

## 甲状腺疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001934

## LncRNA 在甲状腺癌中的异常表达和功能研究进展

赵健洁, 张晓华, 郝 帅, 罗东林

(陆军军医大学大坪医院野战外科研究所乳腺甲状腺外科, 重庆 400042)

**【摘要】**甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,近几十年来发病率迅速增加,并已成为一个主要的健康问题。近年来,对甲状腺癌发生的分子机制的理解取得了重大进展,在诊断、预后和治疗方面都有巨大的进步,但仍有些病例具有发展为更具攻击性和致命性的甲状腺癌的风险。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)的发现极大地改变了我们对细胞生物学的理解,尤其是癌症的病理生理学。一些研究已经证明了它们在基因表达、细胞生物学行为和致癌作用中具有关键的调节作用。已经在包括甲状腺癌在内的各种类型的癌症中观察到 lncRNA 的表达水平失调,然而它们在甲状腺癌中的作用和分子机制仍然很不清楚。在这篇综述中,总结了最近的文献,以突出这类长期非编码 lncRNA 在甲状腺癌中的现状。

**【关键词】**lncRNA; 甲状腺癌; 致癌基因; 抑癌基因

**【中图分类号】**R581.9

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2018-10-26

Progress in the Abnormal expression and function of LncRNA  
in thyroid cancer

Zhao Jianjie, Zhang Xiaohua, Hao Shuai, Luo Donglin

(Department of Breast and Thyroid Surgery, Research Institute of Surgery of Daping Hospital,  
Army Military Medical University)

**【Abstract】**Thyroid cancer is the most common endocrine malignancy, and its incidence has increased rapidly in recent decades and has become a major health problem. In recent years, our understanding of the molecular mechanisms of thyroid cancer has made significant progress, with significant advances in diagnosis, prognosis and treatment, but there are still cases where the risk of developing more aggressive and fatal thyroid cancer. The discovery of long non-coding RNA (lncRNA) has dramatically changed our understanding of cell biology, especially the pathophysiology of cancer. Several studies have demonstrated that they have key regulatory roles in gene expression, cell biological behavior and carcinogenesis. Deregulated expression levels of lncRNA have been observed in various types of cancer including thyroid cancer, however, their role and molecular mechanism in thyroid cancer remains unclear. In this review, we summarize recent literature to highlight the current status of such lncRNAs in thyroid cancer.

**【Key word】**lncRNA; thyroid cancer; oncogene; tumor suppressor

**作者介绍:**赵健洁, Email: zhaozhuzhu@163.com,

研究方向: lncRNA 在甲状腺癌中的作用研究。

**通信作者:**罗东林, Email: ldl1967@sina.com。

**基金项目:**重庆市社会事业与民生保障科技创新资助项目(编号:  
cstc2017shmsA130006)。

**优先出版:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181106.1639.018.html>  
(2018-11-08)

[9] 李晨嫣. 年龄及种族特异性的血清促甲状腺激素参考范围[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(6): 504-506.

[10] 邝 辉, 周 瑾, 李焕灵, 等. 维吾尔族与汉族女性妊娠早期甲状腺激素水平比较[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(11): 134-138.

[11] 王晓雪, 贾 方, 田 晶, 等. 妊娠期碘营养、甲状腺自身抗体与甲状腺功能关系的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(5): 408-410.

[12] 窦瑜贵, 王燕玲, 孙 玮, 等. 甘肃省不同儿童碘营养水平地区

哺乳期妇女碘营养及甲状腺功能状况[J]. 卫生研究, 2018, 47(1): 56-61.

[13] Taylor PN, Okosieme OE, Murphy R, et al. Maternal perchlorate levels in women with borderline thyroid function during pregnancy and the cognitive development of their offspring: data from the controlled antenatal thyroid study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(11): 4291-4298.

(责任编辑: 唐秋姗)

甲状腺癌(thyroid carcinoma,TC)是最常见的内分泌恶性肿瘤,在过去的 40 年中,世界上许多国家的甲状腺癌发病率稳步上升<sup>[1]</sup>。它在组织学上分为甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma,PTC)、甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma,FTC)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma,MTC)和甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma,ATC)。虽然 TC 预后较好,但由于远处转移、遗传和环境因素,大约 10% 的病例可能会分化成更具侵袭性和致命性的甲状腺癌<sup>[2]</sup>。尽管过去几十年来甲状腺癌中已发现许多遗传和表观遗传学改变<sup>[3]</sup>,但该疾病的确切发病机制仍不清楚。因此,更好地了解甲状腺癌的发病机制可能有助于制定新的诊断、治疗和预防策略。

除了遗传改变之外,其他机制如长非编码 RNA 也越来越受到关注,其几乎涉及肿瘤进展的所有步骤,包括细胞生长、存活和转移<sup>[4]</sup>。LncRNA 是长度超过 200 nt 的分子,不能编码蛋白质产物。许多研究表明 lncRNA 对于广泛的生物学进展至关重要,包括转录前、转录后和细胞增殖、分化、凋亡和迁移,这也改变了 lncRNA 基因只是“噪声”的原始概念<sup>[5]</sup>。从机制上讲,lncRNA 可以作为分子支架,MicroRNA(miRNA)海绵、蛋白质诱饵和小非编码 RNA 的储库来调节基因表达和蛋白质功能<sup>[6]</sup>。尽管越来越多的证据表明 lncRNA 在人类癌症中的重要性,但它们在甲状腺癌中的作用和机制仍然很不明确。因此,本课题组总结分析了现有 lncRNA 异常在 TC 患者的作用的相关研究。

## 1 致癌基因

### 1.1 BANCER

BANCER(BRAF activated non-coding RNA)是 693 bp 核苷酸转录物,首先在黑色素瘤中鉴定。Zheng 等<sup>[7]</sup>观察到 BANCER 在人甲状腺肿瘤组织中的表达水平较高。PTC 衍生细胞系(IHH-4)中的 BANCER 敲低导致 EZH2 的染色质募集减少,进而导致甲状腺刺激激素受体(thyroid-stimulating hormone receptor,TSHR)的表达明显降低。BANCER 敲低还通过下调细胞周期蛋白 D1 导致细胞周期停滞在 G0/G1 期和细胞增殖抑制。Wang 等<sup>[8]</sup>发现 BANCER 可能通过 c-Raf/MEK/ERK 信号传导途径调节癌症干细胞标志物 LGR5 和 EpCAM 的表达而在 PTC 发育中起作用。他的另一项研究还发现 BANCER 能够激活自噬,BANCER 的过表达抑制 IHH-4 细胞中的细胞凋亡<sup>[9]</sup>。此外,BANCER 的过表达导致自噬标记物 LC3-II/LC3-I 的比率增加,BANCER 还能通过 Raf/MEK/ERK 信号传导途径在 PTC 中诱导上皮至间质转化(epithelial to mesenchymal transition,EMT)。但也有研究者发现 PTC 组织中 BANCER 明显下调,并抑制了癌细胞的增殖和侵袭,且与淋巴结转移明显相关,这与诱导细胞周期 G2/M 期阻滞和增加细胞凋亡有关<sup>[10]</sup>。BANCER 在甲状腺癌中的双重作用机制有待进一步研究。

### 1.2 PVT1

LncRNA PVT1 位于人类染色体 8q24,Zhou 等<sup>[11]</sup>对 84 个甲状腺癌组织和甲状腺癌细胞系的 PVT1 的表达分析显示,PVT1 在甲状腺癌中表达更高,沉默 PVT1 导致细胞生长明显较慢。当沉默 PVT1 时,可导致细胞周期停滞于 G1。进一步研究发现,当用 siRNA-PVT1 转染细胞时细胞周期蛋白 D1 明显降低。抑制 PVT1 导致 IHH-4 细胞中 TSHR(mRNA 和蛋白质)的表达降低。在 FTC 细胞也观察到类似的趋势。进一步的实验证实,抑制 PVT1 通过与甲状腺癌细胞系中的 EZH2 结合而降低 TSHR 表达。新的 1 项研究<sup>[12]</sup>还发现非编码 RNA PVT1 通过竞争性结合 miR-30a 增强 IGF1R 的表达,从而促进 PTC 的发展。

### 1.3 H19

H19 基因定位于人类染色体 11p15,是一种印记癌胚基因。最近,H19 也已经被证明在甲状腺癌细胞系和肿瘤标本中高度表达<sup>[13-14]</sup>。在 TPC-1 和 NIM 甲状腺癌细胞系中过表达 H19 显示增殖、迁移和侵袭增加。机制研究已显示 H19 在其靶标 YES1 的过表达时拮抗 miR-17-5p 并抑制其诱导的细胞周期进展<sup>[13]</sup>。Liu 等<sup>[14]</sup>也在对 131 例甲状腺癌组织标本检测中发现 lncRNA H19 表达升高,其高表达的患者预后不良。但是也有研究者得出相反的结论,Wang 等<sup>[15]</sup>发现长的 LncRNA H19 可通过下调 SW579 和 TPC-1 细胞中胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate 1,IRS-1)来抑制细胞活力、迁移和侵袭。Lan 等<sup>[16]</sup>的 1 项研究提示 H19 在甲状腺癌中低表达,而 H19 过表达减少了 PTC 细胞的增殖和迁移,并且 H19 表达下降与淋巴结转移相关。这些看似矛盾的研究结果有待进一步研究揭示其原因。

### 1.4 NR\_036575.1

位于 Chr19 的新型 lncRNA NR\_036575.1 已被证明在 PTC 组织中比在相邻的非癌组织中表达明显升高<sup>[17-18]</sup>。敲低 NR\_036575.1 明显抑制甲状腺癌细胞增殖和迁移<sup>[18]</sup>。此外,临床证据还表明 NR\_036575.1 的高表达与甲状腺包膜外侵犯和肿瘤大小相关。NR\_036575.1 对于区分良性和恶性甲状腺肿瘤具有高灵敏度和特异性,并预测包膜外侵犯的发生。总之,NR\_036575.1 可能是潜在的诊断生物标志物和甲状腺癌的新治疗靶标。

### 1.5 MALAT1

既往研究报道 MALAT1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1)失调参与调节多种癌症的细胞周期、增殖和迁移。Huang 等<sup>[19]</sup>在甲状腺癌细胞系和 FTC 组织中检测到更高水平的 MALAT1 表达,且 MALAT1 可以上调 IQGAP1 的表达。MALAT1 敲低导致 FTC-133 细胞的增殖和侵袭减少。其进一步研究<sup>[20]</sup>发现 MALAT1 介导的 TAMs FGF2 蛋白分泌可能通过抑制炎症细胞因子释放,促进 FTC133 细胞的增殖、迁移和侵袭并诱导脉管系统形成。此外,Zhang 等<sup>[21]</sup>分析了 MALAT1 在 195 例良性和恶性甲状腺肿瘤中的表达,发现在 PTC 中的表达上调,但在低分化甲状腺癌和 ATC 中

下调。通过在 PTC 细胞系中转转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 诱导 EMT, 导致 MALAT1 表达增加, 支持 MALAT1 在甲状腺肿瘤中的 EMT 中有重要作用。在一项针对 MTC 的研究中也检测到 MALAT1 表达明显高于正常甲状腺, siRNAs 的实验显示 MTC 细胞系 MALAT1 表达的抑制时导致细胞增殖和侵袭的明显降低<sup>[22]</sup>。

### 1.6 HOTAIR

HOTAIR (HOX transcript antisense RNA) 是一种 2158 bp 的 lncRNA, 最初在 2007 年被鉴定为位于 12 号染色体上的 HOXC 基因簇中的 lncRNA。与正常甲状腺组织相比, HOTAIR 在甲状腺癌中明显上调<sup>[23-24]</sup>。此外, 增加的 HOTAIR 表达明显促进细胞增殖和集落形成<sup>[23]</sup>。通过使用 TCGA 和 GEO 数据库, 最近 1 项研究表明, HOTAIR 表达与 TC 患者的肿瘤大小、淋巴结转移和较差的存活率明显相关, 并可能通过 Wnt 信号通路在甲状腺癌发生中发挥作用<sup>[24]</sup>。Di 等<sup>[25]</sup>发现 HOTAIR 可能以 miR-1 介导的方式调节 miR-1/CCND2 的下游靶标, 提示 HOTAIR 可能通过抑制 miR-1 和 CCND2 的激活来促进甲状腺癌的发展。

### 1.7 NEAT1

NEAT1 (nuclear enriched abundant transcript 1) 与包括 PTC 在内的不同恶性肿瘤的肿瘤进展密切相关。之前的 1 项研究<sup>[26]</sup>表明, NEAT1 在甲状腺癌细胞中上调, NEAT1 过表达促进甲状腺癌细胞的生长和侵袭, NEAT1 敲低抑制裸鼠中的细胞存活、侵袭和致瘤潜力。NEAT1 还通过竞争性结合 miRNA-214 来起到抑制其功能的作用, 进一步促进甲状腺癌细胞的恶性进展<sup>[26]</sup>。Sun 等<sup>[27]</sup>发现敲除 NEAT1\_2 通过下调致癌基因 ATAD2 明显抑制恶性生物学行为。此外, NEAT1\_2 可通过下调 miR-106b-5p 作为竞争性内源 RNA 来调节 ATAD2 的表达。此外还发现 lncRNA NEAT1 抑制可通过上调 miR-129-5p 抑制 PTC 进展<sup>[28]</sup>。

### 1.8 lncRNA-ATB

lncRNA-ATB (long noncoding RNA activated by TGF- $\beta$ ) 最初被鉴定为肝细胞癌中的 lncRNA。Fu 等<sup>[29]</sup>癌研究中发现与非癌组织相比, lncRNA-ATB 在 PTC 组织中上调, 且 lncRNA-ATB 的高表达与肿瘤大小和淋巴结转移相关。ROC 分析显示, lncRNA-ATB 可以敏感地区分 PTC 与非癌组织, 以及区分具有无淋巴结转移。此外, lncRNA-ATB 过表达促进肿瘤细胞迁移和侵袭, lncRNA-ATB 过表达对 TGF- $\beta$ 1 表达无明显影响, TGF- $\beta$ 1 处理增加 lncRNA-ATB 的表达水平。提示 TGF- $\beta$ 1 可能通过对 lncRNA-ATB 的上调促进了 PTC 细胞的迁移和侵袭<sup>[30]</sup>。

## 2 抑癌基因

### 2.1 NAMA

lncRNA NAMA 在包括甲状腺癌在内的几种人类癌症

中明显下调<sup>[31-32]</sup>。当用 MEK 抑制剂 U0126 处理甲状腺癌细胞时, NAMA 明显上调<sup>[31]</sup>。这些发现表明 NAMA 可能是 MAPK/ERK 途径的下游靶标, 并且可以通过该途径进行负调节。此外, 当细胞用阿霉素和依托泊苷处理时, NAMA 也被上调, 并伴生长停滞和 DNA 损伤<sup>[31]</sup>。最近的 1 项研究通过 qRT-PCR 分析了总共 40 对 PTC 组织中 NAMA 的表达, 在 PTC 中 NAMA 的表达明显下调。但沉默 NAMA 并未调节 IHH-4 细胞中的 TSHR 水平, 这表明 NAMA 可能不是通过 TSHR 在 PTC 中发挥作用<sup>[32]</sup>。

### 2.2 PTCSC3

PTCSC3 (papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3) 位于 14q13.3, PTCSC3 的表达是甲状腺特异性的并且在 PTC 中明显下调<sup>[33]</sup>。先前的研究表明 PTCSC3 抑制甲状腺癌细胞生长并参与调节 DNA 复制、修复和重组的基因的表达<sup>[34]</sup>。功能研究表明, PTCSC3 作为 ceRNA 在甲状腺癌细胞中经 miR-574-5p 介导, 从而抑制细胞生长并诱导细胞凋亡<sup>[33]</sup>。Wang 等<sup>[35]</sup>研究发现在 PTC 中 PTCSC3 通过吸附 miR-574-5p, miR-574-5p 再靶向 SCAI, 进而可以调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 的活性。故认为 PTCSC3/miR-574-5p 可能通过 SCAI 调节 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白的活性, 并介导 PTC-1 的细胞增殖和迁移。此外, PTCSC3 被证明可抑制 S100A4 及其下游靶基因 VEGF 和 MMP-9 的表达, 导致甲状腺癌细胞的运动性和侵袭性降低<sup>[36]</sup>。Wang 等<sup>[37]</sup>还发现 lncRNA PTCSC3 在 ATC 组织和细胞中低表达。过表达的 PTCSC3 抑制 ATC 对阿霉素的耐药性。提示 lncRNA PTCSC3 可能通过负调节 STAT3 抑制 INO80 的表达, 从而减弱 ATC 对化疗药物阿霉素的耐药性。

### 2.3 PTCSC2

PTCSC2 是位于 9q22 的新型甲状腺组织特异性 lncRNA。来自全基因组关联研究的数据显示, 9q22 中 SNP rs965513 与甲状腺癌风险之间存在强烈关联<sup>[38]</sup>, 而 PTCSC2 仅跨越该位置并且发现与 rs965513 相关<sup>[38]</sup>。最近发现 MYH9 可与 PTCSC2 结合并调节 FOXE1; 可能是由 rs965513 诱导的 PTC 易感性机制<sup>[39]</sup>。这些研究表明 PTCSC2 可能是 PTC 的肿瘤抑制基因。

### 2.4 MEG3

lncRNA MEG3 (lncRNA maternally expressed 3) 首先在染色体 14q32 上鉴定, 在多种癌症中常发现 MEG3 的表达降低。有研究表明 MEG3 在具有淋巴结转移的 PTC 组织中明显低于无淋巴结转移甲状腺癌, 提示 MEG3 的低表达水平与 LNM 强烈相关<sup>[40]</sup>。MEG3 的过表达可强烈抑制 TPC-1 和 HTH83 甲状腺癌细胞系中的细胞迁移和侵袭; 双荧光素酶测定结果显示, MEG3 可在转录后水平通过靶向 3'UTR, 下调 Rac1 的表达<sup>[40]</sup>, 最近的研究还发现 lncRNA MEG3 通过海绵吸附 miR-182 增强甲状腺癌的 131I 敏感性<sup>[41]</sup>。

### 2.5 GAS8-AS1

lncRNA GAS8-AS1 位于 GAS8 的第二个内含子中, 已

被证明在 PTC 中下调<sup>[42]</sup>。最近的 1 项对 402 名 PTC 患者外显子组测序和的 Sanger 测序的研究中发现这种 lncRNA 是次要最频繁改变的基因<sup>[42]</sup>;此外,GAS8-AS1 也是中国 PTC 患者中次要突变基因(9.2%);进一步研究表明,GAS8-AS1 突变与肿瘤分期密切相关,GAS8-AS1 的异常表达明显抑制甲状腺癌细胞增殖。Qin 等<sup>[43]</sup>还发现自噬相关基因 ATG5 被 GAS8-AS1 过表达明显上调,沉默 ATG5 减弱了自噬激活,并逆转了由 GAS8-AS1 引起的细胞增殖抑制,揭示了 PTC 细胞系中 GAS8-AS1-ATG5 轴的新机制。

## 2.6 LINC00312

LncRNA LINC00312 也称为 NAG7,是位于 3p25.3 的 LncRNA。Kai 等<sup>[44]</sup>发现 LINC00312 的表达在 TC 中明显下调;LINC00312 过表达组中 miR-197-3p 的表达低于空白组和 NC 组,LINC00312 过表达和 miR-197-3p 抑制剂组具有减少的细胞增殖、侵袭和迁移;这些结果表明 LINC00312 过表达可能通过下调 miR-197-3p 来抑制 TC 细胞的增殖、侵袭和迁移。Min 等<sup>[45]</sup>还发现 LINC00312 介导的 TC 细胞肿瘤抑制可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活和 MMP-9 的表达而发生,并且过表达的 LINC00312 或 si-LINC00312 诱导的 MMP-9 表达的作用可被 LY294002 削弱(PI3K 抑制剂)。

## 3 展望与总结

随着全基因组和转录组测序技术的发展,lncRNA 受到越来越多的关注。然而,与其他恶性肿瘤相比,lncRNA 在甲状腺癌中的作用和机制仍然很不清楚。本文总结了 lncRNA 在甲状腺癌领域的重要发现(表 1),开辟一个令人兴奋的研究领域,旨在更好地了解甲状腺癌的发病机制。然而,机遇总是伴随着挑战。

由于 LncRNA 可以从肿瘤细胞分泌到循环系统中,大量的研究探索其在癌症早期诊断的价值。例如,lncRNAT-CONS\_00024700 报道是甲状腺癌中的血浆生物标志物,有较高的高灵敏度和特异性,用于预测非<sup>131</sup>I-富集的肺转移<sup>[46]</sup>。与肿瘤组织相比,血液检测方便快捷,使得对 lncRNA 进一步探索临床应用具有极大的吸引力。此外,至少 20%的甲状腺穿刺活检会产生不确定的细胞学结果,故检测 FNAB 癌症相关的 lncRNA 也可能是促进恶性甲状腺肿瘤诊断的有效策略。

作为强有力的支持,lncRNA 数据库(如 LNCipedia、lncRNome 和 lncRNadb)和生物信息学工具(如 GSEA 和 KEGG)不仅可以预测潜在的临床相关性,还可以预测 lncRNA

表 1 lncRNA 在甲状腺癌的表达和功能总结

| LnCRNA      | 位置       | 癌症分型        | 标本                           | 表达 | 作用                                               | 参考文献           |
|-------------|----------|-------------|------------------------------|----|--------------------------------------------------|----------------|
| BANCR       | Chr9q21  | PTC         | 30PTC,27PTC,40PTC            | 升高 | 促进 TC 细胞增殖并抑制细胞凋亡                                | 7,8,9          |
|             |          | PTC         | 60PTC                        | 降低 | 抑制 TC 细胞增殖和侵袭,较少淋巴结转移                            | 10             |
| PVT1        | Chr8q24  | PTC,FTC,ATC | 84TC,72PTC                   | 升高 | 促进 TC 细胞增殖,与 TNM 分期,LNM 和 PTC 的肿瘤浸润相关            | 11,12          |
| H19         | Chr11p15 | TC          | 131TC,30TC                   | 升高 | 影响肿瘤直径,TNM 分期和淋巴结转移;促进增殖,迁移和侵袭                   | 13,14          |
|             |          | TC          | 75PTC                        | 降低 | 抑制细胞活力,迁移和侵袭,与淋巴结转移相关                            | 15,16          |
| NR_036575.1 | Chr19p13 | PTC         | 83PTC                        | 升高 | 促进细胞增殖和迁移,甲状腺包膜外侵犯和肿瘤大小相关                        | 17,18          |
| MALAT1      | Chr11q13 | TC,MTC,FTC  | 42MTC,141TC,10FTC,20FTC      | 升高 | 促进细胞增殖,迁移和侵袭并抑制了血管生成                             | 20,21,22       |
| HOTAIR      | Chr12q13 | TC          | 26TC,60PTC                   | 升高 | 促进细胞增殖和集落形成,与肿瘤大小,淋巴结转移和较差的预后相关                  | 23,24,25       |
| NEAT1       | Chr11q13 | TC          | 59TC,87PTC                   | 升高 | 促进增殖,侵袭和迁移伴抑制细胞凋亡,与 TNM 分期和肿瘤大小呈正相关              | 26,27,28       |
| ATB         | Chr4     | PTC         | 64PTC,44PTC                  | 升高 | 促进肿瘤细胞迁移和侵袭,与肿瘤大小和淋巴结转移相关                        | 29,30          |
| NAMA        | Chr9     | PTC         | 40PTC,21PTC                  | 降低 | 可能是 MAPK/ERK 途径的下游靶标                             | 30,31          |
| PTCSC3      | Chr14q13 | TC          | 46TC,73PTC,10PTC,20FTC,20ATC | 降低 | 抑制细胞生长并诱导细胞凋亡,运动性和侵袭性降低                          | 33,34,35,36,37 |
| PTCSC2      | Chr9q22  | PTC         | 65PTC                        | 降低 | 可能涉及甲状腺癌的遗传易感性                                   | 38,39          |
| MEG3        | Chr14q32 | PTC         | 16PTC,48PTC                  | 降低 | 降低细胞迁移和侵袭,与 LNM 强烈相关,强甲状腺癌的 <sup>131</sup> I 敏感性 | 40,41          |
| GAS8-AS1    | Chr16q24 | PTC         | 97PTC,402PTC                 | 降低 | 细胞增殖抑制,与肿瘤分期密切相关                                 | 42,43          |
| LINC00312   | Chr3p25  | TC          | 211TC                        | 降低 | 减少的细胞增殖,侵袭和迁移                                    | 44,45          |

的分子结构以及与其他 RNA 和蛋白质的相互作用。鉴于 lncRNA 的二级结构及其与其他分子的复杂相互作用,它们的功能无法从序列信息或单独的计算工具中准确预测。因此,当使用生物信息学工具时,必须通过进一步的体内和体外功能研究来验证其分析结果。

尽管许多科研小组已经研究过甲状腺癌中的 lncRNA,但大多数研究都只关注了 PTC,而对于其他预后更差的甲状腺癌亚型研究的关注还远远不够。在这些领域的进一步研究不仅可以促进对这些亚型的分子发病机制的理解,还可以改善这些亚型的诊断、治疗和预后,甚至包括 ATC 这种最致命的甲状腺癌亚型。

在部分甲状腺癌的 lncRNA 研究中出现了双向作用的现象,如 BANCER 在甲状腺癌的研究中,既有研究者发现其在甲状腺癌中上调,促进 TC 细胞增殖并抑制细胞凋亡<sup>[7-9]</sup>,也有研究者得出相反的结论,检测到其在甲状腺癌中表达降低,抑制 TC 细胞增殖和侵袭,且较少有淋巴结转移<sup>[10]</sup>。此外在 H19 的甲状腺癌研究中,也有类似的双向作用<sup>[13-16]</sup>。这些看似矛盾的研究结果,提示这些 lncRNA 可能有着更为复杂的调控机制,有待进一步研究。

总之,甲状腺癌中 lncRNA 的研究正成为一个极有吸引力的领域。从上述研究中可以看出,lncRNA 逐渐被认为在甲状腺细胞增殖、癌变和转移中具有重要的关键作用,但其具体的机制还需要更多的研究。随着研究的深入,lncRNA 极可能成为未来临床诊断、预后检测的标志物,甚至是治疗的靶点。

## 参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A, et al. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Burns WR, Zeiger MA. Differentiated thyroid cancer[J]. Semin Oncol, 2010, 37: 557-566.
- [3] Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2011, 7(10): 569-580.
- [4] Prensner JR, Chinnaiyan AM. The emergence of lncRNAs in cancer biology[J]. Cancer Discovery, 2011, 1(5): 391.
- [5] Cheetham SW, Gruhl F, Mattick JS, et al. Long noncoding RNAs and the genetics of cancer[J]. Br J Cancer, 2013, 108(12): 2419-2425.
- [6] Xiong XD, Ren X, Cai MY, et al. Long non-coding RNAs: an emerging powerhouse in the battle between life and death of tumor cells[J]. Drug Resistance Updates, 2016, 26: 28-42.
- [7] Zheng H, Meng W, Jiang L, et al. BRAF-activated long noncoding RNA modulates papillary thyroid carcinoma cell proliferation through regulating thyroid stimulating hormone receptor[J]. Cancer Research & Treatment Official Journal of Korean Cancer Association, 2016, 48(2): 698-707.
- [8] Wang Y, Gu J, Lin X, et al. lncRNA BANCER promotes EMT in PTC via the Raf/MEK/ERK signaling pathway[J]. Oncology Letters, 2018, 15(4): 5865-5870.
- [9] Wang Y, Lin X, Fu X, et al. Long non-coding RNA BANCER regulates cancer stem cell markers in papillary thyroid cancer via the RAF/MEK/ERK signaling pathway[J]. Oncology Reports, 2018, 40(2): 859-866.
- [10] Zhang J, Du Y, Zhang X, et al. Downregulation of BANCER promotes aggressiveness in papillary thyroid cancer via the MAPK and PI3K pathways[J]. Journal of Cancer, 2018, 9(7): 1318-1328.
- [11] Zhou Q, Chen J, Feng J, et al. Long noncoding RNA PVT1 modulates thyroid cancer cell proliferation by recruiting EZH2 and regulating thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR)[J]. Tumor Biology, 2016, 37(3): 3105-3113.
- [12] Feng K, Liu Y, Xu LJ, et al. Long noncoding RNA PVT1 enhances the viability and invasion of papillary thyroid carcinoma cells by functioning as ceRNA of microRNA-30a through mediating expression of insulin like growth factor 1 receptor[J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2018, 104: 686.
- [13] Liu L, Yang J, Zhu X, et al. Long noncoding RNA H19 competitively binds miR-17-5p to regulate YES1 expression in thyroid cancer[J]. Febs Journal, 2016, 283(12): 2326-2339.
- [14] Liu N, Zhou Q, Qi YH, et al. Effects of long non-coding RNA H19 and microRNA let7a expression on thyroid cancer prognosis[J]. Experimental & Molecular Pathology, 2017, 103(1): 71-77.
- [15] Wang P, Liu G, Xu W, et al. Long noncoding RNA H19 inhibits cell viability, migration, and invasion via downregulation of IRS-1 in thyroid cancer cells[J]. Technology in Cancer Research & Treatment, 2017, 16(6): 1102-1112.
- [16] Lan X, Sun W, Dong W, et al. Downregulation of long noncoding RNA H19 contributes to the proliferation and migration of papillary thyroid carcinoma[J]. Gene, 2018, 646: 98-105.
- [17] Lan X, Zhang H, Wang Z, et al. Genome-wide analysis of long noncoding RNA expression profile in papillary thyroid carcinoma[J]. Gene, 2015, 569(1): 109-117.
- [18] Sun W, Lan X, Wang Z, et al. Overexpression of long non-coding RNA NR\_036575.1 contributes to the proliferation and migration of papillary thyroid cancer[J]. Med Oncol, 2016, 33(9): 102.
- [19] Huang JK, Ma L, Song WH, et al. MALAT1 promotes the proliferation and invasion of thyroid cancer cells via regulating the expression of IQGAP1[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83: 1-7.
- [20] Huang JK, Ma L, Song WH, et al. lncRNA-MALAT1 promotes angiogenesis of thyroid cancer by modulating tumor-associated macrophage FGF2 protein secretion[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(12): 4821-4830.
- [21] Zhang R, Hardin H, Huang W, et al. MALAT1 Long non-coding RNA expression in thyroid tissues: analysis by in situ hybridization and real-time PCR[J]. Endocr Pathol, 2017, 28(1): 7-12.
- [22] Chu YH, Hardin H, Schneider DF, et al. MicroRNA-21 and long non-coding RNA MALAT1 are overexpressed markers in medullary thyroid carcinoma[J]. Exp Mol Pathol, 2017, 103(2): 229-236.
- [23] Zhu H, Lv Z, An C, et al. Onco-lncRNA HOTAIR and its func-

- tional genetic variants in papillary thyroid carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2016, 23(6):31969.
- [24] Li HM, Yang H, Wen DY, et al. Overexpression of lncRNA HO-TAIR is associated with poor prognosis in thyroid carcinoma; a study based on TCGA and GEO data[J]. *Hormone & Metabolic Research*, 2017, 49(5):388–399.
- [25] Di W, Li Q, Shen W, et al. The long non-coding RNA HOTAIR promotes thyroid cancer cell growth, invasion and migration through the miR-1-CCND2 axis[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2017, 7(6):1298–1309.
- [26] Li JH, Zhang SQ, Qiu XG, et al. Long non-coding RNA NEAT1 promotes malignant progression of thyroid carcinoma by regulating miRNA-214[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2):708–716.
- [27] Sun W, Lan X, Zhang H, et al. NEAT1\_2 functions as a competing endogenous RNA to regulate ATAD2 expression by sponging miRNA-106b-5p in papillary thyroid cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3):380.
- [28] Zhang H, Cai Y, Zheng L, et al. Long noncoding RNA NEAT1 regulate papillary thyroid cancer progression by modulating miR-129-5p/CLK7 expression[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10):6638–6648.
- [29] Fu XM, Guo W, Li N, et al. The expression and function of long noncoding RNA lncRNA-ATB in papillary thyroid cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2017, 21(14):3239–3246.
- [30] Cui M, Chang Y, Du W, et al. Upregulation of lncRNA-ATB by transforming growth factor  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) promotes migration and invasion of papillary thyroid carcinoma cells[J]. *Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research*, 2018, 24:5152–5158.
- [31] Yoon H, He H, Nagy R, et al. Identification of a novel noncoding RNA gene, NAMA, that is downregulated in papillary thyroid carcinoma with BRAF mutation and associated with growth arrest[J]. *International Journal of Cancer*, 2007, 121(4):767–775.
- [32] Zheng H, Meng W, Jiang L, et al. BRAF-activated long noncoding RNA modulates papillary thyroid carcinoma cell proliferation through regulating thyroid stimulating hormone receptor[J]. *Cancer Research & Treatment Official Journal of Korean Cancer Association*, 2016, 48(2):698–707.
- [33] Fan M, Li X, Jiang W, et al. A long non-coding RNA, PTCSC3, as a tumor suppressor and a target of miRNAs in thyroid cancer cells[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2013, 5(4):1143–1146.
- [34] Jendrzewski J, He H, Radomska HS, et al. The polymorphism rs944289 predisposes to papillary thyroid carcinoma through a large intergenic noncoding RNA gene of tumor suppressor type[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(22):8646–8651.
- [35] Wang X, Lu X, Geng Z, et al. lncRNA PTCSC3/miR-574-5p governs cell proliferation and migration of papillary thyroid carcinoma via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017, 118(12):4745–4752.
- [36] Jendrzewski J, Thomas A, Liyanarachchi S, et al. PTCSC3 is involved in papillary thyroid carcinoma development by modulating S100A4 gene expression[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(10):E1370.
- [37] Wang XM, Liu Y, Fan YX, et al. lncRNA PTCSC3 affects drug resistance of anaplastic thyroid cancer through STAT3/INO80 pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(7):590–597.
- [38] He H, Li W, Liyanarachchi S, et al. Genetic predisposition to papillary thyroid carcinoma; involvement of FOXE1, TSHR and a novel lincRNA gene, PTCSC2[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1):E164.
- [39] Wang Y, He H, Li W, et al. MYH9 binds to lncRNA gene PTCSC2 and regulates FOXE1 in the 9q22 thyroid cancer risk locus[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114(3):474–479.
- [40] Wang C, Yan G, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA MEG3 suppresses migration and invasion of thyroid carcinoma by targeting of Rac1[J]. *Neoplasia*, 2015, 62(4):541–549.
- [41] Liu Y, Yue P, Zhou T, et al. lncRNA MEG3 enhances  $^{131}\text{I}$  sensitivity in thyroid carcinoma via sponging miR-182[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105:1232–1239.
- [42] Pan W, Zhou L, Ge M, et al. Whole exome sequencing identifies lncRNA GAS8-AS1 and LPAR4 as novel papillary thyroid carcinoma driver alternations[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(9):1875–1884.
- [43] Qin Y, Sun W, Zhang H, et al. lncRNA GAS8-AS1 inhibits cell proliferation through ATG5-mediated autophagy in papillary thyroid cancer[J]. *Endocrine*, 2018, 59(3):555–564.
- [44] Kai L, Wen H, Yan DQ, et al. Overexpression of long intergenic noncoding RNA LINC00312 inhibits the invasion and migration of thyroid cancer cells by down-regulating microRNA-197-3p[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4):BSR20170109.
- [45] Min X, Liu K, Zhu H, et al. Long noncoding RNA LINC003121 inhibits proliferation and invasion of thyroid cancer cells by suppression of the phosphatidylinositol-3-kinase(PI3K)/Akt signaling pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:4592–4601.
- [46] Qiu Z L, Shen C T, Sun Z K, et al. Circulating Long Non-Coding RNAs Act as Biomarkers for Predicting  $^{131}\text{I}$  Uptake and Mortality in Papillary Thyroid Cancer Patients with Lung Metastases[J]. *Cellular Physiology & Biochemistry*, 2016, 40(6):1377–1390.

(责任编辑:唐秋姗)