

• 综述 •

长链非编码RNA SNHG20在恶性肿瘤中的研究进展

张沁仇, 马力, 王朝霞*

南京医科大学第二附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210011

[摘要] 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度超过200 nt的非编码RNA分子,大量报道其在恶性肿瘤的发生发展中发挥重要的生物学功能。近年来,多项研究发现lncRNA小核仁RNA宿主基因20(small nucleolar RNA host gene 20, SNHG20)在肺癌、肝癌、胃癌等多种肿瘤中高表达,促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和上皮间充质转化过程,抑制其凋亡,影响细胞周期进程,且与患者的预后不良相关。作为一个公认的致癌基因,lncRNA SNHG20是恶性肿瘤潜在的治疗靶点和评估预后的生物标志物。文章总结国内外相关研究报道,对lncRNA SNHG20在恶性肿瘤中的研究进展作一综述。

[关键词] lncRNA SNHG20; 肿瘤; 生物学功能; 分子机制

[中图分类号] R730

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2024)09-1283-09

doi: 10.7655/NYDXBNSN240407

Research progress of lncRNA SNHG20 in malignant tumors

ZHANG Qinqiu, MA Li, WANG Zhaoxia*

Cancer Medical Center, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

[Abstract] Long non-coding RNA (lncRNA) is a class of non-coding RNA molecules with a length of more than 200nt. Numerous studies have reported their significant roles in the occurrence and development of malignant tumors. In recent years, multiple studies have highlighted the high expression of small nucleolar RNA host gene 20 (SNHG20), a type of lncRNA, in various carcinomas such as lung cancer, liver cancer, and gastric cancer. SNHG20 has been shown to promote tumor cell proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition (EMT), inhibit apoptosis, affect cell cycle progression, and correlate with poor prognosis in patients. As a recognized oncogene, lncRNA SNHG20 is a potential therapeutic target and prognostic biomarker in malignant tumors. In this article, we summarize relevant research reports around the world, and review the research progress of lncRNA SNHG20 in malignant tumors.

[Key words] lncRNA SNHG20; tumor; biological function; molecular mechanism

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(09): 1283-1291]

恶性肿瘤是人类疾病死亡的主要原因,最新全球恶性肿瘤统计数据显示,2022年有近2 000万新发恶性肿瘤病例,同时有970万恶性肿瘤死亡病例^[1]。恶性肿瘤严重威胁着人类的生命健康,近年来发病率持续上升,尽管治疗方式不断更新,癌症的预后仍然较差。因此,需要进一步深入对恶性肿瘤的发生发展的机制研究,寻找有效的生物标志物和治疗靶

标,为恶性肿瘤的早期诊断、预后评价和治疗提供新的策略。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸序列的RNA分子。大量研究发现,lncRNA在转录、转录后、表观遗传学修饰水平调控目标基因和蛋白质^[2-3],影响肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭等多种生物学功能^[4]。研究发现lncRNA在恶性肿瘤中发挥原癌或抑癌基因的作用,是潜在的恶性肿瘤预后分子和治疗靶点^[5-6]。小核仁RNA(small nucleolar RNA, snoRNA)是一类广泛存在于真核生物细胞核仁的小分子非编码RNA,长

[基金项目] 国家自然科学基金(82072591)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangzhaoxia@njmu.edu.cn

度一般为60~300个核苷酸序列,能与核仁核糖核蛋白结合形成snoRNP复合物^[7]。一些snoRNA基因序列中同时包含内含子和外显子,但是snoRNA仅由内含子产生。如果保留包括外显子在内的全长转录本,它将作为一种lncRNA起作用,称为小核仁RNA宿主基因(small nucleolar RNA host gene, SNHG)^[8]。近年来,许多研究表明SNHG在多种肿瘤中高表达。SNHG家族成员SNHG5^[9]、SNHG6^[10]、SNHG7^[11]、SNHG12^[12]、SNHG15^[13]、SNHG16^[14]、SNHG20^[15]等被认为是癌基因,发挥致癌作用。

SNHG20位于17号染色体q25.2上,全长2 183 bp,首次被Zhang等^[15]发现在肝癌组织中高表达,并且与患者的不良预后相关。随后的研究发现SNHG20在结直肠癌^[16]、宫颈癌^[17]和乳腺癌^[18]等多种恶性肿瘤中表达上调,且与患者的不良预后显著相关,参与E-cadherin、PTEN、Cyclin A1、p21和miR-495等下游靶基因或信号通路的调节,促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移等多种生物学过程,因此SNHG20可作为多种恶性肿瘤的潜在治疗靶点和评估预后的有效生物标志物,为肿瘤的精准治疗提供依据。文章就SNHG20在肿瘤研究中的进展作一综述,为后续研究提供指导。

1 lncRNA SNHG20与神经系统恶性肿瘤

胶质瘤是成人最常见的原发性恶性脑肿瘤,其中胶质母细胞瘤为胶质瘤的主要亚型,星形细胞瘤与胶质母细胞瘤约占胶质瘤的3/4^[19]。Guo等^[20]发现SNHG20在神经胶质瘤组织中的表达水平明显高于癌旁组织,并且SNHG20的表达水平与患者胶质瘤的分化程度呈正相关;进一步研究发现SNHG20可通过激活PTEN/PI3K/AKT信号通路调控胶质瘤细胞增殖和凋亡。Gao等^[21]研究也显示SNHG20调控PI3K/AKT/mTOR信号通路促进胶质母细胞瘤的恶性进展。另一项研究发现,SNHG20可通过竞争内源性RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)机制海绵化吸附miR-4486,进一步经MDM2/p53通路调控胶质瘤细胞的恶性转化^[22]。Li等^[23]发现SNHG20的高表达预示胶质瘤患者更短的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),并与肿瘤分期呈正相关,过表达SNHG20可通过沉默p21促进胶质瘤细胞的增殖。此外,SNHG还与RNA结合蛋白相互作用,从而调控肿瘤发生发展。有研究发现RNA结合蛋白含锌指RANBP2型2基因(zinc finger RANBP2-type containing 2 gene,

ZRANB2)作为选择性剪接调控分子特异性结合SNHG20增加其稳定性,并通过SMD途径靶向抑制叉头盒K1基因(forkhead box K1 gene, FOXK1)的表达,从而解除FOXK1对血管形成拟态相关分子MMP1、MMP9、V-Cadherin的抑制作用,促进胶质瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和血管形成拟态^[24]。

在神经系统恶性肿瘤中,对胶质瘤的研究较多,展现了SNHG20在胶质瘤中复杂的分子调控网络,并在胶质瘤细胞的增殖、凋亡、细胞周期阻滞、血管形成等过程中发挥着重要的生物学功能,特别是肿瘤干细胞分化、血管形成有独特研究价值,但仍需深入地研究探索其在胶质瘤临床应用方面的价值。

2 lncRNA SNHG20与头颈部恶性肿瘤

头颈部恶性肿瘤包括鼻咽癌、甲状腺癌、头颈部鳞癌等恶性肿瘤。鼻咽癌是一种发生于鼻咽的恶性肿瘤,在我国南方地区和东南亚发病率较高。鼻咽癌起病隐匿,有时以颈部肿块为首发症状,早期难以发现。目前鼻咽癌的治疗方法以局部放疗为主,联合化疗、生物靶向治疗、手术和中医中药治疗等^[25]。研究发现,SNHG20在鼻咽癌患者的癌组织和血清中表达水平升高,血清SNHG20表达水平与远处肿瘤转移显著正相关,深入研究发现SNHG20通过上调转化生长因子 β 1(TGF- β 1)促进鼻咽癌细胞的迁移和侵袭^[26]。

头颈部鳞癌是常见的口腔颌面部肿瘤,发生在口腔、咽、喉等器官,尽管在过去的30年里治疗方法得到了发展,但头颈部鳞癌患者的生存率并没有得到明显改善^[27]。有研究发现,SNHG20在口腔鳞癌组织中的表达明显升高,并且SNHG20的表达水平与肿瘤分化程度、TNM分期和较短的OS呈正相关,敲低SNHG20可显著抑制口腔鳞癌细胞增殖^[28]。另一项研究通过生物信息学分析预测SNHG20和RAS致癌基因家族成员RAB14均可与miR-19b-3p结合,荧光素酶报告基因分析和RNA pull-down实验证实了三者的结合,该研究揭示了SNHG20/miR-19b-3p/RAB14轴促进口腔鳞癌发生发展^[29]。Wu等^[30]通过体外实验表明,敲除SNHG20显著抑制肿瘤细胞的增殖能力、ALDH1表达和干细胞因子(LIN28、Nanog、Oct4、SOX2)表达,分析表明miR-197以互补结合的方式指向SNHG20和LIN28。进一步实验证实了SNHG20/miR-197/LIN28轴对口腔鳞癌增殖和干性的相关作用。此外,SNHG20也被发现通过

miR-29a/DIXDC1/Wnt 信号通路促进口腔鳞癌的进展^[31]。Li等^[32]发现喉鳞癌组织中SNHG20的表达明显高于正常组织,且SNHG20表达水平与喉鳞癌临床分期和较低的OS呈正相关。此外,敲低SNHG20的表达显著抑制了细胞增殖。研究发现miR-140与SNHG20呈负相关,SNHG20通过竞争性结合miR-140,影响喉鳞癌的恶性进展。另一项研究通过体外实验表明SNHG20能够促进喉鳞癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。在机制方面,结果证实了SNHG20/miR-342-3p/MTDH轴促进喉鳞癌进展^[33]。

头颈部恶性肿瘤多项研究表明,SNHG20可能在鼻咽癌、头颈部鳞癌中作为预后和治疗的潜在靶点,进一步研究其生物学功能及分子机制,可能对头颈部肿瘤的诊断及治疗产生重要价值。

3 lncRNA SNHG20与呼吸系统恶性肿瘤

世界范围内,肺癌发病率、死亡率极高且呈上升趋势。2022年全球癌症统计和2022年中国癌症统计均显示,肺癌发病率和死亡率在全部恶性肿瘤中均居于首位^[1,34]。近年来肺癌靶向及免疫治疗给患者带来希望,但是治疗后耐药的发生使得肺癌患者再次陷入窘境。因此,迫切需要寻找肺癌的新靶点并展开机制研究,改善患者预后。

本课题组通过生物信息学分析发现SNHG20在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中表达上调,并发现SNHG20的高表达与肿瘤TNM分期及不良预后显著正相关;细胞功能实验显示下调SNHG20的表达显著抑制了NSCLC细胞增殖和迁移;染色质免疫沉淀实验(ChIP)发现SNHG20的下调抑制了EZH2与p21启动子区域的结合,从而抑制p21的表达^[35]。Wang等^[36]研究发现SNHG20靶向miR197激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进NSCLC细胞增殖,抑制细胞凋亡。此外,还有研究发现SNHG20通过靶向miR-2467-3p/E2F3轴介导PI3K/AKT/mTOR信号通路的激活,促进NSCLC细胞的增殖、侵袭、迁移和诱导凋亡^[37]。另有研究表明,SNHG20通过海绵化吸附miR-154上调转录因子人锌指e-box-binding同源盒2(ZEB2)和RUNX家族转录因子2(RUNX2)的表达,促进NSCLC细胞的增殖、迁移和侵袭,抑制细胞凋亡^[38]。

以上研究表明,SNHG20高表达可提示NSCLC不良预后,分子机制研究表明SNHG20靶向多种信号通路产生作用,促进肿瘤细胞发生发展。因此,SNHG20高表达可通过多途径发挥对NSCLC的促进

作用,体现SNHG20作用机制的复杂性。

4 lncRNA SNHG20与消化系统恶性肿瘤

食管鳞状细胞癌在东非和东亚发病率最高,吸烟是其主要危险因素,而腺癌在北美和西欧高发,胃食管反流病是其主要危险因素。腺癌和鳞癌的生存率相近且都较低,有可能是食管癌容易发生早期转移所致^[39]。因此寻找食管癌的早期诊断生物标志物和治疗靶点至关重要。研究发现SNHG20在食管鳞癌组织及细胞系中表达上调,且与预后不良相关。功能实验表明,SNHG20过表达促进细胞增殖、迁移、侵袭和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),抑制细胞凋亡。研究提出SNHG20可能通过ATM/JAK/PD-L1途径促进食管鳞癌的生长和转移^[40]。

2022年全球癌症统计数据表明,胃癌(gastric carcinoma, GC)发病率和死亡率在全球恶性肿瘤中排名第5。与女性相比,GC在男性中的发病率和死亡率更高。东亚和东欧是GC的高发地区。在过去半个世纪里,虽然GC的发病率呈稳步下降趋势,但是在年轻群体中的发病率正逐步上升^[1]。一项研究显示SNHG20在多种GC细胞中高表达,敲低SNHG20的表达显著抑制GC细胞的增殖、侵袭和迁移。研究发现SNHG20通过与EZH2结合而显著抑制E-cadherin和p21的表达,并调节GSK-3 β / β -catenin信号通路,在GC中起癌基因的作用^[41]。另一项研究显示,SNHG20高表达与肿瘤大小和淋巴结转移密切相关,并提示较短的PFS和OS。实验结果证明SNHG20在GC细胞中负向调控miR-495-3p来抑制ZFX的表达,参与GC的调控^[42]。还有研究发现,在GC细胞系中SNHG20竞争性结合miR-140-5p促进NDRG家族成员3(NDRG family member 3 gene, NDRG3)的表达。另外,NDRG3和SNHG20基因的敲除均提高GC细胞系对5-氟尿嘧啶(5-FU)的治疗敏感性,而共敲除后并未进一步增加敏感性,提示SNHG20通过NDRG3介导GC细胞对5-FU的耐药性^[43]。

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是仅次于肺、结直肠癌和胃食管恶性肿瘤的第4大常见癌症死亡原因,5年生存率约为18%。到2030年,每年死于HCC的人数预计将达到100万。该病主要发生在病毒性、代谢性和酒精性肝硬化的男性中^[44]。虽然HCC治疗手段多样,但如何提高早期诊断率和临床疗效仍是当今社会的重大难题。一项研究表明

HCC组织中SNHG20的表达显著上调。队列研究表明SNHG20的表达与肿瘤临床分期相关,高表达SNHG20提示更短的PFS和OS。在SK-Hep-1细胞中敲低SNHG20显著抑制细胞增殖,迁移和侵袭^[15]。另一项研究结果表明敲低SNHG20表达加速了HCC细胞凋亡。下游靶基因研究发现SNHG20在HCC中充当miR-5095的海绵,进而靶向甲基CpG结合域蛋白1(methyl-CpG binding domain protein 1, MBD1)表达,调节HCC进展^[45]。机制研究发现,敲低SNHG20抑制了HCC中ZEB1、ZEB2、N-cadherin和Vimentin的表达,促进了E-cadherin的表达。该研究证实了SNHG20通过激活EZH2/E-cadherin经典调节通路调节EMT,促进细胞侵袭^[46]。肝炎病毒感染和脂肪肝等可能是导致人类HCC发生发展的主要危险因素。有研究者揭示了乙型肝炎病毒X蛋白通过上调SNHG20负向调控PTEN促进肝癌进展^[47]。另外有研究者通过高脂饮食构建小鼠非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)模型,发现SNHG20可能通过激活STAT6促使肝巨噬细胞向M2型极化并推动NAFLD向HCC转变^[48]。

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是美国第3大常见癌症。大约41%的CRC发生在近端结肠,约22%发生在远端结肠,28%发生在直肠^[49]。在我国,CRC主要发生在40岁以上人群,并且以直肠癌为主。CRC在发病和死亡趋势方面呈现性别差异,女性发病率和死亡率均呈下降趋势,而男性发病率和死亡率均呈上升趋势^[50]。一项研究发现SNHG20表达在CRC组织和细胞系中显著上调,与肿瘤TNM分期呈正相关。研究揭示SNHG20通过海绵miR-495调节STAT3表达,促进CRC进展^[51]。另一项研究显示SNHG20的高表达与CRC患者OS呈负相关,敲低SNHG20显著抑制了结肠癌细胞的增殖、侵袭、迁移及细胞周期进展。进一步研究提示SNHG20通过调节Cyclin A1和p21的表达促进CRC细胞的生长,但相关分子机制尚不明确^[16]。

SNHG20在消化系统肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭等生物学过程中发挥癌基因作用,通过多个靶标调控肿瘤恶性进展,特别是SNHG20参与胃癌细胞对5-FU的耐药性机制,并看到了在化疗药物耐药性方面研究的方向。

5 lncRNA SNHG20与泌尿生殖系统恶性肿瘤

肾细胞癌是最常见的泌尿生殖系统肿瘤,其中透明细胞癌是最常见的肾癌类型。Liu等^[52]通过生

物信息学分析发现,SNHG20在肾透明细胞癌组织中的表达显著上调。体外实验验证,敲低SNHG20抑制了肾透明细胞癌细胞的增殖并诱导细胞周期G0/G1停滞和凋亡,但相关分子机制仍不明确。

膀胱癌主要发生于男性,吸烟及有毒化学物质暴露可能是其发病诱因。有研究发现SNHG20在膀胱癌组织和细胞系中的表达显著高于癌旁组织和正常尿路上皮细胞系。此外,SNHG20的高表达与晚期临床分期、淋巴结转移、患者生存率降低有关。裸鼠成瘤实验表明,SNHG20的沉默抑制了体内肿瘤的生长。机制研究表明,SNHG20基因的敲除抑制了膀胱癌细胞Wnt/ β -catenin信号通路的激活,同时抑制关键基因C-myc基因的表达,进而抑制肿瘤增殖、迁移、侵袭并诱导凋亡^[53]。

前列腺癌是全球男性癌症中发病原因中的第2位和死亡原因中的第5位^[1]。一项研究发现SNHG20表达在前列腺癌组织和细胞系中明显升高,进一步机制研究发现SNHG20通过海绵化miR-6516-5p增加下游靶标SCGB2A1蛋白的表达,促进了前列腺癌细胞的增殖和侵袭,抑制细胞凋亡^[54]。另有研究发现SNHG20的高表达与高Gleason评分和更晚的肿瘤分期呈正相关。机制分析显示,SNHG20作为ceRNA上调DDX17表达,发挥致癌作用^[55]。

根据全球癌症统计显示,2022年有32.4万名妇女被新诊断为卵巢癌,有20.7万人死于卵巢癌,使卵巢癌成为女性第8大最常见癌症和死亡原因^[1]。近年来卵巢癌发病率和死亡率逐渐上升,因此寻找卵巢癌诊断和治疗的新靶点是目前亟待解决的问题。一项研究结果发现浆液性上皮性卵巢癌组织中SNHG20的表达明显高于癌旁组织,并且与组织学分级和淋巴结状态密切相关。SNHG20高表达患者显示出较短的OS,提示预后不良。体外实验表明,SNHG20通过调节增殖和EMT相关蛋白p21、Cyclin D1、E-cadherin和Vimentin的表达,促进卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[56]。另一项研究发现,SNHG20通过靶向Wnt/ β -catenin信号通路在卵巢癌中发挥癌基因的作用^[57]。除此之外,有研究证实SNHG20作为miR-217的海绵,促进肿瘤进展^[58]。另有研究发现SNHG20通过海绵化miR-148a增强含Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶1(Rho associated coiled-coil containing protein kinase 1 gene, ROCK1)表达,促进卵巢癌的进展^[59]。此外,也有研究发现SNHG20通过海绵化miR-338-3p促进诱导细胞分化蛋白MCL1表达调控卵巢癌的恶性进展^[60]。

近年来宫颈癌发病率呈逐渐上升趋势,持续的HPV病毒感染是其发生的主要危险因素。一项研究显示,SNHG20在宫颈癌中高表达,SNHG20的表达水平与宫颈癌患者的肿瘤大小、FIGO分期和淋巴结转移正相关,与总生存期负相关。研究验证了SNHG20作为miRNA海绵,进而调控去整合素金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloprotease, ADAM10),促进宫颈癌细胞的增殖和侵袭^[17]。

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一,研究者发现在乳腺癌组织和细胞系中,SNHG20表达显著上调。体外功能实验证明SNHG20过表达促进了乳腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移,增殖能力在体内裸鼠皮下成瘤试验中同样得到验证。进一步机制研究阐明了SNHG20竞争性结合miR-495促进HER2表达,促进乳腺癌进展^[18]。

在泌尿生殖系统肿瘤中,SNHG20可作为多种miRNA的海绵,或通过激活Wnt/ β -catenin信号通路促进肿瘤进展。卵巢癌研究较多阐明分子机制和各种信号通路及预后。而肾癌和乳腺癌研究成果较少,需进一步加强研究。

6 lncRNA SNHG20与其他恶性肿瘤

Wang等^[61]发现SNHG20在骨肉瘤组织中表达上调,其高表达提示预后不良。分析表明miR-139具有结合RUNX2和SNHG20的功能,研究结果认为,SNHG20/miR-139/RUNX2轴通过线粒体凋亡途径调控骨肉瘤的发生和凋亡。另一项研究结果表明SNHG20的高表达与Enneking分期、远处转移呈正相关,与OS呈负相关。另外,研究表明SNHG20过表达促进EMT相关蛋白Vimentin、ZEB1和ZEB2的表达,并抑制E-cadherin的表达,进而促进骨肉瘤细胞迁移和侵袭^[62]。

研究显示视网膜母细胞瘤组织和细胞系中SNHG20的表达水平均显著上调。沉默SNHG20可抑制肿瘤细胞增殖、克隆性存活、迁移和侵袭能力。进一步探究发现SNHG20可能通过miR-335-5p来促进E2F3表达,进而促进视网膜母细胞瘤细胞增殖、迁移和侵袭,促进肿瘤进展^[63]。

lncRNA SNHG20在恶性肿瘤中的研究进展总结见表1。

7 小结与展望

近年来,SNHG20作为一个新的热点,在多种恶性肿瘤中进行了相关研究,文章总结了近年来的多项

研究结果,均显示SNHG20在泛癌中均作为癌基因促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、EMT、血管形成、抑制细胞凋亡和影响细胞周期进程等生物学过程,参与调控肿瘤进展。大量研究发现SNHG20在多种肿瘤组织中均高表达,且与肿瘤不良预后相关,因此在泛癌中,SNHG20有作为预测患者预后的生物标志物的潜力。研究发现SNHG家族的SNHG1在急性髓系白血患者的血浆外泌体中表达上调,并且在造血干细胞移植后外泌体中SNHG1下调,同时因其在血浆外泌体中具有高度稳定性,所以SNHG1可作为急性髓系白血病诊断和治疗监测的生物标志物^[64]。高表达的血清SNHG20在鼻咽癌患者中具有诊断特异性^[26],而在其他肿瘤中SNHG20作为肿瘤诊断和治疗监测的相关研究仍然较少,需要深入研究探讨其可能性。

机制研究发现,SNHG20通过复杂的分子调控网络,促进恶性肿瘤进展。在NSCLC、GC、HCC等癌症中,SNHG20作为多种miRNA的ceRNA促进恶性肿瘤进展。而在胶质瘤、卵巢癌、膀胱癌等癌症中,SNHG20通过激活PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin等经典信号通路,发挥癌基因的作用。另外,在NSCLC、GC、HCC中,SNHG20通过EZH2表观遗传修饰调控下游转录因子。此外,SNHG20还参与介导了GC细胞对5-FU的耐药。而SNHG20作为分子调控网络中的共同分子,抑制SNHG20的表达可能阻断多种通路的激活,因此SNHG20抑制剂可能是恶性肿瘤治疗和逆转肿瘤耐药的新策略。有研究在胶质母细胞瘤中建立SNHG评分模型,并探索SNHG评分与肿瘤抗PD-1/L1免疫治疗敏感性、抗肿瘤药物敏感性的相关性,预测不同分数个体的给药策略,并在相应的细胞系中进行验证,以此来指导临床治疗^[65]。RNA结合蛋白复合物是一类与特定RNA特异性结合的蛋白质,有调控转录、选择性剪接、多聚腺苷酸化、易位等多重功能。在胶质瘤中,RNA结合蛋白ZRANB2能增加SNHG20的稳定性和表达^[24]。此外,SNHG家族作为一种独特的lncRNA,其内含子中有snoRNA。以前认为SNHG在剪接后不稳定,仅作为产生snoRNA的载体。但最新研究发现,一些SNHG RNA能独立于内含子编码的snoRNA。研究发现在肝母细胞中,上调的RNA结合蛋白——剪接因子多聚腺苷结合核蛋白1(splicing factor polyadenylate-binding nuclear protein 1, PABPN1)能与剪接机制相互作用,诱导特殊SNHG RNA集(SNHG1、8、12和19)的内含子保留和内含子snoRNA的下调,降

表1 lncRNA SNHG20 在恶性肿瘤中的研究进展
Table 1 Research progress of lncRNA SNHG20 in malignant tumors

Type of cancer	Function	Related target genes	Biological behaviour	Clinical significance	Reference
Glioma	Oncogene	PTEN/PI3K/AKT; miR-4486/MDM2/p53; ZRANB2/SNHG20/FOXK1/MMP1/MMP9/E-Cadherin; p21	Multiplication, migration, apoptosis, tumor stem cell differentiation, angiopoiesis	TNM stage, prognosis	[20-24]
Nasopharynx Cancer	Oncogene	TGF- β 1	Migration, invasion	TNM stage, diagnosis, prognosis	[26]
OSCC	Oncogene	miR-29a/DIXDC1/Wnt; miR-197/LIN28; miR-19b-3p/RAB14	Multiplication, migration, invasion, apoptosis	TNM stage, prognosis	[28-31]
LSCC	Oncogene	miR-140; miR-342-3p/MTDH	Multiplication, migration, invasion	TNM stage, prognosis	[32-33]
NSCLC	Oncogene	miR197/Wnt/ β -catenin; EZH2/p21; PI3K/AKT/mTOR; miR-2467-3p/E2F3; miR-154	Multiplication, migration, invasion, apoptosis	TNM stage, prognosis	[35-38]
ESCC	Oncogene	ATM/JAK/PD-L1	Multiplication, migration, invasion, apoptosis, EMT	TNM stage, prognosis	[40]
GC	Oncogene	EZH2/E-cadherin, p21, gsk-3 β / β -catenin; miR-495-3p/ZFX; miR-140-5p/NDRG3	Multiplication, invasion, EMT	TNM stage, prognosis, Drug resistance	[41-43]
HCC	Oncogene	miR-5095/MBD1; EZH2/E-cadherin; HBx/SNHG20/PTEN; STAT6	Multiplication, invasion, migration, apoptosis, EMT, M1/M2 polarization	TNM stage, prognosis	[15][45-48]
CRC	Oncogene	Cyclin A1; p21; miR-495/STAT3	Multiplication, migration, invasion, cell cycle progression	TNM stage, prognosis	[16][51]
Renal cancer	Oncogene	NA	Multiplication, cell cycle progression, apoptosis	NA	[52]
Bladder cancer	Oncogene	Wnt/ β -catenin, C-myc	Multiplication, migration, invasion, apoptosis	TNM stage, prognosis	[53]
Prostatic cancer	Oncogene	miR-6516-5p/SCGB2A1; DDX17	Migration, invasion, apoptosis	TNM stage	[54-55]
Ovarian cancer	Oncogene	p21, Cyclin D1, E-cadherin, Vimentin; Wnt/ β -catenin; miR-217; miR-148a/ROCK1; miR-338-3p/MCL1	Multiplication, migration, invasion, apoptosis, EMT	prognosis	[56-60]
Cervical cancer	Oncogene	miR-140-5p/ADAM10	Multiplication, invasion	FIGO stage, prognosis	[17]
Breast cancer	Oncogene	miR-495/HER2	Multiplication, migration, invasion	NA	[18]
Osteosarcoma	Oncogene	miR-139/RUNX2; Vimentin, ZEB1, ZEB2, E-cadherin	Multiplication, invasion, migration, apoptosis, EMT	Enneking stage, prognosis	[61-62]
Retinoblastoma	Oncogene	miR-335-5p/E2F3	Multiplication, migration, invasion	NA	[63]

低肝母细胞癌患者源性类器官的顺铂敏感性。这在未来为研究针对调控剪接SNHG20的因子研究提供新的视角^[66]。此外,将SNHG20在肿瘤治疗中进行临床应用,也需要大量研究进一步探索。

近年来的研究结果表明SNHG20可能作为恶性肿瘤诊断、预后的有效生物学标志和治疗的关键靶点,帮助拓展恶性肿瘤的治疗方法,给延长肿瘤患者的生存期、提高生存质量提供了更多的机遇。但关于SNHG20的研究目前尚有不足,仍有待进一步探索其在肿瘤恶性进展中的生物学作用和分子机制,同时需要临床试验验证其在辅助诊断、评估预后、治疗和逆转耐药等方面的作用。相信随着研究的深入,SNHG20在恶性肿瘤患者中能真正发挥其价值。

[参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263
- [2] HERMAN A B, TSITSIPATIS D, GOROSPE M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2252-2266
- [3] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNC-cation: lncRNA localization and function[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): e202009045
- [4] MCCABE E M, RASMUSSEN T P. lncRNA involvement in cancer stem cell function and epithelial-mesenchymal transitions[J]. *Semin Cancer Biol*, 2021, 75: 38-48
- [5] 杨莹, 王子璇, 陈狄, 等. lncRNA RP11-490M8.1在乳腺癌中的表达及其对乳腺癌细胞增殖的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(5): 611-616
- [6] HAO L, WU W, XU Y, et al. lncRNA-MALAT1: a key participant in the occurrence and development of cancer[J]. *Molecules*, 2023, 28(5): 2126
- [7] HUANG Z H, DU Y P, WEN J T, et al. snoRNAs: functions and mechanisms in biological processes, and roles in tumor pathophysiology[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 259
- [8] WILLIAMS G T, FARZANEH F. Are snoRNAs and snoRNA host genes new players in cancer?[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 84-88
- [9] CHI J R, YU Z H, LIU B W, et al. SNHG5 promotes breast cancer proliferation by sponging the miR-154-5p/PCNA axis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 17: 138-149
- [10] ZHANG M, DUAN W, SUN W. lncRNA SNHG6 promotes the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by miR-26a/EZH2 axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3349-3360
- [11] XU C, ZHOU J, WANG Y, et al. Inhibition of malignant human bladder cancer phenotypes through the down-regulation of the long non-coding RNA SNHG7[J]. *J Cancer*, 2019, 10(2): 539-546
- [12] XIE Y, CHEN G. lncRNA SNHG12 promotes the malignant progression of melanoma by targeting miR-199b[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4): 226
- [13] DAMASKOS C, GARMPIS N, DIMITROULIS D, et al. The role of SNHG15 in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(5): 753
- [14] REN L, FANG X, SHRESTHA S M, et al. lncRNA SNHG16 promotes development of oesophageal squamous cell carcinoma by interacting with EIF4A3 and modulating RhoU mRNA stability[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 89
- [15] ZHANG D, CAO C, LIU L, et al. Up-regulation of lncRNA SNHG20 predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer*, 2016, 7(5): 608-617
- [16] LI C, ZHOU L, HE J, et al. Increased long noncoding RNA SNHG20 predicts poor prognosis in colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 655
- [17] GUO H, YANG S, LI S, et al. lncRNA SNHG20 promotes cell proliferation and invasion via miR-140-5p-ADAM10 axis in cervical cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 749-757
- [18] GUAN Y, ZHANG M, CHEN X, et al. lncRNA SNHG20 participated in proliferation, invasion, and migration of breast cancer cells via miR-495[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10): 7971-7981
- [19] WANG L M, ENGLANDER Z K, MILLER M L, et al. Malignant glioma[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1405: 1-30
- [20] GUO L P, ZHANG Z J, LI R T, et al. Influences of lncRNA SNHG20 on proliferation and apoptosis of glioma cells through regulating the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1): 253-261
- [21] GAO X F, HE H Q, ZHU X B, et al. lncRNA SNHG20 promotes tumorigenesis and cancer stemness in glioblastoma via activating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Neoplasia*, 2019, 66(4): 532-542
- [22] LIU J, CHENG L G, LI H G. lncRNA SNHG20 promoted the proliferation of glioma cells via sponging miR-4486 to regulate the MDM2-p53 pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12): 5323-5331
- [23] LI X S, SHEN F Z, HUANG L Y, et al. lncRNA small nucleolar RNA host gene 20 predicts poor prognosis in glioma and promotes cell proliferation by silencing P21[J].

- Onco Targets Ther, 2019, 12: 805–814
- [24] LI X, XUE Y, LIU X, et al. ZRANB2/SNHG20/FOXK1 axis regulates vasculogenic mimicry formation in glioma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 68
- [25] 薛 飞, 张 婷. 鼻咽癌的临床特征及诊断治疗进展[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(11): 1213–1218
- [26] SUN C, SUN Y, ZHANG E. Long non-coding RNA SNHG20 promotes nasopharyngeal carcinoma cell migration and invasion by upregulating TGF- β 1 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4967–4974
- [27] CHAMOLI A, GOSAVI A S, SHIRWADKAR U P, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: risk factors, mechanisms, and diagnostics[J]. *Oral Oncol*, 2021, 121: 105451
- [28] GAO P, FAN R, GE T. SNHG20 serves as a predictor for prognosis and promotes cell growth in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 951–957
- [29] ZHU X, ZHANG H, XU J. Long noncoding RNA SNHG20 regulates cell migration, invasion, and proliferation via the microRNA-19b-3p/RAB14 axis in oral squamous cell carcinoma[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 3993–4003
- [30] WU J, ZHAO W, WANG Z, et al. Long non-coding RNA SNHG20 promotes the tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma via targeting miR-197/LIN28 axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 680–688
- [31] CHEN Z F, WANG Y, SUN L L, et al. LncRNA SNHG20 enhances the progression of oral squamous cell carcinoma by regulating the miR-29a/DIXDC1/Wnt regulatory axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(10): 5436–5445
- [32] LI Y, XU J, GUO Y N, et al. LncRNA SNHG20 promotes the development of laryngeal squamous cell carcinoma by regulating miR-140 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(8): 3401–3409
- [33] XIE Z, XIANG H, LI J, et al. SNHG20 promotes the development of laryngeal squamous cell carcinoma via miR-342-3p/MTDH axis[J]. *Heliyon*, 2022, 8(8): e10085
- [34] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47–53
- [35] CHEN Z, CHEN X, CHEN P, et al. Long non-coding RNA SNHG20 promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and migration by epigenetically silencing of P21 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3092
- [36] WANG Z X, ZHAO Y, YU Y, et al. Effects of lncRNA SNHG20 on proliferation and apoptosis of non-small cell lung cancer cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1): 230–237
- [37] CHEN H, TAN X, DING Y. Knockdown SNHG20 suppresses nonsmall cell lung cancer development by repressing proliferation, migration and invasion, and inducing apoptosis by regulating miR-2467-3p/E2F3 [J]. *Cancer Biother Radiopharm*. 2021, 36(4): 360–370
- [38] LINGLING J, XIANGAO J, GUIQING H, et al. SNHG20 knockdown suppresses proliferation, migration and invasion, and promotes apoptosis in non-small cell lung cancer through acting as a miR-154 sponge[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108648
- [39] DISIENA M, PERELMAN A, BIRK J, et al. Esophageal cancer: an updated review [J]. *South Med J*, 2021, 114(3): 161–168
- [40] ZHANG C, JIANG F, SU C, et al. Upregulation of long noncoding RNA SNHG20 promotes cell growth and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma via modulating ATM-JAK-PD-L1 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(7): 11642–11650
- [41] LIU J, LIU L, WAN J X, et al. Long noncoding RNA SNHG20 promotes gastric cancer progression by inhibiting p21 expression and regulating the GSK-3 β / β -catenin signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80700–80708
- [42] CUI N, LIU J, XIA H, et al. LncRNA SNHG20 contributes to cell proliferation and invasion by upregulating ZFX expression sponging miR-495-3p in gastric cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 120(3): 3114–3123
- [43] YU J, SHEN J, QIAO X, et al. SNHG20/miR-140-5p/NDRG3 axis contributes to 5-fluorouracil resistance in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(2): 1337–1343
- [44] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): e2
- [45] XU B, LI C, YANG B, et al. LncRNA SNHG20 silencing inhibits hepatocellular carcinoma progression by sponging miR-5095 from MBD1 [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(6): 4314–4331
- [46] LIU J, LU C, XIAO M, et al. Long non-coding RNA SNHG20 predicts a poor prognosis for HCC and promotes cell invasion by regulating the epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 857–863
- [47] TU W, YANG Y, SONG Y, et al. Hepatitis B virus x protein accelerated the proliferation of hepatocellular carcinoma cell through lncRNA SNHG20/PTEN pathway [J]. *J Biochem*, 2019, 165(5): 423–431
- [48] WANG B, LI X, HU W, et al. Silencing of lncRNA SNHG20 delays the progression of nonalcoholic fatty liver disease to hepatocellular carcinoma via regulating liver Kupffer cells polarization [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(12): 1952–1961
- [49] THANIKACHALAM K, KHAN G. Colorectal Cancer and

- Nutrition[J]. *Nutrients*, 2019, 11(1): 164
- [50] 郭兰伟, 张兴龙, 蔡林, 等. 全球结直肠癌流行和防控现状[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(1): 57-65
- [51] WANG Y, FU J, YANG L, et al. Long non-coding RNA SNHG20 promotes colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion via miR-495/STAT3 axis [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 31
- [52] LIU S, ZHOU H, WANG G, et al. Comprehensive transcriptomic analysis of critical RNA regulation associated with metabolism and prognosis in clear cell renal carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 709490
- [53] ZHAO Q, GAO S, DU Q, et al. Long non-coding RNA SNHG20 promotes bladder cancer via activating the Wnt/beta-catenin signalling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(5): 2839-2848
- [54] WU X, XIAO Y, ZHOU Y, et al. LncRNA SNHG20 promotes prostate cancer migration and invasion via targeting the miR-6516-5p/SCGB2A1 axis[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8): 5162-5169
- [55] WU X C, YAN W G, JI Z G, et al. Long noncoding RNA SNHG20 promotes prostate cancer progression via upregulating DDX17[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 17(6): 1752-1765
- [56] WANG D, DAI J, HOU S, et al. LncRNA SNHG20 predicts a poor prognosis and promotes cell progression in epithelial ovarian cancer [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20182186
- [57] HE S, ZHAO Y, WANG X, et al. Up-regulation of long non-coding RNA SNHG20 promotes ovarian cancer progression via Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(1): BSR20170681
- [58] XING X, AN M, CHEN T. LncRNA SNHG20 promotes cell proliferation and invasion by suppressing miR-217 in ovarian cancer[J]. *Genes Genomics*. 2021, 43(9): 1095-1104
- [59] YANG Q, DONG Y J. LncRNA SNHG20 promotes migration and invasion of ovarian cancer via modulating the microRNA-148a/ROCK1 axis [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 168
- [60] WANG D, LI Z, LI H, et al. Long non-coding RNA SNHG20 promotes ovarian cancer development by targeting microRNA-338-3p to regulate MCL1 expression[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(2): 130
- [61] WANG W, LUO P, GUO W, et al. LncRNA SNHG20 knockdown suppresses the osteosarcoma tumorigenesis through the mitochondrial apoptosis pathway by miR-139/RUNX2 axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(3): 1927-1933
- [62] ZHANG J, JU C, ZHANG W, et al. LncRNA SNHG20 is associated with clinical progression and enhances cell migration and invasion in osteosarcoma [J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(11): 1115-1121
- [63] SONG J, ZHANG Z. Long non-coding RNA SNHG20 promotes cell proliferation, migration and invasion in retinoblastoma via the miR-335-5p/E2F3 axis [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2): 543
- [64] XIAO Q, LIN C, PENG M, et al. Circulating plasma exosomal long non-coding RNAs LINC00265, LINC00467, UCA1, and SNHG1 as biomarkers for diagnosis and treatment monitoring of acute myeloid leukemia [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1033143
- [65] FAN Y, GAO Z, XU J, et al. Identification and validation of SNHG gene signature to predict malignant behaviors and therapeutic responses in glioblastoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 986615
- [66] ZHEN N, ZHU J, MAO S, et al. Alternative splicing of lncRNAs from SNHG family alters snoRNA expression and induces chemoresistance in hepatoblastoma [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 16(5): 735-755

[收稿日期] 2024-04-23

(本文编辑: 唐震)