

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.09.007

· 基础研究 ·

lncRNA LINC01410 通过 miR-205-5p 调控胶质瘤 A172 细胞的增殖、凋亡和替莫唑胺敏感性

王海波, 刘欢, 刘宽(唐山市工人医院 神经外科, 河北 唐山 063000)

[摘要] **目的:** 探讨长链非编码 RNA(lncRNA) LINC01410 对胶质瘤 A172 细胞增殖、凋亡和替莫唑胺(temozolomide, TMZ)敏感性的影响及其机制。**方法:** 用 qPCR 法检测胶质瘤细胞系 H4、SHG-44、A172 和正常星形胶质细胞 HA1800 中 LINC01410 表达水平。将 LINC01410 shRNA、shRNA control 和 miR-205-5p 抑制剂(inhibitor)、inhibitor control 转染至 A172 细胞, MTT 法、流式细胞术分别检测 400 $\mu\text{mol/L}$ TMZ 处理后, 转染细胞的增殖活性和凋亡水平, WB 法检测细胞中 Bax、Bcl-2、cyclin D1、p27 的表达。在线生物信息学软件 LncBase 分析 LINC01410 的靶基因, 双荧光素酶报告基因实验验证 LINC01410 与 miR-205-5p 的靶向关系。**结果:** LINC01410 在 3 种胶质瘤细胞中的表达水平均显著高于正常星形胶质细胞 HA1800 (均 $P<0.01$), 以在 A172 细胞中的表达水平最高 ($P<0.01$)。转染 LINC01410 shRNA 和 TMZ 处理后, A172 细胞的增殖能力下降、G1 期细胞比例和凋亡率均升高 (均 $P<0.01$), 细胞中 Bax、p27 表达水平升高而 Bcl-2、cyclin D1 表达水平下降 (均 $P<0.01$)。双荧光素酶报告基因实验证实 LINC01410 靶向结合 miR-205-5p, 下调 LINC01410 促进 miR-205-5p 表达。转染 miR-205-5p 抑制剂可逆转下调 LINC01410 和 TMZ 处理对 A172 细胞增殖、周期和凋亡的影响。**结论:** 下调 lncRNA LINC01410 可抑制胶质瘤 A172 细胞增殖、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡且提高对 TMZ 敏感性, 其发生机制似与 LINC01410 对 miR-205-5p 的靶向作用有关。

[关键词] 替莫唑胺; miR-205-5p; LINC01410; 胶质瘤; A172 细胞; 增殖; 细胞周期; 凋亡

[中图分类号] R739.41; R730.264 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)09-0908-06

lncRNA LINC01410 regulates the proliferation, apoptosis and temozolomide sensitivity of glioma A172 cells *via* miR-205-5p

WANG Haibo, LIU Huan, LIU Kuan (Department of Neurosurgery, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of lncRNA LINC01410 on the proliferation, apoptosis and temozolomide (TMZ) sensitivity of glioma A172 cells and the underlying mechanism. **Methods:** qPCR method was used to determine the expression of LINC01410 in glioma cell lines (H4, SHG-44, A172) and normal astrocytes (HA1800). LINC01410 shRNA, shRNA control and miR-205-5p inhibitor and inhibitor control were respectively transfected into A172 cells, which were then treated with 400 $\mu\text{mol/L}$ TMZ. Then, MTT assay and Flow cytometry were used to detect proliferation and apoptosis, and WB was used to detect protein expression of Bax, Bcl-2, cyclin D1 and p27 in transfected A172 cells. The target gene of LINC01410 was predicted by the online bioinformatic software LncBase, and the Dual-luciferase reporter gene system was used to verify the targeting relationship between LINC01410 and miR-205-5p. **Results:** The expression level of LINC01410 in three glioma cells was higher than that in normal astrocytes HA1800 cells (all $P<0.01$) with the highest expression level in A172 cells ($P<0.01$). After LINC01410 shRNA transfection and TMZ treatment, the proliferation decreased while the apoptosis rate increased in A172 cells, and the proportion of cells at G1 phase increased (all $P<0.01$); moreover, the protein expression level of Bax and p27 increased (all $P<0.01$), and the expression level of Bcl-2 and cyclin D1 decreased in A172 cells (all $P<0.01$). Dual-luciferase reporter gene assay verified that LINC01410 could targetedly bind with miR-205-5p, and down-regulation of LINC01410 promoted miR-205-5p expression. Transfection of miR-205-5p inhibitor could reverse the effects of down-regulation of LINC01410 and TMZ treatment on the proliferation, cell cycle and apoptosis of A172 cells. **Conclusion:** Down-regulation of lncRNA LINC01410 can inhibit proliferation, block cell cycle, induce cell apoptosis, and improve TMZ sensitivity of glioma A172 cells, the mechanism of which may be related with its targeted regulation of miR-205-5p.

[Key words] temozolomide (TMZ); miR-205-5p; LINC01410; glioma; A172 cell; proliferation; cell cycle; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(9): 908-913. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.09.007]

[基金项目] 河北省卫生厅科研基金资助项目(No.20201493)。Project supported by the Scientific Research Foundation of Health Bureau of Hebei Province (No. 20201493)

[作者简介] 王海波(1974—),男,主治医师,主要从事神经外科肿瘤的研究

[通信作者] 王海波(WANG Haibo, corresponding author), E-mail: wam334@163.com

胶质瘤是常见的中枢神经系统恶性肿瘤,其发病率占原发性颅内肿瘤的30%以上,胶质瘤发病隐匿、恶性程度高,尽管手术治疗、化疗等多种治疗方法均取得了一定的进展,但是胶质瘤患者的整体生存率仍然较低^[1]。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类转录本超过200 nt的RNA,参与多种生物学过程,与表观遗传、转录后调控等有关^[2]。研究结果^[3]证实, lncRNA在肿瘤中扮演重要角色,其表达失调后会引起肿瘤细胞的恶性增殖,还与肿瘤药物敏感性有关。lncRNA LINC01410在宫颈癌、结直肠癌中表达上调,抑制其表达可以降低癌细胞的增殖能力^[4-5]。目前对于LINC01410在胶质瘤细胞增殖、凋亡中的作用机制尚未明了。lncRNA作用机制复杂,其可以通过影响miRNA的表达发挥生物学作用^[6]。本课题组的预实验发现, LINC01410和miR-205-5p有互补结合位点。研究^[7]显示, miR-205-5p在胶质瘤进展中起类似抑癌基因的作用,上调其表达可抑制胶质瘤的恶性进展。本实验通过检测LINC01410在胶质瘤细胞中的表达水平,探讨下调LINC01410表达对胶质瘤细胞增殖、细胞周期、凋亡以及替莫唑胺(temozolomide, TMZ)敏感性的作用及其机制,旨在为提高基因靶向治疗胶质瘤的疗效提供可能的参考思路。

1 材料与方法

1.1 细胞系与主要试剂

胶质瘤细胞系H4、SHG-44和A172购自武汉普诺赛生命科技有限公司,正常星形胶质细胞HA1800购自通派(上海)生物科技有限公司。Lipofectamine™2000购自美国Invitrogen公司, LINC01410 shRNA和shRNA control由上海吉玛制药有限公司合成, miR-205-5p模拟物(mimic)和mimic control、miR-205-5p抑制剂(inhibitor)和inhibitor control由苏州泽科生物科技有限公司合成,野生型(WT)和突变型(MUT)荧光素酶报告基因载体由生工生物工程(上海)股份有限公司构建, p27抗体购自美国Proteintech公司, cyclin D1抗体购自深圳市豪地华拓生物科技有限公司, Bax、Bcl-2抗体购自上海泽叶生物科技有限公司, 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的IgG二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 细胞转染及分组

胶质瘤A172细胞中转染LINC01410 shRNA(sh-LINC01410)和shRNA control(sh-NC)、miR-205-5p inhibitor(Anti-miR-205-5p)和inhibitor control(Anti-NC),细胞转染步骤参照Lipofectamine™2000转染试剂操作说明进行。将A172细胞分成Control、

sh-NC、sh-LINC01410、TMZ+sh-NC、TMZ+sh-LINC01410、TMZ+sh-LINC01410+Anti-NC、TMZ+sh-LINC01410+Anti-miR-205-5p组,其中,后四组细胞在含有400 μmol/L TMZ的培养基中培养处理。

1.3 qPCR法检测胶质瘤细胞中LINC01410的表达

收集胶质瘤H4、SHG-44、A172细胞和正常星形胶质细胞HA1800及转染后A172细胞,用TRIzol试剂常规提取细胞中的总RNA,经紫外分光光度计测定提取的RNA样品 D_{260} 和 D_{280} nm的比值介于1.8~2.0之间。吸取1 μl RNA样品,以GAPDH作为内参,行逆转录合成cDNA,制备的cDNASYBR Premix Ex Taq™作模板,配制qPCR反应体系,行qPCR反应。反应条件:95 °C 30 s, 95 °C 5 s, 60 °C 20 s,共40个循环。LINC01410引物序列:上游为5'-GTGACAAGAATGGCCCAAGC-3',下游为5'-ACTGTGCACCTGTTACACCA-3'; GAPDH引物序列:上游为5'-TGCGTGACATCAAAGAGAAG-3',下游为5'-TCCATACCCAAGAAGGAAGG-3'。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因mRNA的相对表达量。

1.4 MTT法检测A172细胞的增殖能力

将各组转染后胶质瘤A172细胞接种到96孔板中(4×10^3 个/孔),继续培养48 h后,取出培养板,加入10 μl MTT溶液,于37 °C继续孵育4 h。吸弃各孔中的液体,加入150 μl DMSO溶液,充分混合后,以酶标仪测定各孔波长在490 nm处的光密度值(D)值。

1.5 PI染色流式细胞术检测A172细胞的周期分布

各组转染后细胞培养48 h后,收集细胞,后加入预冷后的75%乙醇固定,添加10 μl PI染液充分孵育20 min后,上流式细胞仪检测各组细胞的周期分布情况。

1.6 Annexin V-FITC/PI双染流式细胞术检测A172细胞的凋亡水平

各组转染后细胞培养48 h后,收集细胞分别添加4 °C预冷的PBS溶液洗涤后,以1 000×g离心10 min,加入400 μl缓冲液充分均匀混合,再添加PI、Annexin V-FITC染液各5 μl,混匀后于避光条件下孵育20 min,加入100 μl缓冲液混合均匀后上流式细胞仪检测细胞的凋亡水平。

1.7 WB法检测A172细胞中Bax、Bcl-2、cyclin D1和p27的表达水平

收集培养48 h后的各组转染后细胞,用RIPA裂解溶液裂解细胞。抽提蛋白,蛋白样品经BCA法检测浓度后,蛋白变性处理。取30 μg蛋白样品,SDS-PAGE分离蛋白,随后电转到NC膜上。用TBST溶液制备5%脱脂奶粉液室温下封闭1 h,加入均以1:1 000稀释的Bax、p27、Bcl-2和cyclin D1一抗4 °C孵育过夜。洗膜后,加入HRP标记的二抗(1:3 000),室温下孵育1 h。加入ECL试剂,在显影仪内显影,采用

ImageJ 软件分析条带灰度值,以 GAPDH 为内参计算目的蛋白条带的灰度值。

1.8 双荧光素酶报告基因实验验证 LINC01410 与 miR-205-5p 的靶向关系

利用在线生物信息学软件 LncBase 分析 LINC01410 的靶基因,分析 LINC01410 和 miR-205-5p 之间的互补结合位点。分别将 LINC01410 突变型(MUT)的荧光素酶报告基因载体和 LINC01410 野生型(WT)的荧光素酶报告基因载体与 miR-205-5p mimic、mimic control 共转染到 A172 细胞中,培养 48 h 后,用荧光素酶活性检测试剂盒检测荧光素酶活性变化。各组细胞培养 48 h 后,用 qPCR 法检测细胞中 miR-205-5p 的表达水平(方法同 1.3)。miR-205-5p 引物序列:上游为 5'-GTTTTTTTGGAGGATGTGATT-3',下游为 5'-CAC TCCAAATATCTCCTTCATTA-3';U6 引物序列:上游为 5'-AACGAGACGACGACAGAC-3',下游为 5'-GCA AATTCGTGAAGCGTTCCATA-3'。

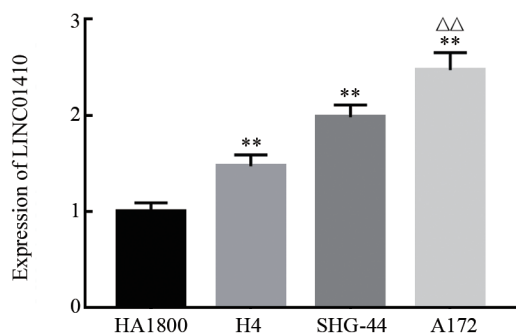
1.9 统计学处理

qPCR、MTT、流式细胞术和 WB 等实验均重复 3 次。用 SPSS21.0 统计学软件分析实验数据,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间差异比较采用单因素方差分析,多组间两两差异比较用 SNK-*q* 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 LINC01410 在胶质瘤细胞中高表达

qPCR 检测结果(图 1)显示,胶质瘤 H4、SHG-44 和 A172 细胞中 LINC01410 表达水平显著高于 HA1800 细胞($q=10.524, 21.944, 32.916$, 均 $P < 0.01$),在 A172 细胞中的表达水平最高($F=202.329$, $P < 0.01$),所以后续实验选择 A172 细胞。



** $P < 0.01$ vs HA1800 cells; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs H4 or SHG-44 cells

图 1 LINC01410 在胶质瘤细胞和正常星形胶质细胞 HA1800 中的表达

Fig.1 LINC01410 expression in glioma cell lines and normal astrocyte HA1800 cells

2.2 转染 LINC01410 shRNA 可显著降低 A172 细胞中 LINC01410 的表达水平

转染 LINC01410 shRNA 后,qPCR 法检测结果显示,sh-LINC01410 组 A172 细胞中 LINC01410 表达水平显著低于 Control 组和 sh-NC 组(0.32 ± 0.03 vs $1.00 \pm 0.12, 0.99 \pm 0.11$, $F=149.682$, $P < 0.01$)。结果表明,转染 LINC01410 shRNA 可显著降低胶质瘤 A172 细胞中 LINC01410 的表达水平。

2.3 下调 LINC01410 联合 TMZ 处理可抑制 A172 细胞增殖、阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡

下调 LINC01410 和 TMZ 处理后,MTT、流式细胞术和 WB 等检测结果(表 1 和图 2、3)显示,与 Control 组和 sh-NC 组比较,sh-LINC01410 组、TMZ+sh-NC 组、TMZ+sh-LINC0141 组 A172 细胞的增殖能力下降、细胞 G1 期比例升高、凋亡率升高(均 $P < 0.01$),细胞中 Bax、p27 表达水平升高,而 Bcl-2、cyclin D1 表达水平下降(均 $P < 0.01$)。与 sh-LINC01410 组、TMZ+sh-NC 组比较,TMZ+sh-LINC01410 组 A172 细胞的增殖能力下降、细胞 G1 期比例升高、凋亡率升高(均 $P < 0.01$),Bax、p27 表达水平升高,而 Bcl-2、cyclin D1 表达水平下降(均 $P < 0.01$)。结果表明,下调 LINC01410 联合 TMZ 处理可显著抑制胶质瘤 A172 细胞的增殖、阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡。

2.4 LINC01410 靶向结合 miR-205-5p

在线生物信息学软件 LncBase 分析发现,LINC01410 和 miR-205-5p 之间存在结合位点(图 4)。双荧光素报告基因实验结果显示,与 mimic control 组比较,miR-205-5p mimic 和 WT 共转染细胞的荧光素酶活性显著下降(0.23 ± 0.05 vs 1.00 ± 0.09 , $t=22.437$, $P < 0.01$),而 miR-205-5p mimic 和 MUT 共转染细胞的荧光素酶活性无变化(0.99 ± 0.07 vs 1.00 ± 0.11 , $t=0.230$, $P > 0.05$)。结果表明,LINC01410 和 miR-205-5p 为负性靶向关系。

2.5 下调 LINC01410 可提高 A172 细胞中 miR-205-5p 的表达水平

qPCR 法检测结果显示,与 Control 组和 sh-NC 组比较,sh-LINC01410 组 A172 细胞中 miR-205-5p 表达水平显著升高(1.84 ± 0.13 vs $1.00 \pm 0.10, 1.01 \pm 0.12$, $F=151.954$, $P < 0.01$)。结果表明,下调 LINC01410 可显著提高胶质瘤 A172 细胞中 miR-205-5p 的表达水平。

2.6 miR-205-5p 抑制剂可逆转下调 LINC01410 和 TMZ 对胶质瘤 A172 细胞增殖、周期和凋亡的作用

qPCR、MTT、流式细胞术和 WB 等检测结果(表 2,图 5)显示,与 TMZ+sh-LINC01410+Anti-NC 组比较,TMZ+sh-LINC01410+Anti-miR-205-5p 组 A172 细胞中 miR-205-5p 表达水平显著降低,细胞增殖

能力升高、细胞 G1 期比例降低和细胞凋亡率降低 (均 $P<0.01$); 细胞中 Bcl-2、cyclin D1 表达水平升高 (均 $P<0.01$), Bax、p27 表达水平下降 (均 $P<0.01$)。结

果表明,miR-205-5p 抑制剂可逆转下调 LINC01410 和 TMZ 处理对胶质瘤 A172 细胞增殖、周期进程的抑制作用和细胞凋亡的促进作用。

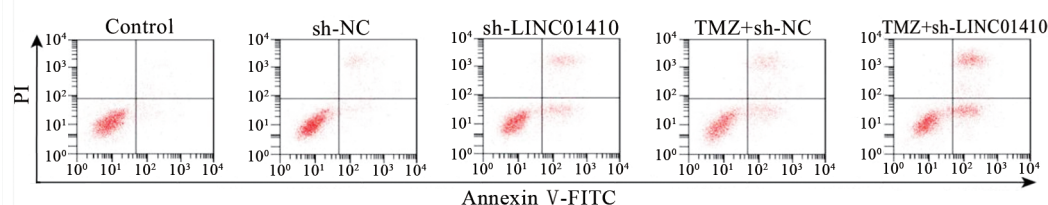


图2 转染LINC01410 shRNA和TMZ处理对A172细胞凋亡的影响

Fig.2 Effect of LINC01410 shRNA transfection and TMZ treatment on apoptosis of A172 cells

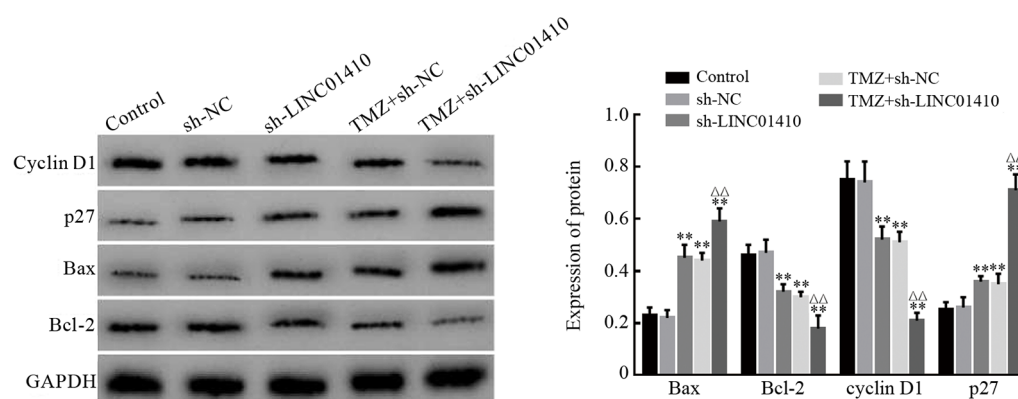
^{**}*P*<0.01 vs Control or sh-NC group; ^{△△}*P*<0.01 vs sh-LINC01410 or TMZ+sh-NC group

图3 LINC01410 shRNA和TMZ对A172细胞中Bax、Bcl-2、cyclin D1和p27表达的影响

Fig.3 Effects of LINC01410 shRNA and TMZ on expression of Bax, Bcl-2, cyclin D1 and p27 in glioma A172 cells

表1 LINC01410 shRNA和TMZ对A172细胞增殖、周期分布和凋亡的影响

Tab.1 Effects of LINC01410 shRNA and TMZ on proliferation, cycle distribution and apoptosis in A172 cells

Group	Proliferation (D_{490})	Cell cycle (%)			Apoptosis rate (%)
		G1	S	G2/M	
Control	0.69±0.05	46.23±5.11	23.60±2.25	30.17±2.24	2.45±0.29
sh-NC	0.70±0.07	45.10±3.20	24.15±2.30	30.75±3.65	2.95±0.21
sh-LINC01410	0.34±0.04**	56.61±4.15**	18.64±1.74	24.75±2.02	15.23±1.17**
TMZ+sh-NC	0.37±0.03**	57.30±3.32**	17.63±1.18	25.07±2.61	14.05±1.33**
TMZ+sh-LINC01410	0.20±0.02**△△	67.12±5.21**△△	15.96±1.25	16.92±1.24	22.94±2.10**△△
<i>F</i>	219.102	40.259	37.170	45.237	448.902
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

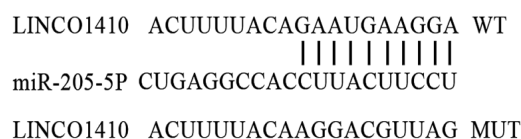
^{**}*P*<0.01 vs Control or sh-NC group; ^{△△}*P*<0.05 vs sh-LINC01410 or TMZ+sh-NC group

图4 LINC01410和miR-205-5p结合位点示意图

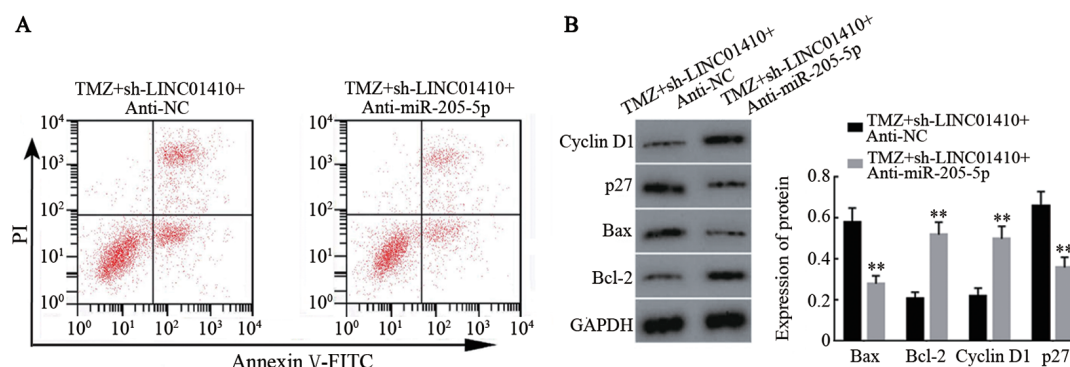
Fig.4 Schematic diagram of LINC01410 and miR-205-5p binding sites

3 讨论

lncRNA 是一类非编码 RNA, 在人体组织中普遍存在, 具有很多生物学作用, 在不同的生理、病理进程中扮演不同的角色^[8]。lncRNA 调控机体的能量代谢、免疫调节、炎症反应等过程, 在人类疾病进展中也发挥作用, 目前已知 lncRNA 在心血管系统疾病、神经系统疾

病、糖尿病等疾病中发挥调节功能^[9]。lncRNA在肿瘤中的作用引起人们的广泛重视,肿瘤组织中lncRNA表达改变,并且不同来源的肿瘤组织中lncRNA的表达谱不同,lncRNA参与并影响肿瘤细胞的增殖、凋亡等过程,lncRNA可能是肿瘤治疗的靶点^[10]。LINC01410参与肿瘤进程,在结直肠癌的研究结果^[4]显示,LINC01410促

进结直肠癌细胞的恶性增殖。宫颈癌中LINC01410高表达,下调LINC01410可以降低宫颈癌细胞的增殖能力^[5]。本结果表明,LINC01410在胶质瘤细胞中表达上调,下调LINC01410协同TMZ降低胶质瘤细胞的增殖能力,提示LINC01410可参与胶质瘤的耐药发生,LINC01410在胶质瘤生长中可发挥类似癌基因的作用。



**P<0.01 vs TMZ+sh-LINC01410+Anti-NC group

图5 miR-205-5p 抑制剂和 LINC01410 shRNA 共转染的 A172 细胞经 TMZ 处理后的凋亡(A)和 Bax、Bcl-2、cyclin D1、p27(B)表达的变化

Fig.5 Apoptosis (A) and expression of Bax, Bcl-2, cyclin D1 and p27 (B) in A172 cells co-transfected with miR-205-5p inhibitor and LINC01410 shRNA after the treatment of TMZ

表2 miR-205-5p 抑制剂和 LINC01410 shRNA 共转染的 A172 细胞经 TMZ 处理后 miR-205-5p 水平、增殖活性、周期分布和凋亡率的变化

Tab.2 The level of miR-205-5p, proliferation activity, cycle distribution, and apoptosis rate in A172 cells co-transfected with miR-205-5p inhibitor and LINC01410 shRNA after the treatment of TMZ

Group	miR-205-5p	Proliferation (D_{490})	Cell cycle (%)			Apoptosis rate (%)
			G1	S	G2/M	
TMZ+sh-LINC01410+Anti-NC	1.00±0.08	0.21±0.04	68.51±4.42	16.02±1.26	15.47±1.05	21.88±2.15
TMZ+sh-LINC01410+Anti-miR-205-5p	0.41±0.05	0.38±0.04	50.67±5.16	22.10±2.05	27.23±2.25	12.64±1.18*
<i>t</i>	18.762	9.016	7.877	7.580	14.209	11.303
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

细胞周期是细胞增殖的基础,细胞周期有序进展受到多种基因的表达调控作用。在细胞周期进程中,G1期向S期进展是细胞周期调控的关键节点^[11]。Cyclin D1是细胞周期促进因子,其可以促进细胞从G1期向S期进展^[12]。p27是细胞周期抑制因子,其可以阻碍细胞周期进展。细胞凋亡与细胞周期相类似,均受到细胞内多种因子的调控作用^[13]。Bcl-2是一个与细胞凋亡有关的蛋白家族,其含有多数蛋白成员,根据在细胞凋亡过程中的作用,Bcl-2蛋白家族成员可以分成促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白^[14-15]。Bax是Bcl-2蛋白家族中的促凋亡蛋白,Bcl-2是Bcl-2蛋白家族中的抗凋亡蛋白,二者表达改变也被认为是细胞凋亡水平的标志^[16-17]。本次实验表明,下调LINC01410和TMZ处理后的胶质瘤细胞G1期比例

升高,细胞凋亡率升高,同时细胞中cyclin D1、Bcl-2表达水平下降,Bax、p27表达水平升高,提示下调LINC01410协同TMZ处理将阻滞胶质瘤细胞周期,诱导细胞凋亡,结果提示下调LINC01410可以提高胶质瘤细胞对TMZ的敏感性。

研究结果^[18-20]显示,lncRNA作用机制与miRNA有关,其可以通过调控miRNA的表达发挥多重生物学作用。本实验结果显示,LINC01410与miR-205-5p互为靶向关系。多个研究^[7,21-23]表明,miR-205-5p在肿瘤中的表达与正常组织不同,在乳腺癌、前列腺癌、胶质瘤等肿瘤中miR-205-5p表达下调,miR-205-5p在肿瘤进展中发挥抑制作用。本实验表明,下调miR-205-5p可逆转下调LINC01410和TMZ处理对胶质瘤细胞增殖、周期和凋亡的影响,说明LINC01410影响胶质瘤细胞增殖、

周期、凋亡和 TMZ 敏感性的作用与 miR-205-5p 有关。

综上所述, 下调 LINC01410 可抑制胶质瘤细胞增殖、阻滞细胞周期并诱导细胞凋亡, 以及提高胶质瘤细胞 TMZ 敏感性, 其作用机制与上调 miR-205-5p 有关。研究结果为探讨胶质瘤的发生机制提供了实验依据, 并为胶质瘤的靶向治疗提供了新思路。

参考文献

- [1] PICCA A, BERZERO G, DI STEFANO A L, et al. The clinical use of IDH1 and IDH2 mutations in gliomas[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(12): 1041-1051. DOI:10.1080/14737159.2018.1548935.
- [2] 邢益桓, 付斌, 夏鹰. lncRNA XIST 介导的 ceRNA 调控网络在恶性肿瘤中作用的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(9): 1062-1067. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.09.016.
- [3] SEDAGHATI M, KEBEBEW E. Long noncoding RNAs in thyroid cancer[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2019, 26(5): 275-281. DOI:10.1097/med.0000000000000497.
- [4] LUO J H, GUO Y, LIU X F, et al. Long non-coding RNA LINC01410 promotes colon cancer cell proliferation and invasion by inhibiting miR-3128[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4824-4830[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6256842/>. DOI:10.3892/etm.2018.6806.
- [5] LIU F J, WEN C S. LINC01410 knockdown suppresses cervical cancer growth and invasion via targeting miR-2467-3p/VOPP1 axis[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 855-861[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7008191/>. DOI: 10.2147/CMAR.S236832.
- [6] ZHANG J X, CHEN Z H, CHEN D L, et al. LINC01410-miR-532-NCF2-NF- κ B feedback loop promotes gastric cancer angiogenesis and metastasis[J/OL]. *Oncogene*, 2018, 37(20): 2660-2675[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5955863/>. DOI:10.1038/s41388-018-0162-y.
- [7] MENG X R, DENG Y Y, LV Z, et al. LncRNA SNHG5 promotes proliferation of glioma by regulating miR-205-5p/ZEB2 axis[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 11487-11496[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6939796/>. DOI: 10.2147/OTT.S228439.
- [8] SHI J, LI Y M, FANG X D. The mechanism and clinical significance of long noncoding RNA-mediated gene expression via nuclear architecture[J]. *Hereditas*, 2017, 39(3): 189-199. DOI: 10.16288/j.yezz.16-385.
- [9] RAMNARINE V R, KOBELLEV M, GIBB E A, et al. The evolution of long noncoding RNA acceptance in prostate cancer initiation, progression, and its clinical utility in disease management[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(5): 546-559. DOI:10.1016/j.eururo.2019.07.040.
- [10] PARK S M, CHOI E Y, BAE D H, et al. The LncRNA EPEL promotes lung cancer cell proliferation through E2F target activation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3): 1270-1283. DOI:10.1159/000487460.
- [11] BENARD O, QIAN X, LIANG H Z, et al. p21CIP1 promotes mammary cancer-initiating cells via activation of wnt/TCF1/cyclin D1 signaling[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(7): 1571-1581[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7793565/>. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-18-1044.
- [12] JAIN P, WANG M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(6): 710-725. DOI:10.1002/ajh.25487.
- [13] PATEL P, TSIPERSON V, GOTTESMAN S R S, et al. Dual inhibition of CDK4 and CDK2 via targeting p27 tyrosine phosphorylation induces a potent and durable response in breast cancer cells[J/OL]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(3): 361-377[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835198/>. DOI:10.1158/1541-7786.MCR-17-0602.
- [14] BALABANOV D, ZHAO L, ZHU Z W, et al. IL-29 exhibits anti-tumor effect on Pan-48 pancreatic cancer cells by up-regulation of p21 and Bax[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(7): 3493-3498. DOI: 10.21873/anticancer.13495.
- [15] TIMUCIN A C, BASAGA H, KUTUK O. Selective targeting of antiapoptotic BCL-2 proteins in cancer[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(1): 146-175. DOI:10.1002/med.21516.
- [16] MIRAKHOR SAMANI S, EZAZI BOJNORDI T, ZARGHAMPOUR M, et al. Expression of p53, Bcl-2 and Bax in endometrial carcinoma, endometrial hyperplasia and normal endometrium: a histopathological study[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38(7): 999-1004. DOI:10.1080/01443615.2018.1437717.
- [17] QIU X G, CHEN Y D, YUAN J P, et al. Functional BCL-2 rs2279115 promoter noncoding variant contributes to glioma predisposition, especially in males[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(1): 85-90. DOI:10.1089/dna.2018.4318.
- [18] WANG P C, LI J, ZHAO W, et al. A novel lncRNA-miRNA-mRNA triple network identifies lncRNA RP11-363E7.4 as an important regulator of miRNA and gene expression in gastric cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(3): 1025-1041. DOI:10.1159/000490168.
- [19] KLEC C, PRINZ F, PICHLER M. Involvement of the long noncoding RNA NEAT1 in carcinogenesis[J/OL]. *Mol Oncol*, 2019, 13(1): 46-60[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6322192/>. DOI:10.1002/1878-0261.12404.
- [20] YANG Y, ZHANG J P, CHEN X, et al. LncRNA FTX sponges miR-215 and inhibits phosphorylation of vimentin for promoting colorectal cancer progression[J]. *Gene Ther*, 2018, 25(5): 321-330. DOI:10.1038/s41434-018-0026-7.
- [21] MA C P, SHI X J, GUO W C, et al. miR-205-5p downregulation decreases gemcitabine sensitivity of breast cancer cells via ERp29 upregulation[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3525-3533[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6777311/>. DOI:10.3892/etm.2019.7962.
- [22] LI L P, LI S Q. miR-205-5p inhibits cell migration and invasion in prostatic carcinoma by targeting ZEB1[J/OL]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2): 1715-1721[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6036508/>. DOI:10.3892/ol.2018.8862.
- [23] HE B M, BAI Y, KANG W, et al. LncRNA SNHG5 regulates imatinib resistance in chronic myeloid leukemia via acting as a ceRNA against miR-205-5p[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(8): 1704-1713[2021-04-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5574942/>.

[收稿日期] 2021-04-07

[修回日期] 2021-08-19

[本文编辑] 党瑞山