

长链非编码RNA与肝病关系的研究进展

刘丽璇, 吴灵飞

刘丽璇, 吴灵飞, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科
广东省汕头市 515041
吴灵飞, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统肿瘤的临床及基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30972925

作者贡献分布: 本文综述由刘丽璇完成; 吴灵飞审核。

通讯作者: 吴灵飞, 教授, 主任医师, 515041, 广东省汕头市东厦北路69号, 汕头大学医学院第二附属医院消化内科。

lingfeiwu@21cn.com

电话: 0754-88915606

收稿日期: 2014-12-21 修回日期: 2015-01-19

接受日期: 2015-01-22 在线出版日期: 2015-03-18

Research progress in long non-coding RNAs and liver diseases

Li-Xuan Liu, Ling-Fei Wu

Li-Xuan Liu, Ling-Fei Wu, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30972925

Correspondence to: Ling-Fei Wu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, 69 Dongxia North Road, Shantou 515041, Guangdong Province, China. lingfeiwu@21cn.com

Received: 2014-12-21 Revised: 2015-01-19

Accepted: 2015-01-22 Published online: 2015-03-18

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are RNA transcripts longer than 200 nt without protein coding capacity. lncRNAs regulate gene expression at epigenetic transcriptional and post-transcriptional levels, and they are deeply involved in biological and pathological changes. Recently, more and more evidence has shown that the altered expression of lncRNAs in hepatocellular carcinoma and viral hepatitis is

important for the development, progression and prognosis of hepatic diseases. This review focuses on the role of lncRNAs in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma and other liver diseases.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long non-coding RNAs; Hepatocellular carcinoma; Liver disease

Liu LX, Wu LF. Research progress in long non-coding RNAs and liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(8): 1211-1217 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1211.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i8.1211>

摘要

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是指一类转录长度超过200个核苷酸的非蛋白质编码RNA, 以RNA形式在表观遗传学, 转录及转录后等多种水平调控基因表达, 在疾病的病理生理过程中起着重要的调节作用, 具有极复杂的生物学功能。越来越多的研究显示原发性肝癌, 肝炎等肝脏疾病中有多种lncRNA表达水平发生了变化。本文主要就几个常见的与肝病相关的lncRNA的特征及其在肝病中的功能进行阐述。

© 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; 肝癌; 肝病

核心提示: 肝脏疾病中有多种长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)表达水平发生了变化并在肝癌发生发展及预后中起着重要的调

■背景资料

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)参与了多种疾病尤其是肿瘤发生发展的调控过程, 是近期研究热点之一。随着高通量筛选方法的完善, 越来越多的长链ncRNA(long noncoding RNA, lncRNA)分子被发现, 并有望成为新型肿瘤诊断标志物和肿瘤治疗的靶点。lncRNA在肿瘤诊断和治疗方面具有良好的临床应用前景。

■同行评议者

庄林, 主任医师, 昆明市第三人民医院肝病科

■ 研发前沿

lncRNA主要影响肿瘤的转移、浸润、细胞凋亡、信号通路, 具有促进肿瘤发生发展的促癌因子、也有抑制肿瘤发生发展的抑制因子, 还有的lncRNA可促进肿瘤的远处转移。

控作用. 本文主要就几个常见的与肝病相关的lncRNA的特征及其在肝病中的功能进行阐述。

刘丽璇, 吴灵飞. 长链非编码RNA与肝病关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(8): 1211-1217 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1211.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i8.1211>

0 引言

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)参与了多种疾病尤其是肿瘤发生发展的调控过程, 是近期研究热点之一. 随着高通量筛选方法的完善, 越来越多的长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)分子被发现, 并有望成为新型肿瘤诊断标志物和肿瘤治疗的靶点. lncRNA在肿瘤诊断和治疗方面具有良好的临床应用前景. 越来越多的证据显示, 肝病中多种lncRNA表达水平发生了变化并具有重要作用. 本文主要就几个常见的与肝病相关的lncRNA的特征及其在肝病中的功能进行阐述。

1 ncRNA定义

人类基因组中能编码蛋白质的序列不到2%, 能被转录成RNA但是不编码蛋白质的序列超过90%, 这些不能编码蛋白质的RNA分子统称为ncRNA. ncRNA分为管家ncRNA(housekeeping non-coding RNA)和调控ncRNA(regulatory non-coding RNA), 而后者又可按其分子大小分为短链ncRNA、中链ncRNA和lncRNA三大类^[1,2].

2 lncRNA功能

lncRNA是指一类转录长度超过200个核苷酸的非蛋白质编码RNA^[3]. lncRNA通常由RNA聚合酶II转录生成, 再经过共转录修饰, 包括多聚腺苷酸化和预RNA剪接^[4]. 但其具有时空表达特异性, 由于缺少有效开放阅读框而不编码蛋白, 直接以RNA的形式发挥作用. 在多个层面上(表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等)调控基因的表达水平. 他们在生命活动中具有调节转录, 转录后加工, 蛋白质翻译等多种作用, 同时可在多个水平调控基因的表达, 在胚胎发育, 细胞分化, 疾病及肿瘤的发生过程中都起着重要作用^[1,5,6]. 在过去的几十年中, 这些长链非编码被认为是转录的“噪音”或克隆的神经^[7]. 大量的研究发现了lncRNAs,

但lncRNAs的细胞功能仍有待于进一步的研究^[8]. 事实上, 最近的研究已经确定了大量的lncRNAs对许多生物进程有着重要的调控作用, lncRNA可以作为亚细胞结构的组织框架并可调节蛋白质的活性. 此外, 一些lncRNAs可以通过招募RNA聚合酶II或者诱导染色质重塑来调节反式或顺式基因表达, 指导染色质重构蛋白复合物的形成, 基因组印记, 核分区, 核交换, RNA剪接和翻译调控^[8,9].

3 lncRNA与肝病的关系

lncRNA的异常表达可能在肿瘤发生中起着重要的作用, lncRNA差异表达于正常组织与不典型增生的组织及肿瘤中, 而且特异性lncRNA可作为肿瘤的预测因子. 越来越多的证据显示原发性肝癌中lncRNA表达水平发生了变化并在肝癌的发生发展甚至于诊断治疗, 预后等方面具有重要作用. 研究lncRNA的文献数量不断攀升^[10-12]. 在本文中, 我们研究的目的是总结lncRNA在肝癌中潜在的功能和分子机制.

3.1 *H19* *H19*是第一个被发现的ncRNA基因, 定位于染色体11p15.5, 全长约2.3 kb, 是唯一从母代等位基因表达的lncRNA. *H19*在细胞生长和发展中起到重要作用^[13-16].

*H19*在肿瘤发生时呈高表达水平, 并在很多类型的组织中被证明具有致癌性^[17-19]. *H19*基因编码的lncRNA高表达于人的胚胎阶段, 在出生后的大多数器官中表达下降, 在肝癌发生时*H19*的转录被激活^[20]. 也就是说, *H19*在正常肝细胞中呈低表达, 肝癌发生时其表达明显升高^[13]. Zhang等^[21]研究证实*H19*可以抑制肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)进展, 在肝癌组织的不同区域, *H19*的表达水平各不相同. 通过对肝癌细胞株SMMC7721和HCCLM3的lncRNA沉默和过表达来了解其对基因表达的影响, 探讨肝癌转移对体外和体内的影响, 结果表明*H19*表达在肝癌组织(T)中的表达较癌旁组织(L)低. 此外, 肿瘤组织中*H19*表达水平与癌旁组织中*H19*的表达水平的比值与肿瘤的预后有关. *H19*抑制肝癌的进展和转移, 是上皮间质细胞转化的标志物. *H19*与蛋白复合物hnRNP U/PCAF/RNApol II相关, 通过增加组蛋白乙酰化激活miR-200家族. *H19*可以改变miR-200通路, 从而促进间质上皮过渡和抑制肿瘤转移. *H19*同时具有癌基因

和抑癌基因的功能. 在绝大多数原发性肝癌中, *H19*的表达水平较甲胎蛋白水平高, 可起到癌基因的作用^[22], 其与甲胎蛋白联合检测有助于早期肝癌的诊断.

总之, *H19*在肝癌细胞中呈现高表达, 并能抑制肿瘤的转移, 联合检测甲胎蛋白能提高早期肝癌的确诊率.

3.2 肝癌高表达转录本 肝癌高表达转录本(highly up-regulated in liver cancer, HULC), 被认为是第一个在HCC特异性高度上调的lncRNA, 由染色体6p24.3转录得到, 全长500 nt^[23].

HULC的表达水平与临床肝癌组织中乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)呈正相关. HBx可以在人类的正常肝LO2细胞和肝肿瘤HepG2细胞中上调HULC的表达. 荧光素酶报告基因检测和染色质免疫沉淀(chromatin immunoprecipitation, ChIP)分析表明, HBx蛋白通过cAMP反应元件结合蛋白激活HULC. 更重要的是, HBx通过抑制p18上调HULC, 并促进肝肿瘤细胞的增生^[24]. Liu等^[25]研究表明了位于HULC启动子区域的rs7763881变异基因型有助于降低HBV持续携带者发生HCC的易感性. 这也提示HULC中的单个核苷多样性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)可能导致HBV慢性感染和提高患HCC的风险. 并且, 在HBV相关HCC的患者中, lncRNA在HBV-HCC组织中的表达相对于正常肝细胞有明显的改变, 其中lncRNA主要通过调节肿瘤相关信号通路和MAPK信号转导通路在HBV-HCC的病理形成中发挥关键作用^[26]. Xie等^[27]证实lncRNA HULC在肝细胞癌中表达明显升高, HULC与肝癌的病理分级或与HBV阳性表现有明显的相关性. 此外, 肝癌患者血浆中HULC的含量与健康对照组相比明显升高. 患者血浆中HULC含量越高则肿瘤的分级越高. 这些研究结果表明, 血浆中HULC的表达可作为一种新的标志物来诊断肝癌和判断肝癌的预后. Matouk等^[28]发现, 原发性结肠癌与正常结肠细胞中均无HULC的表达, 但是通过对8例结肠癌发生肝转移的患者检测HULC的表达, 发现了6例肝转移患者HULC呈高表达, 而结肠癌患者若发生淋巴结转移者检测不到HULC的表达. 这一结果说明, HULC有可能在结肠癌细胞转移到肝脏的过程中起作用. 因此, HULC在未来有可能成为判断结肠癌发生肝转移的新

标志物. 除此之外, *H19*在消化系肿瘤发生肝转移时, 其表达也明显升高^[29].

总之, HULC在肝癌细胞中呈高表达, 并能促进肝肿瘤细胞的增生, 这为肝癌诊断和判断肿瘤发生肝转移提供新的思路.

3.3 转移相关的肺腺癌的转录因子1 转移相关的肺腺癌的转录因子1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1), 定位于染色体11q13上, 全长约7 kb^[30]. MALAT1已被证明主要通过调节转录或转录后起作用的^[31,32]. MALAT1能锚定于染色质易位断裂点促进肿瘤侵袭和肿瘤细胞转移^[33]. 肝癌早期, lncRNA MALAT1表达水平即上升为正常细胞的6倍^[34]. Lai等^[35]证实MALAT1与许多实体肿瘤和癌症转移和复发相关. 用实时定量PCR检测9种肝癌细胞株及112例肝癌组织中MALAT1的表达, 发现MALAT1在肝癌细胞株及肝癌组织样品中表达上调, 随着MALAT1的高表达肝移植术后肿瘤复发的风险显著增加. 经过多变量分析, MALAT1可能是预测肝癌复发的独立预测因子. 此外, 在HepG2细胞中沉默MALAT1能抑制细胞活力运动和侵袭, 并促进细胞的凋亡.

总之, MALAT1在肝癌细胞中较正常细胞呈高表达, 能促进细胞生存能力, 迁移能力, 侵袭力, lncRNA MALAT1在肿瘤进展中发挥重要的作用, 可用于预测肝移植术后肿瘤复发的生物标志物, 还可成为新的治疗靶点.

3.4 母系表达基因3 母系表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)是Miyoshi等在2000年首次发现的小鼠母系表达基因, 定位于染色体14q32.3, 长度约为1.6 kb. 他是基因捕获基因座2(gene trap locus 2, Gtl2)的人类同系物. 他是第一个被发现有肿瘤抑制功能的lncRNA, 在多种正常组织中均有表达^[36]. 已发现MEG3有12个亚型^[37].

MEG3在肿瘤细胞发生发展中扮演着重要的角色^[38,39]. 有研究发现MEG3的重新表达可以促进细胞凋亡, 进而抑制肿瘤细胞的增殖. Braconi等^[40]通过微阵列分析42300个lncRNA发现, 约3%的lncRNA在恶性肝细胞癌中表达明显降低, 其中MEG3表达相对于非恶性肝细胞的表达明显下调约210倍. 实时荧光定量PCR显示, MEG3在不同的肝癌细胞株中表达较正常的肝细胞明显降低. RNA原位杂

■ 相关报道

lncRNA是近期研究的热点, 本文就长链非编码在肝脏疾病的研究进展进行了综述, 引用的文章大部分是近期的文章, 就lncRNA的功能与潜在机制进行了说明与讨论.

■ 创新盘点

本文总结了近几年有关lncRNA与肝病的关系的文章, 主要讨论了lncRNA的异常表达可能在肿瘤发生中起着重要的作用。

交显示, 在正常细胞中高表达的MEG3在肝癌组织细胞中几乎不表达或表达较弱。MEG3过表达能明显抑制肝癌细胞的生长, 并诱导其凋亡。MiR-29可以通过调节甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)1和3b来调节MEG3表达, miR-29过表达可增加MEG3的表达, 小鼠miR-29/B1基因敲除后, 其肝组织中*GTL2*(小鼠中*MEG3*的同源基因)表达下降。这些都表明表观遗传基因的调控与两类ncRNA(包括miRNAs和lncRNAs)之间存在着重要的内在联系。在慢性非酒精性脂肪性肝病及HCC患者肝脏有Mallory小体。Olive等^[41]研究证实, 在小鼠动物模型中, 二环己基碳二亚胺(dicyclohexyl carbodiimide, DCC)可诱导Mallory小体形成。通过基因芯片分析可得知有些lncRNA受DCC的调控, 芯片结果提示H19, AIR表达上调而MEG3表达下调, 给予*S*-腺苷甲硫胺酸(*S*-adenosylmethionine, SAMe)发现能够阻止这些lncRNAs的改变。

总之, MEG3在肝癌细胞中呈现低表达, 过表达MEG3能促进肝癌细胞的凋亡, 抑制肝癌细胞的增殖, 这为酒精性肝病及慢性非酒精性肝病的治疗提供新的方向。

3.5 *HOX*基因的反义基因间RNA *HOX*基因的反义基因间RNA(*HOX* antisense inter genic RNA, *HOTAIR*)是一个长度为2.2 kb的基因, 定位在哺乳动物12q13.13上*HOXC*位点, 不编码任何蛋白质^[42]。

*HOTAIR*在原发性肝癌组织和肝癌细胞株中过量表达。敲除*HOTAIR*可以通过抑制基质金属蛋白酶9和血管内皮生长因子蛋白而显著地抑制HCC细胞株Bel7402增生^[43]。Yang等^[42]通过实时定量PCR检测110例肝癌标本*HOTAIR*表达, 并分析其表达与60例进行肝癌移植的患者预后之间的相关性。通过siRNA技术抑制*HOTAIR*的表达改变了细胞的生存活力和TNF- α 诱导细胞凋亡的敏感性, 同时增加肝癌细胞对顺铂和阿霉素化疗的敏感性, 说明*HOTAIR*在肝癌患者高表达而且可以预测肝移植后肝癌的复发。*HOTAIR*的表达水平与患者的生存率和肿瘤的分期密切相关^[44-46]。Ishibashi等^[47]对64例原发性肝癌中的患者进行检测*HOTAIR*表达, 发现13例患者有表达。有*HOTAIR*表达的患者与没有*HOTAIR*表达的患者相比有着较差的预后, 且原发肿瘤相对更大。

此外, *HOTAIR*的表达还促进肿瘤细胞的快速增殖。

以上研究证明*HOTAIR*能促进肿瘤细胞的快速增长, 还可作为预测因子来判断疾病的预后, 有望为临床诊断及治疗提供新思路。

3.6 与肝病有关的其他lncRNA 涉及到与肝病有关的lncRNA很多。Yang等^[48]通过基因芯片分析lncRNAs的编码基因, 并在细胞和组织中通过实时定量PCR验证, 结果显示, 4.8%(959)和6.1%(1849)序列的蛋白质编码基因有差异表达。在通过组蛋白去乙酰化酶抑制剂(trichostatin A, TSA)处理的细胞或组织中, 差异表达lncRNAs以uc002mbe.2的变化最为显著。与正常人肝细胞和癌旁组织相比, uc002mbe.2在肝癌细胞和肝癌组织中的表达水平显著降低。TSA诱导uc002mbe.2表达与TSA对肝癌细胞凋亡的影响呈正相关。此外, 敲除uc002mbe.2表达显著降低TSA诱导huh7细胞凋亡。因此, TSA诱导肝癌细胞凋亡是uc002mbe.2依赖性, uc002mbe.2表达降低可能与肝癌发生相关。Yuan等^[49]通过研究发现, lncRNA在肝癌中与微血管侵袭相关(lncRNA mvih)。lncRNA mvih通常在肝癌组织中高表达。在215例HCC患者, mvih的过表达与常见的微血管侵袭和较高的肿瘤TNM分期相关, 亦与减少无瘤生存和总生存率有关。此外, 上调mvih的表达可以作为一个独立的危险因素来预测无瘤生存。Mvih也可能通过激活小鼠模型中的血管生成促进肿瘤生长和肝内转移。随后的研究还表明mvih可以通过抑制磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)分泌而诱导肿瘤血管生成。此外, 在65例HCC患者中, mvih表达与血清PGK的表达水平呈负相关, 与毛细血管生长呈正相关。由此可知lncRNA mvih的下调可以预测肝切除术后肝癌患者的无瘤生成率, 而且lncRNA mvih可以作为抗血管生成活性的新辅助治疗的潜在靶点。有研究^[50]证实, 在缺氧条件下, lncRNA-LET能够抑制肝癌细胞的转移, 而进一步的研究表明在肝癌细胞中, 缺氧条件促进组蛋白脱乙酰酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)表达上调, 引起结合在lncRNA-LET启动子区的组蛋白乙酰化减少, 从而抑制lncRNA-LET的表达, 最终促进肝癌细胞转移。Zheng等^[51]发现在高血清甲胎蛋白和低分化程度的肝癌组织中lncRNA

SRHC的表达水平较低,且lncRNA SRHC能抑制肝癌细胞的增殖。lncRNA Heih表达水平与HBV相关的HCC复发显著相关,是独立的预后因素,lncRNA Heih还能够致癌,促进肿瘤的发展,可作为肝癌进展的关键调控中心^[52]。HBx蛋白(称为lncRNA dreh)的下调可以在体外和体内抑制肝癌生长和转移,dreh在乙型肝炎病毒HBV相关的肝癌中起抑癌基因的作用。lncRNA dreh可以结合中间丝蛋白从而进一步改变正常的细胞骨架结构抑制肿瘤转移。人类的dreh同源RNA(hdreh)在乙型肝炎病毒HBV相关的肝癌中表达水平较癌旁肝组织下调,其下降水平与HCC患者的生存率显著相关^[53]。

总之,很多lncRNAs与肝病有关联,但是对其研究仅仅处于初步阶段,他们在肝癌细胞中异常表达,影响肝癌细胞的生长增殖,对肝病的诊断治疗及预后有一定的指导价值,更多lncRNA的生物学功能及其调节机制还有待进一步研究。

4 结论

目前关于lncRNA的研究仅仅处于初步阶段,与肝病相关的lncRNA及其变化,主要集中在其表达及功能研究,他们在肝脏疾病中所扮演的角色,具体的分子机制和下游的靶基因的研究还有待阐明。lncRNA在基因的表达调控中扮演了重要角色,在肿瘤发生,发展的调控过程中起着重要的作用。lncRNA可以影响肿瘤转移及浸润、细胞凋亡、信号通路等方面。lncRNA功能复杂多样,既有促进肿瘤发生发展的促癌因子,也有抑制肿瘤发生发展的抑癌因子,有的lncRNA能促进肿瘤远处转移和引起不良的预后。相信随着lncRNA与肝病关系研究的不断深入,lncRNA将可能为肝脏疾病临床早期诊断和预后判断提供一类新的标志物,也为肿瘤的治疗提供一种新的思路。因此,应用lncRNA作为肿瘤的分子诊断标志物和药物作用靶点将是未来几年内研究的热点和新的研究方向。

5 参考文献

- 1 Ponting CP, Belgard TG. Transcribed dark matter: meaning or myth? *Hum Mol Genet* 2010; 19: R162-R168 [PMID: 20798109 DOI: 10.1093/hmg/ddq362]
- 2 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 861-874 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]
- 3 Zhang Q, Chen CY, Yedavalli VS, Jeang KT.

- NEAT1 long noncoding RNA and paraspeckle bodies modulate HIV-1 posttranscriptional expression. *MBio* 2013; 4: e00596-e00612 [PMID: 23362321 DOI: 10.1128/mBio.00596-12]
- 4 Danko CG, Hah N, Luo X, Martins AL, Core L, Lis JT, Siepel A, Kraus WL. Signaling pathways differentially affect RNA polymerase II initiation, pausing, and elongation rate in cells. *Mol Cell* 2013; 50: 212-222 [PMID: 23523369 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.02.015]
- 5 Lee JT. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs. *Science* 2012; 338: 1435-1439 [PMID: 23239728 DOI: 10.1126/science.1231776]
- 6 Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature* 2012; 482: 339-346 [PMID: 22337053 DOI: 10.1038/nature10887]
- 7 van Bakel H, Hughes TR. Establishing legitimacy and function in the new transcriptome. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2009; 8: 424-436 [PMID: 19833698 DOI: 10.1093/bfpg/elp037]
- 8 Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev* 2009; 23: 1494-1504 [PMID: 19571179 DOI: 10.1101/gad.1800909]
- 9 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]
- 10 Zhang Y, Yang L, Chen LL. Life without A tail: new formats of long noncoding RNAs. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 54: 338-349 [PMID: 24513732 DOI: 10.1016/j.biocel.2013.10.009]
- 11 Nadal-Ribelles M, Solé C, Xu Z, Steinmetz LM, de Nadal E, Posas F. Control of Cdc28 CDK1 by a stress-induced lncRNA. *Mol Cell* 2014; 53: 549-561 [PMID: 24508389 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.01.006]
- 12 Imamura K, Imamachi N, Akizuki G, Kumakura M, Kawaguchi A, Nagata K, Kato A, Kawaguchi Y, Sato H, Yoneda M, Kai C, Yada T, Suzuki Y, Yamada T, Ozawa T, Kaneki K, Inoue T, Kobayashi M, Kodama T, Wada Y, Sekimizu K, Akimitsu N. Long noncoding RNA NEAT1-dependent SFPQ relocation from promoter region to paraspeckle mediates IL8 expression upon immune stimuli. *Mol Cell* 2014; 53: 393-406 [PMID: 24507715 DOI: 10.1016/j.molcel.2014.01.009]
- 13 Gabory A, Ripoché MA, Yoshimizu T, Dandolo L. The H19 gene: regulation and function of a non-coding RNA. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113: 188-193 [PMID: 16575179]
- 14 Hitchens MP, Moore GE. Genomic imprinting in fetal growth and development. *Expert Rev Mol Med* 2002; 4: 1-19 [PMID: 14987379]
- 15 Keverne EB. Importance of the matriline for genomic imprinting, brain development and behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013; 368: 20110327 [PMID: 23166391 DOI: 10.1098/rstb.2011.0327]
- 16 Market Velker BA, Denomme MM, Mann MR. Loss of genomic imprinting in mouse embryos with fast rates of preimplantation development in culture. *Biol Reprod* 2012; 86: 143, 1-16 [PMID: 22278980 DOI: 10.1095/biolreprod.111.096602]
- 17 Yu LL, Chang K, Lu LS, Zhao D, Han J, Zheng YR, Yan YH, Yi P, Guo JX, Zhou YG, Chen M, Li L. Lentivirus-mediated RNA interference

应用要点

随着研究的深入,lncRNA或许有望成为肝脏疾病早期诊断及预后判断的新标志物和治疗的新思路。

同行评价

本文对lncRNA在基因表达的调控方面的文章进行了综述, 意义重大, 具有新颖性, 尤其在肿瘤的发生发展的调控中有重要作用方面提供了充足有意义的信息。

- targeting the H19 gene inhibits cell proliferation and apoptosis in human choriocarcinoma cell line JAR. *BMC Cell Biol* 2013; 14: 26 [PMID: 23711233 DOI: 10.1186/1471-2121-14-26]
- 18 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]
- 19 Luo M, Li Z, Wang W, Zeng Y, Liu Z, Qiu J. Upregulated H19 contributes to bladder cancer cell proliferation by regulating ID2 expression. *FEBS J* 2013; 280: 1709-1716 [PMID: 23399020 DOI: 10.1111/febs.12185]
- 20 Court F, Baniol M, Hagege H, Petit JS, Lelay-Taha MN, Carbonell F, Weber M, Cathala G, Forne T. Long-range chromatin interactions at the mouse Igf2/H19 locus reveal a novel paternally expressed long non-coding RNA. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: 5893-5906 [PMID: 21478171 DOI: 10.1093/nar/gkr209]
- 21 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]
- 22 Matouk IJ, DeGroot N, Mezan S, Ayesh S, Abulail R, Hochberg A, Galun E. The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth. *PLoS One* 2007; 2: e845 [PMID: 17786216]
- 23 Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, Moustafa T, Stradner M, Strohmaier HM, Buck CR, Denk H, Schroeder R, Trauner M, Zatloukal K. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA. *Gastroenterology* 2007; 132: 330-342 [PMID: 17241883]
- 24 Du Y, Kong G, You X, Zhang S, Zhang T, Gao Y, Ye L, Zhang X. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18. *J Biol Chem* 2012; 287: 26302-26311 [PMID: 22685290 DOI: 10.1074/jbc.M112.342113]
- 25 Liu Y, Pan S, Liu L, Zhai X, Liu J, Wen J, Zhang Y, Chen J, Shen H, Hu Z. A genetic variant in long non-coding RNA HULC contributes to risk of HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *PLoS One* 2012; 7: e35145 [PMID: 22493738 DOI: 10.1371/journal.pone.0035145]
- 26 Pan YF, Qin T, Feng L, Yu ZJ. Expression profile of altered long non-coding RNAs in patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013; 33: 96-101 [PMID: 23392715 DOI: 10.1007/s11596-013-1078-y]
- 27 Xie H, Ma H, Zhou D. Plasma HULC as a promising novel biomarker for the detection of hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 136106 [PMID: 23762823 DOI: 10.1155/2013/136106]
- 28 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]
- 29 Yamamoto Y, Nishikawa Y, Tokairin T, Omori Y, Enomoto K. Increased expression of H19 non-coding mRNA follows hepatocyte proliferation in the rat and mouse. *J Hepatol* 2004; 40: 808-814 [PMID: 15094229]
- 30 Lin R, Maeda S, Liu C, Karin M, Edgington TS. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogene* 2007; 26: 851-858 [PMID: 16878148]
- 31 Yang F, Yi F, Han X, Du Q, Liang Z. MALAT-1 interacts with hnRNP C in cell cycle regulation. *FEBS Lett* 2013; 587: 3175-3181 [PMID: 23973260 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.07.048]
- 32 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]
- 33 Rajaram V, Knezevich S, Bove KE, Perry A, Pfeifer JD. DNA sequence of the translocation breakpoints in undifferentiated embryonal sarcoma arising in mesenchymal hamartoma of the liver harboring the t(11; 19)(q11; q13.4) translocation. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46: 508-513 [PMID: 17311249]
- 34 Prasanth KV, Prasanth SG, Xuan Z, Hearn S, Freier SM, Bennett CF, Zhang MQ, Spector DL. Regulating gene expression through RNA nuclear retention. *Cell* 2005; 123: 249-263 [PMID: 16239143]
- 35 Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, Wu LM, Chen LM, Zheng SS. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol* 2012; 29: 1810-1816 [PMID: 21678027 DOI: 10.1007/s12032-011-0004-z]
- 36 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]
- 37 Zhang X, Rice K, Wang Y, Chen W, Zhong Y, Nakayama Y, Zhou Y, Klibanski A. Maternally expressed gene 3 (MEG3) noncoding ribonucleic acid: isoform structure, expression, and functions. *Endocrinology* 2010; 151: 939-947 [PMID: 20032057 DOI: 10.1210/en.2009-0657]
- 38 Qin R, Chen Z, Ding Y, Hao J, Hu J, Guo F. Long non-coding RNA MEG3 inhibits the proliferation of cervical carcinoma cells through the induction of cell cycle arrest and apoptosis. *Neoplasma* 2013; 60: 486-492 [PMID: 23790166 DOI: 10.4149/neo_2013_063]
- 39 Ying L, Huang Y, Chen H, Wang Y, Xia L, Chen Y, Liu Y, Qiu F. Downregulated MEG3 activates autophagy and increases cell proliferation in bladder cancer. *Mol Biosyst* 2013; 9: 407-411 [PMID: 23295831 DOI: 10.1039/c2mb25386k]
- 40 Braconi C, Kogure T, Valeri N, Huang N, Nuovo G, Costinean S, Negrini M, Miotto E, Croce CM, Patel T. microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene MEG3 in hepatocellular cancer. *Oncogene* 2011;

- 30: 4750-4756 [PMID: 21625215 DOI: 10.1038/onc.2011.193]
- 41 Oliva J, Bardag-Gorce F, French BA, Li J, French SW. The regulation of non-coding RNA expression in the liver of mice fed DDC. *Exp Mol Pathol* 2009; 87: 12-19 [PMID: 19362547 DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.03.006]
 - 42 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]
 - 43 Geng YJ, Xie SL, Li Q, Ma J, Wang GY. Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression. *J Int Med Res* 2011; 39: 2119-2128 [PMID: 22289527]
 - 44 Sørensen KP, Thomassen M, Tan Q, Bak M, Cold S, Burton M, Larsen MJ, Kruse TA. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker of metastasis in estrogen receptor-positive primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142: 529-536 [PMID: 24258260 DOI: 10.1007/s10549-013-2776-7]
 - 45 Zhang JX, Han L, Bao ZS, Wang YY, Chen LY, Yan W, Yu SZ, Pu PY, Liu N, You YP, Jiang T, Kang CS. HOTAIR, a cell cycle-associated long noncoding RNA and a strong predictor of survival, is preferentially expressed in classical and mesenchymal glioma. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1595-1603 [PMID: 24203894 DOI: 10.1093/neuonc/not131]
 - 46 Chen FJ, Sun M, Li SQ, Wu QQ, Ji L, Liu ZL, Zhou GZ, Cao G, Jin L, Xie HW, Wang CM, Lv J, De W, Wu M, Cao XF. Upregulation of the long non-coding RNA HOTAIR promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis and poor prognosis. *Mol Carcinog* 2013; 52: 908-915 [PMID: 24151120 DOI: 10.1002/mc.21944]
 - 47 Ishibashi M, Kogo R, Shibata K, Sawada G, Takahashi Y, Kurashige J, Akiyoshi S, Sasaki S, Iwaya T, Sudo T, Sugimachi K, Mimori K, Wakabayashi G, Mori M. Clinical significance of the expression of long non-coding RNA HOTAIR in primary hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2013; 29: 946-950 [PMID: 23292722 DOI: 10.3892/or.2012.2219]
 - 48 Yang H, Zhong Y, Xie H, Lai X, Xu M, Nie Y, Liu S, Wan YJ. Induction of the liver cancer-down-regulated long noncoding RNA uc002mbe.2 mediates trichostatin-induced apoptosis of liver cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2013; 85: 1761-1769 [PMID: 23643933 DOI: 10.1016/j.bcp.2013.04.020]
 - 49 Yuan SX, Yang F, Yang Y, Tao QF, Zhang J, Huang G, Yang Y, Wang RY, Yang S, Huo XS, Zhang L, Wang F, Sun SH, Zhou WP. Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy. *Hepatology* 2012; 56: 2231-2241 [PMID: 22706893 DOI: 10.1002/hep.25895]
 - 50 Yang F, Huo XS, Yuan SX, Zhang L, Zhou WP, Wang F, Sun SH. Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis. *Mol Cell* 2013; 49: 1083-1096 [PMID: 23395002 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.01.010]
 - 51 Zheng H, Yang S, Yang Y, Yuan SX, Wu FQ, Wang LL, Yan HL, Sun SH, Zhou WP. Epigenetically silenced long noncoding-SRHC promotes proliferation of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014 Dec 16. [Epub ahead of print] [PMID: 25512078 DOI: 10.1007/s00432-014-1871-4]
 - 52 Yang F, Zhang L, Huo XS, Yuan JH, Xu D, Yuan SX, Zhu N, Zhou WP, Yang GS, Wang YZ, Shang JL, Gao CF, Zhang FR, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. *Hepatology* 2011; 54: 1679-1689 [PMID: 21769904 DOI: 10.1002/hep.24563]
 - 53 Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, Yuan SX, Wang Y, Tang GN, Zhou WP, Sun SH. Hepatitis B virus X protein (HBx)-related long noncoding RNA (lncRNA) down-regulated expression by HBx (Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin. *Hepatology* 2013; 57: 1882-1892 [PMID: 23239537 DOI: 10.1002/hep.26195]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

