doi:10.11659/jjssx.12E021153

·综 述·

lncRNAs 在骨质疏松发病机制中的研究进展

余 婧[1],游忠岚[2],陈宗涛[1] (1.陆军军医大学第一附属医院健康管理中心,重庆 400038;2.陆军军医大学第一附属医院感染科,重庆 400038)

[摘 要] 骨质疏松是一种常见的代谢性疾病,主要表现为骨量减少、骨微结构退化和骨折风险。骨质疏松的发生不仅与成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收之间的不平衡有关,还与间充质干细胞的分化密切相关。目前,骨质疏松的发病机制尚未完全阐明。长链非编码 RNAs(lncRNAs)是一类长度超过 200 个核苷酸且没有蛋白质编码功能的 RNA,能够控制基因的表达和多种生物学过程。越来越多的证据表明,lncRNAs 广泛参与骨质疏松发病的分子机制。因此,本文从成骨细胞、破骨细胞和间充质干细胞的角度出发,总结 lncRNAs 在骨质疏松中的作用,以期为骨质疏松的治疗提供新的思路。

[关键词] lncRNAs;骨质疏松;发病机制;研究进展

[中图分类号] R589.5 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-12-22

Research progress of lncRNAs in the pathogenesis of osteoporosis

YU Jing[1], YOU Zhong-lan[2], CHEN Zong-tao[1] (1. Health Management Center, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Infectious Disease, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Osteoporosis is a common metabolic disease characterized by osteopenia, degeneration of bone microarchitecture, and fracture risk. The occurrence of osteoporosis is not only related to the imbalance between osteoblast-mediated bone formation and osteoclast-mediated bone resorption, but also closely related to the differentiation of mesenchymal stem cells. At present, the pathogenesis of osteoporosis has not been fully elucidated. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of RNA over 200 nucleotides in length without protein-coding function that control gene expression and various biological processes. Accumulating evidences indicate that lncRNAs are widely involved in the molecular mechanisms of osteoporosis pathogenesis. Therefore, this paper summarizes the role of lncRNAs in osteoporosis from the perspective of osteoblasts, osteoclasts and mesenchymal stem cells, so as to provide new ideas for the treatment of osteoporosis.

Keywords: lncRNAs; osteoporosis; pathogenesis; research progress

骨质疏松是一种常见的代谢性骨病,也是乙型肝炎患者核苷类药物抗病毒治疗中的不良反应[1]。骨质疏松主要表现为低骨量和骨微结构退化,这会增加骨脆性和骨折的风险。骨质疏松的发生率与年龄显著相关,尤其好发于 50 岁以上的人群。随着人口老龄化的加重,骨质疏松逐渐被认为是老年人群中最重要的健康问题之一。据统计,50 岁以上男性近五分之一、女性近三分之一经历过骨质疏松性骨折,其中最常见的骨折部位是前臂、髋部和腰椎。此外,全世界每年有超过 890 万例骨折是由骨质疏松引起的,大量骨质疏松引起的骨折发病率和骨折患者病死率升高给社会带来了较大负担[1]。因此,迫切需要寻找更有效的预防和治疗骨质疏松的手段。

骨重塑可以修复骨微损伤以维持骨量稳定,并优化骨骼形状和结构,使其更好地应对机械负荷。骨重塑是一个连续动态的过程,其中旧骨被破骨细胞去除,随后新骨由成骨细胞形成。成骨细胞来源于骨髓间充质干细胞,在 Runx2 的影响下,骨髓间充质干细胞分化为前成骨细胞,随后分化为未成熟的成骨细胞,最后分化为成熟的成骨细胞。在骨质疏松患者中,骨质流失是破骨细胞活性增加和/或成骨细胞活性降低的结果。许多因素均会导致原发性骨质疏松的发病风险增加,如高龄、激素缺乏、氧化应激增加和遗传性疾病等。此外,肾功能受损、慢性阻塞性肺病、消化系统疾病以及使用某些药物(如糖皮质激素)则会使继发性骨质疏松的发病风险增加。因此,寻找成骨细胞、破骨细胞和间充质干细胞的调控机制对阐明骨质疏松的发病机制具有重要意义。

长链非编码 RNAs(long non-coding RNAs,lncRNAs)是一类新的非编码 RNA,其长度超过 200 个核苷酸。lncRNAs 具有较低的进化保守性和表达水平,最初被认为是“转录噪音”。近年来,随着 RNA 高通量测序

[基金项目] 重庆市自然科学基金(cstc2018jcyjAX0473)

[通信作者] 陈宗涛,E-mail:zongtaochen@126.com;游忠岚,E-mail:you_zhonglan@163.com

技术的发展,大量的 lncRNAs 被鉴定出表达于各种物种中,并参与多种生物学过程,从而参与多种疾病的发生发展,如肿瘤、免疫性疾病、代谢性疾病、心血管疾病和胃肠道疾病等。随着研究的深入,有报道显示部分 lncRNAs 还具有作为疾病诊断生物标志物的巨大潜力[2-3]。因此,本文就 lncRNAs 调控成骨细胞、破骨细胞和间充质干细胞在骨质疏松中的作用作一综述。

1 lncRNAs 在骨质疏松中显著异常表达

越来越多的证据显示骨质疏松患者中 lncRNAs 的表达异常。Fei 等[4]的研究显示,与健康人群相比,绝经后骨质疏松患者存在 51 个差异表达的 lncRNAs,其中 25 个表达显著上调,26 个表达显著下调。Zhou 等[5]在髋骨高骨密度患者和低骨密度患者外周血单核细胞转录组分析中发现存在 575 个差异表达的 lncRNAs,在髋骨高骨密度患者中 309 个 lncRNAs 表达上调,266 个 lncRNAs表达下调。根据生物学功能预测显示,上述失调的 lncRNAs 大多参与了与成骨细胞和破骨细胞相关的多个生物学过程,如造血、破骨细胞分化、炎症反应、代谢和信号通路的调节。然而,这些失调的 lncRNAs 在骨质疏松中的确切机制还需要进一步研究。

2 lncRNAs 在骨质疏松破骨细胞中的作用

破骨细胞是具有骨吸收活性的多核骨吸收细胞,目前已成为抗骨质疏松治疗的重要靶点。破骨细胞的分化主要受巨噬细胞集落刺激因子、RANK-配体和骨保护蛋白的调控。随着年龄的增长,骨质流失不可避免,然而在相对年轻的人群中,破骨细胞活性的增加也会加剧骨质流失[6]。lncRNAs 在骨质疏松破骨细胞中明显异常表达。Dou 等[7]的研究发现 518 个 lncRNAs 在破骨细胞生成阶段差异表达,其中 170 个表达上调,348 个表达下调。Chang 等[8]的研究显示,在前体破骨细胞中鉴定出了 837 个差异表达的 lncRNAs,其中 471 个表达上调,366 个表达下调;在成熟的破骨细胞中有 1 614 个差异表达的 lncRNAs,其中 639 个表达上调,975 个表达下调。lncRNAs 在骨质疏松破骨细胞的生物学功能中也发挥着重要作用。Wang 等[9]建立了卵巢切除术骨质疏松大鼠模型,结果显示 LINC00311 通过调节 Notch 信号通路诱导破骨细胞增殖并抑制其凋亡。Liu 等[10]的研究显示,lncRNA AK077216 的表达水平和破骨细胞的功能密切相关,过表达 AK077216 能够促进 NFATc1 的表达,导致破骨细胞的形成增加和功能增强,进而促进骨吸收。Ling 等[11]的研究显示,lncRNA MIRG 能够负向调控 miR-1897/NFATc1 轴促进破骨细胞的生成。在骨质疏松破骨细胞中,lncRNA CRNDE 能够通过 PI3K/Akt 信号通路促进破骨细胞的增殖,负向调控 P53 则会抑制破骨细胞的增殖[12]。过表达 lncRNA CASC11 能够明显促进破骨细胞中TNF-α的表达,进而激活破骨细胞并增强破骨细胞的功能[13]。这些研究提示,lncRNAs参与调控骨质疏松破骨细胞的增殖和凋亡,并调控破骨细胞中炎症因子的释放,进而参与骨质疏松的发生发展。

3 lncRNAs 在骨质疏松成骨细胞中的作用

成骨细胞可以产生新骨发育所需的胶原蛋白,然后嵌入骨基质中并激活 SIRT1 促进骨矿物质沉积,使成骨标志物的表达增加。在不同成骨细胞分化阶段的 RNA-seq 数据显示,成骨细胞分化中存在 3 948 个lncRNAs和 4 058 个 mRNAs 的动态变化[14]。Xu 等[15]研究发现,SIRT1 可以促进成骨细胞中 lncRNA HIF1α-AS1的表达,从而促进 HOXD10 的表达,进而导致成骨细胞的分化。同时,lncRNA-ANCR可以通过靶向调控 EZH2 和 Runx2 导致成骨细胞的分化,lncRNA-ANCR 在破骨细胞的增殖和凋亡中也具有重要的调控作用[16]。这些研究提示大量 lncRNAs 在骨质疏松成骨细胞中异常表达,并参与成骨细胞生物学功能的调控。成骨细胞主要通过不同的途径参与骨形成,如 PI3K/Akt 细胞信号传导途径、MAPK 途径、Wnt/β-catenin信号传导等。研究显示,lncRNA AK125437 可以通过 MAPK 途径调节成骨细胞,从而影响绝经后骨质疏松大鼠的骨矿物质密度[17]。在成骨细胞分化中,lncRNA-ANCR 表达上调能够直接结合 Runx2,不仅可在体外抑制成骨细胞的增殖,还可在体内抑制其成骨作用[18]。同时,lncRNA DANCR 还可以通过 Wnt/β-catenin 信号通路来调节成骨细胞的增殖和分化[19]。在骨形成中,基质的矿化是成骨细胞分泌的重要步骤。研究显示,lncRNA H19 可以通过靶向 miR-185-5p 来促进成骨细胞矿化,从而抑制 IGF1 表达[20]。总之,lncRNAs在骨代谢和骨质疏松中起重要作用。lncRNAs可通过直接靶向 miRNAs 或调控信号通路影响成骨细胞的增殖、分化、凋亡和矿化等,这提示lncRNAs具有在抗骨质疏松药物中起重要作用的潜力。

4 lncRNAs 在骨质疏松间充质干细胞中的作用

间充质干细胞是一组具有多重潜能的哺乳动物骨髓基质细胞,可分化为骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞和肌肉细胞,具有免疫调节和定向归巢的能力。间充质干细胞为再生医学以及老年患者的细胞疗法提供了重

要的细胞来源。骨髓间充质干细胞为造血细胞提供支持,不仅在骨骼形成中发挥重要作用,还参与骨质疏松的形成。研究显示,在间充质干细胞中存在 2 166 个表达上调的 lncRNAs 和 1 472 个表达下调的 lncRNAs;此外,lncRNA ZBED3-AS1 和 CTA-941F9.9 水平在软骨母细胞分化的第 7 天显著升高,并在第 14 天达到高峰,这种趋势一直持续到第 28 天[21],这表明 lncRNA 在间充质干细胞向软骨分化的早期过程中也起着关键的调节作用。从间充质干细胞到成骨细胞的分化是一个受多种信号通路调节的过程。研究显示在成骨分化间充质干细胞中存在 1 206 个差异表达的 lncRNAs,其中 687 个表达上调,519 个表达下调[22]。与未诱导的间充质干细胞相比,在成骨诱导后第 7 天,骨髓间充质干细胞中鉴定出了 1 408 个差异表达的 lncRNAs(785 个表达上调和 623 个表达下调)[23]。研究显示,lncRNA SEMA3B-AS1 和 lncRNA BDNF-AS 参与调控人间充质干细胞的成骨分化[24-25]。lncRNA XIST 和 lncRNA AK016739 高表达能够抑制间充质干细胞的成骨细胞分化[26]。然而,lncRNA MALAT1 能够通过调控 miR-30/Runx2 轴促进间充质干细胞的成骨细胞分化[27]。lncRNA H19 不仅能够促进破骨细胞的矿化,还能促进间充质干细胞的增殖和分化[20]。因此,深入探讨 lncRNAs 在间充质干细胞中的作用对骨质疏松的治疗具有重要意义。

5 总结

目前,lncRNAs 在基因调控方面已经取得了重要进展,然而关于 lncRNAs 在骨质疏松中的作用尚不明确,因此需要探索 lncRNAs 的更多功能。lncRNAs 研究技术的不断更新和发展将有助于揭示 lncRNAs 在骨质疏松中的调控机制。本文主要总结了 lncRNAs 调控成骨细胞、破骨细胞和间充质干细胞在骨质疏松中的作用,并对其作用机制进行了汇总分析。未来,具有高组织特异性的 lncRNAs 有望成为新药研发的靶点,为骨质疏松的诊治提供新的思路和方向。

[参考文献]

[1] van den Bergh JP, van Geel TA, Geusens PP. Osteoporosis, frailty and fracture: implications for case finding and therapy[J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(3): 163 - 172. doi: 10.1038/nrrheum.2011.217.

[2] Yuan L, Xu ZY, Ruan SM, et al. Long non-coding RNAs towards precision medicine in gastric cancer: early diagnosis, treatment, and drug resistance[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 96. doi: 10.1186/s12943 - 020 - 01219 - 0.

[3] Wu J, Qian D, Sun X. Long noncoding RNAs as potential biomarkers in retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 201. doi: 10.1186/s12935 - 020 - 01281 - 0.

[4] Fei Q, Bai X, Lin J, et al. Identification of aberrantly expressed long noncoding RNAs in postmenopausal osteoporosis[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(6): 3537 - 3550. doi: 10.3892/ijmm.2018.3575.

[5] Zhou Y, Xu C, Zhu W, et al. Long noncoding RNA analyses for osteoporosis risk in caucasian women[J]. Calcif Tissue Int, 2019, 105(2): 183 - 192. doi: 10.1007/s00223 - 019 - 00555 - 8.

[6] Gibon E, Lu LY, Nathan K, et al. Inflammation, ageing, and bone regeneration[J]. J Orthop Translat, 2017, 10: 28 - 35. doi: 10.1016/j.jot.2017.04.002.

[7] Dou C, Cao Z, Yang B, et al. Changing expression profiles of lncRNAs, mRNAs, circRNAs and miRNAs during osteoclastogenesis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21499. doi: 10.1038/srep21499.

[8] Chang Y, Yu D, Chu W, et al. LncRNA expression profiles and the negative regulation of lncRNA-NOMMUT037835.2 in osteoclastogenesis[J]. Bone, 2020, 130: 115072. doi: 10.1016/j.bone.2019.115072.

[9] Wang Y, Luo T, Liu L, et al. LncRNA LINC00311 promotes the proliferation and differentiation of osteoclasts in osteoporotic rats through the Notch signaling pathway by targeting DLL3[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(6): 2291 - 2306. doi: 10.1159/000491539.

[10] Liu C, Cao Z, Bai Y, et al. LncRNA AK077216 promotes RANKL-induced osteoclastogenesis and bone resorption via NFATc1 by inhibition of NIP45[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2): 1606 - 1617. doi: 10.1002/jcp.27031.

[11] Ling L, Hu HL, Liu KY, et al. Long noncoding RNA MIRG induces osteoclastogenesis and bone resorption in osteoporosis through negative regulation of miR-1897[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(23): 10195 - 10203. doi: 10.26355/eurrev_201912_19654.

[12] Li W, Zhu HM, Xu HD, et al. CRNDE impacts the proliferation of osteoclast by estrogen deficiency in postmenopausal osteoporosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(18): 5815 - 5821. doi: 10.26355/eurrev_201809_15907.

[13] Yu H, Zhou W, Yan W, et al. LncRNA CASC11 is upregulated in postmenopausal osteoporosis and is correlated with TNF-α[J]. Clin Interv Aging, 2019, 14: 1663 - 1669. doi: 10.2147/CIA.S205796.

[14] Kim M, Yu Y, Moon JH, et al. Differential expression profiling of long noncoding RNA and mRNA during osteoblast differentiation in mouse[J]. Int J Genomics, 2018, 2018: 7691794. doi: 10.1155/2018/7691794.

[15] Xu Y, Wang S, Tang C, et al. Upregulation of long non-coding RNA HIF1α-anti-sense1 induced by transforming growth factor-β-mediated targeting of sirtuin1 promotes osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(5): 7233 - 7238. doi: 10.3892/mmr.2015.4415.

[16] Zhu L, Xu PC. Downregulated lncRNA-ANCR promotes osteoblast differentiation by targeting EZH2 and regulating Runx2 expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 432(4): 612 - 617. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.02.036.

[17] Wang H, Li YK, Cui M, et al. Effect of lncRNA AK125437 on postmenopausal osteoporosis rats via MAPK pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(5): 2173 - 2180. doi: 10.26355/eurrev_202003_20482.

[18] Cai N, Li C, Wang F. Silencing of lncRNA-ANCR promotes the osteogenesis of osteoblast cells in postmenopausal osteoporosis via targeting EZH2 and RUNX2[J]. Yonsei Med J, 2019, 60(8): 751 - 759. doi: 10.3349/ymj.2019.60.8.751.

doi:10.11659/jjssx.12E021063

·综 述·

TAB3 在前列腺癌中的研究进展

陈聪旺[1],罗 旭[1],张 能[1],张云波[1],卓 见[2] (1.遵义医科大学附属医院泌尿外科,贵州 遵义 563000;2.上海市第一人民医院泌尿外科,上海 200080)

[摘 要] 转化生长因子β活化激酶1(TAK1)结合蛋白在肿瘤的发生、炎症、细胞自噬等众多生理病理过程中发挥重要作用,其中TAK1结合蛋白3(TAB3)是众多信号通路的关键蛋白,参与各种恶性肿瘤的发生、发展,其能够通过激活MAPKs、NF-κB信号通路发挥作用。前列腺癌与多种因素及信号通路(如MAPKs、NF-κB信号通路)相关,而TAB3通过MAPKs、NF-κB信号通路对前列腺癌起着重要的调控作用,本文现对其作用和相关机制进行总结,探讨TAB3与前列腺癌的关系,以期为前列腺癌的诊断和治疗提供下一步研究思路。

[关键词] TAB3;前列腺癌;研究进展;TAK1

[中图分类号] R737.25 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-12-08

Research progress of TAB3 in prostate cancer

CHEN Cong-wang[1],LUO Xu[1],ZHANG Neng[1],ZHANG Yun-bo[1],ZHUO Jian[2] (1.Department of Urology,Affiliated Hospital of Zunyi Medical University,Zunyi Guizhou 563000,China;2.Department of Urology,Shanghai First People's Hospital,Shanghai 200080,China)

Abstract: Transforming growth factor-β activated kinase-1 (TAK1) binding protein plays an important role in many physiological and pathological processes such as tumorigenesis,inflammation and autophagy,among which TAK1 binding protein 3 (TAB3) is a key protein in many signaling pathways and is involved in the occurrence and development of various malignant tumors. It can activate MAPKs and NF-κB signaling pathways. Prostate cancer is related to a variety of factors and signaling pathways (such as MAPKs and NF-κB signaling pathways), and TAB3 plays an important regulatory role in prostate cancer through MAPKs and NF-κB signaling pathways. In this paper,the effects and related mechanisms of TAB3 were summarized and the relationship between TAB3 and prostate cancer was discussed,so as to provide further research ideas for the diagnosis and treatment of prostate cancer.

Keywords: TAB3;prostate cancer;research progress;TAK1

[基金项目] 国家自然科学基金(81860524)

[通信作者] 罗 旭,E-mail:2261759240@qq.com

[19] Jiang SY,Miao YX,Hirokazu T,et al. Effects of lncRNA DANCR on proliferation and differentiation of osteoblasts by regulating the Wnt/β-catenin pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(13):5558-5566. doi:10.26355/eurrev_201907_18289.

[20] Wu Y,Jiang Y,Liu Q,et al. lncRNA H19 promotes matrix mineralization through up-regulating IGF1 by sponging miR-185-5p in osteoblasts [J]. BMC Mol Cell Biol,2019,20(1):48. doi:10.1186/s12860-019-0230-3.

[21] Wang L,Li Z,Li Z,et al. Long noncoding RNAs expression signatures in chondrogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Biochem Biophys Res Commun,2015,456(1):459-464. doi:10.1016/j.bbrc.2014.11.106.

[22] Wang L,Wang Y,Li Z,et al. Differential expression of long noncoding ribonucleic acids during osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Int Orthop,2015,39(5):1013-1019. doi:10.1007/s00264-015-2683-0.

[23] Zhang W,Dong R,Diao S,et al. Differential long noncoding RNA/mRNA expression profiling and functional network analysis during osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Stem Cell Res Ther,2017,8(1):30. doi:10.1186/s13287-017-0485-6.

[24] Zhang C,Zhu Y,Liu Y,et al. SEMA3B-AS1-inhibited osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells revealed by quantitative proteomics analysis[J]. J Cell Physiol,2019,234(3):2491-2499. doi:10.1002/jcp.26776.

[25] Feng X,Lin T,Liu X,et al. Long non-coding RNA BDNF-AS modulates osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. Mol Cell Biochem,2018,445(1-2):59-65. doi:10.1007/s11010-017-3251-2.

[26] Chen X,Yang L,Ge D,et al. Long non-coding RNA XIST promotes osteoporosis through inhibiting bone marrow mesenchymal stem cell differentiation[J]. Exp Ther Med,2019,17(1):803-811. doi:10.3892/etm.2018.7033.

[27] Yi J,Liu D,Xiao J. LncRNA MALAT1 sponges miR-30 to promote osteoblast differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells by promotion of Runx2 expression[J]. Cell Tissue Res,2019,376(1):113-121. doi:10.1007/s00441-018-2963-2.

(编辑:魏 源)