

• 综述 •

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2016.04.05

长链非编码 RNA 与性激素依赖性肿瘤

赵 明, 杨芝芸, 丁先锋*

(浙江理工大学生命科学院, 杭州 310018)

摘要 随着基因测序技术与核酸定量分析技术的发展, 近年的大量研究表明, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 通过多种途径调控基因表达, 具有调节细胞功能的重要作用。lncRNA 的异常表达与肿瘤发生发展之间的联系被广泛关注。其中, 关于 lncRNA 与 3 种最常见的性激素依赖性肿瘤乳腺癌、子宫内膜癌和前列腺癌的研究, 揭示其在肿瘤细胞或组织中扮演着类似于原癌基因或抑癌基因的双重角色。并通过多种调控机制, 参与癌细胞的侵袭、增殖、转移等过程。因性激素受体分布的特异性, 使得与之相关的多种 lncRNA 的表达也具有较高的特异性。本文总结 lncRNA 与乳腺癌、子宫内膜癌和前列腺癌的相关研究进展, 包括涉及到的 lncRNA 种类、表达差异、作用机制及作为生物标志物或治疗靶点的可行性评价。

关键词 长链非编码 RNA; 乳腺癌; 前列腺癌; 子宫内膜癌; 性激素受体

中图分类号 Q7; R73

Long Non-coding RNAs in Common Sexual Hormone-dependent Tumors

ZHAO Ming, YANG Zhi-Yun, DING Xian-Feng*

(College of Life Sciences, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract With the development of transcriptomics gene sequencing technology and quantitative analysis of nucleic acid, in recent years, a large number of studies showed that the long non-coding RNA (lncRNA) regulated expression through different regulatory paradigms, playing important roles in normal cell physiological activities. There was a wide concern about the relationship between abnormal expression of lncRNAs and tumorigenesis. In addition, the studies on lncRNAs with three kinds of the most common sexual hormone-dependent neoplasms: breast cancer, prostate cancer and endometrial carcinoma revealed that it plays a similar dual role of proto-oncogenes and tumor suppressor genes in tumor cells or tissues, and through a variety of regulatory mechanisms involved in cancer cell invasion, proliferation and metastasis of cancer cells through diverse regulated mechanisms. Because of the sexual hormone receptors, the expression of some lncRNAs showed high specificity. This paper summarized the research progress of lncRNAs with breast cancer, prostate cancer and endometrial cancer, including those relating to the lncRNA species, expression differences, mechanism of action and feasibility to be an ideal biomarker or therapeutic target.

Key words long non-coding RNAs; breast cancer; prostate cancer; endometrial carcinoma; sexual hormone receptors

人类基因组计划产生的大量数据显示, 人体中具有编码蛋白质功能的基因仅占总基因组序列的约 1%^[1], 其余的序列转录产物均为不具有蛋白质编码功能的 RNA。经典中心法则中对 RNA 的定义正逐渐被打破。长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNA) 指转录本长度超过 200 nt 的非编码 RNA, 普遍存在于真核细胞的细胞核、细胞质及不同的亚细胞器中^[2]。早期 lncRNA 一般被认为是

收稿日期: 2015-08-05; 接受日期: 2015-10-09

浙江省自然科学基金 (No. LY15C050002, No. LY13H160029), 浙江省科技计划专项重点社会发展项目 (No. 2014C03004)

* 联系人 Tel: 0571-86843516; E-mail: xfding@zstu.edu.cn

Received: August 5, 2015; Accepted: October 9, 2015

Supported by Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LY15C050002, No. LY13H160029), Science and Technology Project of Zhejiang Province (No. 2014C03004)

* Corresponding author Tel: 0571-86843516; E-mail: xfding@zstu.edu.cn

细胞转录过程中“噪声”或副产物,不具备生物学功能,被称为“暗物质(dark matter)”^[3,4]。近年来,相关转录组学的测序结果显示,LncRNA可能在调控细胞的生命活动中发挥重要作用^[5]。同时,大量研究表明,LncRNA可通过多种方式调控基因表达,包括干扰基因转录^[6]、表观遗传学修饰^[7]、染色体沉默、染色体重塑、组蛋白修饰、促进或抑制靶基因表达^[8]、蛋白质修饰与小分子RNA的相互作用等^[9]。换言之,LncRNA在调控基因表达的过程中可发挥“信号”、“诱导”、“引导”或“支架”作用^[10](Fig. 1)。

近10年,LncRNA与各类肿瘤相关性的研究逐渐成为分子生物学研究的一大热点。LncRNA在包括乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、肝癌、胃癌、胰腺癌和肺癌等^[11]常见的肿瘤中均可发挥重要作用。其中,乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌的发生发展与雌激素受体(estrogen receptor,ER)或雄激素受体(androgen receptor,AR)的活性密切相关。不同的LncRNA在性激素依赖性肿瘤中,通过对肿瘤细胞的性激素受体或其他组分的不同作用,呈现出显著的差异性表达,LncRNA也因此具有作为此类肿瘤诊断及预后生物标志物的潜能。

1 LncRNA与乳腺癌

LncRNA与乳腺癌的相关性研究,是关于LncRNA与肿瘤进展研究中发展最快的领域之一。乳腺癌组织中具有众多的差异性表达的LncRNA,且同种LncRNA在不同年龄、病理分期、淋巴结转移水平及多种受体水平上均呈现较明显的差异性表达^[12]。不同种类的LncRNA通过干扰mRNA的剪切、介导组蛋白甲基化、诱导细胞凋亡、X染色体沉默及基因组印记等作用方式,对乳腺癌细胞的增殖、侵袭和转移等过程产生影响^[13]。

1.1 高表达的“原癌”LncRNA

1.1.1 HOX反义基因间RNA HOX反义基因间RNA(HOX antisense intergenic RNA,HOTAIR)是一种长度为2200 nt,且以反义方式转录的LncRNA。Rinn等^[14]最早在人成纤维细胞中发现了HOTAIR。目前,这种LncRNA被证明在近20类肿瘤中呈现高表达^[15]。Gupta等^[16]研究发现,在乳腺癌中,HOTAIR通过募集核心蛋白复合体2(polycomb repressive complex 2,PRC2),与JARID2和EZH2形成蛋白质-RNA复合体,引起组蛋白H3第27位赖氨酸发生三甲基化,从而调控JAM2、PCDH10、PCDH5等靶基因的表达(Fig. 2),继而调控Wnt/ β

-catenin、PI3K等信号通路^[17],促进乳腺癌细胞的侵袭和转移。

HOTAIR在乳腺癌的原发灶和转移灶组织标本中均呈现显著高表达。HOTAIR的表达量与乳腺癌患者的疾病发展和预后情况密切相关,其表达失控会导致患者肿瘤发展迅速、预后差、生存率低^[18]。改变HOTAIR的表达量对乳腺癌的发展产生重要影响。例如,双酚A和己烯雌酚通过激活启动子EREs诱导HOTAIR在乳腺癌细胞或者组织中表达,促进癌细胞的增殖和侵袭^[19];雌二醇通过G蛋白偶联的雌激素受体抑制miRNA-148a的表达,继而诱导HOTAIR的表达^[20];活化T细胞5核因子(nuclear factor of activated T cells 5,NFAT5)激活S100A4钙连蛋白,抑制miRNA-568的表达,使HOTAIR表达上调,促进乳腺癌的转移^[21]。此外,Wang等^[22]使用伊马替尼和拉帕替尼,分别抑制乳腺癌细胞的Wnt信号通路,降低HOTAIR的表达,发现其可减缓三阴性乳腺癌细胞(ER⁻/PR⁻/HER2⁻)的生长。由此可见,HOTAIR有望成为产生治疗效益的一个靶标。

虽然多种检测方式均证明HOTAIR在乳腺癌中普遍高表达^[23,24],但其能否作为一个独立的预后指标尚存争议。有研究认为,HOTAIR可以作为ER受体阳性乳腺癌患者的1个独立预后指标^[25];另有研究则认为,HOTAIR作为预后指标仅限于ER受体阴性且淋巴结转移阳性的乳腺癌患者,并不适用于ER受体阳性或淋巴结转移阴性的乳腺癌患者^[26]。另有Cox回归分析显示,HOTAIR高表达的乳腺癌患者,反而有着更低的复发率和死亡率,乳腺癌的预后可能与HOTAIR的下游基因间DNA甲基化有关,而非HOTAIR表达本身^[27]。总之,HOTAIR的作用机制和作为生物标志物或治疗靶点的临床应用仍需进一步研究。

1.1.2 印记LncRNA—H19 H19和胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factors,IGF2)的位点具有印记功能,H19由母系等位基因表达,IGF2由父系等位基因表达。H19 RNA在人体成熟组织中几乎不表达,但在组织再生和一些肿瘤的发展过程中被重新激活表达。通过不同的作用方式,H19在某些肿瘤中发挥致癌和抑癌的双重作用,但目前尚无H19在乳腺癌中可起到抑癌作用的报道。

在印记缺失的乳腺癌细胞中,H19呈现失控的高表达。利用c-Myc致癌基因直接诱导H19的表达,可以增加乳腺细胞癌变的几率^[28]。Berteaux

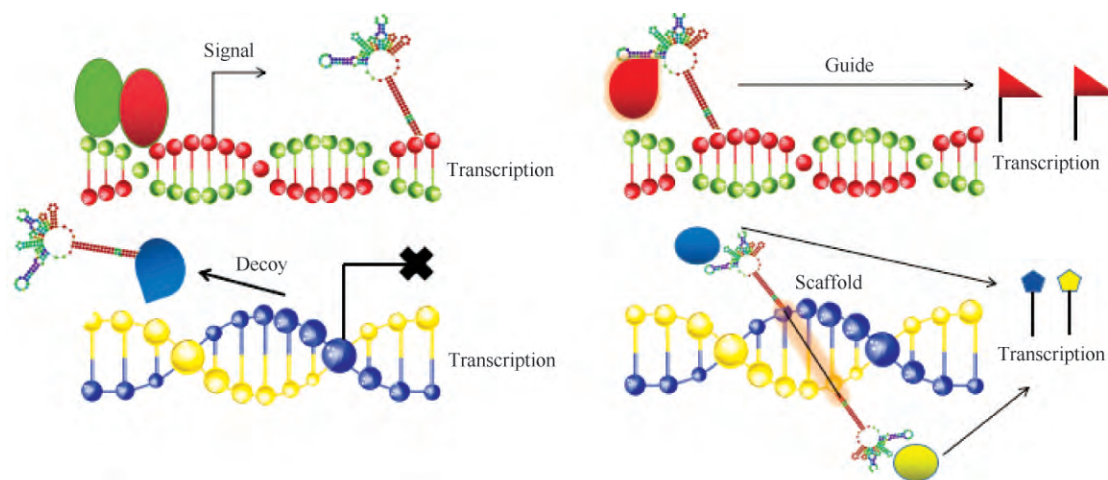


Fig. 1 Schematic diagram of the four archetypes of lncRNA mechanism

As signals, lncRNA expression can faithfully reflect the combinatorial actions of transcription factors or signaling pathways to indicate gene regulation in space and time. As decoys, lncRNAs can titrate away transcription factors and other proteins away from chromatin, or titrate the protein factors into nuclear subdomains. A further example of decoys is lncRNA decoy for miRNA target sites. As guides, lncRNAs can recruit chromatin modifying enzymes to target genes, either *in cis* or *in trans* to distant target genes. As scaffolds, lncRNAs can bring together multiple proteins to form^[10]

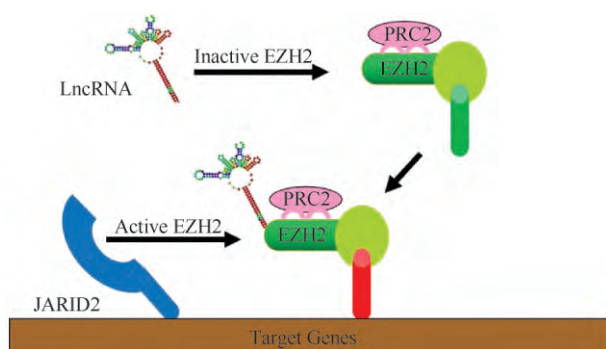


Fig. 2 The process of HOTAIR-PRC2 complex binding to target genes

The RNAs recruiting PRC2 complex inhibit PRC2 function. These RNAs guide PRC2 to its target gene and inhibits EZH2 enzymatic activity at the same time. When PRC2 reaches its target gene, another protein called JARID2 comes into play and binds to EZH2, weakens EZH2-RNA binding, and consequently activates EZH2's function^[15]

等^[29]研究发现,高表达的 H19 使细胞更早进入 S 期,加速乳腺癌细胞的增殖;敲除 H19 基因后,乳腺癌细胞的增殖减缓。由此可见, H19 对乳腺癌的发生和发展均有重要影响。在 MCF-7 乳腺癌细胞体系中, H19 可介导 17 β -雌二醇诱导细胞的增殖,且 H19 在 ER 受体阳性乳腺癌中的表达量是其在 ER 受体阴性乳腺癌中的 10 倍,提示 H19 可能是雌激素诱导基因或与雌激素受体相互作用^[30]。而 H19 基因的异常甲基化则被认为与 ER 受体阴性乳腺癌

的侵袭相关^[31]。此外,全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS) 显示, H19 基因位点的单核苷酸的多态性(SNP) 亦可能与乳腺癌的发生发展相关^[32]。H19 在乳腺癌中的重要作用及较正常组织有明显的表达差异,使其有望成为一种理想的治疗靶点或生物标志物。

1.1.3 肺腺癌转移相关转录物 1 肺腺癌转移相关转录物 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 长度为 8 000 nt,在哺乳动物中普遍表达,也是在多种人类癌症中显著高表达的 lncRNA。MALAT1 在肺癌、肝癌、结肠癌、肾细胞癌、乳腺癌等肿瘤中均呈现明显的高表达^[33,34]。虽有多项研究提示, MALAT1 影响肿瘤细胞的迁移,但在乳腺癌中的作用机制尚不明确,其表达量对乳腺癌预后的影响也需要进一步验证。一项整合 792 例癌症样本的分析结果显示, MALAT1 的高表达是癌症不利预后因素之一^[35]。但 Xu 等^[36]的近期研究表明,敲除乳腺癌细胞中的 MALAT1 基因可以通过 PI3K/Akt 信号通路诱导上皮-间质细胞转分化,增强乳腺癌的转移速率;并且, MALAT1 相对低表达的乳腺癌患者的预后情况更差。因此, MALAT1 对肿瘤细胞的转移可能存在多种调控机制,在不同癌症中的表达方式仍存在一定的特异性。更加深入和细化的研究,将有助于发挥其作为治疗靶点和预后指标的潜力。

1.1.4 类固醇受体 RNA 激活因子 类固醇受体 RNA 激活因子 (steroid receptor RNA activator, SRA), 是较早被发现在乳腺癌中高表达的 LncRNA^[37]。SRA 基因除可转录非编码的 SRA RNA 外, 也可转录具备编码功能的 SRA mRNA, 且非编码的 SRA RNA 亦可促进类固醇受体 RNA 激活蛋白 (steroid receptor RNA activator protein, SRAP) 的表达^[38]。SRA 与 SRAP 都具有增强细胞内固醇受体活性的作用, 因此, 其在乳腺癌中的高表达和其对雌激素受体的作用有关。在 ER 受体阳性乳腺癌患者的癌组织中, SRA 基因通过对雌激素受体的作用参与乳腺肿瘤的发生^[39]。目前认为, 相比于 SRA RNA, SRAP 作为乳腺癌的预后指标更为合适^[40]。

乳腺癌中有多种 LncRNA 均呈现高表达, 例如 BC200^[41]、LSINCT5^[42]、aHIF^[43] 等, 其中大多被认为具有促进乳腺癌细胞活动的作用, 但具体作用机制尚需进一步研究。

1.2 低表达的“抑癌”LncRNA

1.2.1 生长阻滞特异转录本 5 生长阻滞特异转录本 5 (growth arrest specific 5, GAS5), 是一类活性由编码核仁小分子 RNA (snoRNA) 的内含子区域介导, 对细胞凋亡发挥重要作用的 LncRNA, 且在乳腺癌中表达明显下调^[44]。GAS5 是糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 的抑制因子, 通过与 GR 的 DNA 结合域的作用调节其转录活性^[45]。由此推测, GAS5 也可能与 ER 等其它固醇类受体发生作用。目前, Pickard 等^[46]在乳腺癌的传统化疗中通过对 PI3K/mTOR 的双重抑制促进 GAS5 的表达, 从而增加细胞的凋亡, 进一步的研究将有助于为乳腺癌提供有效的治疗靶点。

1.2.2 失活 X 染色体特异转录本 失活 X 染色体特异转录本 (X-inactive specific transcript, XIST), 是长度为 1700 nt, 由失活 X 染色体转录产生的 LncRNA, 是维持女性 X 染色体稳定失活的重要物质。在乳腺癌细胞系中, XIST 基因启动子的异常高甲基化导致 XIST 表达缺失, 进而使 X 连锁基因过量表达, 这些高表达的基因可以降低乳腺癌患者的生存率^[47]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂通过降低 XIST 的表达水平, 诱导乳腺癌干细胞的体外分化^[48]。由此可见, XIST 的表达缺失与乳腺癌的发生紧密相关。因 XIST 只在妇科癌症中体现差异性表达, 对 XIST 的研究可能会帮助人们更好地阐明乳腺癌的发病“根源”。

2 LncRNA 与子宫内膜癌

相比于乳腺癌, LncRNA 与另一种雌激素依赖性肿瘤——子宫内膜癌的相关研究较少。目前的研究显示, 两类肿瘤中的 LncRNA 具有相似的表达异常特性。HOTAIR 在子宫内膜癌中表达上调, 且和不良预后相关^[49]。通过慢病毒介导的靶向降低 HOTAIR 的表达, 可缓解子宫内膜癌细胞的增殖和侵袭^[50]。LncRNA “ASLNC04080”在子宫内膜癌中显著高表达, 抑制其表达可促进细胞凋亡和 G₁ 期停滞, 减缓癌细胞的增殖^[51]。另一些 LncRNA 在子宫内膜癌中发挥抑癌作用, XIST 表达缺失后, 在子宫内膜浆液性乳头状癌中可检测到大量的去甲基化 X 染色体^[52]。此外, LincRNA-RoR 在子宫内膜癌中起到“海绵”作用, “吸附”可以诱导癌组织分化的 miRNA-145 在子宫内膜癌的病变中发挥重要作用^[53]。LncRNA 与 ER 受体的相互作用, 对乳腺癌与子宫内膜癌产生相似影响, 基于 ER 受体的 LncRNA 与乳腺癌的相关研究结果, 可以尝试在子宫内膜癌中进行验证。

3 LncRNA 与前列腺癌

前列腺癌是严重危害男性健康的雄激素依赖性肿瘤。近年来, 我国前列腺癌的发病率呈明显的上升趋势, 优化前列腺癌的预防和诊治具有重要意义。关于 LncRNA 与前列腺癌的研究起步较早, 且部分成果已应用于临床诊断和治疗。某些 LncRNA 只与前列腺癌相关, 这种高特异性使 LncRNA 有望成为前列腺癌中的理想生物标志物。

3.1 前列腺癌特异性 LncRNA

3.1.1 新型前列腺癌抗原 3 新型前列腺癌抗原 3 (prostate cancer gene 3, PCA3/DD3), 是一类只在前列腺癌中特异性高表达的 LncRNA。Bussemaker 等^[54]于 1999 年首次在前列腺癌中发现 PCA3, PCA3 在良性肿瘤、正常组织和其它恶性肿瘤中均无表达。PCA3 在前列腺癌中的具体作用机制尚不明晰, 但细胞实验结果显示, 可能通过影响 AR 受体相关基因的表达, 调控 AR 受体介导的信号通路, PCA3 基因沉默可减缓癌细胞的生长^[55]。可以推测, PCA3 与 AR 受体的相互作用是其只在前列腺癌中特异性表达的原因。目前, PCA3 已经被美国 FDA 批准为癌症诊断的标记物, 可用于快速诊断前列腺癌, 其特异性和灵敏度均高于特异性抗原分析^[56]。

3.1.2 前列腺癌基因表达标记 1 和前列腺癌非编码 RNA1 前列腺癌基因表达标记 1 (prostate cancer gene expression marker 1, PCGEM1) 和前列腺癌非编码 RNA1 (prostate cancer non-coding RNA 1, PRNCR1) 是两种在前列腺癌组织中特异性高表达的 LncRNA, 且在高危患者中表达更高^[57]。Yang 等^[58]发现, PRNCR1 和 PCGEM1 先后与 AR 受体结合, 增强配体依赖性与非配体依赖性 AR 受体介导的相关转录程序, 从而促进前列腺癌细胞的增殖。虽然曾有 RNA 测序数据分析结果对此观点提出质疑, 认为 PCGEM1 和 PRNCR1 与前列腺癌的病理进展无关联, 且未与雄激素受体发生作用^[59], 但另有研究证实, PCGEM1 和 PRNCR1 存在影响 AR 受体活性的调控机制, PRNCR1 与雄激素受体的乙酰化 C 端相互作用, 利用 DOT1L 酶使得 AR 受体 N 端甲基化, 继而募集 PCGEM1 与 Pygo2 蛋白发生作用并激活靶基因^[60, 61]。无论配体存在与否, AR 受体活性均依赖于 PCGEM1 和 PRNCR1 的表达, 虽尚需进一步验证, 但这两种 LncRNA 很可能会成为在前列腺癌中被广泛应用的治疗靶点。

3.1.3 其它前列腺癌特异性 LncRNA 目前, 已在前列腺癌中发现的特异性高表达的 LncRNA, 大部分与 AR 受体相关。第 2 号染色体与前列腺-1 相关位点 (second chromosome locus associated with prostate-1, SChLAP1) 通过拮抗 SWI/SNF 染色质修饰复合物的全基因组定位和调控功能, 与前列腺癌的预后相关^[62]。此外, PlncRNA-1 与 AR 受体相互作用, 调节前列腺癌细胞的凋亡和增殖^[63]; PCAT18 则可增强 AR 受体的活性, 促进癌细胞的增殖^[64]; CTBP1-AS 通过 AR 受体抑制抑癌基因的表达^[65]。以上 LncRNA 均有望成为前列腺癌的生物标志物或治疗靶点, 但尚需实验进一步验证。

3.2 非前列腺癌特异性 LncRNA

3.2.1 前列腺癌相关性转录本 1 前列腺癌相关性转录本 1 (prostate cancer associated transcript1, PCAT1) 位于“基因荒漠”区域的染色体 8q24, 曾被认为是只在前列腺癌表达上调的 LncRNA。PCAT1 在前列腺癌中的表达受到 *cMyc* 基因的调控^[66], 同时是 PRC2 的作用靶点, 受到其抑制^[67]。PCAT1 通过抑制抑癌基因 *BRCA2* 的表达, 提高细胞对小分子抑制因子 PARP1 的敏感性, 促进肿瘤的生长^[68]。目前, 尚未发现 PCAT1 与 AR 受体之间存在关联, 近两年陆续在肝癌、膀胱癌等肿瘤中被发现存在高表达, 提示 PCAT1 可能不适合做为高特异性的生物

标志物。

3.2.2 其它非前列腺特异性 LncRNA INK4 基因座中反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 位于 p15-p16-p14 基因座中, 且与蛋白质编码基因呈反义方向转录, 其表达量在多种疾病与肿瘤中均存在异常。ANRIL 在前列腺癌中高表达, 其通过与 CBX7 和 SUZ12 结合, 抑制 INK4b-ARF-INK4a 和 p15/CDKN2B 位点, 从而抑制抑癌基因的表达^[69]。LincRNA-p21 是一种在肿瘤中普遍低表达的 LncRNA, 由 p53 通路直接介导表达, 其表达水平可用于区分前列腺癌和良性前列腺增生, 另一种重要的“抑癌”LncRNA——GAS5 则不具有此作用^[70]。另有研究表明, MALAT1 的高表达^[71]和 H19 的低表达^[72]也在前列腺癌中发挥作用。

4 问题与展望

LncRNA 是人体内的一大类复杂的 RNA 分子, 在调节和影响人体生理活动中发挥重要作用, 同时, 在肿瘤的发生发展中扮演着重要角色。随着生物信息学和分子检测技术的发展, 曾经的“噪声”RNA 已成为现代分子生物学领域的研究热点。但 LncRNA 与肿瘤相关性的研究仍有许多难关要攻克, 补充高质量的数据库, 丰富研究手段等基础性工作尚需完善。在性激素依赖性肿瘤中, 由于与性激素受体的相互作用, 或存在和性激素受体相关的作用机制, 使得某些 LncRNA 具有较高的特异性和灵敏度, 这一点在前列腺癌中的体现最为明显。虽然目前的研究尚有很多不足, 并且存在一定分歧, 但 LncRNA 与 ER 或 AR 受体之间的复杂关联, 无疑是非常有价值的研究对象, 或许将是寻找理想的 LncRNA 作为生物标记物和治疗靶点的突破口。

参考文献 (References)

- [1] Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome [J]. Science, 2001, 291(5507): 1304-1351
- [2] Prensner JR, Chinnaiyan AM. The emergence of lncRNAs in cancer biology [J]. Cancer Discov, 2011, 1(5): 391-407
- [3] Ponting CP, Belgard TG. Transcribed dark matter: meaning or myth? [J]. Hum Mol Genet, 2010, 19(R2): R162-R168
- [4] Derrien T, Guigó R, Johnson R. The long non-coding rnas: A new (p) layer in the “dark matter” [J]. Front Genet, 2012, 2: 107
- [5] Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: Analysis of their gene structure, evolution, and expression [J]. Genome Res, 2012,

- 22(9): 1775-1789
- [6] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding rnas: insights into functions[J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(3): 155-159
- [7] Lee JT. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs [J]. Science, 2012, 338(6113): 1435-1439
- [8] Nagano T, Fraser P. No-nonsense functions for long noncoding RNAs[J]. Cell, 2011, 145(2): 178-181
- [9] Vennin C, Dahmani F, Spruyt N, et al. Role of long non-coding RNA in cells: Example of the h19/igf2 locus [J]. Adv Biosci Biotechnol, 2013, 4(5): 34-44
- [10] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2011, 43(6): 904-914
- [11] Yarmishyn AA, Kurochkin IV. Long noncoding RNAs: a potential novel class of cancer biomarkers [J]. Front Genet, 2015, 6: 145
- [12] Ding X, Zhu L, Ji T, et al. Long intergenic non-coding RNAs (LincRNAs) identified by RNA-seq in breast cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103270
- [13] Vikram R, Ramachandran R, Abdul KS. Functional significance of long non-coding RNAs in breast cancer[J]. Breast Cancer, 2014, 21(5): 515-521
- [14] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by non-coding RNAs[J]. Cell, 2007, 129(7): 1311-1323
- [15] Hajjari M, Salavat A. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers[J]. Cancer Biol Med, 2015, 12(1): 1-9
- [16] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long noncoding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. Nature, 2010, 464(7291): 1071-1076
- [17] 李雨薇, 王裕民, 张雪莹, 等. 长链非编码 RNA HOTAIR 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 生物化学与生物物理进展 (Li YW, Wang YM, Zhang XY, et al. Progress of long noncoding RNA HOTAIR in human cancer [J]. Prog Biochem Biophys), 2015, 42(3): 228-235
- [18] Malek E, Jagannathan S, Driscoll JJ, et al. Correlation of long non-coding RNA expression with metastasis, drug resistance and clinical outcome in cancer [J]. Oncotarget, 2014, 18(5): 8027-8038
- [19] Bhan A, Hussain I, Ansari KI, et al. Bisphenol-A and diethylstilbestrol exposure induces the expression of breast cancer associated long noncoding RNA HOTAIR in vitro and in vivo[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 141(2): 160-170
- [20] Tao SF, He H, Chen Q, et al. Estradiol induces HOTAIR levels via GPER-mediated miR-148a inhibition in breast cancer [J]. J Transl Med, 2015, 13(2): 131-139
- [21] Li JT, Wang LF, Zhao YL, et al. Nuclear factor of activated T cells 5 maintained by HOTAIR suppression of miR-568 upregulates S100 calcium binding protein A4 to promote breast cancer metastasis[J]. Breast Cancer Res, 2014, 16(5): 454-467
- [22] Wang YL, Overstreet AM, Chen MS, et al. Combined inhibition of EGFR and c-ABL suppresses the growth of triple-negative breast cancer growth through inhibition of HOTAIR [J]. Oncotarget, 2015, 6(13): 11150-11161
- [23] Zhang L, Song X, Wang X, et al. Circulating DNA of HOTAIR in serum is a novel biomarker for breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 152(1): 199-208
- [24] Chisholm KM, Wan Y, Li R, et al. Detection of long non-coding RNA in archival tissue: correlation with polycomb protein expression in primary and metastatic breast carcinoma[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47998
- [25] Sørensen KP, Thomassen M, Tan Q, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker of metastasis in estrogen receptor-positive primary breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 142(3): 529-536
- [26] Gokmen-Polar Y, Vladislav IT, Neelamraju Y, et al. Prognostic impact of HOTAIR expression is restricted to ER-negative breast cancers[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8765
- [27] Lu L, Zhu G, Zhang C, et al. Association of large noncoding RNA HOTAIR expression and its downstream intergenic CpG island methylation with survival in breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 136(3): 875-883
- [28] Barsyte-Lovejoy D, Lau SK, Boutros PC, et al. The c-Myc oncogene directly induces the H19 noncoding RNA by allele-specific binding to potentiate tumorigenesis [J]. Cancer Res, 2006, 66(10): 5330-5337
- [29] Berteaux N, Lottin S, Monte D, et al. H19 mRNA-like noncoding RNA promotes breast cancer cell proliferation through positive control by E2F1 [J]. J Biol Chem, 2005, 280(33): 29625-29636
- [30] Sun H, Wang G, Peng Y, et al. H19 lncRNA mediates 17 β -estradiol-induced cell proliferation in MCF-7 breast cancer cells [J]. Oncol Rep, 2015, 33(6): 3045-3052
- [31] Barrow TM, Barault L, Ellsworth LE, et al. Aberrant methylation of imprinted genes is associated with negative hormone receptor status in invasive breast cancer [J]. Int J Cancer, 2015, 137(3): 537-547
- [32] Fanale D, Amodeo V, Corsini LR, et al. Breast cancer genome-wide association studies: there is strength in numbers [J]. Oncogene, 2012, 31(17): 2121-2128
- [33] Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S, et al. MALAT1: a paradigm for long noncoding RNA function in cancer [J]. J Mol Med, 2013, 91(7): 791-801
- [34] Guffanti A, Iacono M, Pelucchi P, et al. A transcriptional sketch of a primary human breast cancer by 454 deep sequencing [J]. BMC Genomics, 2009, 10(4): 163-180
- [35] Zhang J, Zhang B, Wang T, et al. LncRNA MALAT1 overexpression is an unfavorable prognostic factor in human cancer: evidence from a meta-analysis [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5499-5505
- [36] Xu S, Sui S, Zhang J, et al. Downregulation of long noncoding RNA MALAT1 induces epithelial-to-mesenchymal transition via

- the PI3K-AKT pathway in breast cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, **8**(5): 4881-4891
- [37] Leygue E, Dotzlaw H, Watson PH, *et al.* Expression of the steroid receptor RNA activator in human breast tumors [J]. *Cancer Res*, 1999, **59**(17): 4190-4193
- [38] Flouds CE, Tsimelzon A, Long W, *et al.* Research resource: expression profiling reveals unexpected targets and functions of the human steroid receptor RNA activator (SRA) gene [J]. *Mol Endocrinol*, 2010, **24**(5): 1090-1105
- [39] Murphy LC, Simon SL, Parkes A, *et al.* Altered expression of estrogen receptor coregulators during human breast tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 2000, **60**(22): 6266-6271
- [40] Yan Y, Penner CC, Sklaris GP, *et al.* Steroid receptor RNA activator protein (SRAP) expression as a prognostic factor in ER + human breast tumors [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, **139**(10): 1637-1647
- [41] Iacoangeli A, Lin Y, Morley EJ, *et al.* BC200 RNA in invasive and preinvasive breast cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2004, **25**(11): 2125-2133
- [42] Silva JM, Boczek NJ, Berres MW, *et al.* LSINCT5 is over expressed in breast and ovarian cancer and affects cellular proliferation [J]. *RNA Biol*, 2011, **8**(3): 496-505
- [43] Cayre A, Rossignol F, Clottes E, *et al.* aHIF but not HIF-1 α transcript is a poor prognostic marker in human breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2003, **5**(6): R223-230
- [44] Mourtada-Maarabouni M, Pickard MR, Hedge VL, *et al.* GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2009, **28**(2): 195-208
- [45] Kino T, Hurt DE, Ichijo T, *et al.* Noncoding RNA GAS5 is a growth arrest and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor [J]. *Sci Signal*, 2010, **3**(107): 107-140
- [46] Pickard MR, Williams GT. Regulation of apoptosis by long non-coding RNA GAS5 in breast cancer cells: implications for chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, **145**(2): 359-370
- [47] Lin IH, Chen DT, Chang YF, *et al.* Hierarchical clustering of breast cancer methylomes revealed differentially methylated and expressed breast cancer genes [J]. *PLoS One*, 2015, **10**(2): e0118453
- [48] Salvador MA, Wicinski J, Cabaud O, *et al.* The histone deacetylase inhibitor abexinostat induces cancer stem cells differentiation in breast cancer with low Xist expression [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, **19**(23): 6520-6531
- [49] Huang J, Ke P, Guo L, *et al.* Lentivirus-mediated RNA interference targeting the long noncoding RNA HOTAIR inhibits proliferation and invasion of endometrial carcinoma cells in vitro and in vivo [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, **24**(4): 635-642
- [50] He X, Bao W, Li X, *et al.* The long non-coding RNA HOTAIR is upregulated in endometrial carcinoma and correlates with poor prognosis [J]. *Int J Mol Med*, 2014, **33**(2): 325-332
- [51] Zhai W, Li X, Zhang Y, *et al.* Microarray expression profile of lncRNA and the upregulated ASLNC04080 lncRNA in human endometrial carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2015, **46**(5): 2125-2137
- [52] Zhang B, Xing XY, Li J, *et al.* Comparative DNA methylome analysis of endometrial carcinoma reveals complex and distinct deregulation of cancer promoters and enhancers [J]. *BMC Genomics*, 2014, **15**(1): 868-889
- [53] Zhou X, Gao Q, Wang J, *et al.* Linc-RNA-RoR acts as a "sponge" against mediation of the differentiation of endometrial cancer stem cells by microRNA-445 [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, **133**(2): 333-339
- [54] Bussemakers MJ, van Bokhoven A, Verhaegh GW, *et al.* DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 1999, **59**(23): 5975-5979
- [55] Ferreira LB, Palumbo A, de Mello KD, *et al.* PCA3 noncoding RNA is involved in the control of prostate-cancer cell survival and modulates androgen receptor signaling [J]. *BMC Cancer*, 2012, **12**(6): 507-522
- [56] 徐飞岳, 陈扬超. 长链非编码 RNA 在癌症诊断中的应用 [J]. *转化医学杂志* (Xu FY, Chen YC. Long non-coding RNA, potential biomarkers of the cancer diagnosis [J]. *Trans Med J*), 2014, **3**(5): 257-264
- [57] Petrovics G, Zhang W, Makarem M, *et al.* Elevated expression of PCGEM1, a prostate-specific gene with cell growth-promoting function, is associated with high-risk prostate cancer patients [J]. *Oncogene*, 2004, **23**(2): 605-611
- [58] Yang L, Lin C, Jin C, *et al.* lncRNA-dependent mechanisms of androgen receptor-regulated gene activation programs [J]. *Nature*, 2013, **500**(7464): 598-602
- [59] Prensner JR, Sahu A, Iyer MK, *et al.* The lncRNAs PCGEM1 and PRNCR1 are not implicated in castration resistant prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, **5**(6): 1434-1438
- [60] Pestell RG, Yu Z. Long and noncoding RNAs (lncRNAs) determine androgen receptor dependent gene expression in prostate cancer growth in vivo [J]. *Asian J Androl*, 2014, **16**(2): 268-269
- [61] Petrovics G, Srivastav S. Long noncoding RNA-mediated activation of androgen receptor in prostate cancer [J]. *Asian J Androl*, 2014, **16**(3): 418-419
- [62] Mehra R, Shi Y, Udager AM, *et al.* A novel RNA in situ hybridization assay for the long noncoding RNA SCHLAP1 predicts poor clinical outcome after radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer [J]. *Neoplasia*, 2014, **16**(12): 1121-1127
- [63] Cui Z, Ren S, Lu L, *et al.* The prostate cancer-up-regulated long noncoding RNA PlncRNA-1 modulates apoptosis and proliferation through reciprocal regulation of androgen receptor [J]. *Urol Oncol*, 2013, **31**(7): 1117-1123
- [64] Crea F, Watahiki A, Quagliata L, *et al.* Identification of a long non-coding RNA as a novel biomarker and potential therapeutic target for metastatic prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, **5**(3): 764-774

- [65] Sung YY, Cheung E. Antisense now makes sense: Dual modulation of androgen-dependent transcription by CTBP1-AS [J]. *EMBO J*, 2013, **32**(12): 1653-1654
- [66] Prensner JR, Chen W, Han SM, *et al.* The long non-coding RNA PCAT-1 promotes prostate cancer cell proliferation through cMyc [J]. *Neoplasia*, 2014, **16**(11): 900-908
- [67] Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, *et al.* Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression [J]. *Nat Biotechnol*, 2011, **29**(8): 742-749
- [68] Prensner JR, Chen W, Iyer MK, *et al.* PCAT-1, a long noncoding RNA, regulates BRCA2 and controls homologous recombination in cancer [J]. *Cancer Res*, 2014, **74**(6): 1651-1660
- [69] Kotake Y, Nakagawa T, Kitagawa K, *et al.* Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15^{INK4B} tumor suppressor gene [J]. *Oncogene*, 2011, **30**(16): 1956-1962
- [70] Isin M, Uysaler E, Ozgur E, *et al.* Exosomal lncRNA-p21 levels may help to distinguish prostate cancer from benign disease [J]. *Front Genet*, 2015, **6**(2): 168-173
- [71] Wang F, Ren S, Chen R, *et al.* Development and prospective multicenter evaluation of the long noncoding RNA MALAT-1 as a diagnostic urinary biomarker for prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, **5**(22): 11091-11102
- [72] Zhu M, Chen Q, Liu X, *et al.* LncRNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting TGFBI [J]. *FEBS J*, 2104, **281**(16): 3766-3775