

长链非编码RNA-ROR功能的研究进展

朱长明, 闫峰

朱长明, 闫峰, 厦门大学附属中山医院胃肠外科 福建省厦门市 361004

闫峰, 副教授, 主要从事胃肠道肿瘤基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文由朱长明完成; 闫峰审核.

通讯作者: 闫峰, 副教授, 硕士生导师, 医学博士, 博士后, 361004, 福建省厦门市湖滨南路201-209号, 厦门大学附属中山医院胃肠外科. yanfeng@xmzsh.com
电话: 0592-2993190

收稿日期: 2015-11-17

修回日期: 2015-12-09

接受日期: 2015-12-14

在线出版日期: 2016-01-28

Functions of large intergenic non-coding RNA-regulator of reprogramming

Chang-Ming Zhu, Feng Yan

Chang-Ming Zhu, Feng Yan, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongshan Hospital, Xiamen University, Xiamen 361004, Fujian Province, China

Correspondence to: Feng Yan, Associate Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongshan Hospital, Xiamen University, 201-209 Hubin South Road, Xiamen 361004, Fujian Province, China. yanfeng@xmzsh.com

Received: 2015-11-17

Revised: 2015-12-09

Accepted: 2015-12-14

Published online: 2016-01-28

Abstract

In the human genome, there are a large number of non-coding RNAs (ncRNAs). These ncRNAs have attracted considerable attention in recent years. Large intergenic ncRNA-regulator of

reprogramming (lincRNA-ROR), a newly identified lincRNA, was initially found to regulate the process of reprogramming. Studies have indicated that lincRNA-ROR has an important role in induced pluripotent stem cells (iPSCs), DNA damage, and oxidative stress. Besides, it has been shown to be dysregulated in many types of cancer, including breast cancer and hepatocellular carcinoma. ROR functions as a regulatory molecule in a wide variety of biological processes. However, its mechanism of action remains unclear. In this review, we will focus on the research background, functions, and characteristics of ROR, as well as its regulatory mechanisms and its association with cancers.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Large non-coding RNAs; Embryonic stem cells; Induced pluripotent stem cells; Regulator of reprogramming; p53

Zhu CM, Yan F. Functions of large intergenic non-coding RNA-regulator of reprogramming. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 331-337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/331.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.331>

摘要

在人类基因组中, 存在大量的非编码RNA (non-coding RNAs, ncRNAs). 近年来随着研究的发展, 这些ncRNA已成为继microRNAs和siRNAs之后又一研究热点. 长链ncRNA-ROR (large intergenic ncRNA-regulator of reprogramming, lincRNA-ROR), 是最新发现对细胞重编程过程具有重要调控作用的长链

背景资料

在人类基因组中, 存在着大量的长链非编码RNA (large non-coding RNA, lncRNA), 因其在多种水平调控基因的表达且与疾病密切相关, 成为目前研究的热点. 通过不断发现新的lncRNA, 深入研究lncRNA的功能及调控机制, 密切联系lncRNA与疾病之间的关系, 为疾病预防、诊断及治疗的发展开辟新的前景.

同行评议者

卢晓梅, 教授, 研究员, 新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院

■ 研发前沿

虽然ROR发现的时间短,但随着研究的不断深入,ROR越来越受到人们的关注,尤其是在肿瘤上的作用,已发现其与乳腺癌、肝癌密切相关.ROR在肿瘤上的作用是未来研究的重点.

非编码RNA. 现有的研究表明, ROR在诱导多能性干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)形成、DNA损伤、氧化应激等过程中发挥重要的作用;此外,在肿瘤中,目前发现ROR与乳腺癌、肝癌的发生、转移等密切相关. ROR拥有丰富的生物学功能,但其具体的作用机制尚不明确. 本文就ROR的研究背景、发现过程、功能及特点做一概述,对其在肿瘤上的作用及相关调控机制的进行探讨.

© 2016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; 胚胎干细胞; 诱导多能性干细胞; ROR; p53

核心提示: 长链非编码RNA-ROR(large intergenic non-coding RNA-regulator of reprogramming, lincRNA-ROR)是最新发现对细胞重编程过程具有重要调控作用的lincRNA,虽然发现时间较短,但其具有丰富的生物学功能及多种调控机制.

朱长明, 闫峰. 长链非编码RNA-ROR功能的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 331-337 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/331.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i3.331>

0 引言

在人类基因组中,大规模基因组测序及高通量转录技术分析显示,蛋白编码基因仅占20000种,不足2%,其余大部分基因转录为非编码RNA^[1-4]. 非编码RNA指不具有开放阅读框,无蛋白编码功能;根据基因的长短,非编码RNA分三种类型,即长链、中链、短链^[5,6], microRNA、siRNA属于短链RNA. 近年来,虽然科研人员对microRNA、siRNA的研究取得了重大进步,但对长链非编码RNA仍然充满未知.

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lincRNA)是指一类转录本长度>200核苷酸且不具有蛋白质编码功能的长链RNA分子^[7]. 它具有高度保守的序列元件、特定的空间二级结构,亚细胞定位也较复杂,可位于细胞核内或胞浆中^[8]. lincRNA曾被认为是基因转录噪音而一直未受到重视^[9],近年来越来越多研究显示, lincRNA是一类重要基因表达调控元件,能在多种水平(表观遗传、转录和转录后等)调控基

因表达^[10-13],且异常表达的lincRNA与多种疾病(如代谢性疾病、神经退行性疾病、自身免疫疾病和肿瘤等)密切相关^[14-17].

1 lincRNA-ROR的发现背景及特点

胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs),一方面基于其自我更新和多向分化的潜能对于多种疾病的治疗如帕金森病、脊髓损伤、糖尿病等具有非常重要的意义,一直以来都备受人们的关注^[18];但另一方面,对于人类胚胎干细胞使用所面临的道德伦理问题也一直饱受争议. 而解决这一问题的方法是直接从患者体内诱导产生一种能代替胚胎干细胞的、具有类似干细胞功能的多能性细胞.

细胞重编程(reprogramming)过程是指已分化的细胞在特定的条件下被逆转后恢复到全能性状态,或者形成胚胎干细胞系,或者进一步发育成一个新的个体的过程. 从1962年Gurdon^[19]首次通过核移植技术描述了重编程的过程到1997年第一个哺乳动物体细胞克隆羊“Dolly”^[20]的出现,不仅证明了成熟的体细胞中包含整个机体发展的全部遗传信息,也表明体细胞中的某些“因子”能通过重编程的作用来修饰细胞核. 这些“因子”后来被证实为重编程相关的多能性转录因子(transcription factors, TFs). 随着这些因子不断的发现及胚胎干细胞技术的发展,开创了干细胞研究的大时代. 2006年日本京都大学Yamanaka教授在《Cell》上发表里程碑式文章,将其c-Myc、Oct3/4、Sox2和Klf4这4种转录因子导入小鼠成纤维细胞,发现其诱导转化的细胞在形态、基因和蛋白表达、表观遗传修饰等方面都与胚胎干细胞相似,并将这种细胞命名为诱导多能性干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC),从而迎来了iPSC的新时代^[21,22]. 表观遗传学修饰的分子分析表明,在重编程过程中,谱系确定的细胞(lineage-committed cells)转变成具有胚胎干细胞特性的iPSCs常常伴有表观基因组的重塑,导致基因表达模式的改变^[23-26]. 研究^[27,28]表明,在此过程中以细胞特定方式表达的lincRNAs作为一种表观遗传的调节器(epigenetic regulators)调控谱系确定的细胞转变成成为iPSC细胞.

lincRNA-ROR发现正是以此为背景,研究

人员利用基因芯片技术, 发现在ESCs及诱导产生的iPSCs中有多种lincRNAs表达明显上调, 通过进一步的筛选及功能测试等研究, 最终发现了能调控转录因子表达的基因, 因其对细胞重编程过程具有重要的调控作用, 研究人员将其命名为regulator of reprogramming, 即lincRNA-ROR. ROR位于第18号染色体, 全长2.6 kb, 由四个外显子构成, 亚细胞定位显示其在胞核和胞浆中都有存在; 最初的研究显示: ROR在ESCs和iPSCs中高表达的状态, 一方面能维持ESCs的自我更新和多能性, 另一方面能促进iPSCs集落的形成; 其对重编程过程的调控作用是通过调节多能性转录因子如Oct4、Sox2和Nanog的表达来实现的^[29].

2 lincRNA-ROR功能及作用机制

2.1 ROR作为miR-145的竞争内源性RNA, 能抑制miR-145介导TFs的退化 MicroRNA, 作为一种小的非编码RNA能在转录后水平调控相关基因的表达, 此外研究发现其在ESC的自我更新、多能性及分化的转录后调控中发挥着关键的作用^[30-32]. Xu等^[33]研究发现miR-145通过作用于Oct4、Sox2和KIF4 mRNA的3'UTR, 抑制这些多能性转录因子的表达, 进而激活hESC的分化程序. 最近的数据表明许多的lincRNA具有“miRNA海绵(microRNA sponges)”的潜能, 即作为miRNA的竞争内源性RNA(competing endogenous RNA, CeRNA), 通过抑制miRNA的表达, 参与相关基因的转录后调控^[34,35]. 由此可见, 在维持hESC的干性及诱导干细胞分化过程中存在着复杂的调控机制.

如上所述, ROR能通过调控Oct4、Sox2和Nanog的表达情况来能维持ESC自我更新和多能性的功能, 但具体的机制不清楚^[33]. 而Wang等^[36]在之后的研究中发现ROR调控TFs的相关机制, 研究表明: ROR和TFs如Oct4、Sox2和Nanog的表达成正相关, 且他们仅仅局限于未分化的hESC中, 对于已分化的细胞, ROR在TFs下降之前就会迅速下降. 此外, ROR启动子上游区域中含有TFs的靶点, 由此说明ROR作为靶基因接受TFs的调控; 但另一方面, 通过干扰或过表达ROR后, TFs都会出现相应的改变, 由此说明ROR与TFs之间还存在着反馈调控通路.

关于ROR对TFs的调控, 研究人员通过构建Oct4启动子载体的荧光素酶报告实验, 发现无论干扰还是过表达ROR都此荧光素的活性毫无影响, 由此可见ROR主要通过转录后的调控机制来调节TFs. 进一步通过生物信息学、RNA免疫共沉淀(RNA immunoprecipitation, RIP)等方法最终通过筛选确定了miR-145参与ROR对TFs的调控. 在TFs的mRNA和ROR上, 都含有miR-145的作用位点, ROR作为竞争内源性RNA, 通过阻止miR-145对Oct4、Sox2和Nanog的抑制作用, 进而间接提高hESC中TFs的表达水平, 维持hESC的自我更新、多能性的能力^[36]. 由此可见, lincRNAs、microRNAs、和TFs的mRNAs这三个RNA组分通过转录后水平的调控机制维持了hESC自我更新和分化的状态平衡^[37].

2.2 在DNA损伤等氧化应激的压力下, ROR-不均一核糖核蛋白I抑制p53的翻译过程 虽然对p53基因的研究开展了30多年, 但其抑癌机制仍然令人难以琢磨. 最近的研究表明, p53通过调控机体的氧化还原平衡来抑制肿瘤的发生. 在此过程中, p53扮演着两种不同的角色: 一方面是“救星”, 通过抗氧化作用来保护细胞, 修复受损的DNA来使得细胞存活下来; 另一方面则是“杀手”, 通过促氧化作用, 介导细胞的衰老和凋亡来杀死受损的细胞^[38]. p53导致细胞存活和死亡两种不同后果的关键取决于不同刺激的性质与强度. 多项研究表明^[39-42]: 在温和或中度刺激的压力下, 低表达的p53通过抗氧化作用来介导细胞存活; 在高强度刺激的压力下, 高表达的p53通过促氧化作用介导细胞的凋亡. 总之, p53基因通过抗氧化与促氧化作用来介导细胞的存活或凋亡, 进而维持体内氧化还原平衡, 发挥其抑癌的关键作用.

在ROR发现的过程中, 研究人员发现: 干扰ROR后与p53有关的反应如氧化应激、DNA损伤、细胞凋亡等相应的基因活性增加^[29], 由此可见, ROR可能通过抑制细胞应激通路如p53反应来维持ESCs和iPSCs的特性, 但具体的机制尚不明确. Zhang等^[43]在随后的研究中发现: 在正常情况下, ROR对p53影响不大; 但在DNA损伤等应激情况下, 胞质中磷酸化的不均一核糖核蛋白I(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein I, hnRNP I)与ROR的28亚基上的hnRNP I绑定序列相结合后, 在翻译水平

■创新亮点

本文系首次对目前发现的ROR的功能机制进行总结, 并对ROR在DNA损伤等氧化应激过程与p53、nrf2之间的相互调控机制做了一定程度的分析.

应用要点

ROR的发现,一方面阐明了细胞重编程过程中的调控机制,促进了iPSCs及ESC研究的进步;另一方面, ROR丰富的生物学功能及对肿瘤的作用,可以为相关肿瘤的预防与诊治提供新的策略。

上来抑制p53的表达,在此过程中,研究人员还发现p53能转录诱导ROR的表达。由此可见,一方面ROR通过抑制p53而参与到p53调控的多种生物学功能中(如细胞凋亡、DNA修复、细胞周期捕获等),另一方面ROR/hnRNP I-p53轴组成一个调控网络能使细胞更好的应对各种应激反应。

2.3 Nrf2的负性调控ROR 转录因子红细胞系-2p45(NF-E2)相关因子-2(nuclear factor erythroid-2 related factor2, Nrf2)是维持体内氧化还原平衡最重要的因子,在氧化应激等压力下,胞核内积聚的Nrf2与抗氧化元件(antioxidant response element, ARE)反应元件结合,组成了Nrf2/ARE信号通路,启动ARE下游的II相解毒酶、抗氧化蛋白等基因转录和表达以使DNA免受损伤,对细胞起到保护作用^[44,45]。此外, Nrf2还能调节造血干细胞的功能^[46]、抑制相关基因的转录^[47]、与多种肿瘤的发生密切相关。Zhang等^[48]研究发现,在乳腺干细胞中干扰Nrf2后, ROR的表达明显增高;利用荧光素酶实验对ROR的启动子进行分析表明: ROR侧翼的两个启动子上存在Nrf2反应元件, Nrf2与其结合后从而抑制ROR的表达。

2.4 在DNA损伤等氧化应激的过程中, Nrf2、p53与ROR之间可能存在相关的调节网络。同样在氧化还原、肿瘤发生发展中具有重要作用的Nrf2,研究人员发现其与p53之间存在复杂的反馈调节系统。如p53通过其靶基因*p21*与*keap1*(Nrf2的负性调控剂)的结合,能抑制Nrf2的泛素化和降解,从而增强Nrf2蛋白及其下游基因的表达^[49]。另一方面, Asher等^[50]在实验中发现Nrf2的靶基因*NQO1*能抑制p53的降解。Chen等^[51]在氧化应激情况下研究p53与Nrf2的相互作用中,发现在Saos-2上(p53基因缺失的细胞系)转染不同量的p53会出现两种不同的反应情况:当p53表达较低的时候, p53能增强Nrf2及其靶基因的水平,进而促进细胞的存活;当p53的表达量高时,由Nrf2介导的存活反应则被p53所抑制。这种现在同样出现在H₂O₂或依托泊苷(etoposide)刺激的HRMC(human renal mesangial cells)及HCT116 p53^{+/+}和p53^{-/-}细胞系中。进一步的研究发现,虽然p53对Nrf2调控作用主要是在蛋白水平,但能在mRNA水平调控Nrf2下游基因如*NQO1*、*HO-1*等表达;此外p53对Nrf2的抑制作用需要p21的参与。

总之,可以发现在应对DNA损伤等高强度氧化应激的刺激下, Nrf2、p53与ROR可能存在相互的调控网络,形成复杂的反馈通路。即在DNA损伤等刺激压力下,高水平的p53通过减弱Nrf2的活动,发挥其促氧化作用而导致细胞的凋亡,但同时造成低表达的Nrf2对ROR的抑制活动减弱,结果ROR的相对增加反而反馈抑制p53的增高,抑制其导致的细胞凋亡活动,促进细胞的存活。这种反馈通路进一步丰富了在氧化应激等刺激下p53的功能,为p53发挥其抑癌作用开辟了新思路。

2.5 ROR在肿瘤中的作用 虽然ROR作为一种新发现的lncRNA,但其对肿瘤的发生发展及转移上具有重要的作用。Hou等^[52]在研究中发现: ROR在乳腺癌细胞系及人乳腺癌组织表达均增高;构建ROR过表达载体后,利用划痕实验和侵袭小室发现ROR能促进乳腺癌的侵袭与转移,还发现转染后的细胞形态发生改变,细胞之间的相互联系减弱。由此通过WB和免疫荧光的方法筛选EMT相关的标志物,发现上皮性的标志物如E-钙黏蛋白(E-cadherin)和闭合蛋白(occludin)减弱,而间质性的标志物如波形蛋白(vimentin)、N-钙黏着蛋白(N-cadherin)等表达明显增高,还发现调控EMT的转录因子ZEB1和ZEB2表达也增高,而shRNA干扰ROR后发现ROR能减弱间质性标志物的水平,因此说明ROR能通过调控上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)的过程促进乳腺癌的发生与转移,其具体的机制可能是ROR作为miR-205的竞争内源性RNA,通过抑制miR-205的表达从而降低其对靶基因*ZEB1*和*ZEB2*的抑制作用,进而促进EMT的过程。此外,在三阴乳腺癌(triple-negative breast cancer)中, Eades等^[53]发现ROR通过抑制miR-145的表达,进而减弱了miR-145对ARF6的抑制作用,增强了三阴乳腺癌的侵袭力。

在肝细胞癌中, Takahashi等^[54,55]研究发现,通过胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)转移的ROR,能作为一种细胞间的信号介质,在低氧刺激下通过调控缺氧信号通路(hypoxia-signaling pathways)来促进细胞的生存;此外,在对肝癌耐药机制的研究中,作者发现索拉非尼(Sorafenib)等抗癌药在应用过程中通过各种作用造成肝受损,受损后转化生长因子-β(transforming growth factor-β,

TGF- β)的表达增加可进一步导致肝癌耐药, 而EV及其中包含的ROR的反应性增加和释放, 可减弱化疗药物对细胞的损伤, 进而促进细胞对药物的敏感性。

3 结论

随着lncRNAs的不断发现, 功能的不断发展以及调控机制的不断完善, lncRNA所具有的丰富生物学功能、多样化调控机制, 尤其在疾病发生发展过程中的作用越来越备受到人们的关注。lincRNA-ROR的发现, 一方面阐明了已分化细胞逆转成全能或多能细胞过程中具体的调控机制, 为有效实现iPSCs的形成奠定基础; 另一方面其对ESCs多能性及自我更新能力的维持作用, 则进一步促进了ESCs的研究进步。此外, ROR在DNA损伤、氧化应激过程中与Nrf2、p53三者之间的相互调控机制, 以及作为microRNAs的竞争内源性RNA, 为发现lncRNAs的其他潜在功能提供了新的研究思路; 在肿瘤中, ROR与乳腺癌、肝癌等的研究揭示了ROR与肿瘤之间的关系, 为相关肿瘤提供了潜在的预测指标和新的治疗靶点, 为进一步研究肿瘤的发生发展过程开辟了新途径, 扩展了新视野。当然, 目前对ROR的研究尚不完全, 与其他基因之间的调控机制及其作用产生的影响还不完全清楚。此外虽然已有研究表明, ROR与乳腺癌、肝癌的转移和耐药等方面密切相关, 但其与其他类型肿瘤的相关性研究尚未见报道。总之, 作为一种新发现的、具有多种功能及调控机制的lncRNA, ROR具有丰富的潜能, 有待进一步的研究。

4 参考文献

- 1 International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004; 431: 931-945 [PMID: 15496913 DOI: 10.1038/nature03001]
- 2 Ponting CP, Belgard TG. Transcribed dark matter: meaning or myth? *Hum Mol Genet* 2010; 19: R162-R168 [PMID: 20798109 DOI: 10.1093/hmg/ddq362]
- 3 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]
- 4 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]
- 5 Frith MC, Bailey TL, Kasukawa T, Mignone F, Kummerfeld SK, Madera M, Sunkara S, Furuno M, Bult CJ, Quackenbush J, Kai C, Kawai J, Carninci P, Hayashizaki Y, Pesole G, Mattick JS. Discrimination of non-protein-coding transcripts from protein-coding mRNA. *RNA Biol* 2006; 3: 40-48 [PMID: 17114936 DOI: 10.4161/rna.3.1.2789]
- 6 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: 501-507
- 7 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]
- 8 Hauptman N, Glavač D. Long non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 4655-4669 [PMID: 23443164 DOI: 10.3390/ijms14034655]
- 9 Ponjavic J, Ponting CP, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs. *Genome Res* 2007; 17: 556-565 [PMID: 17387145 DOI: 10.1101/gr.6036807]
- 10 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]
- 11 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]
- 12 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]
- 13 Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature* 2012; 482: 339-346 [PMID: 22337053 DOI: 10.1038/nature10887]
- 14 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]
- 15 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]
- 16 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]
- 17 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]
- 18 Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998; 282: 1145-1147 [PMID: 9804556 DOI: 10.1126/science.282.5391.1145]
- 19 Gurdon JB. The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. *J Embryol Exp Morphol* 1962; 10: 622-640 [PMID: 13951335]
- 20 Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal

■名词解释

重编程: 指已分化的细胞在特定的条件下被逆转后恢复到全能性状态, 或者形成胚胎干细胞系, 或者进一步发育成一个新的个体的过程。

同行评价

整篇文章, 思路比较清晰, 结构较好, 可读性较强, 为长链非编码RNA-ROR研究提供了一定的基础。

- and adult mammalian cells. *Nature* 1997; 385: 810-813 [PMID: 9039911 DOI: 10.1038/385810a0]
- 21 Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676 [PMID: 16904174 DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024]
- 22 Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 678-684 [PMID: 22704507 DOI: 10.1016/j.stem.2012.05.005]
- 23 Chin MH, Mason MJ, Xie W, Volinia S, Singer M, Peterson C, Ambartsumyan G, Aimiwu O, Richter L, Zhang J, Khvorostov I, Ott V, Grunstein M, Lavon N, Benvenisty N, Croce CM, Clark AT, Baxter T, Pyle AD, Teitell MA, Pelegrini M, Plath K, Lowry WE. Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 111-123 [PMID: 19570518 DOI: 10.1016/j.stem.2009.06.008]
- 24 Mikkelsen TS, Ku M, Jaffe DB, Issac B, Lieberman E, Giannoukos G, Alvarez P, Brockman W, Kim TK, Koche RP, Lee W, Mendenhall E, O'Donovan A, Presser A, Russ C, Xie X, Meissner A, Wernig M, Jaenisch R, Nusbaum C, Lander ES, Bernstein BE. Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. *Nature* 2007; 448: 553-560 [PMID: 17603471 DOI: 10.1038/nature06008]
- 25 Maherali N, Sridharan R, Xie W, Utikal J, Eminli S, Arnold K, Stadtfeld M, Yachechko R, Tchieu J, Jaenisch R, Plath K, Hochedlinger K. Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodeling and widespread tissue contribution. *Cell Stem Cell* 2007; 1: 55-70 [PMID: 18371336 DOI: 10.1016/j.stem.2007.05.014]
- 26 Lowry WE, Richter L, Yachechko R, Pyle AD, Tchieu J, Sridharan R, Clark AT, Plath K. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 2883-2888 [PMID: 18287077 DOI: 10.1073/pnas.0711983105]
- 27 Khalil AM, Guttman M, Huarte M, Garber M, Raj A, Rivea Morales D, Thomas K, Presser A, Bernstein BE, van Oudenaarden A, Regev A, Lander ES, Rinn JL. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 11667-11672 [PMID: 19571010 DOI: 10.1073/pnas.0904715106]
- 28 Boyer LA, Plath K, Zeitlinger J, Brambrink T, Medeiros LA, Lee TI, Levine SS, Wernig M, Tajonar A, Ray MK, Bell GW, Otte AP, Vidal M, Gifford DK, Young RA, Jaenisch R. Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells. *Nature* 2006; 441: 349-353 [PMID: 16625203 DOI: 10.1038/nature04733]
- 29 Loewer S, Cabili MN, Guttman M, Loh YH, Thomas K, Park IH, Garber M, Curran M, Onder T, Agarwal S, Manos PD, Datta S, Lander ES, Schlaeger TM, Daley GQ, Rinn JL. Large intergenic non-coding RNA-RoR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells. *Nat Genet* 2010; 42: 1113-1117 [PMID: 21057500 DOI: 10.1038/ng.710]
- 30 Melton C, Bluelloch R. MicroRNA Regulation of Embryonic Stem Cell Self-Renewal and Differentiation. *Adv Exp Med Biol* 2010; 695: 105-117 [PMID: 21222202 DOI: 10.1007/978-1-4419-7037-4_8]
- 31 Melton C, Judson RL, Bluelloch R. Opposing microRNA families regulate self-renewal in mouse embryonic stem cells. *Nature* 2010; 463: 621-626 [PMID: 20054295 DOI: 10.1038/nature08725]
- 32 Morin RD, O'Connor MD, Griffith M, Kuchenbauer F, Delaney A, Prabhu AL, Zhao Y, McDonald H, Zeng T, Hirst M, Eaves CJ, Marra MA. Application of massively parallel sequencing to microRNA profiling and discovery in human embryonic stem cells. *Genome Res* 2008; 18: 610-621 [PMID: 18285502 DOI: 10.1101/gr.7179508]
- 33 Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan G, Thomson JA, Kosik KS. MicroRNA-145 regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells. *Cell* 2009; 137: 647-658 [PMID: 19409607 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.038]
- 34 Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, Tramontano A, Bozzoni I. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell* 2011; 147: 358-369 [PMID: 22000014 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.028]
- 35 Tay Y, Kats L, Salmena L, Weiss D, Tan SM, Ala U, Karreth F, Poliseno L, Provero P, Di Cunto F, Lieberman J, Rigoutsos I, Pandolfi PP. Coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs. *Cell* 2011; 147: 344-357 [PMID: 22000013 DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.029]
- 36 Wang Y, Xu Z, Jiang J, Xu C, Kang J, Xiao L, Wu M, Xiong J, Guo X, Liu H. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal. *Dev Cell* 2013; 25: 69-80 [PMID: 23541921 DOI: 10.1016/j.devcel.2013.03.002]
- 37 Cheng EC, Lin H. Repressing the repressor: a lincRNA as a MicroRNA sponge in embryonic stem cell self-renewal. *Dev Cell* 2013; 25: 1-2 [PMID: 23597480 DOI: 10.1016/j.devcel.2013.03.020]
- 38 Bensaad K, Voutsden KH. Savior and slayer: the two faces of p53. *Nat Med* 2005; 11: 1278-1279 [PMID: 16333263 DOI: 10.1038/nm1205-1278]
- 39 Sablina AA, Budanov AV, Ilyinskaya GV, Agapova LS, Kravchenko JE, Chumakov PM. The antioxidant function of the p53 tumor suppressor. *Nat Med* 2005; 11: 1306-1313 [PMID: 16286925 DOI: 10.1038/nm1320]
- 40 Voutsden KH, Lane DP. p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 275-283 [PMID: 17380161 DOI: 10.1038/nrm2147]
- 41 Voutsden KH, Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell* 2009; 137: 413-431 [PMID: 19410540 DOI: 10.1016/j.cell.2009.04.037]
- 42 Budanov AV. The role of tumor suppressor p53 in the antioxidant defense and metabolism. *Subcell Biochem* 2014; 85: 337-358 [PMID: 25201203 DOI: 10.1007/978-94-017-9211-0_18]
- 43 Zhang A, Zhou N, Huang J, Liu Q, Fukuda K, Ma D, Lu Z, Bai C, Watabe K, Mo YY. The human

- long non-coding RNA-RoR is a p53 repressor in response to DNA damage. *Cell Res* 2013; 23: 340-350 [PMID: 23208419 DOI: 10.1038/cr.2012.164]
- 44 Niture SK, Kaspar JW, Shen J, Jaiswal AK. Nrf2 signaling and cell survival. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 244: 37-42 [PMID: 19538984 DOI: 10.1016/j.taap.2009.06.009]
 - 45 Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2: INrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 1304-1309 [PMID: 19666107 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.07.035]
 - 46 Tsai JJ, Dudakov JA, Takahashi K, Shieh JH, Velardi E, Holland AM, Singer NV, West ML, Smith OM, Young LF, Shono Y, Ghosh A, Hanash AM, Tran HT, Moore MA, van den Brink MR. Nrf2 regulates haematopoietic stem cell function. *Nat Cell Biol* 2013; 15: 309-316 [PMID: 23434824 DOI: 10.1038/ncb2699]
 - 47 Shin S, Wakabayashi J, Yates MS, Wakabayashi N, Dolan PM, Aja S, Liby KT, Sporn MB, Yamamoto M, Kensler TW. Role of Nrf2 in prevention of high-fat diet-induced obesity by synthetic triterpenoid CDDO-imidazole. *Eur J Pharmacol* 2009; 620: 138-144 [PMID: 19698707 DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.08.022]
 - 48 Zhang Y, Xia J, Li Q, Yao Y, Eades G, Gernapudi R, Duru N, Kensler TW, Zhou Q. NRF2/long noncoding RNA ROR signaling regulates mammary stem cell expansion and protects against estrogen genotoxicity. *J Biol Chem* 2014; 289: 31310-31318 [PMID: 25231996 DOI: 10.1074/jbc.M114.604868]
 - 49 Chen W, Sun Z, Wang XJ, Jiang T, Huang Z, Fang D, Zhang DD. Direct interaction between Nrf2 and p21(Cip1/WAF1) upregulates the Nrf2-mediated antioxidant response. *Mol Cell* 2009; 34: 663-673 [PMID: 19560419 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.04.029]
 - 50 Asher G, Tsvetkov P, Kahana C, Shaul Y. A mechanism of ubiquitin-independent proteasomal degradation of the tumor suppressors p53 and p73. *Genes Dev* 2005; 19: 316-321 [PMID: 15687255 DOI: 10.1101/gad.319905]
 - 51 Chen W, Jiang T, Wang H, Tao S, Lau A, Fang D, Zhang DD. Does Nrf2 contribute to p53-mediated control of cell survival and death? *Antioxid Redox Signal* 2012; 17: 1670-1675 [PMID: 22559194 DOI: 10.1089/ars.2012]
 - 52 Hou P, Zhao Y, Li Z, Yao R, Ma M, Gao Y, Zhao L, Zhang Y, Huang B, Lu J. LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1287 [PMID: 24922071 DOI: 10.1038/cddis.2014.249]
 - 53 Eades G, Wolfson B, Zhang Y, Li Q, Yao Y, Zhou Q. lincRNA-RoR and miR-145 regulate invasion in triple-negative breast cancer via targeting ARF6. *Mol Cancer Res* 2015; 13: 330-338 [PMID: 25253741 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0251]
 - 54 Takahashi K, Yan IK, Haga H, Patel T. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR. *J Cell Sci* 2014; 127: 1585-1594 [PMID: 24463816 DOI: 10.1242/jcs.141069]
 - 55 Takahashi K, Yan IK, Kogure T, Haga H, Patel T. Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA ROR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer. *FEBS Open Bio* 2014; 4: 458-467 [PMID: 24918061 DOI: 10.1016/j.fob.2014.04.007]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

