

长链非编码 RNA 在前列腺癌治疗抵抗中 作用机制的研究进展

郑江婷, 寸淑娥, 尹 冶, 王玉明 (昆明医科大学第二附属医院检验科, 昆明 650101)

摘要: 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是男性泌尿系统中最常见的恶性肿瘤, 早期临床表现相对隐匿, 不易诊断, 中晚期常伴远处转移, 预后较差。目前, 治疗抵抗是临床治疗前列腺癌患者的主要难题, 也是患者复发率高、预后差的重要原因。近年研究显示, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 与前列腺癌治疗抵抗密切相关, 参与前列腺癌内分泌治疗药物耐药、化疗抵抗、免疫耐受和放疗抵抗, 有望成为前列腺癌治疗抵抗的新靶标。因此, 该文就 LncRNA 在前列腺癌治疗抵抗中的发生机制和潜在的临床应用作一综述, 为解决前列腺癌治疗抵抗提供新思路。

关键词: 前列腺癌; 长链非编码核糖核酸; 去势抵抗性

中图分类号: R446.19 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 01-199-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.038

Research Progress of Long Non-coding RNA in the Therapeutic Resistance of Prostate Cancer

ZHENG Jiang-ting, CUN Shu-e, YIN Ye, WANG Yu-ming (Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

Abstract: Prostate cancer(PCa) is the most common malignant tumor in the male urinary system. The early clinical manifestations are relatively insidious and difficult to diagnose, and the middle and late stages are often accompanied by distant metastasis, and the prognosis is poor. At present, treatment resistance is a major problem in clinical treatment of prostate cancer patients, and also an important reason for the high recurrence rate and poor prognosis of patients. Recent studies have shown that long non-coding RNA is closely related to prostate cancer treatment resistance, and is involved in endocrine therapy drug resistance, chemotherapy resistance, immune tolerance and radiotherapy resistance of prostate cancer, which is expected to become a new target for prostate cancer treatment resistance. Therefore, this paper reviews the pathogenesis and potential clinical application of long non-coding RNA in prostate cancer treatment resistance, providing new ideas for solving the problem of prostate cancer treatment resistance.

Keywords: prostate cancer; long non-coding RNA; castration resistant

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是发病率非常高的恶性肿瘤, 据世界卫生组织国际癌症研究机构 (IARC) 分析表明, 2020 年全球前列腺癌新发病例为 36 万/10 万, 高居男性恶性肿瘤发病率第二位, 仅次于肺癌。而中国 PCa 患者约 70% 在初诊时已是晚期, 五年的生存率只有 53.8%^[1]。研究表明, 治疗抵抗的产生是导致中晚期 PCa 患者五年生存率低的主要原因^[2]。因此, 为提高 PCa 的早期诊断率和有效的治疗效果, 寻找 PCa 治疗抵抗的潜在生物标志物及其作用机制的探索是十分重要的。近年来, 随着高通量测序技术的发展, 人们发现长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是一类长度超过 200nt, 且缺乏蛋白质编码能力的 RNA 分子, 作为癌基因或者抑癌基因, 通过与 DNA, RNA 和蛋白质相互作用, 在表观遗传 (基因沉默、组蛋白

修饰、甲基化等)、转录和转录后水平 (“海绵作用”, mRNA 剪切、加工或介导复合物的形成和运输等) 调控基因的表达, 从而参与恶性肿瘤的发生、发展^[3]。目前, 许多 LncRNAs 已被证实 PCa 细胞或者组织中异常表达, 参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、凋亡等生物学功能, 在 PCa 的发生、转移和预后中发挥着重要的作用^[4]。随着 LncRNA 与 PCa 发病机制的深入研究, 越来越多的证据表明 LncRNA 与 PCa 治疗抵抗也有着密切关系, 参与 PCa 内分泌治疗药物耐药、化疗抵抗、免疫耐受和放疗抵抗, 有望成为肿瘤治疗的标志物和潜在的药物治疗靶点。本文将结合国内外研究, 对 LncRNA 在 PCa 治疗抵抗中的最新研究进展进行综述, 旨在能更好地为临床中 PCa 发病机制和诊疗进行深入研究。具体机制见表 1。

基金项目: 云南省科技人才和平台计划 (2019IC034); 昆明医科大学第二附属医院内科技计划资助项目 (2020yk004)。

作者简介: 郑江婷 (1998-), 女, 硕士, 在读研究生, 研究方向: 主要从事临床检验诊断学研究, E-mail: zhengjt980505@163.com。

通讯作者: 王玉明 (1966-), 男, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事生物化学与分子生物学研究, E-mail: wangym992011@163.com。

1 LncRNA 参与前列腺癌内分泌治疗药物耐药

雄激素受体 (androgen receptor, AR) 是类固醇激素受体超家族的成员, 作为配体激活的核转录因子是维持 PCa 生长的主要驱动因素和内分泌药物治疗的关键靶点^[5]。其中雄激素受体拮抗剂恩扎鲁胺 (Enzalutamide) 和比卡鲁胺 (Bicalutamide) 是内分泌药物的主要代表, 二者可有效抑制 AR 轴活性, 延长患者生存期并改善预后。然而, 药物耐药性制约其临床的广泛应用。研究表明, LncRNA 与 PCa 内分泌治疗药物耐药密切相关。

1.1 LncRNA 与恩扎鲁胺耐药 ZHANG 等^[6]利用芯片技术分析发现多聚胞嘧啶结合蛋白-1 反义 RNA 1(PCBP1-AS1) 在去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC) 中上调, 与临床患者肿瘤分期和 Gleason 评分呈显著正相关, 且能促进 PCa 细胞对 Enzalutamide 的耐药性。其发生机制是, PCBP1-AS1 与去泛素化酶 22 (ubiquitin-specific processing peptidase 22, USP22) 都能与雄激素受体剪切变体 7 (AR/AR-V7) 的 NTD 区域结合, 干扰细胞中 PCBP1-AS1, 能显著减弱 AR/AR-V7 和 USP22 的结合能力, 而 AR 泛素化水平显著增加, 从而增强 C4-2EnzR 细胞对 Enzalutamide 的敏感性。此外, 该团队还发现 KDM4A-AS1 作为癌基因也能通过稳定 USP14-AR 泛素-蛋白酶体系来促进 PCa 对 Enzalutamide 耐药, 而反义寡核苷酸 (ASO)-KDM4A-AS1 联合应用 Enzalutamide 则逆转了细胞的耐药性^[7]。综上表明靶向 PCBP1-AS1/KDM4A-AS1 通过减少 USP22/USP14 与 AR-V7 或 AR 的结合, 降低复合体的稳定性, 从而增加细胞对 Enzalutamide 的敏感性, 为临床治疗 CRPC 患者耐药提供新的思路。

GHILDIYAL 等^[8]报道 LncRNA NXTAR(LOC 105373241) 在 AR 阳性的 PCa 细胞系中低表达, 且能与 AR 相互作用来调控细胞对 Enzalutamide 的耐药性。NXTAR 通过结合在 AR 启动子上游, 在表观遗传水平通过介导 ZESTE 同源物增强子 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 募集促进 H3K27 甲基化, 导致染色质结构紧密和 AR 与 AR-V7 表达显著丧失; 相反, AR 也能与 NXTAR 启动子结合, 使用 ACK1/TNK2 的小分子抑制剂 (R)-9b 抑制 AR 的表达时, 组蛋白乙酰转移酶 GCN5 介导启动子处 H3K14 乙酰化激活 NXTAR 转录, 从而促进细胞对 Enzalutamide 的敏感性。以上表明通过该药理恢复的方法上调 NXTAR 的表达, 能对第二代 AR 拮抗剂产生耐药性的患者提供一种新的治疗方式。OPHN1-5 作为 CRPC 中 Enzalutamide 治疗敏感度的调节因子, 与不均一核 RNA (heterogeneous

nuclear RNA, hnRNPA1) 能与 AR 竞争性的结合, 敲低 OPHN1-5 能增加 AR 基因与 hnRNPA1 之间的相互作用, 从而促进 AR 蛋白表达增加, 最终抑制 Enzalutamide 的治疗敏感度^[9]。

1.2 LncRNA 与比卡鲁胺耐药 LBCS 位于 6p22.3 染色体上, 首次被发现是在膀胱癌中作为抑癌因子发挥作用, 通过诱导 hnRNPK-ENH2 复合体的形成, 进一步抑制 SOX2 的表达来抑制膀胱癌干细胞的自我更新和化疗耐药^[10]。近期 GU 等^[11]通过生信分析发现, 与亲本 LNCaP 细胞相比, 在 CRPC 的抗去势细胞系 LNCaP-Bic 和 LNCaP-AI 中发现了 476 个上调和 439 个下调的差异表达的 LncRNAs, 其中灯刷染色体 (lampbrush chromosomes, LBCS) 在去势抵抗性细胞系中显著下调。体外过表达 LBCS 能与异质核糖核蛋白 K(HnRNPK) 相互作用, 通过与 AR mRNA 形成复合物, 从而在转录后水平减弱 AR 的翻译来增加耐药株细胞对 Bicalutamide 的敏感性。综上表明, 靶向上调 LBCS 能在转录后水平抑制 AR 受体信号的激活, 从而对 Bicalutamide 耐药的患者提供新的治疗方法。

2 LncRNAs 参与前列腺癌化疗药物耐药

细胞毒性药物是 mCRPC 一线治疗的重要组成部分, 常见的有紫杉烷类为基础的联合化疗, 例如: 多西他赛 (Docetaxel) 作为第一个延长 mCRPC 患者的药物, 通过结合 β 微管蛋白二聚体来稳定纺锤丝微管, 防止染色质分离, 引发有丝分裂停滞而诱导细胞凋亡^[12]; 卡巴他赛 (Cabazitaxel) 能延长多西他赛 (Docetaxel) 治疗后进展的 mCRPC 患者生存时间, 或者是不能忍受多西他赛不良反应的替代药物^[13]。此外, 紫杉醇 (Paclitaxel)、顺铂 (Cisplatin) 和米托蒽醌 (Mitoxantrone) 等用药在患者对紫杉烷类药物抵抗后具有一定的意义^[14]。然而, 大多数患者最终因先天性或获得性耐药而进展。研究表明 LncRNA 与 PCa 化疗耐药密切相关。

2.1 LncRNA 与多西他赛耐药 LINC01963 作为癌基因在 Docetaxel 耐药的 PC3 细胞 (PC3-DR) 中显著上调, 沉默 LINC01963 通过与 miR-216b-5p 竞争性结合, 抑制 TrkB 蛋白水平, 从而增强 PC3-DR 对 Docetaxel 的化疗敏感性。相反, TrkB 过表达则增强了 PCa 对 Docetaxel 的耐药性并逆转 LINC01963 沉默和 miR-216B-5p 过表达的作用^[15]。WANG 等^[16]通过 qRT-PCR 证实 OGFRP1 在 Docetaxel 耐药组织中过表达, 转染 siRNA 下调 OGFRP1 基因会增强 PC3-DR 的体内外化疗敏感性, 且使转染细胞中 miR-149-5p 表达上调, IL-6 表达下调。表明 OGFRP1 能作为 ceRNA 通过 miR-149-5p/IL-6 轴促进 PCa 发生耐药。此外, HASAN 等^[17]通过 RNA 原位杂交

技术发现, LncRNA PAINT 相对于正常的前列腺组织, 在晚期 PCa 中显著上调。下调 PAINT, 能促进细胞凋亡和增强细胞对 Docetaxel 的敏感度; 而 Western blot 实验表明上皮间质转化 (EMT) 相关蛋白 Vimentin 蛋白表达减弱, E-钙粘蛋白 (E-cadherin) 的表达增加, 这些结果提示 PAINT 通过诱导 EMT 促进 PCa 对 Docetaxel 耐药, 靶向下调 PAINT 则能促进 PCa 患者对 Docetaxel 药物治疗的敏感度。此外, CRPC 中表达上调的 HOTAIR, 能作为 miR590-5P 海绵, 阻止其与 IL-10 的 3' 端非编码区结合, 导致 IL-10 表达上调, 从而促进细胞对 Docetaxel 的耐药性^[18]。据报道, LncRNA 也能通过影响自噬来调控细胞对化疗药物的敏感度。例如: ENSG00000234147(PCDRlnc1) 在 PC3-DR 细胞中显著上调, 通过与 UHRF1 蛋白在转录水平相互作用, 诱导 Docetaxel 治疗下自噬相关蛋白 (Beclin-1、LC3II) 的表达来促进 PCa 耐药。干扰 UHRF1 可逆转 PCDRlnc1 过表达导致的自噬蛋白表达增加, 而敲低 Beclin-1 可恢复 PCDRlnc1 过表达对 Docetaxel 细胞毒性的抑制作用, 增强细胞对 Docetaxel 治疗的敏感度^[19]。

2.2 LncRNA 与紫杉醇耐药 据报道, LncRNA 结肠癌相关转录子 1 (CCAT1) 作为一种癌基因, 在乳腺癌、子宫内膜癌、甲状腺癌等恶性肿瘤中异常表达, 通过调节细胞增殖、侵袭、化疗耐药等过程在人类癌症的预后和诊断中发挥重要作用^[20-21]。LI 等^[22]发现 CCAT1 在 Paclitaxel 耐药的 PCa 细胞中高表达, 并且通过竞争吸附 miR-24-3p 上调 FSCN1 蛋白的表达促进细胞对 Paclitaxel 耐药。此外, GAO 等^[23]报道 LncRNA 癌易感性候选基因 (CASC2) 与侧支发芽因子同源物 2 (SPRY2) 作为肿瘤抑制因子在 PCa 细胞系和组织中表达下调, 转染上调 CASC2 可竞争吸附 miR-183, 正向调控 SPRY2 的表达, 从而增加细胞对 Paclitaxel 的敏感度; 相反, SPRY2 基因敲除可逆转 miR-183 抑制 PCa 细胞对 paclitaxel 敏感度的影响; 而 p-AKT 和 p-ERK 的蛋白水平降低, 提示抑制了 ERK 信号通路。以上表明 CASC2 通过 miR-183/SPRY2 轴激活下游 ERK 信号通路能增强 PCa 细胞对 Paclitaxel 的化疗敏感度, CASC2 和 SPRY2 也有望成为以 Paclitaxel 为主的 PCa 化疗新型佐剂。

2.3 LncRNA 与顺铂耐药 据报道 HOTTIP 参与多种恶性肿瘤的转移和化疗耐药, 例如: HOTTIP 通过诱导上皮间质转化 (EMT) 促进食管鳞状细胞癌的转移^[24]或通过 miR-637/LASP1 轴调节胆管癌对 Cisplatin 和吉西他滨 (Gemcitabine) 耐药^[25]。在 PCa 中, JIANG 等^[26]发现 HOTTIP 在 38 例 PCa 患

者组织中的转录水平显著高于癌旁组织。下调 HOTTIP, 能提高细胞对 Cisplatin 耐药的敏感度; 此外, Wnt/ β -catenin 信号通路中 Cyclin D1, CDK4 和 β -catenin 蛋白表达降低, 而使用 Wnt 激动剂 (BML-284) 会抑制 PCa-siHOTTIP 细胞对顺铂的敏感度。综上, HOTTIP 的下调通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号来增加 PCa 对顺铂的敏感度, 减少 HOTTIP 的表达在加强 CRPC 的化疗方面具有巨大的潜力。

2.4 LncRNA 与卡巴他赛耐药 HORAS5 作为一个新型 LncRNA, PAROLIA 等^[27]初次报道 HORAS5 作为一种稳定的、在细胞质中上调的 LncRNA, 能在雄激素耗竭的条件下保持 AR 活性来促进 CRPC 的增殖和存活。随后, PUCCI 等^[28]研究发现经 Cabazitaxel 处理后的 CRPC 细胞系中, HORAS5 的表达呈剂量和浓度依赖性的增加。敲低 HORAS5 能增加细胞对 Cabazitaxel 的敏感度。经 NGS 转录组分析发现, BCL2A1 作为一种抗凋亡因子, 是 Cabazitaxel 治疗后差异最大的 HORAS5 上调基因。BCL2A1 基因敲除后, 能逆转细胞中 HORAS5 过表达诱导的耐药性, 同时靶向 HORAS5 的反义寡核苷酸也能降低细胞对 Cabazitaxel 耐药性。综上所述 HORAS5 可通过调节细胞凋亡信号增加细胞对 Cabazitaxel 的耐药性。

3 LncRNAs 参与 PCa 免疫耐受

肿瘤免疫治疗是通过激活患者自身免疫来杀伤肿瘤细胞的治疗方法, 目前中主要包括疫苗接种、免疫检查点抑制剂、肿瘤微环境调节剂双特异性抗体、过继细胞转移等多种免疫治疗方法^[29]。其中, 免疫检查点抑制剂 (ICBS) 常见的免疫检测靶点有: 细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4), 程序死亡受体-1 (PD-1)/程序死亡配体-1 (PD-L1), 由于广泛的生物活性, 反应持久性的特点, 是当前免疫治疗研究的热点。研究表明 ICBS 能显著提高 PCa 患者的临床持久反应性和生存优势, 但由于免疫调控的复杂性, 免疫耐受的产生阻碍了其临床应用。有证据表明, LncRNA 与 PCa 的免疫耐受密切相关。

CHEN 等^[30]在 PCa 组织中发现 KCNQ1OT1 的表达水平显著升高, 一方面, KCNQ1OT1 能通过激活 RAS/ERK 信号通路促进细胞恶性进展; 另一方面, KCNQ1OT1 通过与 miR-15a 结合, 靶向上调细胞程序性死亡-配体 1 (PD-L1) 蛋白的表达, 而 PD-L1 会与 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞上的同源受体 PD-1 结合, 抑制 CD8⁺ T 细胞的细胞毒作用, 从而启动负信号和肿瘤逃逸。miR-15a 过表达显著增强 CD8⁺ T 细胞对 PCa 细胞的细胞毒作用, 但过表达

PD-L1 明显取消这一作用。综上所述, KCNQ10T1 通过 miR-15a/PD-L1 轴促进 PCa 免疫耐受和恶性进展。此外, 在转移性前列腺癌患者的肿瘤组织和尿液中过表达的 LncAMPC, 在细胞质中, 通过吸附 miR-637 上调 LIF 的表达; 在细胞核中, LncAMPC 通过诱变组蛋白 H1.2 远离 LIFR 基因上游序列, 从而增强 LIFR 的转录。同时, LncAMPC 激活的

LIF/LIFR 通过刺激 JAKI-STAT3 通路来维持 PD-L1 蛋白的稳定性, 最终促进免疫抑制^[31]。目前, 免疫治疗逐渐成为 PCa 药物治疗的新生力量, 但由于免疫耐受调控机制的复杂性, 免疫耐受相关研究明显滞后于临床应用, 未来还需要更加深层次探索 and 解决免疫耐受治疗所面临的困难与挑战。

表 1 LncRNAs 在前列腺癌治疗抵抗中的研究情况

Class	Drug	LncRNAs	Express	Genes and pathways	Reference
Antiandrogens resistance	Enzalutamide	PCBP1-AS1	↑	USP22-AR/AR-V7	[6]
		KDM4A-AS1	↑	USP14-AR	[7]
		NXTAR	↓	EZH2/H3K27me3	[8]
		OPHN1-5	↓	hnRNPA1/AR	[9]
Chemotherapy resistance	Bicalutamide	LBCs	↓	HnRNPK/AR mRNA	[11]
	Docetaxel	LINC01963	↑	miR-216b-5p/TrKB	[15]
		OGFRP1	↑	miR-149-5p/IL-6	[16]
		PAINT	↑	NA	[17]
		HOTAIR	↑	miR590-5p/IL-10	[18]
		PCDR lnc1	↑	UHRF1	[19]
	Paclitaxel	CCAT1	↑	miR-24-3p/FSCN1	[22]
		CASC2	↓	ERK	[23]
	Cisplatin	HOTTIP	↑	Wnt/β-catenin	[26]
	Cabazitaxel	HORAS5	↑	BCL2A1	[28]
Immune tolerance	ICBs	KCNQ10T1	↑	miR-15a/PD-L1	[30]
		lncAMPC	↑	LIF/LIFR	[31]
Radiotherapy resistance	Radiotherapy	HULC	↑	Beclin-1/mTOR	[33]
		UCA1	↑	miR-331-3p/EIF4G1	[34]
		Tapir-1/-2	↑	NA	[35]
		Gas5	↓	miR-18a-5p/STK4	[36]
Multiple resistance	Paclitaxel			NA	[37]
	Docetaxel			NA	[38]
	Radiotherapy			miR-320a/RAB21	[39]
	Paclitaxel	DANCR	↑	miR-33b-5p/LDHA	[40]
	Docetaxel			miR-34a-5p/JAG1	[40]

注: NA: 未涉及。

4 LncRNA 与 PCa 放射治疗抵抗

临床中对于局限性 PCa 的标准治疗方法是手术切除或放射治疗, 放疗也可以用于 PCa 手术后的辅助治疗、复发后的挽救治疗或者是远处转移后的姑息治疗。然而, 研究表明约有 10%~45% 的 PCa 患者对放射治疗有抵抗力^[32]。因此, 寻找新的治疗靶点来降低 PCa 细胞抗辐射能力是极其重要的。研究表明, LncRNA 与 PCa 放疗抵抗密切相关。

CHEN 等^[33]报道肝癌高表达基因 (HULC) 在 PCa 细胞中显著上调, 敲除细胞中 HULC 基因, 能增强细胞异种移植瘤对 Gy 射线辐射的敏感性。进一步分析表明, HULC 与 Beclin-1 蛋白结合, 通过抑制自噬相关蛋白 LC3B-II 和 p-Beclin-1 的表达和激活 mTOR 信号通路的转导来促进放射抵抗。

HU 等^[34]报道放射抵抗的 PC3 细胞中 LncRNA UCA1 高表达, 通过竞争性抑制 miR-331-3p, 上调 EIF4G1 蛋白的表达, 促进 PCa 的放疗抵抗。此外, MAIK 等^[35]通过全基因转录组测序, 发现 LncRNA Tapir-1/-2 作为癌基因在 PCa 组织中高表达。而在放射治疗抵抗的肿瘤细胞中, 应用装载有针对 Tapir-1/-2 的 siRNA 的纳米颗粒则导致细胞对放射治疗重新敏感, 表明靶向干扰 Tapir-1/-2 能对发生放疗抵抗的患者受益。

5 LncRNA 参与 PCa 多重治疗抵抗

GU 等^[36]发现 Gas5 在 Paclitaxel 耐药的 PCa 细胞 (PC3-PR/DU145-PR) 中低表达, 双荧光素实验证实 Gas5 能海绵化 miR-18a-5p 上调 STK4 蛋白的表达, 增强耐药细胞对 Paclitaxel 的敏感性。而

SHEN 等^[37]通过生信分析发现 Gas5 高表达的细胞对 Docetaxel 敏感性更高,在体外 Docetaxel 耐药细胞系模型中进行验证,发现 Gas5 基因的表达下调了近 50%,提示 Gas5 在 CRPC 中具有作为 Docetaxel 反应性生物标志物的预测价值。此外, Gas5 还能调控 miR-320a/RAB21 轴,促进细胞对 X 射线的敏感性^[38]。WANG 等^[39]通过生信分析与体外验证,发现 LncRNA DANCER 在 Paclitaxel 耐药的 PCa 中显著上调,miR-33b-5p 的表达下调,LDHA 上调。沉默 DANCER 或过表达 miR-33b-5p 可有效增强 PCa 细胞对 Paclitaxel 的敏感度,提示 DANCER 通过介导 miR-33b-5p/LDHA 轴促进 PCa 耐药。MA 等^[40]报道 DANCER 在 Docetaxel 耐药的 PCa 细胞中也显著上调,靶向敲除 DANCER 通过作为 miR-34a-5p 的 ceRNA 来抑制 JAG1 的表达,从而增强耐 PCa 细胞对 Docetaxel 的敏感性,表明靶向下调 DANCER 和上调 miR-34a-5p 有望成为逆转 PCa 化疗耐药的靶点。

6 总结与展望

PCa 作为恶性肿瘤严重威胁着男性的生命健康,而治疗抵抗是前列腺癌患者出现较高发病率和死亡率的一个重要因素。导致前列腺癌患者发生治疗抵抗是多因素作用的结果,而 LncRNA 作为近些年来新挖掘的基因,在前列腺癌细胞或组织中通过 ceRNA 机制、组蛋白修饰、干扰周围基因的表达, DNA 甲基化等过程参与前列腺癌内分泌治疗耐药、化疗耐药、免疫耐受、放疗抵抗和多重抵抗已被不断发现,为 PCa 的治疗提供了新的视角,有望成为 PCa 治疗抵抗的新靶点。然而,由于 LncRNA 作用机制复杂多样,调控 PCa 治疗抵抗的确切分子机制的研究仍处于初级阶段, LncRNAs 能否作为 PCa 治疗抵抗的靶标仍然面临着巨大挑战。尽管如此,随着 LncRNAs 在 PCa 治疗抵抗中的深入研究和研究方法的完善, LncRNA 在 PCa 治疗抵抗中的作用也逐渐被阐明,未来临床研究中还需要更多的探索和实践,开发对于治疗 PCa 患者有价值的靶标。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] WEI Yu, WU Junlong, GU Weijie, et al. Germline DNA repair gene mutation landscape in Chinese prostate cancer patients[J]. European Urology, 2019, 76(3): 280-283.
- [3] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNCation: lncRNA localization and function[J]. Journal of Cell Biology, 2021, 220(2): e202009045.
- [4] 刘霄,黄晓燕,王建华.长链非编码 RNA SNHG9 在不同肿瘤中的最新研究进展[J].现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 176-180.
- [5] LIU Xiao, HUANG Xiaoyan, WANG Jianhua. Research progress of long non-coding RNA SNHG9 in different tumors[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(4): 176-180.
- [6] HUANG Jian, LIN Biyun, LI Benyi. Anti-androgen receptor therapies in prostate cancer: a brief update and perspective[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 865350.
- [7] ZHANG Boya, ZHANG Mingpeng, SHEN Chunyi, et al. LncRNA PCBP1-AS1-mediated AR/AR-V7 ubiquitination enhances prostate cancer enzalutamide resistance[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(10): 856.
- [8] ZHANG Boya, ZHANG Mingpeng, YANG Yanjie, et al. Targeting KDM4A-AS1 represses AR/AR-Vs ubiquitination and enhances enzalutamide response in CRPC[J]. Oncogene, 2022, 41(3): 387-399.
- [9] GHILDIYAL R, SAWANT M, RENGANATHAN A, et al. Loss of long noncoding RNA NXTAR in prostate cancer augments androgen receptor expression and enzalutamide resistance[J]. Cancer Research, 2022, 82(1): 155-168.
- [10] ZHANG Meng, SUN Yin, HUANG Chiping, et al. Targeting the lnc-OPHN1-5/androgen receptor/hnRNPA1 complex increases Enzalutamide sensitivity to better suppress prostate cancer progression[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(10): 855.
- [11] CHEN Xu, XIE Ruihui, GU Peng, et al. Long noncoding RNA LBCS inhibits self-renewal and chemoresistance of bladder cancer stem cells through epigenetic silencing of SOX2[J]. Clinical Cancer Research, 2019, 25(4): 1389-1403.
- [12] GU Peng, CHEN Xu, XIE Ruihui, et al. A novel AR translational regulator lncRNA LBCS inhibits castration resistance of prostate cancer[J]. Molecular Cancer, 2019, 18(1): 109.
- [13] BARATA P C, SARTOR A O. Metastatic castration-sensitive prostate cancer: Abiraterone, Docetaxel, or Horizontal ellipsis [J]. Cancer, 2019, 125(11): 1777-1788.
- [14] JIA A Y, SPRATT D E. Bicalutamide monotherapy with radiation therapy for localized prostate cancer: a non-evidence-based alternative[J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2022, 113(2): 316-319.
- [15] 管考鹏. 去势抵抗性前列腺癌药物治疗现状与进展[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(8): 384-387.
- [16] GUAN Kaopeng. Current status and research progress in drug therapy for castration-resistant prostate cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2020, 47(8): 384-387.
- [17] XING Zengshu, LI Sailian, XING Jiansheng, et al. Silencing of LINC01963 enhances the chemosensitivity of prostate cancer cells to docetaxel by targeting the miR-216b-5p/TrkB axis[J]. Laboratory Investigation, 2022, 102(6): 602-612.
- [18] WANG Chen, DING Tao, YANG Deping, et al. The lncRNA OGFRP1/miR-149-5p/IL-6 axis regulates

- prostate cancer chemoresistance[J]. *Pathology Research and Practice*, 2021, 224: 153535.
- [17] HASAN M F, GANAPATHY K, SUN Jiao, et al. LncRNA PAINT is associated with aggressive prostate cancer and dysregulation of cancer hallmark genes[J]. *International Journal of Cancer*, 2021, 149(4): 944-958.
- [18] XIE Jianjun, CHEN Xiumei, WANG Weiwan, et al. Long non-coding RNA PCDRlnc1 confers docetaxel resistance in prostate cancer by promoting autophagy[J]. *Journal of Cancer*, 2022, 13(7): 2138-2149.
- [19] WANG Ning, JIANG Yaodong, LÜ Shidong, et al. HOTAIR expands the population of prostatic cancer stem-like cells and causes Docetaxel resistance via activating STAT3 signaling[J]. *Aging*, 2020, 12(13): 12771-12782.
- [20] ZHANG Caixiang, WANG Wenying, LIN Jun, et al. lncRNA CCAT1 promotes bladder cancer cell proliferation, migration and invasion[J]. *Int Braz J Urol*, 2019, 45(3): 549-559.
- [21] LIU Zheng, CHEN Qianjun, HANN S S. The functions and oncogenic roles of CCAT1 in human cancer[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 115: 108943.
- [22] LI Xiaohui, HAN Xingtao, WEI Pengtao, et al. Knockdown of lncRNA CCAT1 enhances sensitivity of Paclitaxel in prostate cancer via regulating miR-24-3p and FSCN1[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2020, 21(5): 452-462.
- [23] GAO Weiyan, LIN Shuangquan, CHENG Cheng, et al. Long non-coding RNA CASC2 regulates Sprouty2 via functioning as a competing endogenous RNA for miR-183 to modulate the sensitivity of prostate cancer cells to docetaxel[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2019, 665: 69-78.
- [24] FAN Yanghua, YAN Tengfeng, CHAI Yi, et al. Long noncoding RNA HOTTIP as an independent prognostic marker in cancer[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2018, 482: 224-230.
- [25] GAO Kun, CHEN Shuhua, YANG Xiangyu. HOTTIP enhances Gemcitabine and Cisplatin resistance through sponging miR-637 in cholangiocarcinoma[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 664916.
- [26] JIANG Huichuan, XIONG Wei, CHEN Lingxiao, et al. Knockdown of the long noncoding RNA HOTTIP inhibits cell proliferation and enhances cell sensitivity to cisplatin by suppressing the Wnt/ β -catenin pathway in prostate cancer[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(6): 8965-8974.
- [27] PAROLIA A, VENALAINEN E, XUE Hui, et al. The long noncoding RNA HORAS5 mediates castration-resistant prostate cancer survival by activating the androgen receptor transcriptional program[J]. *Molecular Oncology*, 2019, 13(5): 1121-1136.
- [28] PUCCI P, VENALAINEN E, ALBORELLI I, et al. LncRNA HORAS5 promotes taxane resistance in castration-resistant prostate cancer via a BCL2A1-dependent mechanism[J]. *Epigenomics*, 2020, 12(13): 1123-1138.
- [29] SURDACKI G, SZUDY-SZCZYREK A, GORĄCY A, et al. The role of immune checkpoint inhibitors in prostate cancer[J]. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine : AAEM*, 2019, 26(1): 120-124.
- [30] CHEN Qihua, LI Bo, LIU Deguo, et al. LncRNA KCNQ1OT1 sponges miR-15a to promote immune evasion and malignant progression of prostate cancer via up-regulating PD-L1[J]. *Cancer Cell International*, 2020, 20: 394.
- [31] ZHANG Wei, SHI Xiaolei, CHEN Rui, et al. Novel long non-coding RNA lncAMPC promotes metastasis and immunosuppression in prostate cancer by stimulating LIF/LIFR expression[J]. *Molecular Therapy*, 2020, 28(11): 2473-2487.
- [32] YAO Bing, LIU Bingqian, SHI Lei, et al. PAFR selectively mediates radioresistance and irradiation-induced autophagy suppression in prostate cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(8): 13846-13854.
- [33] CHEN Changxuan, WANG Kaizhen, WANG Qian, et al. LncRNA HULC mediates radioresistance via autophagy in prostate cancer cells[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2018, 51(6): e7080.
- [34] HU Minhua, YANG Jincheng. Down-regulation of lncRNA UCA1 enhances radiosensitivity in prostate cancer by suppressing EIF4G1 expression via sponging miR-331-3p [J]. *Cancer Cell International*, 2020, 20: 449.
- [35] FRIEDRICH M, WIEDEMANN K, REICHE K, et al. The role of lncRNAs TAPIR-1 and -2 as diagnostic markers and potential therapeutic targets in prostate cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(5): 1122.
- [36] LU Tingting, TAO Xia, LI Hualei, et al. LncRNA GAS5 enhances tumor stem cell-like mediated sensitivity of paclitaxel and inhibits epithelial-to-mesenchymal transition by targeting the miR-18a-5p/STK4 pathway in prostate cancer[J]. *Asian Journal of Andrology*, 2022, 24(6): 643-652.
- [37] SHAN Yuting, HUANG Yingbo, LEE A M, et al. A long noncoding RNA, GAS5 can be a biomarker for docetaxel response in castration resistant prostate cancer [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 675215.
- [38] MA Xiulong, WANG Zhongwei, REN Hongtao, et al. Long non-coding RNA GAS5 suppresses tumor progression and enhances the radiosensitivity of prostate cancer through the miR-320a/RAB21 axis[J]. *Cancer Management and Research*, 2020, 12: 8833-8845.
- [39] WANG Yuyong, CHEN Chao. LncRNA-DANCR promotes taxol resistance of prostate cancer cells through modulating the miR-33b-5p-LDHA axis[J]. *Disease Markers*, 2022, 2022: 9516774.
- [40] MA Yongliang, FAN Bo, REN Zongtao, et al. Long noncoding RNA DANCR contributes to docetaxel resistance in prostate cancer through targeting the miR-34a-5p/JAG1 pathway[J]. *Onco Targets and Therapy*, 2019, 12: 5485-5497.

收稿日期: 2022-11-07

修回日期: 2022-12-14