

综述

小核仁RNA宿主基因17在癌症进展中的作用研究进展

李渊^{1,2}, 王欣鑫², 陈世勇², 杜雪芹², 杨晓军^{2,3*}¹宁夏医科大学临床医学院, 宁夏银川 750004; ²甘肃省人民医院普外二科, 甘肃兰州 730000; ³兰州大学第一临床医学院甘肃省外科肿瘤分子诊断与精准治疗重点实验室/甘肃省消化道恶性肿瘤防控工程研究中心, 甘肃兰州 730000

[中图分类号] R73

[文献标志码] A

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.09.0932

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

李渊, 王欣鑫, 陈世勇, 等. 小核仁RNA宿主基因17在癌症进展中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(9): 932-940.

[收稿日期] 2021-08-22

[录用日期] 2021-12-13

[上线日期] 2022-01-25

[摘要] 长链非编码RNA(lncRNAs)是一类具有超过200个核苷酸但缺乏蛋白质编码功能的RNA, 目前已被证实在人类癌症的发生发展中起着重要的致癌或抑癌作用。小核仁RNA宿主基因17(SNHG17)是位于染色体20q11.23上的lncRNA, 近年来大量研究显示其在多种人类癌症(如口腔鳞状细胞癌、胃癌、肝细胞癌、胰腺癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、胶质瘤、黑色素瘤以及骨肉瘤等)的进展中具有潜在的调控作用, 且其表达情况通常与肿瘤患者的临床病理特征密切相关。此外, SNHG17还可促进肿瘤细胞的增殖、转移, 并可抑制肿瘤细胞凋亡。因此, SNHG17被认为是一种潜在的肿瘤生物标志物和治疗靶点。本文围绕近年国内外关于SNHG17在人类癌症进展中的作用相关研究报道, 重点介绍其在不同人类恶性肿瘤中的表达情况、功能及分子作用机制, 以期临床癌症治疗提供理论基础。

[关键词] 长链非编码RNA; 癌症; 小核仁RNA宿主基因17; 生物标志物

Research progress of small nucleolar RNA host gene 17 involved in cancer process

Li Yuan^{1,2}, Wang Xin-Xin², Chen Shi-Yong², Du Xue-Qin², Yang Xiao-Jun^{2,3*}¹College of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China²The Second Department of General Surgery, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China³Gansu Key Laboratory of Molecular Diagnostics and Precision Medicine for Surgical Oncology/Gansu Research Center of Prevention and Control Project for Digestive Oncology, the First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

*Corresponding author, E-mail: yangxjmd@aliyun.com

This work was supported by the Key Projects of the National Scientific Research Cultivation Program 2019-216 (19SYPYA-12), the Innovation Base and Talent Project of Gansu Province (20JR10RA 433), the Key Project of the Provincial Science and Technology Program of Gansu Province (21YF5WA027), and the Scientific Research Program of the Health Industry of Gansu Province (GSWSKY2020-45)

[Abstract] Long non-coding RNAs (lncRNAs) are composed of a group of RNAs with more than 200 nucleotides but lacking protein coding functions. It has been gradually confirmed that it plays an important role of carcinogenic or tumor suppressor genes in the development and progression of human cancer. Small nucleolar RNA host gene 17 (SNHG17) is a lncRNA located on chromosome 20q11.23. In recent years, a large number of studies have explored the potential regulatory roles of SNHG17 in a variety of human cancers [such as oral squamous cell carcinoma, gastric cancer, hepatocellular carcinoma, pancreatic cancer, colorectal cancer, lung cancer, breast cancer, prostate cancer, ovarian cancer, glioma, melanoma and osteosarcoma, etc.] progression, and high expression is usually closely related to the clinicopathological characteristics of tumor patients. In addition, it can promote the proliferation and metastasis of tumor cells, while inhibiting apoptosis. Therefore, SNHG17 is considered as a potential tumor

[基金项目] 国家级科研培育计划院内重点项目2019-216(19SYPYA-12); 甘肃省创新基地和人才计划(20JR10RA433); 甘肃省省级科技计划重点研发项目(21YF5WA027); 甘肃省卫生健康行业科研计划(GSWSKY2020-45)

[作者简介] 李渊, 硕士研究生, 主要从事肝胆胰疾病方面的研究

[通信作者] 杨晓军, E-mail: yangxjmd@aliyun.com

biomarker and therapeutic target. This review focuses on the relevant research reports of *SNHG17* in human cancers at home and abroad in recent years, focusing on the latest insights into the expression, functional role and molecular mechanism of *SNHG17* in human malignant tumors, in order to provide a theoretical basis for clinical cancer treatment.

[Key words] long non-coding RNA; cancer; small nucleolar RNA host gene 17; biomarker

癌症是全球的重要公共卫生问题，也是全世界最致命的疾病之一。据统计，2020年全球新发癌症1930万例，癌症死亡人数近1000万^[1]。尽管目前出现了针对癌症治疗的新兴疗法及各种靶向药物，但终究无法完全治愈癌症。因此，迫切需要开发新的早期诊断工具、预后生物标志物和更可靠的治疗方法，以提高癌症的治愈率和生存率^[2]。由于全基因组测序的发展，越来越多的长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)研究为癌症治疗提供了建设性的选择^[3-5]。

lncRNAs是长度超过200个核苷酸的RNA分子，其本身缺乏开放的阅读框架，包含很少的外显子，具有有限的非蛋白质编码能力^[6]，因此最初被认为是基因表达过程中的“转录噪声”^[7]。然而，随着研究的深入，人们发现lncRNAs可以与RNA、DNA及蛋白质相互作用，形成RNA-RNA、RNA-DNA、RNA-蛋白质复合物，通过多种机制调节基因表达，包括转录、mRNA稳定性及翻译等^[8]；而就其机制而言，lncRNAs可以与蛋白质或miRNAs结合，这取决于它们的亚细胞位置：如果lncRNAs定位于细胞核内，它们通常与蛋白质结合，在转录水平上调靶基因的表达；如果lncRNAs主要分布在细胞质中，它们很可能通过充当竞争性内源RNA(competing endogenous RNAs, ceRNA)在

转录后水平增强靶基因的表达，进而影响癌症的发生发展。小核仁RNA宿主基因17(small nucleolar RNA host gene 17, *SNHG17*)作为一种新近发现的lncRNA，在多种癌症进展中扮演着重要角色。本文主要对*SNHG17*的表达、功能及作用机制进行综述，并探讨其作为癌症诊断、预后预测及潜在治疗靶点的价值。

1 *SNHG17*概述

小核仁RNA宿主基因(small nucleolar RNA host genes, *SNHG*s)家族包括多个成员，其中与癌症明显相关的是*SNHG1*、*SNHG2*、*SNHG3*、*SNHG5*、*SNHG6*、*SNHG7*、*SNHG8*、*SNHG9*、*SNHG12*、*SNHG13*、*SNHG14*、*SNHG15*、*SNHG16*、*SNHG17*、*SNHG18*及*SNHG20*等，每种*SNHG*均可通过多种分子机制调控人类癌症的发生发展。其中，*SNHG17*(HGNC:48600, 基因号: ENSG00000196756.11)位于人类染色体20q11.23上(图1)，全长1186 bp，存在14个转录本，但其潜在的生理功能至今仍未见明确报道。近年来，*SNHG17*被发现在人类恶性肿瘤中呈异常高表达，包括消化系统、呼吸系统、泌尿生殖系统肿瘤等，并与其发生、发展密切相关，在癌症的诊断、治疗及预后评估等多个方面具有潜在的应用价值。

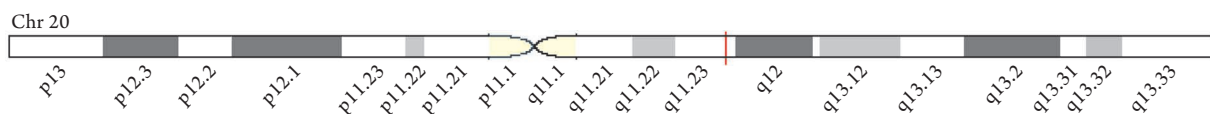


图1 *SNHG17*位于人类20号染色体

Fig.1 *SNHG17* presented in human chromosome 20

2 *SNHG17*在癌症中的异常表达

国内外多项研究发现，与正常细胞及邻近组织相比，*SNHG17*在肿瘤细胞及组织中异常表达。采用反转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)技术检测肿瘤组织及细胞中*SNHG17*的表达水平，发现其表达均上调，且明显高于相应癌旁及正常组织、细胞，包括口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)^[9-11]、胃癌^[12-16]、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[17]、胰腺癌^[18]、结直肠癌^[19-22]、卵巢癌^[23-24]、乳腺癌^[25]、肾透明细胞癌(clear cell renal

cell carcinoma, ccRCC)^[26]、前列腺癌^[27-29]、肺癌^[30-33]、胶质瘤^[34-35]、星形细胞瘤^[36]、黑色素瘤^[37]、骨肉瘤^[38]等。另外，通过肿瘤基因组图谱(TCGA)、自噬数据集的RNA测序、加权基因共表达网络分析(WGCNA)、基因表达综合数据库(GEO)等检索并筛选lncRNA表达数据集，最终发现*SNHG17*在OC^[39]、早期结肠腺癌^[40]、鼻咽癌^[41]中的表达均上调，并可作为其独立预后因素发挥作用。为了对上述结果进行验证，笔者从基因表达谱交互式分析(gene expression profiling interactive analysis, GEPIA)数据库中提取了*SNHG17*在多种癌症中的表达情况，可以看出，*SNHG17*在绝大多数肿瘤组织中呈

异常高表达,且明显高于配对正常组织,与上述研究结果一致(图2)。

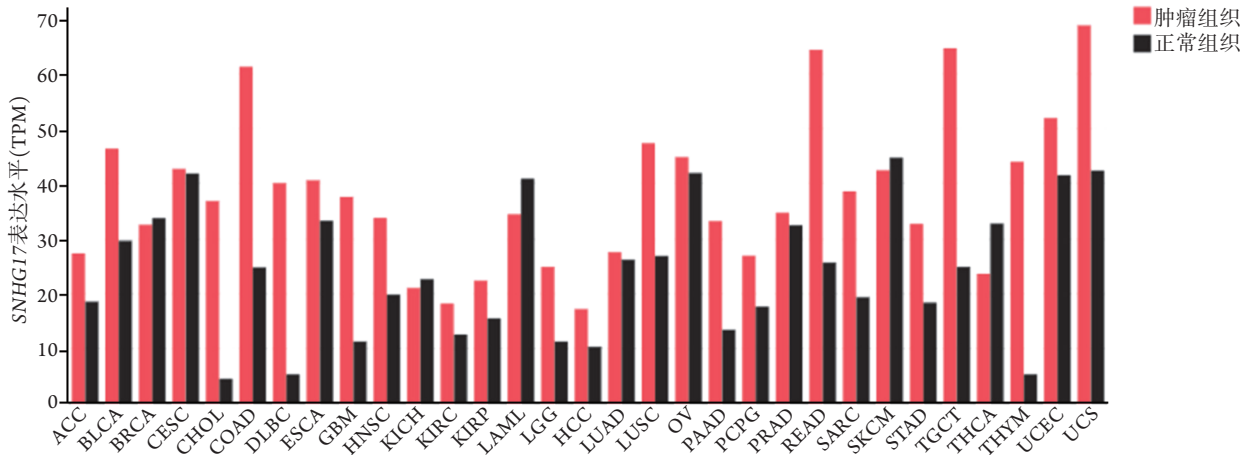


图2 相关肿瘤样本和配对正常组织的SNHG17表达谱

Fig.2 SNHG17 expression profiles of related tumor samples and paired normal tissues

ACC. 肾上腺皮质癌; BLCA. 膀胱尿路上皮癌; BRCA. 乳腺浸润癌; CESC. 宫颈鳞状细胞癌及宫颈内腺癌; CHOL. 胆管癌; COAD. 结肠腺癌; DLBC. 淋巴样肿瘤弥漫性大B细胞淋巴瘤; ESCA. 食管癌; GBM. 多形性胶质母细胞瘤; HNSC. 头颈部鳞状细胞癌; KICH. 肾嫌色细胞癌; KIRC. 肾透明细胞癌; KIRP. 肾乳头状细胞癌; LAML. 急性髓系白血病; LGG. 低级别胶质瘤; HCC. 肝细胞癌; LUAD. 肺腺癌; LUSC. 肺鳞状细胞癌; OV. 卵巢浆液性囊腺癌; PAAD. 胰腺癌; PCPG. 嗜铬细胞瘤及副神经节瘤; PRAD. 前列腺腺癌; READ. 直肠腺癌; SARC. 肉瘤; SKCM. 皮肤黑色素瘤; STAD. 胃腺癌; TGCT. 睾丸生殖细胞肿瘤; THCA. 甲状腺癌; THYM. 胸腺瘤; UCEC. 子宫内膜癌; UCS. 子宫癌肉瘤

3 SNHG17在癌症中的临床价值

大多数研究发现, SNHG17表达上调可促进肿瘤的发生、发展,并与临床病理参数(包括肿瘤大小、TNM分期、临床分级、淋巴结转移、远处转移、分化程度、复发等)密切相关^[10,12-13,24-25,28-29,37]。此外,相关数据分析表明, SNHG17高表达的患者比低表达患者有着更差的总生存期(overall survival, OS)及无进展生存期(progression-free survival, PFS)^[12,29]。为进一步验证其预后价值,笔者从GEPID数据库中提取不同SNHG17表达水平的人类肿瘤的Kaplan-Meier生存曲线及生存地图,可以看出, SNHG17的表达水平与OS及无病生存期(disease free survival, DFS)密切相关(图3)。值得注意的是,前列腺腺癌(prostatic adenocarcinoma, PRAD)中SNHG17表达越高,可能预示着预后越差;相反,葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UVM)中SNHG17表达越高,其预后反而越好(图4)。另外, Chen等^[12]为了探讨SNHG17在胃癌中的预后价值,进行Kaplan-Meier生存分析发现, SNHG17高表达的胃癌患者比SNHG17低表达者的OS及PFS更短,进一步行多因素分析发现, SNHG17高表达是胃癌患者OS及PFS较短的独立预测因素。

4 SNHG17参与癌症进展的致病机制

SNHG17参与多种人类恶性肿瘤的发生发展。

就其机制而言, SNHG17主要作为ceRNA参与并调节相关信号通路。

4.1 消化系统肿瘤 消化系统肿瘤是全世界最常见的癌症死亡原因^[42]。近年来,尽管消化道肿瘤的治疗取得了重大进展,但在早期诊断、精准治疗及耐药性等方面仍面临着严峻挑战^[43]。SNHG17作为一种新型的lncRNA,参与多种消化系统肿瘤的发生发展。

4.1.1 胃癌 胃癌发病率在全球癌症谱中居第4位,死亡率居第2位^[44]。早期胃癌的诊断极为困难,因此,揭示胃癌进展的潜在分子机制,对于人类探索可靠的、新的生物标志物以便进行早期诊断及预后评估至关重要。

韩涛涛^[16]研究lncRNA在幽门螺杆菌(*H. pylori*, Hp)感染相关胃癌中的作用机制发现, SNHG17能与不含POU结构域的八聚核苷酸结合蛋白(NONO)的RRM1及RRM2结构域结合,在Hp感染相关胃癌中发挥重要功能。还有研究发现SNHG17可以通过下调p15、p16的表达而促进胃癌细胞的增殖、迁移;另外,下调SNHG17可促进胃癌细胞凋亡,将细胞周期阻滞在G₁/G₀期,并可降低细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)的表达^[15]。Zhang等^[14]通过基因芯片分析证实, SNHG17可与EZH2及SUZ12靶向结合介导p15、p57转录的表观遗传抑制。其中, p15、p57是SNHG17介导的胃癌细胞周期及增殖过程的下游调节因子,与胃癌组织中SNHG17的

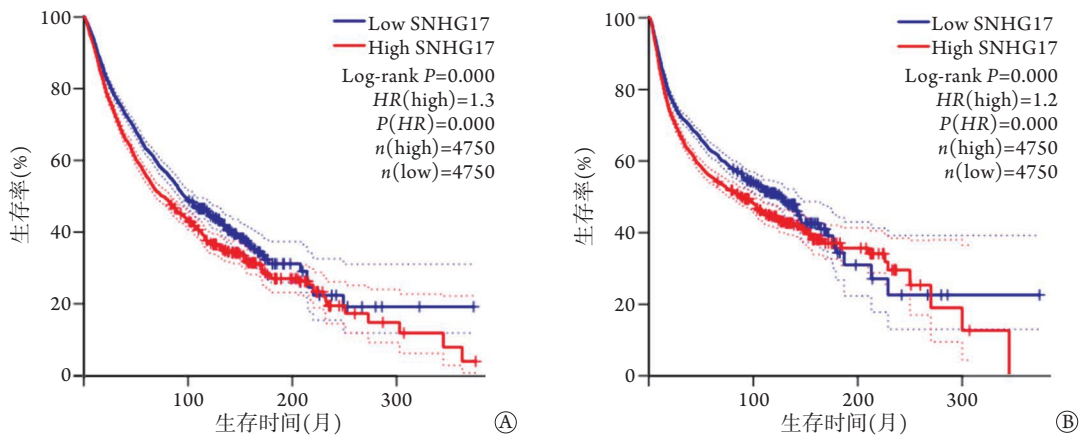


图3 从GEPIA数据库提取不同SNHG17表达水平的人类肿瘤生存曲线
Fig.3 Survival curve of SNHG17 extracted from GEPIA database in human tumors
 A. 总生存期; B. 无病生存期

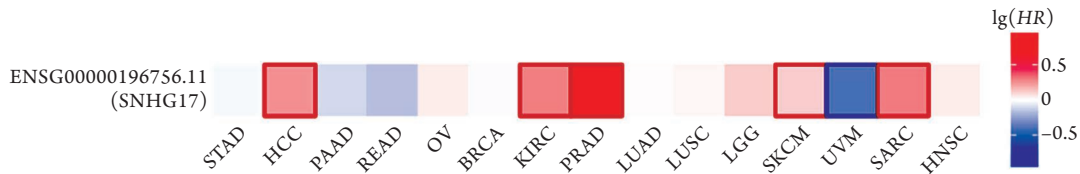


图4 GEPIA数据库中提取不同SNHG17表达水平的人类肿瘤生存地图
Fig.4 Survival map of SNHG17 extracted from GEPIA database in human tumors

STAD. 胃腺癌; HCC. 肝细胞癌; PAAD. 胰腺癌; READ. 直肠癌; OV. 卵巢浆液性囊腺癌; BRCA. 乳腺浸润癌; KIRC. 肾透明细胞癌; PRAD. 前列腺腺癌; LUAD. 肺腺癌; LUSC. 肺鳞状细胞癌; LGG. 脑低级别胶质瘤; SKCM. 皮肤黑色素瘤; UVM. 葡萄膜黑色素瘤; SARC. 肉瘤; HNSC. 头颈部鳞状细胞癌; 每个正方形均代表一个肿瘤类型, 有边框代表有统计学意义; 红色代表基因高表达、预后差, 蓝色代表基因低表达、预后差

表达呈负相关。SNHG17可能丰富了lncRNA与细胞周期调控途径之间的机制联系, 其作为多梳抑制复合物2(PRC2)介导的表观遗传调控的一员, 参与了胃癌的发生发展。Han等^[13]发现, 过量的细胞核SNHG17能募集NONO, 加上细胞质SNHG17作为miR-3909的诱饵, 可调节Rad51的表达, 使DNA双链断裂修复平衡从同源重组转向非同源末端连接。这表明SNHG17/NONO及SNHG17/miR-3909/RING1/Rad51通路可通过改变DNA修复系统促进Hp感染相关胃癌的发生, 而DNA修复系统是维持基因组稳定性的关键。该研究为探讨SNHG17作为非编码癌基因在胃癌发生中的作用提供了一个新的视角。SNHG17有望成为胃癌早期诊断的新型标志物及治疗的潜在靶点^[13]。

4.1.2 HCC HCC是主要的原发性肝癌, 死亡率在全球癌症中居第4位^[45]。尽管近年HCC的治疗有了很大的进步, 但在临床上肿瘤进展及转移仍然是导致该病治疗失败的主要原因, 其病死率仍居高不下。因此, 进一步探索SNHG17参与HCC发展的潜在分子机制, 从而确定针对HCC的治疗靶点尤为重要。Ma等^[17]证实, SNHG17可抑制miR-3180-3p的表达, 进而促进HCC细胞的增殖、迁移及侵袭; 且

miR-3180-3p可靶向并负性调控调节因子X1(RFX1)的表达, 而RFX1与肿瘤大小及Edmonson-Steiner分级有关, 提示SNHG17/miR-3180-3p/RFX1轴在HCC的进展中发挥着重要作用。

4.1.3 胰腺癌 在所有常见癌症中, 胰腺癌的预后最差。因此, 识别新的胰腺癌生物标志物有助于创建更准确、可靠的胰腺癌治疗方案。Zhao等^[18]发现, SNHG17除了影响胰腺癌细胞的增殖及迁移外, 还可作为miR-942的分子海绵直接调节miR-942的表达, 进而影响多种癌基因[如过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ)、血管内皮生长因子(VEGF)、锌指结合蛋白1(ZEB1)、骨形态发生蛋白(BMP)、干扰素刺激基因12a(ISG12a)、胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)]的表达, 从而调控胰腺癌的生物进程。可见, SNHG17可作为监测胰腺癌进展的新指标。

4.1.4 结直肠癌 结直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤之一, 其种类繁多, 手术及辅助化疗虽改善了患者的OS, 但仍需寻找疗效更好的治疗靶点。Ma等^[21]首次利用GEO数据集GSE21510中公开提供的lncRNA表达谱数据, 筛选出SNHG17可作为一种与结直肠癌发生及进展相关的候选lncRNA。他们

通过亚细胞分离实验发现, *SNHG17*主要位于细胞核中, 其基因敲除后, 细胞周期依赖性激酶抑制因子(CKI)中*p57*基因表达上调最明显, 而CKI是细胞周期进程中的关键调节因子。*p57*也可能是*EZH2*的一个靶点, 敲除*SNHG17*及*EZH2*后*p57*表达均上调, 表明*SNHG17*通过与*EZH2*相互作用抑制*p57*的表观遗传表达, 部分发挥了致癌作用。该研究首次报道了*SNHG17*在大肠癌中的潜在致癌机制, 但*SNHG17*的其他可能靶点以及*SNHG17*与*p57*之间的其他调控机制尚未见报道, 仍需进一步研究。何春华等^[22]研究指出, *SNHG17*及*miR-375*可能在结直肠癌发病进程中扮演着重要角色, 实时监测二者水平对病情诊断及预后评估有帮助, 但二者在结直肠癌中的具体调控机制尚未明确。随后, 有研究证实了*miR-375*是*SNHG17*的潜在靶点, *CBX3*是*miR-375*的靶点^[19]。*CBX3*属于异染色质蛋白家族, 在癌细胞中表达上调, 其过表达可促进结肠腺癌细胞的恶性行为。对其机制进行研究发现*SNHG17*可通过*miR-375/CBX3*轴调控结肠腺癌的进展, 而对于*SNHG17*表达上调的上游机制未作探究^[19]。同一时期, *Liu*等^[20]发现*miR-23a-3p*可与*SNHG17*相互作用, 并在大肠腺癌细胞中形成ceRNA网络, 调节*CXCL12*介导的血管生成, 从而加速大肠腺癌中的细胞增殖及迁移。这些研究都提示*SNHG17*可能是治疗结直肠癌的一个新靶点。

4.2 呼吸系统肿瘤——肺癌 近年来, 肺癌的发病率及死亡率均明显增高, 仍然是全球最常见的恶性肿瘤之一。因此, 了解肺癌进展的相关分子机制对于寻找治疗靶点具有重要意义。有研究发现, *SNHG17*与*p57*在肺癌中的表达呈负相关, 沉默*SNHG17*可上调*p57*的表达, 并抑制肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭能力, 表明*SNHG17*可能通过调节*p57*的表达来促进肺癌的进展^[33]。这为*SNHG17*作为新的肺癌诊断标志物提供了理论依据, 但二者在肺癌中的具体作用机制仍有待深入探讨。

4.2.1 肺腺癌 *Li*等^[30]研究发现, *SNHG17*在肺腺癌细胞中定位于细胞质, 并通过生物信息学分析证实*miR-485-5p*可能是*SNHG17*的潜在靶点, 可抑制肺腺癌细胞的生长及迁移, 而*Wntless(WLS)*是*miR-485-5p*的下游靶点。所有研究数据均证实*SNHG17*通过靶向*miR-485-5p/WLS*轴在肺腺癌中作为癌基因发挥作用。这表明*SNHG17*可能是肺腺癌治疗的新靶点, 但目前尚缺乏相关临床研究。为了更准确地证实*SNHG17/miR-485-5p/WLS*轴在肺腺癌中的作用, 后续仍需进一步深入探究。

4.2.2 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) NSCLC是常见的肺癌类型, 尽管目前在

外科手术、分子靶向治疗、化疗及放疗等综合治疗方面取得了较多进展, 但NSCLC患者的总体5年生存率仍低于15%^[46]。因此, 深入探讨NSCLC进展的潜在机制及分子通路对NSCLC的精准治疗具有重要意义。

*Xu*等^[31]通过qRT-PCR及Western blotting鉴定了3个潜在的下游基因(*FOXA1*、*XAF1*及*BIK*), 它们可能是*SNHG17*在NSCLC中促进肿瘤细胞增殖及凋亡的潜在靶点。其中*FOXA1*可通过与非编码RNA相互作用增强NSCLC的化疗耐药性, 且其表达在*SNHG17*敲除后下调^[47]。*XAF1*已经被证实是一种肿瘤抑制因子, 可促进癌细胞的凋亡。而*BIK*是*Bcl2*家族的一员, 因其在促凋亡中具有关键作用, 而被认为是一种肿瘤抑制因子^[31]。总之, *SNHG17*可能与3个潜在的下游基因相互作用, 调控NSCLC的发生发展, 但其具体作用机制尚不清楚。随后, 有研究采用生物信息学方法预测并鉴定了与*SNHG17*相互作用的微小RNA——*miR-23b-3p*, 发现沉默*SNHG17*可导致NSCLC细胞系中*miR-23b-3p*水平升高, 过表达*miR-23b-3p*能抑制NSCLC细胞系中*SNHG17*的表达, 表明*SNHG17*可能通过竞争性结合*miR-23b-3p*参与NSCLC的发生发展^[32]。

4.3 泌尿生殖系统肿瘤 近年来, 对泌尿生殖系统恶性肿瘤的发病机制及新治疗策略的研究已经非常广泛, 特别是对新治疗靶点的探索已经成为研究热点。最新研究表明, *SNHG17*在各种泌尿生殖系统癌症的发生发展中起重要作用^[48]。

4.3.1 肾透明细胞癌(ccRCC) *谢天琪*等^[26]利用从ccRCC数据集中筛选的差异表达基因、差异lncRNA及其上游miRNA探索白草芦醇的可能作用靶点, 构建ccRCC的ceRNA网络, 最终构建了AL136040.1、*SNHG17*与*hsa-miR-25-3p*、*hsa-miR-23a-3p*及*COL1A2*、*HRG*的ceRNA调控网络, 发现白草芦醇与2个mRNA均可良好地对接, 表明AL136040.1、*SNHG17*与*hsa-miR-25-3p*、*hsa-miR-23a-3p*可能竞争性调控*COL1A2*、*HRG*, 进而影响ccRCC的预后, 这也可能是白草芦醇治疗ccRCC的潜在机制。

4.3.2 前列腺癌 *Bai*等^[27]研究发现, *SNHG17*主要位于前列腺癌细胞的胞质中, 提示其可能具有调控前列腺癌进程的作用。这与之前的报道^[16]存在差异, 导致这种差异的原因可能是lncRNAs(具有高度组织特异性及肿瘤特异性)的高度异质性基因表达模式及功能。进一步研究发现, 在前列腺癌组织中*CD51*与*SNHG17*的表达呈正相关, 提示已知的前列腺癌干细胞(pCSC)生物标志物*CD51*是*SNHG17*在PCa细胞中的下游靶点及功能介质。

更有趣的是, CD51被发现是前列腺癌细胞中*miR-144*的直接靶点, *SNHG17*可以直接与*miR-144*结合, 进而靶向CD51来抑制前列腺癌的增殖及侵袭, 为其诊断及治疗提供了新的生物标志物^[27]。Wu等^[29]首次证实了*SNHG17*及其同系物*SNORA71B*是前列腺癌的致癌基因, 可被信号转导子及STAT5A转录激活, 而生物信息学分析显示*miR-339-5p*与STAT5A及*SNHG17*均有相互作用。最终, 该研究证实*SNHG17/miR-339-5p/STAT5A*正反馈环可诱导前列腺癌细胞中*SNORA71B*的表达, 从而促进其增殖、迁移、侵袭及上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程, 并抑制其凋亡。这些发现为临床寻求更好的前列腺癌治疗效果及预后提供了新思路。最近, 有研究表明*SNHG17*诱导前列腺癌肿瘤生长与 β -连环蛋白/T细胞因子(TCF)活性相关, 这也确定了前列腺癌肿瘤细胞中的*SNHG17/\beta-连环蛋白/TCF轴; 然而, 不能排除可能还有其他机制的参与^[28]。*

4.3.3 乳腺癌 乳腺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 也是全世界女性癌症相关死亡的主要原因^[49]。尽管近年来乳腺癌的治疗方式有了明显的改善, 但临床预后仍然较差。因此, 迫切需要探索乳腺癌进展的分子机制, 以开发新的治疗靶点。

Du等^[25]发现*SNHG17*的表达主要集中在乳腺癌细胞的细胞质部分, 表明*SNHG17*可以与miRNA相互作用。生物信息学分析确定了*miR-124-3p*是乳腺癌细胞中*SNHG17*的内源性海绵, 而其表达与*SNHG17*呈负相关, 并参与了*SNHG17*介导的乳腺癌进展。这些结果提示*SNHG17*通过靶向调节*miR124-3p*的表达而影响乳腺癌的生物学进程, 突出了*SNHG17*作为乳腺癌的生物标志物及临床治疗靶点的潜力。

4.3.4 卵巢癌 卵巢癌是女性常见的生殖系统恶性肿瘤之一, 每年可导致全球10万以上女性死亡。由于其发病隐匿、进展迅速、预后不良, 已成为导致女性死亡的第五大原因^[50]。虽然目前手术治疗及化疗药物已在临床上广泛应用, 但患者5年生存率仍然较低。因此, 阐明新基因的功能与卵巢癌发病机制之间的关系, 对研发治疗药物及预测预后具有重要意义。

Zheng等^[23]发现, 在卵巢癌组织及细胞系中, FOXA1与*SNHG17*表达之间存在调节关系: 敲除*SNHG17*后, FOXA1 mRNA及蛋白表达水平均明显降低; 而当FOXA1表达下调时, *SNHG17*的表达也显著下降; FOXA1的下调也可以像*SNHG17*一样减弱细胞的增殖及侵袭能力。因此, *SNHG17*可能通过上调FOXA1的表达促进细胞增殖及侵袭能

力, 从而参与卵巢癌的发生、发展。还有研究发现*SNHG17*主要分布在细胞质中, 可作为*miR-214-3p*的分子海绵上调重要的细胞周期调节因子CDK6的表达, 从而促进卵巢癌细胞的细胞周期进程^[24]。可见, *SNHG17*可能是一个有前途的卵巢癌预后生物标志物及治疗靶点。

4.4 其他系统肿瘤

4.4.1 OSCC Tong等^[9]通过生物信息学及荧光素酶报告分析证实, *miR-375*是*SNHG17*潜在靶点之一, 并受其负向调控; 还发现*miR-375*能与PAX6的3'UTR结合, *SNHG17*可能通过*miR-375/PAX6*轴调控OSCC细胞的增殖、迁移、侵袭及凋亡。然而, 还需要进一步研究证实PAX6在OSCC中的致癌作用。另有研究发现*SNHG17/miR-384/ELF1*轴可通过调控CTNNB1的表达而激活Wnt/ β -catenin信号通路, 从而促进OSCC细胞生长^[11]。这拓展了对OSCC进展的认识, 为其诊断及治疗提供了新的理论依据。此外, 舌鳞状细胞癌作为OSCC的一部分, 也有研究发现*SNHG17*可作为其*miR-876*的分子海绵, 从而减弱*miR-876*对SP1表达的抑制作用, 并促进其侵袭性进展^[10]。

4.4.2 胶质瘤 胶质瘤是中枢神经系统常见的原发性肿瘤, 其复发率及病死率均较高^[51]。尽管治疗方式(如手术、放疗、化疗等)取得了很大进步, 但大多数患者的OS仍然很短。因此, 探索胶质瘤的发病机制、研究其新的治疗靶点至关重要。

Li等^[35]研究发现, 转录因子YY1可通过与*SNHG17*启动子结合增加*SNHG17*的表达, 促进胶质瘤的发生、发展, 推测*SNHG17*可以调节Wnt/ β -catenin信号通路的活性; 另外, 该研究还发现加入Wnt/ β -catenin信号通路抑制剂后胶质瘤细胞增殖受到抑制, 细胞凋亡增强, 表明YY1诱导*SNHG17*激活Wnt/ β -catenin信号通路促进了胶质瘤的进展。为了探究其原因, Li等^[35]研究发现, CTNNB1基因可能激活Wnt/ β -catenin信号通路, 而与其与*SNHG17*的表达呈正相关。该研究还证实了胶质瘤中lncRNAs通过海绵状miRNAs调节mRNA表达的模式, 发现*SNHG17*通过负调控*miR-506-3p*影响CTNNB1的表达。总之, YY1诱导的*SNHG17*通过靶向*miR-506-3p/CTNNB1*轴激活Wnt/ β -catenin信号通路促进胶质瘤的进展。随后, 又有研究发现*SNHG17/miR-23b-3p/ZHX1*轴在胶质瘤中发挥着重要作用^[34]。而星形细胞瘤作为一种预后较好的神经胶质瘤, 同样也受到*SNHG17*相关分子机制的调控, 后者可通过靶向*miR-876-5p/ERLIN2*途径促进星形细胞瘤细胞的增殖、迁移及侵袭^[36]。上述发现为胶质瘤的诊断及治疗提供了前瞻性的生物标志物

及治疗靶点。

4.4.3 其他肿瘤 Gao等^[37]发现转录因子STAT3诱导的SNHG17上调可通过激活PI3K/Akt信号通路促进黑色素瘤的进展。而在骨肉瘤中, SNHG17被证实作为miR-324-3p的ceRNA参与其发生发展^[38]。

总之, SNHG17在大多数肿瘤中起着调节作用, 在未来的研究中可以作为肿瘤靶向治疗的关键因子。

5 总结与展望

近年来对lncRNA的研究方兴未艾。得益于基因测序等技术的快速发展, 越来越多的lncRNA被人们所熟悉^[52], 大量证据表明lncRNA是一种潜在的癌基因或抑癌基因, 参与了肿瘤的发生、发展。SNHG17作为一种lncRNA, 近年来研究发现其在许多肿瘤中广泛过表达, 且其表达水平与肿瘤的病理生理学特征及患者的预后密切相关。然而, 其特定的分子机制及在人类肿瘤中选择性上调的原因仍不清楚。SNHG17作为一种致癌因子, 参与了肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡的调控, 可能用于癌症的诊断及治疗。据报道, 与蛋白质类似, lncRNAs也可以与蛋白质或miRNAs结合, 这取决于其亚细胞位置: 如果lncRNAs定位于细胞核内, 它们通常与蛋白质结合, 在转录水平上调靶基因的表达; 如果lncRNAs主要分布在细胞质中, 它们很可能通过充当ceRNA在转录后水平增强靶基因的表达^[27]。为进一步了解SNHG17的功能特性, 有研究使用lncLocator数据库对SNHG17基因序列进行分析, 最终得出结论: SNHG17主要作为ceRNA在细胞质中进行基因调控, 其次也可与核因子相互作用, 在细胞核中进行基因调控^[53]。在具体机制上, SNHG17可通过与转录因子相互作用启动转录、直接结合及上调mRNAs、作为ceRNA吸附多种miRNA、激活通常参与癌症发展及进展的信号通路(如 β -catenin/TCF等)来调控肿瘤的恶性生物学行为, 不同程度地促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及迁移, 或抑制细胞凋亡, 极大影响患者的预后。然而, 尽管SNHG17广泛存在于肿瘤组织中, 但其在体液中的表达水平及化学稳定性尚未得到验证, 因此有必要进行更深层次的临床研究加以证实。

综上所述, SNHG17可能参与人类癌症的发生及发展, 并在其中发挥着自己的作用。因此, 它很可能成为癌症诊断及治疗中潜在的生物标志物和治疗靶点, 并作为一种新的癌症治疗选择应用于未来更多的研究中。

致谢: 诚挚感谢甘肃省人民医院普外临床中心、甘肃省人民医院普外质量控制中心、甘肃省外科肿瘤分子

诊断与精准治疗重点实验室在本文完成过程中给予的帮助及大力支持。

【参考文献】

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Da CM, Gong CY, Nan W, et al. The role of long non-coding RNA MIAT in cancers[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110359.
- [3] Chen R, Bouck JB, Weinstock GM, et al. Comparing vertebrate whole-genome shotgun reads to the human genome[J]. Genome Res, 2001, 11(11): 1807-1816.
- [4] Wang SY, Wang Y. Research progress of the action mechanism of lncRNA UCA1 and miRNAs in digestive system tumors[J]. Med J Chin PLA, 2021, 46(12): 1232-1238. [王思宇, 王宇. lncRNA UCA1和miRNAs在消化系统肿瘤中的作用机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(12): 1232-1238.]
- [5] Chen J, Hao JC. Research progress on long-chain non-coding RNA in hepatocellular carcinoma[J]. Med J Chin PLA, 2020, 45(7): 786-790. [陈蛟, 郝景程. 长链非编码RNA在肝癌中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(7): 786-790.]
- [6] Huang JL, Zheng L, Hu YW, et al. Characteristics of long non-coding RNA and its relation to hepatocellular carcinoma[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(3): 507-514.
- [7] Ponjavic J, Ponting CP, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs[J]. Genome Res, 2007, 17(5): 556-565.
- [8] Chen SA, Shen X. Long noncoding RNAs: functions and mechanisms in colon cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 167.
- [9] Tong F, Guo J, Miao ZQ, et al. lncRNA SNHG17 promotes the progression of oral squamous cell carcinoma by modulating miR-375/PAX6 axis[J]. Cancer Biomark, 2021, 30(1): 1-12.
- [10] Liu XM, Zhang BR, Jia Y, et al. SNHG17 enhances the malignant characteristics of tongue squamous cell carcinoma by acting as a competing endogenous RNA on microRNA-876 and thereby increasing specificity protein 1 expression[J]. Cell Cycle, 2020, 19(6): 711-725.
- [11] Qiao CY, Qiao TY, Yang SH, et al. SNHG17/miR-384/ELF1 axis promotes cell growth by transcriptional regulation of CTNBN1 to activate Wnt/ β -catenin pathway in oral squamous cell carcinoma[J]. Cancer Gene Ther, 2021, doi: 10.1038/s41417-021-00294-9.
- [12] Chen LL, He J, Qiu XT, et al. The prognostic roles of long non-coding RNA SNHG17 in the patients with gastric cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(3): 1063-1068.
- [13] Han TT, Jing XH, Bao JY, et al. H. pylori infection alters repair of DNA double-strand breaks via SNHG17[J]. J Clin Invest, 2020, 130(7): 3901-3918.
- [14] Zhang GH, Xu Y, Wang SJ, et al. lncRNA SNHG17 promotes gastric cancer progression by epigenetically silencing of p15 and p57[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): S163-S174.
- [15] Gao C. lncRNA-SNHG17 promotes the proliferation and migration of gastric cancer cells by inhibiting P15 and P16[D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2018. [高成. lncRNA-SNHG17通过抑制P15、P16促进胃癌细胞增殖、迁移[D]. 南京: 南京医科大学, 2018.]

- [16] Han TT. Study on the role and mechanism of long non-coding RNA in gastric cancer associated with *H.pylori* infection[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2017. [韩涛涛. 长链非编码RNA在*H.pylori*感染相关胃癌中的作用及机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.]
- [17] Ma T, Zhou XJ, Wei HL, *et al.* Long non-coding RNA SNHG17 upregulates RFX1 by sponging miR-3180-3p and promotes cellular function in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 607636.
- [18] Zhao LC, Ye JH, Lu YF, *et al.* LncRNA SNHG17 promotes pancreatic carcinoma progression *via* cross-talking with miR-942[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(3): 1037-1050.
- [19] Liu J, Zhan Y, Wang JF, *et al.* LncRNA-SNHG17 promotes colon adenocarcinoma progression and serves as a sponge for miR-375 to regulate CBX3 expression[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(9): 5283-5295.
- [20] Liu Y, Li QS, Tang DX, *et al.* SNHG17 promotes the proliferation and migration of colorectal adenocarcinoma cells by modulating CXCL12-mediated angiogenesis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 566.
- [21] Ma ZH, Gu SY, Song M, *et al.* Long non-coding RNA SNHG17 is an unfavourable prognostic factor and promotes cell proliferation by epigenetically silencing P57 in colorectal cancer[J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(11): 2350-2361.
- [22] He CH, Guo HM, Dong LR, *et al.* Expression of LncRNA SNHG17 and miR-375 in colorectal cancer and their significance[J]. *Zhejiang Med J*, 2020, 42(12):1248-1253. [何春华, 郭红梅, 董来荣, 等. LncRNA SNHG17和miR-375在结肠癌中的表达及意义[J]. *浙江医学*, 2020, 42(12):1248-1253.]
- [23] Zheng ZJ, Liu Y, Wang HJ, *et al.* LncRNA SNHG17 promotes proliferation and invasion of ovarian cancer cells through up-regulating FOXA1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(18): 9282-9289.
- [24] Pan XF, Guo ZH, Chen YY, *et al.* STAT3-induced LncRNA SNHG17 exerts oncogenic effects on ovarian cancer through regulating CDK6[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 38-49.
- [25] Du Y, Wei N, Hong JH, *et al.* Long non-coding RNASNHG17 promotes the progression of breast cancer by sponging miR-124-3p[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 40.
- [26] Xie TQ, Pei LX, Song YF, *et al.* Effective mechanism of resveratrol intervention in renal clear cell carcinoma based on ceRNA[J]. *Mod Tradit Chin Med Mat Medit-World Sci Technol*, 2020, 22(12): 4285-4292. [谢天琪, 裴丽霞, 宋亚芳, 等. 基于ceRNA探讨白藜芦醇干预肾透明细胞癌的有效机制[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(12): 4285-4292.]
- [27] Bai MH, Lei Y, Wang MC, *et al.* Long non-coding RNA SNHG17 promotes cell proliferation and invasion in castration-resistant prostate cancer by targeting the miR-144/CDS1 axis[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 274.
- [28] Zhao H, Dong H, Wang P, *et al.* Long non-coding RNA SNHG17 enhances the aggressiveness of C4-2 human prostate cancer cells in association with β -catenin signaling[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(6): 472.
- [29] Wu G, Hao C, Qi X, *et al.* LncRNA SNHG17 aggravated prostate cancer progression through regulating its homolog SNORA71B *via* a positive feedback loop[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 393.
- [30] Li W, Zheng YQ, Mao B, *et al.* SNHG17 upregulates WLS expression to accelerate lung adenocarcinoma progression by sponging miR-485-5p[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 1435-1441.
- [31] Xu TW, Yan S, Jiang LH, *et al.* Gene amplification-driven long noncoding RNA SNHG17 regulates cell proliferation and migration in human non-small-cell lung cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 405-413.
- [32] Hayinuer, Dai YM, Muyeshaer Pidayiz, *et al.* LncRNA-SNHG17 promotes the progression of non-small cell lung cancer by regulating mir-23b-3p[J]. *J Xinjiang Med Univ*, 2019, 42(10):1278-1283. [张依努尔, 戴月梅, 木叶沙尔.皮达义, 等. LncRNA-SNHG17通过调控miR-23b-3p促进非小细胞肺癌进展[J]. *新疆医科大学学报*, 2019, 42(10): 1278-1283.]
- [33] Zhang HB, Wang JD. LncRNA SNHG17 promotes progression of lung cancer by inhibiting p57 expression[J]. *Lett Biotechnol*, 2019, 30(2): 188-193. [张洪波, 王建东. 长链非编码RNA SNHG17通过抑制p57表达促进肺癌进展[J]. *生物技术通讯*, 2019, 30(2): 188-193.]
- [34] Ge BH, Li GC. Long non-coding RNA SNHG17 promotes proliferation, migration and invasion of glioma cells by regulating the miR-23b-3p/ZHX1 axis[J]. *J Gene Med*, 2020, 22(11): e3247.
- [35] Li H, Li T, Huang D, *et al.* Long noncoding RNA SNHG17 induced by YY1 facilitates the glioma progression through targeting miR-506-3p/CTNNB1 axis to activate Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 29.
- [36] Du FP, Hou Q. SNHG17 drives malignant behaviors in astrocytoma by targeting miR-876-5p/ERLIN2 axis[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 839.
- [37] Gao H, Liu R, Sun X. STAT3-induced upregulation of LncRNA SNHG17 predicts a poor prognosis of melanoma and promotes cell proliferation and metastasis through regulating PI3K-AKT pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(18): 8000-8010.
- [38] Zhang YT, Yang GY. LncRNA SNHG17 acts as a ceRNA of miR-324-3p to contribute the progression of osteosarcoma[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(4): 1529-1533.
- [39] Meng C, Zhou JQ, Liao YS. Autophagy-related long non-coding RNA signature for ovarian cancer[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(11): 300060520970761.
- [40] Liu JX, Li W, Li JT, *et al.* Screening key long non-coding RNAs in early-stage colon adenocarcinoma by RNA-sequencing[J]. *Epigenomics*, 2018, 10(9): 1215-1228.
- [41] Zou ZN, Liu SG, Ha YP, *et al.* Construction and analysis of LncRNA-mediated CeRNA network in nasopharyngeal carcinoma based on weighted correlation network analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1468980.
- [42] Farkas K, Szűcs M, Nyári TA. Trends in gastrointestinal cancer mortality rate in Hungary[J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(4): 681-688.
- [43] Stem J, Flickinger JC, Merlino D, *et al.* Therapeutic targeting of gastrointestinal cancer stem cells[J]. *Regen Med*, 2019, 14(4): 331-343.
- [44] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4):271-289.
- [45] Kim YS, Shin SW. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*,

- 2019, 381(1): e2.
- [46] Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, *et al.* Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(9): 784-796.
- [47] Zhang X, Wang L, Liu Y, *et al.* MiR-760 enhances TRAIL sensitivity in non-small cell lung cancer *via* targeting the protein FOXA1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 523-529.
- [48] Nevedomskaya E, Baumgart S, Haendler B. Recent advances in prostate cancer treatment and drug discovery[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1359.
- [49] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [50] The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma[J]. *Nature*, 2011, 474(7353): 609-615.
- [51] Lai NS, Wu DG, Fang XG, *et al.* Serum microRNA-210 as a potential noninvasive biomarker for the diagnosis and prognosis of glioma[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(7):1241-1246.
- [52] Tang GJ, Tian Y, Wang JT, *et al.* Advances in long non-coding RNA in chemotherapeutic resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(5): 547-553. [唐贵菊, 田源, 王继婷, 等. 长链非编码RNA在肝癌化疗耐药中的研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(5): 547-553.]
- [53] Cao Z, Pan XY, Yang Y, *et al.* The lncLocator: a subcellular localization predictor for long non-coding RNAs based on a stacked ensemble classifier[J]. *Bioinformatics*, 2018, 34(13): 2185-2194.

(责任编辑: 熊晓然)