

LncRNA 作为 ceRNA 调控肿瘤的发生发展 *

连 瑜^{1, 2, 3)} 李夏雨³⁾ 唐艳艳²⁾ 杨丽婷²⁾ 李小玲^{1, 2, 3)}
 熊 炜^{1, 2, 3)} 李桂源^{1, 2, 3)} 曾朝阳^{1, 2, 3)**}

⁽¹⁾ 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南省肿瘤医院, 肿瘤放射治疗转化医学湖南省重点实验室, 长沙 410013;

⁽²⁾ 中南大学肿瘤研究所, 卫生部癌变原理重点实验室及教育部癌变与侵袭原理重点实验室, 长沙 410078;

⁽³⁾ 中南大学湘雅三医院疾病基因组研究中心, 湖南省非可控性炎症与肿瘤重点实验室, 长沙 410013)

摘要 长链非编码 RNA(lncRNA)是长度大于 200 bp, 不编码蛋白质的内源性 RNA 分子. 近年来的研究表明, lncRNA 可以作为一种竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 吸附 miRNA, 参与靶基因的表达调控, 从而在肿瘤的发生发展中发挥重要的作用. 本文从 lncRNA 作为 ceRNA 发挥生物学功能这一角度, 概述了相关 lncRNA 在肿瘤发生发展中的作用及机制. 揭秘 lncRNA 与 miRNA 在肿瘤发生中的相互作用, 将为肿瘤的诊断和治疗提供新思路.

关键词 长链非编码 RNA, microRNA, 肿瘤发生

学科分类号 Q61

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0371

DNA 元件百科全书 (encyclopedia of DNA elements, ENCODE)计划的最新研究成果表明, 人类基因组中 90%以上的序列是可以转录的, 但只有 1%~2%的序列用于编码蛋白质^[1-3], 人类基因组转录的序列中绝大部分为长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)^[4-9]. 相对于蛋白质编码基因^[10-14]以及小分子 RNA (如 miRNA 等^[15-18]), lncRNA 的数量更多, 调控基因表达的模式更加多样和广泛^[19]. 现有研究表明, lncRNA 可通过 RNA 与蛋白质相互作用、RNA 与 DNA 相互作用、RNA 与 RNA 相互作用等多种相互作用方式^[20]从表观遗传的修饰、转录及转录后等多个层面调控基因的表达^[21]. 目前, 人类基因组中已经被克隆和鉴定的 lncRNA 基因多达 5 万多个, 但到目前为止只有很少部分 lncRNA 的生物学功能得到了实验验证, 尽管研究较少, 这些已报道的 lncRNA 在恶性肿瘤等人类疾病的治疗和诊断中有着重要的潜在应用前景^[22-25].

近年来越来越多的证据表明, lncRNA 与 miRNA 及其下游靶基因之间的相互调控模式与肿瘤的发生发展密切相关, 已成为肿瘤研究领域的一

大热点. miRNA 作为一个转录后调控的重要因子, 其活性可被 lncRNA 通过“海绵”吸附的方式调控^[26], 此类 lncRNA 又被称为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA). LncRNA 作为 ceRNA 竞争性地与 miRNA 结合, 从而调节编码基因的蛋白质水平, 参与调控细胞的生物学行为. 然而对于在肿瘤中发挥 ceRNA 功能的 lncRNA 目前仍知之甚少^[27-29]. 本文将讨论 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络这一新的基因调控模式, 综述它们是如何通过相互作用参与基因的转录后调控.

1 LncRNA 参与 ceRNA 网络调控的作用机制

理论上, 任何具有 miRNA 结合位点的 RNA 种类都可以结合 miRNA, 从而以 ceRNA 的模式发

* 国家自然科学基金(81272298, 81372907, 81301757, 81472531, 81402009, 81528019, 81572787)和湖南省自然科学基金(14JJ1010, 2015JJ1022)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0731-8480412, E-mail: zengzhaoyang@csu.edu.cn

收稿日期: 2015-11-29, 接受日期: 2016-01-27

发挥作用. ceRNA 构建了一个复杂的作用网络, 正常生理状态下 ceRNA 网络中的各种分子之间处于一定的平衡状态, 一旦平衡被打破就会导致疾病的发生^[30-31]. miRNA 在 ceRNA 调控网络里发挥着核心作用, 通过与靶 mRNA 结合, 起到负性调控的作用^[32]. 研究发现, 每个 miRNA 可以调控多达数百种转录物的降解, 而拥有不同 miRNA 反应元件 (microRNA response elements, MRE) 的 RNA 转录物也可能是多个 miRNA 的靶标. 靶标的多重性使得 RNA 与 RNA 之间可以通过竞争结合共同的 miRNA 反应元件实现相互调节, 而相同的 MRE 是不同 RNA 之间相互结合的结构基础^[33].

LncRNA 除了可以直接参与调控基因的表达, 也可以通过吸附 miRNA, 影响靶基因 mRNA 的丰度从而影响其蛋白质水平^[26]. 研究表明, 很多

lncRNA 可以作为 miRNA 的海绵, 由于大多数 lncRNA 的结构与 mRNA 具有一定的相似性, 故调控基因表达的模式更加多样和广泛, 并且不会受到翻译的干扰^[18]. 如图 1a 所示, 一些 lncRNA 会携带有某些 miRNA 的“种子序列”, 像海绵一样结合 miRNA, 从而阻止 miRNA 同其靶 mRNA 结合, 位于 lncRNA 上的 miRNA 结合位点越多, 竞争关系就越强^[34]. 一般来说, ceRNA 之间的表达水平变化趋势是一致的. 如图 1b, lncRNA 和 mRNA 转录本上有两种 MRE, 当 lncRNA 分子表达水平较低时, 它们只能结合小部分 miRNA, 这时有大量剩余 miRNA 去结合靶 mRNA, 促进靶 mRNA 降解. LncRNA→miRNA→mRNA 这一新的调控模式是对以前传统的 miRNA→mRNA 基因调控模式的补充^[26].

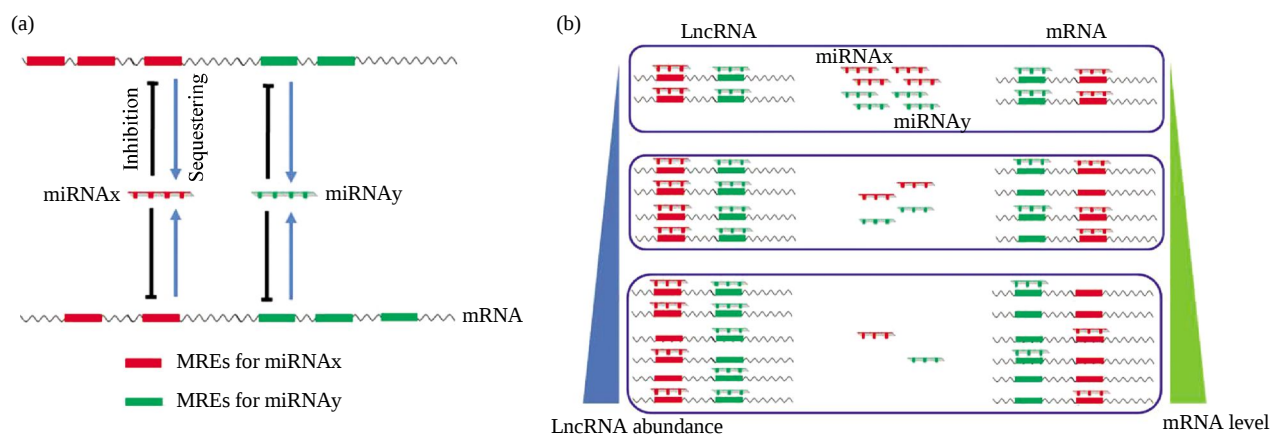


Fig. 1 The mechanism of lncRNA acting as ceRNA in lncRNA-miRNA-mRNA regulatory networks

图 1 lncRNA 作为 ceRNA 参与 lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络的机制

2 lncRNA 作为 ceRNA 参与调控恶性肿瘤的发生发展

随着新一代测序技术的发展及对不断积累的肿瘤转录组学数据进行分析, 目前已发现超过 10 000 种 lncRNA 可能具有潜在的 ceRNAs 特性^[35]. 近年来越来越多的研究证实, lncRNA 作为 miRNA 和 mRNA 的竞争平台, 在乳腺癌、胃癌、肝癌、肺癌和肾癌等^[27-28, 30, 36-45]多种恶性肿瘤中参与细胞周期和细胞死亡调控, 影响肿瘤的侵袭转移^[46], 从而在肿瘤的发生发展过程中发挥了重要的作用(表 1).

2.1 lncRNA 作为 ceRNAs 参与调控细胞增殖

2010 年 Poliseno 及其团队^[30]在前列腺癌中证实

lncRNA PTENP1 通过吸附 miR-19 和 miR-20a, 解除它们对 PTEN 的抑制, 从而使著名的抑瘤基因 PTEN 表达上调, 进而抑制 PTEN 下游的 PI3K 信号通路, 抑制细胞生长. 另有报道, lncRNA FER1L4 在胃癌中表达下调, 引起 PTEN、RB1 等基因的 mRNA 表达水平下降, 促进细胞周期和细胞增殖. 干扰 FER1L4 的表达会导致 miR-106a-5p 的表达水平上调, 并导致它的靶基因 PTEN 和 RB1 mRNA 表达的下调, 活化 PI3K/AKT 信号通路, 最终加速细胞周期进程、促进肿瘤细胞增殖. 因此, FER1L4 也是作为 ceRNA 调控 miR-106a-5p 及其靶基因 PTEN mRNA 的表达, 从而参与胃癌的发生^[38].

Table 1 LncRNA function as ceRNAs in a variety of tumors
表 1 长链非编码 RNA 作为竞争性内源 RNA 在多种肿瘤中的生物学功能

长链非编码 RNA	竞争的 miRNA	调控的内源 mRNA	肿瘤类型	参考文献
细胞增殖				
PTENP1	miR-19 和 miR-20a	PTEN	前列腺癌	[30]
FER1L4	miR-106a-5p	PTEN、RB1	胃癌	[38]
PTENP1	miR-21	PTEN	肾癌	[37]
GAS5	miR-21	miR-21 靶基因	乳腺癌	[47]
PTCSC3	miR-574-5p	miR-574-5p 靶基因	甲状腺癌	[48]
细胞死亡				
MEG3	miR-181	Bcl-2	胃癌	[42]
PTENP1	miR-20a	PTEN	肝癌	[43]
GAS5	miR-21	miR-21 靶基因	乳腺癌	[47]
PTCSC3	miR-574-5p	miR-574-5p 靶基因	甲状腺癌	[48]
血管生成				
HOTAIR	miR-331-3p	HER2	胃癌	[28]
MRAK088388	miR-29b-3p	N4bp2	肺癌	[36]
MRAK081523	let-7i-5p	Plxna4		
侵袭转移				
PTENP1	miR-21	PTEN	肾癌	[37]
H19	miR-141、miR-138 和 miR-200a	ZEB1	胃癌、结肠癌	[39-40]
lncRNA-ATB	miR-200	ZEB1、ZEB2	肝癌	[41]
lincROR	miR-205	ZEB2	乳腺癌	[44]
GAS5	miR-21	miR-21 靶基因	乳腺癌	[47]

2.2 LncRNA 作为 ceRNAs 参与调控细胞死亡

细胞死亡根据其表观形态学特征分为凋亡、自噬及坏死等，细胞死亡机制的失调可引发肿瘤等多种疾病。Peng 等^[42]研究证明，lncRNA MEG3 (maternally expressed gene 3) 通过竞争性结合 miR-181 家族抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭，之后他们在胃癌细胞中过表达 MEG3，发现能上调细胞凋亡标志物 Bcl-2 的表达，进而诱导 bax 基因表达显著下调，促进胃癌细胞的凋亡。Wang 等^[45]发现了一种 lncRNA APF (autophagy promoting factor) 可以调节细胞自噬，研究结果显示 miR-188-3p 可通过作用于自噬相关基因 ATG7 来抑制自噬引起的心肌细胞死亡或心肌梗死。APF 可以靶向 miR-188-3p 来调节 ATG7 的水平进而起到调节心肌细胞自噬和心肌梗死的作用。PTENP1 (phosphatase and tensin homolog pseudogene 1) 可以与 PTEN(phosphatase and tensin homolog)mRNA 竞争性结合 miRNA，从而调控 PTEN 表达水平，进而影响细胞周期和细胞凋亡等多种癌症的发生和发展过程。Chen 等^[43]研究证实了 lncRNA PTENP1 在肝癌进程中的分子调控机制，研究得出，PTENP1

过表达会提高 PTEN 表达水平，阻断致癌性 PI3K/AKT 信号通路作用，从而解除其对自噬的抑制作用，降低肿瘤细胞的增殖及转移能力，诱导自噬，促进凋亡。他们还发现，miR-20a 可以下调自噬反应的核心基因 ULK1、ATG7 和 p62 的表达，这些基因在细胞自噬反应的激活及完成中具有重要作用^[49]，PTENP1 与二者的拮抗作用使得它可以间接地通过下调 miR-20a 的表达来诱导自噬。另外，该研究指出，PTENP1 表达上调还可以通过抑制 mTOR 的磷酸化及自噬相关蛋白 Bcl-2 的表达，来诱导肝癌细胞的自噬^[50]。

2.3 LncRNA 作为 ceRNAs 参与调控血管生成

2014 年，Liu 等^[28]报道了在乳腺癌、结肠癌等肿瘤中发挥癌基因功能的 lncRNA HOTAIR 在胃癌中以 ceRNA 的方式靶向 miR-331-3p，从而调节著名癌基因 HER2 的表达。该研究中发现 lncRNA HOTAIR 通过竞争结合 miR-331-3p，促进上皮生长因子受体 2(HER2)的表达，激活 EGF 相关信号通路，促进胃癌的生长和增殖，诱导血管新生。Song 等^[36]发现，2 个在肺癌中高表达的 lncRNA: MRAK088388 和 MRAK081523 能够分别结合

miR-29b-3p 和 let-7i-5p, 从而与它们的靶基因 N4bp2 和 Plxna4 产生竞争性效应. 进一步的机制研究发现, MRAK088388 可能通过作为 miR-29 的海绵, 调控 n4bp2 的表达进而调节肺肌成纤维细胞的生长和随后的胶原沉积. 据报道, plxna4 通过促进血管内皮生长因子 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子信号参与肿瘤血管生成. 因此 MRAK081523 可能通过竞争 let-7i 池调控 plxna4 的表达, 参与肿瘤血管生成.

2.4 lncRNA 作为 ceRNAs 参与调控肿瘤侵袭与转移

研究发现 lncRNA 与肿瘤的上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 密切相关, 进而影响肿瘤的侵袭与转移^[51]. 近年来实验证明 H19 这一 lncRNA 在多种肿瘤中高表达影响肿瘤的发生. 对 H19 上调的多个机制研究中发现 H19 可通过竞争性结合 miR-141 影响其靶基因 ZEB1 表达, 促进胃癌细胞的侵袭转移^[39]. 在结肠癌中, lncRNA H19 竞争性结合 miR-138 和 miR-200a, 上调了 EMT 中关键基因如 VIM、ZEB1 和 ZEB2 的表达, 推进 EMT 进展^[40]. Sun 等^[41]最新研究发现, 一种由 TGF- β 活化的 lncRNA-ATB (lncRNA activated by TGF- β), 通过竞争性结合 miR-200 家族, 上调 ZEB1 和 ZEB2, 诱导肝癌细胞的 EMT, 另一方面, lncRNA-ATB 通过结合 IL-11 的 mRNA 促进肝癌细胞定居在转移部位, 增加 IL-11mRNA 的稳定性, 从而通过自分泌 IL-11 诱导剂并激活信号传导与转录激活因子 3(STAT3)信号通路促进扩散的肿瘤细胞形成克隆. 总的来说, lncRNA-ATB 通过以上环节促进肝癌细胞的侵袭转移级联反应. 随着研究技术的发展和新的 lncRNA 不断被发现, 越来越多的研究表明多种 lncRNA 如 HOTAIR、HULC、linc-ROR 等^[27, 29, 44, 52-56]在不同肿瘤中可通过诱导 EMT 促进肿瘤的侵袭与转移.

3 lncRNA 分子海绵作为潜在的抗癌靶点

在过去的 10 年间, 越来越多具有癌基因作用的 miRNA 在多种肿瘤中被发现, 例如肾癌^[57]、肝癌^[58]和乳腺癌^[59]中的 miR-21, 胶质瘤^[60]中的 miR-10b, 肺癌中的 miR-574-5p 和 miR-135b^[61-62], 黑色素瘤中的 miR-221^[63]等等. 这些致癌 miRNA 在肿瘤中过表达, 通过靶向具有抑瘤作用的 mRNA, 从而抑制其抑瘤活性. 因此, 沉默或者抑制致癌 miRNA 可以解除其对具有抑瘤作用 mRNA 的抑

制, 从而为肿瘤治疗提供了一条新的途径^[64].

近几年来, 相继有一些研究发现, 在体内和体外试验中 lncRNA 这一分子“海绵”都具有一定的抗癌活性. 在高表达 miR-21 的肾透明细胞癌细胞系中, 用实验方法使 PTENP1 过度表达, 发现可降低 miR-21 的有效浓度, 从而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭^[37]. 同样, Zhang 等^[47]利用 qRT-PCR 和原位杂交等多种技术对乳腺癌的组织样本及细胞系中细胞表型实验进行验证, 发现 lncRNA-GAS5 四号外显子能与 miR-21 结合抑制乳腺癌细胞的发生发展. 此外, 在甲状腺癌细胞系中 PTCSC3 (papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3) 作为一个抑癌基因, 其表达量是显著降低的. 实验条件下过表达 PTCSC3 时, 甲状腺癌细胞系中促癌 miRNA miR-574-5p 表达明显降低. 以上实验结果以及生物信息学分析表明, PTCSC3 通过隔离 miR-574-5p 等一些特定的促癌 miRNA, 发挥抑癌作用^[48]. 此外, ceRNA 在肿瘤中起着抑癌或促癌作用, 因此理论上也可通过改变相应 ceRNA 的表达量而起到临床治疗的作用. 例如, 人表皮生长因子受体 2 (HER2) 是重要的乳腺癌预后判断因子, 目前临床已有针对 HER2 阳性(过表达或扩增)的靶向治疗药物——赫赛汀 (Herceptin) 等^[65]. 最近研究发现, HOTAIR 可通过竞争性结合 miR-331-3p, 促进 HER2 的表达^[28]. 因此, 理论上可通过利用 siRNA 技术沉默 HOTAIR 的表达, 通过其 ceRNA 的作用模式使 HER2 表达水平降低以驱动基因为靶点的治疗的功效. 这些人工 miRNA 海绵不仅是研究在体外和体内 miRNA 功能丧失的宝贵工具, 也可以提供一个基于 RNA 潜在的肿瘤治疗应用新的平台.

4 小结与展望

研究表明, lncRNA 作为人类基因组中一类重要的调节性非编码 RNA, 主要通过担任“信号”分子或“诱导”分子与 DNA 或者蛋白质结合, 作为“分子诱饵”和蛋白质复合物的骨架等作用方式发挥其生物学功能参与基因的表达调控. 近年来的研究发现, lncRNA 除了直接参与基因的表达调控外, 也可以作为一种竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 与 miRNA 相互作用, 参与靶基因的表达调控, 从而在细胞增殖、凋亡、血管生成、侵袭与转移等恶性肿瘤发生发展的全过程中发挥了重要的作用. 随着对 lncRNA 基因的日益重视以及相关研究的不断深入, 越来越多新的

lncRNA 被发现. 然而, 目前已知功能的 lncRNA 并不多, lncRNA 作为 ceRNA 的功能研究更少. 因此, 作为 ceRNAs 发挥生物学功能的 lncRNA 值得进一步深入探索.

迄今为止, 大部分关于 ceRNA 相互作用的研究都基于 MRE 重叠的 ceRNA 信息的数据库^[66-68], 因此, 在研究 lncRNA 作为 ceRNA 调控基因表达网络的过程中, 生物信息学研究方法的建立和应用起着非常重要的作用, 科学家们需要研发相应的算法和构建相应的数据库来提高生物信息学预测的准确率, 这将为研究 lncRNA 作为 ceRNA 的基因表达调控网络提供一个非常重要的平台. 此外, 通过运用生物信息学预测到 lncRNA 可能调控的相关 miRNA 和 mRNA 后, 还需要进行大量细致的生物学功能的研究. 揭示 lncRNA 作为 ceRNA 在肿瘤发生、发展中的作用机制, 将为肿瘤等疾病的预测和诊断提供一类新的分子标记, 通过靶向 ceRNA 调控网络中 lncRNA 等关键分子有望成为新型肿瘤治疗的靶点.

参 考 文 献

- [1] Maher B. ENCODE: The human encyclopaedia. *Nature*, 2012, **489**(7414): 46-48
- [2] Xiao K, Yu Z, Li X, *et al.* Genome-wide analysis of Epstein-Barr virus (EBV) integration and strain in C666-1 and Raji cells. *Journal of Cancer*, 2016, **7**(2): 214-224
- [3] Xu K, Xiong W, Zhou M, *et al.* Integrating ChIP-sequencing and digital gene expression profiling to identify BRD7 downstream genes and construct their regulating network. *Mol Cell Biochem*, 2016, **411**(1-2): 57-71
- [4] Gong Z, Zhang S, Zhang W, *et al.* Long non-coding RNAs in cancer. *Sci China Life Sci*, 2012, **55**(12): 1120-1124
- [5] Huang B. Long non-coding RNA: dancing on immune stage. *Sci China Life Sci*, 2014, **57**(6): 643-644
- [6] Bo H, Gong Z, Zhang W, *et al.* Upregulated long non-coding RNA AFAP1-AS1 expression is associated with progression and poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 2015, **6**(24): 20404-20418
- [7] Zeng Z, Bo H, Gong Z, *et al.* AFAP1-AS1, a long noncoding RNA upregulated in lung cancer and promotes invasion and metastasis. *Tumour Biol*, 2015 [Epub ahead of print] (DOI: 10.1007/s13277-015-3860-x)
- [8] 曾朝阳, 李昊, 龚朝建, 等. 长链非编码 RNA AFAP1-AS1 促进肿瘤侵袭转移. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(12): 1155-1158
Zeng Z, Bo H, Gong Z J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(12): 1155-1158
- [9] Zeng Z, Fan S, Zhang X, *et al.* Epstein-Barr virus-encoded small RNA 1 (EBER-1) could predict good prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Transl Oncol*, 2016, **18**(2): 206-211
- [10] Liao Q, Zeng Z, Guo X, *et al.* LPLUNC1 suppresses IL-6-induced nasopharyngeal carcinoma cell proliferation *via* inhibiting the Stat3 activation. *Oncogene*, 2014, **33**(16): 2098-2109
- [11] Yang Y, Liao Q, Wei F, *et al.* LPLUNC1 inhibits nasopharyngeal carcinoma cell growth *via* down-regulation of the MAP kinase and cyclin D1/E2F pathways. *PLoS One*, 2013, **8**(5): e62869
- [12] Zeng Z, Huang H, Zhang W, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma: advances in genomics and molecular genetics. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(10): 966-975
- [13] Zhang W, Fan S, Zou G, *et al.* Lactotransferrin could be a novel independent molecular prognosticator of nasopharyngeal carcinoma. *Tumour Biol*, 2015, **36**(2): 675-683
- [14] Zhang W, Zeng Z, Fan S, *et al.* Evaluation of the prognostic value of TGF-beta superfamily type I receptor and TGF-beta type II receptor expression in nasopharyngeal carcinoma using high-throughput tissue microarrays. *J Mol Histol*, 2012, **43**(3): 297-306
- [15] Yan Q, Zeng Z, Gong Z, *et al.* EBV-miR-BART10-3p facilitates epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by targeting BTRC. *Oncotarget*, 2015, **6**(39): 41766-41782
- [16] 丁素萍, 刘丽莉, 黄婷, 等. microRNA 序列和表达模式的多样性. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(8): 689-696
Ding S P, Liu L L, Huang T, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(8): 689-696
- [17] Song X, Shan D, Chen J, *et al.* miRNAs and lncRNA in vascular injury and remodeling. *Sci China Life Sci*, 2014, **57**(8): 826-835
- [18] Zeng Z, Huang H, Huang L, *et al.* Regulation network and expression profiles of Epstein-Barr virus-encoded microRNAs and their potential target host genes in nasopharyngeal carcinomas. *Sci China Life Sci*, 2014, **57**(3): 315-326
- [19] Geisler S, Collier J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, **14**(11): 699-712
- [20] Wang K C, Chang H Y. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Molecular cell*, 2011, **43**(6): 904-914
- [21] 陈晓敏, 张栋栋, 骆健俊, 等. 长非编码 RNA 研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(10): 997-1009
Chen X M, Zhang D D, Luo J J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(10): 997-1009
- [22] Zhang W, Huang C, Gong Z, *et al.* Expression of LINC00312, a long intergenic non-coding RNA, is negatively correlated with tumor size but positively correlated with lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *J Mol Histol*, 2013, **44**(5): 545-554
- [23] Gong Z, Zhang S, Zeng Z, *et al.* LOC401317, a p53-regulated long non-coding RNA, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in the nasopharyngeal carcinoma cell line HNE2. *PLoS One*, 2014, **9**(11): e110674
- [24] Yang Y, Umetsu J, Lu Z J. Global signatures of protein binding on structured RNAs in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sci China Life Sci*, 2014, **57**(1): 22-35

- [25] 唐珂, 魏芳, 李昊, 等. 一个肝癌相关长链非编码 RNA 的克隆及序列分析. 生物化学与生物物理进展, 2014, **41**(2): 153–162
Tang K, Wei F, Bo H, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2014, **41**(2): 153–162
- [26] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, *et al.* A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language? Cell, 2011, **146** (3): 353–358
- [27] Wang J, Liu X, Wu H, *et al.* CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer. Nucleic Acids Res, 2010, **38**(16): 5366–5383
- [28] Liu X H, Sun M, Nie F Q, *et al.* LncRNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. Mol Cancer, 2014, **13**(1): 92–117
- [29] Zhou X, Gao Q, Wang J, *et al.* LincRNA-RoR acts as a "sponge" against mediation of the differentiation of endometrial cancer stem cells by microRNA-145. Gynecol Oncol, 2014, **133**(2): 333–339
- [30] Poliseno L, Salmena L, Zhang J, *et al.* A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. Nature, 2010, **465**(7301): 1033–1038
- [31] Tay Y, Kats L, Salmena L, *et al.* Coding-independent regulation of the tumor suppressor PTEN by competing endogenous mRNAs. Cell, 2011, **147**(2): 344–357
- [32] Bartel D P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. Cell, 2009, **136**(2): 215–233
- [33] Karreth F A, Pandolfi P P. ceRNA cross-talk in cancer: when ce-bling rivalries go awry. Cancer Discov, 2013, **3**(10): 1113–1121
- [34] Hansen T B, Jensen T I, Clausen B H, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. Nature, 2013, **495**(7441): 384–388
- [35] Tay Y, Rinn J, Pandolfi P P. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. Nature, 2014, **505** (7483): 344–352
- [36] Song X, Cao G, Jing L, *et al.* Analysing the relationship between lncRNA and protein-coding gene and the role of lncRNA as ceRNA in pulmonary fibrosis. J Cell Mol Med, 2014, **18**(6): 991–1003
- [37] Yu G, Yao W, Gumireddy K, *et al.* Pseudogene PTENP1 functions as a competing endogenous RNA to suppress clear-cell renal cell carcinoma progression. Mol Cancer Ther, 2014, **13** (12): 3086–3097
- [38] Xia T, Liao Q, Jiang X, *et al.* Long noncoding RNA associated-competing endogenous RNAs in gastric cancer. Sci Rep, 2014, **4**: 6088
- [39] Zhou X, Ye F, Yin C, *et al.* The interaction between MiR-141 and lncRNA-H19 in regulating cell proliferation and migration in gastric cancer. Cell Physiol Biochem, 2015, **36**(4): 1440–1452
- [40] Liang W C, Fu W M, Wong C W, *et al.* The lncRNA H19 promotes epithelial to mesenchymal transition by functioning as miRNA sponges in colorectal cancer. Oncotarget, 2015, **6** (26): 22513–22525
- [41] Sun T, Wong N. Transforming growth factor-beta-induced long noncoding RNA promotes liver cancer metastasis *via* RNA-RNA crosstalk. Hepatology, 2015, **61**(2): 722–724
- [42] Peng W, Si S, Zhang Q, *et al.* Long non-coding RNA MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate gastric cancer progression. J Exp Clin Cancer, 2015, **34**(1): 1
- [43] Chen C L, Tseng Y W, Wu J C, *et al.* Suppression of hepatocellular carcinoma by baculovirus-mediated expression of long non-coding RNA PTENP1 and microRNA regulation. Biomaterials, 2015, **44**: 71–81
- [44] Hou P, Zhao Y, Li Z, *et al.* LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis. Cell Death Dis, 2014, **5**(6): e1287
- [45] Wang K, Liu C Y, Zhou L Y, *et al.* APF lncRNA regulates autophagy and myocardial infarction by targeting miR-188-3p. Nat Commun, 2015, **6**: 6779
- [46] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, 2011, **144**(5): 646–674
- [47] Zhang Z, Zhu Z, Watabe K, *et al.* Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-21. Cell Death Differ, 2013, **20**(11): 1558–1568
- [48] Fan M, Li X, Jiang W, *et al.* A long non-coding RNA, PTCSC3, as a tumor suppressor and a target of miRNAs in thyroid cancer cells. Exp Ther Med, 2013, **5**(4): 1143–1146
- [49] Fullgrave J, Klionsky D J, Joseph B. The return of the nucleus: transcriptional and epigenetic control of autophagy. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, **15**(1): 65–74
- [50] Liu B, Wen X, Cheng Y. Survival or death: disequilibrating the oncogenic and tumor suppressive autophagy in cancer. Cell Death Dis, 2013, **4**(10): e892
- [51] Gibb E A, Brown C J, Lam W L. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. Mol Cancer, 2011, **10**(38)
- [52] 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. 生物化学与生物物理进展, 2015, **42**(3): 228–235
Li Y W, Wang Y M, Zhang X Y, *et al.* Prog Biochem Biophys, 2015, **42**(3): 228–235
- [53] Chiyomaru T, Fukuhara S, Saini S, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR is targeted and regulated by miR-141 in human cancer cells. J Biol Chem, 2014, **289**(18): 12550–12565
- [54] Ma C, Nong K, Zhu H, *et al.* H19 promotes pancreatic cancer metastasis by derepressing let-7's suppression on its target HMGA2-mediated EMT. Tumour Biol, 2014, **35**(9): 9163–9169
- [55] Matouk I J, Abbasi I, Hochberg A, *et al.* Highly upregulated in liver cancer noncoding RNA is overexpressed in hepatic colorectal metastasis. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009, **21**(6): 688–692
- [56] Tang J, Zhuo H, Zhang X, *et al.* A novel biomarker linc00974 interacting with KRT19 promotes proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma. Cell Death Dis, 2014, **5**(12): e1549
- [57] Dey N, Das F, Ghosh-Choudhury N, *et al.* MicroRNA-21 governs TORC1 activation in renal cancer cell proliferation and invasion. PLoS One, 2012, **7**(6): e37366
- [58] Xu G, Zhang Y, Wei J, *et al.* MicroRNA-21 promotes hepatocellular carcinoma HepG2 cell proliferation through

- repression of mitogen-activated protein kinase-kinase 3. BMC cancer, 2013, **13**(1): 469
- [59] Mandal CC, Ghosh-Choudhury T, Dey N, *et al.* miR-21 is targeted by omega-3 polyunsaturated fatty acid to regulate breast tumor CSF-1 expression. Carcinogenesis, 2012, **33**(10): 1897–1908
- [60] Lin J, Teo S, Lam D H, *et al.* MicroRNA-10b pleiotropically regulates invasion, angiogenicity and apoptosis of tumor cells resembling mesenchymal subtype of glioblastoma multiforme. Cell Death Dis, 2012, **3**(10): e398
- [61] Li Q, Li X, Guo Z, *et al.* MicroRNA-574-5p was pivotal for TLR9 signaling enhanced tumor progression via down-regulating checkpoint suppressor 1 in human lung cancer. PLoS One, 2012, **7**(11): e48278
- [62] Lin C W, Chang Y L, Chang Y C, *et al.* MicroRNA-135b promotes lung cancer metastasis by regulating multiple targets in the Hippo pathway and LZTS1. Nat Commun, 2013, **4**: 1877
- [63] Liu Y, Cui H, Wang W, *et al.* Construction of circular miRNA sponges targeting miR-21 or miR-221 and demonstration of their excellent anticancer effects on malignant melanoma cells. Int J Biochem Cell Biol, 2013, **45**(11): 2643–2650
- [64] Dylla L, Jedlicka P. Growth-promoting role of the miR-106a 363 cluster in Ewing sarcoma. PLoS One. 2013, **8**(4): e63032
- [65] Ow T J, Sandulache V C, Skinner H D, *et al.* Integration of cancer genomics with treatment selection. Cancer, 2013, **119**(22): 3914–3928
- [66] Liu K, Yan Z, Li Y, *et al.* Linc2GO: a human lincRNA function annotation resource based on ceRNA hypothesis. Bioinformatics, 2013, **29**(17): 2221–2222
- [67] Li J H, Liu S, Zhou H, *et al.* StarBase v2.0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data. Nucleic Acids Res, 2014, **42**(Database issue): D92–97
- [68] Das S, Ghosal S, Sen R, *et al.* lncCeDB: database of human long noncoding RNA acting as competing endogenous RNA. PLoS One, 2014, **9**(6): e98965

Long Non-coding RNAs Function as Competing Endogenous RNAs to Regulate Cancer Progression*

LIAN Yu^{1,2,3}, LI Xia-Yu³, TANG Yan-Yan², YANG Li-Ting², LI Xiao-Ling^{1,2,3},
XIONG Wei^{1,2,3}, LI Gui-Yuan^{1,2,3}, ZENG Zhao-Yang^{1,2,3}**

⁽¹⁾ Hunan Key Laboratory of Translational Radiation Oncology, Hunan Cancer Hospital and The Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China;

⁽²⁾ Key Laboratory of Carcinogenesis of Ministry of Health and Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion of Ministry of Education, Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China;

⁽³⁾ Hunan Key Laboratory of Nonresolving Inflammation and Cancer, Disease Genome Research Center, The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract Long non-coding RNAs are defined as endogenous molecules with a length greater than 200 nucleotides and with no apparent coding potential. Recent studies showed that lncRNA could interact with the miRNA as a competing endogenous RNAs (ceRNAs) to participate in the expression regulation of target genes, which exert an importance role in the initiation and progression of tumor. In this review, based on lncRNA functioning as ceRNAs, we described the mechanism and function of some relevant lncRNA in the initiation and progression of tumor. A growing number of researches indicated that the interaction between lncRNA and miRNA in tumor genesis would provide new ideas in tumor diagnosis and treatment.

Key words long non-coding RNAs (lncRNA), microRNA(miRNAs), tumorigenesis

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0371

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81272298, 81372907, 81301757, 81472531, 81402009, 81528019, 81572787) and The Hunan Province Natural Sciences Foundation of China (14JJ1010, 2015JJ1022).

**Corresponding author.

Tel: 86-731-8480412, E-mail: zengzhaoyang@csu.edu.cn

Received: November 29, 2015 Accepted: January 27, 2016