

· 综述 ·

## TUG1 在骨肉瘤发病中的作用的研究进展<sup>△</sup>

移 穷, 刘众成, 路 凡, 夏亚一\*

(兰州大学第二医院骨科, 甘肃兰州 730030)

**摘要:** 牛磺酸上调基因 1 (taurine upregulated 1, TUG1) 是一种长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 其通过复杂的分子机制参与骨肉瘤的发生发展。TUG1 通过抑制多种 miRNA (miRNA) 和调节相关信号通路, 促进骨肉瘤细胞的增殖、侵袭和转移, 抑制骨肉瘤细胞的凋亡。此外, TUG1 的表达水平与骨肉瘤患者的预后相关, 是一种判断预后的潜在生物标志物。本文旨在总结近年来的相关研究, 对 TUG1 参与骨肉瘤细胞增殖、凋亡、侵袭和转移的相关分子机制以及 TUG1 在骨肉瘤中的临床意义的研究进展做一综述。

**关键词:** 骨肉瘤, 牛磺酸上调基因 1, 分子机制, 生物标志物

**中图分类号:** R738.1      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1005-8478 (2022) 09-0806-04

**Research progress on the role of TUG1 in pathogenesis of osteosarcoma //** Yi Qiong, Liu Zhong-cheng, Lu Fan, Xia Ya-yi. Department of Orthopaedics, The Second Hospital, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

**Abstract:** Taurine upregulated gene 1 (TUG1) is a long non-coding RNA (lncRNA), which involves in the occurrence and development of osteosarcoma by complex molecular mechanisms. It can promote the proliferation, invasion and metastasis, and inhibit the apoptosis of osteosarcoma cells by inhibiting some miRNAs (miRNAs) and regulating related signal pathways. In addition, the expression level of TUG1 is related to the prognosis of osteosarcoma, therefore, TUG1 is a potential biomarker for prognosis. In this paper, by summarizing related studies in recent years, we review the molecular mechanisms of proliferation, apoptosis, invasion and metastasis in osteosarcoma cell mediated by TUG1 and the clinical value of TUG1 in osteosarcoma.

**Key words:** osteosarcoma, taurine upregulated gene 1, molecular mechanisms, biomarker

骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 是青少年和儿童中最常见的原发性恶性骨肿瘤, 占骨恶性肿瘤的 20%<sup>[1]</sup>。在人群中, 骨肉瘤的总发病率为每年 0.2~3/10 万, 15~19 岁的人群中发病率为每年 0.8~11/10 万<sup>[2]</sup>。骨肉瘤有 2 个发病高峰, 分别为 24 岁以下和 60 岁以上。年轻患者以原发性骨肉瘤为主, 多位于长骨干骺端, 例如股骨的远端和胫骨的近端等。老年患者以继发性骨肉瘤多见, 多位于曾有放射史或者潜在骨异常相关疾病 (如佩吉特骨病) 的中轴骨<sup>[3]</sup>。另外, 骨肉瘤发生早期转移比较常见, 肺部是转移最多的部位, 约 20% 的患者在首次诊断时发现已合并肺转移<sup>[4]</sup>。目前, 新辅助化疗、手术切除和术后辅助化疗是骨肉瘤常用的治疗方法<sup>[5]</sup>。尽管对骨肉瘤的研究与治疗取得了许多进展, 但由于原发性骨肉瘤切除后

局部复发和远处转移, 患者的 5 年生存率并没有发生显著变化<sup>[6]</sup>。因此, 对骨肉瘤发生、发展的相关分子机制进行深入研究, 找寻骨肉瘤治疗的新的、更加有效的治疗靶点是一个亟待解决的问题。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度 >200 个核苷酸的非编码 RNA, 在转录和转录后水平上影响转录、RNA 加工和翻译过程<sup>[7]</sup>。在人类肿瘤中, 许多 lncRNA 被认为具有原癌基因或抑癌基因的作用<sup>[8]</sup>。近年来, 关于各种 lncRNA 影响肿瘤进展的内在机制, 已然成为了广泛关注的问题。

牛磺酸上调基因 1 (taurine upregulated 1, TUG1) 是一个位于人类染色体 22q12.2 上的长度为 7.1 kb 的 lncRNA, 其最早在经过牛磺酸处理的小鼠

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.09.08

**△基金项目:** 国家自然科学基金项目 (编号: 81874017、81960403、82060405); 甘肃省自然科学基金项目 (编号: 20JR5RA320); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目 (编号: CY2017-ZD02)

**作者简介:** 移穷, 硕士研究生, 研究方向: 关节外科、运动医学及骨肿瘤, (电话) 13239695082, (电子信箱) 252708393@qq.com

\* **通信作者:** 夏亚一, (电话) 13893123864, (电子信箱) xiayylzu@126.com

视网膜细胞中检测到上调, 沉默 TUG1 会抑制小鼠视网膜的发育<sup>[9]</sup>。后续研究证实, TUG1 也在某些肿瘤中表达上调, 发挥原癌基因的作用, 如乳腺癌、尿路上皮癌和食管鳞状细胞癌等。相反, TUG1 在非小细胞肺癌中表达下调, 被认为是抑癌基因<sup>[10]</sup>。这些证据表明, TUG1 的异常表达与多种肿瘤的发生关系密切。研究发现, TUG1 在骨肉瘤组织和细胞中表达上调, 参与骨肉瘤的发生发展<sup>[11]</sup>。本文通过归纳近年来与 TUG1 有关的骨肉瘤研究, 总结 TUG1 影响骨肉瘤细胞生物学行为和化疗耐药的内在分子机制, 探讨 TUG1 在骨肉瘤诊断和预后判断中的潜在临床价值, 以期对将来骨肉瘤的相关研究提供参考与帮助。

## 1 TUG1 与骨肉瘤细胞生物学行为的关系

lncRNA 影响疾病进展的机制十分复杂多样, 其中, 竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 理论已在世界范围内广泛接受。lncRNA 可以作为内源性 microRNA (miRNA) 的“分子海绵” (molecular sponge), 竞争性地与 miRNA 结合, 负性调控 miRNA, 进而影响 miRNA 的靶基因的表达<sup>[12]</sup>。作为一种 lncRNA, TUG1 主要通过 ceRNA 调控网络, 调节某些 miRNA 和相关信号通路, 从而影响骨肉瘤细胞的生物学行为。

### 1.1 TUG1 与骨肉瘤细胞增殖的关系

已经证实, 在骨肉瘤细胞中, miR-212 过表达通过调控其下游靶基因抑制细胞增殖<sup>[13]</sup>。研究指出, TUG1 作为“分子海绵”直接结合 miRNA-212-3p, 下调骨肉瘤细胞中 miRNA-212-3p 的表达<sup>[8, 14]</sup>。叉头盒蛋白 A1 (forkhead box protein A1, FOXA1) 是 miRNA-212-3p 的靶基因, TUG1 通过调控 miRNA-212-3p/ FOXA1 轴, 促进骨肉瘤细胞增殖<sup>[14]</sup>。另外一项研究发现, 与性别决定相关的高迁移率基因群 4 (SRY-related high-mobility group box Y-box 4, SOX4) 是 miR-132-3p 的靶基因, TUG1 可作为 miR-132-3p 的 ceRNA, 抑制 miR-132-3p 的表达, 进而上调 SOX4, 增强骨肉瘤细胞的增殖能力<sup>[15]</sup>。

PFN2 (profilin 2) 是哺乳动物细胞中常见的蛋白原之一, 其对结直肠癌进展具有促进作用<sup>[16]</sup>。Zhao 等<sup>[17]</sup>发现, miR-140-5p 是 TUG1 调控 PFN2 的靶点, TUG1 过表达能够下调 miR-140-5p, 增加 PFN2 表达, 从而促进骨肉瘤细胞增殖。

### 1.2 TUG1 与骨肉瘤细胞凋亡的关系

2 级 POU 结构转录因子 1 (POU domain class 2

transcription factor, POU2F1) 是位于染色体 1q24 上的一种常见的转录因子, 能够通过调节组蛋白 H2B 和核内小 RNA (snRNAs) 等管家基因参与细胞分化和增殖, 也通过调节组织特异性靶基因表达参与免疫和炎症过程<sup>[18, 19]</sup>。Xie 等<sup>[6]</sup>研究表明, 沉默 POU2F1 后, 骨肉瘤细胞的增殖和集落形成受到抑制, 细胞周期被阻滞于 G0/G1 期, 细胞凋亡增加。进一步研究发现, POU2F1 是 miR-9-5p 的靶基因, TUG1 作为 ceRNA, 与 miR-9-5p 结合, 从而抑制 miR-9-5p 的表达, 上调 POU2F1 的表达, 抑制细胞凋亡<sup>[6]</sup>。

### 1.3 TUG1 与骨肉瘤侵袭的关系

Wang 等<sup>[20]</sup>研究发现, TUG1 参与骨肉瘤细胞的侵袭过程, 敲除 TUG1 后, 骨肉瘤细胞的侵袭能力显著下降。研究其内在分子机制表明, TUG1 通过下调 miR-153, 对骨肉瘤细胞的侵袭起到促进作用。Li 等<sup>[8]</sup>发现, TUG1 也能够通过抑制 miR-212-3p 表达, 上调肿瘤侵袭中的关键酶 MMP2 和 MMP9 的水平, 实现对骨肉瘤细胞侵袭的促进作用。

RUNX2 (runt-related transcription factor 2) 是 RUNX 转录因子家族的一员, 在骨骼发育过程中发挥重要作用。Sheng 等<sup>[21]</sup>研究发现, 在骨肉瘤细胞中, RUNX2 位于 TUG1 的下游, 过表达 TUG1 能够上调 RUNX2, 促进骨肉瘤细胞迁移和侵袭。

PIK3CA 是磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 的基因家族成员之一, 在骨肉瘤组织中高表达<sup>[22]</sup>。Li 等<sup>[23]</sup>研究发现, TUG1 通过 ceRNA 的作用下调 miR-219a-5p, 并导致 PIK3CA 的上调, 进而激活了 PI3K/Akt 信号通路, 从而对骨肉瘤细胞的迁移和侵袭起到促进作用。

ROCK1 (rho-associated coiled-coilcontaining protein kinase 1) 是一种与恶性肿瘤细胞迁移和侵袭相关的蛋白。研究证实, 在骨肉瘤细胞中, TUG1 作为 ceRNA 下调 miR-335-5p, 进而增加 ROCK1 的表达, 促进 ROCK1 介导的细胞的迁移和侵袭<sup>[4]</sup>。

### 1.4 TUG1 与骨肉瘤转移的关系

缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 是一种由肿瘤内缺氧微环境诱导的转录因子, 与肿瘤血管生成、转移和生长密切相关<sup>[24]</sup>。Yu 等<sup>[25]</sup>研究发现, TUG1 可以与 miR143-5p 结合, 并调节其靶基因 HIF-1 $\alpha$  的表达, 从而促进骨肉瘤的侵袭与血管形成。动物实验也证实, 将 TUG1 基因敲除的骨肉瘤细胞注入裸鼠体内, 发现肿瘤较对照组体积小, 腹膜和肺转移的肿瘤结节少, 进一步说明了 TUG1 对骨肉瘤转移的重要作用。

Zeste 增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 与多种癌细胞的转移有关<sup>[26]</sup>。Cao 等<sup>[27]</sup>研究发现, EZH2 是 miR-144-3p 的靶基因, TUG1 通过抑制 miR-144-3p, 正向调控 EZH2, 进而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路。TUG1 通过 miR-144-3P/EZH2/Wnt/ $\beta$ -catenin 轴调控骨肉瘤细胞的迁移和上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 参与骨肉瘤的转移。

## 2 TUG1 与骨肉瘤耐药

顺铂、阿霉素和甲氨蝶呤等是骨肉瘤患者化疗的常用药物, 然而, 这些药物的耐药十分常见, 造成患者的肿瘤复发<sup>[28]</sup>。因此, 研究骨肉瘤细胞化疗耐药的内在机制, 有助于发现克服药物耐药性的靶点, 提高患者的化疗效果。

与对照组相比, TUG1 在骨肉瘤顺铂耐药细胞系 (Saos-2/DDP, MG-63/DDP) 和阿霉素耐药细胞系 (Saos-2/Dox, MG-63/Dox) 中表达显著上调<sup>[1, 29]</sup>。敲除 TUG1 后, Saos-2/DDP 和 MG-63/DDP 细胞中 MET 和磷酸化 Akt 水平降低, MET/Akt 信号通路受到抑制, 细胞凋亡增加, 顺铂耐药性显著降低<sup>[29]</sup>。Hu 等<sup>[1]</sup>发现, 虎杖苷干预后, Saos-2/Dox 和 MG-63/Dox 细胞的 TUG1 表达下降, 磷酸化 Akt 水平也被下调, 细胞增殖受到抑制, 细胞凋亡则明显增加。这些研究表明, TUG1 在骨肉瘤细胞的化疗耐药发挥重要作用, 以 TUG1 作为治疗靶点, 有望在减少骨肉瘤化疗耐药方面取得新的突破。

## 3 TUG1 在骨肉瘤中临床意义

研究发现, TUG1 表达水平与骨肉瘤的肿瘤大小、远处转移、TNM 分期和 Enneking 外科分期显著相关。与 TUG1 低表达的骨肉瘤患者相比, 高表达患者的总体生存率低, 无进展生存期短, 显示出更差的预后<sup>[4, 21, 25, 27]</sup>。Ma 等<sup>[30]</sup>发现, 术后患者的血浆 TUG1 表达水平较术前明显降低, 而进展期或者复发患者血浆 TUG1 水平明显升高, 这表明 TUG1 表达水平的变化也与骨肉瘤患者的疾病状态有关。该研究还发现, TUG1 在区分骨肉瘤和健康个体方面也具有一定的诊断价值。因此, 未来 TUG1 可能成为一个有前景的生物学标志物, 在骨肉瘤诊断和预后判断方面发挥作用。

综上所述, TUG1 是一种新发现的 lncRNA, 通

常在骨肉瘤组织和细胞中高表达, 表现出癌基因的功能。TUG1 主要作为 ceRNA, 调控相关靶基因和信号通路, 影响骨肉瘤细胞的生物学行为, 促进肿瘤进展。此外, TUG1 还影响了骨肉瘤细胞对顺铂和阿霉素的耐药性, 下调 TUG1 也许是未来降低骨肉瘤耐药性的一种可能途径。在临床上, TUG1 表达水平与骨肉瘤患者的疾病状态和不良预后相关, 以它作为生物标志物进行骨肉瘤诊断和预后判断, 或许能对精准医疗的实施提供帮助。在治疗方面, 沉默 TUG1 已经在骨肉瘤动物模型上显示出有前景的治疗效果<sup>[25]</sup>。在未来, 以 TUG1 作为骨肉瘤的治疗靶点, 研发相关药物, 可能是改善骨肉瘤治疗效果的一种有效途径。然而, 目前对于 TUG1 与骨肉瘤发生、发展的分子机制尚未完全阐明, 其上下游基因调控网络仍需要进一步完善。另外, TUG1 在骨肉瘤自噬、表观遗传学等方面研究尚未见报道, 将来在这些领域进一步深入研究, 能够更加明确 TUG1 参与骨肉瘤发生、发展的内在机制, 扩展骨肉瘤的治疗思路, 造福众多的骨肉瘤患者。

## 参考文献

- [1] Hu T, Fei Z, Su H, et al. Polydatin inhibits proliferation and promotes apoptosis of doxorubicin-resistant osteosarcoma through LncRNA TUG1 mediated suppression of Akt signaling [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 371 (1): 55-62.
- [2] Bielack S, Carrle D, Casali PG. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20 (Suppl 4): 137-139.
- [3] Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [J]. *Cancer*, 2009, 115 (7): 1531-1543.
- [4] Wang Y, Yang T, Zhang Z, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes migration and invasion by acting as a ceRNA of miR-335-5p in osteosarcoma cells [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108 (5): 859-867.
- [5] 耿磊, 陈继营, 许猛, 等. 骨肉瘤的治疗进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23 (21): 1975-1978.
- [6] Xie CH, Cao YM, Huang Y, et al. Long non-coding RNA TUG1 contributes to tumorigenesis of human osteosarcoma by sponging miR-9-5p and regulating POU2F1 expression [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (11): 15031-15041.
- [7] Zhang H, Wang Y, Liu X, et al. Progress of long noncoding RNAs in anti-tumor resistance [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216 (11): 153215.
- [8] Li H, Tian G, Tian F, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes osteosarcoma cell proliferation and invasion through inhibition of microRNA-212-3p expression [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16 (2):

779-787.

- [9] Young TL, Matsuda T, Cepko CL. The noncoding RNA taurine up-regulated gene 1 is required for differentiation of the murine retina [J]. *Curr Biol*, 2005, 15 (6) : 501-512.
- [10] Li Z, Shen J, Chan MT, et al. TUG1: a pivotal oncogenic long non-coding RNA of human cancers [J]. *Cell Prolif*, 2016, 49 (4) : 471-475.
- [11] 邵林, 李同相, 肖睿, 等. 沉默 LncRNA TUG1 对骨肉瘤细胞放射敏感性影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (14) : 1313-1318.
- [12] 路凡, 何良志, 滕飞, 等. MALAT1 参与骨肉瘤发生发展机制的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27 (17) : 1574-1578.
- [13] Liu J, Chen B, Yue B, et al. MicroRNA-212 suppresses the proliferation and migration of osteosarcoma cells by targeting forkhead box protein A1 [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12 (6) : 4135-4141.
- [14] Xie C, Chen B, Wu B, et al. LncRNA TUG1 promotes cell proliferation and suppresses apoptosis in osteosarcoma by regulating miR-212-3p/FOXA1 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97 : 1645-1653.
- [15] Li G, Liu K, Du X. Long non-coding RNA TUG1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of osteosarcoma cells by sponging miR-132-3p and upregulating SOX4 expression [J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59 (2) : 226-235.
- [16] Kim MJ, Lee YS, Han GY, et al. Profilin 2 promotes migration, invasion, and stemness of HT29 human colorectal cancer stem cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2015, 79 (9) : 1438-1446.
- [17] Zhao ZY, Zhao YC, Liu W. Long non-coding RNA TUG1 regulates the progression and metastasis of osteosarcoma cells via miR-140-5p/PFN2 axis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (22) : 9781-9792.
- [18] Sive HL, Roeder RG. Interaction of a common factor with conserved promoter and enhancer sequences in histone H2B, immunoglobulin, and U2 small nuclear RNA (snRNA) genes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83 (17) : 6382-6386.
- [19] Tantin D, Schild-Poulter C, Wang V, et al. The octamer binding transcription factor Oct-1 is a stress sensor [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (23) : 10750-10758.
- [20] Wang H, Yu Y, Fan S, et al. Knockdown of long noncoding RNA TUG1 inhibits the proliferation and cellular invasion of osteosarcoma cells by sponging miR-153 [J]. *Oncol Res*, 2018, 26 (5) : 665-673.
- [21] Sheng K, Li Y. LncRNA TUG1 promotes the development of osteosarcoma through RUNX2 [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18 (4) : 3002-3008.
- [22] Joseph CG, Hwang H, Jiao Y, et al. Exomic analysis of myxoid liposarcomas, synovial sarcomas, and osteosarcomas [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2014, 53 (1) : 15-24.
- [23] Li Y, Zhang T, Zhang Y, et al. Targeting the FOXM1-regulated long noncoding RNA TUG1 in osteosarcoma [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109 (10) : 3093-3104.
- [24] Nepal M, Choi HJ, Choi BY, et al. Anti-angiogenic and anti-tumor activity of Bavachinin by targeting hypoxia-inducible factor-1alpha [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 691 (1-3) : 28-37.
- [25] Yu X, Hu L, Li S, et al. Long non-coding RNA Taurine upregulated gene 1 promotes osteosarcoma cell metastasis by mediating HIF-1alpha via miR-143-5p [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (4) : 280.
- [26] Croonquist PA, Van Ness B. The polycomb group protein enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) is an oncogene that influences myeloma cell growth and the mutant ras phenotype [J]. *Oncogene*, 2005, 24 (41) : 6269-6280.
- [27] Cao J, Han X, Qi X, et al. TUG1 promotes osteosarcoma tumorigenesis by upregulating EZH2 expression via miR-144-3p [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51 (4) : 1115-1123.
- [28] Higuchi T, Miyake K, Oshiro H, et al. Trabectedin and irinotecan combination regresses a cisplatin-resistant osteosarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft nude-mouse model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513 (2) : 326-331.
- [29] Zhou Q, Hu T, Xu Y. Anticancer potential of TUG1 knockdown in cisplatin-resistant osteosarcoma through inhibition of MET/Akt signalling [J]. *J Drug Target*, 2020, 28 (2) : 204-211.
- [30] Ma B, Li M, Zhang L, et al. Upregulation of long non-coding RNA TUG1 correlates with poor prognosis and disease status in osteosarcoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (4) : 4445-4455.

(收稿:2021-04-14)

(同行评议专家:王守丰)

(本文编辑:宁桦)