

• 综 述 •

lncRNA 编码产物在癌症应用的研究进展*

邢佳妮¹, 张 瑞², 梁 枫^{2△}

(安徽中医药高等专科学校: 1. 临床医学系; 2. 基础教学部, 安徽 芜湖 241000)

[摘 要] 长链非编码 RNA(lncRNA)最初被定义为最具代表性的非编码 RNA,最近通过生物信息学和蛋白质组学技术等研究发现,部分 lncRNA 实际上包含开放阅读框,其编码的肽/蛋白质在癌症中具有重要功能,有望成为抗癌药物靶标和候选癌症生物标志物。该文对癌症相关的 lncRNA 编码产物功能及临床用途进行总结,旨在探讨其中共性和个性,为肿瘤治疗应用提供参考。

[关键词] 长链非编码 RNA; 肽; 开放阅读框; 翻译; 癌症; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.07.038

中图法分类号:R730

文章编号:1009-5519(2025)07-1715-06

文献标识码:A

Research progress of the application of lncRNA-encoded products in cancer*

XING Jiani¹, ZHANG Rui², LIANG Feng^{2△}

(1. Department of Clinical Medicine, Anhui College of Traditional Chinese Medicine; 2. Department of Basic Education, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Wuhu, Anhui 241000, China)

[Abstract] Long non-coding RNA (lncRNA) was initially defined as the most representative non-coding RNA. Recently, it has been found that some lncRNAs actually contain open reading frames via the bioinformatics and proteomics techniques. The peptides or proteins encoded by lncRNAs have fantastic functions in cancer, which expected to become targets of anti-cancer drugs and candidate biomarkers. To provide reference for tumor treatment, this article summarizes the functions and clinical applications of lncRNA-encoded products in cancer.

[Key words] Long non-coding RNA; Peptide; Open reading frame; Translation; Cancer; Review

长链非编码 RNA(lncRNA)被广泛定义为长度大于 200 个碱基的转录本,涵盖了不同类别的 RNA 转录物,包括内含子 lncRNA,基因间区 lncRNA,以及反义 lncRNA^[1]。lncRNA 因其结构上与 mRNA 高度相似,鉴定编码功能尤为困难,目前只有少数 lncRNA 进行了功能注释^[2]。但随着生物信息学的发展和高通量测序技术的提高,已发现 lncRNA 基因座上存在开放阅读框(ORF)。部分 ORF 可以编码具有实际功能的肽链,这些产物通常以 100 个氨基酸(aa)长度为界限,分别称之为微肽和蛋白质。本文将归纳 lncRNA 编码产物的各种癌症作用机制和临床应用的可能性。

1 癌症功能相关的 lncRNA 编码产物

1.1 结直肠癌 在结直肠癌进展中,lncRNA 经常表达失调,通过影响增殖信号通路,上皮间质转化,糖酵

解代谢,血管生成,放、化疗耐药等机制发挥致癌作用,有很大的潜力成为诊断和预后生物标志物^[3]。这些致癌 lncRNA 的编码产物是否也具有相同功能成为临床癌症治疗的研究热点。

近期研究发现,lncRNA HOXB-AS3 在肝癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌等均存在不利的上调表达,唯独在结直肠癌的表达特异性下调,其抑癌功能可能来源于翻译的微肽^[4]。lncRNA HOXB-AS3 基因座上的一段 159-nt ORF 能产生内源性肽,这是首个癌症相关 lncRNA 编码的功能性微肽,通过拮抗剪切因子 hnRNP A1 可以减少丙酮酸激酶形成,参与乳酸生成、代谢重编程等,编码肽表达水平低的结肠癌患者生存时间显著缩短^[5]。

在高度转移性结直肠癌细胞中,LINC00266-1 及其编码微肽 RBRP 表达水平明显增加。RBRP 作为

* 基金项目:安徽省教育厅高校学科(专业)拔尖人才学术资助项目(gxbjZD2021104);安徽省教育厅自然科学研究重点项目(KJ2019A1082);安徽省卫生健康委科研一般项目(AHWJ2021b045)。

△ 通信作者, E-mail: 429498839@qq.com。

网络首发 <https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250616.1804.004>

一种癌肽,能够以 N⁶-腺嘌呤 A 甲基化(m⁶A)依赖性的方式增强 c-Myc mRNA 稳定性,且与患者的不良预后有关。该肽还存在于乳腺癌、卵巢癌和鼻咽癌细胞中,其作用尚有待验证^[6]。有研究报道,一种功能未知的新型蛋白质 SRSP 被发现由 LOC90024 翻译,可以增强丝氨酸/精氨酸剪接因子 3 与转录因子 Sp4 的结合,形成“致癌性”的长 Sp4 剪接变体^[7]。胃肠道特异性表达的 lncRNA LINC00675 编码一个 79aa 的微肽 FORCP, FORCP 定位于内质网,在内质网应激时抑制 BRI3 结合蛋白的功能,诱导细胞凋亡^[8]。由 lncRNA PVT1 编码的微肽 HF10 在结直肠癌组织中显著增加,能够诱导功能性和细胞毒性 CD8⁺ T 细胞反应,特异性靶向呈递 PVT1 抗原的癌细胞,促进免疫监视功能以控制结直肠癌的进展^[9]。ASAP 是一种长度为 94aa 的微肽,由 LINC00467 翻译。ASAP 与癌细胞线粒体内膜共定位,促进线粒体氧化磷酸化来产生 ATP。但在正常结肠组织中,ASAP 表达低且散布在固有层腺体里,这种差异表明 ASAP 可能是治疗靶点^[10]。在 HCT116 和 SW480 细胞中,lnc-AP 编码微肽 pep-AP 减弱了戊糖磷酸途径关键酶 TAL-DO1 磷酸化水平,引起活性氧积累和线粒体功能障碍,从而在体内外诱导结肠癌细胞凋亡并恢复对奥沙利铂的敏感性^[11]。

LINC01234 编码的微肽 MBOP 通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路来发挥促癌的作用。当敲低 MEK1 时,微肽 MBOP 表达水平增加,这可能与泛素-蛋白酶体系统定向降解蛋白有关^[12]。在结肠癌中,低表达水平的 lncRNA BVES-AS1 能够产生一段 50aa 的微肽,该肽通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路促进癌细胞恶性表型,与自身 lncRNA 作用相反。同时,在 HCT116 细胞中还发现另一种 lncRNA LINC00702 编码的 2 个微肽,但对癌细胞活力没有影响^[13]。

1.2 肝癌 lncRNA 能够发挥多种方式调节肝癌细胞命运的功能,包括 DNA 结合和染色质重塑,海绵 mRNA 和 miRNA,与蛋白质相互作用等,在肿瘤治疗中具有广阔的发展前景。最近,有证据表明 lncRNA 通过产生小肽参与肝癌的发展^[14]。

微肽 KRASIM 长度为 99 aa,由 lncRNA NCBP2-AS2 编码,在正常肝细胞和肝癌细胞中差异表达。KRASIM 与细胞质中的 KRAS 蛋白相互作用并降低其水平,从而导致下游细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路活性降低,在肝癌发生和进展中充当肿瘤抑制基因^[15]。在肝癌组织中显著上调的 lncRNA ZFAS1 能够编码微肽,过表达其 ORF 可以抑制 NADH 脱氢酶来扩大活性氧产量,从而发挥细胞迁移的正向调节因子作用。实验中还发现,另一个有编码

潜力的 lncRNA LINC00909 在胃癌组织中表达显著降低,其作用还有待探究^[16]。

LINC00998 及其编码肽 SMIM30 均在肝癌组织中表达上调。SMIM30 被预测具有 α 螺旋结构,是一种保守的疏水膜肽,与非受体酪氨酸激酶 YES1 共定位,激活 MAPK 通路促进癌症进展,敲除 SMIM30 可使得小鼠肝癌转移性肺结节体积减小^[17]。lncRNA HBVPTPAP 全长序列上存在两段编码潜在区域,其中一个区域因大部分存在外显子重叠被排除,另一个区域经验证能够产生蛋白。该编码蛋白过表达时,激活下游信号传导及转录激活蛋白(STAT)信号途径,线粒体膜电位降低,诱导 HepG2 细胞凋亡^[18]。编码蛋白 C20orf204-189AA 位于细胞核上,含有 N-糖基化位点和精氨酸残基,可与核仁素及 rRNA 结合形成三聚体复合物,其促癌作用来源于编码蛋白,而不是编码 lncRNA linc00176 本身的 miRNA 海绵作用^[19]。与骨骼肌发育有关的 lncRNA 编码肽 MPM,最近被发现能够增加线粒体复合物 I 的活性,抑制肝癌 SK-HEP-1、SNU-449 细胞和宫颈癌 HeLa 细胞的迁移侵袭。在小鼠原位肝异种移植模型中,MPM 的下调可能促进癌细胞肺转移,但不影响增殖^[20]。在肝癌细胞核区域检测到一段长度为 68 aa 的微肽 lnc013026-68AA,由 lnc013026 翻译产生,过表达 lnc013026-68AA 能够促进细胞集落生成^[21]。同样位于细胞核中的 lncRNA 编码蛋白 TP53LC04,受肿瘤抑制因子 TP53 调节。在 DNA 损伤条件下,敲低 TP53LC04 的肝癌细胞生长和集落形成速率提高^[22]。

1.3 乳腺癌 在乳腺肿瘤发生、诊断、治疗及预后等方面,lncRNA 发挥着不可替代的作用,具有较高的组织和细胞类型特异性,参与转录和转录后调控、表观遗传调控、信号转导等。目前已认识到 lncRNA 表达调控较 mRNA 更为严格且复杂,少部分 lncRNA 还翻译多肽产物,因此其作用机制值得更深入的研究^[23]。

LINC00665 可以编码长度为 52 aa 的微肽 CIP2A-BP, CIP2A-BP 通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/苏氨酸激酶(AKT)通路的激活以阻止乳腺癌细胞生长和肺转移^[24]。一种由 LINC00908 编码的微肽 ASRPS 在三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中内源性低表达,且与患者生存率低相关,其能够下调 STAT3 磷酸化水平,从而导致血管内皮生长因子表达水平减少,抑制癌血管生成^[25]。在表柔比星耐药乳腺癌组织样本中,高表达的 lncRNA CTD-2256P15.2 编码一种微肽 PACMP,其作用是促进 DNA 同源重组修复。敲低 PACMP 可以恢复癌细胞对多种化疗和靶向药物的敏感性,明显改善疗效^[26]。LINC00116 编码微肽 MTLN 在乳腺癌雌激素受体阳性 MCF-7

细胞和三阴性 MDA-MB-231/468 细胞中高表达,敲低 MTLN 会减缓细胞增殖速率,增加活性氧水平,影响内质网应激^[27]。此外,MTLN 的外源性过表达还能诱导宫颈癌 HeLa 细胞的糖酵解转化为氧化磷酸化,其作用机制有待进一步研究^[28]。在细胞胞浆和胞核中均有表达的 HCP5-132 aa 是一个具有致癌作用的 lncRNA 编码蛋白,能够调节谷胱甘肽过氧化物酶 4 和脂质活性氧水平,使三阴性乳腺癌细胞抵抗铁死亡。敲低 HCP5-132 aa 或应用铁死亡诱导剂埃拉斯汀可以缩小异体移植瘤体积,但两者之间没有协同作用^[29]。

LINC00511 在 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞中被发现编码长度为 130 aa 的蛋白质,上调该蛋白质的水平能够使细胞球体形成和直径增加,并激活果蝇无翅/整合素(wnt)通路增强乳腺癌细胞干性^[30]。

1.4 肺癌 lncRNA 是参与人类癌症进展的关键调节因子,其中一些可以影响肺癌的各种特征。例如,lncRNA-p21 调节血管生成以影响肺癌手术切除患者的预后,下调 lncRNA HOTAIRM1 能够促进肺癌患者逃避免疫监视等^[31]。lncRNA 的功能越来越多样化,近年来还增加了对编码产物的发现。在 A549 细胞核中高表达的编码蛋白 UBAP1-AST6 可能是肺癌进展中必须的癌基因,过表达 UBAP1-AST6 可以显著促进细胞增殖和集落形成。另外,在人各种癌细胞中还发现了 20 个具有亚细胞定位的潜在 lncRNA 编码蛋白质,可能在体内发挥功能^[32]。质谱法预测到 lncRNA DLX6-AS1 5 段 ORF 中的其中 1 段可以编码长度为 29 aa 的微肽。外源性过表达 DLX6-AS1 编码肽激活 wnt 通路促进癌细胞恶性进展^[33]。有 3 种 lncRNA 的编码能力在肺腺癌细胞中得到验证,其中 LINC00954 的表达与癌症病理分期显著相关。后续的研究表明,编码微肽 LINC00954-ORF 的增加具有阻滞癌细胞周期的特征,可以解决培美曲塞 A549 耐药株的药物抗性问题^[34]。

1.5 食管鳞癌 食管鳞癌是一种高度流行的癌症,传统放、化疗或手术治疗后的患者 5 年生存率低于 15%。近年来,已经检测到多种 lncRNA 作为癌基因或肿瘤抑制剂,影响食管鳞癌细胞增殖和凋亡^[35]。进一步研究 lncRNA 翻译机制和产物功能可能会为控制肿瘤发展提供新的见解。

在男性食管鳞状癌中,位于 Y 染色体上的 LINC00278,其第一个外显子内存在一段能够翻译微肽 YY1BM 的 ORF。YY1BM 是潜在的抗癌因子,能够影响转录因子 YY1 和雄激素受体结合,以抑制激酶 eEF2K 的转录,敲除 YY1BM 可以扭转营养缺乏诱导的食管鳞状癌细胞凋亡^[36]。有研究发现,与食管鳞癌进展相关的 6 个 lncRNA 均可编码微肽。其中,

过表达 LINC01116 编码肽可使 KYSE150 和 TE-1 细胞生长阻滞,迁移减少。抑癌作用更强的 lncRNA KDM4A-AS1 编码肽能够抑制 2 种脂肪酸代谢相关酶的表达,增加活性氧水平并降低线粒体膜电位^[37]。

1.6 其他癌症 2017 年首个癌症功能 lncRNA 编码微肽被发现,这种机制成为临床癌症治疗的热点,在各类癌症中均有体现,除上述外,还包括神经胶质瘤,黑色素瘤和头颈鳞癌等。

lncRNA DLEU1 与神经胶质瘤患者预后负相关,其包含的 2 个 ORF 均能编码微肽。ORF1 编码微肽可在膜上形成稳定的寡聚疏水通道孔,细胞内外水和离子交换引起癌细胞增殖和迁移,而另一个 ORF8 编码微肽形成的五聚体通道自发渗透性低,两者作用不同^[38]。

lncRNA meloe 编码的微肽 MELOE-3 具有不良免疫原性,与另 2 种仅在黑色素瘤细胞中表达的编码微肽不同,MELOE-1/2 通过内部核糖体进入位点依赖性翻译(IRES)机制,而 MELOE-3 依靠帽子依赖机制翻译,且在黑色素细胞和黑色素瘤细胞中均表达^[39]。

头颈鳞癌细胞中的 lncRNA RP11-469H8.6 能够编码微肽 MIAC,该肽可直接与水通道蛋白 2 结合,调节肌动蛋白细胞骨架,抑制癌细胞的生长和转移,低水平的 MIAC 与较差的总体生存率相关^[40]。该研究组又发现,MIAC 肽在肾癌组织中的表达水平显著降低。过表达 MIAC 使得细胞周期停滞,肺转移减少^[41]。作为一种定位于内质网上的广谱致癌微肽,APPLE 在白血病的各种亚型中高度表达,由 lncRNA 编码。该肽能够促进 mRNA 环化和真核翻译起始因子 eIF4F 复合物组装,以满足恶性细胞癌蛋白高合成的需求。敲低 APPLE 引起癌细胞分化阻断和自我更新能力受损,并在动物实验中减少白血病细胞浸润和肝损伤^[42]。

以往在结直肠癌中检测到的 HOXB-AS3 肽,最近被发现口腔鳞癌患者组织中表达上调,且与预后不良相关。该肽可以与胰岛素样生长因子 2-mRNA 结合蛋白 2 直接结合来维持 c-Myc mRNA 的稳定性,从而增强癌细胞增殖和活力^[43]。

LINC00673 转录本的外显子 1 中存在一段 ORF,可能编码长度为 108 aa 的蛋白质。这种命名为 RASON 的新型蛋白质被发现在致癌 RAS 信号传导中起关键作用,可以阻止 GTP 酶激活蛋白诱导的 GTP 水解并维持 KRAS 活性。敲低 RASON 和西妥昔单抗的组合增强了对胰腺导管腺癌的治疗效果^[44]。

lncRNA SNHG6 的 2 段 ORF 分别编码一个肽,其中一个肽蛋白表达水平过低,另一个 SNHG6 ORF #2 编码肽具有生物学功能。在子宫内膜腺癌 Ish-

ikawa 细胞中, SNHG6 编码肽通过激活转化生长因子- β /SMAD 通路促进细胞迁移和上皮间质转化^[45]。

2 lncRNA 编码微肽/蛋白质的临床应用潜力

近年来,随着 lncRNA 编码产物的不断发现和深入研究,除生理功能外, lncRNA 编码的微肽/蛋白质还具有影响癌细胞生长的作用,在临床治疗中具有广阔的发展前景。

lncRNA 的功能与其定位息息相关,定位在细胞核的 lncRNA 可以与蛋白质等分子相互作用或者调节基因的转录,定位在细胞质的 lncRNA 多在转录后水平反式调控基因的表达,其他定位的 lncRNA 则可参与所在细胞器功能和代谢的调控^[46]。同样的,已发现 lncRNA 编码产物在细胞各组成部分均有分布,主要发挥转录后调控作用,如癌基因 mRNA 稳定相关的 RBRP、内质网应激相关的 FORCP、线粒体代谢相关的 ASAP 等。非编码 RNA 产生的微肽/蛋白质除癌症直接作用外,还会对癌症代谢、转移、血管生成和信号通路等产生影响,包括调节结直肠癌细胞糖代谢途径转换的 HOXB-AS3,调节乳腺癌血管内皮生长因子通路的 ASRPS 等。lncRNA 编码产物的独立作用辨别和实际功能鉴定离不开定位识别,这对癌症研究显得尤为重要。

为了区分到底是 lncRNA 还是其编码产物在癌症中发挥功能,通常将 lncRNA 起始密码子突变,删除其编码功能再进行验证,目前发现的微肽/蛋白质均发挥独立作用。另外,已有 5 种 lncRNA 编码微肽/蛋白质被确认在多种癌症中表达,包括在结直肠癌和口腔鳞癌发挥相反作用的 HOXB-AS3,阻止头颈鳞癌和肾癌进展的 MIAC,能够抑制乳腺癌和促进肝癌的 CIP2A-BP,白血病细胞和乳腺癌细胞中的 No-Body 及结直肠癌细胞和肺癌细胞中的 UBAP1-AST6。一些 lncRNA 及其编码产物的癌症作用也有不同,如在结直肠癌中, lncRNA BVES-AS1 充当肿瘤抑制因子,但其编码肽 BVES-AS1-201-50aa 却具有促癌活性^[13]。LINC00665 与其编码微肽的作用在乳腺癌中相反,但在肝癌中却相同^[47]。这些研究表明, lncRNA 编码产物在不同类型癌症中可能发挥矛盾作用,即使在同一种癌症中, lncRNA 与其微肽/蛋白质也可能具有相反功能。

最近有研究结果显示, lncRNA 编码产物与传统化疗药或新型靶向药可以产生叠加抑癌效果,特别是在乳腺癌中。例如,敲低 PACMP 可以恢复癌细胞对多种药物的敏感性,包括多柔比星、喜树碱、ATR 抑制剂、CDK4/6 抑制剂和 PARP 抑制剂^[26]; lncRNA HCP5 编码蛋白的低表达可以通过 ERK/mTOR 途径降低细胞阿霉素抵抗^[48];在人乳腺癌细胞他莫昔芬耐药细胞中上调微肽 MTLN 可降低线粒体膜电位和

活性氧水平^[27]; LINC00954 编码微肽和培美曲塞可联合抑制肺癌细胞。此外,在其他癌症中这种 lncRNA 编码微肽/蛋白质的促敏作用也有报道文献。pep-AP 能够恢复奥沙利铂对结肠癌细胞的疗效^[11],敲低 RASON 并同时应用西妥昔单抗有利于治疗胰腺导管腺癌^[44]。这提示了 lncRNA 编码产物可能有助于加速药物靶点的发现。

此外,在研究编码的过程中,还有一些特殊的情况。前文提到乳腺癌中的 LINC00665,其编码能力被证实受到转化生长因子- β 影响,其诱导翻译抑制蛋白 4E-BP1 表达并抑制真核生物翻译起始因子 eIF4E,导致产生的微肽减少^[24]。有研究推测 LINC00689 的编码能力也会受到影响,能够被磷酸化的 eIF4E 激活。这揭示了由翻译启动机制影响 lncRNA 编码的新途径。此外, p53 诱导转录的基因间区 lncRNA LINC-PINT 第二外显子形成的环状形式可以编码一种 87 aa 肽,在体内外抑制胶质母细胞瘤细胞增殖和多个原癌基因的转录延伸^[49]。环状 RNA (circRNA) 被认为是 lncRNA 的一种特殊类型。在神经胶质瘤中,发现 circRNA SHPRH 通过重叠遗传密码产生的蛋白替代 SHPRH 被泛素化降解,使得其继续发挥 E3 泛素连接酶的作用^[50],且这种保护作用肽尚未在 lncRNA 中发现。

3 结语与展望

目前,已知的 lncRNA 编码肽或蛋白,大多数不依赖 lncRNA,在各种生物学过程中发挥独立作用。本研究阐述了 lncRNA 编码微肽/蛋白质在癌症中的作用及其机制,通过各种途径影响癌细胞恶性进展,是治疗癌症的潜在药物靶标,也是预测癌症预后的生物标志物。鉴于 lncRNA 自身与其编码产物在同种或不同种癌症中均可能表现出不同作用这一研究现状,为满足临床需要,提高实际利用度,还需要进一步区分两者的差别,对其定位、结构和功能进行逐一确认。另外,由于编码产物本身可能在不同癌症中表现出截然相反作用,与此相关的研究也需要注意。相信随着新型编码预测工具和组学技术的发展,通过探索 lncRNA 翻译机制及编码产物的功能,将为临床开展新的肿瘤治疗方式打下基础。

参考文献

[1] ST L G, WAHLESTEDT C, KAPRANOV P. The Landscape of long noncoding RNA classification[J]. Trends Genet, 2015, 31(5): 239-251.
[2] SZAFRON L M, BALCERAK A, GRZYBOWSKA E A, et al. The novel gene CRNDE encodes a nuclear peptide (CRNDEP) which is overexpressed in highly proliferating tissues[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e127475.

- [3] YANG Y, YAN X, LI X, et al. Long non-coding RNAs in colorectal cancer: novel oncogenic mechanisms and promising clinical applications[J]. *Cancer Lett*, 2021, 504: 67-80.
- [4] WU H, YE J, ZHANG M, et al. A concise review of the regulatory, diagnostic, and prognostic implications of HOXB-AS3 in tumors[J]. *J Cancer*, 2024, 15(3): 714-728.
- [5] HUANG J Z, CHEN M, CHEN D, et al. A peptide encoded by a putative lncRNA HOXB-AS3 suppresses colon cancer growth[J]. *Mol Cell*, 2017, 68(1): 171-184.
- [6] ZHU S, WANG J Z, CHEN D, et al. An oncopeptide regulates m⁶A recognition by the m⁶A reader IGF2BP1 and tumorigenesis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1685.
- [7] MENG N, CHEN M, CHEN D, et al. Small protein hidden in lncRNA LOC90024 promotes “cancerous” RNA splicing and tumorigenesis[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(10): 1903233.
- [8] LI X L, PONGOR L, TANG W, et al. A small protein encoded by a putative lncRNA regulates apoptosis and tumorigenicity in human colorectal cancer cells[J]. *Elife*, 2020, 9: e53734.
- [9] KIKUCHI Y, TOKITA S, HIRAMA T, et al. CD8⁺ T-cell immune surveillance against a tumor antigen encoded by the oncogenic long noncoding RNA PVT1[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(11): 1342-1353.
- [10] GE Q, 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] WANG X, ZHANG H, YIN S, et al. lncRNA-encoded pep-AP attenuates the pentose phosphate pathway and sensitizes colorectal cancer cells to oxaliplatin[J]. *EMBO Rep*, 2022, 23(1): e53140.
- [12] TANG C, ZHOU Y, SUN W, et al. Oncopeptide MBOP encoded by LINC01234 promotes colorectal cancer through MAPK signaling pathway[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2338.
- [13] ZHENG W, GUO Y, ZHANG G, et al. Peptide encoded by lncRNA BVES-AS1 promotes cell viability, migration, and invasion in colorectal cancer cells via the SRC/mTOR signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2023, 18(6): e287133.
- [14] HUANG Z, ZHOU J K, PENG Y, et al. The role of long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 77.
- [15] XU W, DENG B, LIN P, 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.
- [16] GUO Z W, MENG Y, ZHAI X M, et al. Translated long non-coding ribonucleic acid ZFAS1 promotes cancer cell migration by elevating reactive oxygen species production in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 1111.
- [17] PANG Y, LIU Z, 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.
- [18] LUN Y Z, PAN Z P, LIU S A, et al. The peptide encoded by a novel putative lncRNA HBVPTPAP inducing the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by modulating JAK/STAT signaling pathways [J]. *Virus Res*, 2020, 287: 198104.
- [19] BURBANO D L S, TRAN D, ALLISTER A B, et al. C20orf204, a hepatocellular carcinoma-specific protein interacts with nucleolin and promotes cell proliferation[J]. *Oncogenesis*, 2021, 10(3): 31.
- [20] XIAO M H, LIN Y F, XIE P P, et al. Downregulation of a mitochondrial micropeptide, MPM, promotes hepatoma metastasis by enhancing mitochondrial complex I activity [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(2): 714-725.
- [21] POLENKOWSKI M, BURBANO D L S, ALLISTER A B, et al. Identification of novel micropeptides derived from hepatocellular carcinoma-specific long noncoding RNA [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 58.
- [22] XU W, LIU C, DENG B, et al. TP53-inducible putative long noncoding RNAs encode functional polypeptides that suppress cell proliferation[J]. *Genome Res*, 2022, 32(6): 1026-1041.
- [23] JIN H, DU W, HUANG W, et al. lncRNA and breast cancer: progress from identifying mechanisms to challenges and opportunities of clinical treatment[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 613-637.
- [24] GUO B, WU S, ZHU X, et al. Micropeptide CIP2A-BP encoded by LINC00665 inhibits triple-negative breast cancer progression[J]. *EMBO J*, 2020, 39(1): e102190.
- [25] WANG Y, WU S, ZHU X, et al. lncRNA-encoded polypeptide ASRPS inhibits triple-negative breast cancer angiogenesis[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): 20190950.
- [26] ZHANG C, ZHOU B, GU F, et al. Micropeptide PACMP inhibition elicits synthetic lethal effects by decreasing CtIP and poly(ADP-ribosyl)ation[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(7): 1297-1312.
- [27] CHOI M, KANG K W. Mitoregulin controls mitochondrial function and stress-adaptation response during early phase of endoplasmic reticulum stress in breast cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(1): 166570.
- [28] STEIN C S, JADIYA P, ZHANG X, et al. Mitoregulin: a lncRNA-Encoded microprotein that supports mitochondrial supercomplexes and respiratory efficiency[J]. *Cell Rep*, 2018, 23(13): 3710-3720.
- [29] TONG X, YU Z, XING J, et al. lncRNA HCP5-encoded

protein regulates ferroptosis to promote the progression of triple-negative breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2023,15(6):1880.

[30] TAN Z, ZHAO L, HUANG S, et al. Small peptide LINC00511-133aa encoded by LINC00511 regulates breast cancer cell invasion and stemness through the Wnt/beta-catenin pathway[J]. *Mol Cell Probes*, 2023, 69:101913.

[31] CHEN Y, ZITELLO E, GUO R, et al. The function of LncRNAs and their role in the prediction, diagnosis, and prognosis of lung cancer[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11 (4):e367.

[32] LU S, ZHANG J, LIAN X, et al. A hidden human proteome encoded by 'non-coding' genes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(15):8111-8125.

[33] XU X, ZHANG Y, WANG M, et al. A peptide encoded by a long non-coding RNA DLX6-AS1 facilitates cell proliferation, migration, and invasion by activating the wnt/beta-catenin signaling pathway in non-small-cell lung cancer cell[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2022, 32 (8): 43-53.

[34] HAN X, CHEN L, SUN P, et al. A novel lncRNA-hidden polypeptide regulates malignant phenotypes and pemetrexed sensitivity in A549 pulmonary adenocarcinoma cells[J]. *Amino Acids*, 2024, 56(1):15.

[35] FENG Q, ZHANG H, YAO D, et al. Emerging role of non-coding RNAs in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1):112-119.

[36] WU S, ZHANG L, DENG J, 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.

[37] ZHOU B, WU Y, CHENG P, et al. Long noncoding RNAs with peptide-encoding potential identified in esophageal squamous cell carcinoma; KDM4A-AS1-encoded peptide weakens cancer cell viability and migratory capacity[J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(7):1419-1436.

[38] CAO Y, YANG R, LEE I, et al. Prediction of LncRNA-encoded small peptides in glioma and oligomer channel functional analysis using in silico approaches[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3):e248634.

[39] CHARPENTIER M, CROYAL M, CARBONNELLE D, et al. IRES-dependent translation of the long non coding RNA meloe in melanoma cells produces the most immunogenic MELOE antigens[J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (37): 59704-59713.

[40] LI M, LI X, ZHANG Y, et al. Micropeptide MIAC inhibits HNSCC progression by interacting with aquaporin 2 [J]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142(14):6708-6716.

[41] LI M, LIU G, JIN X, 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.

[42] SUN L, WANG W, HAN C, et al. The oncomicropeptide APPLE promotes hematopoietic malignancy by enhancing translation initiation[J]. *Mol Cell*, 2021, 81 (21): 4493-4508.

[43] LENG F, MIU Y Y, ZHANG Y, et al. A micro-peptide encoded by HOXB-AS3 promotes the proliferation and viability of oral squamous cell carcinoma cell lines by directly binding with IGF2BP2 to stabilize c-Myc[J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(4):697.

[44] CHENG R, LI F, ZHANG M, et al. A novel protein RASON encoded by a lncRNA controls oncogenic RAS signaling in KRAS mutant cancers[J]. *Cell Res*, 2023, 33 (1):30-45.

[45] ZOU Q, DU X, ZHOU L, et al. A short peptide encoded by long non-coding RNA small nucleolar RNA host gene 6 promotes cell migration and epithelial-mesenchymal transition by activating transforming growth factor-beta/SMAD signaling pathway in human endometrial cells[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(1):232-242.

[46] STATELLO L, GUO C J, CHEN L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2):96-118.

[47] LI Y R, ZONG R Q, ZHANG H Y, et al. Mechanism analysis of LINC00665 and its peptides CIP2A-BP in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13:861096.

[48] XING J N, SHANG Y N, YU Z L, et al. LncRNA HCP5-encoded protein contributes to adriamycin resistance through ERK/mTOR pathway-mediated autophagy in breast cancer cells[J]. *Genes Dis*, 2024, 11(4):101024.

[49] ZHANG M, ZHAO K, XU X, et al. A peptide encoded by circular form of LINC-PINT suppresses oncogenic transcriptional elongation in glioblastoma[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):4475.

[50] ZHANG M, HUANG N, YANG X, et al. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2018, 37 (13):1805-1814.