

长链非编码RNA在食管癌中的研究进展

张丹, 侯小丽, 吴博, 李丹丹

■背景资料

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度>200个核苷酸的一类无蛋白质编码功能的RNA的总称。lncRNA在基因组印迹、细胞分化、免疫反应、肿瘤发生、记忆和胚胎干细胞多能性中都具有重要调控作用。食管癌(esophageal cancer, EC)是消化系统恶性肿瘤中最致命的类型之一, 主要包括食管腺癌(sophageal adenocarcinoma, EAC)和食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)。尽管EC的诊断和治疗方法在不断改进, 但大多数的ESCC患者总是在晚期才能被诊断出来, 其5年生存率仅为15%左右。

张丹, 吴博, 李丹丹, 南阳师范学院生命科学与技术学院 河南省伏牛山昆虫生物学重点实验室 河南省南阳市 473061

侯小丽, 郑州澍青医学高等专科学校基础医学部 河南省郑州市 450064

张丹, 在读硕士, 主要从事分子生物学的研究。

作者贡献分布: 本文综述由张丹、侯小丽及吴博完成; 李丹丹审核。

通讯作者: 李丹丹, 副教授, 473061, 河南省南阳市卧龙路1638号, 南阳师范学院生命科学与技术学院, 河南省伏牛山昆虫生物学重点实验室. lidannytc@126.com

电话: 0377-63525087

收稿日期: 2015-04-23 修回日期: 2015-05-05

接受日期: 2015-05-07 在线出版日期: 2015-06-18

Long non-coding RNAs in esophageal cancer

Dan Zhang, Xiao-Li Hou, Bo Wu, Dan-Dan Li

Dan Zhang, Bo Wu, Dan-Dan Li, College of Life Science and Technology, Nanyang Normal University; He'nan Provincial Key Laboratory of Funiu Mountain Insect Biology, Nanyang 473061, He'nan Province, China
Xiao-Li Hou, Department of Basic Medicine, Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, He'nan Province, China

Correspondence to: Dan-Dan Li, Associate Professor, College of Life Science and Technology, Nanyang Normal University; He'nan Provincial Key Laboratory of Funiu Mountain Insect Biology, 1638 Wolong Road, Nanyang 473061, He'nan province, China. lidannytc@126.com

Received: 2015-04-23 Revised: 2015-05-05

Accepted: 2015-05-07 Published online: 2015-06-18

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are RNA transcripts which are longer than 200 nucleotides and have no protein-coding capacity. Studies have shown that lncRNAs can regulate gene expression at multiple levels and play roles in cell proliferation, differentiation, metabolism, and apoptosis.

Abnormal expression of lncRNAs has close relationships to tumor development, invasion, metastasis and prognosis. Esophageal cancer is one of the most deadly gastrointestinal cancers, and lncRNAs play important roles in the pathogenesis of esophageal cancer. In this paper, we review the current progress in research on lncRNAs in esophageal cancer, hoping to provide new ideas and strategies for early diagnosis, treatment and prognostic evaluation of esophageal cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNAs; Esophageal cancer; Regulation; Gene expression

Zhang D, Hou XL, Wu B, Li DD. Long non-coding RNAs in esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(17): 2744-2753 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2744.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i17.2744>

摘要

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度>200 nt的一类无蛋白质编码功能的RNA。研究表明lncRNA可在多个水平参与基因表达调控, 影响细胞增殖、分化、代谢和凋亡。lncRNA的异常表达与肿瘤发生、发展、浸润、转移及预后密切相关。食管癌是消化系统恶性肿瘤中最致命的类型之一, lncRNA在食管癌的发病过程中发挥着重要作用。本文就目前lncRNA在食管癌中的研究进展进行综述, 希望能够从lncRNA角度为食管癌的临床诊断、靶向治疗和预后评估提供新的思路和策略。

■同行评议者

吕宾, 教授, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)

© 2015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; 食管癌; 调控; 基因表达

核心提示: 食管癌是消化系恶性肿瘤中最致命的类型之一. 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)可在染色体、染色质、转录及转录后等多个水平对基因表达进行调控, lncRNA的异常表达与食管癌的发生、发展、浸润、转移及预后密切相关, 解析lncRNA的作用机制对食管癌的临床诊断、治疗和预后具有重要意义.

张丹, 侯小丽, 吴博, 李丹丹. 长链非编码RNA在食管癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(17): 2744-2753
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2744.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i17.2744>

0 引言

食管癌(esophageal cancer, EC)是消化系恶性肿瘤中最致命的类型之一, 主要包括食管腺癌(sophageal adenocarcinoma, EAC)和食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC). EC患者发病早期因无明显或特异性临床症状和体征, 大多数患者诊断时已出现周围组织浸润和/或远处转移, 相关的治疗如手术、化疗和放疗效果欠佳, 其5年生存率仅为15%左右^[1]. 因此, 寻找EC早期诊断标志物, 研究EC发病机制将对EC的预后产生积极影响.

早年对EC的研究多集中在编码基因方面. 近年来, 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和microRNA在肿瘤的发生发展过程中的作用越来越受到人们的重视. lncRNA是长度>200 nt的一类无蛋白质编码功能的RNA的总称^[2], 在基因组印迹、细胞分化、免疫反应、肿瘤发生、记忆和胚胎干细胞多能性中都具有重要调控作用^[3]. lncRNA将有望在EC早期诊断、临床分期、靶向治疗和预后评估研究中成为新的标志物. 本文就lncRNA在EC中的研究进展进行综述, 希望能够为EC的临床诊断和治疗提供新的思路.

1 lncRNA概述

lncRNA大多是由RNA聚合酶II转录产生, 并且进行了转录后修饰, 包括加帽、加poly(A)尾及内含子剪接过程^[4]. 不同于蛋白质编码基因, lncRNA基因的内含子数量较少, 转录水

平较低, 在不同物种之间保守性较低, 且大多具有时空表达特异性^[5-10]. 由于lncRNA缺乏一定长度的开放阅读框架(<100个氨基酸), 大多不能作为蛋白质合成的模板. 但最近也有研究表明, 很大一部分lncRNA存在于蛋白质合成机器-核糖体中, 有转录出小肽的可能, 预测lncRNA在进化过程中可能作为新蛋白产生的驱动力^[11-15].

lncRNA可在染色体水平、染色质水平、转录和转录后等多个水平对基因表达进行调控. 主要通过表观遗传修饰(DNA甲基化和组蛋白修饰)、染色体重构、作为microRNA前体、通过序列互补或者空间结构互作等参与基因表达调控^[16].

2 lncRNA和EC

目前对EC中lncRNA的研究主要集中在两个方面: 一是通过lncRNA芯片大规模筛选作为EC早期诊断和治疗的lncRNA; 二是针对个别lncRNA深入研究其参与EC发生的机制.

2.1 EC相关lncRNA的大规模筛选 2013年, 郑州市人民医院的研究人员首先利用转录组芯片研究了ESCC组织和癌旁组织中lncRNA及编码基因的表达谱, 发现lncRNA与其邻近的编码基因存在共表达, 二者可能通过互作影响脂质类代谢从而影响ESCC的进展^[17]. 和正常组织相比, ESCC组织中有111个lncRNA表达下调, 有43个lncRNA表达上调. 其中ESCC相关lncRNA-1(esophageal squamous cell carcinoma-associated lncRNA-1, ESCCAL-1)和HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, *HOTAIR*)^[18]在26个ESCC病例中均显著上调, 表明ESCCAL-1和*HOTAIR*可能参与ESCC的病理进程, 他们可能作为ESCC诊断和预后的分子标志物^[18].

2014年, 南京医科大学的研究人员^[19]利用miRNA芯片和转录组芯片对不同进展期的ESCC组织(正常上皮组织、低分化的上皮内瘤样病变、高分化的上皮内瘤样病变、早期EC和晚期EC)中miRNA、lncRNA和mRNA的表达模式进行了研究, 结果发现7个miRNAs、1265个mRNAs和435个lncRNAs在正常组织和II-V期的ESCC组织中存在差异表达, 且这些差异表达的基因大多数存在于高分化的上皮内瘤样病变向侵袭性癌发展的关键期.

■ 研究前沿

基因的异常表达在EC发生发展中发挥着重要作用. 早年对EC的研究多集中在编码基因方面, 近年来lncRNA和miRNA在肿瘤的发生发展过程中的作用越来越受到人们的重视. lncRNA通过多个水平的基因表达调控参与肿瘤的发生、发展、浸润和转移, lncRNA将有望在EC早期诊断、临床分期、靶向治疗和预后评估研究中成为新的标志物.

■ 相关报道

很多lncRNA在EC组织中出现异常表达。如Cao等研究发现, 相比正常组织, ESCC组织有111个lncRNA表达下调, 有43个lncRNA表达上调。其中ESCCAL-1和HOTAIR在26个ESCC病例中均显著上调, HOTAIR的高表达与肿瘤细胞增殖、浸润和迁移密切相关, HOTAIR高表达的患者5年生存率明显偏低, 表明HOTAIR可以作为ESCC患者独立的预后指标。另外一些lncRNA可以作为EC诊断的指标。如linc-POU3F3在ESCC组织中高表达, 将linc-POU3F3的表达水平与鳞状细胞癌抗原含量检测两个指标结合起来, 对ESCC具有良好的诊断特性。

随着测序技术和芯片技术的发展, 从全基因组水平研究参与EC发生发展调控的lncRNA及其参与的细胞生物学过程将变得越来越高效。大量的数据表明, lncRNA的异常表达与EC发生发展密切相关。lncRNA的全基因组表达谱分析将有望为EC的临床诊断和治疗提供新的思路。

2.2 EC中lncRNA功能研究 目前对EC中lncRNA功能的研究刚刚起步, 对lncRNA参与EC发生机制的解析也不多, 以下主要总结目前发现的与EC相关的lncRNA及其研究进展情况。

2.2.1 H19: H19/胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF2)印迹基因属于同一个基因印迹群, 位于人染色体11p15.5上。H19为母源性印迹基因, 而IGF2为父源性印迹基因, 两者相距90 kb, 都受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)的调控。H19具有癌基因和抑癌基因的双重功能, Tsang等^[20]在结直肠癌的研究中发现, H19可产生miR-675, 抑制视网膜母细胞瘤基因(retinoblastoma, RB)的表达, 促进肿瘤细胞的生长, 表明H19发挥着癌基因的功能。相反, Yoshimizu等^[21]在研究小鼠结肠癌、畸胎瘤和肝癌模型时发现, 敲除H19基因后, 肿瘤的生长速度加快, 侵袭转移能力增强, 表明H19起抑癌基因的作用。

Gao等^[22]发现在IGF2基因组印迹丢失的ESCC患者体内, H19基因上游4 kb处DMR区CBS6(CTCF binding site 6)位点表现为高甲基化状态, IGF2基因出现过表达, 而IGF2的高表达和ESCC患者的淋巴结浸润、肿瘤分级和转移显著相关。

lncRNA 91H是从H19基因反义链上转录产生的lncRNA, 是一个潜在的肿瘤抑制因子。Gao等^[23]发现在具有深度浸润和TNM晚期的患者体内, 91H表达水平急剧降低, 从而影响H19基因上游DMR区的甲基化水平, 导致IGF2基因过表达, 促进肿瘤增殖。

H19与表观遗传、miRNA及反义链lncRNA之间存在复杂的网络调控关系, 而其具体的作用机制还有待进一步的研究。EC中H19及其反义链lncRNA与IGF2互作关系的解析将为H19参与肿瘤发生发展的分子机制提供

新的理论依据。

2.2.2 HOTAIR: HOTAIR定位于人染色体12q13.13上, 是从HOXC基因反义链转录产生的lncRNA, 转录本长度为2.2 kb。HOTAIR 5'端可招募多梳蛋白抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2), 借助PRC2上3个H3K27甲基化酶EZH2、SUZ12和EED, 使另一基因座HOXD上长约40 kb的序列转录沉默^[24]。HOTAIR在乳腺癌、胃癌、肝癌、宫颈癌、胰腺癌和肺癌等癌症中都已经检测到表达水平的上调, 在临床上, 这种上调可以作为总生存率和肿瘤发展的有力预测指标^[25]。

Lv等^[26]发现HOTAIR在ESCC中表达水平显著升高, 而且这种表达水平的升高和TNM晚期和组织分化显著相关。进一步体外试验发现, 在ESCC TE-1细胞中干扰HOTAIR的表达可以抑制细胞增殖、迁移和浸润。HOTAIR高表达的ESCC患者和HOTAIR低表达的患者相比, 5年生存率明显偏低, 表明HOTAIR可以作为ESCC患者的独立预后指标。HOTAIR在多种癌症中均存在表达水平的上调, 其与患者生存率的高相关性暗示HOTAIR作为癌症预后指标具有较大的潜在应用价值。

2.2.3 肌动蛋白纤维相关蛋白1-反义RNA 1(actin filament associated protein 1-antisense RNA1, AFAP1-AS1): AFAP1-AS1定位于人类染色体4p16.1上, 全长6810 bp, 是从AFAP1(肌动蛋白纤维相关蛋白1)基因的反义链转录产生的lncRNA。AFAP1-AS1首先在Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)和EAC中发现, AFAP1-AS1在BE、EAC组织和EAC细胞中过表达, 通过siRNA干扰AFAP1-AS1表达可以抑制肿瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 减少EAC细胞的浸润和迁移^[27]。由此可见, AFAP1-AS1的异常表达和EAC的发展紧密相关, 可作为BE和EAC治疗的潜在分子靶标。

2.2.4 叉头框C1基因启动子上游转录子(forkhead box C1 promoter upstream transcript, FOXCUT): FOXCUT位于人类染色体6p25.3上, 全长1612 bp, 是位于叉头框C1(forkhead box C1, FOXC1)基因启动子上游的lncRNA, 可与下游FOXC1形成FOXCUT/FOXC1基因对。Pan等^[28]发现FOXCUT/FOXC1基因对在ESCC组织中表达水平显著升高, 该基因对的过表达与肿瘤的

高分化程度、晚期淋巴结转移等临床病理体征的扩大相关。体外用siRNA干扰*FOXCUT*或*FOXC1*的表达, 将抑制肿瘤细胞的增殖和迁移, 降低细胞浸润能力。*FOXCUT/FOXC1*基因对在ESCC发生发展中作用机制的解析将为lncRNA与邻近编码基因互作参与肿瘤发生提供更多可借鉴的依据。

2.2.5 牛磺酸上调基因1(taurine up-regulated gene 1, *TUG1*): *TUG1*位于人类染色体22q12.2, 长度为9748 bp。最早在体外培养的新生小鼠视网膜细胞中被发现, 因其随着牛磺酸的加入而上调表达, 因此被称作牛磺酸上调基因1^[29]。在非小细胞肺癌组织中*TUG1*呈低表达状态^[30]。而Xu等^[31]发现在ESCC中*TUG1*高表达, 通过siRNA技术沉默*TUG1*表达, 可以抑制ESCC细胞的增殖并抑制细胞周期进展, 表明*TUG1*是一个潜在的癌基因。

2.2.6 肺腺癌转移相关转录子1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, *MALAT1*): *MALAT1*定位于人染色体11q13.1上, 全长8.7 kb。*MALAT1*首先在非小细胞肺癌中被发现并命名, 随后发现在肝细胞癌、膀胱癌及宫颈癌等肿瘤中也存在*MALAT1*的异常表达。*MALAT1*主要通过细胞核内多种蛋白质相互作用, 在转录和转录后水平参与基因表达调控^[32]。

Hu等^[33]研究发现, *MALAT1*在46.3%的ESCC中高表达, 尤其在中晚期肿瘤组织中高表达, 过量的*MALAT1*与高的临床分期, 原发性肿瘤大小及淋巴结转移呈显著正相关。进一步研究发现, miR-101和miR-217可在转录后水平对*MALAT1*进行抑制, 造成ESCC肿瘤细胞停滞在细胞周期的G₂/M期。动物模型实验表明, 抑制*MALAT1*表达可抑制小鼠ESCC肿瘤增殖^[34]。*MALAT1*在多种肿瘤中的异常表达及其与细胞周期的相关性表明其可作为多种癌症的潜在治疗靶点。

2.2.7 *POU3F3*相邻基因编码的基因间长链非编码RNA(long intergenic non-coding RNA encoded by a gene located next to *POU3F3*, *linc-POU3F3*): *linc-POU3F3*定位于人2q12染色体上, 位于*POU3F3*(POU class 3 homeobox 3)基因上游4 kb的反义链上, 是紧邻*POU3F3*基因转录出的lncRNA。研究表明, *linc-POU3F3*的高表达与神经角质细胞瘤的病理

分期具有极高的相关性。*linc-POU3F3*过表达能提升肿瘤细胞的活力和增殖能力, 而*linc-POU3F3*的表达与*POU3F3*基因的mRNA水平呈负相关^[35]。

Li等^[36]研究发现, *linc-POU3F3*在ESCC癌组织中高表达, 且可通过与EZH2互作, 提高转录因子*POU3F3*基因的甲基化水平, 促进肿瘤进展。Tong等^[37]对与ESCC相关的10个lncRNA分析发现, ESCC中*linc-POU3F3*的表达水平与鳞状细胞癌抗原(squamous cell carcinoma antigen, SCCA)含量相结合, 对ESCC具有良好的诊断特性。将lncRNA真正应用在临床上的实例还不多, 而*linc-POU3F3*在ESCC中的应用是很好的尝试, 进一步揭示*linc-POU3F3*参与ESCC发生发展的分子机制将为*linc-POU3F3*的临床应用提供更多理论支撑。

2.2.8 尿路上皮癌相关1(urothelial cancer associated 1, *UCA1*): *UCA1*位于人染色体19p13.12上, 全长1.4 kb, 最早在膀胱移行细胞癌中被发现高表达, 可以作为诊断的分子标志物^[38]。分子水平研究发现, *UCA1*增强了*Wnt6*基因的表达, 可作为一个克服抗药性的潜在靶点^[39]。乳腺癌中研究表明, *UCA1*可通过抑制*p27*基因表达促进乳腺肿瘤的生长^[40]。结直肠癌中研究发现, *UCA1*在结直肠癌中高表达, 影响细胞增殖、凋亡和细胞周期进程^[41]。

Li等^[42]通过荧光定量PCR检测了90个ESCC患者lncRNA *UCA1*的表达水平, 发现*UCA1*在ESCC癌组织中高表达, 与肿瘤高的临床分期和预后不良密切相关。细胞实验发现*UCA1*可增强细胞增殖、浸润和迁移能力。因此, *UCA1*可以作为EC治疗的一个潜在靶点。

2.2.9 *SPRY4*内含子转录物1(*SPRY4* intronic transcript 1, *SPRY4-IT1*): *SPRY4-IT1*位于人染色体5q31.3上, 全长703 bp, 是由*SPRY4*(sprouty homolog 4)基因的一个内含子转录而来的。*SPRY4-IT1*在黑色素瘤中高表达, 并且与黑色素瘤细胞的迁移能力密切相关^[43]。Xie等^[44]发现, *SPRY4-IT1*在92个ESCC患者和8个ESCC细胞系中高表达, *SPRY4-IT1*增强了细胞增殖、浸润和转移能力, 可作为ESCC治疗的潜在分子靶标。

2.2.10 肝细胞核因子1同源异形框A-反义RNA1(hepatocyte nuclear factor 1 homeobox

■创新盘点

本文从横向(EC中lncRNA的全基因组筛选)和纵向(单个lncRNA参与EC发生发展的机制)两个角度就lncRNA在EC中的研究进展情况进行了全面的总结, 同时指出lncRNA在EC研究中存在的问题及以后的研究方向, 为EC的临床诊断、治疗和预后提供了新的思路, 具有较好的创新性。

应用要点

随着研究的深入, lncRNA的异常表达在EC发生发展中的作用机制将逐步被解析, lncRNA将有望在EC早期诊断、临床分期、靶向治疗和预后评估研究中成为新的分子标志物。lncRNA因其内源性及其结构上类似mRNA等特性, 在临床上具有广泛的应用前景。

A-antisense RNA 1, *HNFI A-ASI*): *HNFI A-ASI*位于人类染色体12q24.31上, 全长2455 bp. *HNFI A-ASI*在原发性EAC中高表达(平均倍数10.6, $P<0.01$). 干扰*HNFI A-ASI*表达会显著抑制细胞增殖和锚定非依赖性生长, 抑制细胞进入S期, 抑制肿瘤细胞浸润和迁移. 进一步研究发现, *HNFI A-ASI*可能通过刺激*H19* lncRNA的表达, 或通过调控染色质和核小体组装参与EAC的发生^[45]. 这些研究表明, lncRNA发挥作用的方式是多种多样的, 一些lncRNA可通过作用于其他lncRNA来调控癌症的发生, 这为揭示lncRNA参与癌症调控的分子机制提供了新的思路.

2.2.11 lncRNA BOK反义RNA 1(BOK antisense RNA 1, *BOKAS*): 放射治疗是ESCC的主要治疗方式, 然而大多数患者从放疗中获益甚少. 研究发现Wnt/ β -catenin信号通路下游原癌基因*Wnt*诱导的分泌型蛋白-1(WNT1 inducible signaling pathway protein 1, WISP1)在67.3%的食管鳞状细胞癌患者中重新表达. WISP1阳性患者的总生存率显著低于WISP1阴性患者, 放疗后血清WISP1浓度与无复发生存率呈负相关. WISP1抗辐射性主要通过抑制辐射引起的DNA损伤, 同时激活PI3K激酶来实现^[46]. 而*BOKAS*在接受放疗的ESCC患者中高表达, *BOKAS*促进了WISP1基因的表达, WISP1反过来刺激自身表达响应辐射, 形成一种正反馈循环增加抗辐射性, 使患者出现放疗抗性^[47]. 放疗抗性是癌症治疗失败的原因之一, 目前针对该问题还没有太好的解决方法, lncRNA参与癌症放疗抗性的研究将有望使其在癌症抗性治疗中成为新的分子靶标.

2.2.12 边缘系统相关膜蛋白反义RNA3(limbic system-associated membrane protein antisense RNA3, *LOC285194*): *LOC285194*位于人类染色体3q13.31上, 全长2105 bp. 首先在成骨肉瘤中发现*LOC285194*存在低表达, *LOC285194*的作用机制和血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGF/VEGFR1)相似, 通过对细胞凋亡和细胞循环中的转录物的调节, 促进成骨细胞的增殖, *LOC285194*表达水平的降低和肿瘤的恶化及预后不良密切相关^[48].

为了探索lncRNA *LOC285194*和ESCC的关系, Tong等^[49]检测ESCC患者癌组织和癌旁组织中的*LOC285194*的表达水平, 结果发现*LOC285194*在肿瘤组织中的表达水平显著降低($P<0.001$), *LOC285194*的低表达和肿瘤大小、TMN晚期、淋巴结转移的数量和淋巴结转移的距离显著相关. *LOC285194*的低表达水平和放疗反应显著相关($P = 0.002$), 生存曲线分析显示*LOC285194*低表达患者的无病生存率和总生存数都降低. 由此可见, *LOC285194*的低表达水平可以作为放疗反应、无病生存率及总生存数的独立预后指标.

2.2.13 前列腺癌相关lncRNA前列腺癌相关转录物1(prostate cancer associated transcript-1, *PCAT-1*)和*PlncRNA-1*: *PCAT-1*定位于人染色体8q24上, 全长1992 bp, 在前列腺癌中高表达. *PCAT-1*可通过与PRC2相互作用促进癌细胞增殖, 还可通过抑制抑癌基因乳腺癌易感基因2(breast cancer susceptibility gene 2, *BRCA2*) 3'端非翻译区(3' untranslated region, 3' UTR)活性, 抑制*BRCA2*基因的表达, 促进肿瘤的生长, 参与前列腺癌细胞的转移^[50,51]. Shi等^[52]通过荧光定量PCR检测了*PCAT-1*在130例ESCC患者癌组织和癌旁组织中的表达水平, 结果发现*PCAT-1*在70.8%的ESCC组织中高表达, 高水平的*PCAT-1*与肿瘤浸润、晚期临床分期、淋巴结转移和预后不良密切相关, 预测*PCAT-1*可作为ESCC临床辅助治疗的潜在靶标.

羧基还原酶3-反义RNA 1(carbonyl reductase 3-antisense RNA 1, *CBR3-ASI*, 又名*PlncRNA-1*)位于人染色体21q22.2上, 全长1575 bp. *PlncRNA-1*可增强雄激素受体(androgen receptor, *AR*)基因转录活性并上调其表达, 而*AR*的过量表达反过来又促进*PlncRNA-1*的表达^[53]. Wang等^[54]研究了73例ESCC中*PlncRNA-1*的表达水平, 结果发现*PlncRNA-1*在69.8%的ESCC中高表达, 高表达的*PlncRNA-1*与晚期癌症临床病理特征和淋巴结转移密切相关. 暗示*PlncRNA-1*可作为ESCC治疗的潜在靶标.

2.2.14 结肠癌相关转录物2(coloncancer-associated transcript 2, *CCAT2*): *CCAT2*位于人类染色体8q24.2上, 全长1752 bp. *CCAT2*可通过调控转录因子7L2(transcription factor 7-like 2, *TCF7L2*)基因激活Wnt信号通路, 促进肿瘤发生^[55-59]. Wang

表 1 食管癌组织中常见异常表达的lncRNA

名称	基因位点	长度(kb)	食管癌组织较癌旁组织表达变化	生物学功能	参考文献
<i>91H</i>	11p15.5	119.4	↓	上调 <i>IGF2</i> 基因表达, 促进肿瘤细胞增殖	[23]
<i>HOTAIR</i>	12q13.13	2.2	↑	结合PRC2, 增强 <i>HOXD</i> 基因座H3K27三甲基化水平, 促进肿瘤细胞增殖和迁移	[26]
<i>AFAP1-AS1</i>	4p16.1	6.8	↑	促进肿瘤细胞增殖、浸润和迁移	[27]
<i>FOXCUT</i>	6p25.3	1.6	↑	与下游 <i>FOXC1</i> 基因形成 <i>FOXCUT/FOXC1</i> 基因对, 促进肿瘤细胞增殖、浸润和迁移	[28]
<i>TUG1</i>	22q12.2	9.8	↑	促进肿瘤细胞增殖和迁移	[31]
<i>MALAT1</i>	11q13.1	8.7	↑	促进细胞周期进展, 促进肿瘤发生及淋巴结转移	[33,34]
<i>linc-POU3F3</i>	2q12		↑	与EZH2互作, 提高转录因子 <i>POU3F3</i> 基因的甲基化水平, 促进肿瘤进展	[36,37]
<i>UCA1</i>	19p13.12	1.4	↑	抑制 <i>p27</i> 基因表达, 促进肿瘤细胞增殖、浸润和迁移	[42]
<i>SPRY4-IT1</i>	5q31.3	0.7	↑	增强肿瘤细胞增殖、浸润和转移能力	[44]
<i>HNF1A-AS1</i>	12q24.31	2.5	↑	刺激H19 lncRNA的表达, 调控染色质和核小体组装, 抑制细胞增殖和锚定非依赖性生长, 抑制细胞进入S期, 促进肿瘤细胞增殖、浸润和迁移	[45]
<i>BOKAS</i>	2q37.3	0.8	↑	促进 <i>WISP1</i> 基因的表达, 使患者出现放疗抗性	[47]
<i>LOC285194</i>	3q13.31	2.1	↓	促进肿瘤发生和进展	[49]
<i>PCAT-1</i>	8q24.21	2.0	↑	通过与PRC2相互作用和抑制抑癌基因 <i>BRCA2</i> 基因的表达, 促进癌症发生	[50-52]
<i>PlncRNA-1</i>	21q22.2	1.6	↑	促进肿瘤细胞增殖、浸润和迁移	[54]
<i>CCAT2</i>	8q24.21	1.8	↑	调控 <i>TCF7L2</i> 基因表达, 激活 Wnt信号通路, 促进肿瘤发生	[55-60]
<i>ANRIL</i>	9p21.3	3.8	↑	降低 <i>p15(INK4b)</i> 和 <i>TGFβ1</i> 基因的表达, 促进肿瘤细胞增殖	[63]

■同行评价
该文比较全面介绍了lncRNA在EC中的研究进展, 文献较新、信息量较大, 对于了解此类研究有较好的参考意义。

lncRNA: 长链非编码RNA; *HOTAIR*: HOX转录反义RNA; *AFAP1-AS1*: 肌动蛋白纤维相关蛋白1-反义RNA 1; *FOXCUT*: 叉头框C1基因启动子上游转录子; *TUG1*: 牛磺酸上调基因1; *MALAT1*: 肺腺癌转移相关转录子1; *POU3F3*: *POU3F3*相邻基因编码的基因间长链非编码RNA; *UCA1*: 尿路上皮癌相关1; *SPRY4-IT1*: *SPRY4*内含子转录物1; *HNF1A-AS1*: 肝细胞核因子1同源异形框A-反义RNA1; *BOKAS*: BOK反义RNA 1; *LOC285194*: 边缘系统相关膜蛋白反义RNA 3; *PCAT-1*: 前列腺癌相关转录物1; *PlncRNA-1*: 羧基还原酶3-反义RNA 1; *CCAT2*: 结肠癌相关转录物2; *ANRIL*: 细胞周期激酶抑制因子4b反义非编码RNA; *IGF2*: 胰岛素样生长因子; *PRC2*: 多梳蛋白抑制复合物2; *BRCA2*: 乳腺癌易感基因2; *TCF7L2*: 转录因子7类似物2; *INK4b*: 细胞周期激酶抑制因子4b; *TGFβ1*: 转化生长因子β1。

等^[60]研究发现, *CCAT2*在57个ESCC癌组织中高表达, 癌组织中表达量平均是癌旁组织的7.18倍。进一步分析发现, *CCAT2*表达水平检测比常规的血清学方法(如AFP、CA153、NSE等)具有更好的临床诊断特性, 这为EC的临床诊断提供了新的思路。

2.2.15 细胞周期激酶抑制因子4b反义非编码RNA(antisense non-coding RNA in the inhibitor of cyclin-dependent kinase locus, *ANRIL*): *ANRIL*定位于与冠心病相关的染色体9p21.3区域, 全长3.8 kb, 是细胞周期激酶抑制因子4b(inhibitor of cyclin-dependent kinase 4b, *INK4b*)转录的反义RNA, 与心血管疾病密切相关。

*ANRIL*可调控PRC1和PRC2相关基因的表达^[61], 还可上调转录因子E2F1的水平, 以ATM依赖的方式引起DNA损伤^[62]。体外试验表明, 在ESCC细胞系中抑制*ANRIL*表达会增加p15(*INK4b*)和转化生长因子β1(transforming growth factor β1, *TGFβ1*)基因的表达, 抑制细胞增殖^[63]。

3 结论

许多lncRNA在EC中存在异常表达, 并与癌症的发生、发展、浸润、迁移和预后密切相关。目前虽然发现了许多在EC中异常表达的lncRNA, 但是lncRNA参与EC发生和病理进

展的机制还不十分清楚, 更多的研究有待于查明lncRNA参与肿瘤发生发展的分子机制及lncRNA参与的基因表达调控网络. 同时, 目前发现的在EC中具有临床应用价值的lncRNA还较少, 如仅发现*HOTAIR*和*LOC285194*可以作为ESCC的独立预后指标; *linc-POU3F3*和*CCAT2*结合其他血清学检测方法对ESCC具有较好的诊断特性; *BOKAS*可作为放疗抗性治疗的潜在靶点等(表1), 但真正将lncRNA很好的应用于临床的实例还很少. 因此, 如何将lncRNA作为分子靶标利用在临床诊断和治疗中, 也是将来的研究方向. 期待随着越来越多研究的积累, 真正能够从蛋白质和非编码RNA结合方面实现EC的早诊断、早治疗和良好预后的目标.

4 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]
- Ernst C, Morton CC. Identification and function of long non-coding RNA. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 168 [PMID: 24106460 DOI: 10.3389/fncel.2013.00168]
- Roberts TC, Morris KV, Weinberg MS. Perspectives on the mechanism of transcriptional regulation by long non-coding RNAs. *Epigenetics* 2014; 9: 13-20 [PMID: 24149621 DOI: 10.4161/epi.26700]
- Wilusz JE, JnBaptiste CK, Lu LY, Kuhn CD, Joshua-Tor L, Sharp PA. A triple helix stabilizes the 3' ends of long noncoding RNAs that lack poly(A) tails. *Genes Dev* 2012; 26: 2392-2407 [PMID: 23073843 DOI: 10.1101/gad.204438.112]
- Cabili MN, Trapnell C, Goff L, Koziol M, Tazon-Vega B, Regev A, Rinn JL. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes Dev* 2011; 25: 1915-1927 [PMID: 21890647 DOI: 10.1101/gad.174466.111]
- 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, Shiekhhattar 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]
- Kutter C, Watt S, Stefflova K, Wilson MD, Goncalves A, Ponting CP, Odom DT, Marques AC. Rapid turnover of long noncoding RNAs and the evolution of gene expression. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002841 [PMID: 22844254 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002841]
- Necsulea A, Soumilion M, Warnefors M, Liechti A, Daish T, Zeller U, Baker JC, Grützner F, Kaessmann H. The evolution of lncRNA repertoires and expression patterns in tetrapods. *Nature* 2014; 505: 635-640 [PMID: 24463510 DOI: 10.1038/nature12943]
- Werber M, Wittler L, Timmermann B, Grote P, Herrmann BG. The tissue-specific transcriptomic landscape of the mid-gestational mouse embryo. *Development* 2014; 141: 2325-2330 [PMID: 24803591 DOI: 10.1242/dev.105858]
- Ramos AD, Diaz A, Nellore A, Delgado RN, Park KY, Gonzales-Roybal G, Oldham MC, Song JS, Lim DA. Integration of genome-wide approaches identifies lncRNAs of adult neural stem cells and their progeny in vivo. *Cell Stem Cell* 2013; 12: 616-628 [PMID: 23583100 DOI: 10.1016/j.stem.2013.03.003]
- Bazzini AA, Johnstone TG, Christiano R, Mackowiak SD, Obermayer B, Fleming ES, Vejnar CE, Lee MT, Rajewsky N, Walther TC, Giraldez AJ. Identification of small ORFs in vertebrates using ribosome footprinting and evolutionary conservation. *EMBO J* 2014; 33: 981-993 [PMID: 24705786 DOI: 10.1002/emboj.201488411]
- Ingolia NT. Ribosome profiling: new views of translation, from single codons to genome scale. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 205-213 [PMID: 24468696 DOI: 10.1038/nrg3645]
- Ingolia NT, Lareau LF, Weissman JS. Ribosome profiling of mouse embryonic stem cells reveals the complexity and dynamics of mammalian proteomes. *Cell* 2011; 147: 789-802 [PMID: 22056041 DOI: 10.1016/j.cell.2011.10.002]
- Juntawong P, Girke T, Bazin J, Bailey-Serres J. Translational dynamics revealed by genome-wide profiling of ribosome footprints in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: E203-E212 [PMID: 24367078 DOI: 10.1073/pnas.1317811111]
- Ruiz-Orera J, Messegue X, Subirana JA, Alba MM. Long non-coding RNAs as a source of new peptides. *Elife* 2014; 3: e03523 [PMID: 25233276 DOI: 10.7554/eLife.03523]
- Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Song Y. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases. *Cancer Lett* 2013; 339: 159-166 [PMID: 23791884 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.013]
- Cao W, Wu W, Shi F, Chen X, Wu L, Yang K, Tian F, Zhu M, Chen G, Wang W, Biddle FG, Gu J. Integrated analysis of long noncoding RNA and coding RNA expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Genomics* 2013; 2013: 480534 [PMID: 24222893 DOI: 10.1155/2013/480534]
- Cao W, Shi F, Wu L, Yang K, Tian F, Chen G, Wang W, Wu W. [Genome wide screening and characterization of long non-coding RNAs in esophageal cancer]. *Zhonghua Yixue Yichuan xue Zazhi* 2014; 31: 587-590 [PMID: 25297587 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2014.01.010]
- Li SQ, Li F, Xiao Y, Wang CM, Tuo L, Hu J, Yang XB, Wang JS, Shi WH, Li X, Cao XF. Comparison of long non coding RNAs, microRNAs and messenger RNAs involved in initiation and progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep*

- 2014; 10: 652-662 [PMID: 24888564 DOI: 10.3892/mmr.2014.2287]
- 20 Tsang WP, Ng EK, Ng SS, Jin H, Yu J, Sung JJ, Kwok TT. Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31: 350-358 [PMID: 19926638 DOI: 10.1093/carcin/bgp181]
- 21 Yoshimizu T, Miroglio A, Ripoche MA, Gabory A, Vernucci M, Riccio A, Colnot S, Godard C, Terris B, Jammes H, Dandolo L. The H19 locus acts in vivo as a tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 12417-12422 [PMID: 18719115 DOI: 10.1073/pnas.0801540105]
- 22 Gao T, He B, Pan Y, Gu L, Chen L, Nie Z, Xu Y, Li R, Wang S. H19 DMR methylation correlates to the progression of esophageal squamous cell carcinoma through IGF2 imprinting pathway. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 410-417 [PMID: 23943562 DOI: 10.1007/s12094-013-1098-x]
- 23 Gao T, He B, Pan Y, Xu Y, Li R, Deng Q, Sun H, Wang S. Long non-coding RNA 91H contributes to the occurrence and progression of esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting IGF2 expression. *Mol Carcinog* 2015; 54: 359-367 [PMID: 24706416 DOI: 10.1002/mc.22106]
- 24 Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, Shi Y, Segal E, Chang HY. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329: 689-693 [PMID: 20616235 DOI: 10.1126/science.1192002]
- 25 Hajjari M, Salavaty A. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers. *Cancer Biol Med* 2015; 12: 1-9 [PMID: 25859406 DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0006]
- 26 Lv XB, Lian GY, Wang HR, Song E, Yao H, Wang MH. Long noncoding RNA HOTAIR is a prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma progression and survival. *PLoS One* 2013; 8: e63516 [PMID: 23717443 DOI: 10.1371/journal.pone.0063516]
- 27 Wu W, Bhagat TD, Yang X, Song JH, Cheng Y, Agarwal R, Abraham JM, Ibrahim S, Bartenstein M, Hussain Z, Suzuki M, Yu Y, Chen W, Eng C, Greally J, Verma A, Meltzer SJ. Hypomethylation of noncoding DNA regions and overexpression of the long noncoding RNA, AFAP1-AS1, in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 144: 956-966.e4 [PMID: 23333711 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.019]
- 28 Pan F, Yao J, Chen Y, Zhou C, Geng P, Mao H, Fang X. A novel long non-coding RNA FOXCUT and mRNA FOXC1 pair promote progression and predict poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 2838-2849 [PMID: 25031703]
- 29 Young TL, Cepko CL. A role for ligand-gated ion channels in rod photoreceptor development. *Neuron* 2004; 41: 867-879 [PMID: 15046720]
- 30 Zhang EB, Yin DD, Sun M, Kong R, Liu XH, You LH, Han L, Xia R, Wang KM, Yang JS, De W, Shu YQ, Wang ZX. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1243 [PMID: 24853421 DOI: 10.1038/cddis.2014.201]
- 31 Xu Y, Wang J, Qiu M, Xu L, Li M, Jiang F, Yin R, Xu L. Upregulation of the long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 1643-1651 [PMID: 25366138]
- 32 Tano K, Mizuno R, Okada T, Rakwal R, Shibato J, Masuo Y, Ijiri K, Akimitsu N. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes. *FEBS Lett* 2010; 584: 4575-4580 [PMID: 20937273 DOI: 10.1016/j.febslet.2010.10.008]
- 33 Hu L, Wu Y, Tan D, Meng H, Wang K, Bai Y, Yang K. Up-regulation of long noncoding RNA MALAT1 contributes to proliferation and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 7 [PMID: 25613496]
- 34 Wang X, Li M, Wang Z, Han S, Tang X, Ge Y, Zhou L, Zhou C, Yuan Q, Yang M. Silencing of long noncoding RNA MALAT1 by miR-101 and miR-217 inhibits proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells. *J Biol Chem* 2015; 290: 3925-3935 [PMID: 25538231 DOI: 10.1074/jbc.M114.596866]
- 35 Guo H, Wu L, Yang Q, Ye M, Zhu X. Functional linc-POU3F3 is overexpressed and contributes to tumorigenesis in glioma. *Gene* 2015; 554: 114-119 [PMID: 25445282 DOI: 10.1016/j.gene.2014.10.038]
- 36 Li W, Zheng J, Deng J, You Y, Wu H, Li N, Lu J, Zhou Y. Increased levels of the long intergenic non-protein coding RNA POU3F3 promote DNA methylation in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Gastroenterology* 2014; 146: 1714-1726.e5 [PMID: 24631494 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.002]
- 37 Tong YS, Wang XW, Zhou XL, Liu ZH, Yang TX, Shi WH, Xie HW, Lv J, Wu QQ, Cao XF. Identification of the long non-coding RNA POU3F3 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Cancer* 2015; 14: 3 [PMID: 25608466]
- 38 Wang F, Li X, Xie X, Zhao L, Chen W. UCA1, a non-protein-coding RNA up-regulated in bladder carcinoma and embryo, influencing cell growth and promoting invasion. *FEBS Lett* 2008; 582: 1919-1927 [PMID: 18501714 DOI: 10.1016/j.febslet.2008.05.012]
- 39 Fan Y, Shen B, Tan M, Mu X, Qin Y, Zhang F, Liu Y. Long non-coding RNA UCA1 increases chemoresistance of bladder cancer cells by regulating Wnt signaling. *FEBS J* 2014; 281: 1750-1758 [PMID: 24495014 DOI: 10.1111/febs.12737]
- 40 Huang J, Zhou N, Watabe K, Lu Z, Wu F, Xu M, Mo YY. Long non-coding RNA UCA1 promotes breast tumor growth by suppression of p27 (Kip1). *Cell Death Dis* 2014; 5: e1008 [PMID: 24457952 DOI: 10.1038/cddis.2013.541]
- 41 Han Y, Yang YN, Yuan HH, Zhang TT, Sui H, Wei XL, Liu L, Huang P, Zhang WJ, Bai YX. UCA1, a long non-coding RNA up-regulated in colorectal cancer influences cell proliferation, apoptosis and cell cycle distribution. *Pathology*

- 2014; 46: 396-401 [PMID: 24977734 DOI: 10.1097/PAT.0000000000000125]
- 42 Li JY, Ma X, Zhang CB. Overexpression of long non-coding RNA UCA1 predicts a poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 7938-7944 [PMID: 25550835]
- 43 Khaitan D, Dinger ME, Mazar J, Crawford J, Smith MA, Mattick JS, Perera RJ. The melanoma-upregulated long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates apoptosis and invasion. *Cancer Res* 2011; 71: 3852-3862 [PMID: 21558391 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4460]
- 44 Xie HW, Wu QQ, Zhu B, Chen FJ, Ji L, Li SQ, Wang CM, Tong YS, Tuo L, Wu M, Liu ZH, Lv J, Shi WH, Cao XF. Long noncoding RNA SPRY4-IT1 is upregulated in esophageal squamous cell carcinoma and associated with poor prognosis. *Tumour Biol* 2014; 35: 7743-7754 [PMID: 24810925 DOI: 10.1007/s13277-014-2013-y]
- 45 Yang X, Song JH, Cheng Y, Wu W, Bhagat T, Yu Y, Abraham JM, Ibrahim S, Ravich W, Roland BC, Khashab M, Singh VK, Shin EJ, Yang X, Verma AK, Meltzer SJ, Mori Y. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 regulates proliferation and migration in oesophageal adenocarcinoma cells. *Gut* 2014; 63: 881-890 [PMID: 24000294 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305266]
- 46 Nagai Y, Watanabe M, Ishikawa S, Karashima R, Kurashige J, Iwagami S, Iwatsuki M, Baba Y, Imamura Y, Hayashi N, Baba H. Clinical significance of Wnt-induced secreted protein-1 (WISP-1/CCN4) in esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2011; 31: 991-997 [PMID: 21498727]
- 47 Zhang H, Luo H, Hu Z, Peng J, Jiang Z, Song T, Wu B, Yue J, Zhou R, Xie R, Chen T, Wu S. Targeting WISP1 to sensitize esophageal squamous cell carcinoma to irradiation. *Oncotarget* 2015; 6: 6218-6234 [PMID: 25749038]
- 48 Qi P, Xu MD, Ni SJ, Huang D, Wei P, Tan C, Zhou XY, Du X. Low expression of LOC285194 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *J Transl Med* 2013; 11: 122 [PMID: 23680400 DOI: 10.1186/1479-5876-11-122]
- 49 Tong YS, Zhou XL, Wang XW, Wu QQ, Yang TX, Lv J, Yang JS, Zhu B, Cao XF. Association of decreased expression of long non-coding RNA LOC285194 with chemoradiotherapy resistance and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Transl Med* 2014; 12: 233 [PMID: 25169763 DOI: 10.1186/s12967-014-0233-y]
- 50 Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, Dhanasekaran SM, Cao Q, Brenner JC, Laxman B, Asangani IA, Grasso CS, Kominsky HD, Cao X, Jing X, Wang X, Siddiqui J, Wei JT, Robinson D, Iyer HK, Palanisamy N, Maher CA, Chinnaiyan AM. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression. *Nat Biotechnol* 2011; 29: 742-749 [PMID: 21804560 DOI: 10.1038/nbt.1914]
- 51 Prensner JR, Chen W, Iyer MK, Cao Q, Ma T, Han S, Sahu A, Malik R, Wilder-Romans K, Navone N, Logothetis CJ, Araujo JC, Pisters LL, Tewari AK, Canman CE, Knudsen KE, Kitabayashi N, Rubin MA, Demichelis F, Lawrence TS, Chinnaiyan AM, Feng FY. PCAT-1, a long noncoding RNA, regulates BRCA2 and controls homologous recombination in cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 1651-1660 [PMID: 24473064 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3159]
- 52 Shi WH, Wu QQ, Li SQ, Yang TX, Liu ZH, Tong YS, Tuo L, Wang S, Cao XF. Upregulation of the long noncoding RNA PCAT-1 correlates with advanced clinical stage and poor prognosis in esophageal squamous carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 2501-2507 [PMID: 25731728]
- 53 Cui Z, Ren S, Lu J, Wang F, Xu W, Sun Y, Wei M, Chen J, Gao X, Xu C, Mao JH, Sun Y. The prostate cancer-up-regulated long noncoding RNA PlncRNA-1 modulates apoptosis and proliferation through reciprocal regulation of androgen receptor. *Urol Oncol* 2013; 31: 1117-1123 [PMID: 22264502 DOI: 10.1016/j.urolonc.2011.11.030]
- 54 Wang CM, Wu QQ, Li SQ, Chen FJ, Tuo L, Xie HW, Tong YS, Ji L, Zhou GZ, Cao G, Wu M, Lv J, Shi WH, Cao XF. Upregulation of the long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes esophageal squamous carcinoma cell proliferation and correlates with advanced clinical stage. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 591-597 [PMID: 24337686 DOI: 10.1007/s10620-013-2956-7]
- 55 Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, Nicoloso M, Shimizu M, Redis RS, Nishida N, Gafà R, Song J, Guo Z, Ivan C, Barbarotto E, De Vries I, Zhang X, Ferracin M, Churchman M, van Galen JF, Beverloo BH, Shariati M, Haderk F, Estecio MR, Garcia-Manero G, Patijn GA, Gotley DC, Bhardwaj V, Shureiqi I, Sen S, Multani AS, Welsh J, Yamamoto K, Taniguchi I, Song MA, Gallinger S, Casey G, Thibodeau SN, Le Marchand L, Tiirikainen M, Mani SA, Zhang W, Davuluri RV, Mimori K, Mori M, Sieuwerts AM, Martens JW, Tomlinson I, Negrini M, Berindan-Neagoe I, Foekens JA, Hamilton SR, Lanza G, Kopetz S, Fodde R, Calin GA. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. *Genome Res* 2013; 23: 1446-1461 [PMID: 23796952 DOI: 10.1101/gr.152942.112]
- 56 Zhou CP, Pan HZ, Li FX, Hu NY, Li M, Yang XX. Association analysis of colorectal cancer susceptibility variants with gastric cancer in a Chinese Han population. *Genet Mol Res* 2014; 13: 3673-3680 [PMID: 24854447 DOI: 10.4238/2014.May.9.10]
- 57 Guo Y, Fang J, Liu Y, Sheng HH, Zhang XY, Chai HN, Jin W, Zhang KH, Yang CQ, Gao HJ. Association between polymorphism rs6983267 and gastric cancer risk in Chinese population. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1759-1765 [PMID: 21483638 DOI: 10.3748/wjg.v17.i13.1759]
- 58 Real LM, Ruiz A, Gayán J, González-Pérez A, Sáez ME, Ramírez-Lorca R, Morón FJ, Velasco J, Marginet-Flinch R, Musulén E, Carrasco JM, Moreno-Rey C, Vázquez E, Chaves-Conde M, Moreno-Nogueira JA, Hidalgo-Pascual M, Ferrero-Herrero E, Castellví-Bel S, Castells A,

- Fernandez-Rozadilla C, Ruiz-Ponte C, Carracedo A, González B, Alonso S, Perucho M. A colorectal cancer susceptibility new variant at 4q26 in the Spanish population identified by genome-wide association analysis. *PLoS One* 2014; 9: e101178 [PMID: 24978480 DOI: 10.1371/journal.pone.0101178]
- 59 Nan H, Morikawa T, Suuriniemi M, Imamura Y, Werner L, Kuchiba A, Yamauchi M, Hunter DJ, Kraft P, Giovannucci EL, Fuchs CS, Ogino S, Freedman ML, Chan AT. Aspirin use, 8q24 single nucleotide polymorphism rs6983267, and colorectal cancer according to CTNNB1 alterations. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1852-1861 [PMID: 24317174 DOI: 10.1093/jnci/djt331]
- 60 Wang J, Qiu M, Xu Y, Li M, Dong G, Mao Q, Yin R, Xu L. Long noncoding RNA CCAT2 correlates with smoking in esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2015 Feb 13. [Epub ahead of print] [PMID: 25677908]
- 61 Schaefer AS, Richter GM, Groessner-Schreiber B, Noack B, Nothnagel M, El Mokhtari NE, Loos BG, Jepsen S, Schreiber S. Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000378 [PMID: 19214202 DOI: 10.1371/journal.pgen.1000378]
- 62 Wan G, Mathur R, Hu X, Liu Y, Zhang X, Peng G, Lu X. Long non-coding RNA ANRIL (CDKN2B-AS) is induced by the ATM-E2F1 signaling pathway. *Cell Signal* 2013; 25: 1086-1095 [PMID: 23416462 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.02.006]
- 63 Chen D, Zhang Z, Mao C, Zhou Y, Yu L, Yin Y, Wu S, Mou X, Zhu Y. ANRIL inhibits p15(INK4b) through the TGFβ1 signaling pathway in human esophageal squamous cell carcinoma. *Cell Immunol* 2014; 289: 91-96 [PMID: 24747824 DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.03.015]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)