

长链非编码RNA在结直肠癌中的表达与调控机制

姜鹤宇, 邹健, 于晓峰

姜鹤宇, 邹健, 于晓峰, 复旦大学附属华东医院消化内科
上海市 200040

姜鹤宇, 在读硕士, 主要从事结直肠癌的相关研究。

作者贡献分布: 本文综述由姜鹤宇完成; 邹健与于晓峰审核。

通讯作者: 于晓峰, 教授, 主任医师, 200040, 上海市延安西路
221号, 复旦大学附属华东医院消化内科。

yuxiaofeng252@yahoo.cn

电话: 021-62484981

收稿日期: 2015-06-02 修回日期: 2015-06-30

接受日期: 2015-07-06 在线出版日期: 2015-08-08

Expression and regulation of long non-coding RNAs in colorectal cancer

He-Yu Jiang, Jian Zou, Xiao-Feng Yu

He-Yu Jiang, Jian Zou, Xiao-Feng Yu, Department of
Gastroenterology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan
University, Shanghai 200040, China

Correspondence to: Xiao-Feng Yu, Professor, Chief
Physician, Department of Gastroenterology, Huadong
Hospital Affiliated to Fudan University, 221 Yan'an West
Road, Shanghai 200040, China. yuxiaofeng252@yahoo.cn
Received: 2015-06-02 Revised: 2015-06-30
Accepted: 2015-07-06 Published online: 2015-08-08

Abstract

Long non-coding RNA (lncRNA) has a messenger RNA-like structure, greater than 200 nucleotides in length, and extensively existing in both the cytoplasm and nucleus. However, almost all lncRNAs cannot be transcribed into proteins. Increasing studies showed that lncRNAs participate in many eukaryotic activities, such as regulating the expression of genes at epigenetic, transcriptional and post-transcriptional levels, and regulating human growth and development, and also, cell apoptosis. Their aberrant expression is involved in many human diseases and tumorigenesis. This

article reviews the latest results of lncRNAs in colorectal cancer with regards to their expression and regulation.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNA; Colorectal cancer; Tumor biomarker

Jiang HY, Zou J, Yu XF. Expression and regulation of long non-coding RNAs in colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(22): 3567-3575 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3567.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i22.3567>

摘要

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)的结构类似于mRNA, 长度大于200个核苷酸, 广泛存在于真核细胞的细胞核和细胞质中, 但却几乎不能编码蛋白质。lncRNA参与了许多真核细胞的生物活动, 可以在表观遗传学、转录及转录后水平调节基因表达, 在人类的生长发育以及细胞凋亡分化等诸多方面有重要作用, 其异常表达还与许多人类疾病和肿瘤的发生、发展密切相关, 本文就lncRNA在结直肠恶性肿瘤中的基因表达及调控机制等方面的最新进展作一综述。

© 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; 结直肠癌; 肿瘤标志物

核心提示: 长链非编码RNA广泛存在于真核细胞中, 其异常表达与许多人类疾病和肿瘤的发生、发展密切相关。本文就其在结直肠恶性肿瘤中的基因表达、调控机制及临床应用等方面

背景资料

结直肠恶性肿瘤已成为全球最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率、死亡率呈现逐年增加的趋势。大量研究提示长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA), 一类结构类似于mRNA, 长度大于200 nt, 几乎不能编码蛋白质的RNA, 与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发生发展密切相关。

同行评议者

顾国利, 副主任医师, 中国人民解放军空军总医院普通外科

■ 研发前沿

lncRNA作为目前RNA组学的研究热点, 通过对其生物特性、功能与作用机制等方面的研究, 证实其与许多人类疾病及恶性肿瘤相关。加之许多新兴技术的发展, 更加有助于对其代谢和生物功能的探索。

的最新进展作一综述。

姜鹤宇, 邹健, 于晓峰. 长链非编码RNA在结直肠癌中的表达与调控机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(22): 3567-3575
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3567.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i22.3567>

0 引言

如今, 结直肠癌(colorectal cancer, CRC)已成为全世界最常见的恶性肿瘤之一。美国癌症统计数据显示, CRC每年新发病例超过10万例, 发病率、死亡率在所有恶性肿瘤中均居第三位^[1]。在我国, CRC的发病率也呈现逐年增加的趋势。2010年的统计数据显示, 在全国所有新发恶性肿瘤中, CRC占9%, 排第6位, 死亡患者占有癌症死亡患者的11%, 排在第5位^[2]。

随着细胞分子生物研究的不断进展, 研究者们发现当初认为是转录“垃圾产物”的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)参与了多种重要的生物活动, 例如, 微小RNA(microRNA, miRNA)被证实在调控基因表达、病毒防御、肿瘤及人类疾病的发生和主动免疫等方面具有重要作用^[3]。越来越多学者意识到ncRNA重要性, 并将目光投至长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)上。大量研究数据提示lncRNA参与了许多真核细胞内生物活动, 其异常表达还与许多人类疾病和肿瘤的发生、发展密切相关。本文总结了lncRNA在CRC中的表达及调控方面的最新进展, 为进一步研究提供参考依据。

1 lncRNA

20世纪90年代人类基因组计划表明, 人类基因组中约含有20000个蛋白质编码基因, 仅占人类基因组的1.5%, 当时普遍认为98.5%的基因序列都是“垃圾序列”^[4]。随后的ENCODE计划却发现, 约75%的基因能被转录成RNA, 绝大部分为ncRNA^[5]。2002年Okazaki等^[6]对小鼠60770条的全长cDNA进行测序注释, 发现生物体内有大量lncRNA存在。此后, 许多课题组都致力于对lncRNA的研究, 逐步加深了我们对它的了解。

目前可以用于lncRNA研究的技术包括: Northern印记、qRT-PCR、微阵列技术、Tiling Array技术、转录组测序、荧光原位杂交技术、RNA干扰、RNA结合蛋白免疫沉淀

和基因富集分析技术的等等, 可以定量、定性分析lncRNA及其功能^[3,7]。另外, 近年来报道的许多新兴研究方法, 例如ChIRP(chromatin isolation by RNA purification)^[8]、catRAPID(fast predictions of RNA and protein interactions and domains)^[9]和c-KLAN(combined knockdown and localization analysis of noncoding RNAs)^[10]等技术, 以及一些lncRNA相关数据库^[3,11], 都有助于对ncRNA的探索。

lncRNAs是结构类似于mRNA, 长度超过200 nt, 且几乎不能编码蛋白质的非蛋白编码RNA。lncRNA主要由RNA聚合酶II转录, 3'端多聚腺苷酸化, 5'端甲基鸟苷帽化, 含有许多重复序列, 不存在有义的开放式阅读框架, 稳定性较差。lncRNA广泛存在于真核细胞的细胞核和细胞质中, 其表达具有明显的时间、组织特异性。lncRNA基因在染色体上定位较为保守, 而基因序列保守性差, 含局部区域高度保守, 如启动子和功能元件^[12-16]。为了解释lncRNA的作用机制, Wang等^[12]研究组建立了4种机制模型, 分别是信号分子、诱饵分子、引导分子和支架分子模型, 一种lncRNA可参与一种或多种分子机制, 同时还有许多蛋白质、基因组和转录组等共同发挥作用。

lncRNA参与了许多真核细胞内生物活动, 在表观遗传学、转录及转录后水平调节基因表达, 维持亚细胞区室的完整性, 参与染色体重塑、基因印记、X染色体失活、mRNA的降解和翻译调控等。lncRNA在人类生长发育和细胞凋亡分化等方面有重要作用, 其异常表达还与许多人类疾病和肿瘤的发生、发展密切相关^[12-20]。尽管近年来, 对lncRNA的研究逐步深入, 但lncRNA的大部分功能和调控机制仍尚不清楚, 究竟和人类疾病的关系如何, 是否具有较高的临床应用价值, 还有待进一步研究阐明。

2 CCAT1

CCAT1(colorectal cancer associated transcript 1)是由富含“热点(hot spot)”的人类染色体8q24.21区域转录的、长为2628 nt的lncRNA, 主要分布于细胞质中, 具有3个无翻译能力的开放阅读框, CCAT1基因由两个外显子(1-288, 289-2612)和约9 kb长的内含子组成, 转录位点临近*c-myc*癌基因^[21-23]。

正常人中, 仅肝脏和小肠有微量的CCAT1,

其他组织并未检测出CCAT1。在CRC患者中, 原发灶和转移病灶组织(如淋巴结、肝脏或腹膜)中, CCAT1的表达都明显增高, 特别是转移病灶内, CCAT1可达到上百倍甚至千倍的增高; 在原发灶周围的正常组织中, 也可测得不同程度的CCAT1水平上升, 但较原发灶和转移病灶的水平低; 部分患者的外周血液标本和粪便标本也可检测出CCAT1表达升高。另外, CCAT1表达水平与临床分期呈正相关, 即CCAT1水平越高, 临床分期处于越晚期。CCAT1高水平患者, 生存期明显低于CCAT1处于较低水平患者, 治疗后复发可能更大^[22-25]。

研究^[24,26]发现, 在CCAT1启动子区域内, 转录因子结合位点上含有一段E-box顺势调控元件, c-MYC蛋白可与其特异性结合。c-MYC蛋白是一种在许多肿瘤中过度表达的转录因子, 主要参与调节细胞周期、细胞增殖、分化及凋亡, 与肿瘤的发生发展有一定关系。在CRC起源细胞系中, 通过调控c-MYC蛋白的表达水平可以引起相应的CCAT1基因启动子活性及CCAT1的表达水平的变化, 即c-MYC的高表达, 可增加启动子活性和CCAT1表达水平; 另外, 上调CCAT1或c-MYC表达水平, 可加速肿瘤细胞生长和增殖, 增加其克隆存活及侵袭转移能力^[23], 提示了c-MYC和CCAT1与CRC的发生发展存在一定联系。

有趣的是, 许多研究^[23,25]还发现不同亚型的肠息肉或不同程度异型性增生的组织上皮内, CCAT1表达含量也显著增加, 并且各型间CCAT1增高水平无明显差异。而当肠息肉恶变成CRC后, 其CCAT1水平将轻度下降。

对于CCAT1仍存在许多疑问, 他在CRC的发生发展中起到何种作用? c-MYC对其调控机制究竟有何影响? 是否仅为一个过度表达中间产物? 能否作为CRC的全新的肿瘤标志物? 通过对CCAT1的干预, 是否可以达到理想的治疗效果? 这一系列的问题还有待进一步验证。根据现有的研究结果提示: 无论是CRC原发灶还是转移病灶, 甚至是患者血液和粪便, 都可检查出高表达的CCAT1, 它具有高度敏感性和特异性; 结合CCAT1水平, 还可以更加精确地划分临床分期, 为治疗方案提供有效参考指标; 除此之外, 利用CCAT1在结肠腺瘤及异型增生病变中高表达的这一特点, 可以在分子水平上量化CRC发生风险, 从而做到“早发现, 早治

疗”; 还可以作为术后及接受辅助治疗患者的病情评估指标, 帮助改善CRC患者的预后, 延长患者生存期。Alaiyan等^[23]认为, 单凭CCAT1升高来评估结肠腺瘤患者的CRC患病风险会在一定程度上提高假阳性率, 如果结合是否存在异常的DNA甲基化, 便可更加准确的共同预测CRC患病风险。

3 CCAT1-L

以往认为, 增强子可以通过染色质成环(chromatin looping)的方式, 形成启动子-增强子环, 在空间上拉近启动子并增强其活性, 从而上调相距较远的基因组^[27]。而Kim等^[28]提出增强子也可以转录成RNA-eRNA(enhancer-derived RNA)^[28]。与蛋白编码DNA转录过程类似, 转录因子结合至增强子的高度保守区, 募集RNAPII从而转录合成eRNA, 但不同的是, 该转录过程需要在启动子-增强子环形成后才能进行。多项研究^[27-32]发现, eRNA作为转录产物, 可能参与染色质成环活动、维持其稳定性和募集RNAPII至相应的启动子等多种生物活动。2013年, Lovén等^[33]提出了超级增强子(super enhancer)这一概念。超级增强子由多个相邻的较长的增强子(平均长度19.4 kb)组成, 同时结合大量转录因子/介质, 共同调控癌基因的表达。超级增强子具有肿瘤细胞特异性的特点, 在正常细胞中并不表达, 在肿瘤发生中起重要作用^[34]。

继CCAT1的发现后, Xiang等^[35]发现另一个与CRC极为相关的lncRNA-CCAT1-L(CCAT1, the long isoform)。他是CCAT1的异构体, 长度为5200 nt, 5端有帽子结构, 3端多聚腺苷酸化, 主要分布于细胞核内。CCAT1-L的转录位点在8q24染色体的c-myc基因上游约515 kb处, 与CCAT1基因广泛重叠。CCAT1-L和前述的CCAT1具有相似的表达特点, 即在正常人体组织中极低表达或不表达, 而在CRC各期和CRC起源的细胞系都特异性高表达, 但CCAT1-L较CCAT1表达水平更高。

该研究组通过一系列实验证实: (1)CCAT1-L基因为150 kb长的CRC特异性超级增强子, 受转录因子CTCF调控, 其转录产物CCAT1-L即为eRNA; (2)c-myc增强子(myc-335)、c-myc启动子及CCAT1基因在空间上十分接近, 前两者成环活动及环的稳定性维持受CCAT1-L调控,

■ 相关报道

CCAT1(colorectal cancer associated transcript 1)、CCAT1-L(CCAT1, the long isoform)、(HOX anti-sense intergenic RNA)及H19在CRC中高表达, 但各自的代谢和调控机制不尽相同: 多个研究组证实CCAT1表达水平受c-MYC蛋白的调控; Xiang等发现CCAT1-L基因为CRC特异性超级增强子, 而CCAT1-L可在转录水平上调癌基因c-myc表达; Padua等认为HOTAIR除了具有支架分子的功能, 其与PRC2的相互作用还可能引起上皮-间叶细胞转换。HOTAIR高表达可作为提示CRC预后不良的独立危险因素; 多项研究认为CRC与IGF2印记丢失伴H19 DMR双等位基因低甲

■ 创新盘点

本文对CRC相关的最新热点研究的lncRNA-CCAT1和CCAT1-L的基因表达、调控机制、临床应用及存在的问题进行了详述;并结合大量近期文献,总结了H19及HOTAIR在CRC发生发展中新的认识,有助于对CRC相关的lncRNA的深入了解。

敲除*CCAT1-L*或*CTCF*基因则可减弱c-MYC成环和转录能力^[32,35]。因此,我们可以认为:CCAT1-L不仅具有CRC特异性,还可以在转录水平上调癌基因*c-myc*表达,从而影响肿瘤的发生发展,但其具体调控机制和生物学特性还有待进一步研究。

4 HOTAIR

Rinn等^[36]报道发现了第一条具有反式调控作用的lncRNA-HOTAIR(HOX anti-sense intergenic RNA)。HOTAIR是长2158 nt的反义lncRNA,其转录位点在人类染色体12q13.13区域的*HOXC11*和*HOXC12*基因之间,基因序列保守性较低,含有6个外显子。该研究组发现,HOTAIR可以在表观遗传学水平上进行染色质修饰,反式调控*HOXD*基因,使其沉默。

目前,多项针对“HOTAIR在肿瘤发生发展中的分子机制”研究认为:HOTAIR具有特异性双向结合能力,作为支架分子发挥生物作用。HOTAIR通过募集PCR2(polycomb repressive complex 2),并且5'与之结合,促进H3组蛋白27位赖氨酸甲基化(H3K27me3);3'结合组蛋白去甲基化酶复合体(LSD1/CoREST/REST),介导H3组蛋白4位赖氨酸脱甲基化(H3K4me2),从而使特定基因沉默^[36-39]。近来,HOTAIR被证实与恶性肿瘤细胞增殖、凋亡、血管生成、侵袭转移等多种恶性表型相关^[40],甚至可以引起肿瘤对化疗药物的耐药性^[41]。例如:通过沉默肿瘤转移抑制基因*HOXD10*、*PGR*和原钙黏蛋白家族基因等,促进癌肿的侵袭转移^[42];而*WIF-1*基因的沉默则会激活Wnt/ β -catenin信号通路,促进食管鳞癌的发生^[43]。另外,HOTAIR还有miRNA海绵作用,如通过与miR-331-3p结合从而上调*HER2*基因表达,激活Akt信号通路,促进肿瘤细胞增殖和转移^[39]。HOTAIR与PRC2的相互作用还可能引起上皮-间叶细胞转换(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT),促进癌肿的浸润转移和细胞逃逸凋亡^[44,45]。

许多研究发现,多种恶性肿瘤中都出现了HOTAIR的表达上调,从最早在乳腺癌中发现HOTAIR高表达^[42],而后在肝癌^[46]、CRC^[38,47-49]也发现了此现象,近两三年中,许多大样本实验证实食管癌^[43]、胃癌^[50]等都有HOTAIR的表达上调。

为证实CRC和HOTAIR之间的关系,Kogo等^[38]通过研究发现,在CRC患者中,癌肿组织表达HOTAIR水平明显高于癌旁组织,且与肿瘤侵袭性和肝转移能力有显著的相关性;体外实验也得到了类似的结论;敲除HOTAIR基因后,CRC侵袭转移能力明显减弱。该研究组认为HOTAIR在CRC中高表达为提示预后不良的独立危险因子,可作为CRC的生物标志物评估患者预后情况;通过干预HOTAIR或HOTAIR-PRC2的相互作用可以抑制CRC的发生与发展。Svoboda等^[47]通过多种方法验证了上述观点,认为HOTAIR可以作为评价预后的独立危险因子-HOTAIR高表达,将加剧CRC浸润深度、转移风险、患者生存期等方面,并且,在多种恶性肿瘤中都有此特点。另外,该研究组发现,CRC患者血液中HOTAIR水平明显高于正常人,且与CRC分期呈正相关,认为可将HOTAIR作为一个早期非创伤性评估CRC预后的指标。

虽然目前对HOTAIR的有许多相关机制仍无法彻底的解释,但随着对HOTAIR的不断深入的探索,我们发现其广泛参与了多种肿瘤恶性表型的调控,这不仅使我们更好的了解肿瘤的发生发展机制,更为临床诊断及治疗提供了新的方向,尤其是靶向针对HOTAIR的治疗药物。

5 H19

H19基因位于人类染色体11p15.5区域,长2322 bp,包含5个外显子和4个内含子^[51,52]。H19基因还可以编码多种产物,包括91H(H19反义RNA)、HOTS(H19 opposite tumor suppressor)、miR-675等,但对于这些转录产物具体功能及作用机制尚未明确^[53,54]。另外,根据组织来源和发育阶段不同,H19转录物起到的功能及其机制也有所差别^[55-57]。

而其中的H19是第一个被发现的肿瘤相关lncRNA。H19全长2.3 kb,主要分布于细胞质内,缺乏明显的开放阅读框。正常情况下,H19仅在脊椎动物胚胎发育期中表达,出生后迅速下调,仅在心肌和骨骼肌中低表达^[51-53]。多项研究发现,H19具有促进癌细胞增殖、抑制细胞凋亡、增加细胞缺氧耐受能力和促进血管生成等作用^[53,54,58]。

H19基因与基因印记(gene imprinting)密切相关。基因组印记是一种不遵循孟德尔遗传定律的表遗传现象,具有亲本来源特异性、等

位基因差异性表达的特点, 产生原因为特定亲本的等位基因差异甲基化区(differentially methylated region, DMR), 发生高甲基化而导致该基因沉默, 即发生印记。此类基因约占人类基因组的1%^[59]。H19基因具有母源表达、父源印记的特点。H19基因上游90 kb处为胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factor2, IGF2)基因, 在胚胎发育期, 两者表达呈现亲本依赖性单等位基因表达, 交互印记, 共用同一调控体系^[53,54,60]。尽管, 恶性肿瘤与基因印记的关系为目前的研究热点, 但是多数并未得出明确统一的结果, 而对于CRC来说, 许多课题组认为, 与IGF2印记丢失伴H19 DMR双等位基因低甲基化相关^[56,57,61], 然而Nakagawa等^[62]却得到相反的结果, 因而需要深入研究取得可靠结果。

目前来说, 得到许多学者广泛认同的是: H19在多种肿瘤中高表达, 可起到致癌作用或抑癌作用, 如胃癌^[58]、膀胱癌^[63]、乳腺癌^[64]、肝癌^[65]等。值得注意的是, 无论是CRC原发灶或周围正常组织中, 以及CRC起源的细胞系, 也都存在H19表达上调。Cai等^[66]发现H19是miR-675的前体RNA, 在早期CRC中也具有和H19一样的表达特点。miR-675由H19基因的第一个外显子转录, 可以下调肿瘤抑制基因RBI, 促进CRC生长和转移; 抑制miR-675的表达将会降低肿瘤生长速度和克隆性。此结论也已得到其他研究组的证实^[53,67,68], 提示H19 RNA可能通过miRNA发挥基因调控作用。而miR-675调控的下游基因及调控机制, 还有, 其与H19是否存在相互作用关系及机制有待进一步探究。

6 结论

我国目前尚无规范的CRC筛查指南, 考虑到CRC的确诊有赖于组织病理学检查, 而粪便隐血试验以及CEA、CA19-9等肿瘤指标的特异性、灵敏度差强人意, 因此, 无创性的筛查指标无疑是早期诊断的必要条件。近些年来, lncRNA的研究正在不断的扩大及深入, 尤其是其在恶性肿瘤中的作用得到越来越多的重视。大量研究数据显示, lncRNA与CRC的发生发展极其相关。本文通过对CCAT1、CCAT1-L、H19及HOTAIR的讨论, 深入的阐述了lncRNA在CRC的发生发展中的作用和临床意义, 及目前研究的主要问题。然而, 目前针

对lncRNA的研究仍处于初期阶段, 其作用机制及功能的认识仍只是冰山一角。进一步的探索过程依赖于更加先进技术的支持, 不断完善lncRNA数据库也有助于学者对其深入研究, 拓展对于恶性肿瘤的认识。

7 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29 [PMID: 22237781 DOI: 10.3322/caac.20138]
- 2 Chen W, Zheng R, Zhang S, Zhao P, Zeng H, Zou X. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010. *Ann Transl Med* 2014; 2: 61 [PMID: 25333036 DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.04.05]
- 3 尹凌帝, 孙倩, 孙明, 德伟. 人类癌症中长链非编码RNA与miRNA相互作用的研究进展. *临床肿瘤学杂志* 2014; 19: 662-666
- 4 The Human Genome Project, Delisi C. The ambitious proposal to map and decipher the complete sequence of human DNA. *American Scientist* 1988; 76: 488-493
- 5 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, Giresi 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, Henrichsen 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, Seringhaus M, Church D, Rosenbloom K, Kent WJ, Stone EA, Batzoglou

■应用要点

通过对CCAT1、CCAT1-L、H19及HOTAIR的讨论, 深入的阐述了lncRNA在CRC发生发展中的作用和临床意义, 研究者可结合相关新兴技术支持及lncRNA数据库, 深入研究, 拓展对于恶性肿瘤的认识。

■名词解释

超级增强子: 是由多个相邻的较长的增强子(平均长度19.4 kb)组成, 同时结合大量转录因子/介质, 共同调控癌基因的表达; 增强子RNA: 转录因子结合至增强子的高度保守区, 募集RNAPII从而转录合成的RNA, 该转录过程需要在启动子-增强子环形成后才能进行。

- 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, Hales 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, Thakapallayil 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, Eyrae S, Hallgrimsdóttir 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 DOI: 10.1038/nature05874]
- 6 Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, Adachi J, Bono H, Kondo S, Nikaido I, Osato N, Saito R, Suzuki H, Yamanaka I, Kiyosawa H, Yagi K, Tomaru Y, Hasegawa Y, Nogami A, Schönbach C, Gojobori T, Baldarelli R, Hill DP, Bult C, Hume DA, Quackenbush J, Schriml LM, Kanapin A, Matsuda H, Batalov S, Beisel KW, Blake JA, Bradt D, Brusic V, Chothia C, Corbani LE, Cousins S, Dalla E, Dragani TA, Fletcher CF, Forrest A, Frazer KS, Gaasterland T, Gariboldi M, Gissi C, Godzik A, Gough J, Grimmond S, Gustincich S, Hirokawa N, Jackson IJ, Jarvis ED, Kanai A, Kawaji H, Kawasawa Y, Kedzierski RM, King BL, Konagaya A, Kurochkin IV, Lee Y, Lenhard B, Lyons PA, Maglott DR, Maltais L, Marchionni L, McKenzie L, Miki H, Nagashima T, Numata K, Okido T, Pavan WJ, Pertea G, Pesole G, Petrovsky N, Pillai R, Pontius JU, Qi D, Ramachandran S, Ravasi T, Reed JC, Reed DJ, Reid J, Ring BZ, Ringwald M, Sandelin A, Schneider C, Semple CA, Setou M, Shimada K, Sultana R, Takenaka Y, Taylor MS, Teasdale RD, Tomita M, Verardo R, Wagner L, Wahlestedt C, Wang Y, Watanabe Y, Wells C, Wilming LG, Wynshaw-Boris A, Yanagisawa M, Yang I, Yang L, Yuan Z, Zavolan M, Zhu Y, Zimmer A, Carninci P, Hayatsu N, Hirozane-Kishikawa T, Konno H, Nakamura M, Sakazume N, Sato K, Shiraki T, Waki K, Kawai J, Aizawa K, Arakawa T, Fukuda S, Hara A, Hashizume W, Imotani K, Ishii Y, Itoh M, Kagawa I, Miyazaki A, Sakai K, Sasaki D, Shibata K, Shinagawa A, Yasunishi A, Yoshino M, Waterston R, Lander ES, Rogers J, Birney E, Hayashizaki Y. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs. *Nature* 2002; 420: 563-573 [PMID: 12466851 DOI: 10.1038/nature01266]
- 7 Yan B, Wang ZH, Guo JT. The research strategies for probing the function of long noncoding RNAs. *Genomics* 2012; 99: 76-80 [PMID: 22210346 DOI: 10.1016/j.ygeno.2011.12.002]
- 8 Chu C, Qu K, Zhong FL, Artandi SE, Chang HY. Genomic maps of long noncoding RNA occupancy reveal principles of RNA-chromatin interactions. *Mol Cell* 2011; 44: 667-678 [PMID: 21963238 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.027]
- 9 Bellucci M, Agostini F, Masin M, Tartaglia GG. Predicting protein associations with long noncoding RNAs. *Nat Methods* 2011; 8: 444-445 [PMID: 21623348 DOI: 10.1038/nmeth.1611]
- 10 Chakraborty D, Kappei D, Theis M, Nitzsche A, Ding L, Paszkowski-Rogacz M, Surendranath V, Berger N, Schulz H, Saar K, Hubner N, Buchholz F. Combined RNAi and localization for functionally dissecting long noncoding RNAs. *Nat Methods* 2012; 9: 360-362 [PMID: 22327834 DOI: 10.1038/nmeth.1894]
- 11 夏天, 肖丙秀, 郭俊明. 长链非编码RNA的作用机制及其研究方法. *遗传* 2013; 35: 269-280
- 12 Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011; 43: 904-914 [PMID: 21925379 DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.018]
- 13 Kapranov P, Cheng J, Dike S, Nix DA, Duttagupta R, Willingham AT, Stadler PF, Hertel J, Hackermüller J, Hofacker IL, Bell I, Cheung E, Drenkow J, Dumais E, Patel S, Helt G, Ganesh M, Ghosh S, Piccolboni A, Sementchenko V, Tammanna H, Gingeras TR. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science* 2007; 316: 1484-1488 [PMID: 17510325 DOI: 10.1126/science.1138341]
- 14 Spizzo R, Almeida MI, Colombatti A, Calin GA. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? *Oncogene* 2012; 31: 4577-4587 [PMID: 22266873 DOI: 10.1038/onc.2011.621]
- 15 Chen LL, Carmichael GG. Decoding the function of nuclear long non-coding RNAs. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22: 357-364 [PMID: 20356723 DOI: 10.1016/j.jceb.2010.03.003]
- 16 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]
- 17 Cao X, Yeo G, Muotri AR, Kuwabara T, Gage FH. Noncoding RNAs in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 77-103 [PMID: 16776580 DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112839]
- 18 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]
- 19 杨峰, 易凡, 曹慧青, 梁子才, 杜权. 长链非编码RNA研究进展. *遗传* 2014; 36: 456-468
- 20 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]
- 21 Zanke BW, Greenwood CM, Rangrej J, Kustra R, Tenesa A, Farrington SM, Prendergast J, Olschwang S, Chiang T, Crowdy E, Ferretti V, Laflamme P, Sundararajan S, Roumy S, Olivier JF, Robidoux F, Sladek R, Montpetit A, Campbell P, Bezieau S, O'Shea AM, Zogopoulos G, Cotterchio M, Newcomb P, McLaughlin J, Younghusband B, Green R, Green J, Porteous ME, Campbell H, Blanche H, Sahbatou M, Tubacher E, Bonaiti-Pellié C, Buecher B, Riboli E, Kury S, Chanock SJ, Potter J, Thomas G, Gallinger S, Hudson TJ, Dunlop MG. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on chromosome 8q24. *Nat Genet* 2007; 39: 989-994 [PMID: 17618283 DOI: 10.1038/ng2089]
 - 22 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]
 - 23 Alaiyan B, Ilyayev N, Stojadinovic A, Izadjoo M, Roistacher M, Pavlov V, Tzivin V, Halle D, Pan H, Trink B, Gure AO, Nissan A. Differential expression of colon cancer associated transcript1 (CCAT1) along the colonic adenoma-carcinoma sequence. *BMC Cancer* 2013; 13: 196 [PMID: 23594791 DOI: 10.1186/1471-2407-13-196]
 - 24 He X, Tan X, Wang X, Jin H, Liu L, Ma L, Yu H, Fan Z. C-Myc-activated long noncoding RNA CCAT1 promotes colon cancer cell proliferation and invasion. *Tumour Biol* 2014; 35: 12181-12188 [PMID: 25185650 DOI: 10.1007/s13277-014-2526-4]
 - 25 Kam Y, Rubinstein A, Naik S, Djavsarov I, Halle D, Ariel I, Gure AO, Stojadinovic A, Pan H, Tsivin V, Nissan A, Yavin E. Detection of a long non-coding RNA (CCAT1) in living cells and human adenocarcinoma of colon tissues using FIT-PNA molecular beacons. *Cancer Lett* 2014; 352: 90-96 [PMID: 23416875 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.02.014]
 - 26 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]
 - 27 Bulger M, Groudine M. Functional and mechanistic diversity of distal transcription enhancers. *Cell* 2011; 144: 327-339 [PMID: 21295696 DOI: 10.1016/j.cell.2011.01.024]
 - 28 Kim TK, Hemberg M, Gray JM, Costa AM, Bear DM, Wu J, Harmin DA, Laptevich M, Barbara-Haley K, Kuersten S, Markenscoff-Papadimitriou E, Kuhl D, Bito H, Worley PF, Kreiman G, Greenberg ME. Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers. *Nature* 2010; 465: 182-187 [PMID: 20393465 DOI: 10.1038/nature09033]
 - 29 Lam MT, Li W, Rosenfeld MG, Glass CK. Enhancer RNAs and regulated transcriptional programs. *Trends Biochem Sci* 2014; 39: 170-182 [PMID: 24674738 DOI: 10.1016/j.tibs.2014.02.007]
 - 30 Sanyal A, Lajoie BR, Jain G, Dekker J. The long-range interaction landscape of gene promoters. *Nature* 2012; 489: 109-113 [PMID: 22955621 DOI: 10.1038/nature11279]
 - 31 Mousavi K, Zare H, Dell'orso S, Grontved L, Gutierrez-Cruz G, Derfoul A, Hager GL, Sartorelli V. eRNAs promote transcription by establishing chromatin accessibility at defined genomic loci. *Mol Cell* 2013; 51: 606-617 [PMID: 23993744 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.07.022]
 - 32 Younger ST, Rinn JL. 'Lnc'-ing enhancers to MYC regulation. *Cell Res* 2014; 24: 643-644 [PMID: 24777251 DOI: 10.1038/cr.2014.54]
 - 33 Lovén J, Hoke HA, Lin CY, Lau A, Orlando DA, Vakoc CR, Bradner JE, Lee TI, Young RA. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. *Cell* 2013; 153: 320-334 [PMID: 23582323 DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.036]
 - 34 Whyte WA, Orlando DA, Hnisz D, Abraham BJ, Lin CY, Kagey MH, Rahl PB, Lee TI, Young RA. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. *Cell* 2013; 153: 307-319 [PMID: 23582322 DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.035]
 - 35 Xiang JF, Yin QF, Chen T, Zhang Y, Zhang XO, Wu Z, Zhang S, Wang HB, Ge J, Lu X, Yang L, Chen LL. Human colorectal cancer-specific CCAT1-L lncRNA regulates long-range chromatin interactions at the MYC locus. *Cell Res* 2014; 24: 513-531 [PMID: 24662484 DOI: 10.1038/cr.2014.35]
 - 36 Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Bruggmann 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]
 - 37 Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammamaparast 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]
 - 38 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]
 - 39 Liu XH, Sun M, Nie FQ, Ge YB, Zhang EB, Yin DD, Kong R, Xia R, Lu KH, Li JH, De W, Wang KM, Wang ZX. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 92 [PMID: 24775712 DOI: 10.1186/1476-4598-13-92]
 - 40 李雨薇, 王裕民, 张雪莹, 薛丹, 卞彪, 潘序雅, 李小玲, 周鸣, 熊伟, 曾朝阳, 李桂源. 长链非编码RNA HOTAIR在恶性肿瘤中的研究进展. *生物化学与生物物理进展* 2015; 42: 228-235
 - 41 Bhan A, Hussain I, Ansari KI, Bobzean SA, Perrotti LI, Mandal SS. Bisphenol-A and diethylstilbestrol exposure induces the expression of breast cancer associated long noncoding RNA HOTAIR in vitro and in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 141: 160-170 [PMID: 24533973 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.02.002]

■同行评价

本文对lncRNA在CRC中表达和调控方面进行综述, 资料较丰富, 内容较翔实. 文笔较流畅, 可读性强, 有助于增加读者对LncRNA在CRC生物学行为中的作用了解.

- 42 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]
- 43 Ge XS, Ma HJ, Zheng XH, Ruan HL, Liao XY, Xue WQ, Chen YB, Zhang Y, Jia WH. HOTAIR, a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma, inhibits WIF-1 expression and activates Wnt pathway. *Cancer Sci* 2013; 104: 1675-1682 [PMID: 24118380 DOI: 10.1111/cas.12296]
- 44 Pádua Alves C, Fonseca AS, Muys BR, de Barros E Lima Bueno R, Bürger MC, de Souza JE, Valente V, Zago MA, Silva WA. Brief report: The lincRNA Hota1r is required for epithelial-to-mesenchymal transition and stemness maintenance of cancer cell lines. *Stem Cells* 2013; 31: 2827-2832 [PMID: 24022994 DOI: 10.1002/stem.1547]
- 45 Wu ZH, Wang XL, Tang HM, Jiang T, Chen J, Lu S, Qiu GQ, Peng ZH, Yan DW. Long non-coding RNA HOTAIR is a powerful predictor of metastasis and poor prognosis and is associated with epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *Oncol Rep* 2014; 32: 395-402 [PMID: 24840737 DOI: 10.3892/or.2014.3186]
- 46 Yang Z, Zhou L, Wu LM, Lai MC, Xie HY, Zhang F, Zheng SS. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1243-1250 [PMID: 21327457 DOI: 10.1245/s10434-011-1581-y]
- 47 Svoboda M, Slysokova J, Schneiderova M, Makovicky P, Bielík L, Levy M, Lipska L, Hemmelova B, Kala Z, Protivankova M, Vycital O, Liska V, Schwarzova L, Vodickova L, Vodicka P. HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1510-1515 [PMID: 24583926 DOI: 10.1093/carcin/bgu055]
- 48 Xue Y, Ma G, Gu D, Zhu L, Hua Q, Du M, Chu H, Tong N, Chen J, Zhang Z, Wang M. Genome-wide analysis of long noncoding RNA signature in human colorectal cancer. *Gene* 2015; 556: 227-234 [PMID: 25456707 DOI: 10.1016/j.gene.2014.11.060]
- 49 黄凯, 孙陟, 徐迅, 张长乐. 消化道恶性肿瘤患者肿瘤组织长链非编码RNA-HOTAIR高表达与预后关系的Meta分析. *山东医药* 2015; 55: 46-49
- 50 Okugawa Y, Toiyama Y, Hur K, Toden S, Saigusa S, Tanaka K, Inoue Y, Mohri Y, Kusunoki M, Boland CR, Goel A. Metastasis-associated long non-coding RNA drives gastric cancer development and promotes peritoneal metastasis. *Carcinogenesis* 2014; 35: 2731-2739 [PMID: 25280565 DOI: 10.1093/carcin/bgu200]
- 51 Zhang Y, Tycko B. Monoallelic expression of the human H19 gene. *Nat Genet* 1992; 1: 40-44 [PMID: 1363808 DOI: 10.1038/ng0492-40]
- 52 Brannan CI, Dees EC, Ingram RS, Tilghman SM. The product of the H19 gene may function as an RNA. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 28-36 [PMID: 1688465]
- 53 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]
- 54 Matouk I, Raveh E, Ohana P, Lail RA, Gershtain E, Gilon M, De Groot N, Czerniak A, Hochberg A. The increasing complexity of the oncofetal h19 gene locus: functional dissection and therapeutic intervention. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 4298-4316 [PMID: 23429271 DOI: 10.3390/ijms14024298]
- 55 Hibi K, Nakamura H, Hirai A, Fujikake Y, Kasai Y, Akiyama S, Ito K, Takagi H. Loss of H19 imprinting in esophageal cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 480-482 [PMID: 8564957]
- 56 Cui H, Onyango P, Brandenburg S, Wu Y, Hsieh CL, Feinberg AP. Loss of imprinting in colorectal cancer linked to hypomethylation of H19 and IGF2. *Cancer Res* 2002; 62: 6442-6446 [PMID: 12438232]
- 57 Ariel I, Ayesh S, Perlman EJ, Pizov G, Tanos V, Schneider T, Erdmann VA, Podeh D, Komitowski D, Quasem AS, de Groot N, Hochberg A. The product of the imprinted H19 gene is an oncofetal RNA. *Mol Pathol* 1997; 50: 34-44 [PMID: 9208812]
- 58 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]
- 59 薛开先. 表遗传学几个重要问题的述评. *遗传* 2014; 36: 286-294
- 60 樊红, 徐卫芳. 肿瘤中胰岛素样生长因子 II 基因印记及其丢失的机制. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2324-2328
- 61 Tian F, Tang Z, Song G, Pan Y, He B, Bao Q, Wang S. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypomethylation of the H19 differentially methylated region in the tumor tissue of colorectal cancer patients. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1536-1540 [PMID: 22427002 DOI: 10.3892/mmr.2012.833]
- 62 Nakagawa H, Chadwick RB, Peltomaki P, Plass C, Nakamura Y, de La Chapelle A. Loss of imprinting of the insulin-like growth factor II gene occurs by biallelic methylation in a core region of H19-associated CTCF-binding sites in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 591-596 [PMID: 11120891 DOI: 10.1073/pnas.011528698]
- 63 Ariel I, Sughayer M, Fellig Y, Pizov G, Ayesh S, Podeh D, Libdeh BA, Levy C, Birman T, Tykocinski ML, de Groot N, Hochberg A. The imprinted H19 gene is a marker of early recurrence in human bladder carcinoma. *Mol Pathol* 2000; 53: 320-323 [PMID: 11193051]
- 64 Yballe CM, Vu TH, Hoffman AR. Imprinting and expression of insulin-like growth factor-II and H19 in normal breast tissue and breast tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1607-1612 [PMID: 8636375 DOI: 10.1210/jcem.81.4.8636375]
- 65 Matouk IJ, Abbasi I, Hochberg A, Galun E, Dweik H, Akkawi M. Highly upregulated in liver cancer noncoding RNA is overexpressed in hepatic colorectal metastasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 688-692 [PMID: 19445043]
- 66 Cai X, Cullen BR. The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor. *RNA* 2007; 13: 313-316 [PMID: 17237358 DOI: 10.1261/rna.351707]
- 67 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]

68 Keniry A, Oxley D, Monnier P, Kyba M, Dandolo

L, Smits G, Reik W. The H19 lincRNA is a developmental reservoir of miR-675 that suppresses growth and Igf1r. *Nat Cell Biol* 2012; 14: 659-665 [PMID: 22684254 DOI: 10.1038/ncb2521]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



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》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的506位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。