

UCA1 和 ITGA2 在胰腺癌中的作用及调控机制

The role and regulatory mechanism of UCA1 and ITGA2 in pancreatic cancer

卫丽娟¹, 许建^{2△}

WEI Li-juan, XU Jian

1. 四川大学华西医院普外科胰腺外科病房, 四川 成都 610041; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)肝胆胰外科, 四川 成都 610072

【摘要】 胰腺癌是一种高度致死的恶性肿瘤。长链非编码 RNA UCA1 在多种癌症中均表现出较高的表达水平, 特别是在胰腺癌中, 通过 MAPK/ERK 等信号通路推动癌细胞的迁移与侵袭, 因此被视为有潜力的预后标志物和治疗靶点。同时, 整合素家族成员 ITGA2 的高表达也与胰腺癌细胞的侵袭性及转移能力密切相关, 其通过黏着斑信号途径调控癌症进展。此外, UCA1 和 ITGA2 之间可能通过 miR-107 作为中介, 协同影响胰腺癌的恶性生物学行为, 表明 UCA1 和 ITGA2 有望作为胰腺癌诊断和治疗的新靶点。本文综述了 UCA1 和 ITGA2 在胰腺癌中的功能及其调控机制, 未来研究应深入探索它们在胰腺癌中的具体机制及潜在的临床应用前景。

【关键词】 UCA1; ITGA2; miR-107; 胰腺癌

【中图分类号】 R735.9

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)05-0210-05

胰腺癌是一种具有高致死率的消化系统恶性肿瘤, 近年来其全球发病率和死亡率均呈现逐年攀升之势。根据全球癌症观察组织 2020 年统计数据, 全球新确诊的胰腺癌病例数达 495773 例, 死亡数为 466003 例, 且该疾病的五年生存率低于 10%, 成为全球第七大癌症相关死亡原因之一^[1,2]。在中国, 生活方式的改变及人口老龄化趋势也推动了胰腺癌发病率的上升。依据中国国家癌症中心 2022 年的统计数据, 胰腺癌已成为中国第九大常见癌症, 尤其是在上海、广东等沿海经济发达地区, 发病率和死亡率呈持续上升趋势^[3]。由于胰腺癌早期症状不明显, 缺乏有效的筛查和早期诊断手段, 导致绝大多数患者确诊时已进入晚期, 错失了手术治疗的最佳时机, 这极大限制了治疗效果并显著提高了死亡率^[4]。因此, 亟需探索新的分子标志物和靶向治疗策略, 以期改善胰腺癌的诊断与预后。

UCA1 是一种常见的长链非编码 RNA (LncRNA), 在胃癌、食管癌、结直肠癌和膀胱癌等多种肿瘤中均表现出高表达, 不仅能够通过多种机制推动肿瘤的发生和进展, 还可降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[5]。作为一种新兴的肿瘤标志物, UCA1 在诊断明确性、预后评估等方面展现出广阔的潜力^[6]。ITGA2 是整合素家族的一员, 主要在细胞与细胞外基质 (ECM) 之间发挥相互作用, 调控细胞黏附、迁移及信号传递等过程^[7]。在胰腺癌中, ITGA2 的高表达与肿瘤的侵袭性和转移能力密切相关。

任天宇等^[8]的研究表明, ITGA2 表达水平与胰腺癌患者的生存预后显著相关, ITGA2 高表达患者通常预后较差, 提示 ITGA2 可作为胰腺癌的价值预后指标。本综述总结了 UCA1 和 ITGA2 在胰腺癌中的调控机制研究进展, 旨在为胰腺癌的治疗提供新的探索方向。

1 LncRNA UCA1 在胰腺癌中的作用

LncRNA 是指长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA。近年来的研究揭示, LncRNA 在基因表达调控、表观遗传调节以及肿瘤发生和进展中扮演着关键角色^[9]。Askari 等^[10]发现 UCA1 并确定其为一种重要的功能性 lncRNA。UCA1 作为一种与胰腺癌上皮-间质转化 (EMT) 密切相关的新型 lncRNA, 可通过调控多条信号通路, 如 MAPK/ERK、FAK 和 Hippo 途径, 促进胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。对 UCA1 的深入研究有助于进一步理解胰腺癌中与 lncRNA 相关的调控机制。

1.1 MAPK/ERK 通路 MAPK/ERK 信号通路是调控细胞增殖、分化及存活的关键途径之一。UCA1 作为在多种肿瘤中异常高表达的分子, 特别是在胰腺癌中, 其表达上调与肿瘤的高侵袭性、迁移性及不良预后显著相关。Wang 等^[11]的研究深入探讨了 UCA1 如何通过调控线粒体动力学促进胰腺癌细胞的转移。研究结果表明, UCA1 通过激活 MAPK 信号通路, 改变线粒体功能, 为癌细胞迁移提供必要的能量, 揭示了 UCA1 在胰腺癌细胞中促进癌变的作用机制, 尤其是在增强细胞运动性方面的影响。此外, Jiang^[12]的研究则聚焦于 UCA1 通过 ERK/MAPK 信号通路在胰腺癌进展中的作用, 显示 UCA1 通过提升 ERK 的磷酸化水平, 激活下游

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目 (编号: 2022YFS0224)

△通讯作者

MAPK 通路,进一步推动癌细胞的增殖、迁移与侵袭,这一机制大幅增强了胰腺癌的侵袭能力,使 UCA1 成为潜在的治疗靶点。此外,UCA1 的高表达与胰腺癌患者的临床不良结果显著相关^[13],如更高的肿瘤分期、血管侵袭和淋巴结转移等。研究认为,作为癌基因的 UCA1 在胰腺癌的发生和发展中起到了关键作用,因此被视为治疗胰腺癌的潜在靶点。

1.2 FAK 通路 FAK 通路也是 UCA1 在胰腺癌调控中的关键途径之一。作为一种非受体型酪氨酸激酶,FAK 在细胞黏附、迁移及侵袭的调控中起到重要作用,其活化能够促使细胞骨架重组并增强细胞迁移能力^[9]。UCA1 通过调控 FAK 信号通路的激活,进一步推动了胰腺癌细胞的迁移和侵袭。Gong 等^[14]的研究揭示了 UCA1-miR-107-ITGA2 轴在胰腺癌细胞中的重要功能。研究发现,UCA1 通过作为 miR-107 的竞争性内源 RNA (ceRNA),调控 ITGA2 的表达,从而增强胰腺癌细胞的迁移与侵袭。该机制依赖于 FAK 通路,并涉及 ITGA3、SRC 原癌基因和蛋白酪氨酸激酶等相关蛋白的协同作用。

1.3 Hippo 通路 Hippo 通路是一种激酶级联反应,主要在维持胰腺腺泡细胞分化中发挥重要作用。研究表明,UCA1 可以通过抑制 Hippo 通路中的 LATS1/2 激酶活性,减少 YAP 的磷酸化,从而促进 YAP 在细胞核中的积累和活性^[15]。YAP 作为胰腺癌中的关键致癌蛋白,UCA1 通过此调控机制进一步增强了胰腺癌细胞的增殖、迁移与侵袭能力^[16]。具体机制显示,UCA1 能够与 LATS1、MOB1 和 YAP 形成复合物,阻止 YAP 的磷酸化,从而维持其在细胞核中的活性,促进胰腺癌的进展。此机制还与肿瘤细胞的干细胞特性及对治疗的耐受性密切相关^[17]。因此,UCA1 通过影响 Hippo 通路在胰腺癌细胞的增殖和治疗抵抗中具有重要作用。

1.4 血管生成 Guo 等^[18]的研究发现,在缺氧条件下,胰腺癌细胞所释放的外泌体中 UCA1 的表达水平显著升高。UCA1 通过外泌体传递至人脐静脉内皮细胞,能够在体内外显著促进血管生成。其作用机制为 UCA1 作为竞争性内源性 RNA 与 miR-96-5p 结合,从而解除 miR-96-5p 对其靶基因 AMOTL2 的抑制,最终促进血管内皮细胞的增殖和血管生成。这一研究结果显示,UCA1 可能成为胰腺癌治疗的新靶点。

2 ITGA2 在胰腺癌中的调控作用

整合素 ITGA2 是一种重要的细胞黏附分子,主要通过细胞与细胞外基质 (ECM) 之间的相互作用,参与多种细胞行为的调节。作为一种跨膜蛋

白,ITGA2 在黏附斑中与细胞骨架紧密相连,从而在维持细胞结构稳定性和对外界环境的感知中发挥关键作用。在胰腺癌的发生和进展中,ITGA2 通过调控细胞的黏附、迁移和侵袭,推动了癌症的恶性进展。

2.1 FAK 通路 ITGA2 通过与 β 亚单位结合形成异源二聚体,并与 ECM 中的胶原结合,从而激活 FAK 信号通路。在胰腺癌中,FAK 的激活能够增强癌细胞的黏附与迁移能力,促进肿瘤的侵袭和转移。FAK 活化后引发一系列下游分子的磷酸化反应,尤其是 Src 激酶的磷酸化,导致细胞骨架的重组,进一步增强了细胞的运动性。此外,FAK 的激活还涉及 Rho 家族小 GTP 酶的调控,这些分子在细胞骨架调节中起到关键作用,使得癌细胞的运动性和侵袭能力得到提升。该分子调控机制帮助胰腺癌细胞突破物理屏障,展现出高度侵袭性和转移能力,赋予肿瘤更具攻击性的特征^[19]。

此外,FAK 还通过激活 PI3K/Akt 信号通路,为癌细胞提供持久的抗凋亡能力,使其在面对内外部压力 (如缺氧、营养匮乏和化疗药物) 时保持较高的生存率^[20]。研究表明,ITGA2 的高表达与胰腺癌患者的不良预后相关,尤其是在接受吉西他滨治疗的患者中。ITGA2 通过激活 FAK 和 PI3K/Akt 信号通路,增强胰腺癌细胞的黏附、迁移和生存能力。这一增强的黏附特性使癌细胞与周围基质更紧密地互动,从而获得更多生存信号,即使在吉西他滨治疗的压力下,癌细胞仍能有效抵抗药物引起的凋亡^[21]。同时,PI3K/Akt 通路的激活通过抑制多种促凋亡蛋白 (如 Bad 和 Caspase-9),并激活抗凋亡蛋白 (如 Bcl-2),削弱了吉西他滨的化疗效果,使得癌细胞能够在化疗存在下继续生长与增殖^[22]。

2.2 TGF- β 信号通路 ITGA2 在胰腺癌进展中通过调控 TGF- β 信号通路发挥重要作用。TGF- β 在肿瘤的早期具有抑癌作用,但在晚期阶段则可促进肿瘤侵袭和转移,这种双重功能在胰腺癌中尤为显著^[23]。ITGA2 通过抑制 TGF- β 的早期抗癌作用,削弱其对癌细胞增殖的抑制效果,从而加速肿瘤恶化与扩散;同时,在肿瘤晚期则激活 TGF- β 的促癌效应,增强胰腺癌细胞的增殖和迁移能力。这一促癌机制不仅加速了癌细胞在局部的扩展,还提升了远处转移的可能性,从而加大了胰腺癌的治疗难度^[24]。此外,ITGA2 还通过增强 TGF- β 介导的上皮-间质转化 (EMT) 进一步推动肿瘤进展。EMT 是一种转化过程,在此过程中癌细胞逐渐失去上皮细胞特征,转化为间质细胞特性,表现出更强的运动和侵袭能力。这使癌细胞更容易脱离原发肿瘤,侵

入周围组织并通过血管或淋巴系统转移至其他器官。ITGA2 通过加强 TGF- β 信号通路对 EMT 的调控作用,大幅提升了胰腺癌细胞的侵袭与转移能力^[25]。

进一步研究表明,ITGA2 通过与 SMAD2 相关的 TFCP2-SMAD2 轴调控 TGF- β 信号通路的活性,并与其他信号通路(如 FAK 和 PI3K/Akt)的相互作用,进一步加剧了胰腺癌的恶化^[26]。

2.3 免疫调节作用 ITGA2 在胰腺癌微环境中的作用通过多重机制协同促进了免疫逃逸,包括基质重塑与纤维化、免疫抑制细胞的招募、免疫抑制分子的上调以及化学屏障的形成。

首先,ITGA2 通过与 ECM 的结合促进成纤维细胞向癌症相关成纤维细胞的转化,从而实现基质重塑与纤维化。癌症相关成纤维细胞能够分泌大量蛋白质,如胶原和纤连蛋白,形成致密的纤维化基质,阻碍免疫细胞穿透,使其难以接近并攻击肿瘤细胞^[27]。此外,ITGA2 可以促进免疫抑制细胞的招募,包括髓源性抑制细胞(MDSCs)、调节性 T 细胞(Tregs)和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)。ITGA2 对 MDSCs 和 Tregs 的招募可能与肿瘤微环境中促炎性信号通路(如 IL-6 和 TGF- β)的激活密切相关^[28]。与此同时,ITGA2 还通过与特定基质分子(如纤连蛋白)相互作用,调控 TAMs 的极化方向,使其更多向 M2 型转化^[29, 30]。

此外,ITGA2 通过上调 PD-L1 的表达来抑制 T 细胞的活化和增殖,从而促进了免疫抑制分子的上调^[25]。最后,ITGA2 调控的肿瘤基质不仅形成了物理屏障,还通过影响趋化因子和营养供应,进一步形成化学屏障^[31]。这些机制的共同作用使得效应 T 细胞和其他抗肿瘤免疫细胞难以有效进入肿瘤部位或发挥作用,从而使胰腺癌细胞能够逃避免疫系统的监视和攻击。鉴于 ITGA2 在肿瘤免疫中的关键作用,它有望成为胰腺癌免疫治疗中的潜在靶点^[25]。

3 UCA1/miR-107/ITGA2 轴在胰腺癌中的共同调控机制

近年来,研究逐渐揭示了 UCA1、microRNA-107(miR-107)和 ITGA2 在胰腺癌中的复杂调控网络及其对肿瘤进展的深远影响。三者通过相互作用形成一个称为 UCA1/miR-107/ITGA2 轴的调控网络,共同调节胰腺癌细胞的迁移、侵袭和生存能力^[32]。miR-107 作为一种负向调控分子,在正常条件下可通过直接结合 ITGA2 的 mRNA 来阻止其翻译,从而抑制 ITGA2 的表达与功能。而 UCA1 则通过作为“分子海绵”吸附 miR-107,减弱 miR-107 对 ITGA2

的抑制,进而导致 ITGA2 在胰腺癌细胞中的高表达^[18]。UCA1/miR-107/ITGA2 轴的关键作用主要通过 FAK 和 TGF- β 等信号通路实现。研究显示,当 UCA1 通过抑制 miR-107 的活性提升 ITGA2 表达后,胰腺癌细胞的侵袭性显著增加^[14]。这一过程通过 FAK 通路激活 Src 家族激酶,进一步引发一系列下游信号级联反应,显著增强细胞的迁移与侵袭能力^[21]。此外,UCA1 的高表达还能够影响 TGF- β 信号通路,促进胰腺癌细胞的 EMT 过程,加速癌细胞的转移^[25, 26]。对这一调控轴的深入研究将不仅帮助更全面地理解胰腺癌的分子机制,也为靶向治疗提供了新的潜在靶点。

4 UCA1 和 ITGA2 的相互作用及其在胰腺癌中的临床意义

UCA1、ITGA2 以及 miR-107 在胰腺癌中的应用前景广阔,尤其在诊断、预后评估和靶向治疗方面具有巨大潜力。由于胰腺癌早期症状隐匿,且缺乏特异性标志物,许多患者确诊时已为晚期,因此寻找更为敏感的分子标志物至关重要。研究显示,UCA1 和 miR-107 在胰腺癌组织及血清中的高表达与肿瘤进展密切相关,未来可能成为非侵入性早期筛查的重要工具。此外,ITGA2 作为肿瘤侵袭和转移的关键调节因子,其高表达不仅可用于患者预后的评估,还可能用于个性化治疗方案的指导。靶向这些分子的治疗策略也逐步成形。通过抑制 UCA1 或 miR-107 的表达,有望阻断 MAPK/ERK、FAK 等相关信号通路,从而显著抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。而 ITGA2 抑制剂则可通过降低肿瘤细胞的黏附性和侵袭性,阻止癌细胞扩散。将这些分子的靶向治疗与传统化疗或免疫治疗结合,可能进一步提升疗效,减少耐药性,尤其在胰腺癌这种高耐药性肿瘤中。此外,这些分子为新型药物的研发提供了重要基础。若未来能将这些分子成功应用于临床,不仅有望提高胰腺癌患者的生存率,也将推动癌症治疗向更精准和个性化的方向迈进。

5 临床转化及未来研究方向

胰腺癌是一种恶性消化道肿瘤,具有高发病率和致死率,预后差,且缺乏有效治疗手段。UCA1 作为一种高表达于多种肿瘤的长链非编码 RNA,与胰腺癌的发生、发展和不良预后密切相关。UCA1 通过 MAPK/ERK、FAK 和 Hippo 等信号通路调节胰腺癌细胞的迁移和侵袭,并参与血管生成,可能成为胰腺癌预后标志物和治疗靶点。ITGA2 作为整合素家族的重要成员,其高表达与胰腺癌细胞的侵袭性和转移性密切相关,与患者不良预后有关,因此被认为是胰腺癌的潜在预后标志物和治疗靶点。

此外, UCA1 和 ITGA2 可能通过 miR-107 作为中介, 协同调控 FAK 和 TGF- β 等信号通路, 影响胰腺癌的进展。在临床转化方面, UCA1 和 ITGA2 的表达水平有望成为胰腺癌诊断的潜在生物标志物, 而基于它们的靶向治疗策略或可为提升胰腺癌治疗效果提供新的方向。尽管这些分子在胰腺癌的发生、发展和侵袭中已初现研究成果, 但其具体调控网络仍需进一步探讨。未来研究应关注这些分子在胰腺癌不同阶段的动态表达模式, 以及它们与其他致癌通路的交互作用。例如, UCA1 通过吸附特定 miRNA(如 miR-107) 影响癌细胞增殖和迁移的机制, 还可能与其他 lncRNA 和 miRNA 网络发生复杂交互, 进一步推动肿瘤进展。此外, 作为细胞黏附和迁移的关键调节因子, ITGA2 在胰腺癌微环境中与免疫细胞和基质细胞的相互作用, 以及其对肿瘤免疫逃逸和耐药性的影响, 仍需深入研究。未来还应重点探索 UCA1、ITGA2 及 miR-107 相关信号通路在胰腺癌耐药机制中的作用, 尤其是在化疗、靶向治疗和免疫治疗中的潜在影响。通过揭示这些分子如何在治疗过程中影响胰腺癌细胞的应答反应, 研究者或可开发更为有效的组合疗法, 克服治疗耐药性。与此同时, 结合大规模临床样本数据分析和功能实验验证, 将有助于明确这些分子作为诊断标志物和治疗靶点的可行性与可靠性。随着分子生物学和精准医学的进步, UCA1、ITGA2 及 miR-107 调控网络有望成为胰腺癌早期诊断、治疗干预和预后评估的重要研究方向, 推动个体化治疗的进一步发展。

【参考文献】

- [1] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview[J]. *Int J Cancer*, 2020, 149: 778-789.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA*, 2015, 65(1): 5-29.
- [3] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *Journal of the National Cancer Center*, 2024, 4(1): 47-53.
- [4] Lennon AM, Wolfgang CL, Canto MI, et al. The early detection of pancreatic cancer: what will it take to diagnose and treat curable pancreatic neoplasia[J]. *Cancer research*, 2014, 74(13): 3381-3389.
- [5] Neve B, Jonckheere N, Vincent A, et al. Epigenetic regulation by lncRNAs: an overview focused on UCA1 in colorectal cancer[J]. *Cancers*, 2018, 10(11): 440.
- [6] 杨金鹏, 张永博, 张玉英. LncRNA UCA1 调控消化系统肿瘤发病机制的研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(8): 643-648.
- [7] Zhang L, Huang Y, Ling J, et al. Is integrin subunit alpha 2 expression a prognostic factor for liver carcinoma? A validation experiment based on bioinformatics analysis[J]. *Pathology & Oncology Research*, 2019, 25: 1545-1552.
- [8] 任天宇, 周新童, 党胜春. 基于生物信息学分析 ITGA2 在胰腺癌组织中的表达及机制[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(20): 3570-3574.
- [9] Le Coq J, Acebrón I, Rodrigo Martin B, et al. New insights into FAK structure and function in focal adhesions[J]. *Journal of Cell Science*, 2022, 135(20): 259089.
- [10] Askari N, Pirouz MS, Mafikandi V, et al. The lncRNA UCA1 Enhances Pancreatic Cancer EMT by Regulating miR-708-5p and miR-135b-5p: A Bioinformatics Approach[J]. *Iranian Journal of Public Health*, 2024, 53(7): 1659-1669.
- [11] Wang H, Ding Y, He Y, et al. LncRNA UCA1 promotes pancreatic cancer cell migration by regulating mitochondrial dynamics via the MAPK pathway[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2023, 748: 109783.
- [12] Jiang L, Wan Y, Feng Z, et al. Long noncoding RNA UCA1 is related to autophagy and apoptosis in endometrial stromal cells[J]. *Frontiers in oncology*, 2021, 10: 618472.
- [13] Liu Z, Wang Y, Yuan S, et al. Regulatory role of long non coding RNA UCA1 in signaling pathways and its clinical applications[J]. *Oncology Letters*, 2021, 21(5): 1-14.
- [14] Gong J, Lu X, Xu J, et al. Coexpression of UCA1 and ITGA2 in pancreatic cancer cells target the expression of miR-107 through focal adhesion pathway[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(8): 12884-12896.
- [15] Zhao Y, Sheldon M, Sun Y, et al. New insights into YAP/TAZ-TEAD-mediated gene regulation and biological processes in cancer[J]. *Cancers*, 2023, 15(23): 5497.
- [16] Mao W, Mai J, Peng H, et al. YAP in pancreatic cancer: oncogenic role and therapeutic strategy[J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1753-1762.
- [17] Farooqi AA, Nayyab S, Martinelli C, et al. Regulation of hippo, TGF β /SMAD, Wnt/ β -catenin, JAK/STAT, and NOTCH by long non-coding RNAs in pancreatic cancer[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 657965.
- [18] Guo Z, Wang X, Yang Y, et al. Hypoxic tumor-derived exosomal long noncoding RNA UCA1 promotes angiogenesis via miR-96-5p/AMOTL2 in pancreatic cancer[J]. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2020, 22: 179-195.
- [19] Gkretsi V, Stylianopoulos T. Cell adhesion and matrix stiffness: coordinating cancer cell invasion and metastasis[J]. *Frontiers in Oncology*, 2018, 8: 145.
- [20] Huang G, Zhou M, Lu D, et al. The mechanism of ITGB4 in tumor migration and invasion[J]. *Frontiers in Oncology*, 2024, 14: 1421902.
- [21] Gregori A, Bergonzini C, Capula M, et al. Prognostic significance of integrin subunit alpha 2 (ITGA2) and role of mechanical cues in resistance to gemcitabine in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)[J]. *Cancers*, 2023, 15(3): 628.
- [22] Rascio F, Spadaccino F, Rocchetti MT, et al. The pathogenic role of PI3K/AKT pathway in cancer onset and drug resistance: an updated review[J]. *Cancers*, 2021, 13(16): 3949.
- [23] Gu S, Feng X-H. TGF- β signaling in cancer[J]. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 2018, 50(10): 941-949.