

• 综述 •

LncRNA 编码肽在肿瘤信号通路中的研究进展

钱萌森¹, 吴新雨², 王科明^{1*}

¹南京医科大学第二附属医院肿瘤内科, ²消化内科, 江苏 南京 210011

[摘要] 长链非编码RNA(long noncoding RNA, LncRNA)是一类在基因调控中扮演重要角色的非编码RNA分子,长度超过200 nt,通常被认为不具备蛋白质编码能力。然而近年来大量研究发现,LncRNA具有一定的编码潜力,其短开放阅读框(short open reading frame, sORF)实际上可编码一些功能性的微肽。这些微肽在钙离子稳态、调节细胞器代谢、细胞分化等多种生物学过程中发挥重要作用,还可影响心血管疾病、炎症性疾病、恶性肿瘤等病理过程,尤其是可通过参与多种细胞信号通路影响肿瘤的发生、发展和转移。文章根据这些LncRNA编码肽参与的不同信号通路以及对肿瘤发生发展过程的影响,总结LncRNA编码肽在肿瘤信号通路中的研究进展,探讨其作为潜在的生物标志物和治疗靶点的可能性,同时也指出了当前研究的局限性以及未来的研究方向。

[关键词] 长链非编码RNA;微肽;肿瘤;信号通路

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)03-435-08

doi: 10.7655/NYDXBNSN240848

Research progress on the role of LncRNA-encoded peptides in tumor signaling pathways

QIAN Mengsen¹, WU Xinyu², WANG Keming^{1*}

¹Department of Oncology, ²Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

[Abstract] Long noncoding RNA (LncRNA) is a class of non-coding RNA molecules, which plays an important role in gene regulation, with lengths exceeding 200 nucleotides, and is traditionally considered to lack protein-coding capacity. However, a substantial amount of recent research has revealed that LncRNA possesses coding potential, with its short open reading frame (sORF) capable of encoding functional micropeptides. These micropeptides play significant roles in various biological processes, including calcium ion homeostasis, regulation of cellular organelle metabolism, and cell differentiation. They can also impact pathological processes, such as cardiovascular diseases, inflammatory diseases, and malignant tumors, particularly by participating in multiple cellular signaling pathways that affect the occurrence, development, and metastasis of cancer. This review summarizes the research progress of LncRNA-encoded peptides in tumor signaling pathways, based on their involvement in different signaling pathways and their effect on the process of tumorigenesis and development. It discusses the potential of these peptides as biomarkers and therapeutic targets as well as points out the limitations of current research and the direction for future studies.

[Key words] long noncoding RNA; micropeptide; tumor; signaling pathway

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(03):435-442]

长链非编码RNA(long noncoding RNA, LncRNA)是一类长度超过200 nt的RNA分子,通常认为它们不编码蛋白质,但在细胞中扮演着重要的调控角

[基金项目] 江苏科教能力提升工程;江苏省医学重点学科建设单位(JSDW202235)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: kemingwang@njmu.edu.cn(ORCID: 0000-0002-1358-3562)

色^[1]。LncRNA通过与DNA、RNA或蛋白质相互作用,参与表观遗传调控、转录调控、RNA加工以及蛋白质功能调控等多种生物学过程^[2],并在细胞分化、细胞周期控制、免疫反应和细胞死亡等过程中发挥着重要作用^[3-4]。在肿瘤的发生发展中,LncRNA具有潜在的双重角色。一方面,部分LncRNA作为肿瘤抑制因子,能够抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵

袭;另一方面,一些LncRNA则可以促进肿瘤细胞的生长和转移^[5]。LncRNA还能在肿瘤微环境中调控细胞间通讯和免疫反应,进而影响肿瘤的发展^[6]。

然而,最新研究发现,一些LncRNA含有短开放阅读框(short open reading frame, sORF),能够编码具有生物活性的小蛋白质或微肽,并可以在多种生物学过程中发挥作用,展现出其作为生物标志物和治疗靶点的潜力^[7]。已有研究证实,LncRNA编码的微肽可以在肿瘤细胞的增殖、转移和血管生成中发挥作用,可能影响细胞信号传导途径、表观遗传调控或细胞周期控制等机制^[8-10]。此外,它们还可能参与肿瘤微环境中的免疫调节,影响肿瘤与宿主免疫系统的相互作用^[11]。肿瘤的发生机制复杂多样,其中细胞信号通路是重要的机制之一。目前对LncRNA编码功能及编码产物的研究逐渐成为热点,LncRNA编码的微肽已被证明在多种生理和病理过程,尤其是肿瘤的发生发展中发挥关键作用。文章对LncRNA编码肽与肿瘤信号通路进行综述,以探讨LncRNA编码肽在肿瘤中的功能多样性,以及它们如何作为信号分子调控肿瘤信号通路,旨在为肿瘤的临床诊断及治疗提供新的视角与思路。

1 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称AKT)和核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路

PI3K/AKT/NF- κ B通路功能多样且复杂,其广泛存在于真核生物细胞内,在调节诸如细胞生长和增殖调控、细胞存活和抗凋亡作用、免疫反应和炎症调节、细胞代谢调节、细胞迁移和侵袭、血管生成等多种生物学过程中发挥关键作用^[12],并且与肿瘤的发生、发展也密切相关^[13]。该通路涉及PI3K、AKT和NF- κ B等分子,其中,AKT是该通路中的主要调节因子,可调控肿瘤细胞的增殖和存活、肿瘤细胞凋亡抵抗、血管生成和转移等过程^[14-15]。LncRNA编码的微肽可通过阻断该通路的激活,进而抑制肿瘤转移。

Guo等^[16]研究发现,在三阴性乳腺癌细胞中,LncRNA LINC00665编码1条含有52个氨基酸的微肽CIP2A-BP,该微肽可以与蛋白磷酸酶2(protein phosphatase 2A, PP2A)的B56 γ 亚基竞争性结合癌基因CIP2A,导致PP2A与CIP2A的结合降低,释放PP2A的活性,进而抑制PI3K/AKT/NF- κ B信号通路中蛋白AKT的磷酸化,使该信号通路被抑制,下游

通路相关蛋白基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)2、MMP9和Snail的表达水平也相应降低,这使得三阴性乳腺癌细胞的转移和侵袭受到抑制。同时临床数据表明,微肽CIP2A-BP的低表达往往对应更短的生存时间,预示着患者的不良预后。该研究揭示了微肽CIP2A-BP的抑癌作用,并且认为微肽CIP2A-BP既可能是三阴性乳腺癌新的潜在治疗靶点,也可能是一种预后标志物。进一步研究发现,直接注射CIP2A-BP可以显著减少小鼠肿瘤模型中的肿瘤肺转移并显著延长无进展生存期,这为既往类似抗肿瘤肽的研究增添了新的认知^[17-19]。此外,还有研究证明,CIP2A-BP也参与肝癌的发生、发展,过表达CIP2A-BP可促进肝癌细胞的增殖、侵袭和转移^[20]。由于乳腺癌是一类具有广泛分子异质性的恶性疾病,因此,未来还值得探索CIP2A-BP在其他乳腺癌亚型中的潜在调控机制,且研究CIP2A-BP的上游调控机制也有助于阐明CIP2A-BP的全面抑癌作用。

2 表皮调节素(epiregulin, EREG)/表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)通路

EREG是EGFR的配体之一,EREG/EGFR通路是肿瘤生物学中一个重要的信号传导途径,这条通路在正常细胞的生理性应激、炎症、血管生成调节中发挥关键作用,但当其异常激活时,与多种恶性肿瘤的进展密切相关,尤其是肺癌和结直肠癌^[21-22]。EREG通过与EGFR结合,能够激活多条下游信号通路,从而促进肿瘤细胞的增殖和存活,抑制细胞凋亡,增强细胞的侵袭和转移^[23]。此外,EREG/EGFR通路的激活状态也与肿瘤对EGFR靶向治疗的敏感性和耐药性有关,EREG的表达水平在某些情况下可以作为预测肿瘤治疗反应的生物标志物^[24]。

Li等^[25]运用RNA测序等技术发现并证实,LncRNA AC025154.2编码一种名为肌动蛋白细胞骨架抑制微肽(micropeptide inhibiting actin cytoskeleton, MIAC)的内源性微肽,通过TCGA数据库筛查发现,MIAC在肾细胞癌中的表达水平明显低于正常癌旁组织。通过体内和体外功能实验证实,过表达MIAC可显著抑制肿瘤细胞的增殖和迁移,并促进癌细胞的凋亡。其原因在于,微肽MIAC可通过与水通道蛋白(aquaporin, AQP)2直接结合,抑制EREG和EGFR的表达,进而抑制EREG/EGFR及下游信号通路的激活,从而抑制肾细胞癌的进展和转移。但是具体调控机制仍待进一步探索。AQP2作

为AQP家族的一员,既往认为其主要参与先天性肾性尿崩症、糖尿病及心脏病的发生,该研究拓宽了目前对AQP2蛋白功能的新认识。早期高通量转录组数据分析发现,微肽MIAC在甲状腺癌、前列腺癌、肺癌及结肠腺癌组织中差异表达,因此,未来可继续探索MIAC在其他肿瘤中的功能和调控机制,以完善MIAC的抗癌谱。

3 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通路

MAPK信号通路是细胞内一个非常保守且关键的信号传递网络,参与调控细胞的增殖、分化、细胞运动、细胞死亡以及对各种应激的反应^[26]。MAPK通路的激活通常由一系列级联的磷酸化事件引起,起始于细胞外信号,如生长因子的结合,进而激活受体酪氨酸激酶,并通过一系列接头蛋白和激酶,包括MAPK激酶的激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKKK)、MAPK激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK)和MAPK本身,实现信号的逐级放大和传递^[27-28]。MAPK通路的异常激活与多种疾病有关,包括癌症、炎症性疾病和神经退行性疾病。因此,MAPK通路是药物开发的重要靶点。原癌基因SRC(SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase)、YES1(YES1 proto-oncogene, Src family tyrosine kinase)是非受体酪氨酸激酶,它们是MAPK信号通路中的重要调节因子,SRC和YES1在激活后可通过磷酸化作用影响MAPK蛋白激酶的活性,进而调控细胞信号传导和细胞功能^[29-30]。

Pang等^[31]研究显示,在肝癌细胞系中,LncRNA LINC00998显著高表达,且与肝癌患者的分期及预后相关。进一步研究发现,LINC00998的特异性sORF可编码1个长度为59aa的多肽分子,该分子在肝癌组织中的表达也明显升高,他们将其命名为SMIM30。SMIM30是一种主要定位在细胞膜的膜分子,可引导膜定位。SMIM30可以与SRC/YES1的N末端膜连接区域结合,并引导其锚定于细胞膜上的特定区域,从而促进这两个激酶由失活状态向活化状态转变。当上述两个激酶被激活后,SMIM30-SRC/YES1蛋白复合物即可通过调控ERK/p38-MAPK信号通路而促进肝癌的发生发展和转移。因此,SMIM30不仅介导SRC/YES1的细胞膜定位,也促进SRC/YES1的活化,在肝癌细胞的生长、增殖、侵袭和转移中发挥重要的促进作用。进一步研究发现,SMIM30沉默的肝癌细胞中改变最为明显的

是病毒致癌性,病毒感染与人类恶性肿瘤的发生、发展关系密切^[32],SMIM30-SRC/YES1复合物是否可以传递病毒感染信号及其相关分子机制仍有待进一步探究。

4 Wnt/ β -Catenin通路

Wnt/ β -Catenin通路,也称为经典Wnt信号通路,是一种在胚胎发育、组织稳态以及成体组织再生中发挥关键作用的细胞信号转导途径^[33]。在细胞增殖、存活、分化和迁移中扮演重要角色^[34]。 β -Catenin蛋白是该通路中的一个重要分子,它的胞质-核穿梭被认为是Wnt/ β -Catenin通路激活的重要特征^[35]。Wnt/ β -Catenin通路激活或抑制对多种生理和病理过程都有深远影响,包括细胞的增殖、分化、迁移和凋亡,以及肿瘤的形成和发展^[36-37]。因此,深入理解这一通路的分子机制对于开发新的治疗策略具有重要意义。

Tan等^[38]发现,在乳腺癌细胞中,LncRNA LINC00511编码的小肽LINC00511-133aa可通过调节Wnt/ β -Catenin通路相关蛋白Bax、c-Myc和CyclinD1的表达水平,以及促进 β -Catenin蛋白进入细胞核来激活Wnt/ β -Catenin通路,进而促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭,增强细胞干性,同时抑制细胞凋亡(细胞干性是指细胞具有自我更新、多向分化、长期增殖、肿瘤重建的特性^[39-40],现在常被认为是肿瘤发生、分化、增殖、侵袭、转移、耐药和复发的起源)。乳腺癌干细胞是乳腺癌细胞增殖、侵袭以及化疗和放疗后复发和转移的关键因素^[41-42],阻断Wnt/ β -Catenin信号通路便是通过抑制乳腺癌干细胞来抑制乳腺癌的侵袭和转移。该研究对乳腺癌复发和转移的机制提供了新见解,也为治疗提供了新的临床靶点,但存在一定局限性,如缺乏对乳腺癌样本LINC00511-133aa的表达分析,缺少动物实验验证等。

在非小细胞肺癌中,LncRNA的编码肽也可通过Wnt/ β -Catenin信号通路参与肿瘤的发生发展。Xu等^[43]研究发现,LncRNA DLX6-AS1编码的微肽可通过激活Wnt/ β -Catenin信号通路来促进细胞的增殖、迁移和侵袭。尽管已有多种研究表明DLX6-AS1与多种癌症的发生发展有关^[44],但该研究首次验证了DLX6-AS1的编码肽在肿瘤发生发展中的重要作用,为DLX6-AS1致癌机制研究提供了新发现。然而,该研究未检测LncRNA DLX6-AS1的内源性表达,也没有在内源性水平上研究该微肽的功能。

5 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路

mTOR 信号通路是细胞内一个重要的信号转导网络,涉及多种生物学过程,包括细胞增殖、代谢、存活和迁移^[45]。该通路的核心是 mTOR,一种丝氨酸/苏氨酸激酶,它在调节细胞生长和细胞周期方面起着关键作用。SRC 可以通过直接或间接方式激活 mTOR 复合体,使该通路在细胞的生长代谢、增殖存活等生理过程中发挥重要作用^[46-47]。SRC/mTOR 信号通路的异常激活与恶性肿瘤息息相关,可导致肿瘤细胞的异常增殖、迁移和侵袭^[48-49]。

Zheng 等^[50]发现,LncRNA BVES-AS1 编码一个 50 aa 的微肽 BVES-AS1-201-50aa,该微肽可通过靶向激活 SRC/mTOR 信号通路,增强结直肠癌细胞的细胞活力,促进细胞迁移和侵袭,发挥致癌作用。既往研究证明,LncRNA BVES-AS1 可通过 miR-522-3p/BVES 级联抑制结直肠癌细胞的生长、运动和转移,从而发挥肿瘤抑制因子作用^[51]。这表明 BVES-AS1 及其编码的微肽在结直肠癌中可能具有相反的作用。因此 LncRNA 及其编码肽在肿瘤中的功能可能相互矛盾,同一种肽在不同类型肿瘤中的作用也可能大不相同。该研究为结直肠癌的发病机制和靶向治疗提供了新发现,但缺乏相应体内研究的验证结果,有待进一步探索。

6 雄激素受体(androgen receptor, AR)通路

AR 信号通路是 AR 在细胞内的信号转导通路,AR 与雄激素结合后活化,调控细胞的增殖、分化、转移等生理过程^[52]。AR 信号通路在男性性器官的发育和功能维持中发挥了重要作用,且 AR 通路也与前列腺癌等雄激素依赖性肿瘤的发生、发展息息相关^[53-54]。此外,AR 通路在食管癌、乳腺癌、卵巢癌等其他肿瘤中也起着重要作用^[55-56]。因此,针对 AR 通路的研究及相关药物开发具有重要临床意义。

Wu 等^[57]基于食管癌发病率的显著性别差异(男性患者数量约为女性患者的 2~4 倍),发现在男性食管鳞状细胞癌患者中特有的 AR 信号通路,并发现了与该通路相关的 LncRNA 及其编码的微肽。该研究首次发现了男性食管鳞状细胞癌特异性差异表达的 Y 染色体连锁表达的 LncRNA LINC00278 编码的微肽 YY1BM,YY1BM 通过与 YY1 蛋白的 C 端结合来抑制 YY1 与 AR 的结合,使基因 eEF2K 的表达下调,加速肿瘤凋亡,从而起到了抑制肿瘤生

长的作用。该研究从食管鳞状细胞癌的性别差异入手,揭示了多肽类药物在男性食管鳞状细胞癌治疗方面的新前景,为新型抗肿瘤药物的研发提供了突破口。

7 RAF/MEK/ERK 通路

ERK 是一种信号传导蛋白激酶,ERK 通路包括 RAF、MEK、ERK 3 个蛋白激酶,该通路不仅可调控细胞的生长、增殖、分化等正常生理过程,还可与 KRAS 通路相交互,在恶性肿瘤等疾病的发生发展中发挥重要作用^[58-60]。KRAS 是一种重要的信号转导蛋白,也是 ERK 通路的上游调节因子之一,KRAS 被激活后可激活 ERK 通路,从而影响细胞的增殖、分化等生理过程,异常活化的 KRAS 和 ERK 通路被认为是恶性肿瘤的重要驱动因子^[61-62]。

KRASIM 是一个由 LncRNA NCBP2-AS2 编码的长度为 99 aa 的微肽,KRASIM 在肝癌细胞和正常肝细胞中差异表达。进一步研究表明,KRASIM 在细胞质中与 KRAS 蛋白特异性结合,降低 KRAS 的蛋白水平和 ERK 信号通路相关分子的活性,使肝癌细胞中的 ERK 通路被抑制,抑制了肝癌细胞的生长和增殖,从而发挥肿瘤抑制作用^[63]。该研究首次证实了肝细胞癌中 ERK 通路的微肽调控机制,为肝细胞癌的信号转导和治疗靶点提供了新见解。

8 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通路

VEGF 信号通路是细胞信号转导中的关键途径,在许多生物学过程中发挥着关键作用,主要负责调控血管生成和维护血管的完整性与功能^[64]。在生理条件下,VEGF 通路对正常血管发育和内稳态至关重要,例如在胚胎发育、伤口愈合和组织修复过程中发挥作用。然而,在病理状态下,如肿瘤发展、炎症反应和某些神经退行性疾病中,VEGF 通路的异常激活可能导致病理性血管的形成和组织损伤^[65]。此外,VEGF 通路激活还与多种疾病有关,包括但不限于肿瘤、自身免疫疾病和视网膜病变^[66]。针对 VEGF 或其受体的抑制剂已经被开发出来,并在某些类型的肿瘤治疗中显示出疗效。这些抑制剂可以阻断 VEGF 与其受体的结合,从而抑制异常的血管生成和肿瘤生长^[67]。随着对 VEGF 通路研究的深入,新的治疗策略和药物靶点不断被发现,为相关疾病治疗提供了新希望。

Wang 等^[68]研究结果表明,LncRNA LINC00908

编码的长度为 60 aa 的微肽 ASRPS 在三阴性乳腺癌的发展和预后中扮演着重要角色。ASRPS 可以与蛋白 STAT3 的 CCD 结构域相结合, 导致 STAT3 的磷酸化被抑制, 从而使 STAT3 的下游蛋白 VEGF 的表达下调, 最终使三阴性乳腺癌中的血管生成减少, 抑制了肿瘤的发展。

郭宾宾等^[69]发现, 与非三阴性乳腺癌相比, 三阴性乳腺癌对谷氨酰胺缺乏的刺激反应更加敏感。在三阴性乳腺癌中, 一个由谷氨酰胺饥饿刺激调控的 LncRNA MLLT4-AS1 编码长度为 21 aa 的微肽 XBP1SBM, 可促进三阴性乳腺癌的血管生成、细胞生长和转移, 并且与患者的不良预后相关。进一步研究发现, 谷氨酰胺的饥饿刺激可促进微肽 XBP1SBM 的表达, 在该条件下, 微肽 XBP1SBM 可与 XBP1S 靶向结合, 进而促进 VEGF 的转录、表达和分泌, 最终促进三阴性乳腺癌的生长、血管生成和转移。该研究阐明了微肽 XBP1SBM 参与 XBP1/VEGF 通路的机制, 然而 XBP1 蛋白的生物学功能广泛而复杂, 微肽 XBP1SBM 也可能参与其他生物学过程来调控三阴性乳腺癌的发展。此外, 微肽 XBP1SBM 是否与 LncRNA MLLT4-AS1 的本体基因 MLLT4 及其编码的其他蛋白存在相互作用, 仍有待进一步研究。

综上所述, LncRNA 编码的微肽可通过参与细胞

信号通路来调控肿瘤的发生发展(图1)。除了以上提到的 8 条信号通路, 还有很多经典通路与 LncRNA 编码肽的关联有待继续探索, 如 Notch、Hippo、Hedgehog、p53 调控的信号通路等, 未来可能会发现更多有趣且令人惊奇的结果, 并为肿瘤治疗提供新的靶点和策略。

9 结论与展望

LncRNA 编码肽的研究是一个新领域, 其在肿瘤信号通路中的作用是多方面的。它们可以通过与细胞内信号分子相互作用、影响细胞周期进程、调控细胞凋亡和存活信号、影响肿瘤微环境以及参与肿瘤细胞的药物耐受性等过程, 进而影响肿瘤的增殖、分化、迁移、凋亡及治疗效果。LncRNA 编码肽还可以与其他信号通路相互作用, 如与关键分子直接结合、竞争性抑制信号分子的配体或受体、调节蛋白-蛋白相互作用等, 参与形成肿瘤细胞中复杂的调控网络。但现在对它们的了解还远远不够, 还需要深入研究微肽的功能, 明确肿瘤的复杂调控机制, 探索新的肿瘤诊断和预后标志物, 发现新的治疗靶点, 进一步克服肿瘤耐药性, 以提高肿瘤的治疗效果。

诚然, 这一领域也面临着诸多挑战。LncRNA 编码肽的翻译效率通常较低, 翻译起始位点通常不

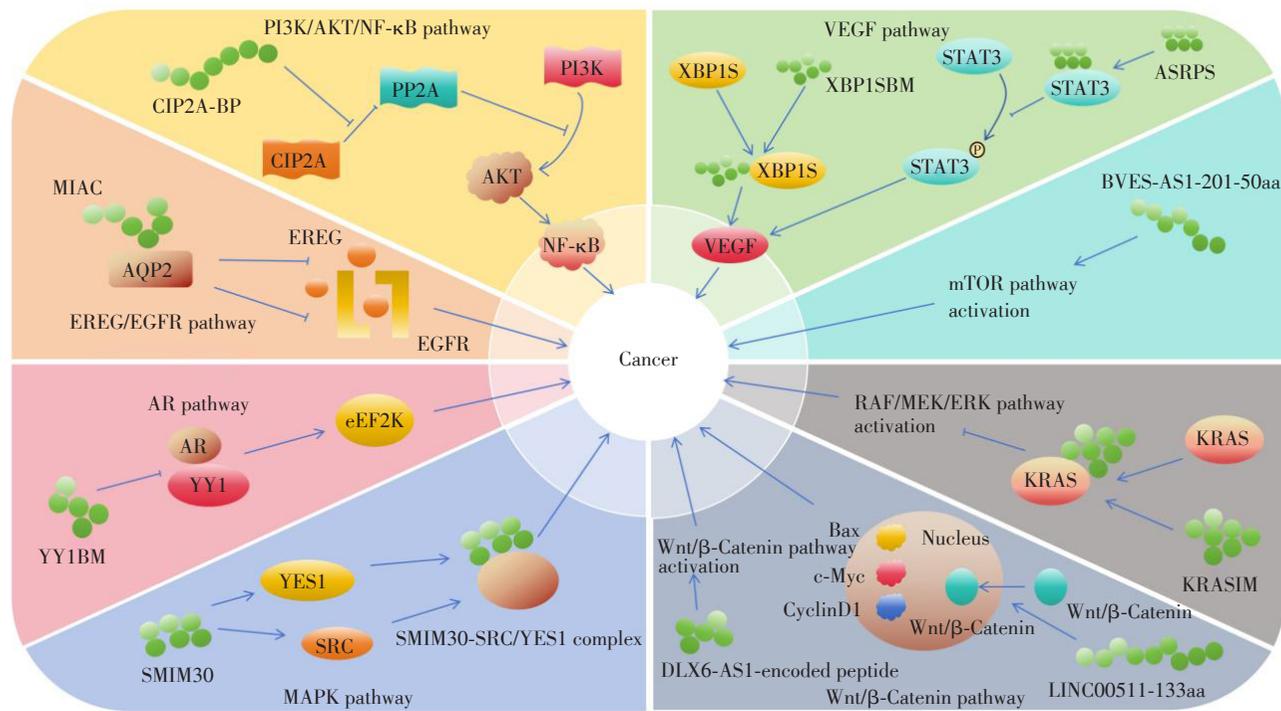


图1 LncRNA 编码的微肽影响肿瘤发生发展的信号通路

Figure 1 The micropeptides encoded by LncRNA influence the occurrence and development of tumors through signaling pathways

明确,这使得它们难以被传统的蛋白质组学方法检测到,且目前缺乏高效的生物信息学工具来预测 LncRNA 的编码潜能和翻译产物。由于 LncRNA 编码肽的序列多样性和功能复杂性,验证其生物学功能需要精确的实验设计和方法。肿瘤细胞中的信号通路高度交织, LncRNA 编码肽可能参与多个信号通路的交叉调节,这大大增加了研究的复杂性。这些挑战需要未来的研究来逐渐克服。目前,针对 LncRNA 编码肽的药物开发逐渐成为热点,尽管仍处于早期阶段,但随着研究的进展,未来有望为肿瘤治疗带来新的突破。总的来说, LncRNA 编码肽在肿瘤信号通路中的作用是一个充满潜力的研究领域,未来的研究可能揭示新的生物标志物和治疗靶点,为肿瘤治疗带来革命性的进展。

利益冲突:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors have declared that no competing interests exist.

作者贡献声明:

钱荫森收集和整理文献资料,撰写综述的初稿,制作图表,修改稿件。吴新雨修改稿件。王科明设计研究思路和方案,核对和修改稿件,监督研究以确保论文的质量和准确性。

Author's Contributions:

QIAN Mengsen collected and organized literature materials, drafted the initial manuscript, prepared the figures and tables, and was responsible for the final revisions. WU Xinyu revised the manuscript. WANG Keming designed research ideas and plans, verified and modified the manuscript, and supervised the research to ensure quality and accuracy of the paper.

[参考文献]

- [1] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNC-cation: LncRNA localization and function[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): e202009045
- [2] SHI X F, SUN M, LIU H B, et al. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases[J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(2): 159-166
- [3] HERMAN A B, TSITSIPATIS D, GOROSPE M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(12): 2252-2266
- [4] ROBINSON E K, COVARRUBIAS S, CARPENTER S. The how and why of lncRNA function: an innate immune perspective[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(4): 194419
- [5] BHAN A, SOLEIMANI M, MANDAL S S. Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15): 3965-3981
- [6] PARK E G, PYO S J, CUI Y X, et al. Tumor immune microenvironment lncRNAs[J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab504
- [7] HARTFORD C C R, LAL A. When long noncoding becomes protein coding[J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(6): e00528-19
- [8] SETRERRAHMANE S, LI M W, ZOGHBI A, et al. Cancer-related micropeptides encoded by ncRNAs: promising drug targets and prognostic biomarkers[J]. *Cancer Lett*, 2022, 547: 215723
- [9] PAN J F, SHANG F Z, MA R, et al. Advances of long non-coding RNA encoded micro-peptides[J]. *Chin J Biotechnol*, 2022, 38(9): 3194-3214
- [10] GE Q W, JIA D, CEN D, et al. Micropeptide ASAP encoded by LINC00467 promotes colorectal cancer progression by directly modulating ATP synthase activity[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(22): e152911
- [11] ZHANG Y L, WANG X C, HU C, et al. Shiny transcriptional junk: LncRNA-derived peptides in cancers and immune responses[J]. *Life Sci*, 2023, 316: 121434
- [12] MANNING B D, TOKER A. AKT/PKB signaling: navigating the network[J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405
- [13] MUNDI P S, SACHDEV J, MCCOURT C, et al. AKT in cancer: new molecular insights and advances in drug development[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(4): 943-956
- [14] JULIEN S, PUIG I, CARETTI E, et al. Activation of NF-kappaB by Akt upregulates Snail expression and induces epithelium mesenchyme transition[J]. *Oncogene*, 2007, 26(53): 7445-7456
- [15] OZES O N, MAYO L D, GUSTIN J A, et al. NF-kappaB activation by tumour necrosis factor requires the Akt serine-threonine kinase[J]. *Nature*, 1999, 401(6748): 82-85
- [16] GUO B B, WU S Q, ZHU X, et al. Micropeptide CIP2A-BP encoded by LINC00665 inhibits triple-negative breast cancer progression[J]. *EMBO J*, 2020, 39(1): e102190
- [17] JIAO S, WANG H Z, SHI Z B, et al. A peptide mimicking VGLL4 function acts as a YAP antagonist therapy against gastric cancer[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(2): 166-180
- [18] MUKHOPADHYAY A, HANOLD L E, THAYELE PURAYIL H, et al. Macrocyclic peptides decrease c-Myc protein levels and reduce prostate cancer cell growth[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(8): 571-583
- [19] SOOKRAJ K A, BOWNE W B, ADLER V, et al. The anti-cancer peptide, PNC-27, induces tumor cell lysis as the intact peptide[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(2): 325-331
- [20] LI Y R, ZONG R Q, ZHANG H Y, et al. Mechanism anal-

- ysis of LINC00665 and its peptides CIP2A-BP in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 861096
- [21] LEVANTINI E, MARONI G, DELRE M, et al. EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 253-275
- [22] CHENG W L, FENG P H, LEE K Y, et al. The role of EREG/EGFR pathway in tumor progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12828
- [23] SINGH B, CARPENTER G, COFFEY R J. EGF receptor ligands: recent advances [J/OL]. *F1000Res*, 2016, 5: [2024-07-30]. DOI: 10.12688/f1000research.9025.1.
- [24] SABBABH D A, HAJJO R, SWEIDAN K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors[J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10): 815-834
- [25] LI M W, LIU G X, JIN X R, et al. Micropeptide MIAC inhibits the tumor progression by interacting with AQP2 and inhibiting EREG/EGFR signaling in renal cell carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 181
- [26] MOON H, RO S W. MAPK/ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2021, 13(12): 3026
- [27] ANJUM R, BLENIS J. The RSK family of kinases: Emerging roles in cellular signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(10): 747-758
- [28] KIM E K, CHOI E J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4): 396-405
- [29] ROSKOSKI R. Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 94: 9-25
- [30] GARMENDIA I, PAJARES M J, HERMIDA-PRADO F, et al. YES1 drives lung cancer growth and progression and predicts sensitivity to dasatinib[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): 888-899
- [31] PANG Y N, LIU Z Y, HAN H, et al. Peptide SMIM30 promotes HCC development by inducing SRC/YES1 membrane anchoring and MAPK pathway activation[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1155-1169
- [32] NG S A, LEE C. Hepatitis B virus X gene and hepatocarcinogenesis[J]. *J Gastroenterol*, 2011, 46(8): 974-990
- [33] HAYAT R, MANZOOR M, HUSSAIN A. Wnt signaling pathway: a comprehensive review[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(6): 863-877
- [34] HE S, TANG S L. WNT/ β -catenin signaling in the development of liver cancers[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110851
- [35] SHAH K, KAZI J U. Phosphorylation-dependent regulation of WNT/ β -catenin signaling [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 858782
- [36] ZHANG X L, LI C C, WU Y, et al. The research progress of Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2023, 47(3): 102086
- [37] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β -catenin signaling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3
- [38] TAN Z Q, ZHAO L F, HUANG S Q, et al. Small peptide LINC00511 - 133aa encoded by LINC00511 regulates breast cancer cell invasion and stemness through the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Mol Cell Probes*, 2023, 69: 101913
- [39] CHEN P W, HSU W H, HAN J C, et al. Cancer stemness meets immunity: from mechanism to therapy [J]. *Cell Rep*, 2021, 34(1): 108597
- [40] KUŞOĞLU A, BIRAY A Ç. Cancer stem cells: a brief review of the current status[J]. *Gene*, 2019, 681: 80-85
- [41] ZENG X B, LIU C X, YAO J, et al. Breast cancer stem cells, heterogeneity, targeting therapies and therapeutic implications[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105320
- [42] PALOMERAS S, RUIZ-MARTÍNEZ S, PUIG T. Targeting breast cancer stem cells to overcome treatment resistance [J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2193
- [43] XU X, ZHANG Y, WANG M Z, et al. A peptide encoded by a long non-coding RNA DLX6-AS1 facilitates cell proliferation, migration, and invasion by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway in non-small-cell lung cancer cell[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2022, 32(8): 43-53
- [44] ZHANG J J, XU W R, CHEN B, et al. The up-regulated lncRNA DLX6-AS1 in colorectal cancer promotes cell proliferation, invasion and migration via modulating PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(19): 8321-8331
- [45] LAMM N, ROGERS S, CESARE A J. The mTOR pathway: implications for DNA replication [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2019, 147: 17-25
- [46] ZOU Z L, TAO T, LI H M, et al. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10: 31
- [47] JIN W. Regulation of src family kinases during colorectal cancer development and its clinical implications[J]. *Cancers*, 2020, 12(5): 1339
- [48] CANER A, ASIK E, OZPOLAT B. SRC signaling in cancer and tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1270: 57-71
- [49] MIR S A, DAR A, ALSHEHRI S A, et al. Exploring the mTOR signalling pathway and its inhibitory scope in cancer[J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(7): 1004
- [50] ZHENG W W, GUO Y C, ZHANG G T, et al. Peptide encoded by lncRNA BVES-AS1 promotes cell viability, mi-

- gration, and invasion in colorectal cancer cells *via* the SRC/mTOR signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2023, 18 (6): e0287133
- [51] WEN W, WANG H Y, XIE S, et al. BVES-AS1 inhibits the malignant behaviors of colon adenocarcinoma cells *via* regulating BVES [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45 (9): 1945–1956
- [52] VAN-DUYNE G, BLAIR I A, SPRENGER C, et al. The androgen receptor [J]. *Vitam Horm*, 2023, 123: 439–481
- [53] AURILIO G, CIMADAMORE A, MAZZUCHELLI R, et al. Androgen receptor signaling pathway in prostate cancer: from genetics to clinical applications [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2653
- [54] ÖZTURAN D, MOROVA T, LACK N A. Androgen receptor-mediated transcription in prostate cancer [J]. *Cells*, 2022, 11(5): 898
- [55] ANESTIS A, ZOI I, PAPAVALASSILOU A G, et al. Androgen receptor in breast cancer-clinical and preclinical research insights [J]. *Molecules*, 2020, 25(2): 358
- [56] SUKOCHEVA O A, LI B, DUE S L, et al. Androgens and esophageal cancer: what do we know? [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(20): 6146–6156
- [57] WU S Q, ZHANG L Y, DENG J Q, et al. A novel micropeptide encoded by Y-linked LINC00278 links cigarette smoking and AR signaling in male esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(13): 2790–2803
- [58] SAINI K S, LOI S, DE AZAMBUJA E, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR and Raf/MEK/ERK pathways in the treatment of breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39 (8): 935–946
- [59] ULLAH R, YIN Q, SNELL A H, et al. RAF-MEK-ERK pathway in cancer evolution and treatment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 123–154
- [60] WU P K, BECKER A, PARK J I. Growth inhibitory signaling of the raf/MEK/ERK pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5436
- [61] GYSIN S, SALT M, YOUNG A, et al. Therapeutic strategies for targeting ras proteins [J]. *Genes Cancer*, 2011, 2 (3): 359–372
- [62] KAWADA K, TODA K, SAKAI Y. Targeting metabolic reprogramming in KRAS-driven cancers [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(4): 651–659
- [63] XU W L, DENG B, LIN P H, et al. Ribosome profiling analysis identified a KRAS-interacting microprotein that represses oncogenic signaling in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(4): 529–542
- [64] AHMAD A, NAWAZ M I. Molecular mechanism of VEGF and its role in pathological angiogenesis [J]. *J Cell Biochem*, 2022, 123(12): 1938–1965
- [65] PATEL S A, NILSSON M B, LE X N, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30–39
- [66] APTE R S, CHEN D S, FERRARA N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176(6): 1248–1264
- [67] MELINCOVICI C S, BOŞCA A B, ŞUŞMAN S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis [J]. *Rev Roum De Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455–467
- [68] WANG Y R, WU S Q, ZHU X, et al. LncRNA-encoded polypeptide ASRPS inhibits triple-negative breast cancer angiogenesis [J]. *J Exp Med*, 2020, 217 (3): jem. 20190950
- [69] 郭宾宾. LncRNA 编码的微肽 XBP1SBM 通过 XBP1s 通路促进三阴性乳腺癌的血管生成和转移 [D]. 苏州: 苏州大学, 2022
- GUO B B. A micropeptide XBP1SBM encoded by LncRNA promotes angiogenesis and metastasis of triple-negative breast cancer *via* XBP1s pathway [D]. Suzhou: Soochow University, 2022

[收稿日期] 2024-08-14

(本文编辑: 陈汐敏)