

# 长链非编码 RNAs 的作用机制及其在肿瘤中的作用

颜彬, 蒋逸群, 曹亚\*, 陶永光\*

中南大学肿瘤研究所, 癌变与侵袭原理教育部重点实验室, 癌变原理卫生部重点实验室, 长沙 410008

\* 联系人, E-mail: ycao98@vip.sina.com; taoyong@mail.csu.edu.cn

2012-05-30 收稿, 2012-09-17 接受

国家自然科学基金(81171881)、国家重点基础研究发展计划(2011CB504300)、湖南省杰出青年基金(12JJ1013)和中央高校基本科研业务费专项资金(2011JQ019)资助项目

**摘要** 长链非编码 RNAs (lncRNAs) 为一类碱基长度大于 200 nt 的非编码 RNA 分子, 作为一类新型基因表达调控因子, 可通过改变染色质结构和直接调节转录因子活性参与转录调控, 亦可通过调节 mRNA 形成的过程及其翻译参与转录后调控. lncRNAs 表达水平异常与肿瘤发生发展密切相关, 有的可以促进癌变, 在肿瘤中高度表达; 有的可以抑制癌变, 在肿瘤中表达降低. 本文总结了近年来 lncRNAs 研究方面取得的最新进展, 主要介绍了 lncRNAs 的作用机制及其异常表达与肿瘤发生发展的关系, 这为我们理解 lncRNAs 的功能及其与恶性肿瘤的关系提供了一个新的思路.

## 关键词

长链非编码 RNAs  
作用机制  
肿瘤

随着表观遗传基因组学的不断发展, 研究发现人类基因组被广泛转录为大量的非编码 RNAs (noncoding RNAs, ncRNAs). 根据转录本的长度将 ncRNAs 分为两类: 小非编码 RNAs (small noncoding RNAs) 和长链非编码 RNAs (long noncoding RNAs, lncRNAs). lncRNAs 为转录本长度大于 200 核苷酸的 RNA 分子, 多数由 RNA 聚合酶 II 转录形成, 存在于核内或胞浆内<sup>[1]</sup>. 近年来已经鉴定出大量 lncRNAs, 关于人类基因组 lncRNAs 的数据库亦建立起来, 该数据库提供了 lncRNAs 表达情况及其他相关重要信息<sup>[2]</sup>.

lncRNAs 在许多生物学过程中发挥重要功能, 包括 X 染色体失活、基因印迹、干细胞的维持等, 且其发挥功能的作用机制也是不尽相同的<sup>[3,4]</sup>. 越来越多的研究开始将 lncRNAs 与疾病联系起来, 其表达异常能够引起一系列疾病包括肿瘤的发生发展<sup>[5]</sup>.

## 1 长链非编码 RNAs 的作用机制

lncRNAs 在许多生物学过程中均发挥重要作用, 其机制主要涉及对基因表达水平的调控. 根据已知

功能的 lncRNAs, 可将 lncRNAs 调控基因表达水平的作用机制概括为两大类: 转录调控和转录后调控, 其可通过改变染色质结构和直接调节转录因子活性参与转录调控, 亦可通过调节 mRNA 形成的过程及其翻译参与转录后调控(图 1).

### 1.1 改变染色质结构

lncRNAs 为人类基因组转录过程中的重要调控因子, 可通过改变染色质结构和直接调节转录因子活性参与基因转录调控, 但两者之间的界限并不十分清晰<sup>[6]</sup>. lncRNAs 最显著的功能为参与表观调控, 可与表观调控因子, 如染色质修饰复合物等相互作用并引导其至特定的染色质区域, 通过介导 DNA 甲基化、组蛋白甲基化或乙酰化等修饰来改变染色质状态, 从而影响 RNA 聚合酶 II 及转录因子接近 DNA 的能力, 进而活化或沉默靶基因的转录.

有些 lncRNAs 能募集蛋白复合物至其生成的位置从而参与基因转录的调控, 称之为顺式作用. 最经典的通过顺式作用调控基因转录的 lncRNA 为 Xist

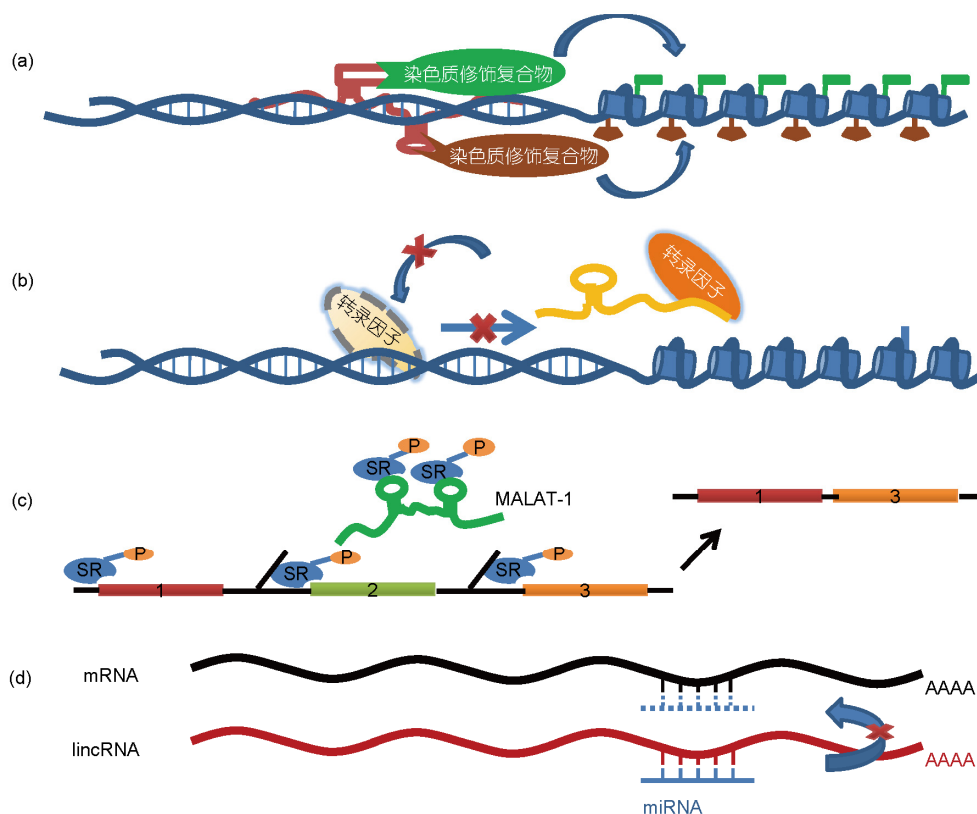


图1 lincRNAs的作用机制

(a) lincRNAs 与染色质修饰复合物相互作用并募集其至特定染色质区域, 介导 DNA 甲基化、组蛋白甲基化或乙酰化等修饰. (b) lincRNAs 与转录因子结合并阻止其作用于靶基因. (c) lincRNAs 通过与 SR 蛋白相互作用调节 mRNAs 的选择性剪切. (d) lincRNAs 可与 miRNAs 结合并阻止其与靶 mRNAs 结合

(X-inactive specific transcript), 在 X 染色体失活中起重要作用. 女性早期发育过程中两条 X 染色体中的一条发生失活, 失活染色体转录表达 Xist 并覆盖该染色体, 募集 PRC2 (polycomb repressive complex 2) 复合物介导组蛋白 H3K27 三甲基化, 沉默该条染色体上基因的表达<sup>[7]</sup>. lincRNA HOTTIP (HOXA transcript at the distal tip)亦通过顺式作用调控基因转录, 由 HOXA 5'末端转录产生, 通过染色体环接近 5'HOXA 基因, 并与 WDR5 (WD repeat-containing protein 5)/MLL (mixed lineage leukemia)复合物相互作用并引导复合物至 5' HOXA 基因, 介导组蛋白 H3K4 三甲基化从而导致基因转录, 协同活化多个 5' HOXA 基因的表达<sup>[8]</sup>.

有些 lincRNAs 将复合物靶向基因组中其他位置从而参与基因转录的调控, 称之为反式作用. lincRNA HOTAIR (Hox transcript antisense RNA)为最早被发

现及研究的 lincRNAs 之一, 转录来源于 HOXC 位点, 与 PRC2 复合物及 LSD1 (lysine-specific demethylase 1)复合物相互作用并引导复合物至 HOXD 及基因组其他位点, 分别介导组蛋白 H3K27 三甲基化和组蛋白 H3K4 脱甲基化, 二者共同作用沉默基因<sup>[9]</sup>. lincRNA-p21 亦通过反式作用调控基因转录, DNA 损伤后 p53 可诱导 lincRNA-p21 的表达, 与 hnRNP-K (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K)复合物相互作用并引导复合物至靶基因, 调节上百个基因的表达, 在促进凋亡中发挥重要功能<sup>[10]</sup>.

## 1.2 直接调节转录因子活性

多种 lincRNAs 可通过调节转录因子复合物的聚集及活性而参与转录后调控, 如 Gas5 (growth arrest-specific 5)和 PANDA (P21 associated ncRNA DNA damage activated)等. 糖皮质激素能结合并活化其受

体 GR (glucocorticoid receptor), 活化的 GR 能作为转录因子作用于靶基因启动子区的 GREs 元件 (glucocorticoid response elements), lncRNA Gas5 通过特定的序列与活化 GR 的 DNA 结合区域直接结合, 从而阻止活化的 GR 作用于 GREs 发挥功能, 进而影响靶基因的转录<sup>[11]</sup>. PANDA 对 DNA 损伤敏感, DNA 发生损伤后 p53 诱导 PANDA 表达, 其可直接与转录因子 NF-YA (nuclear transcription factor Y subunit alpha) 结合并阻止其作用于靶基因 *FAS* 基因, 从而限制凋亡基因的表达<sup>[12]</sup>.

### 1.3 调节 mRNA 形成的过程

核旁斑(nuclear paraspeckle)为存在于细胞核内的独立的核糖核蛋白小体, 其功能并未被完全阐释, 但该结构已被证实参与 mRNA 剪切、加工及储留中发挥重要作用. lncRNA MALAT-1 可与 SR 核磷蛋白家族相互作用并调节其浓度及磷酸化状态, 而 SR (serine/arginine-rich)家族能够影响许多 mRNA 前体的选择性剪切模式, 因此 MALAT1 在剪切调控中发挥重要作用<sup>[13]</sup>. lncRNAs 对于核旁斑的形成及其结构的完整性是必需的, 因此 lncRNAs 可通过参与 mRNA 的剪切、加工和运输等过程在转录后调控中发挥作用<sup>[14]</sup>.

### 1.4 RNA-RNA 相互作用

lncRNA-mRNA 两者之间能够相互作用并发挥调节功能, 其作用基础是存在同源序列. 在 STAU1 (staufen 1)-介导的 mRNA 降解过程中, 含 Alu 重复序列的 lncRNAs 能够与编码蛋白的 mRNA 结合, 形成双链 RNA 复合物并募集 STAU1 导致 mRNA 降解<sup>[15]</sup>.

lncRNAs 亦能与 miRNAs 相互作用, 其可作为“诱饵”与 miRNAs 结合并阻止其作用于靶 mRNAs, 如 linc-MD1 和 PTENP1 (phosphatase and tensin homolog pseudogene 1). linc-MD1 能够与 miR-133 及 miR-135 结合, 阻止 miR-133 及 miR-135 作用于靶 mRNAs, 在肌肉分化过程中起重要作用, 其表达水平下降与杜氏肌营养不良发生相关<sup>[16]</sup>. *PTENP1* 为一假基因, 编码 *PTENP1* RNA, 与抑癌基因 *PTEN* (phosphatase and tensin homolog) mRNA 竞争结合 miRNAs, 进而引起 *PTEN* mRNA 降解减少, 抑癌蛋白增加<sup>[17]</sup>. 很显然, 这些研究发现进一步丰富了基因表达的调控机制.

## 2 长链非编码 RNA 与肿瘤

研究表明, lncRNAs 在正常细胞和肿瘤细胞中差异表达, 由于 lncRNAs 是一类非常重要的基因表达调控因子, 其表达水平的异常必然导致基因表达异常, 以致肿瘤的发生. lncRNAs 表达水平异常的机制尚不清楚, 可能与序列突变、染色体重组及启动子区高甲基化等机制相关. 在肿瘤中, 有的 lncRNAs 可以促进癌变, 其在肿瘤中高度表达; 有的 lncRNAs 可以抑制癌变, 其在肿瘤中表达受到抑制(表 1).

### 2.1 与癌变相关的 lncRNAs

(i) HOTAIR. lncRNA HOTAIR 为第一个被发现与肿瘤密切相关的 lncRNA, 在肿瘤的发生发展、转移及预后中发挥重要作用, 其表达水平可作为有效的转移和死亡预测指标. 在乳腺癌中, HOTAIR 表达水平升高, 促进肿瘤转移并与乳腺癌预后差相关, 表达增高的 HOTAIR 能够引起 PRC2 复合物在整个基因组中重新定位, 沉默转移抑制相关基因的表达, 其定位模式更类似于胚胎成纤维细胞中的模式<sup>[18]</sup>. HOTAIR 在胰腺癌中表达水平亦增高, 特异地沉默干扰素及细胞周期进程相关基因的表达, 促进胰腺癌细胞的侵袭能力, HOTAIR 敲除后能明显降低细胞增殖、改变细胞周期进程并诱导细胞凋亡<sup>[19]</sup>. 在大肠癌中 HOTAIR 高度表达, 其表达水平与肝转移的高风险相关, 且与预后密切相关<sup>[20]</sup>. HOTAIR 在其他肿瘤如肝癌、胃肠道间质瘤中均高度表达, 与转移及预后密切相关<sup>[21,22]</sup>.

(ii) BANCR (BRAF-regulated lncRNA 1). 在 70% 以上的黑色素瘤中, *BRAF* 癌基因发生突变导致活跃突变体 BRAF (V600E) 蛋白的产生. BRAF (V600E) 蛋白能够调节 1027 种蛋白编码转录本、39 种已知 lncRNAs 及 70 种未知 lncRNAs 的表达, BANCR 为其中之一. BRAF(V600E) 蛋白诱导其表达水平增高, BANCR 敲除后黑色素瘤细胞的转移能力明显降低, 因此 BANCR 与黑色素瘤细胞转移相关<sup>[23,24]</sup>.

(iii) UCA1 (urothelial carcinoma associated 1). lncRNA UCA1 在膀胱癌中的表达水平升高, 促进人膀胱癌细胞增殖. UCA1 表达受抑及过表达均表明, 其表达水平与细胞周期相关蛋白 CREB (cAMP response element-binding protein) 表达及磷酸化水平一

表1 几种常见肿瘤相关的 lncRNAs

肿瘤类型	lncRNAs	机制	文献
黑色素瘤	BANCR	未知	[23,24]
	SPRY4-IT1	调控 MAPK 信号通路	[40]
膀胱癌	UCA1	调控 PI3K-AKT 通路	[25-27]
	ncRAN	未知	[39]
前列腺癌	MALAT-1	通过活化 Wnt 信号通路促进上皮间充质转换	[35]
	PCAT-1	抑制与细胞有丝分裂、增殖相关基因的表达	[28]
	PCA3	未知	[29,30]
	PlncRNA	与 AR 相互调节	[31]
结肠癌	ANRIL	沉默 <i>INK4b/ARF/INK4a</i> 位点基因的表达	[32,33]
乳腺癌	HOTAIR	沉默转移抑制相关基因的表达	[18]
	Gas5	诱导细胞阻滞及凋亡	[47]
胰腺癌	HOTAIR	沉默干扰素及细胞周期进程相关基因的表达	[19]
非小细胞肺癌	MALAT-1	参与剪切调控	[34]
乳头状甲状腺癌	PTCSC3	影响与 DNA 复制、重组、修复和细胞运动等相关基因的表达	[41]
神经胶质瘤	MEG3	活化 p53 蛋白	[44]
肝癌	MEG3	活化 p53 蛋白	[43]
	HOTAIR	未知	[21]
神经母细胞瘤	ncRAN	未知	[38]
子宫内膜癌	PTENP1	未知	[49]

致. UCA1 亦能够影响 AKT 的表达及活性, 阻断 PI3K 通路后细胞周期进程明显减缓, 因此 UCA1 可通过 CREB 蛋白调控 PI3K-AKT 通路来调控细胞周期进而在膀胱癌中发挥重要作用, 可作为潜在的膀胱癌诊断指标及治疗靶点<sup>[25-27]</sup>.

(iv) PCAT-1 (prostate cancer-associated transcript 1), PCA3 (prostate cancer gene 3) 及 PlncRNA-1. 利用 RNA-seq 技术对大量组织进行分析发现, 约有 1800 种 lncRNAs 在前列腺组织中表达, 其中 121 种 lncRNAs 在前列腺癌中表达失调, lncRNA PCAT-1 为其中之一. PCAT-1 特异表达于前列腺中, 且只在前列腺癌中表达水平增高. PCAT-1 能促进癌细胞增殖, 通过反式作用沉默与细胞有丝分裂、增殖相关基因的表达, 其可作为潜在的前列腺癌标记分子而用于前列腺癌的临床诊断<sup>[28]</sup>. lncRNA PCA3 亦特异地表达于前列腺中, 在前列腺癌中表达水平明显增高, 尽管 PCA3 的生物学功能还不清楚, 但其作为前列腺癌的标记分子已被用于前列腺癌的临床诊断. 前列腺癌细胞可脱落至尿液中, 因此可通过采集患者的尿液标本并检测其中的 PCA3 含量来辅助临床诊断<sup>[29,30]</sup>. 另外, lncRNA PlncRNA-1 亦在前列腺癌中表达水平增高, 明显高于正常前列腺及良性前列腺肥大组织,

抑制其表达能明显降低细胞增殖并诱导细胞凋亡. 抑制 PlncRNA-1 表达可导致雄激素受体 (androgen receptoe, AR) mRNA, 蛋白及下游分子均减少, 另一方面, 阻断 AR 信号亦能导致 PlncRNA-1 表达水平的下降, 因此 PlncRNA-1 和 AR 可相互调节并导致前列腺癌的发生发展, 可作为潜在的治疗靶标<sup>[31]</sup>.

(v) ANRIL (antisense lncRNA of the *INK4* locus). *INK4b/ARF/INK4a* 位点包含 3 个抑癌基因, 与多种类型肿瘤的发生密切相关. *INK4b* (inhibitor of cyclin kinase 4b) 也称 *CDKN2B* (p15/cyclin-dependent kinase inhibitor) 编码 p15 蛋白, *INK4a* (inhibitor of cyclin kinase 4a) 也称 *CDKN2A* (p16/cyclin-dependent kinase inhibitor) 编码 p16 蛋白, p15 和 p16 蛋白均参与细胞周期调控. ARF 蛋白 (Alternative Reading Frame Protein) 通过促进 MDM2 (murine double minute 2) 降解参与活化细胞凋亡通路及细胞阻滞. lncRNA ANRIL 转录来源于 *INK4b* 的反义链, 可与 PRC1 (polycomb repressive complex 1)、PRC2 复合物结合, 并募集复合物至 *INK4b/ARF/INK4a* 位点介导基因沉默, 因此 ANRIL 活性异常会导致 *INK4b/ARF/INK4a* 位点的异常沉默, 以致肿瘤的发生. 在结肠癌中, ANRIL 表达水平异常升高<sup>[32, 33]</sup>.

(vi) MALAT-1 (metastasis-associated in lung adenocarcinoma transcript-1). lncRNA MALAT-1 在研究与早期非小细胞肺癌(NSCLC)相关转录本的过程中被鉴定出,在多种肿瘤类型中均高度表达,其表达水平与细胞生长、运动、增殖、信号、免疫调节相关基因的表达密切相关.在非小细胞肺癌中 MALAT-1 高度表达,在转移癌中的表达水平高于非转移癌 3 倍, MALAT-1 表达水平与肿瘤预后密切相关,因此 MALAT-1 可作为非小细胞肺癌转移和预后的指标<sup>[34]</sup>.在膀胱癌中 MALAT-1 亦高度表达,在转移癌中的水平高于非转移癌, MALAT-1 可通过活化 Wnt 信号通路促进上皮间充质转换,在膀胱癌转移中发挥重要作用<sup>[35]</sup>.另外, MALAT-1 与肝移植术后肝癌复发及大肠癌转移等高度相关<sup>[36,37]</sup>.

(vii) ncRAN (non-coding RNA expressed in aggressive neuroblastoma). lncRNA ncRAN 来源于 17 号染色体,在神经母细胞瘤中其表达水平明显增高,与肿瘤预后密切相关,ncRAN 敲除后细胞生长受抑<sup>[38]</sup>.ncRAN 在膀胱癌中亦高度表达,其表达水平与膀胱癌的临床分期相关,ncRAN 能促进细胞增殖、转移,沉默其表达后能增加化疗敏感性,因此可作为潜在的膀胱癌治疗靶标<sup>[39]</sup>.

(viii) SPRY4-IT1. lncRNA SPRY4-IT1 转录来源于 *SPRY4* 基因的一个内含子,在黑色素瘤中表达水平增高. *SPRY-IT1* 可能参与调控 MAPK 信号通路,其敲除后导致细胞增殖障碍、侵袭能力减低及细胞凋亡增加,因此 *SPRY-IT1* 可能在黑色素瘤的分子病因学中发挥重要作用<sup>[40]</sup>.

## 2.2 抑制癌变的 lncRNAs

(i) PTCSC3 (papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3). lncRNA PTCSC3 特异表达于甲状腺组织中,在乳头状甲状腺癌中表达水平明显下降.乳头状甲状腺癌全基因组关联研究发现,存在 2 个相互独立的单核苷酸多态性(SNPs),即 rs944289 和 rs965513,其中 rs944289 位于 *PTCSC3* 基因上游 3.2 kb 处. rs944289 位于 *PTCSC3* 基因 *C/EBP $\alpha$*  和 *C/EBP $\beta$*  的结合位点,其突变致使 *C/EBP $\alpha$*  和 *C/EBP $\beta$*  不能结合并活化 *PTCSC3* 的表达,以致 *PTCSC3* 表达水平下降. *PTCSC3* 能够影响与 DNA 复制、重组、修复和细胞运动等相关基因的表达,恢复其表达能明显抑制乳头状甲状腺癌细胞的生长,因

此 *PTCSC3* 具有肿瘤抑制因子功能<sup>[41]</sup>.

(ii) MEG3 (maternally expressed gene 3). *MEG3* 为印记基因,位于 14 号染色体上的 *DLK1-MEG3* 位点,其编码产生 lncRNA MEG3. *MEG3* 表达于多种正常组织,在多种肿瘤及肿瘤细胞系中表达缺失,多种机制导致 *MEG3* 表达缺失包括基因缺失、启动子高甲基化等. *MEG3* 通过活化 p53 来完成其抑癌作用,其可诱导 p53 蛋白的累积,亦可通过下调 MDM2 的水平抑制 p53 蛋白的降解. *MEG3* 可促进 p53 结合于 *GDF15* 基因的启动子区从而上调 *GDF15* (growth differentiation factor 15)蛋白的表达水平,因此 *MEG3* 可作为肿瘤抑制因子<sup>[42]</sup>.在肝癌中 *MEG3* 的表达较正常肝细胞中下调达 210 倍,通过外源性过表达能明显降低细胞生长并诱导细胞凋亡<sup>[43]</sup>. *MEG3* 在神经胶质瘤中的表达亦高度缺失,在神经胶质瘤的分子病因学中发挥重要作用,并可作为神经胶质瘤治疗的潜在靶点<sup>[44]</sup>.另外, *MEG3* 与其他肿瘤如脑膜瘤及骨髓瘤等的发生发展密切相关<sup>[45,46]</sup>.

(iii) Gas5. lncRNA Gas5 能够与活化的 GR 结合并阻止其作用于靶基因的 GREs 元件,而 GR 作用的靶基因能够影响细胞生长及生存,因此 Gas5 可诱导细胞阻滞及凋亡.乳腺癌中 Gas5 表达水平与正常乳腺上皮相比明显降低,其水平的下降导致细胞难以活化凋亡通路,与乳腺癌的发生相关<sup>[11,47]</sup>.另外,由于糖皮质激素是强大的免疫抑制剂,而 Gas5 能阻断其效应,因此 Gas5 与自身免疫性疾病的发生亦相关.

(iv) lincRNA-p21. DNA 损伤后 p53 直接诱导 lincRNA-p21 的表达, p53 为重要的抑癌基因, lincRNA-p21 作为 p53 的下游分子在促进凋亡中起重要作用.现在虽然尚未见报道 lincRNA-p21 与肿瘤发生发展直接相关,但我们仍可以推测 lincRNA-p21 缺失会影响肿瘤的发生发展<sup>[10]</sup>.

(v) PTENP1. lncRNA PTENP1 可通过与抑癌基因 PTEN mRNA 竞争结合 miRNAs 从而调控 PTEN mRNA 的水平,进而发挥生长抑制作用,其在一些类型肿瘤中表达缺失.在前列腺癌、黑色素瘤及子宫内膜癌中均可见 PTENP1 的表达缺失,同时 PTEN 表达水平亦降低<sup>[48,49]</sup>.

上述研究表明, lncRNAs 在多种生物学效应中发挥关键性的作用,可通过调节靶基因的表达水平发挥功能,但其靶基因及其靶向靶基因的机制均不是很清楚,需要我们进一步深入研究.

### 3 展望

LncRNAs 的发现使得基因表达调控方式和机制变得更为复杂,也就意味着与其异常表达相关的疾病如肿瘤的发病机制更为复杂.目前,LncRNAs 主要通过与染色质重塑蛋白相互作用发挥其基因表达调

控的作用,染色质重塑蛋白也与恶性肿瘤的发生发展密切相关.因此,深入了解染色质重塑蛋白与LncRNAs 的交互作用,将是基因表达调控的新模式和新内容,也将是肿瘤表观遗传调控的重要发展方向,还将产生一类新的恶性肿瘤防治靶点,具有重要的临床意义.

### 参考文献

- Ponting C P, Oliver P L, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 2009, 136: 629–641
- Dinger M E, Pang K C, Mercer T R, et al. NRED: A database of long noncoding RNA expression. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37: D122–126
- Mercer T R, Dinger M E, Mattick J S. Long non-coding RNAs: Insights into functions. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 155–159
- Wang K C, Chang H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2011, 43: 904–914
- Wapinski O, Chang H Y. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol*, 2011, 21: 354–361
- Kugel J F, Goodrich J A. Non-coding RNAs: Key regulators of mammalian transcription. *Trends Biochem Sci*, 2012, 37: 144–151
- Chaumeil J, Le Baccon P, Wutz A, et al. A novel role for Xist RNA in the formation of a repressive nuclear compartment into which genes are recruited when silenced. *Genes Dev*, 2006, 20: 2223–2237
- Wang K C, Yang Y W, Liu B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. *Nature*, 2011, 472: 120–124
- Tsai M C, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 2010, 329: 689–693
- Huarte M, Guttman M, Feldser D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell*, 2010, 142: 409–419
- Kino T, Hurt D E, Ichijo T, et al. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci Signal*, 2010, 3: ra8
- Hung T, Wang Y, Lin M F, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters. *Nat Genet*, 2011, 43: 621–629
- Tripathi V, Ellis J D, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol Cell*, 2010, 39: 925–938
- Clark M B, Mattick J S. Long noncoding RNAs in cell biology. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22: 366–376
- Gong C, Maquat L E. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3'UTRs via Alu elements. *Nature*, 2011, 470: 284–288
- Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell*, 2011, 147: 358–369
- Poliseno L, Salmena L, Zhang J, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*, 2010, 465: 1033–1038
- Gupta R A, Shah N, Wang K C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, 2010, 464: 1071–1076
- Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, et al. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene*, 2012, doi: 10.1038/onc.2012.193
- Kogo R, Shimamura T, Mimori K, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res*, 2011, 71: 6320–6326
- Geng Y J, Xie S L, Li Q, et al. Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression. *J Int Med Res*, 2011, 39: 2119–2128
- Niinumata T, Suzuki H, Nojima M, et al. Upregulation of miR-196a and HOTAIR drive malignant character in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*, 2012, 72: 1126–1136
- McCarthy N. Epigenetics: Going places with BANCER. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12: 451
- Flockhart R J, Webster D E, Qu K, et al. BRAFV600E remodels the melanocyte transcriptome and induces BANCER to regulate melanoma cell migration. *Genome Res*, 2012, 22: 1006–1014

- 25 Yang C, Li X, Wang Y, et al. Long non-coding RNA UCA1 regulated cell cycle distribution via CREB through PI3-K dependent pathway in bladder carcinoma cells. *Gene*, 2012, 496: 8–16
- 26 Wang Y, Chen W, Yang C, et al. Long non-coding RNA UCA1a (CUDR) promotes proliferation and tumorigenesis of bladder cancer. *Int J Oncol*, 2012, 41: 276–284
- 27 张争, 郝瀚, 张崔建, 等. 新基因 *UCA1* 用于膀胱癌诊断的临床应用价值. *中华医学杂志*, 2012, 92: 384–387
- 28 Prensner J R, Iyer M K, Balbin O A, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression. *Nat Biotechnol*, 2011, 29: 742–749
- 29 Goode R R, Marshall S J, Duff M, et al. Use of PCA3 in detecting prostate cancer in initial and repeat prostate biopsy patients. *Prostate*, 2012, doi: 10.1002/pros.22538
- 30 Lee G L, Dobi A, Srivastava S. Prostate cancer: diagnostic performance of the PCA3 urine test. *Nat Rev Urol*, 2011, 8: 123–124
- 31 Cui Z, Ren S, Lu J, et al. The prostate cancer-up-regulated long noncoding RNA PlncRNA-1 modulates apoptosis and proliferation through reciprocal regulation of androgen receptor. *Urol Oncol*, 2012, doi:10.1016/j.urolonc.2011.11.030
- 32 Yap K L, Li S, Munoz-Cabello A M, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a. *Mol Cell*, 2010, 38: 662–674
- 33 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. *Oncogene*, 2011, 30: 1956–1962
- 34 Schmidt L H, Spieker T, Koschmieder S, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth. *J Thorac Oncol*, 2011, 6: 1984–1992
- 35 Ying L, Chen Q, Wang Y, et al. Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial-to-mesenchymal transition. *Mol Biosyst*, 2012, doi: 10.1039/C2MB25070E
- 36 Lai M C, Yang Z, Zhou L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol*, 2012, 29: 1810–1816
- 37 Xu C, Yang M, Tian J, et al. MALAT-1: A long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis. *Int J Oncol*, 2011, 39: 169–175
- 38 Yu M, Ohira M, Li Y, et al. High expression of ncRAN, a novel non-coding RNA mapped to chromosome 17q25.1, is associated with poor prognosis in neuroblastoma. *Int J Oncol*, 2009, 34: 931–938
- 39 Zhu Y, Yu M, Li Z, et al. ncRAN, a newly identified long noncoding RNA, enhances human bladder tumor growth, invasion, and survival. *Urology*, 2011, 77: e511–515
- 40 Khaitan D, Dinger M E, Mazar J, et al. The melanoma-upregulated long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates apoptosis and invasion. *Cancer Res*, 2011, 71: 3852–3862
- 41 Jendrzewski J, He H, Radomska H S, et al. The polymorphism rs944289 predisposes to papillary thyroid carcinoma through a large intergenic noncoding RNA gene of tumor suppressor type. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 8646–8651
- 42 Zhou Y, Zhong Y, Wang Y, et al. Activation of p53 by MEG3 non-coding RNA. *J Biol Chem*, 2007, 282: 24731–24742
- 43 Braconi C, Kogure T, Valeri N, et al. microRNA-29 can regulate expression of the long non-coding RNA gene *MEG3* in hepatocellular cancer. *Oncogene*, 2011, 30: 4750–4756
- 44 Wang P, Ren Z, Sun P. Overexpression of the long non-coding RNA MEG3 impairs *in vitro* glioma cell proliferation. *J Cell Biochem*, 2012, 113: 1868–1874
- 45 Zhang X, Gejman R, Mahta A, et al. Maternally expressed gene 3, an imprinted noncoding RNA gene, is associated with meningioma pathogenesis and progression. *Cancer Res*, 2010, 70: 2350–2358
- 46 Benetatos L, Dasoula A, Hatzimichael E, et al. Promoter hypermethylation of the MEG3 (DLK1/MEG3) imprinted gene in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2008, 8: 171–175
- 47 Mourtada-Maarabouni M, Pickard M R, Hedge V L, et al. GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer. *Oncogene*, 2009, 28: 195–208
- 48 Polisenio L, Haimovic A, Christos P J, et al. Deletion of PTENP1 pseudogene in human melanoma. *J Invest Dermatol*, 2011, 131: 2497–2500
- 49 Ioffe Y J, Chiappinelli K B, Mutch D G, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) pseudogene expression in endometrial cancer: A conserved regulatory mechanism important in tumorigenesis? *Gynecol Oncol*, 2012, 124: 340–346

## The regulatory mechanisms of long noncoding RNAs and their role in cancer

YAN Bin, JIANG YiQun, CAO Ya & TAO YongGuang

*Key Laboratory of Carcinogenesis of Ministry of Health, Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion of Ministry of Education, Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410008, China*

Long noncoding RNAs (lncRNAs) are a class of noncoding RNAs longer than 200 nucleotides in length. They are very important gene expression regulatory factors. They are involved in transcriptional regulation by changing the chromatin structure and modulating the activity of transcriptional factors, and also involved in post-transcriptional regulation by regulating the processing and translation of mRNA. Alterations in the expression level of lncRNAs associate with carcinogenesis, and some lncRNAs can trigger tumors which are highly expressed in tumors while some can prevent tumors which are expressed lowly. This review summarizes the latest developments of the researches on lncRNAs, and mainly introduces the molecular mechanism and the relationship between the dysregulation of lncRNAs and carcinogenesis. This provides a new way for us to understand the function of lncRNAs and their relationship with malignant tumours.

**long noncoding RNAs, mechanism, tumour**

doi: 10.1360/972012-891