

• 综述 •

癌易感性候选基因 9 在恶性肿瘤中的研究进展

朱远志, 王建洪[△]

644000 四川 宜宾, 宜宾市第一人民医院 耳鼻咽喉头颈外科

[摘要] 癌易感性候选基因 9 (cancer susceptibility candidate 9, CASC9) 是一种新型的长链非编码 RNA, 最先在食管鳞状细胞癌中被发现。很多研究发现 CASC9 在食管癌、口腔癌、肺癌、乳腺癌、胃癌及卵巢癌等多种肿瘤中表达上调, 起着促癌基因的作用, 并且与肿瘤患者的不良预后密切相关。CASC9 是目前研究的热点, 有望成为一种新的恶性肿瘤诊断及预后预测的标志物和恶性肿瘤治疗的新靶点。本文综述了近年有关 CASC9 在恶性肿瘤中的作用及相关机制的研究, 以期 CASC9 在恶性肿瘤中的深入研究提供参考。

[关键词] 长链非编码 RNA; 癌易感性候选基因 9; 恶性肿瘤

[中图分类号] R730.2 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.08.014

引文格式: Zhu YZ, Wang JH. Research progress of CASC9 in malignant tumors[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(8): 774-777. [朱远志, 王建洪. 癌易感性候选基因 9 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(8): 774-777.]

Research Progress of CASC9 in Malignant Tumors

Zhu Yuanzhi, Wang Jianhong

Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, Sichuan, China

Corresponding author: Wang Jianhong, E-mail: erbihouke888@163.com

[Abstract] Cancer susceptibility candidate 9 (CASC9) is a new type of long non-coding RNA that was first discovered in esophageal squamous cell carcinoma. Many studies have found that CASC9 is up-regulated in esophageal cancer, oral cancer, lung cancer, breast cancer, gastric cancer and ovarian cancer, and plays a role in promoting cancer genes. CASC9 is closely related to the poor prognosis of tumor patients. CASC9 is a hot spot in current research and is expected to become a new marker for tumor diagnosis and prognosis and a new target for tumor treatment. This article reviews recent studies on the roles of CASC9 in tumors and its related mechanisms, with a view to providing evidence for further research on CASC9 in tumors.

[Key words] LncRNA; Cancer susceptibility candidate 9; Malignant tumors

癌症是一类严重威胁人类健康的疾病。调查显示 2018 年全球新增约 1 810 万例癌症病例, 约 960 万例癌症死亡病例, 全球面临严重的癌症负担^[1]。研究表明癌症的发生与化学、物理、生物及遗传因素有关。随着基因测序和分子生物学技术的发展, 发现长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 的异常表达在恶性肿瘤的发生发展中起重要作用。LncRNA 是一类长度超过 200 nt, 且不编码蛋白质的 RNA^[2]。LncRNA 通过调节各种信号通路从而影响恶性肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、迁移、能量代谢及血管形成, 在恶性肿瘤的发生发展中发挥重要作用

用^[3-4]。癌易感性候选基因 9 (cancer susceptibility candidate 9, CASC9) 是近年发现的一种新型 lncRNA, 本文对 CASC9 在恶性肿瘤中的作用及相关机制的研究进展作一综述。

1 CASC9 概述

CASC9 最初由 Cao 等^[5]在食管鳞癌中发现, 位于人类 8 号染色体 8q21.13。CASC9 在多种恶性肿瘤中高表达, 其可能通过影响组蛋白修饰、染色质重塑和参与转录后水平调控等途径促进恶性肿瘤的发生发展^[6-7]。大量研究表明上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在癌症的发展及远处转移中发挥重要作用。在食管鳞癌中已证实 CASC9 与 EMT 之间为正向调节, 表现为干扰

[收稿日期] 2020-07-18 [修回日期] 2021-07-28

[通讯作者] [△]王建洪, E-mail: erbihouke888@163.com

CASC9 的表达后 E-钙粘蛋白表达上调,波形蛋白和纤连蛋白下调^[8]。研究表明 lncRNAs 可作为 miRNAs 的海绵,调节 miRNAs 及其下游基因的表达^[9-10]。Zhang 等^[11]的研究表明 CASC9 作为内源性的 miRNAs 海绵,与 miR-758-3p 特异性的结合,使 miR-758-3p 的表达下调,下调的 miR-758-3p 使转化生长因子 $\beta 2$ 激活,从而促进癌细胞的增殖和转移。CASC9 在食管癌、口腔癌、肺癌、乳腺癌、胃癌及卵巢癌等多种肿瘤中高表达,可促进肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移,抑制其凋亡,并且与恶性肿瘤患者的不良预后密切相关。高表达 CASC9 的食管鳞癌患者总生存期和无病生存期更短^[8],而高表达 CASC9 的口腔鳞癌患者累积生存率更低^[12]。因此,CASC9 有望成为一种新的恶性肿瘤诊断及预测预后的标志物和恶性肿瘤治疗的新靶点。

2 CASC9 与恶性肿瘤

2.1 CASC9 与食管鳞癌

食管癌是常见的消化道恶性肿瘤,以鳞癌为主。早期食管癌无特异性的临床表现,因此多数食管癌患者发现时已处于进展期,导致其预后差。因此,寻找食管癌的特异性筛查指标及新的治疗靶点显得尤为重要。有研究表明 LAMC2 是整合素通路中的关键分子,其表达可促进癌细胞的侵袭和迁移能力^[13]。Liang 等^[7]发现 CASC9 在食管癌细胞核内与 CREB 结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)结合,使 CBP 富集在 LAMC2 的启动子区,调节组蛋白乙酰化,促进 LAMC2 表达,激活 FAK-PI3K/Akt 信号通路,从而促进癌细胞迁移;CASC9 的表达与食管鳞癌患者 TNM 分期、淋巴结转移及总生存期密切相关。Gao 等^[8]发现高表达 CASC9 的食管鳞癌患者 TNM 分期和临床分期更晚,更容易发生淋巴结转移,总生存期和无病生存期更短;通过 Cox 回归分析发现 CASC9 可作为总生存期和无病生存期的独立预后指标;细胞实验表明 CASC9 通过调节 EMT 促进癌细胞(Eca-109)侵袭和迁移。研究发现抑制程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death 4, PDCD4)的表达可促进细胞周期 G1/S 转变^[14]。Wu 等^[15]发现高表达 CASC9 的食管鳞癌患者肿瘤直径更大、TNM 分期更晚及总生存期更短;高表达的 CASC9 促进 Zeste 同系物 2 的增强子(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)在 PDCD4 启动子区富集,抑制 PDCD4 表达,促进细胞周期 G1/S 转变,从而促进癌细胞(KYSE150 和 KYSE450)增殖。这些研究

结果表明,CASC9 可通过调节细胞周期相关分子、FAK-PI3K/Akt 信号通路及 EMT,促进食管鳞状细胞癌的发生发展。

2.2 CASC9 与口腔癌

口腔癌是头颈部常见的恶性肿瘤,以鳞状细胞癌为主。由于解剖位置的特殊性,手术切除肿瘤难度较大,术后容易复发,因此口腔癌的预后较差。寻找新的诊断指标及治疗的新靶点有望提高口腔癌患者预后。方正月等^[12]发现高表达 CASC9 的口腔鳞癌患者肿瘤直径更大、更容易发生淋巴结转移、临床分期更晚、累积生存率更低;细胞实验表明高表达的 CASC9 通过激活 FAK-PI3K/Akt 信号通路促进癌细胞(SCC15)的增殖和迁移。研究发现 AKT/mTOR 信号通路是调节细胞自噬和凋亡的重要通路,可影响细胞的存活,并且在恶性肿瘤的形成过程中起重要作用^[16-17]。Yang 等^[18]发现过表达的 CASC9 可通过调节 AKT/mTOR 信号通路抑制口腔癌细胞(SCC15 和 CAL27)的自噬和凋亡;还发现 CASC9 的表达与口腔癌患者的肿瘤大小、临床分期、淋巴结转移及总生存期显著相关。上述学者的研究结果表明,口腔癌细胞中高表达的 CASC9 可通过调节 FAK-PI3K/Akt 和 AKT/mTOR 信号通路促进细胞增殖和迁移。

2.3 CASC9 与肺癌

肺癌是我国发病率最高的恶性肿瘤之一,肺癌患者预后差,5 年生存率约为 20%。因此,寻找新的治疗靶点显得十分重要。有研究发现缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, HIF-1 α)可通过调节多种信号通路从而参与恶性肿瘤的侵袭和迁移^[19-20]。Jin 等^[21]发现 CASC9 与 HIF-1 α 之间形成正反馈回路从而促进肺癌细胞(95D 和 A549)的增殖、侵袭和迁移。Gao 等^[22]通过生物信息学分析发现 CASC9 的表达与肺鳞癌患者的性别、临床分期、远处转移及淋巴结转移有相关性;体外实验发现干扰肺癌细胞(LUSC 和 H226)中 CASC9 的表达可抑制细胞活力和增殖。另一研究发现 CASC9 在非小细胞肺癌中高表达,干扰肺癌细胞中 CASC9 的表达后可增强细胞对靶向药物吉非替尼的敏感性^[23]。

2.4 CASC9 与乳腺癌

乳腺癌是女性患者中最常见的恶性肿瘤之一。乳腺癌的发病率逐年增加,严重威胁女性健康。乳腺癌的发生机制仍未完全阐明,因此,深入研究乳腺癌发生机制对于乳腺癌的诊断和治疗十分重要。研

研究表明检查点激酶 1 (checkpoint kinase 1, CHK1) 不仅可以调节细胞周期进程^[24], 还可促进恶性肿瘤发生^[25]。Shao 等^[26]发现 CASC9 竞争性的与 miR-195/497 簇结合后使 CHK1 表达上调, 从而促进乳腺癌的发生。有研究表明 EHZ2 可促进恶性肿瘤的发生^[27]。Jiang 等^[28]发现 CASC9 在耐药的乳腺癌细胞株 (MCF7/DOX) 中高表达, CASC9 通过富集 EHZ2 从而促进 MCF7/DOX 细胞的增殖、迁移及对化疗的耐药性。

2.5 CASC9 与胃癌

胃癌是消化系统中最常见的恶性肿瘤, 尽管对胃癌的治疗手段有了明显进步, 但其远期预后仍然很差。有研究表明 BMI1 可通过调节凋亡相关蛋白从而影响胃癌细胞的凋亡^[29]。Fang 等^[30]发现 CASC9 通过正向调节 BMI1 影响凋亡相关蛋白的表达从而影响胃癌细胞 (SGC7901 和 MKN-45) 的凋亡; 还发现高表达 CASC9 的胃癌患者 TNM 分期更晚, 更容易发生淋巴结转移。Shang 等^[31]发现 CASC9 在胃癌组织、胃癌细胞株及耐药胃癌细胞株中高表达, 高表达 CASC9 的患者肿瘤的侵袭深度更深、分化程度更低, 更容易发生淋巴结转移; CASC9 还可通过调节多药耐药基因 1 (multidrug resistance 1, MDR1) 蛋白的表达从而影响耐药胃癌细胞株 (BGC823/DR 和 SGC7901/DR) 对紫杉醇和阿霉素的敏感性, 但具体机制尚未阐明, 有待深入研究。

2.6 CASC9 与其他恶性肿瘤

很多研究发现 CASC9 在多种恶性肿瘤中异常表达, 并且在恶性肿瘤的发生发展中发挥重要作用。Su 等^[32]发现高表达的 CASC9 可增强 HIF1 α 的稳定性, 稳定的 HIF1 α 可触发其下游靶基因的表达, 从而促进鼻咽癌细胞的糖代谢和增殖。Hu 等^[33]发现高表达 CASC9 的卵巢癌患者 FIGO 分期更晚, 更容易发生淋巴结转移, 总生存率和无进展生存率更低; CASC9 在卵巢癌细胞 (SKOV3 和 A2780) 中可作为竞争性内源 RNA 与 miR-758-3p 结合, 抑制 miR-758-3p 表达, 从而促进 Lin-seven A 表达, 最终促进细胞增殖、侵袭和迁移。Chen 等^[34]发现高表达 CASC9 的甲状腺乳头状癌患者肿瘤直径更大、更容易发生淋巴结转移、TNM 分期更晚; CASC9 可直接与 miR-488-3p 结合, 抑制其表达, 从而促进去整合素金属蛋白酶 9 (a disintegrin and a metalloprotease 9, ADAM9) 表达, 过表达的 ADAM9 激活 EGFR-Akt 信号通路, 最终促进甲状腺乳头状癌细胞 (TPC-1 和 BCPAP) 的增殖、侵袭和迁移。Liu 等^[35]发现

CASC9 可直接与 miR-519d 结合, 抑制其表达, 从而促进信号转导子与转录激活子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 表达, 高表达的 STAT3 又可促进 CASC9 表达, 形成 CASC9/miR-519d/STAT3 正反馈回路, 最终促进胶质瘤细胞 (U87 和 U251) 的发生发展。

3 小结与展望

CASC9 在多种恶性肿瘤中高表达, 通过调节各种信号通路从而促进恶性肿瘤的发生发展, 起着促癌基因的作用。但目前有关 CASC9 与恶性肿瘤关系的研究大部分集中在细胞功能实验研究以及调节某些基因的表达, CASC9 导致恶性肿瘤发生发展的具体机制仍有待进一步研究。CASC9 作为一种新的 lncRNA, 随着研究的深入, 其与恶性肿瘤的关系将逐渐被揭晓, 有望成为潜在的恶性肿瘤早期诊断和预测预后的生物标志物及治疗新靶点。

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端: 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议: 经同行专家双盲外审, 达到刊发要求。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权: 本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Qian XY, Zhao JY, Yeung PY, et al. Revealing lncRNA structures and interactions by sequencing-based approaches [J]. Trends BiochemSci, 2019, 44(1): 33-52.
- [3] Lin CR, Yang LQ. Long noncoding RNA in cancer: Wiring signaling circuitry [J]. Trends Cell Biol, 2018, 28 (4): 287-301.
- [4] Peng WX, Koirala P, MoYY. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer [J]. Oncogene, 2017, 36 (41): 5661-5667.
- [5] Cao W, Wu W, Shi FC, et al. Integrated analysis of long noncoding RNA and coding RNA expression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Int J Genomics, 2013, 2013: 480534.

- [6] Chen X, Xu HF, Sun GW, *et al.* LncRNA CASC9 affects cell proliferation, migration, and invasion of tongue squamous cell carcinoma via regulating miR-423-5p/SOX12 axes[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12 : 277-287.
- [7] Liang Y, Chen XD, Wu YY, *et al.* LncRNA CASC9 promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis through upregulating LAMC2 expression by interacting with the CREB-binding protein [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 (11) : 1980-1995.
- [8] Gao GD, Liu XY, Liu HF, *et al.* LncRNA CASC9 promotes tumorigenesis by affecting EMT and predicts poor prognosis in esophageal squamous cell cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (2) : 422-429.
- [9] Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (11) : 1253-1261.
- [10] Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29 (4) : 452-463.
- [11] Zhang Z, Chen FF, Zhan HR, *et al.* LncRNA CASC9 sponges miR-758-3p to promote proliferation and EMT in bladder cancer by upregulating TGF β 2 [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45 (1) : 265-277.
- [12] 方正月, 杨凯, 赵丹, 等. LncRNA CASC9 高表达激活 PI3K/AKT 信号通路促进口腔鳞癌细胞增殖转移 [J]. *重庆医科大学学报*, 2019, 44 (7) : 898-904.
- [13] Pei YF, Liu J, Cheng J, *et al.* Silencing of LAMC2 reverses epithelial-mesenchymal transition and inhibits angiogenesis in cholangiocarcinoma via inactivation of the epidermal growth factor receptor signaling pathway [J]. *Am J Pathol*, 2019, 189 (8) : 1637-1653.
- [14] Meng H, Wang K, Chen XD, *et al.* MicroRNA-330-3p functions as an oncogene in human esophageal cancer by targeting programmed cell death 4 [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5 (3) : 1062-1075.
- [15] Wu YY, Hu LW, Liang Y, *et al.* Up-regulation of lncRNA CASC9 promotes esophageal squamous cell carcinoma growth by negatively regulating PDCD4 expression through EZH2 [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16 (1) : 150.
- [16] Feng HR, Cheng X, Kuang J, *et al.* Apatinib-induced protective autophagy and apoptosis through the AKT-mTOR pathway in anaplastic thyroid cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (10) : 1030.
- [17] Wu JQ, Hu G, Dong YQ, *et al.* Matrine induces Akt/mTOR signaling inhibition-mediated autophagy and apoptosis in acute myeloid leukaemia cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21 (6) : 1171-1181.
- [18] Yang YX, Chen D, Liu H, *et al.* Increased expression of lncRNA CASC9 promotes tumor progression by suppressing autophagy-mediated cell apoptosis via the AKT/mTOR pathway in oral squamous cell carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (2) : 41.
- [19] Li HY, Jia YF, Wang YS. Targeting HIF-1 α signaling pathway for gastric cancer treatment [J]. *Pharmazie*, 2019, 74 (1) : 3-7.
- [20] Zhang L, Huang G, Li XW, *et al.* Hypoxia induces epithelial-mesenchymal transition via activation of SNAI1 by hypoxia-inducible factor-1 α in hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13 : 108.
- [21] Jin YX, Xie HK, Duan L, *et al.* Long non-coding RNA CASC9 and HIF-1 α form a positive feedback loop to facilitate cell proliferation and metastasis in lung cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12 : 9017-9027.
- [22] Gao L, Guo YN, Zeng JH, *et al.* The expression, significance and function of cancer susceptibility candidate 9 in lung squamous cell carcinoma: A bioinformatics and in vitro investigation [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54 (5) : 1651-1664.
- [23] Ma P, Zhang ML, Nie FQ, *et al.* Transcriptome analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors resistance associated long noncoding RNA in non-small cell lung cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87 : 20-26.
- [24] Goto H, Natsume T, Kanemaki MT, *et al.* Chk1-mediated Cdc25A degradation as a critical mechanism for normal cell cycle progression [J]. *J Cell Sci*, 2019, 132 (2) : jcs223123.
- [25] Bryant C, Scriven K, Massey AJ. Inhibition of the checkpoint kinase Chk1 induces DNA damage and cell death in human leukemia and lymphoma cells [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13 : 147.
- [26] Shao GL, Wang MC, Fan XL, *et al.* lncRNA CASC9 positively regulates CHK1 to promote breast cancer cell proliferation and survival through sponging the miR195/497 cluster [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54 (5) : 1665-1675.
- [27] Sun CM, Zhao CC, Li SG, *et al.* EZH2 Expression is increased in BAP1-mutant renal clear cell carcinoma and is related to poor prognosis [J]. *J Cancer*, 2018, 9 (20) : 3787-3796.
- [28] Jiang BH, Li YH, Qu XF, *et al.* Long noncoding RNA cancer susceptibility candidate 9 promotes doxorubicin-resistant breast cancer by binding to enhancer of zeste homolog 2 [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42 (5) : 2801-2810.
- [29] Liu P, Zhang MM, Niu QH, *et al.* Knockdown of long non-coding RNA ANRIL inhibits tumorigenesis in human gastric cancer cells via microRNA-99a-mediated down-regulation of BMI1 [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51 (10) : e6839.
- [30] Fang J, Chen W, Meng XL. LncRNA CASC9 suppressed the apoptosis of gastric cancer cells through regulating BMI1 [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26 (1) : 475-482.
- [31] Shang C, Sun L, Zhang JL, *et al.* Silence of cancer susceptibility candidate 9 inhibits gastric cancer and reverses chemoresistance [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (9) : 15393-15398.
- [32] Su XM, Li GL, Liu WW. The long noncoding RNA cancer susceptibility candidate 9 promotes nasopharyngeal carcinogenesis via stabilizing HIF1 α [J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36 (5) : 394-400.
- [33] Hu XW, Li Y, Kong D, *et al.* Long noncoding RNA CASC9 promotes LIN7A expression via miR-758-3p to facilitate the malignancy of ovarian cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (7) : 10800-10808.
- [34] Chen YH, Li YM, Gao HB. Long noncoding RNA CASC9 promotes the proliferation and metastasis of papillary thyroid cancer via sponging miR-488-3p [J]. *Cancer Med*, 2020, 9 (5) : 1830-1841.
- [35] Liu HJ, Li C, Yang JK, *et al.* Long noncoding RNA CASC9/miR-519d/STAT3 positive feedback loop facilitate the glioma tumorigenesis [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22 (12) : 6338-6344.