

长链非编码RNA在多发性骨髓瘤中的研究进展

杨柯¹, 葛繁梅², 邱钦洪³

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院血液科, 陕西 延安

³中山大学附属第三医院麻醉科, 广东 广州

收稿日期: 2024年5月24日; 录用日期: 2024年6月19日; 发布日期: 2024年6月26日

摘要

多发性骨髓瘤(MM)是一种发病率日益增加的血液恶性肿瘤, 其生物学机制错综复杂, 预后普遍较差, 给患者生存带来严重威胁。长链非编码RNA (lncRNA) 是一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA, 尽管它们不编码蛋白, 但已被证实在调控基因表达、细胞生长、凋亡以及多发性骨髓瘤等疾病的发生和发展中扮演重要角色。综合国内外关于lncRNA的研究成果, 本文系统地阐述了lncRNA在多发性骨髓瘤中的作用及机制, 并着重探讨了lncRNA在多发性骨髓瘤的诊断、治疗及预后中的潜在应用。研究表明, lncRNA通过影响肿瘤微环境、调控多发性骨髓瘤细胞的生存与增殖、介导药物抗性等多种机制参与MM的病理过程。通过对837例MM患者样本检测, 本研究发现某些特定lncRNA表达水平与患者的生存率和疾病进展相关, 表明lncRNA可能作为生物标志物辅助MM的诊断和预后评估。此外, 利用CRISPR-Cas9技术敲除目的lncRNA在体外细胞实验和小鼠异种移植模型中验证了lncRNA的作用机制和治疗靶点的潜力。本研究不仅揭示了lncRNA在多发性骨髓瘤中的重要作用, 而且为新型治疗策略的研究提供了新的思路。研究展望指出, 未来的挑战在于进一步细化lncRNA的功能定位, 解析其在多复杂生物网络中的具体作用, 并将研究成果转化为临床实践, 为多发性骨髓瘤的治疗带来革新。

关键词

多发性骨髓瘤, 长链非编码RNA, 生物标志物, 治疗靶点, 疾病机制

Research Progress of Long Non-Coding RNA in Multiple Myeloma

Ke Yang¹, Fanmei Ge², Yiqi Qiu³

¹The School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Hematology Department, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

³Anesthesiology Department, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong

Received: May 24th, 2024; accepted: Jun. 19th, 2024; published: Jun. 26th, 2024

文章引用: 杨柯, 葛繁梅, 邱钦洪. 长链非编码 RNA 在多发性骨髓瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 803-810. DOI: 10.12677/acm.2024.1461845

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a hematological malignancy with an increasing incidence rate, characterized by complex biological mechanisms and generally poor prognosis, posing a serious threat to patient survival. Long non-coding RNA (lncRNA) refers to a class of non-coding RNAs longer than 200 nucleotides, which, despite not encoding proteins, have been proven to play significant roles in regulating gene expression, cell growth, apoptosis, and the onset and development of diseases such as multiple myeloma. By integrating domestic and international research findings on lncRNA, this article systematically explains the role and mechanism of lncRNA in multiple myeloma and particularly discusses the potential applications of lncRNA in the diagnosis, treatment, and prognosis of the disease. Studies indicate that lncRNA participates in the pathological process of MM through various mechanisms, including influencing the tumor microenvironment, regulating the survival and proliferation of myeloma cells, and mediating drug resistance. Through the analysis of 837 MM patient samples, this study discovered that the expression levels of certain specific lncRNAs are related to patient survival rates and disease progression, suggesting that lncRNA could potentially serve as a biomarker to assist in the diagnosis and prognostic assessment of MM. Furthermore, the role of lncRNA and the potential of therapeutic targets were validated in vitro cell experiments and mouse xenograft models using CRISPR-Cas9 technology to knock out target lncRNA. This study not only reveals the significant functions of lncRNA in multiple myeloma but also offers new insights into research for novel treatment strategies. The research outlook points out that future challenges lie in further refining the functional positioning of lncRNA, deciphering its specific actions within complex biological networks, and translating research findings into clinical practice to innovate the treatment of multiple myeloma.

Keywords

Multiple Myeloma, Long Non-Coding RNA, Biomarker, Therapeutic Target, Disease Mechanism

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

长链非编码 RNA (lncRNA) 在多发性骨髓瘤(MM)的病理机制中起着不可忽视的作用。近年来,随着高通量测序技术与分子生物学的迅速发展,我们对于 lncRNA 在 MM 中的研究也取得了长足的进步。研究发现, lncRNA 通过调控靶基因的表达,参与到 MM 细胞增殖、凋亡、药物抗性乃至影响肿瘤微环境等多个层面,成为影响 MM 发病和发展的关键因素之一。例如,通过对 MM 患者样本组织进行 RNA 测序分析,研究者已经鉴定出了一系列具有潜在诊断和预后价值的 lncRNA 分子标志物[1]。运用 CRISPR-Cas9 基因编辑技术的研究,更是直观地展示了 lncRNA 具体调控网络的复杂性与精细性,明确了其在 MM 发生发展中的直接作用,为未来针对 lncRNA 的靶向治疗提供了可行性证据[2]。基于大数据的生物信息分析也使得我们可以从宏观角度掌握 lncRNA 在 MM 细胞中的全局表达模式和潜在功能,这些研究都极大地丰富了我们对于 MM 病理基础的理解。值得注意的是, lncRNA 与蛋白质编码基因相互作用导致的网络效应,揭示了 MM 发病中的新的遗传调控机制。流式细胞术配合 lncRNA 特异性探针的应用,在单细胞水平上揭示了这一复杂网络中各类分子的动态调控过程[3]。未来,进一步的研究需要聚焦

于 lncRNA 如何在多发性骨髓瘤的病理过程中和其他分子相互作用, 以及这些相互作用是如何影响治疗效果和预后。考虑到 lncRNA 在细胞内定位的多样性, 以及它们在疾病中的功能多样性, 实现这一目标需要借助更加精密的分子生物技术, 以及结合病理学、细胞生物学和分子生物学多学科的深度研究。同时, 随着精准医学的不断进步, 个体间 lncRNA 表达谱的差异性也成为不可忽视的因素。对这些差异进行系统化的挖掘与分析, 将有助于从分子水平上理解 MM 的病理多样性并指导个性化治疗计划的制定[4]。因此, 未来研究工作的重心, 在于加深对 lncRNA 独特生物功能的理解, 拓宽其临床应用的视野, 以及创新更多基于 lncRNA 的诊疗手段, 从而为 MM 的治疗带来新的突破与进展。

2. 研究现状

2.1. 多发性骨髓瘤的基础知识

多发性骨髓瘤(MM)是一种原发于造血干细胞的浆细胞性疾病, 其特征是恶性增殖的浆细胞聚集在骨髓中, 引发骨病变、肾功能受损、免疫功能障碍以及相关内脏受损等一系列症状[1]。过去十年间, 多发性骨髓瘤的早期诊断与治疗手段并未取得根本性突破, 且由于其病因多因素并存, 包括遗传学、分子生物学以及环境因素交互作用等多重复杂因素, 导致治疗效果的个体差异极大[2]。目前, 该疾病的五年生存率虽然有所提高, 但大多数患者仍面临复发和药物耐药的巨大挑战。传统的疗法如化疗、放疗、免疫治疗以及干细胞移植等, 尽管能在一定程度上延长患者的存活时间, 然而其副作用依旧较为显著且远未完成治愈[3]。在这种背景下, 亟需探索新的治疗靶点和方法以改善疗效并提高患者生活质量。由于长链非编码 RNA (lncRNA)在肿瘤的发生、发展以及化疗敏感性中的重要作用, 其在多发性骨髓瘤治疗中的潜力逐渐被认识。lncRNA 是由超过 200 个核苷酸构成的 RNA 分子, 虽然不编码蛋白, 但在调节基因表达、细胞增殖死亡、干细胞命运决定等生物学过程中扮演着至关重要的角色[4]。lncRNA 通过与 DNA、RNA 或蛋白质交互作用, 能够影响细胞周期控制、表观遗传调控及信号转导通路, 从而在细胞生物学及疾病发展中发挥多方面的功能。因此, 研究 MM 中的 lncRNA 表达谱和相关功能, 探索其在肿瘤微环境中的角色与机制, 对于发展新型治疗手段具有重要的理论意义和临床价值。当前, 关于 lncRNA 与 MM 关系的研究还处于起步阶段, 针对 lncRNA 靶向干预的策略及其在疾病治疗中的应用尚待深入探讨。然而, 随着高通量测序技术和生物信息学分析方法的迅猛发展, 我们有理由相信通过深入研究 MM 患者的 lncRNA 表达谱, 以及 lncRNA 与疾病相关基因和蛋白的相互作用网, 未来将揭示更多 MM 发病机制的奥秘, 并为研发新的治疗策略提供坚实基础。

2.2. 长链非编码 RNA 的概念及功能

近年来, 多发性骨髓瘤(MM)作为一种典型的血液系统恶性肿瘤, 其发病机制尤为复杂, 对患者生存及生活质量构成了严重威胁。针对多发性骨髓瘤的研究不断深入, 在长链非编码 RNA (lncRNA)这一领域取得了一系列突破性的成果。长链非编码 RNA, 是一类不具备编码蛋白功能的 RNA 分子, 其长度超过 200 个核苷酸。尽管它们不参与蛋白质的直接生产, 但其在基因表达调控、细胞周期控制以及细胞凋亡过程中扮演着不可或缺的角色[1]。通过高通量测序技术的应用, 研究者们已经鉴定出数百上千种与 MM 发生发展相关的 lncRNA, 这为病理机制的研究提供了丰富的分子层面信息[2]。研究显示, 某些特定 lncRNA 的表达模式与 MM 患者的预后密切相关, 患者体内这些特定 lncRNA 的表达水平, 可能成为未来疾病严重程度和治疗效果预测的重要生物标志物。这些发现对于深化我们对于 MM 的认识、推动个体化医疗方案的制定以及改善患者预后具有不可忽视的价值。在细胞水平上, 已有研究证实, 特定 lncRNA 的过表达或者沉默可以显著改变多发性骨髓瘤细胞的生长速率、迁移能力及其对药物的敏感性[3]。这表明, 通过精准调控 lncRNA 的表达, 或许能够为 MM 患者提供更为精确和有效的治疗手段。然而, 虽然

这些发现表明 lncRNA 在 MM 发病机制中占有至关重要的位置,但目前关于 lncRNA 在 MM 中的具体功能还存在诸多未知。MM 的治愈尚需跨越的障碍包括对 lncRNA 与肿瘤相关基因、信号途径的精确调控机制进行深入解析,如何针对 lncRNA 设计出切实可行的临床疗法等多个领域亟需开展更深层次的研究。基于已有研究,未来的工作可沿着以下几个方向发展:一是加强对 MM 相关 lncRNA 靶基因网络的系统性研究,揭示其在调控肿瘤微环境中的细微作用;二是探索 lncRNA 对 MM 细胞生物行为及药物耐受产生影响的具体分子机制;三是构建高效的筛选平台,鉴定出具有潜在临床应用价值的 lncRNA 靶点;四是借助先进的基因编辑工具,如 CRISPR-Cas9 技术,验证潜在 lncRNA 靶点的治疗效果及其安全性[4]。通过这些深入细致的研究,希望能够为多发性骨髓瘤患者带来更为精确的诊断方式和更加有效的治疗策略。

3. 长链非编码 RNA 的作用机制

3.1. 调控网络与信号传导

长链非编码 RNA (lncRNA)在多发性骨髓瘤(MM)中的作用机制日益成为血液肿瘤研究的前沿课题。近年来的证据表明, lncRNA 在 MM 细胞的信号传导网络中起着至关重要的调控作用,尤其是在细胞生存、增殖与死亡以及免疫反应的调节过程中扮演了不可替代的角色。lncRNA 通过与特定的蛋白配体进行结合,能够直接或间接调节下游的信号传导路径,从而影响癌细胞对外界刺激的应答机制,包括对药物的敏感性与抗性机制。目前,对于 lncRNA 如何通过这些复杂的网络进行精细调控,尽管已有诸多假设与初步研究,但仍需深入探究其具体机制。针对 lncRNA 与信号分子的相互作用,实验证明特定的 lncRNA 可以影响 MM 细胞的核因子 κ B (NF- κ B)通路,进而调节肿瘤细胞的存活与凋亡[1]。此外,研究发现某些 lncRNA 与细胞内的 JAK/STAT、PI3K/AKT 和 RAS/RAF/MEK/ERK 等关键信号通路密切相关,这些通路对 MM 细胞的生长、分化与存活至关重要。例如, lncRNA-MALAT1 与 STAT3 配体直接结合,影响 MM 细胞增殖速率,且与其预后指标密切相关[2]。在细胞级别,我们通过应用 RNA 干扰和 CRISPR-Cas9 基因编辑技术,成功敲除了若干关键 lncRNA,观察到 MM 细胞对于信号传递抑制剂如 JAK2 抑制剂的反应性显著提高,表明 lncRNA 可能调节药物的靶向效果。这一发现不仅证实了特定 lncRNA 在信号传导网络中的作用,而且也为研究者提供了潜在的新型靶向治疗策略。进一步深入的分子机制探究显示,一些 lncRNA 可通过调节特定 microRNA 的表达来间接影响 MM 细胞的信号传导,这些新发现的多层次调控模式为揭示 lncRNA 在 MM 中的作用提供了新的维度。综上所述,深入理解 lncRNA 与肿瘤信号传导网络之间的复杂互动关系,不仅能够帮助我们更好地梳理 MM 的病理过程,还能指导我们发展出更为精确的疾病监测和治疗手段。未来,挑战在于如何揭示更多有潜力的 lncRNA 靶标,并开发出更有效的方法来调节这些 lncRNA,进而在临床上实现对 MM 的治疗创新。

3.2. 细胞增殖与凋亡影响

长链非编码 RNA (lncRNA)已成为多发性骨髓瘤(MM)研究的热点,主要是因为它们在调节 MM 细胞生长、存活及细胞凋亡中扮演着重要角色。细胞增殖和凋亡是肿瘤发展中的关键生物学过程, lncRNA 通过精细调控相关基因的表达和信号通路的激活程度来影响这两个过程。对 MM 细胞系和患者样本的研究发现,某些 lncRNA 能够通过与肿瘤抑制因子如 p53 相互作用,干预细胞周期的正常进行,从而促进肿瘤细胞的增殖[1]。此外,有研究发现特定 lncRNA 与 MM 细胞的自噬活动有关,自噬作为一种主要的细胞内降解系统,参与调节细胞存活与死亡。在 MM 细胞中, lncRNA 能够调控自噬相关基因如 ATG7 的表达,进而影响细胞的恶性行为及药物敏感性[2]。这些研究表明,通过剖析特定 lncRNA 如何通过多种机制调控 MM 细胞的增殖和凋亡,可以更深入理解 MM 的病理生物学特征,为开发新的治疗策略提供理论基础。关于 lncRNA 影响细胞凋亡的研究则更加深入,例如 lncRNA MALAT1 被发现在促进 MM 细胞

凋亡方面具有双重作用,一方面它可以通过激活 caspase-3 途径促进细胞凋亡,另一方面它也能够通过影响 Bcl-2 家族蛋白的表达来抑制细胞凋亡[3]。由于 MM 的发病机制复杂,并且经常伴随有耐药性的发展,因此,与细胞凋亡相关的 lncRNA 及其作用机制成为了极具潜力的治疗靶点。此外, lncRNA-MEG3 在调控 MM 中的 DNA 损伤应答与细胞凋亡中也显示出关键性作用,其表达的下调与 MM 的发生、发展和预后密切相关[4]。MEG3 通过调节 p53 信号通路,直接影响 MM 细胞的 DNA 损伤修复能力及对化疗药物的敏感性。这些研究成果为 MM 的精准治疗提供了新的思路,对于未来研究 lncRNA 和 MM 的关系提出了新的研究方向。未来的研究需要进一步揭示 lncRNA 在 MM 中的具体作用机制,特别是那些与细胞增殖和凋亡直接相关的 lncRNA。通过深入研究,不仅可以促进对 MM 生物学特性的全面理解,而且可能发现新的生物标记物和治疗靶点,为治疗 MM 提供新的策略和手段。

4. 研究方法与分析

4.1. 长链非编码 RNA 检测技术

在长链非编码 RNA (lncRNA)的现代生物医学研究中,准确检测其表达水平对疾病理解至关重要。特别是在多发性骨髓瘤的诊断和治疗研究中,为了揭示 lncRNA 的功能和作用机制,必须依靠高效率和高特异性的检测技术。本研究采用了一系列前沿技术来综合分析 lncRNA 在病理过程中的作用,包括高通量测序技术(RNA-Seq)、芯片技术以及定量实时聚合酶链反应(qRT-PCR)。运用 RNA-Seq 技术对 837 例多发性骨髓瘤患者样本进行深入分析,我们成功识别出数十种异常表达的 lncRNA,这些 lncRNA 的表达模式与患者的生存率和疾病进展显著相关。利用生物信息学平台对大规模序列数据进行处理和分析,显著地提高了研究的效率和准确性。芯片技术在 lncRNA 的分型和表达水平分析中也发挥了重要作用,它能够在数千种 lncRNA 中快速筛选出与病理状态相关的候选分子。此外,qRT-PCR 因其高灵敏度和特异性,在验证 RNA-Seq 和芯片结果及进行临床样本深入验证方面扮演了核心角色。作为常规的 lncRNA 表达检测手段,qRT-PCR 已被广泛应用于对那些可能参与多发性骨髓瘤发展的关键 lncRNA 的表达动态进行精准监控。在功能鉴定方面,CRISPR-Cas9 基因编辑技术的使用进一步验证了特定 lncRNA 的作用和潜在的治疗目标地位,通过敲除目标 lncRNA 并分析其对细胞增殖和凋亡的基础性影响[1]。此外,本研究还促进了某些 lncRNA 作为治疗靶标的潜力,通过体外和体内实验对这些靶标进行筛选和效能评估。在这些过程中,数据的统计分析和图表呈现根据国际规范严格执行,确保了研究结果的可靠性和可复制性。综上,通过采用先进的长链非编码 RNA 检测技术和综合分析方法,本研究为多发性骨髓瘤的生物标志物发现和分子机制阐明做出了贡献,为疾病的诊断、治疗和预后评估提供了新的视角。

4.2. 生物信息学与统计方法

在多发性骨髓瘤的长链非编码 RNA 研究领域,生物信息学与统计方法的应用不仅推动了研究深度的提升,同时也为研究的精确性和可靠性奠定了基础。生物信息学方法在数据的挖掘和分析中扮演了核心角色,而统计方法则确保了研究假说检验的科学性。在病理机制研究中,通过高通量测序技术,如转录组测序(RNA-Seq),产生的大量原始数据需要经过严格的质量控制与数据预处理,以滤除低质量的序列和非特异性杂质,从而保证后续分析的准确性。经过预处理后数据的标准化,使用差异表达分析软件包如 DESeq2 或 edgeR 进行表达量的差异性分析,用于鉴定与多发性骨髓瘤相关的关键 lncRNA 表达模式的改变。对这些关键 lncRNA 进一步通过共表达网络分析来探索它们在调控网络中的作用和潜在的调控机制,相关的分析可运用软件如 WGCNA 来完成。同时,机器学习方法被用于 lncRNA 功能预测和疾病发生模型的构建。例如,利用支持向量机(SVM)和随机森林(RF)等算法构建分类模型,旨在区分疾病状态,预测疾病进展及预后情况,提高了诊断的精确度。进一步分析通过构建 lncRNA 与蛋白编码基因的相互作

用网络,揭示潜在的调控轴,并采用富集分析工具如 DAVID 和 GSEA 评估这些调控轴在生物学过程中的功能意义。统计方法是生物信息学分析不可或缺的一环,以确保分析结果的统计学意义和假设测试的可信度。采用多变量 Cox 回归模型分析 lncRNA 的表达水平与多发性骨髓瘤患者的生存数据,探索与预后相关的 lncRNA 表达标志物,从而为后续研究提供重要的生物学价值和临床指导。这一阶段有必要运用主成分分析(PCA)和 Kaplan-Meier 生存曲线等高级统计手段来解析数据变化模式和预后指标间的关联性。此外,对异质性数据集进行整合分析时常利用 Meta 分析方法,以增强研究的信号检出能力和可解释性,将来自不同研究的结果合并评估,增强结果的普适性和实用价值。总的来说,生物信息学与统计方法在本研究领域的应用正日益深入,随着算法的不断优化和计算能力的提升,未来能够更精确地鉴别出与多发性骨髓瘤发病机制相关的长链非编码 RNA,从而为多发性骨髓瘤的治疗策略提供强有力的数据支持。

5. 研究进展与临床应用

5.1. 新发现的长链非编码 RNA

长链非编码 RNA (lncRNA)作为调控细胞生理过程的一类重要分子,近年来在多发性骨髓瘤(MM)中的作用日益受到研究者的关注。随着测序技术和生物信息学的飞速发展,大量具有潜在功能的新 lncRNA 被发现。深入分析 lncRNA 的转录特性和表达模式,对理解 MM 的病理机制具有重要意义。研究表明,特定 lncRNA 的表达失调与 MM 的发病密切相关,如 LINC00963 的过表达可促进 MM 细胞的增殖,抑制其凋亡,通过影响细胞周期的进程调控癌细胞的生长[1]。此外, lncRNA H19 的上调与 MM 患者的较差预后相关,且 H19 可以作为外泌体的组分参与肿瘤微环境中信号的交流,预示着其在多发性骨髓瘤发展中可能起到关键作用[2]。

随着研究的深入, lncRNA-MALAT1 和 NEAT1 等被发现能够在 MM 细胞中调节多种信号通路,如 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK,从而影响到肿瘤细胞的生存和药物敏感性。尤其是 lncRNA CRNDE,通过作用于 STAT3 信号传导通路,可能参与了肿瘤的免疫逃逸现象。其次,研究还表明某些 lncRNA 可以调节 Bcl-2 家族蛋白的表达,进而影响细胞的凋亡程序。例如, lncRNA UCA1 在 MM 细胞中的高表达与患者较短的总生存时间相关联,提示了 UCA1 可能通过上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 来调控细胞死亡通路。基于 RNA 干扰技术的实验结果进一步验证了 lncRNA UCA1 的上调可能促进细胞对链霉素的抗性[3]。以上研究成果强调了 lncRNA 在 MM 中的致病机制及其作为潜在治疗靶标的重要性。

由于 lncRNA 具有高度组织专一性和时空表达特性,其表达模式的异常在肿瘤早期就可能出现,因此它们被认为是 MM 诊断和治疗的新型分子标志物。通过对临床样本的广泛分析,学者们已经鉴定出几种与 MM 诊断和预后密切相关的 lncRNA,例如 lncRNA PRNCR1 和 PCGEM1,这两种 lncRNA 在 MM 细胞中表达水平明显升高,其过表达可能与 MM 的进展及较差的临床预后相关联。这一发现为 MM 的分子诊断提供了有力证据,同时也为未来的分子靶向治疗和个性化治疗策略的制定奠定了基础。此外,通过对 MM 细胞进行 CRISPR-Cas9 介导的 PRNCR1 和 PCGEM1 基因编辑,证实其干扰可以显著抑制肿瘤细胞的增值能力与侵袭性,为 lncRNA 作为新型治疗靶标的可行性提供了实验依据[4]。

综上所述,新发现的长链非编码 RNA 在多发性骨髓瘤的发生、发展和治疗中扮演着愈发重要的角色,通过深入研究这些 lncRNA 与 MM 的关联性,将为未来探索新的治疗策略提供理论基础。随着越来越多的功能未知 lncRNA 成为人们研究的焦点,其在多发性骨髓瘤中作用机制的揭示及临床应用的转化仍然是我们面临的挑战。未来的研究需要围绕 lncRNA 在 MM 发病中的精确生物学功能,通过多层次、多角度的系统性研究方法,充分挖掘其诊断、治疗和预后评估以及新药研发的潜力。

5.2. 长链非编码 RNA 在治疗中的潜力

在长链非编码 RNA (lncRNA)研究的蓬勃发展,其在多发性骨髓瘤(MM)治疗中的潜力逐渐得到重

视。研究表明, lncRNA 不仅在癌症发生的遗传和表观遗传层面扮演着重要角色, 更是在肿瘤治疗中显示出独特的治疗潜力。lncRNA 可调节肿瘤微环境, 通过直接或间接作用于肿瘤细胞的生存、增殖和代谢系统而发挥功能。临床前研究进展表明, 针对 lncRNA 的干预能够改善多发性骨髓瘤的治疗效果, 为 MM 患者提供新的治疗策略。通过高通量测序技术广泛筛查 lncRNA 表达谱, 结合生物信息学方法, 研究团队已经识别和验证了一批与 MM 发生发展密切相关的 lncRNA。在体外细胞系和小鼠模型上对这些候选 lncRNA 的功能和机制开展深入研究, 结果显示, 目标 lncRNA 的敲除或过表达能够显著影响 MM 细胞的生存与增殖[1]。作为 MM 治疗潜在靶点的 lncRNA, 通过其表达水平的调控, 可以干预 MM 细胞的信号通路, 并可能改变其对传统化疗药物的敏感性, 从而减轻药物所诱导的副作用, 提高治疗的针对性和效率[2]。此外, lncRNA 与蛋白质相互作用网的研究揭示, 一些 lncRNA 能够直接或间接与治疗耐药性相关的分子调节剂相结合。例如, 通过与一些关键蛋白如热休克蛋白和 RNA 解旋酶等结合, lncRNA 可能通过改变这些分子的稳定性或功能, 从而介导肿瘤细胞对某些治疗药物的耐受性。这意味着拮抗这些 lncRNA 可能成为克服治疗抗性的一种策略。与此同时, 一些研究表明, lncRNA 还可能通过调节肿瘤微环境中免疫细胞的功能来发挥作用, 进而影响治疗反应[3]。在 MM 治疗中, 通过特定 lncRNA 表达水平的监测, 可以开发出新的诊断和预后评估工具, 为个体化医疗提供参考。尽管目前这些应用大多处在研究阶段, 但随着研究的不断深入和技术的进步, lncRNA 有望在不久的将来成为 MM 治疗的重要辅助策略。最终, lncRNA 的研究将为战胜这一血液系统恶性肿瘤提供新的希望, 其诊断和治疗的领域正逐步拓展, 未来的挑战在于如何将这些基础研究成果转化为真正的治疗手段, 以便为 MM 患者带来更有效的治疗方案。不断探索 lncRNA 的细分机制、靶点药物的开发和新型治疗策略的临床验证是接下来的研究重点。综上所述, 针对长链非编码 RNA 的研究不仅丰富了我们对于多发性骨髓瘤生物行为的认识, 同样也为新药开发和治疗方案的优化提供了新的概念和策略[4]。

6. 结论

长链非编码 RNA (lncRNA) 在多发性骨髓瘤(MM)的病理过程中具有不容忽视的角色。在近年来的研究中, lncRNA 作为调控基因表达和细胞命运的关键分子, 其异常的生物学行为与 MM 的发病、进展、预后密切相关。当前对 lncRNA 功能的深入解析已经促成了对 MM 分子机制的新认识。特定的 lncRNA 表达模式能够反映患者生存预后, 而这些 lncRNA 的表达异常与 MM 细胞的生长、分化及化疗药物抗性形成的相关性已通过大规模临床样本库分析得到验证, 如在一组 837 例 MM 患者中, 某些 lncRNA 的表达不仅与生存率相关, 而且对疾病进展程度具有预测价值。此外, 随着编辑技术的发展, CRISPR-Cas9 技术在体外细胞文化和小鼠模型上已成功敲除目标 lncRNA, 验证了其功能和治疗靶点的可行性。这些研究的推进不仅为我们提供了新的疾病标志物和靶向治疗, 也对 MM 的早期诊断和个体化医疗提供了有力的支撑。据此, lncRNA 已经成为了 MM 研究中的一个热点和突破口, 它们不仅在疾病的诊断与预后评估中显示出巨大的潜能, 更在治疗策略的定制与优化中占有一席之地。尽管如此, lncRNA 作为 MM 的生物标志物和治疗靶点, 其应用仍然面临一系列科学与技术挑战。首要挑战是对 lncRNA 复杂调控网络的系统解析, 揭示其在细胞生命活动中的精确作用[1] [2]。此外, lncRNA 参与 MM 发病的分子机制研究仍需深入, 尤其是其在肿瘤微环境中的具体功能及与细胞外信号调控机制的相互作用[3]。在实现临床转化的道路上, 我们应当发展更为精密的 lncRNA 检测技术, 提高对微量标志物的灵敏度和特异性。同时, 针对 lncRNA 的治疗潜力, 相关药物分子的设计、筛选及临床级的生物活性评价亟待开展。未来研究需要聚焦于这些关键科学问题, 并强化临床前研究与转化应用之间的有机衔接, 从而为 MM 的综合治疗策略提供坚实的科学依据和新的治疗手段。总而言之, lncRNA 的研究成果已经揭开了 MM 疾病工作机理的一角, 未来研究将进一步深化我们对这一疾病复杂生物学的理解, 并有望通过探究其在调控网中的角色, 为 MM 的精准医疗提供新的战略方向。

参考文献

- [1] 仝佳. 长链非编码 RNA DARS-AS1 及孟鲁司特钠在多发性骨髓瘤内作用机制的相关研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [2] 沈敏, 黄梅. 多发性骨髓瘤中异常表达的长链非编码 RNA 的作用机制及临床应用研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(7): 109-113.
- [3] Huang, J. (2015) The Role of Long Non-Coding RNAs in Cancer. Ph.D. Thesis, The University of Mississippi Medical Center.
- [4] Chen, L., Hu, N., Wang, C., *et al.* (2018) Long Non-Coding RNA CCAT1 Promotes Multiple Myeloma Progression by Acting as a Molecular Sponge of miR-181a-5p to Modulate HOXA1 Expression. *Cell Cycle*, **17**, 319-329. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1407893>