平等层面影响基因的表达水平^[2]。Xie 等^[9]研究发现,DNA 甲基化可能是 lncRNA SPRY4-IT1 在胃癌组织中表达降低主要机制之一。lncRNA MEG3 在脑膜瘤、神经纤维细胞瘤、急性粒细胞白血病等多种癌症中表达下调或缺失可能与其启动子区异常甲基化有关^[10-12]。lncRNA 启动子区甲基化改变还可能与结肠癌的发生有关,lncRNA HOTAIR 和另一结肠癌相关的 lncRNA PVT1 在结肠癌组织中的表达改变与其基因甲基化有关^[13-15]。lncRNA 表达水平是否与 DNA 甲基化有关,从而参与食管癌的发生还有待于更多的研究证明。

XLOC_008370 是 Cao 等^[4]利用转录组芯片检测 ESCC 组织及癌旁正常组织中 lncRNA 的表达谱的研究中筛选出来,位于人染色体 chr10:6622360-6658273。和正常组织相比,在 ESCC 组织中表达下降 4 倍以上。目前关于 XLOC_008370 在 ESCC 中的作用,尚未见国内外文献报道。并且 XLOC_008370 在 ESCC 中表达降低是否与其基因甲基化有关呢?经在线预测启动子区和第一外显子区 CpG

岛分布情况,结果显示有一长达 790 bp 的 CpG 岛跨越 XLOC_008370 启动子区和第一外显子区,进而结合引物设计软件在此 CpG 岛范围内设计 MSP 检测用引物进行研究。

本研究首先检测 XLOC_008370 在 ESCC 中的表达情况,研究发现 5 种 ESCC 细胞系(TE1、TE13、Eca109、T. TN、YES-2)中,XLOC_008370 的 mRNA 表达均呈阴性或弱阳性,经甲基化抑制剂 5-Aza-dC 处理后,5 种 ESCC 细胞系中 XLOC_008370 的表达均增高,提示基因组 DNA 甲基化可能是导致 XLOC_008370 在 ESCC 中表达下调的机制之一。本研究还应用 MSP 法检测 5 种 ESCC 细胞中 XLOC_008370 基因的甲基化状态,结果显示未经 5-Aza-dC 处理的 5 种食管癌细胞系中 XLOC_008370 均扩增出甲基化条带,应用 5-Aza-dC 处理后,Eca109、Yes-2 细胞系中 XLOC_008370 甲基化程度降低,非甲基化程度增加,其余 3 种细胞系中 XLOC_008370 均表现为非甲基化状态,进一步提示 XLOC_008370 在 ESCC 中表达缺失或降低可能与其 DNA 甲基化有关。

5-Aza-dC 可以恢复基因的正常去甲基化状态,使失活的基因重新恢复表达,从而恢复细胞正常的终末分化及凋亡。目前关于 5-Aza-dC 提高肿瘤细胞对于原有基础化疗药物敏感性的研究已在白血病、非小细胞肺癌等肿瘤中取得很好的疗效^[16-17]。本研究中,Eca109、Yes-2 细胞系中 XLOC_008370 的甲基化状态没有完全被逆转,分析其原因可能是由于不同肿瘤细胞对于不同药物剂量的敏感及耐受不同,不足以逆转 Eca109、Yes-2 细胞中 XLOC_008370 的高甲基化状态;或可能存在乙酰化及染色质重塑等其它表观遗传学机制导致 XLOC_008370 表达下降。

本研究在检测 ESCC 细胞系中 XLOC_008370 表达情况的同时,对 87 例 ESCC 及相应癌旁组织中 XLOC_008370 的表达情况进行检测,结果显示其在 ESCC 组织中的表达显著低于癌旁正常组织,提示 XLOC_008370 表达沉默可能与食管癌的发生有关,XLOC_008370 可能是 ESCC 发生的潜在抑癌基因。本研究还发现 XLOC_008370 在 ESCC 组织中的甲基化率显著高于癌旁正常组织,进一步提示 XLOC_008370 表达下调可能与其启动子区 CpG 岛异常高甲基化密切相关。并且 XLOC_008370 基因的高甲基化与 ESCC 组织的病理分级及患者 TNM 分期相关,提示甲基化导致的基因沉默可能与 ESCC 的恶性表型相关,对预后评估可能有一定的参考意义。但本研究也发现,XLOC_008370 表达阳性且该检测区域也发生甲基化的组织,其甲基化检测结果显示

不完全甲基化状态,提示在部分肿瘤组织中可能 XLOC_008370 启动子区甲基化不足以抑制其转录而呈阳性表达。

总之,本研究结果提示,XLOC_008370 基因在 ESCC 组织中的低表达及其启动子区甲基化在 ESCC 的发生发展中具有重要作用,且 XLOC_008370 启动子区高甲基化可能是导致该基因在 ESCC 组织中表达下降的主要机制之一。目前发现 HOTAIR、LOC285194 对 ESCC 预后具有指示作用,CCAT2 结合其它血清检测可能对 ESCC 具有诊断意义^[18-20],且越来越多的研究表明 lncRNA 在 ESCC 的发病过程中发挥着重要作用,有望在 ESCC 的早期诊断及预后评估中成为新的分子标志物。由此认为,对 XLOC_008370 作用机制的进一步研究可能为 ESCC 的诊断及预后评估提供新的分子依据。

[参 考 文 献]

- [1] Kapranov P, Cheng J, Dike S, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription [J]. Science, 2007, 316(5830): 1484-1488.
- [2] Geisler S, Collier J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013, 14(11): 699-712.
- [3] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. Nature, 2010, 464(7291): 1071-1076.
- [4] Cao W, Wu W, Shi F, et al. Integrated analysis of long noncoding RNA and coding RNA expression in esophagealsquamous cell carcinoma [J]. Int J Genomics, 2013, 2013: 480534.
- [5] van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(22): 2074-2084.
- [6] Sakai NS, Samia-Aly E, Barbera M, et al. A review of the current understanding and clinical utility of miRNAs in esophageal cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2013, 23(6 Pt B): 512-521.
- [7] Li X, Zhou F, Jiang C, et al. Identification of a DNA methylome profile of esophageal squamous cell carcinoma and potential plasma epigenetic biomarkers for early diagnosis [J]. PLoS ONE, 2014, 9(7): e103162.
- [8] Zhao R, Casson AG. Epigenetic aberrations and targeted epigenetic therapy of esophageal cancer [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2008, 8(6): 509-521.
- [9] Xie M, Nie FQ, Sun M, et al. Decreased long noncoding RNA SPRY4-IT1 contributing to gastric cancer cell metastasis partly via affecting epithelial-mesenchymal transition [J]. J Transl Med, 2015, 13: 250-261.
- [10] Wang P, Ren Z, Sun P. Overexpression of the long non-coding RNA MEG3 impairs in vitro glioma cell proliferation [J]. J Cell Biochem, 2012, 113(6): 1868-1874.
- [11] Benetatos L, Hatzimichael E, Dasoula A, et al. CpG methylation analysis of the MEG3 and SNRPN imprinted genes in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. Leuk Res, 2010, 34(2): 148-153.
- [12] Benetatos L, Vartholomatos G, Hatzimichael E. MEG3 imprinted gene contribution in tumorigenesis [J]. Int J Cancer, 2011, 129(4): 773-779.
- [13] Liao Q, He W, Liu J, et al. Identification and functional annotation of lncRNA genes with hypermethylation in colorectal cancer [J]. Gene, 2015, 572(2): 259-265.
- [14] Kogo R, Shimamura T, Mimori K, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers [J]. Cancer Res, 2011, 71(20): 6320-6326.
- [15] Takahashi Y, Sawada G, Kurashige J, et al. Amplification of PVT-1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers [J]. Br J Cancer, 2014, 110(1): 164-171.
- [16] Whitman SP, Liu S, Vukosavljevic T, et al. The MLL partial tandem duplication: evidence for recessive gain-of-function in acute myeloid leukemia identifies a novel patient subgroup for molecular-targeted therapy [J]. Blood, 2005, 106(1): 345-352.
- [17] Hu Q, Yu L, Chen R, et al. 5-aza-2'-deoxycytidine improves the sensitivity of endometrial cancer cells to progesterone therapy [J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(6): 951-959.
- [18] Lv XB, Lian GY, Wang HR, et al. Long noncoding RNA HOTAIR is a prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma progression and survival [J]. PLoS ONE, 2013, 8(5): e63516.
- [19] Tong YS, Zhou XL, Wang XW, et al. Association of decreased expression of long non-coding RNA LOC285194 with chemoradiotherapy resistance and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. J Transl Med, 2014, 12: 223.
- [20] Wang J, Qiu M, Xu Y, et al. Long noncoding RNA CCAT2 correlates with smoking in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Tumour Biol, 2015, 36(7): 5523-5528.

[收稿日期] 2015 - 08 - 31 [修回日期] 2015 - 11 - 07

[本文编辑] 党瑞山

热烈庆祝《中国肿瘤生物治疗杂志》再次获评中国权威学术期刊