

# 长链非编码RNA在胃癌中的研究进展

胡 谦, 胡小云

胡谦, 胡小云, 南昌大学第二附属医院胃肠外科 江西省南昌市 330006

胡谦, 主要从事胃癌的相关研究.

作者贡献分布: 本文综述由胡谦完成; 胡小云审校.

通讯作者: 胡小云, 教授, 主任医师, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院胃肠外科.

huxiaoyun1965@163.com

电话: 0791-86301536

收稿日期: 2013-11-23 修回日期: 2013-12-11

接受日期: 2013-12-15 在线出版日期: 2014-02-08

## Long non-coding RNAs and gastric carcinoma

Qian Hu, Xiao-Yun Hu

Qian Hu, Xiao-Yun Hu, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Yun Hu, Professor, Chief Physician, Department of Gastrointestinal Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, 1 Minde Road, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. huxiaoyun1965@163.com

Received: 2013-11-23 Revised: 2013-12-11

Accepted: 2013-12-15 Published online: 2014-02-08

## Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a group of RNA molecules which are longer than 200 nucleotides. They do not contain functional open reading frames and can not encode proteins. A large number of transcribed lncRNAs in the genome are becoming the new hot spot in cancer research after microRNA due to their carcinogenic and tumor suppressor properties. Recently, several studies indicated that lncRNAs participate in epigenetic modification and play an important role in gene expression regulation. lncRNAs were related to gastric carcinoma development, invasion and metastasis. Further research on the relationship between lncRNAs and gastric carcinoma may provide new strategies for gastric carcinoma prevention, diagnosis and treatment. This article reviews the latest studies on lncRNAs in gastric carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNAs; Gastric carcinoma;

Research progress

Hu Q, Hu XY. Long non-coding RNAs and gastric carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(4): 501-507 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/501.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i4.501>

## 摘要

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于200核苷酸, 缺少特异开放阅读框, 不具备蛋白质编码功能的一类RNA分子. 在基因组中大量转录的lncRNA, 因其在致癌与抑癌途径中显露出的潜在作用, 成为继微RNA(microRNA, miRNA)后肿瘤研究的新热点. 近年来研究显示, lncRNA参与表观遗传修饰, 在基因表达调控中起重要作用, lncRNA与胃癌的发生、发展、肿瘤侵袭、转移密切相关. 深入研究lncRNA与胃癌的发病关系有望为胃癌的预防和诊治提供新的策略. 本文结合国内外最新报道, 对lncRNA在胃癌中的研究进展作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 长链非编码RNA; 胃癌; 研究进展

**核心提示:** 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是当前分子生物学和遗传性研究的热门. 已有研究表明lncRNA与癌症的发生、发展、转移、复发存在密切关系, 近年来, 关于lncRNA与胃癌之间的关系的初步显示, 许多lncRNA在胃癌发生发展、转移中起重要作用.

胡谦, 胡小云. 长链非编码RNA在胃癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(4): 501-507 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/501.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i4.501>

## 0 引言

全球癌症统计中, 胃癌发病率排名第4位, 亚洲胃癌患者占全球总数的60%, 中国胃癌患者在亚洲又是最多的<sup>[1-3]</sup>. 尽管诊断技术在不断提高, 以手术治疗为主的综合治疗手段越来越丰富(包括化疗、靶向治疗等), 但胃癌仍旧是全球第二

## ■背景资料

在基因组中大量转录的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA), 因其在致癌与抑癌途径中显露出的潜在作用, 成为继microRNA后肿瘤研究的新热点. 深入研究lncRNA与胃癌的发病关系有望为胃癌的预防和诊治提供新的策略.

## ■同行评议者

潘阳林, 副主任医师, 副教授, 中国人民解放军第四军医大学西京医院消化病医院消化科

## ■ 研发前沿

本文结合国内外最新报道,对lncRNA在胃癌中的研究进展作一综述,为将来研究提供理论支持。

大癌症致死性疾病<sup>[4]</sup>。因此,探索胃癌发生发展的分子机制,寻找可靠的生物标志物作早期诊断依据和可靠的治疗靶点,提高胃癌患者的生存期显得尤为迫切。在基因组中大量转录的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA),因其在致癌与抑癌途径中显露出的潜在作用,成为继microRNA后肿瘤研究的新热点。

## 1 lncRNA概述

基因组测序工程显示人类基因组包括约20000种蛋白编码基因,仅占总基因的约2%,超过90%的转录子是非编码RNA。非编码RNA不具有开放阅读框,无蛋白翻译功能。根据非编码RNA的长短分为三种类型,长链、中链、短链非编码RNA。lncRNA是一类转录本长度大于200个核苷酸不编码蛋白质的RNA分子,短链RNA是一类转录本长度界于18-25个核苷酸不编码蛋白质的RNA分子<sup>[5-7]</sup>,microRNA属于短链RNA,已有研究证实microRNA不仅在基因调控中起关键作用,而且在癌肿中扮演重要角色<sup>[8]</sup>。继microRNA后,lncRNA的研究已然成为当前全球生物研究的热点。近来研究表明,在人类机体中,估计有15000种lncRNA,大部分lncRNA显示了不同的组织特异性<sup>[9]</sup>。lncRNA具有不同的亚细胞定位,并在不同的细胞定位中起不同的作用,尤其是在细胞核中。根据他们在基因组上相对于蛋白编码基因的位置和特征,可将lncRNA分为五大类:(1)正义lncRNA(sense lncRNA):与同一条链上蛋白编码基因转录方向相同;(2)反义lncRNA(anti-sense lncRNA):与同一条链上蛋白编码基因转录方向相反;(3)双向lncRNA(bidirectional lncRNA):可同时向同一条链上蛋白编码基因转录方向相同或相反的方向转录;(4)基因内lncRNA(intronic lncRNA):从基因的内含子区转录得到;(5)基因间lncRNA(intergenic lncRNA):从两个基因间的区域转录得到,即lincRNA<sup>[10]</sup>。

## 2 lncRNA与肿瘤

lncRNA发现时被认为是转录噪音,但越来越多的研究表明,lncRNA不仅参与多种生物学进程及扮演多种角色(如剪接、转录干扰、转录后调控、基因组印迹、染色质修饰、细胞周期调控、表观遗传学调控、免疫监视等)<sup>[11,12]</sup>,而且广泛参与机体的生理和病理过程。研究证实,异常的lncRNA表达跟许多疾病相关<sup>[13,14]</sup>,能够导

致包括肿瘤在内的多种疾病<sup>[15,16]</sup>,尽管具体的机制尚不清楚,但在不同的癌肿中,许多lncRNA扮演着双重角色,即致癌及抑癌。因此,在庞大的与癌肿相关的机制网络中,探究与癌症相关的lncRNA以及lncRNA在癌肿形成、转移、肿瘤耐药中的分子生物学机制显得尤为重要。

## 3 lncRNA与胃癌的关系

已有研究表明lncRNA与癌症的发生、发展、转移、复发存在密切关系<sup>[17,18]</sup>,近来,Cao等<sup>[19]</sup>利用生物信息学方法筛查80对胃癌病理组织和正常胃组织中lncRNA表达的情况。首先,他们从GEO(Gene Expression Omnibus)下载了2套公开发表的针对胃癌的外显子序列,又下载了关于相关对应的正常胃组织的数据。然后,将外显子序列重新注解,做成新的探针,获取探针回馈的lncRNA基因水平。最终发现,有88种lncRNA在胃癌组织中异常表达。王亚芳等<sup>[20]</sup>的研究发现缺氧诱导的胃癌细胞与常氧的胃癌细胞比较,lncRNA表达谱发生显著变化,提示差异性表达的lncRNA可能参与了缺氧环境下胃癌细胞多种恶性表型的变化。近年来,关于lncRNA与胃癌的关系出现许多研究,研究初步显示,许多lncRNA在胃癌发生发展、转移中起重要作用。

**3.1 lncRNA-GACAT1** lncRNA-GACAT1(gastric cancer-associated transcript 1)长度为577核苷酸,缺乏完整的开放阅读框,由位于染色体2上的GACAT1基因编码。Sun等<sup>[21]</sup>对78例胃癌组织进行研究,发现与正常组织相比,lncRNA-AC096655.1-002在59%(46/78)的胃癌组织中低表达。对临床病理资料研究显示AC096655.1-002与TNM分期有关,其表达水平可对胃癌的远处转移( $P<0.001$ )、肿瘤分化( $P<0.05$ )和浸润深度( $P<0.05$ )具有明显的预测作用。在Sun的研究发表不久后,AC096655.1-002被基因命名委员会(HUGO Gene Nomenclature Committee, HGNC)命名为GACAT1<sup>[22]</sup>。Sun的研究提示GACAT1在胃癌中的诊治中具有潜在的应用价值。

**3.2 lncRNA-H19** H19基因系母系等位基因,父系印迹,在哺乳动物中呈现进化上的保守性,是最早被鉴定的印迹基因之一。H19基因位于人染色体11p15.5,共有5个外显子及4个内含子,H19基因编码一个2.3 kb的非编码RNA分子,命名为H19,H19是第一个发现与癌症相关的lncRNA。H19在胚胎发育期呈高表达,主要集中表达于内胚层及中胚层来源的组织,出生后H19的表

达降低, 仅在心肌及骨骼肌中有一定的表达<sup>[23]</sup>. *H19/Igf2*印迹基因隶属于一个基因印迹群, 在进化上具有高度的保守性. *H19*基因为母源性印迹基因, 而*Igf2*基因为父源性印迹基因, 两者相距 90 kb, 皆受*H19*基因上游4 kb处差异甲基化区(differentially methylated region, DMR)或印记调控区(imprinting control region, ICR)调控<sup>[24]</sup>.

一些研究证实H19在一些癌症中高表达, 存在致癌作用, 比如乳腺癌<sup>[25]</sup>, 也有一些研究表明, H19在一些癌症中低表达, 比如肝癌<sup>[26]</sup>. H19在不同肿瘤中扮演致癌与抑癌的双面角色, 这种矛盾角色可能与H19本身的功能多样性以及组织特异性有关<sup>[27]</sup>. 为了探究H19与胃癌的关系, Yang等<sup>[28]</sup>应用RT-PCR检测了胃癌组织和正常胃组织中lncRNA H19的表达水平, 结果显示, H19在胃癌组织中的表达升高. 体外细胞试验发现过表达H19明显促进胃癌AGS细胞的增长, 而利用siRNA沉默H19表达后则可诱导胃癌AGS细胞的凋亡. 表明了lncRNA H19在胃癌生长分子病因学中的重要性. 另外, 为了探究H19导致癌细胞增殖的机制, Yang等<sup>[28]</sup>利用免疫沉淀方法, 在AGS胃癌细胞株中利用抗体结合P53, 结果发现P53与抗体结合后, 细胞株AGS的H19表达明显上调, 体外细胞功能实验发现H19不仅能结合P53, 而且可以抑制P53的活性并降低P53下游靶基因*Bax*(凋亡相关基因)的水平, 从而促进胃癌细胞增殖和逃逸凋亡. Song等<sup>[29]</sup>的研究同样证实, H19在胃癌组织中的表达明显高于非肿瘤组织. Song等<sup>[29]</sup>的体外细胞试验和Yang等<sup>[28]</sup>的研究结果一样, 在胃癌细胞株, H19明显高表达. Arita等<sup>[30]</sup>的研究也证实, 胃癌患者的血清H19水平比对照组(正常人血清)的升高. 通过这些研究初步表明lncRNA H19参与胃癌生长分子病因学中的机制, 深入研究, 可能揭示H19在胃癌诊治中的应用价值.

**3.3 HOTAIR HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)**是第一个被发现具有反式转录调控作用的lncRNA, 定位于12q13.13, 其功能片段位于5'端1-300 nt和3'端1500-2146 nt区域, HOTAIR不编码蛋白, 而是作为一个分子支架, 结合至少2个不同的组蛋白修饰复合物: (1)5'端结合多梳抑制复合体2(polycomb repressive complex 2, PRC2), 介导染色体组蛋白H3K27甲基化(histone H3 tri-methylated at lysine 27, H3K27me3); (2)3'端结合组蛋白赖氨酸去甲基化酶(lysine specific demethylase1, LSD1), 介

导染色体组蛋白H3K4Me2的去甲基作用(histone H3 dimethyl Lys4, H3K4me2). HOTAIR并介导这2种复合体结合到特异性的基因组位点, 位于染色体2的HOXD是PRC2的一个靶点, 与HOXD结合后使该位点上一段40 kb的区域发生转录沉默<sup>[31]</sup>. Gupta等<sup>[32]</sup>研究发现在乳腺癌中, 发生上述联级反应导致乳腺上皮细胞的基因表达方式变得更类似于胚胎成纤维细胞, 而且肿瘤转移能力表现出某种程度上依赖于PRC2而增强, 针对HOTAIR进行siRNA干扰, 能够抑制肿瘤转移, 尤其是在PRC2过度活跃的细胞中. 已有研究发现结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、鼻咽癌与HOTAIR相关<sup>[33-36]</sup>. 为了探究HOTAIR与胃癌的关系, Endo等<sup>[37]</sup>研究发现, 与正常胃组织对比, 胃癌组织中HOTAIR显著高表达, 而且对临床资料研究显示HOTAIR高表达与淋巴结转移、血管侵犯、生存期短成正相关性. 这些对临床资料的研究结果与Hajjari等<sup>[38]</sup>和Xu等<sup>[39]</sup>的研究结果一致. 但是, Endo的实验并未显示HOTAIR表达与胃癌细胞生长存在明显关系, 与H19不同. 活体动物实验, NOG鼠建模, 结果显示NOG HOTAIR阳性组与NOGHOTAIR阴性组对比, 二者肿瘤生长无明显差异, 但HOTAIR的高表达与胃癌肝转移率升高相关, 而沉默HOTAIR, 胃癌腹膜转移率降低, 动物实验同样显示了HOTAIR与胃癌转移的关系. Xu等<sup>[39]</sup>的研究还采用siRNA干扰技术, 在胃癌AGS细胞株使HOTAIR沉默, 结果显示AGS细胞株的侵袭力显著减弱, 将HOTAIR转染至AGS胃癌细胞株中并表达, 结果显示, 这些AGS胃癌细胞株的繁殖情况和凋亡情况较无转染的AGS细胞株无明显差别. 以上研究结果提示HOTAIR参与胃癌转移中的分子病因学机制, 可能与原发癌灶生长无明显关系. 为了探究胃癌组织中HOTAIR高表达的机制, Hajjari等<sup>[38]</sup>的研究初步显示HOTAIR与*SUZ12*基因存在一定关系, 具体机制有待进一步研究. 为了探究胃癌组织中HOTAIR高表达与胃癌侵袭力提高相关的作用机制, Xu等<sup>[39]</sup>采用RT-PCR技术, 结果显示HOTAIR表达与ICAM-1及MMPs家族相关(包括MMP1、MMP3、MMP9), HOTAIR沉默后MMP1、MMP3表达显著下降. 另外, 细胞试验证实HOTAIR上调将促进胃癌细胞的上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 这又可使胃癌细胞侵袭能力增加, 沉默HOTAIR可使EMT逆转. Xu等的研究还显示: 利用HOTAIR高表达来作为预测是否存在淋巴结

#### ■相关报道

本文结合国内外最新报道, 对lncRNA在胃癌中的研究进展作一综述. 具体相关报道见综述全文.

## ■创新盘点

本文结合国内外最新报道,对lncRNA在胃癌中的研究进展作一综述。

转移的指标,其诊断性ROC曲线下面积达到0.8,提示HOTAIR高表达有很好的预测淋巴结转移的价值。他们采用多因素分析显示HOTAIR表达可作为总生存的独立预后因素;在淋巴转移分级为N2、N3a的胃癌患者中,HOTAIR低表达的患者相比HOTAIR高表达的患者,中位生存时间显著延长。

总之,HOTAIR在胃癌中表达与胃癌转移相关,具体机制有待进一步研究,研究结果初步显示HOTAIR可较好的预测淋巴结转移和预后,有较大的潜在临床应用价值。

3.4 CCAT1 近来Nissan等<sup>[40]</sup>的研究显示结肠癌病理组织中lncRNA-CCAT1较结肠正常组织表达显著增高。Yang等<sup>[41]</sup>的研究发现lncRNA-CCAT1(colon cancer associated transcript 1)在胃癌组织中也呈高表达,并且临床病理资料研究显示CCAT1在胃癌组织中的表达与胃癌原发瘤灶大小、淋巴结转移、远处转移相关。活体动物试验研究显示,通过染色质免疫共沉淀技术证实CCAT1启动子区域,c-Myc和E-box(enhancer-box)的相互作用激活CCAT1的表达,体外细胞研究显示CCAT1的表达与胃癌细胞的增殖和迁移密切相关。

3.5 MEG3 母系印记基因3(maternal imprinted genes 3, *MEG3*)是首次由Miyoshi等<sup>[42]</sup>在2000年发现的,MEG3 lncRNA长约1.6 kb,缺乏完整的开放阅读框,由位于染色体14q32上的*MEG3*基因编码。在多种正常组织中均有表达,在脑膜瘤、结肠癌、鼻咽癌以及白血病等多种肿瘤中其表达水平降低或出现缺失。此外,还发现异位表达MEG3可抑制不同种类的人类癌细胞系的生长,可能是潜在的肿瘤抑制基因<sup>[43]</sup>。目前对*MEG3*基因的功能尚不完全清楚,特别是对*MEG3*基因编码的lncRNA-MEG3在胃癌中是如何发挥作用的还知之甚少。为了研究其在胃癌中的情况,Sun等<sup>[44]</sup>利用RT-PCR检测发现,与对照组正常胃组织比较,MEG3 lncRNA在胃癌组织中表达低,而且临床病理资料研究显示肿瘤分期越晚,表达下降更为明显,低MEG3 lncRNA表达比高表达的患者生存期更短,提示MEG3 lncRNA低表达的患者预后不良。体外细胞试验证实,很多胃癌细胞株中无MEG3 lncRNA表达。为了探究胃癌细胞株中MEG3 lncRNA低表达甚至不表达的机制,Sun在细胞试验研究发现DNA甲基化可导致MEG3 lncRNA不表达,提示DNA甲基化可能与MEG3 lncRNA在胃癌中低

表达/不表达相关,他们还证实高表达MEG3 lncRNA可抑制胃癌细胞生长并促进细胞凋亡,沉默MEG3可促进胃癌细胞增殖。为了探究MEG3 lncRNA影响胃癌细胞生长与凋亡的机制,Sun研究发现,在AGS胃癌细胞株中,MEG3 lncRNA的表达可刺激p53蛋白表达,从而抑制胃癌细胞生长并促进细胞凋亡。这些结果提示,胃癌的分子病因学中,MEG3 lncRNA低表达扮演重要角色,并提示MEG3 lncRNA可作为判断胃癌预后的一项指标。

3.6 SUMO1P3 基因组中存在一些与正常基因非常相似但不能表达的DNA序列,称为伪基因(pseudogene),其编码的lncRNA也是lncRNA家族成员之一。*SUMO*(small ubiquitin-like modifier)基因是泛素样基因家族中的一员,编码SUMO蛋白。和泛素(ubiquitin)结合底物蛋白后引起底物蛋白降解的作用不同,SUMO蛋白和相应的底物蛋白结合后不会引起底物蛋白的降解,而是调节底物蛋白的功能,在转录、DNA修复、核质转运、染色体分离及染色体代谢等方面发挥重要调控作用<sup>[45]</sup>。已发现越来越多的和癌症相关的蛋白都存在SUMO-1修饰<sup>[46]</sup>。SUMO1P3(small ubiquitin-like modifier1 pseudogene 3) lncRNA是与*SUMO*基因非常相似的伪基因编码的lncRNA,为了研究SUMO1P3 lncRNA表达与胃癌的关系,Mei等<sup>[47]</sup>利用RT-PCR检测发现,SUMO1P3 lncRNA在胃癌中表达上调,而且临床病理资料研究显示与患者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤分化、淋巴转移、肿瘤侵袭和CEA水平显著相关。分化程度较高的胃癌组织中SUMO1P3 lncRNA表达更高。与胃癌中CEA阴性的对比,胃癌中CEA升高的SUMO1P3 lncRNA表达更高。

3.7 BM742401 Park等<sup>[48]</sup>利用RNA序列技术对比胃癌组织和正常胃组织中lncRNA的表达情况,研究发现31种新的lncRNA在胃癌中表达异常。BM742401证实无开发阅读框,无翻译蛋白功能,并被证实其为胃癌转移相关表型而不是胃癌增殖相关表型,与HOTAIR相似,但目前未被HGNC具体命名。提示BM742401参与胃癌转移的分子机制,并可能成为胃癌治疗的新靶点。

## 4 结论

lncRNA有些在胃癌中过表达,有些在胃癌中低表达或者不表达,相关研究也初步揭示引起lncRNA在胃癌中异常表达的机制以及lncRNA异常表达对胃癌生长、侵袭、转移影响的机制,

但更具体的机制还有待更进一步的研究. 上述针对lncRNA与胃癌的生长、侵袭、转移关系的研究为进一步寻找胃癌的治疗方法奠定了理论基础. 是否可以利用阻断在胃癌中过表达的lncRNA或者上调在胃癌中低表达甚至不表达的lncRNA作为潜在的胃癌治疗策略, 需有待更深入的研究和探索. lncRNA与胃癌的耐药是否有关还需进一步研究<sup>[49]</sup>. lncRNA作为临床诊断与临床预后预测的指标, 必须经过长期的临床实践检验<sup>[50]</sup>. 同时, 由于lncRNA本身的特殊性, 其种类繁多, 哪些与胃癌密切相关是以后研究面临的难题; 不像蛋白质的序列可被分成不同的类别, 而且蛋白质的这些类别可代表他们各自的功能, lncRNA保守, 其原始序列所包含的信息少, 因此难以预测其功能, 序列相差很大的lncRNA可能具有相似的功能, 序列相似的lncRNA又可能功能相差很大; 另外, 同一种lncRNA在胃癌中可能有多种作用机制, 不同机制间错综复杂的网络关系又会给研究带来巨大困难.

总之, 寻找与胃癌相关的lncRNA, 深入研究他们在胃癌发生发展中的作用及机制, 并将其作为临床早期诊断和预后判断的指标以及抗肿瘤的靶点, 可能为胃癌的临床诊治开辟新的途径, 带来重大突破.

## 5 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Villanueva MT. Combination therapy: update on gastric cancer in East Asia. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 690 [PMID: 22048625 DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.171]
- Lin Y, Ueda J, Kikuchi S, Totsuka Y, Wei WQ, Qiao YL, Inoue M. Comparative epidemiology of gastric cancer between Japan and China. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4421-4428 [PMID: 22110269 DOI: 10.3748/wjg.v17.i39.4421]
- Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, van de Velde CJ. Gastric cancer. *Lancet* 2009; 374: 477-490 [PMID: 19625077 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60617-6]
- ENCODE Project Consortium, Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigó R, Gingeras TR, Margulies EH, Weng Z, Snyder M, Dermitzakis ET, Thurman RE, Kuehn MS, Taylor CM, Neph S, Koch CM, Asthana S, Malhotra A, Adzhubei I, Greenbaum JA, Andrews RM, Flicek P, Boyle PJ, Cao H, Carter NP, Clelland GK, Davis S, Day N, Dhami P, Dillon SC, Dorschner MO, Fiegler H, Girosi PG, Goldy J, Hawrylycz M, Haydock A, Humbert R, James KD, Johnson BE, Johnson EM, Frum TT, Rosenzweig ER, Karnani N, Lee K, Lefebvre GC, Navas PA, Neri F, Parker SC, Sabo PJ, Sandstrom R, Shafer A, Vetrie D, Weaver M, Wilcox S, Yu M, Collins FS, Dekker J, Lieb JD, Tullius TD, Crawford GE, Sunyaev S, Noble WS, Dunham I, Denoeud F, Reymond A, Kapranov P, Rozowsky J, Zheng D, Castelo R, Frankish A, Harrow J, Ghosh S, Sandelin A, Hofacker IL, Baertsch R, Keefe D, Dike S, Cheng J, Hirsch HA, Sekinger EA, Lagarde J, Abril JF, Shahab A, Flamm C, Fried C, Hackermüller J, Hertel J, Lindemeyer M, Missal K, Tanzer A, Washietl S, Korbel J, Emanuelsson O, Pedersen JS, Holroyd N, Taylor R, Swarbreck D, Matthews N, Dickson MC, Thomas DJ, Weirauch MT, Gilbert J, Drenkow J, Bell I, Zhao X, Srinivasan KG, Sung WK, Ooi HS, Chiu KP, Foissac S, Alioto T, Brent M, Pachter L, Tress ML, Valencia A, Choo SW, Choo CY, Ucla C, Manzano C, Wyss C, Cheung E, Clark TG, Brown JB, Ganesh M, Patel S, Tammana H, Chrast J, Henriksen CN, Kai C, Kawai J, Nagalakshmi U, Wu J, Lian Z, Lian J, Newburger P, Zhang X, Bickel P, Mattick JS, Carninci P, Hayashizaki Y, Weissman S, Hubbard T, Myers RM, Rogers J, Stadler PF, Lowe TM, Wei CL, Ruan Y, Struhl K, Gerstein M, Antonarakis SE, Fu Y, Green ED, Karaöz U, Siepel A, Taylor J, Liefer LA, Wetterstrand KA, Good PJ, Feingold EA, Guyer MS, Cooper GM, Asimenos G, Dewey CN, Hou M, Nikolaev S, Montoya-Burgos JL, Löytynoja A, Whelan S, Pardi F, Massingham T, Huang H, Zhang NR, Holmes I, Mullikin JC, Ureta-Vidal A, Paten B, Srinivasan M, Church D, Rosenbloom K, Kent WJ, Stone EA; NISC Comparative Sequencing Program; Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center; Washington University Genome Sequencing Center; Broad Institute; Children's Hospital Oakland Research Institute, Batzoglou S, Goldman N, Hardison RC, Haussler D, Miller W, Sidow A, Trinklein ND, Zhang ZD, Barrera L, Stuart R, King DC, Ameur A, Enroth S, Bieda MC, Kim J, Bhinge AA, Jiang N, Liu J, Yao F, Vega VB, Lee CW, Ng P, Shahab A, Yang A, Moqtaderi Z, Zhu Z, Xu X, Squazzo S, Oberley MJ, Inman D, Singer MA, Richmond TA, Munn KJ, Rada-Iglesias A, Wallerman O, Komorowski J, Fowler JC, Couttet P, Bruce AW, Dovey OM, Ellis PD, Langford CF, Nix DA, Euskirchen G, Hartman S, Urban AE, Kraus P, Van Calcar S, Heintzman N, Kim TH, Wang K, Qu C, Hon G, Luna R, Glass CK, Rosenfeld MG, Aldred SF, Cooper SJ, Halees A, Lin JM, Shulha HP, Zhang X, Xu M, Haidar JN, Yu Y, Ruan Y, Iyer VR, Green RD, Wadelius C, Farnham PJ, Ren B, Harte RA, Hinrichs AS, Trumbower H, Clawson H, Hillman-Jackson J, Zweig AS, Smith K, Thakkapallayil A, Barber G, Kuhn RM, Karolchik D, Armengol L, Bird CP, de Bakker PI, Kern AD, Lopez-Bigas N, Martin JD, Stranger BE, Woodroffe A, Davydov E, Dimas A, Eyraes E, Hallgrímsson IB, Huppert J, Zody MC, Abecasis GR, Estivill X, Bouffard GG, Guan X, Hansen NF, Idol JR, Maduro VV, Maskeri B, McDowell JC, Park M, Thomas PJ, Young AC, Blakesley RW, Muzny DM, Sodergren E, Wheeler DA, Worley KC, Jiang H, Weinstock GM, Gibbs RA, Graves T, Fulton R, Mardis ER, Wilson RK, Clamp M, Cuff J, Gnerre S, Jaffe DB, Chang JL, Lindblad-Toh K, Lander ES, Koriabine M, Nefedov M, Osoegawa K, Yoshinaga Y, Zhu B, de Jong PJ. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 2007; 447: 799-816 [PMID: 17571346]

## ■应用要点

寻找与胃癌相关的lncRNA, 深入研究他们在胃癌发生发展中的作用及机制, 并将其作为临床早期诊断和预后判断的指标以及抗肿瘤的靶点, 可能为胃癌的临床诊治开辟新的途径, 带来重大突破.

# 同行评价

本文对lncRNA进行了较为全面的介绍,重点阐述了若干lncRNA在胃癌中的表达及功能,准确反映了lncRNA胃癌领域的研究进展。

- 6 Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF, Feldser D, Huarte M, Zuk O, Carey BW, Cassady JP, Cabili MN, Jaenisch R, Mikkelsen TS, Jacks T, Hacohen N, Bernstein BE, Kellis M, Regev A, Rinn JL, Lander ES. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature* 2009; 458: 223-227 [PMID: 19182780 DOI: 10.1038/nature07672]
- 7 Nagano T, Fraser P. No-nonsense functions for long noncoding RNAs. *Cell* 2011; 145: 178-181 [PMID: 21496640 DOI: 10.1016/j.cell.2011.03.014]
- 8 Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 857-866 [PMID: 17060945 DOI: 10.1038/nrc1997]
- 9 Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, Guernec G, Martin D, Merkel A, Knowles DG, Lagarde J, Veeravalli L, Ruan X, Ruan Y, Lassmann T, Carninci P, Brown JB, Lipovich L, Gonzalez JM, Thomas M, Davis CA, Shiekhata R, Gingeras TR, Hubbard TJ, Notredame C, Harrow J, Guigó R. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res* 2012; 22: 1775-1789 [PMID: 22955988 DOI: 10.1101/gr.132159.111]
- 10 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629-641 [PMID: 19239885 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006]
- 11 Louro R, Smirnova AS, Verjovski-Almeida S. Long intronic noncoding RNA transcription: expression noise or expression choice? *Genomics* 2009; 93: 291-298 [PMID: 19071207 DOI: 10.1016/j.ygeno.2008.11.009]
- 12 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 155-159 [PMID: 19188922 DOI: 10.1038/nrg2521]
- 13 Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol* 2011; 21: 354-361 [PMID: 21550244 DOI: 10.1016/j.tcb.2011.04.001]
- 14 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 861-874 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]
- 15 Prensner JR, Chinnaiyan AM. The emergence of lncRNAs in cancer biology. *Cancer Discov* 2011; 1: 391-407 [PMID: 22096659 DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0209]
- 16 Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Mol Cancer* 2011; 10: 38 [PMID: 21489289 DOI: 10.1186/1476-4598-10-38]
- 17 Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol* 2012; 9: 703-719 [PMID: 22664915 DOI: 10.4161/rna.20481]
- 18 Mitra SA, Mitra AP, Triche TJ. A central role for long non-coding RNA in cancer. *Front Genet* 2012; 3: 17 [PMID: 22363342 DOI: 10.3389/fgene.2012.00017]
- 19 Cao WJ, Wu HL, He BS, Zhang YS, Zhang ZY. Analysis of long non-coding RNA expression profiles in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3658-3664 [PMID: 23801869 DOI: 10.3748/wjg.v19.i23.3658]
- 20 王亚芳, 刘理礼, 靳海峰, 张慧, 张宏博, 聂勇战, 吴开春, 樊代明. LncRNA在缺氧诱导的胃癌细胞中表达谱的变化. *现代肿瘤医学* 2013; 21: 225-228
- 21 Sun W, Wu Y, Yu X, Liu Y, Song H, Xia T, Xiao B, Guo J. Decreased expression of long noncoding RNA AC096655.1-002 in gastric cancer and its clinical significance. *Tumour Biol* 2013; 34: 2697-2701 [PMID: 23645148 DOI: 10.1007/s13277-013-0821-0]
- 22 Xiao B, Guo J. Long noncoding RNA AC096655.1-002 has been officially named as gastric cancer-associated transcript 1, GACAT1. *Tumour Biol* 2013; 34: 3271 [PMID: 23754450 DOI: 10.1007/s13277-013-0916-7]
- 23 Hao Y, Crenshaw T, Moulton T, Newcomb E, Tycko B. Tumour-suppressor activity of H19 RNA. *Nature* 1993; 365: 764-767 [PMID: 7692308 DOI: 10.1038/365764a0]
- 24 Thorvaldsen JL, Duran KL, Bartolomei MS. Deletion of the H19 differentially methylated domain results in loss of imprinted expression of H19 and Igf2. *Genes Dev* 1998; 12: 3693-3702 [PMID: 9851976 DOI: 10.1101/gad.12.23.3693]
- 25 Berteaux N, Lottin S, Monté D, Pinte S, Quatannens B, Coll J, Hondermarck H, Curgy JJ, Dugimont T, Adriaenssens E. H19 mRNA-like noncoding RNA promotes breast cancer cell proliferation through positive control by E2F1. *J Biol Chem* 2005; 280: 29625-29636 [PMID: 15985428 DOI: 10.1074/jbc.M504033200]
- 26 Zhang L, Yang F, Yuan JH, Yuan SX, Zhou WP, Huo XS, Xu D, Bi HS, Wang F, Sun SH. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 577-586 [PMID: 23222811 DOI: 10.1093/carcin/bgs381]
- 27 Hajjari M, Khoshnevisan A. Potential long non-coding RNAs to be considered as biomarkers or therapeutic targets in gastric cancer. *Front Genet* 2013; 4: 210 [PMID: 24151500 DOI: 10.3389/fgene.2013.00210]
- 28 Yang F, Bi J, Xue X, Zheng L, Zhi K, Hua J, Fang G. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells. *FEBS J* 2012; 279: 3159-3165 [PMID: 22776265 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08694.x]
- 29 Song H, Sun W, Ye G, Ding X, Liu Z, Zhang S, Xia T, Xiao B, Xi Y, Guo J. Long non-coding RNA expression profile in human gastric cancer and its clinical significances. *J Transl Med* 2013; 11: 225 [PMID: 24063685 DOI: 10.1186/1479-5876-11-225]
- 30 Arita T, Ichikawa D, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Shoda K, Kawaguchi T, Hirajima S, Nagata H, Kubota T, Fujiwara H, Okamoto K, Otsuji E. Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 3185-3193 [PMID: 23898077]
- 31 Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Brugmann SA, Goodnough LH, Helms JA, Farnham PJ, Segal E, Chang HY. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 2007; 129: 1311-1323 [PMID: 17604720 DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022]
- 32 Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, Tsai MC, Hung T, Argani P, Rinn JL, Wang Y, Brzoska P, Kong B, Li R, West RB, van de Vijver MJ, Sukumar S, Chang HY. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464: 1071-1076 [PMID: 20393566 DOI: 10.1038/nature08975]
- 33 Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K,

- Imoto S, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Suzuki A, Komune S, Miyano S, Mori M. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res* 2011; 71: 6320-6326 [PMID: 21862635 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1021]
- 34 Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, Kim S, Safe S. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013; 32: 1616-1625 [PMID: 22614017 DOI: 10.1038/onc.2012.193]
- 35 Nakagawa T, Endo H, Yokoyama M, Abe J, Tamai K, Tanaka N, Sato I, Takahashi S, Kondo T, Satoh K. Large noncoding RNA HOTAIR enhances aggressive biological behavior and is associated with short disease-free survival in human non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 436: 319-324 [PMID: 23743197 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.05.101]
- 36 Nie Y, Liu X, Qu S, Song E, Zou H, Gong C. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker for nasopharyngeal carcinoma progression and survival. *Cancer Sci* 2013; 104: 458-464 [PMID: 23281836 DOI: 10.1111/cas.12092]
- 37 Endo H, Shioki T, Nakagawa T, Yokoyama M, Tamai K, Yamanami H, Fujita T, Sato I, Yamaguchi K, Tanaka N, Iijima K, Shimosegawa T, Sugamura K, Satoh K. Enhanced expression of long non-coding RNA HOTAIR is associated with the development of gastric cancer. *PLoS One* 2013; 8: e77070 [PMID: 24130837 DOI: 10.1371/journal.pone.0077070]
- 38 Hajjari M, Behmanesh M, Sadeghizadeh M, Zeinodini M. Up-regulation of HOTAIR long non-coding RNA in human gastric adenocarcinoma tissues. *Med Oncol* 2013; 30: 670 [PMID: 23888369 DOI: 10.1007/s12032-013-0670-0]
- 39 Xu ZY, Yu QM, Du YA, Yang LT, Dong RZ, Huang L, Yu PF, Cheng XD. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR suppresses tumor invasion and reverses epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Int J Biol Sci* 2013; 9: 587-597 [PMID: 23847441 DOI: 10.7150/ijbs.6339]
- 40 Nissan A, Stojadinovic A, Mitrani-Rosenbaum S, Halle D, Grinbaum R, Roistacher M, Bochem A, Dayanc BE, Ritter G, Gomceli I, Bostanci EB, Akoglu M, Chen YT, Old LJ, Gure AO. Colon cancer associated transcript-1: a novel RNA expressed in malignant and pre-malignant human tissues. *Int J Cancer* 2012; 130: 1598-1606 [PMID: 21547902 DOI: 10.1002/ijc.26170]
- 41 Yang F, Xue X, Bi J, Zheng L, Zhi K, Gu Y, Fang G. Long noncoding RNA CCAT1, which could be activated by c-Myc, promotes the progression of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 437-445 [PMID: 23143645 DOI: 10.1007/s00432-012-1324-x]
- 42 Miyoshi N, Wagatsuma H, Wakana S, Shiroishi T, Nomura M, Aisaka K, Kohda T, Surani MA, Kaneko-Ishino T, Ishino F. Identification of an imprinted gene, Meg3/Gtl2 and its human homologue MEG3, first mapped on mouse distal chromosome 12 and human chromosome 14q. *Genes Cells* 2000; 5: 211-220 [PMID: 10759892 DOI: 10.1046/j.1365-2443.2000.00320.x]
- 43 Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. *J Mol Endocrinol* 2012; 48: R45-R53 [PMID: 22393162 DOI: 10.1530/JME-12-0008]
- 44 Sun M, Xia R, Jin F, Xu T, Liu Z, De W, Liu X. Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *Tumour Biol* 2013 Sep 5. [Epub ahead of print] [PMID: 24006224 DOI: 10.1007/s13277-013-1142-z]
- 45 Martin S, Nishimune A, Mellor JR, Henley JM. SUMOylation regulates kainate-receptor-mediated synaptic transmission. *Nature* 2007; 447: 321-325 [PMID: 17486098 DOI: 10.1038/nature05736]
- 46 Baik SH. A novel link between SUMO modification and cancer metastasis. *Cell Cycle* 2006; 5: 1492-1495 [PMID: 16861889 DOI: 10.4161/cc.5.14.3008]
- 47 Mei D, Song H, Wang K, Lou Y, Sun W, Liu Z, Ding X, Guo J. Up-regulation of SUMO1 pseudogene 3 (SUMO1P3) in gastric cancer and its clinical association. *Med Oncol* 2013; 30: 709 [PMID: 23996296 DOI: 10.1007/s12032-013-0709-2]
- 48 Park SM, Park SJ, Kim HJ, Kwon OH, Kang TW, Sohn HA, Kim SK, Moo Noh S, Song KS, Jang SJ, Sung Kim Y, Kim SY. A known expressed sequence tag, BM742401, is a potent lincRNA inhibiting cancer metastasis. *Exp Mol Med* 2013; 45: e31 [PMID: 23846333 DOI: 10.1038/emmm.2013.59]
- 49 王颖, 樊代明. 长链非编码RNA DMT1v4(NR\_024549)在胃癌多药耐药中的作用及机制研究. 第四军医大学, 2012: 1-138
- 50 Qi P, Du X. The long non-coding RNAs, a new cancer diagnostic and therapeutic gold mine. *Mod Pathol* 2013; 26: 155-165 [PMID: 22996375 DOI: 10.1038/modpathol.2012.160]

编辑 田滢 电编 闫晋利

