

人恶性肿瘤中 FOXCUT 表达及调控作用的研究进展

刘斯迪, 沙湘钧, 张思源, 姜兴明

哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科, 黑龙江哈尔滨 150001

[摘要] 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是非编码 RNA 家族的新晋成员, 具有信使 RNA 样结构, 经过剪接, 形成 polyA 尾巴和启动子结构。lncRNA 的长度为 200bp~100kb, 广泛存在于真核生物中, 起初被研究人员定性为基因组转录的“噪音”, 不具备可识别的生物学功能。但随着生物信息学的发展及基础研究的深入, 越来越多的证据表明 lncRNA 可通过充当 RNA 结合蛋白的“脚手架”和微 RNA 的“分子海绵”等机制实现对基因表达转录及转录后水平的调控, 进而影响肿瘤的发生发展。FOXCUT 作为一种新发现的 lncRNA, 已被报道在人恶性肿瘤中异常表达并参与调控多种恶性生物学行为。本文旨在总结 FOXCUT 在人恶性肿瘤中的研究进展, 并探讨其可能的机制, 以期为后续的肿瘤诊断和临床治疗提供帮助。

[关键词] 恶性肿瘤; 长链非编码 RNA; FOXCUT; 调控作用

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[DOI] 10.3969/j.issn.1673-9701.2024.19.023

过去十年中, 相关研究已构建长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 在人恶性肿瘤中的表达图谱^[1]。研究证实 lncRNA 通过多种机制在人恶性肿瘤的发生发展中发挥调控作用, lncRNA 在肿瘤的诊断、治疗和预后评估等方面有广阔的应用前景, 其相关肿瘤靶向治疗策略已成为肿瘤研究领域的热点之一^[2-3]。

1 FOXC1 与 FOXCUT

叉头框 C1 (forkhead box C1, FOXC1) 是叉头框转录因子家族中的重要一员, 定位于人染色体 6p25.3, 可调控多种细胞内生物学过程, 如细胞分化、基因转录和信号传导等^[4]。研究发现 FOXC1 基因启动子上游存在一个 lncRNA TCONS_0001636, 研究人员将其命名为 FOXC1 启动子上游转录本 (FOXC1 promoter upstream transcript, FOXCUT)。FOXC1 无法独自发挥功能, 需与 FOXCUT 相互作用才能激活转录, 从而影响人恶性肿瘤的进程。研究表明 FOXC1 及 FOXCUT 不仅参与黑色素瘤和脑膜瘤等疾病的病理过程, 还在多种人恶性肿瘤中异常表达, 并通过调控肿瘤微环境及细胞周期影响肿瘤的发生发展^[5-6]。

2 FOXCUT 与恶性肿瘤

2.1 FOXCUT 与子宫内膜癌

治疗子宫内膜癌的主流方案 (手术、放疗、化疗) 存在明显的不良反应, 且对晚期子宫内膜癌患

者的治疗效果有限。针对肿瘤细胞特定分子靶点或生物学过程的靶向治疗已成为备受关注的治疗策略^[7]。研究表明, FOXCUT 在子宫内膜癌的组织 and 细胞内异常高表达, 且其表达水平越高, 患者的术后生存时间越短; 细胞活力实验数据表明, 肿瘤细胞的增殖、侵袭及迁移能力随着 FOXCUT 表达水平的降低而减弱; FOXCUT 表达水平下调, 处于 S 期细胞的占比显著下降, 细胞被阻滞于 G₀/G₁ 期, 发生凋亡的细胞占比明显升高; FOXCUT 过表达与上皮表型相关标志物上皮钙黏素和密封蛋白-1 的表达减少相关, 但神经钙黏素和波形蛋白的表达却显著增加^[8-12]。综上所述, 子宫内膜癌中 FOXCUT 的异常高表达可促进肿瘤增殖、侵袭转移及上皮间质转化, 且其表达水平与患者的预后密切相关, 有望成为子宫内膜癌的生物标志物和治疗干预靶点^[13]。

2.2 FOXCUT 与消化系统肿瘤

2.2.1 FOXCUT 与胃腺癌 胃腺癌患者肿瘤组织中 FOXCUT 的表达水平明显升高, 高表达 FOXCUT 患者的预后相对更差。Zhao 等^[14]通过分析 FOXCUT 的表达与胃腺癌患者临床病理学资料的关系, 发现 FOXCUT 表达水平与肿瘤直径 (≥5cm)、淋巴结转移、TNM 分期、癌肿分化程度密切相关; 另外, 通过转染干扰小 RNA 阻遏 FOXCUT 表达可显著抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭, 并促进肿瘤细胞凋亡。上述研究结果提示 FOXCUT 过表达可促进胃腺癌的发生发展, 且检测其表达水平可用于评估患者

基金项目: 黑龙江省博士后科研启动金资助项目 (LBH-Q21023)

通信作者: 姜兴明, 电子信箱: xmjiang@hrbmu.edu.cn

术后的生存情况。

2.2.2 FOXCUT 与食管鳞状细胞癌 研究表明 FOXC1 作为转录因子,可通过与靶基因的启动子结合或与其他转录因子相互作用激活目标基因的转录^[15]。FOXCUT 可与 FOXC1 进行功能接触,并以“lncRNA-信使 RNA (messenger RNA, mRNA)”的形式存在。FOXC1 和 FOXCUT 在食管鳞状细胞癌中表达上调,食管鳞状细胞癌组织样本和肿瘤细胞内二者的表达水平明显升高并呈正相关,且与肿瘤远处转移及分化程度密切相关;此外,FOXC1 和 FOXCUT 高表达患者的 5 年生存率明显低于低表达患者。体外实验结果显示,当 FOXCUT 的表达被干扰小 RNA 外源性抑制后,FOXC1 的表达水平同样降低,促进细胞凋亡进程,抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等恶性生物学行为;FOXCUT 通过调控 FOXC1 的表达促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[16]。

2.2.3 FOXCUT 与结直肠癌 刘永等^[17]应用实时荧光定量聚合酶链反应检测 48 例结直肠癌患者的临床样本,结果显示在结直肠癌肿瘤组织和细胞中的 FOXCUT 和 FOXC1 表达水平显著上调,二者的相对表达量呈正相关,且下调 FOXCUT 可抑制 FOXC1 表达。体内肿瘤生长实验证实 FOXCUT 表达水平与肿瘤大小密切相关^[18]。外源性沉默肿瘤细胞中 FOXCUT 和 FOXC1,细胞的增殖活性和侵袭能力显著降低,而过表达 FOXC1 可逆转上述现象^[19]。多项研究报告,FOXCUT 和 FOXC1 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路调控肿瘤细胞的增殖和迁移;结直肠癌中异常高表达的 FOXCUT 可激活 PI3K/Akt 信号通路并上调信号通路相关蛋白的表达,PI3K/Akt 信号通路的激活可部分逆转 FOXCUT 沉默导致的肿瘤发育抑制。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) -1 是与结直肠癌进展相关的重要指标,实验表明下调 FOXCUT 表达后,MMP-1 的表达水平亦显著下调。上述研究表明 FOXCUT 和 FOXC1 在结直肠癌中高表达,且 FOXCUT 通过正向调控 FOXC1 表达,激活 PI3K/Akt 信号通路,从而促进肿瘤细胞的增殖和侵袭^[20]。

2.2.4 FOXCUT 与肝癌 研究表明 FOXCUT 是 FOXC1 的上游启动子,通过与 FOXC1 共同作用影响肝癌进展。FOXCUT 和 FOXC1 在肝癌肿瘤组织和细胞中的表达水平显著高于癌旁组织和正常细胞^[21];二者的表达水平呈正相关,且与淋巴结转移、肝硬化病史、肿瘤临床分期及分化程度密切相关,但与性别、年龄、肿瘤大小无显著相关性;生存分析结果指出,FOXCUT 与 FOXC1 高表

达患者 3 年生存率更低且预后更差。Ali 等^[22]研究证实 FOXCUT 可作为在丙型肝炎病毒基础上新开发的用于诊断肝细胞癌的血清生物标志物。

2.3 FOXCUT 与头颈部肿瘤

2.3.1 FOXCUT 与口腔鳞状细胞癌 与癌旁正常组织相比,口腔鳞状细胞癌肿瘤组织中的 FOXCUT 和 FOXC1 高表达,且二者相对表达量呈正相关^[23];口腔鳞状细胞癌肿瘤细胞内 FOXCUT 和 FOXC1 同样异常上调,且 FOXC1 表达受 FOXCUT 调控^[24]。外源性沉默口腔鳞状细胞癌肿瘤细胞内 FOXCUT 和 FOXC1 表达后,细胞的增殖及迁移受到明显抑制。研究表明 MMP 及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)-A 的表达与 FOXC1 表达相关。研究发现沉默 FOXC1 和 FOXCUT 后,MMP-2、MMP-7、MMP-9 和 VEGF-A 表达水平均降低,表明二者在口腔鳞状细胞癌细胞侵袭、迁移和肿瘤血管生成中发挥作用。综上,FOXC1 和 FOXCUT 都是口腔鳞状细胞癌中新的过表达功能分子,可作为临床潜在的诊断标志物和治疗靶点^[25]。

2.3.2 FOXCUT 与鼻咽癌 尽管放疗和化疗已广泛应用以提高鼻咽癌患者的生存率,但鼻咽癌患者的预后仍不理想。基于这一背景,有研究团队对 42 例鼻咽癌患者的临床数据进行统计分析,发现 FOXC1 和 FOXCUT 在鼻咽癌肿瘤组织中异常高表达,且二者的表达水平与鼻咽癌的转移密切相关,但与患者的年龄和性别无关;该研究团队进一步对肿瘤细胞的增殖和迁移能力进行评估,结果表明敲低 FOXCUT 和 FOXC1 可明显减弱肿瘤细胞的增殖和迁移能力;下调 FOXCUT 表达水平可降低 FOXC1 表达水平,敲低 FOXC1 对 FOXCUT 的表达水平却无类似影响。研究发现 β -连环蛋白、MMP 及 VEGF-A 是重要的鼻咽癌相关标志物;MMP 参与 FOXCUT-FOXC1 介导的鼻咽癌细胞增殖和迁移,且 FOXCUT 通过调节 FOXC1 的表达水平在鼻咽癌上皮间质转化进展和肿瘤血管生成中发挥作用^[26]。高莉莉等^[27]研究证实干扰 FOXCUT 表达可抑制鼻咽癌细胞增殖、减少上皮间质转化、增强氧化应激、降低膜电位并诱导 CNE1 细胞线粒体功能损伤,促进细胞凋亡。

2.4 FOXCUT 与其他系统肿瘤

2.4.1 FOXCUT 与乳腺癌 研究表明 FOXCUT 以 lncRNA-mRNA 序列对 (FOXCUT-FOXC1) 在乳腺癌细胞中发挥重要作用。与癌旁正常组织相比,FOXC1 和 FOXCUT 在乳腺癌肿瘤组织中表达更高,二者的表达水平呈正相关,且 FOXC1 表达受 FOXCUT 调控。外源性下调肿瘤细胞中 FOXC1 和 FOXCUT 的表达后,肿瘤细胞的增殖能力减弱,肿

瘤细胞的迁移和侵袭过程也受到明显抑制^[28]。FOXCUT 可激活 Janus 激酶 1/信号转导及转录活化因子 3 信号通路,上调 B 细胞淋巴瘤 2 及 MMP-9 的表达,从而促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移,加速疾病进程^[29]。相关研究证实,FOXCUT 还参与基底样乳腺癌和三阴性乳腺癌疾病进展,可独立预测三阴性乳腺癌患者的总生存期^[30-32]。综上,乳腺癌中高表达的 FOXCUT 通过激活 Janus 激酶 1/信号转导及转录活化因子 3 信号通路进而增强乳腺癌的恶性生物学行为,其表达水平与患者预后密切相关。

2.4.2 FOXCUT 与前列腺癌 前列腺癌是全球男性最常见的恶性肿瘤之一,也是肿瘤死亡的第 5 大原因,识别准确的预测性生物标志物对进一步了解前列腺癌的生物学机制、制定新的治疗策略具有重要临床价值^[33]。对 36 例前列腺癌患者肿瘤组织和 30 名健康人正常组织的定量检测结果显示,前列腺癌 II 期肿瘤组织内 FOXCUT 的表达水平显著高于正常组织;而晚期前列腺癌 FOXCUT 的表达水平却明显下降。研究人员进一步分析发现,FOXCUT 的表达与术前前列腺特异性抗原水平无显著相关性,但与肿瘤体积呈负相关。综上,FOXCUT 的表达与前列腺癌各阶段进展均有很强相关性,尤其在前列腺癌早期显著过表达,可考虑将 FOXCUT 作为前列腺癌的早期生物标志物。但 FOXCUT 靶向基因对前列腺癌的细胞功能和其可能导致的临床结果仍不清楚,为进一步阐明 FOXCUT 的确切作用并开发新一代的前列腺癌检测手段及明确治疗的临床策略,需进一步开展队列研究和体内研究。

2.4.3 FOXCUT 与脉络膜黑色素瘤 脉络膜黑色素瘤是一种原发性眼内恶性肿瘤,其预后与肿瘤大小等多种因素有关。MMP 在脉络膜黑色素瘤各个阶段的转化和进展中发挥重要作用,特别是在肿瘤细胞的迁移、侵袭、转移和血管生成过程中。研究发现 FOXCUT 是 MMP-2/MMP-9 常见的上游调控因子,且 MMP-2/MMP-9 过表达与脉络膜黑色素瘤的血管生成和转移有关;追踪脉络膜黑色素瘤中 MMP-2/MMP-9 上调的机制可提供新的治疗靶点^[8]。外源性上调 FOXCUT 表达后脉络膜黑色素瘤肿瘤细胞内 MMP-2 及 MMP-9 的 mRNA 和蛋白水平显著降低,并有效抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡,同时肿瘤细胞的迁移和侵袭能力也受到明显抑制。此外,Wang 等^[34]通过实验发现,miR-296-3p 和 FOXCUT 在脉络膜黑色素瘤中的表达存在相关性,二者的表达水平和生物学功能也支持这种正相关关系。综上,研究结果表明 MMP-2 和 MMP-9 同时被 miR-296-3p 及 FOXCUT 这两种 lncRNA 靶向,后两者通过抑制

脉络膜黑色素瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和诱导细胞凋亡等途径发挥抑瘤作用。

3 小结与展望

越来越多的证据表明,lncRNA 具备多样的生物学功能,绝非转录组中的“暗物质”。FOXCUT 是 lncRNA 家族成员之一,已被证实可在肿瘤的发生发展中扮演关键角色,通过分子海绵和信号通路激活等多种机制促进肿瘤的增殖、转移和微环境形成;同时 FOXCUT 异常表达与患者的预后密切相关。值得注意的是,FOXCUT 的调控机制研究不仅为基因组学研究提供新的突破点,还为肿瘤的诊断和靶向治疗开辟新的途径。总的来说,随着对 lncRNA 生物学功能研究的愈发深入,未来的肿瘤治疗会更加个体化、精准化。通过深入挖掘 FOXCUT 的调控机制,或许能见证基于 FOXCUT 的靶向治疗实现从基础研究到临床应用的转化。这一领域的不断发展也将为改善肿瘤患者的治疗效果和生活质量带来新的可能性。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] LIU S J, DANG H X, LIM D A, et al. Long noncoding RNAs in cancer metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(7): 446-460.
- [2] 高欣, 仇公才, 于少博, 等. ABHD11-AS1 在肿瘤中表达及调控作用研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2022, 28(6): 504-509.
- [3] YANG M, LU H, LIU J, et al. lncRNAfunc: A knowledgebase of lncRNA function in human cancer[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1): D1295-D1306.
- [4] SEO S, SINGH H P, LACAL P M, et al. Forkhead box transcription factor FOXC1 preserves corneal transparency by regulating vascular growth[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(6): 2015-2020.
- [5] WEDEMEYER M A, MUSKENS I, STRICKLAND B A, et al. Epigenetic dysregulation in meningiomas[J]. *Neurooncol Adv*, 2022, 4(1): vdc084.
- [6] HU Y, GUO G, LI J, et al. Screening key lncRNAs with diagnostic and prognostic value for head and neck squamous cell carcinoma based on machine learning and mRNA-lncRNA co-expression network analysis[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(2): 195-206.
- [7] 刘浪, 王海存, 高欣, 等. CircRNA 锌指 RNA 结合蛋白在恶性肿瘤中作用研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(10): 1585-1590.
- [8] THIERY J P, ACLOQUE H, HUANG R Y, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5): 871-890.

- [9] BØRRETZEN A, GRAVDAL K, HAUKAAS S A, et al. FOXC2 expression and epithelial-mesenchymal phenotypes are associated with castration resistance, metastasis and survival in prostate cancer[J]. *J Pathol Clin Res*, 2019, 5(4): 272–286.
- [10] YEUNG K T, YANG J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(1): 28–39.
- [11] 王敏娇, 司家文, 沈洪洲, 等. FOXC2 基因对 MC3T3-E1 细胞成骨能力影响的实验研究[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2021, 17(4): 290–296, 334.
- [12] BARRIÈRE G, RIOUALLON A, RENAUDIE J, et al. Mesenchymal and stemness circulating tumor cells in early breast cancer diagnosis[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 114.
- [13] YANG X, ZHAO X, CHENG L, et al. LncRNA FOXCUT stimulates the progression of endometrial cancer[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2021, 31(5): 59–66.
- [14] ZHAO D L, SHEN G. Verification of expressions of lncRNA FOXCUT in gastric adenocarcinoma patients and its effects on cell biological function based on TCGA database[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(14): 6139–6147.
- [15] 梁文辉, 李娜, 李永真, 等. 乳腺癌组织中 FOXC1 与 FOXCUT 的表达及意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(6): 722–724.
- [16] PAN F, YAO J, CHEN Y, et al. A novel long non-coding RNA FOXCUT and mRNA FOXC1 pair promote progression and predict poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 2838–2849.
- [17] 刘永, 徐建忠, 蒋敏, 等. LncRNA FOXCUT 和 FOXC1 在结直肠癌中的表达及其相关性[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(1): 67–70.
- [18] 王琳, 吴慧丽, 肖兴国, 等. FOXC1 和 lncRNA FOXCUT 在结直肠癌患者中的表达及其对病情进展的影响[J]. *中国实用医刊*, 2020, 47(1): 4–7.
- [19] 王康康, 吴慧丽, 罗金键, 等. LncRNA FOXCUT 调控 FOXC1 基因对结直肠癌 HCT116 细胞增殖、迁移的作用研究[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(7): 762–767.
- [20] ZHANG X, YI S, XING G, et al. FOXCUT promotes the proliferation and invasion by activating FOXC1/PI3K/Akt pathway in colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 6269–6278.
- [21] 赵芳宗, 王培, 李丹丹, 等. FOXC1 和 FOXCUT 在肝细胞癌组织中的表达及与预后的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(15): 2653–2657.
- [22] ALI M A, SHAKER O G, EZZAT E M, et al. Serum lncRNAs, NBAT-1, and FOXCUT signature in hepatocellular carcinoma developed on top of chronic hepatitis C[J]. *Mol Carcinog*, 2023, 62(3): 319–331.
- [23] 黄佳欣, 邵婷如, 陈跃川, 等. 长链非编码 RNA 在口腔鳞状细胞癌中的研究进展[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2018, 10(2): 120–124.
- [24] 孔祥盼, 韩正学, 李华, 等. LncRNA FOXCUT 在口腔鳞状细胞癌中的表达及功能研究[J]. *北京口腔医学*, 2016, 24(5): 246–249.
- [25] KONG X P, YAO J, LUO W, et al. The expression and functional role of a FOXC1 related mRNA-lncRNA pair in oral squamous cell carcinoma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 394(1-2): 177–186.
- [26] XU Y Z, CHEN F F, ZHANG Y, et al. The long noncoding RNA FOXCUT promotes proliferation and migration by targeting FOXC1 in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317706054.
- [27] 高莉莉, 张雄, 窦思雨, 等. 干扰长链编码 RNA FOXCUT 能抑制鼻咽癌细胞上皮间质转化及诱导线粒体损伤[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(9): 1334–1341.
- [28] 梁文辉, 李娜, 李永真, 等. LncRNA FOXCUT-mRNA FOXC1 基因对对乳腺癌增殖能力的影响[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(5): 585–588.
- [29] 张硕, 沈泳, 马飞霞, 等. 长链非编码 RNA 叉头框蛋白 C1 基因启动子上游转录体通过 Janus 激酶信号对乳腺癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(4): 637–640.
- [30] LIU J, SHEN L, YAO J, et al. Forkhead box C1 promoter upstream transcript, a novel long non-coding RNA, regulates proliferation and migration in basal-like breast cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 3155–3159.
- [31] FAN C N, MA L, LIU N. Comprehensive analysis of novel three-long noncoding RNA signatures as a diagnostic and prognostic biomarkers of human triple-negative breast cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3185–3196.
- [32] KAMALIYAN Z, MIRFAKHRAIE R, AZIZI-TABESH G, et al. The role of FOXC1/FOXCUT/DANCR axis in triple negative breast cancer: A bioinformatics and experimental approach[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(4): 2821–2829.
- [33] KAVOUSI S, SHANDIZ S A S, ASGHARI MOGHADDAM N. Evaluation of FOXCUT, CCAT2, and HULC lncRNA expression levels and apoptosis induction by sodium butyrate in PC-3 and LNCAP prostate cancer cell lines[J]. *Int J Mol Cell Med*, 2021, 10(3): 189–199.
- [34] WANG X, HU Y, CUI J, et al. Coordinated targeting of MMP-2/MMP-9 by miR-296-3p/FOXCUT exerts tumor-suppressing effects in choroidal malignant melanoma[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 445(1-2): 25–33.

(收稿日期: 2023-09-08)

(修回日期: 2024-06-12)