

Linc-ROR 与乳腺癌的研究进展

冯振宁¹, 庞伟毅^{2*}

1. 桂林医学院公共卫生学院, 广西 桂林 541199

2. 广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室, 广西 桂林 541199

DOI:10.61369/MRP.2025060005

摘要 : 乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤。长链非编码 RNA (LncRNA) 在乳腺癌的临床诊断、治疗决策及预后评估中具有显著应用价值。基因间长链非编码 RNA-重编码调控因子 (Linc-ROR) 作为 lncRNA 家族的重要成员, 在乳腺癌中也发挥了重要作用。Linc-ROR 在乳腺癌中高表达并促进乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭以及耐药性。Linc-ROR 表达水平与乳腺癌患者预后存在显著相关性。这些发现提示 Linc-ROR 可能作为乳腺癌的新型分子标志物及治疗靶点, 为乳腺癌的临床干预策略提供了具有转化医学价值的新方向。

关键词 : 乳腺癌; Lnc-RNA; 研究进展; Linc-ROR

Research Progress on the Role Of Long Non-Coding Rna Ror in Breast Cancer

Feng Zhenning¹, Pang Weiye^{2*}

1. School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199

2. Guangxi Key Laboratory of Environmental Exposure Genomics and Life Cycle Health, Guilin, Guangxi 541199

Abstract : Breast cancer is a common malignant tumor in women. Long non-coding RNA (lncRNA) has significant application value in the clinical diagnosis, treatment decision-making, and prognostic evaluation of breast cancer. As an important member of the lncRNA family, the long intergenic non-coding RNA-regulator of reprogramming (Linc-ROR) also plays a crucial role in breast cancer. Linc-ROR is highly expressed in breast cancer and promotes the proliferation, migration, invasion, and drug resistance of breast cancer cells. The expression level of Linc-ROR is significantly correlated with the prognosis of breast cancer patients. These findings suggest that Linc-ROR may serve as a novel molecular biomarker and therapeutic target for breast cancer, providing new directions with translational medicine value for clinical intervention strategies in breast cancer.

Keywords : breast cancer; LncRNA; research progress; Linc-ROR

乳腺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 是女性第一高发的肿瘤, 给女性的生命与健康带来了巨大的威胁。乳腺癌发病率逐年不断上升, 全球女性乳腺癌发病例数从2008年的138万上升到2018年的208.08万^[1-3]。到2020年, 女性乳腺癌已超过肺癌, 成为全球癌症发病率的主要原因, 估计有230万新发病例, 占有癌症病例的11.7%, 死亡病例数约68万, 占有癌症死亡的6.9%^[4]。乳腺癌表现出显著的肿瘤异质性特征, 即便病理特征和临床分期相同的患者, 接受相同治疗方案后的疗效及预后仍存在显著差异。研究表明, 不同分子分型的乳腺癌在转移倾向、复发风险及预后结局方面呈现显著差异^[5]。伴随分子生物学技术的快速发展, 基因层面的乳腺癌发生发展机制研究, 为肿瘤的早期诊断及靶向治疗领域带来了持续性的重要发现^[6]。新近研究表明, 长链非编码 RNA 调控重编码因子 (long intergenic non-coding RNA regulator of reprogramming, Linc-ROR) 在乳腺癌、肝细胞癌、肺癌及鼻咽癌等多种肿瘤组织及细胞中异常表达, 其在肿瘤发生发展及治疗反应中的功能作用逐渐引起研究领域的关注^[7-9]。本文系统综述 Linc-ROR 在乳腺癌发生发展、转移潜能及预后评估中的潜在作用机制, 并探讨其作为乳腺癌治疗新靶点及预后标志物的最新研究进展, 旨在为乳腺癌精准医疗研究提供理论依据及实验参考。

一、Linc-ROR

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA) 是长度介于200至1000个核苷酸之间、不具有蛋白质编码功能的 RNA

分子, 在表观遗传学调控、基因转录调控及肿瘤发生发展过程中扮演关键角色, 深度参与生物体的生理稳态维持及病理进程^[10]。lncRNA 在细胞稳态维持的多个环节中发挥调控功能, 涵盖细胞增殖、程序性死亡、迁移运动、基因转录及转录后修饰等生物学

作者简介: 冯振宁 (1999-), 男, 汉族, 广东中山人, 硕士研究生在读, 氧化应激与肿瘤。

通讯作者: 庞伟毅 (1980-), 男, 壮族, 博士教授, 环境与肿瘤。

过程^[11-12]。哺乳动物发育分化过程中, lncRNA对基因表达网络实施精准调控。现有研究证实, 乳腺癌组织中 lncRNA表达谱发生显著改变, 通过规避生长抑制信号、逃逸凋亡程序及免疫监视机制、耐受多种化疗药物作用, 实现快速增殖及持续生存^[13]。其中, Linc-ROR作为研究较为深入的 lncRNA代表之一, 其在乳腺癌发生发展中的功能机制也受到关注。

Linc-ROR最初被发现参与体细胞重编程为诱导多能干细胞(iPSC)的生物学过程, 作为NANOG等多能性转录因子的直接作用靶点^[14]。此外, Linc-ROR可能作为重要的竞争性内源RNA分子, 在人胚胎干细胞自我更新过程中调控核心转录因子及微小RNA(microRNA, miRNA)的表达网络^[15]。Linc-ROR在多种恶性肿瘤中表现出促癌活性, 与肿瘤演进过程存在密切关联。具体而言, Linc-ROR能够触发上皮-间质转化(EMT)过程, 加速乳腺癌^[16]、胰腺癌^[17]等恶性肿瘤的发生发展和转移。同时, Linc-ROR可显著提升胰腺癌^[18]、乳腺癌^[19]、肝癌^[20]等细胞的化疗耐药性。

二、Linc-ROR与乳腺癌密切相关

(一) Linc-ROR在乳腺癌中的表达

Hou等^[16]的研究发现, Linc-ROR水平与乳腺癌呈正相关, 乳腺癌组织中Linc-ROR的表达远远超过正常乳腺组织, 乳腺癌细胞系中Linc-ROR的表达同样高于正常乳腺上皮细胞。同时在正常乳腺上皮细胞中高表达Linc-ROR可能诱发EMT, 提示其可能参与肿瘤的初始诱导过程。此外Mehdi等^[21]发现Linc-ROR在乳腺癌细胞中的表达高于正常乳腺细胞。Zhao等^[22]研究表明linc-ROR在乳腺癌组织和血浆中的表达水平显著高于对照组。血浆中linc-ROR表达水平与淋巴结转移、雌激素受体(ER)和黄体酮受体(PR)相关, 术后患者血浆的linc-ROR表达水平低于术前患者。Ma等^[23]比较了lincRNA-ROR在30例TNBC组织及其配对的邻近组织, 结果表明, lincRNA-ROR在TNBC组织中的表达明显高于其邻近组织, 还比较了linc-ROR在不同乳腺癌细胞系中的表达, lincRNA-ROR在MCF-7、BT474、MDA-MB-453和TNBC细胞株MDA-MB-231中的表达高于MCF-10A细胞, 结果提示lincRNA-ROR在TNBC中表达上调。

Luo等^[24]在一项Linc-ROR中的功能变异与Linc-ROR-ROR的mRNA表达和乳腺癌易感性有关的研究中, Linc-ROR mRNA的表达与rs4801078的等位基因密切相关, 发现rs4801078的相互作用, 怀孕次数和更年期状态可能会增加乳腺癌风险, rs4801078的等位基因可能会影响Linc-ROR表达水平。

(二) Linc-ROR参与乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭

Linc-ROR已被证明有助于维持诱导的多能干细胞和胚胎干细胞, Linc-ROR在体内促进乳腺癌的发生和转移, EMT过程经常与癌细胞扩散和肿瘤转移有关^[25]。研究发过表达Linc-ROR增加MCF10A细胞的迁移率, 而Linc-ROR的降低抑制了MDA-MB-231的迁移率。通过敲除Linc-ROR, 可发现其在肿瘤迁移及浸润中的作用, 并作为miR-205的“分子海绵”与miRNP连

接, 调节乳腺癌发生中miRNP的作用, 证明Linc-ROR是EMT的关键正向调节因子; 它在体外促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭, 并在体内促进免疫缺陷小鼠的肿瘤转移^[16]。该研究还发现Linc-ROR促进了干细胞样细胞的生成, 机制研究表明, Linc-ROR作为ceRNA的分子功能得到进一步证实, 其通过调节mir-205的活性, 从而抑制mir-205靶基因产物的降解过程, 如ZEB1和ZEB2的降解^[16]。此外有研究发现Linc-ROR在三阴性乳腺癌中过表达, 它是miR-145的ceRNA, 在乳腺癌的侵袭和转移中起着作用, Linc-ROR过表达导致miR-145水平显著下降, 可以作为分子海绵发挥作用, 抑制miR-145的表达, ARF6是乳腺肿瘤细胞侵袭的已知调节因子, 在TNBC和乳腺肿瘤转移中显著上调, 在机制上, ARF6调节电子钙粘蛋白定位并影响细胞间粘附, Linc-RNA-ROR/miR-145/ARF6途径对TNBC转移至关重要^[27]。另有研究表明Linc-ROR可通过linc-ROR/miR-194-3p/MECP2轴驱动乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭能力^[26]。linc-ROR也可通过沉默miR-34a表达来抑制乳腺癌细胞中吉西他滨诱导的自噬和细胞凋亡^[28]。Ma等^[13]对MDA-MB-231细胞敲除linc-ROR, 显著降低了MDA-MB-231的迁移率, 细胞的迁移和侵袭能力显著降低, linc-ROR基因敲除细胞的小鼠的样本中检测到比对照细胞更小和更少的转移灶, 表明, linc-ROR能够显著促进TNBC细胞株MDA-MB-231的侵袭和转移, lincRNA-ROR/miR-145通路可能参与了MUC1对TNBC细胞株MDA-MB-231侵袭和迁移的调控。

Peng等人^[29]在研究中发现, Linc-ROR对雌激素依赖性乳腺癌细胞具有促生长作用; 此外, Linc-ROR还通过调控细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路及二特异性磷酸化酶7(dualspecificity phosphatase 7, DUSP7/MKP-X)的磷酸化状态, 驱动雌激素非依赖性乳腺癌细胞的增殖, 并激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(MAPK/ERK)级联反应, 进而增强肿瘤细胞的侵袭转移能力。

(三) Linc-ROR参与乳腺癌耐药

长链非编码RNA对乳腺癌不仅起到促进其转移和侵袭, 还会影响到治疗的耐药性, 耐药性时阻碍有效治疗的重要因素。相较于传统治疗模式, 分子靶向治疗在乳腺癌防控领域展现出显著优势及广阔前景。有研究表明linc-ROR促进乳腺癌生长的过程中, 同时上调了对他莫昔芬的耐药性^[29]。他莫昔芬对乳腺癌的治疗是给予乳腺癌雌激素受体 α 阳性患者的首选辅助治疗, 但治疗过程中会产生对他莫昔芬的耐药性。Linc-ROR在雌激素受到抑制情况下抑制了细胞的生长同时增加了他莫昔芬的敏感性, 但是为了应对雌激素的抑制, linc-ROR促进了DUSP7的讲解保护ERK受到磷酸化, 进而磷酸化了雌激素受体 α , 导致其依赖性的活化, 从而乳腺癌细胞变为雌激素依赖性生长^[30]。Linc-ROR还可降低乳腺癌细胞对雷帕霉素的敏感性, 当乳腺癌细胞上调linc-ROR时, 相较于未处理乳的腺癌细胞, 其细胞存活能力显著增强, 这种差异源于Linc-ROR通过激活linc-ROR/miR-194-3p/MECP2调节轴驱动乳腺癌恶性进展, 并削弱肿瘤细胞对雷帕霉素的药物敏感性。具体而言, Linc-ROR通过抑制miR-194-3p-MECP2信

号轴的表达, 增强乳腺癌细胞的增殖和迁移能力, 而 miR-194-3p-MECP2 信号轴的高表达则能恢复乳腺癌细胞对雷帕霉素的敏感性。值得注意的是, Linc-ROR 还可通过靶向作用于 miR-194-3p, 解除其对 MECP2 的转录抑制并降低 mTOR 蛋白表达水平, 从而在雷帕霉素治疗过程中促进乳腺癌细胞存活^[26]。

吉西他滨可以诱导乳腺癌细胞自噬作用和凋亡, 自噬是细胞生长控制的一个过程, 自噬蛋白表达减少可能有助于恶性肿瘤的发生或进展。但 Linc-ROR 在人乳腺癌细胞中高度表达, 降低了细胞凋亡与自噬的速率这是由于, Linc-ROR 可以通过降低 miR-34a 的表达来抑制细胞凋亡和自噬与吉西他滨的治疗效果完全相反^[31]。此外在 Linc-ROR 表达较高的细胞系 MDA-MB231, 其不同弄的紫杉醇作用下 E-钙黏蛋白和蛋白的表达随着弄对降低而降低, Linc-ROR 低表达的细胞对紫杉醇敏感性更高, 并且钙黏蛋白表达有所增加, 癌症细胞侵袭能力降低。而过表达 Linc-ROR 会使其对紫杉醇敏感性降低 e-钙黏蛋白表达降低, 侵袭力增加^[28]。乳腺癌在调节上皮间充质转变 (EMT) 过程极为重要可以调节 miRNA 促进乳腺癌转移与发展, linc-ROR 是乳腺癌细胞的耐药性的重要标志物, 有望成为乳腺癌治疗的靶点。

(四) Linc-ROR 与乳腺癌患者的预后

研究表明, linc-ROR 是胚胎干细胞维持的关键因素, 其调节作用可以影响 TGF- β 信号通路的活性, 这已被证明对乳腺发育和乳腺癌至关重要, 可能是乳腺癌细胞中的致癌因素, 导致预后不良^[32]。传统的预后因素, 如肿瘤大小、分级、淋巴结转移状态, 仍然是乳腺癌重要预后因素, 但对预后因素的研究缺少对遗传信息的解释, 越来越多的遗传基因被证明和乳腺癌有关^[33]。LncRNA 在乳腺癌进展过程中作为重要的关键调节因子, 很大程度上仍然未得到完全探索。研究表明, linc-ROR 在乳腺癌细胞系和患者组织均有表达, 而高表达的 linc-ROR 往往与不良预后

有关^[32]。Linc-ROR 在转录过程受到抑制时, 乳腺癌细胞增值和侵袭的能力受到干扰。并且有动物实验进一步验证注释受到抑制 Linc-ROR 表达的癌细胞的裸鼠其肿瘤重量相对更小^[32]。证明了乳腺癌中 linc-ROR 对乳腺癌增值和侵袭具有潜在的重要作用。此外 TGF- β 在 linc-ROR 于乳腺癌细胞敲低过程中表达降低。TGF- β 时协调乳腺上皮发育的关键信号因子, 已被证明和癌症晚期不良预后相关^[32]。并且 TGF- β 信号通路的下游 Smad2 和 α -SMA 表达量同样减少, 因此 linc-ROR 可能通过调节 TGF- β 信号通路, 参与乳腺癌晚期进展。许多研究已经证实, TGF- β 在乳腺癌进展所具有的功能对不同的癌症分期有所不同^[34]。其在癌症早期阶段可以抑制细胞周期, 并且促进细胞的凋亡, 有助于抑制肿瘤的进展。但在乳腺癌晚期阶段 TGF- β 通路可以通过诱导和促进上皮间充质转变来促进肿瘤发展。这表明 linc-ROR 的致癌作用于晚期乳腺癌进展。虽然对乳腺癌了解和管理有了一定的改善, 乳腺癌预后效果不断加强, 但是乳腺癌仍然是世界范围内的主要医疗负担。

三、总结与展望

Linc-ROR 在乳腺癌中可能发挥重要的促癌作用。Linc-ROR 在乳腺癌细胞系和组织中表达上调, 并可通过多种途径促进乳腺癌细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭和耐药, 维持肿瘤干细胞的干性, 揭示不同分子分型乳腺癌发生发展的分子机制, 尤其是探究其分子作用靶点, 无疑对乳腺癌的防治具有重要的理论和临床意义, 随着对 Linc-ROR 研究的深入, Linc-ROR 在雌激素受体状态不明的乳腺癌细胞中同样具有生物学效应, 这使其展现出作为乳腺癌治疗新靶标的巨大潜力, 为乳腺癌的临床治疗带来新的希望。

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] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA Cancer J Clin. 2024, 74(1):12-49.
- [3] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, 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): 209-49.
- [5] Loibl S, Poortmans P, Morrow M, et al. Breast cancer [J]. Lancet. 2021, 397(10286):1750-1769.
- [6] Xiong X, Zheng LW, Ding Y, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments[J]. Signal Transduct Target Ther. 2025, 10(1):49.
- [7] Chen W, Yang J, Fang H, et al. Relevance Function of Linc-ROR in the Pathogenesis of Cancer [J]. Front Cell Dev Biol. 2020, 8:696.
- [8] Peña-Flores JA, Enríquez-Espinoza D, Muela-Campos D, et al. Functional Relevance of the Long Intergenic Non-Coding RNA Regulator of Reprogramming (Linc-ROR) in Cancer Proliferation, Metastasis, and Drug Resistance [J]. Noncoding RNA. 2023, 9(1):12.
- [9] Mi Y, Li Y, He Z, et al. Upregulation of Linc-ROR Promotes the Proliferation, Migration, and Invasion of Gastric Cancer Cells Through miR-212-3p/FGF7 Axis [J]. Cancer Manag Res. 2021, 13:899-912.
- [10] Tan YT, Lin JF, Li T, et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer. Cancer Commun (Lond) [J]. 2021, 41(2):109-120.
- [11] Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm [J]. Cancer Res. 2017, 77(15):3965-3981.
- [12] Smolarz B, Zadrozna-Nowak A, Romanowicz H. The Role of lncRNA in the Development of Tumors, including Breast Cancer [J]. Int J Mol Sci. 2021, 22(16):8427.
- [13] Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. The relationship between early embryo development and tumourigenesis [J]. J Cell Mol Med. 2010, 14(12): 2697-701.

- [14]Loewer S, Cabili M N, Guttman M, et al. Large intergenic non-coding RNA-RoR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(12): 1113-7.
- [15]Wang Y, Xu Z, Jiang J, et al. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal [J]. *Dev Cell*, 2013, 25(1): 69-80.
- [16]Hou P, Zhao Y, Li Z, et al. LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(6): e1287.
- [17]Chen W, Wang H, Liu Y, et al. Linc-RoR promotes proliferation, migration, and invasion via the Hippo/YAP pathway in pancreatic cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1): 632-41.
- [18]Li C, Zhao Z, Zhou Z, et al. Linc-ROR confers gemcitabine resistance to pancreatic cancer cells via inducing autophagy and modulating the miR-124/PTBP1/PKM2 axis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(6): 1199-207.
- [19]Chen Y M, Liu Y, Wei H Y, et al. Linc-ROR induces epithelial-mesenchymal transition and contributes to drug resistance and invasion of breast cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8): 10861-70.
- [20]Li X, Sun D, Zhao T, et al. Long non-coding RNA ROR confers arsenic trioxide resistance to HepG2 cells by inhibiting p53 expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 872: 172982.
- [21]Mohebi M, Sattari A, Ghafouri-Fard S, et al. Expression profiling revealed up-regulation of three lncRNAs in breast cancer samples [J]. *Exp Mol Pathol*. 2020, 117:104544.
- [22]Zhao T, Wu L, Li X, et al. Large intergenic non-coding RNA-ROR as a potential biomarker for the diagnosis and dynamic monitoring of breast cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 20(2): 165-73.
- [23]Ma J, Yang Y, Huo D, et al. LincRNA-RoR/miR-145 promote invasion and metastasis in triple-negative breast cancer via targeting MUC1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(3): 614-20.
- [24]Luo C, Cao J, Peng R, et al. Functional Variants in Linc-ROR are Associated with mRNA Expression of Linc-ROR and Breast Cancer Susceptibility [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4680.
- [25]Wen X, Wu Y, Lou Y, et al. The roles of Linc-ROR in the regulation of cancer stem cells [J]. *Transl Oncol*. 2023, 28:101602.
- [26]Zhou Q, Guo J, Huang W, et al. Linc-ROR promotes the progression of breast cancer and decreases the sensitivity to rapamycin through miR-194-3p targeting MECP2 [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(9): 2231-50.
- [27]Eades G, Wolfson B, Zhang Y, et al. lincRNA-RoR and miR-145 regulate invasion in triple-negative breast cancer via targeting ARF6 [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(2): 330-8.
- [28]Chen Y M, Liu Y, Wei H Y, et al. Large intergenic non-coding RNA-ROR reverses gemcitabine-induced autophagy and apoptosis in breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 59604-17.
- [29]Peng W X, Huang J G, Yang L, et al. Linc-RoR promotes MAPK/ERK signaling and confers estrogen-independent growth of breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 161.
- [30]Zhang H Y, Liang F, Zhang J W, et al. Effects of long noncoding RNA-ROR on tamoxifen resistance of breast cancer cells by regulating microRNA-205 [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(2): 327-37.
- [31]Zhao T, Wu L, Li X, et al. Large intergenic non-coding RNA-ROR as a potential biomarker for the diagnosis and dynamic monitoring of breast cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 20(2): 165-73.
- [32]Hou L, Tu J, Cheng F, et al. Long noncoding RNA ROR promotes breast cancer by regulating the TGF- β pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 142.
- [33]He Y, Liu H, Chen Q, et al. Relationships between SNPs and prognosis of breast cancer and pathogenic mechanism [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(9): e871.
- [34]Hou L, Tu J, Cheng F, et al. Long noncoding RNA ROR promotes breast cancer by regulating the TGF- β pathway [J]. *Cancer Cell Int*. 2018, 18:142.