

lncRNA 作为竞争性内源 RNA 在非小细胞肺癌中的作用*

潘金昌 孟小丹 龚朝辉**

(宁波大学医学院生物化学与分子生物学研究所, 宁波 315211)

摘要 长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)参与肿瘤的多种生理、病理进程。研究表明, lncRNA 可通过与微小 RNA(miRNA, miRNA)反应元件相互作用, 并与其他 RNA 分子形成竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)的调控网络, 参与基因的表达调控。lncRNA 以 ceRNA 方式参与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的发生发展过程, 为揭示 NSCLC 的分子机理开拓了新的思路, 也为 NSCLC 的治疗提供新的靶点。本文在课题组前期发现 NSCLC 相关 ceRNA 基础上, 主要讨论 lncRNA 作为 ceRNA 在 NSCLC 中高表达、低表达及治疗相关方面的作用。

关键词 长链非编码 RNA, 竞争性内源 RNA, 非小细胞肺癌, 耐药

学科分类号 Q7, R3, R4

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0108

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度在 200 个核苷酸以上的非编码 RNA 分子, 在非编码 RNA 分子中占了 68%^[1]。起初, 由于 lncRNA 不能编码蛋白质, 所以一直被认为是基因组中的“垃圾 RNA”^[2]。但近年来的研究表明, lncRNA 是调控基因表达的关键参与者, 其中包括染色质重塑、转录以及转录后修饰等。同时, lncRNA 还被发现在包括癌症、糖尿病和心血管病等^[3-5]人类疾病中发挥重要作用。

肺癌导致的死亡位列各种癌症之首。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)包括腺癌、鳞癌、大细胞癌, 与小细胞癌相比其癌细胞生长分裂较慢, 扩散转移相对较晚。NSCLC 约占所有肺癌的 80%~85%, 大部分患者发现时已处于中晚期, 5 年生存率低于 54%^[6]。NSCLC 导致死亡的重要原因之一就是其发生发展是一个十分复杂的过程, 其中涉及多种分子机制^[7]。研究表明, lncRNA 可作为竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)通过与微小 RNA(miRNA, miRNA)的相互作用调控其靶标基因的表达, 从而参与 NSCLC 的发展过程^[8]。通过深入了解在

NSCLC 中 lncRNA 作为 ceRNA 的作用及对放化疗的影响, 有望成为肺癌治疗的潜在靶点。

1 lncRNA 与 ceRNA 网络

MiRNA 是一类长度大约在 22 个核苷酸左右的非编码 RNA。成熟的 miRNA 可通过与靶信使 RNA(message RNA, mRNA)的 3' 端非翻译区(3'-untranslated region, 3' UTR)上的 miRNA 反应元件(miRNA response elements, MREs)结合来调控靶 mRNA 的表达^[9]。这种以 miRNA→mRNA→蛋白质的基因互作模式早期被广泛接受。在 2007 年 Ebert 等^[10]开发了可在哺乳动物细胞中表达的 miRNA 抑制剂, 称为“miRNA 海绵”(miRNA sponge), 这是一种增强表达的转录产物, 它含有多个串联的

* 浙江省科技厅公益研究计划(LGF18H160006), 浙江省自然科学基金(LQ18H200001), 宁波市自然科学基金(2017A610247), 宁波市创新团队(2017C110019), 全国大学生创新创业训练计划(201711646018)和王宽诚基金资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-87600740, E-mail: zhaohui@ncrri.org.cn

收稿日期: 2018-04-10, 接受日期: 2018-07-26

MREs, 且与化学修饰的反义寡核苷酸同样有效地阻遏 miRNA 靶标. 随后在 2009 年, Seitz 等^[11]提出可作为改变某些 miRNA 表达的 miRNA 靶点是天然存在的. 2010~2011 年间, Poliseno 等^[12]发现一些 mRNA 和其假基因在各自的 3'UTR 中含有相同的 miRNA 应答元件(miRNA response elements, MREs), 并且可以通过竞争结合 miRNA 来调节自身的表达水平, 随后他们提出了竞争性内源 RNA 假说, 这是对传统基因调控模式的补充, 将 miRNA→mRNA 过渡到 ceRNA→miRNA→mRNA^[13]. 在这个调控模式中, RNA 以 MREs 作为语言来互相交流, 理论上任何拥有 MREs 的 RNA 转录本都可作为 ceRNA, 并通过竞争可用 miRNA 池

(microRNA pool, miRNA pool)抑制其他具有相同 MREs 的 RNA. 目前已经发现的 ceRNA 包括 mRNA、假基因(pseudogene)、环状 RNA(circular RNA, circRNA)和 lncRNA 等. 在作为 ceRNA 调节基因表达的众多类型 RNA 分子中, lncRNA 研究最为深入, 在 ceRNA 网络中有着重要地位.

2 lncRNA 作为 ceRNA 在 NSCLC 中的作用

研究表明, lncRNA 作为癌基因或者抑癌基因, 通过与 miRNA 的相互作用来调控其靶标基因, 从而影响 NSCLC 细胞的增殖、迁移、侵袭、EMT、凋亡和周期等, 还能够影响 NSCLC 细胞的耐药性及放疗敏感性(图 1).

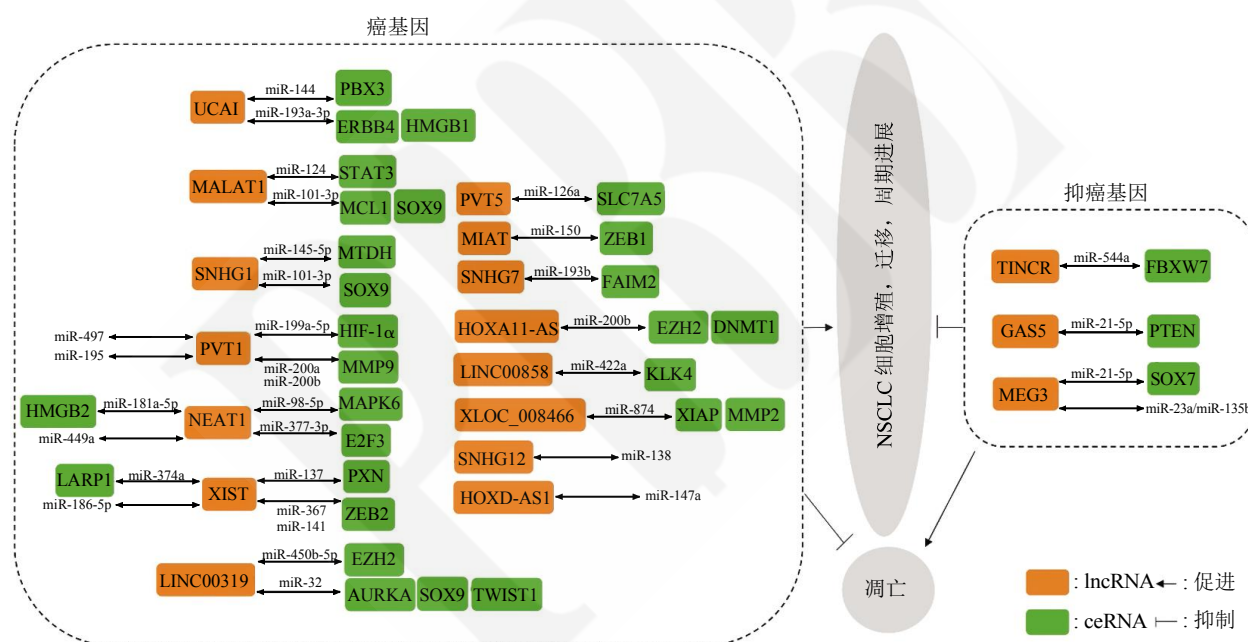


Fig. 1 The role of lncRNA as ceRNA in NSCLC

图 1 lncRNA 作为 ceRNA 在 NSCLC 中的作用

2.1 高表达的 lncRNAs

高表达的 lncRNA 作为 ceRNA 的重要成员, 通常与 miRNA 结合从而下调 NSCLC 细胞相关抑癌基因表达, 在 NSCLC 细胞中发挥癌基因作用.

2.1.1 lncRNA UCA1

lncRNA- 尿路上皮癌相关基因 1 (urothelial carcinoma associated 1, UCA1) 是一种新型生物标志物, 用于肿瘤诊断. UCA1 的失调和致癌作用和癌症进展紧密相关, 研究发现 UCA1 在 NSCLC 组

织中高表达, 多因素分析显示 UCA1 的高表达是预后较差的独立危险因素. 机制上, UCA1 通过竞争性结合 miR-193a-3p 而上调靶基因 erb-b2 受体酪氨酸激酶 4 (erb-b2 receptor tyrosine kinase 4, ERBB4) 的表达来促进 NSCLC 细胞的增殖和克隆形成^[14]. 下调 UCA1 表达可抑制 NSCLC 细胞的增殖和迁移, 并通过 miR-193a-3p 海绵作用上调高迁移率族蛋白 1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 表达从而促进 NSCLC 细胞增殖和迁移^[15]. UCA1

在 NSCLC 细胞中高度表达并通过吸附 miR-144, 上调前 B 细胞白血病同源盒 3(pre-B cell leukemia homeobox 3, PBX3)表达从而促进 NSCLC 细胞增殖、迁移、侵袭、细胞周期, 抑制细胞凋亡^[8]. 以上研究表明, lncRNA UCA1 通过分别竞争结合 miR-193a-3p 和 miR-144, 进而调控靶基因和 NSCLC 的细胞学行为.

2.1.2 lncRNA XIST

研究表明 lncRNA X 染色体失活特异转录本 (X-inactive specific transcript, XIST) 在 NSCLC 中作为致癌基因并且在 NSCLC 组织和细胞中呈高表达, 而 miR-137 在 NSCLC 组织和细胞中呈低表达, 并且 miR-137 靶向桩蛋白(paxillin, PXN)的 3'UTR 来抑制 NSCLC 细胞增殖和侵袭; 重要的是, XIST 通过 miR-137 海绵可正向调节 PXN 表达水平^[16]. Xu 等^[17]研究显示 XIST 通过作为 ceRNA 吸附 miR-374a, 上调 La 相关蛋白 1 (La-related protein 1, LARP1)的表达从而促进 NSCLC 细胞增殖、迁移和侵袭. XIST 还可通过调控 NSCLC 中的 miR-367/miR-141- 锌指 E- 盒结合同源框 2(zinc finger E-box-binding homeobox 2, ZEB2)轴, 来促进转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 诱导的上皮 - 间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)和细胞侵袭、转移^[18]. 高表达 XIST 也可通过抑制 miR-186-5p 促进 NSCLC 细胞增殖和侵袭, 抑制细胞凋亡, 体内促进皮下肿瘤生长^[19]. 此外 XIST 在两种 NSCLC 细胞 A549 和 NCI-H1299 受 miR-449a 负调控, 拮抗 miR-449a 对靶基因 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的抑制作用, 从而在 NSCLC 细胞中发挥致癌基因的作用^[20]. 结果表明, lncRNA XIST 通过 miR-137、miR-374a、miR-367/miR-141、miR-186-5p 等与不同靶基因竞争, 从而调控 NSCLC 的生长与转移.

2.1.3 lncRNAs PVT1、PVT1-5

Guo 等^[21]的研究显示, lncRNA 浆细胞瘤可变易位基因 1 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)在 NSCLC 组织中上调, 有望作为 NSCLC 诊断和预后的生物标志物. 过表达 PVT1 逆转了 miR-497 对 NSCLC 细胞的抑制增殖、侵袭和促进凋亡作用. 相关研究表明, PVT1 在缺氧 NSCLC 细胞中高表达, 且作为 miR-199a-5p 的 ceRNA 上调其内源性靶标缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达并抑制其功能, 从而为

PVT1 作为 NSCLC 缺氧治疗的潜在靶点提供依据^[22]. Chen 等^[23]发现沉默 PVT1 可抑制 NSCLC 细胞侵袭并以转录后方式上调基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloprotein 9, MMP9) 表达, 而 MMP9 受 miR-200a 和 miR-200b 的负调控. PVT1 起到了 ceRNA 的作用, 通过结合 miR-200a 和 miR-200b 来调节 MMP9 的表达, 从而促进 NSCLC 细胞的转移. lncRNA 浆细胞瘤可变易位基因 5 (plasmacytoma variant translocation 5, PVT5) 在 NSCLC 组织和细胞系中表达显著增加, 在细胞中敲低 PVT1-5 的表达可下调致癌基因 miR-126a 的靶标溶质载体家族 7 成员 5 (solute carrier family 7 member 5, SLC7A5), 因此, PVT1-5 可能作为 miR-126 的 ceRNA 通过调节 miR-126/SLC7A5 途径促进 NSCLC 细胞增殖^[24]. 以上表明 lncRNA PVT1 和 PVT5 通过竞争相关 miRNA 调控相关靶基因表达, 进而影响细胞表型.

2.1.4 lncRNA MALAT1

Li 等^[25]研究发现, lncRNA 转移相关的肺腺癌转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)在包括 NSCLC 在内的多种肿瘤中显著高表达, 在调节 NSCLC 细胞增殖、侵袭和迁移中具有重要作用. MALAT1 在 NSCLC 细胞中高表达, 相反 miR-124 显著下调, MALAT1 负调控 miR-124 的表达, 另外发现信号转导和转录激活子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是 miR-124 的靶标. 下调 MALAT1 可以通过增强 miR-124 和降低 STAT3 表达来抑制 NSCLC 的发展.

2.1.5 lncRNAs SNHG1、SNHG7、SNHG12

lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 1 (small nucleolar RNA host gene 1, SNHG1)在 NSCLC 组织和细胞中显著上调, 并且沉默 SNHG1 可抑制肿瘤生长, SNHG1 直接与 miR-145-5p 结合, 通过调节 miR-145-5p 海绵上调异黏蛋白 (metadherin, MTDH)来促进 NSCLC 进展^[26]. SNHG1 还可通过抑制 miR-101-3p 的表达影响 SRY 相关 HMG 盒 9 (SRY related HMG box 9, SOX9), 活化 Wnt/ β -catenin 信号通路在 NSCLC 中发挥致癌作用^[27]. She 等^[28]发现在 NSCLC 组织中上调的 lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 7 (small nucleolar RNA host gene 7, SNHG7)与 NSCLC 细胞中 Fas 凋亡抑制分子 2 (Fas apoptosis inhibitory molecule 2, FAIM2)呈正相关. 可预测不良临床结果的 SNHG7 过表达可以下

调 miR-193b 以提高 NSCLC 中 FAIM2 的水平, 体内敲除 SNHG7 可明显抑制肿瘤生长并伴随 miR-193b 表达增加和 FAIM2 水平降低. Wang 等^[29]发现 lncRNA 小核仁 RNA 宿主基因 12 (small nucleolar RNA host gene 12, SNHG12)在 NSCLC 细胞中高表达而 miR-138 低表达, 敲低 SNHG12 抑制 NSCLC 细胞的增殖和克隆集落形成能力, 诱导细胞凋亡并增加半胱氨酸蛋白酶 3 活性, 而 miR-138 下调则恢复了这些效应, 从而说明 SNHG12 通过抑制 miR-138 促进 NSCLC 细胞的生存并抑制细胞凋亡. 以上结果说明 lncRNA SNHG 家族成员在 NSCLC 中高表达, 并通过不同 miRNA 竞争调控 NSCLC 细胞增殖.

2.1.6 lncRNA NEAT1

lncRNA 核富集转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1)参与多种癌症发展且高表达, 包括 NSCLC, 并且与 NSCLC 晚期 TNM 分期、淋巴结转移、远端转移和不良预后密切相关^[30]. 在 NSCLC 细胞中, NEAT1 负调节 miR-98-5p, 而丝裂原活化蛋白激酶 6 (mitogen-activated protein kinase 6, MAPK6)是 miR-98-5p 的下游靶标. NEAT1 通过在 NSCLC 细胞中吸附 miR-98-5p 来上调 MAPK6 表达, 从而促进 NSCLC 的发生发展^[31]. NEAT1 也可结合 miR-377-3p, 作为 ceRNA 起作用, 导致其靶基因 E2F 转录因子 3 (E2F transcription factor 3, E2F3)的去阻遏. NEAT1 可能通过 miR-377-3p/E2F3 途径来促进 NSCLC 的发展^[32]. NEAT1 还能通过充当 miR-R-181a-5p 的竞争性海绵来上调 miR-181a-5p 靶向基因高迁移率族蛋白 2 (high-mobility group box 2, HMGB2)进而在 NSCLC 进展中扮演致癌基因的角色^[30]. You 等^[33]研究表明 miR-449a 可能作为 NSCLC 抑制因子起作用, 并影响 NSCLC 细胞中 NEAT1 表达. 也就是说, lncRNA NEAT1 不仅竞争 miRNA 调控下游靶基因, 同时其本身也受上游 miRNA 调节.

2.1.7 lncRNA HOXA11-AS

Chen 等^[34]的研究发现 lncRNA HOXA11 基因反义 RNA (HOXA11 antisense RNA, HOXA11-AS)在 NSCLC 组织表达水平显著高于癌旁正常组织且 HOXA11-AS 表达水平高的 NSCLC 患者预后较差, 敲低 HOXA11-AS 能明显抑制 NSCLC 细胞的侵袭能力. HOXA11-AS 与 zeste 基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2)和 DNA 甲基

转移酶 1 (DNA-methyltransferase 1, DNMT1)相互作用并将它们招募到 miR-200b 启动子区域以抑制 NSCLC 细胞中的 miR-200b 表达, 从而促进 NSCLC 细胞中 EMT 进展.

2.1.8 lncRNA HOXD-AS1

Wang 等^[35]发现 lncRNA HOXD 基因簇反义 RNA1 (HOXD cluster antisense RNA 1, HOXD-AS1)在 NSCLC 组织中特异性上调, 并通过靶向 miR-147a 促进癌细胞生长. 此外 HOXD-AS1 表达与 NSCLC 临床病例特征(肿瘤大小、肿瘤分期、复发和生存率)呈正相关. HOXD-AS1 可以负调控 miR-147a 的表达, 抑制 miR-147a 表达可以消除 HOXD-AS1 敲低对 NSCLC 细胞增殖和凋亡的影响.

2.1.9 lncRNA XLOC_008466

Yang 等^[36]的研究发现 lncRNA XLOC_008466 在 NSCLC 患者上调且与淋巴结转移和 TNM 分期有关. XLOC_008466 下调可抑制细胞增殖和侵袭, 促进细胞凋亡. XLOC_008466 直接与 miR-874 结合来发挥 ceRNA 的作用, 并且可以通过调节 miR-874 的表达来促进基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2)和 X 连锁凋亡抑制剂 (X-linked inhibitor of apoptosis, XIAP), 从而影响 NSCLC 细胞增殖、凋亡和侵袭.

2.1.10 lncRNA 00858

lncRNA 00858 (long intergenic non-protein coding RNA 00858, LINC00858)在 NSCLC 细胞中的异常高表达促进了细胞增殖并诱导了细胞迁移和侵袭. 此外, LINC00858 作为 ceRNA, 有效地成为 miR-422a 海绵, 从而调节激肽释放酶相关肽酶 4 (kallikrein-related peptidase 4, KLK4)表达, 并激活 KLK 信号通路, 从而在 NSCLC 进展中起着癌基因的作用^[37].

2.1.11 lncRNA 00319

Zhang 等^[38]的研究显示 lncRNA 00319 (long intergenic non-protein coding RNA 00319, LINC00319)在肺腺癌组织和细胞中表达增加, LINC00319 的异常表达与肺腺癌患者预后不良有关, 且 LINC00319 的沉默能够抑制肺腺癌细胞生长, LINC00319 通过调节 miR-450b-5p/EZH2 信号通路来促进肺腺癌进展. 此外 LINC00319 在高转移的 NSCLC 细胞表达高于低转移的细胞, 过表达 LINC00319 可增加 NSCLC 细胞的侵袭, LINC00319 能负调节 miR-32 的表达, 并正向调节 miR-32 靶基因的蛋白质水平, 包括 Aurora 激酶 A

(Aurora kinase A, AURKA)、SOX9 和 TWIST 相关蛋白 1 (Twist-related protein 1, TWIST1), 从而促进 NSCLC 细胞增殖和侵袭^[39].

2.1.12 lncRNA MIAT

lncRNA 心肌梗死相关转录本 (myocardial infarction associated transcript, MIAT), 最初被确定为心肌梗死的候选基因, 最近显示其参与了癌症进展和转移过程^[40]. MIAT 在 NSCLC 组织中表达上调, MIAT 的敲低显著下调锌指 E- 盒结合同源框 1 (zinc finger E-box-binding homeobox 1, ZEB1) 的表达并且促进 NSCLC 细胞侵袭. 我们发现 MIAT 通过抑制 miR-150 间接调控 ZEB1 的表达, 而不是通过直接相互作用, 这是通过序列特异性方式抑制 ZEB1 并与 MIAT 相互作用. 因此, MIAT 可以通过 miR-150/ZEB1 途径抑制 ZEB1 表达并促进 NSCLC 细胞的细胞侵袭^[41].

2.2 低表达的 lncRNAs

lncRNA 还可以作为抑癌基因竞争性结合促癌性 miRNA, 减弱对其抑癌靶基因的抑制作用, 从而抑制 NSCLC 的发生.

2.2.1 lncRNA TINCR

Liu 等^[42]的研究发现, 终末分化诱导的 lncRNA (terminal differentiation-induced lncRNA, TINCR) 在 NSCLC 组织和细胞中低表达, 而 miR-544a 在 NSCLC 组织及细胞中显著高表达, 过表达 TINCR 抑制 NSCLC 细胞的增殖和侵袭, miR-544a 可以逆转 TINCR 介导的 NSCLC 细胞的抗增殖和抗侵袭作用, TINCR 作为 ceRNA 抑制 miR-544a 上调其靶基因 F-Box 和 WD40 蛋白 7 (F-Box and WD40 domain protein 7, FBXW7), 最终抑制 NSCLC 细胞增殖和侵袭.

2.2.2 lncRNA GAS5

Mei 等^[43]的研究表明, lncRNA 生长抑制特异性转录本 5 (growth arrest-specific transcript 5, GAS5) 表达升高导致 NSCLC 细胞生长的停滞并促进细胞凋亡, 且 GAS5 在 NSCLC 组织和细胞中下调, 并与 miR-23a 表达呈负相关. miR-23a 的过表达显著消除了 GAS5 过表达诱导的 NSCLC 细胞的增殖和侵袭抑制. 这说明 GAS5 的过表达通过在体外和体内抑制 miR-23a 来抑制 NSCLC 的肿瘤发生, 为 NSCLC 患者提供潜在的治疗策略.

2.3 放化疗相关的 lncRNAs

近些年, 在 NSCLC 的诊断和治疗方面已经取得了不少进步, 化疗和放疗是 NSCLC 治疗的主要

手段, 但 NSCLC 治疗的常见问题是癌细胞内在的和获得性耐药性的出现^[44]. 因此, 确定耐药性的潜在分子机制对于开发改善 NSCLC 患者治疗结果的新型治疗策略至关重要. 已有研究认为, miRNA 是 NSCLC 治疗耐药的重要调节因子^[45], lncRNA 可通过竞争性结合 miRNA, 从而活化 NSCLC 耐药相关信号通路从而影响 NSCLC 细胞的耐药性及放射敏感性^[46-49].

2.3.1 lncRNA MALAT1

研究发现 NSCLC 患者 lncRNA MALAT1 高水平表达与顺铂 (cisplatin, DDP) 耐药和总生存率低有关. 机制分析表明 MALAT1 与 miR-101-3p 直接结合, MALAT1 敲低导致 miR-101-3p 上调和 NSCLC 细胞 DDP 敏感性增加. 此外, miR-101-3p 通过与其 mRNA 的 3'UTR 结合而下调髓样细胞白血病 1 (myeloid cell leukemia 1, MCL1) 的表达从而说明 MALAT1/miR-101-3p/MCL1 信号传导是 NSCLC 中顺铂耐药的基础^[49]. MALAT1 还可作为 ceRNA 通过 Wnt 信号传导途径, 通过在 DDP 耐药 NSCLC 细胞中上调 miR-101 来上调 SOX9 的表达, SOX9 可以与 MALAT1 的启动子结合以激活其转录, MALAT1、miR-101 和 SOX9 形成一个反馈回路, 增强 NSCLC 细胞对 DDP 的化疗耐药性, 这种 MALAT1-miR-101-SOX9 反馈环在 NSCLC 细胞对 DDP 的化学抗性中起重要作用, 并且可以作为癌症治疗的潜在靶标^[50].

2.3.2 lncRNA MEG3

lncRNA 母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 过表达增强了 NSCLC 细胞对 DDP 敏感性, MEG3 可直接与 miR-21-5p 相互作用并抑制其表达, miR-21-5p 显著消除了 MEG3 对 DDP 耐药性的作用. SRY 相关 HMG 盒 7 (SRY related HMG box 7, SOX7) 被确定为 miR-21-5p 的直接靶标, MEG3 通过抑制 miR-21-5p 正向调控 SOX7 的表达. 此外, 通过上调 SOX7, 逆转 MEG3 敲低在 DDP 抗性 NSCLC 细胞中诱导的促增殖和抗凋亡作用, MEG3 通过调控 miR-21-5p/SOX7 轴诱导 NSCLC 细胞的顺铂敏感性, 揭示 MEG3 参与 NSCLC 细胞耐药性发展的分子机制^[51].

2.3.3 lncRNA GAS5

Cao 等^[52]研究表明, 在 NSCLC 患者中 lncRNA 生长抑制特异性 5 (growth arrest-specific 5, GAS5) 表达水平低, GAS5 通过调控 PTEN 途径参与 NSCLC 细胞对 DDP 化学敏感性的调节. 此外,

GAS5 可以与 PTEN 竞争结合 miR-21, 并证实 GAS5 和 miR-21 之间的相互作用是通过 PTEN 途径调节 NSCLC 对 DDP 化学敏感性所必需的, 提出 GAS5/miR-21/PTEN 影响基于 DDP 治疗的 NSCLC 敏感性的新机制. 另外 GAS5 在 NSCLC 组织和细胞的表达在辐射反应中从低表达变为高表达, miR-135 从高表达变为低表达, 而且 GAS5 过表达和 miR-135b 下调明显抑制肿瘤发生, 并通过减少集落形成率来增强 NSCLC 细胞的放射敏感性. 机制分析, GAS5 可以直接靶向 miR-135b 并负调节其表达, 进一步说明 GAS5 通过抑制 NSCLC 细胞中的 miR-135b 表达来抑制肿瘤发生并增强放射敏感性^[53].

2.3.4 lncRNA PVT1

PVT1 与 NSCLC 组织中 miR-195 表达呈负相关, 与 NSCLC 患者预后不良有关. 在 NSCLC 细胞中, 辐射反应后 PVT1 和 miR-195 的表达呈现相反的变化. PVT1 敲低或 miR-195 过表达增强了 NSCLC 放射敏感性, PVT1 直接与 miR-195 相互作用并调节其表达. PVT1 通过吸附 miR-195 增强了 NSCLC 细胞的放射敏感性^[54], 为 NSCLC 提高放疗效率提供了新的治疗靶点.

尽管在 NSCLC 中放化疗的分子机制研究已有大量报道, 但 lncRNA 介导的耐药机制和在放疗中的生物学机制仍停留在起步阶段. 由于 lncRNA 参与 NSCLC 细胞耐药的机制十分复杂, 目前已知 lncRNA 可影响药物外排、增加药物代谢、细胞凋亡异常, 并作为 ceRNA 调控耐药相关基因来影响 NSCLC 细胞的耐药性^[55-56]. 这表明 lncRNA 不仅可以作为临床诊断及预后的生物标志物, 还是 NSCLC 细胞耐药调控网络中的重要成员. 同时, lncRNA 还参与调控 DNA 损伤和修复网络, 在影响 NSCLC 放疗方面同样发挥重要的调控作用. 此外, lncRNA 在放化疗中扮演促进和抑制两种角色, lncRNA 不仅可以促进药物敏感性和增强放疗辐射敏感性, 而且还可以抑制药物敏感性从而产生耐药性和减弱放疗辐射敏感性. 因此, lncRNA 在临床上有望成为抗肿瘤药物的新靶点, 具有改良现有治疗策略的潜力及提供新的治疗思路.

3 lncRNA 作为 ceRNA 发挥作用受多种因素影响

虽然 ceRNA 假说展示了新的转录后调控模式, 并解释了不同转录本与细胞功能之间的关系. 但

lncRNA 作为 ceRNA 发挥作用受到多种因素影响. 比如, 细胞内的 miRNA 稳态, ceRNA 稳定地发挥作用需要稳定的 miRNA 水平, 而且不考虑细胞内 miRNA 水平何时改变. 另外, miRNA 发挥基因沉默的功能, 除了需要 MREs 之外, 还需要 RNA 诱导沉默复合物 (RNA induced silencing complex, RISC). 比如在前面文中提及的 lncRNA GAS5 不仅可竞争性结合 miR-21 调控 PTEN 的表达, 而且 miR-21 可能通过 RNA 干扰途径调节 lncRNA GAS5 自身的表达. 也就是说 lncRNA GAS5 与 miR-21 可能位于 RISC 中, 随后在 AGO2 沉淀中提取 RNA, 与 IgG 相比检测到两倍以上富集的 miR-21、lncRNA GAS5 和 PTEN, 这表明 miR-21、lncRNA GAS5 和 PTEN 可能存在于相同的 RISC 中^[52, 57], 然而 lncRNA 在 RISC 中是如何发挥 ceRNA 作用还不明确. 我们认为 ceRNA 活性的平衡可能受多种因素影响. 比如 ceRNA 和 miRNA 的相对丰度和结合亲和力、MREs 的数量以及与其他 ceRNA 的相互作用都显示出对 ceRNA 活性有影响, 并且当 miRNA 和 ceRNA 的丰度接近同等水平时, ceRNA 活性接近最佳状态. 同时 Argonaute 蛋白的丰度也可能影响 ceRNA 活性. 此外, ceRNA 组件在亚细胞的定位也可通过共有的 miRNA 影响其活性. 另有研究表明, RNA 结合蛋白可通过占据 MREs 来阻碍 miRNA 靶标结合, 或反过来通过向靶标招募 miRNA 促进 miRNA 靶标结合, 表明它们可能参与 ceRNA 网络来影响活性^[58-59]. 因此, 有关 lncRNA 作为 ceRNA 发挥作用还需要大量的工作证明其有效性.

4 展 望

lncRNA 作为非编码 RNA 的重要组成, 可广泛参与人体的多种生理功能, 在癌症等多种疾病中起到了重要的调控作用. 自 ceRNA 网络的出现, 提供了一种新的分子调控方式, lncRNA 通过相同的 MREs 吸附 miRNA, 降低 miRNA 对其靶标基因的抑制效应, 从而调节 NSCLC 的发生发展. 除了 NSCLC, 肺癌的小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC), 占新发肺癌的 20% 左右, 相比 NSCLC 其恶性程度更高, 预后较差. lncRNA 作为 ceRNA 也可参与 SCLC 的发生发展, 比如 lncRNA 远端转录本 (HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP) 在 SCLC 中高表达, 其表达与 SCLC 患者的临床分期和生存时间较短有关. lncRNA

HOTTIP 通过结合 miR-574-5p 并消除其在肿瘤中的抑制功能而起到 ceRNA 的作用, 且上调了 miRNA-574-5p 的靶基因 zeste 基因增强子同源物 1 (enhancer of zeste homolog 1, EZH1) 的表达, 从而参与 SCLC 发病机制^[60]. lncRNA 作为 ceRNA 在 NSCLC 和 SCLC 中的作用见汇总表 1.

虽然 ceRNA 的研究已经取得了一定进展, 但是仍然处于假说验证阶段, 缺乏足够决定性的证据. 同时单个转录本表达水平的改变, 一般不能影响 miRNA 的活性. ceRNA 丰度的变化必须接近 miRNA 的目标丰度才能抑制 miRNA 靶标, 除目标池特别小且 ceRNA 具有高亲和力等极端情况外, 大部分高丰度的活性 miRNA 对 ceRNA 竞争不敏感^[61]. 此外, ceRNA 的研究也存在一些难点. 首

先, 细胞中的自然条件很难控制, 人为表达基因很容易过量, 无法模拟体内常态的 ceRNA 作用^[62]. 其次, 目前可用的预测工具还不多, 大多数 miRNA-mRNA 预测均基于 3'UTR 序列, 具有一定的局限. 然而, ceRNA 假说的最大效用可能是了解集体性的 ceRNA 网络(而不是单个转录本) 如何影响转录后调控, 且 ceRNA 网络的不平衡可能有助于癌症的发生. 在 NSCLC 中还有大量存在差异表达的 lncRNAs, 有望成为 ceRNA 作为 NSCLC 早期诊断的生物标志物并且有可能成为药物治疗的靶点, 为 NSCLC 的临床诊治开辟了新的思路, ceRNA 网络也为揭示 NSCLC 恶性过程的复杂机制提供新的途径.

Table 1 The competitive endogenous lncRNAs in NSCLC and SCLC
表 1 NSCLC 和 SCLC 中的竞争性内源 lncRNAs

表达水平	LncRNAs	ceRNAs	miRNA 海绵	作用	参考文献
高表达	UCA1	ERBB4	miR-193a-3p	促进细胞增殖	[14]
		HMGB1	miR-193a-3p	促进细胞增殖和迁移	[15]
	XIST	PBX3	miR-144	促进细胞增殖和侵袭, 抑制凋亡	[8]
		PXN	miR-137	促进细胞增殖和侵袭	[16]
		LARP1	miR-374a	促进细胞增殖、迁移和侵袭	[17]
		ZEB2	miR-367/miR-141	促进细胞侵袭和 EMT	[18]
			miR-186-5p	促进细胞增殖和侵袭, 抑制凋亡	[19]
	PVT1	Bcl-2	miR-449a	促进细胞增殖和侵袭	[20]
			miR-497	促进细胞增殖侵袭和抑制凋亡	[21]
		HIF-1 α	miR-199a-5p	可作为缺氧治疗靶点	[22]
		MMP9	miR-200a/miR-200b	促进细胞转移	[23]
			miR-195	增强细胞的放射敏感性	[54]
	PVT5	SLC7A5	miR-126a	促进细胞增殖	[24]
	MALAT1	STAT3	miR-124	促进细胞增殖、迁移和侵袭	[25]
		MCL1	miR-101-3p	减弱细胞对 DDP 的化疗耐药性	[49]
	SNHG1	SOX9	miR-101-3p	减弱细胞对 DDP 的化疗耐药性	[50]
		MTDH	miR-145-5p	促进细胞增殖、迁移和侵袭	[26]
	SNHG7	SOX9	miR-101-3p	活化 Wnt/ β -catenin 信号通路	[27]
		FAIM2	miR-193b	促进细胞增殖、转移和抑制凋亡	[28]
	SNHG12		miR-138	促进细胞增殖、抑制凋亡	[29]
	NEAT1	MAPK6	miR-98-5p	促进 NSCLC 的发生发展	[31]
		E2F3	miR-377-3p	与生存预后相关	[32]
		HMGB2	miR-181a-5p	促进细胞增殖和侵袭	[30]
	HOTTIP		miR-449a	促进肿瘤生长	[33]
		EZH1	miR-574-5p	促进细胞增殖、影响细胞周期	[60]
	HOXA11-AS	EZH2/DNMT1	miR-200b	促进 EMT	[34]
	HOXD-AS1		miR-147a	促进细胞增殖和抑制凋亡	[35]
	XLOC_008466	MMP2/XIAP	miR-874	促进细胞增殖、侵袭和抑制凋亡	[36]
	LINC00858	KLK4	miR-422a	促进细胞迁移和侵袭	[37]
	LINC00319	EZH2	miR-450b-5p	促进细胞生长且与预后相关	[38]
		AURKA/SOX9/TWIST1	miR-32	促进细胞增殖、侵袭和 EMT	[39]
低表达	MIAT	ZEB1	miR-150	促进细胞侵袭	[41]
	TINCR	FBXW7	miR-544a	抑制细胞增殖和侵袭	[42]
	GAS5		miR-23a	抑制细胞增殖和侵袭, 肿瘤生长	[43]
		PTEN	miR-21-5p	增强细胞对 DDP 的敏感性	[52]
	MEG3		miR-135b	促进肿瘤发生并增强放射敏感性	[53]
		SOX7	miR-21-5p	增强细胞对 DDP 的敏感性	[51]

参 考 文 献

- [1] Iyer M K, Niknafs Y S, Malik R, *et al.* The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. *Nat Genet*, 2015, **47**(3): 199–208
- [2] Schmitt A M, Chang H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways. *Cancer Cell*, 2016, **29**(4): 452–463
- [3] Knauss J L, Sun T. Regulatory mechanisms of long noncoding RNAs in vertebrate central nervous system development and function. *Neuroscience*, 2013, **235**: 200–214
- [4] Archer K, Broskova Z, Bayoumi A S, *et al.* Long non-coding RNAs as master regulators in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**(10): 23651–23667
- [5] Wang J, Shao N, Ding X, *et al.* Crosstalk between transforming growth factor-beta signaling pathway and long non-coding RNAs in cancer. *Cancer Lett*, 2016, **370**(2): 296–301
- [6] Torre L A, Siegel R L, Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol*, 2016, **893**: 1–19
- [7] Gong B, Jiang N, Yan G, *et al.* Predictors for severe acute esophagitis in lung cancer patients treated with chemoradiotherapy: a systematic review. *Curr Med Res Opin*, 2016, **32**(10): 1701–1708
- [8] Li D, Li H, Yang Y, *et al.* Long noncoding RNA urothelial carcinoma associated 1 promotes the proliferation and metastasis of human lung tumor cells by regulating microRNA-144. *Oncol Res*, 2017, **26**(4): 537–546
- [9] Fabian M R, Sonenberg N, Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. *Annu Rev Biochem*, 2010, **79**: 351–379
- [10] Ebert M S, Neilson J R, Sharp P A. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells. *Nat Methods*, 2007, **4**(9): 721–726
- [11] Seitz H. Redefining microRNA targets. *Curr Biol*, 2009, **19**(10): 870–873
- [12] 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
- [13] 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
- [14] Nie W, Ge H J, Yang X Q, *et al.* LncRNA-UCA1 exerts oncogenic functions in non-small cell lung cancer by targeting miR-193a-3p. *Cancer Lett*, 2016, **371**(1): 99–106
- [15] Wu H, Zhou C. Long non-coding RNA UCA1 promotes lung cancer cell proliferation and migration *via* microRNA-193a/HMGB1 axis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **496**(2): 738–745
- [16] Jiang H, Zhang H, Hu X, *et al.* Knockdown of long non-coding RNA XIST inhibits cell viability and invasion by regulating miR-137/PXN axis in non-small cell lung cancer. *Int J Biol Macromol*, 2018, **111**: 623–631
- [17] Xu Z, Xu J, Lu H, *et al.* LARP1 is regulated by the XIST/miR-374a axis and functions as an oncogene in non-small cell lung carcinoma. *Oncol Rep*, 2017, **38**(6): 3659–3667
- [18] Li C, Wan L, Liu Z, *et al.* Long non-coding RNA XIST promotes TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition by regulating miR-367/141-ZEB2 axis in non-small-cell lung cancer. *Cancer Lett*, 2018, **418**: 185–195
- [19] Wang H, Shen Q, Zhang X, *et al.* The long non-coding RNA XIST controls non-small cell lung cancer proliferation and invasion by modulating miR-186-5p. *Cell Physiol Biochem*, 2017, **41**(6): 2221–2229
- [20] Zhang Y L, Li X B, Hou Y X, *et al.* The lncRNA XIST exhibits oncogenic properties *via* regulation of miR-449a and Bcl-2 in human non-small cell lung cancer this article has been corrected since advanced online publication, and an erratum is also printed in this issue. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, **38**(3): 371–381
- [21] Guo D, Wang Y, Ren K, *et al.* Knockdown of lncRNA PVT1 inhibits tumorigenesis in non-small-cell lung cancer by regulating miR-497 expression. *Exp Cell Res*, 2018, **362**(1): 172–179
- [22] Wang C, Han C, Zhang Y, *et al.* LncRNA PVT1 regulate expression of HIF1alpha *via* functioning as ceRNA for miR199a5p in nonsmall cell lung cancer under hypoxia. *Mol Med Rep*, 2018, **17** (1): 1105–1110
- [23] Chen W, Zhu H, Yin L, *et al.* lncRNA-PVT1 facilitates invasion through upregulation of MMP9 in nonsmall cell lung cancer cell. *DNA Cell Biol*, 2017, **36**(9): 787–793
- [24] Li H, Chen S, Liu J, *et al.* Long non-coding RNA PVT1-5 promotes cell proliferation by regulating miR-126/SLC7A5 axis in lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **495**(3): 2350–2355
- [25] Li S, Mei Z, Hu H B. The lncRNA MALAT1 contributes to non-small cell lung cancer development *via* modulating miR-124/STAT3 axis. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(9): 6679–6688
- [26] Lu Q, Shan S, Li Y, *et al.* Long noncoding RNA SNHG1 promotes non-small cell lung cancer progression by up-regulating MTDH *via* sponging miR-145-5p. *FASEB J*, 2018, **32**(7): 3957–3967
- [27] Cui Y, Zhang F, Zhu C, *et al.* Upregulated lncRNA SNHG1 contributes to progression of non-small cell lung cancer through inhibition of miR-101-3p and activation of Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Oncotarget*, 2017, **8**(11): 17785–17794
- [28] She K, Yan H, Huang J, *et al.* miR-193b availability is antagonized by lncRNA-SNHG7 for FAIM2-induced tumour progression in non-small cell lung cancer. *Cell Prolif*, 2018, **51**(1). doi:10.1111/cpr.12406
- [29] Wang X, Qi G, Zhang J, *et al.* Knockdown of long noncoding RNA small nucleolar RNA host gene 12 inhibits cell growth and induces apoptosis by upregulating miR-138 in nonsmall cell lung cancer. *DNA Cell Biol*, 2017, **36**(11): 892–900
- [30] Li S, Yang J, Xia Y, *et al.* Long noncoding RNA NEAT1 promotes proliferation and invasion *via* targeting miR-181a-5p in non-small cell lung cancer. *Oncol Res*, 2018, **26**(2): 289–296
- [31] Wu F, Mo Q, Wan X, *et al.* NEAT1/has-mir-98-5p/MAPK6 axis is involved in non-small-cell lung cancer (NSCLC) development. *J Cell Biochem*, 2017. doi:10.1002/jcb.26442
- [32] Zhang J, Li Y, Dong M, *et al.* Long non-coding RNA NEAT1 regulates E2F3 expression by competitively binding to miR-377 in

- non-small cell lung cancer. *Oncol Lett*, 2017, **14**(4): 4983–4988
- [33] You J, Zhang Y, Liu B, *et al.* MicroRNA-449a inhibits cell growth in lung cancer and regulates long noncoding RNA nuclear enriched abundant transcript 1. *Indian J Cancer*, 2014, **51**(Suppl 3): e77–81
- [34] Chen J H, Zhou L Y, Xu S, *et al.* Overexpression of lncRNA HOXA11-AS promotes cell epithelial-mesenchymal transition by repressing miR-200b in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell Int*, 2017, **17**(1): 64
- [35] Wang Q, Jiang S, Song A, *et al.* HOXD-AS1 functions as an oncogenic ceRNA to promote NSCLC cell progression by sequestering miR-147a. *Onco Targets Ther*, 2017, **10**: 4753–4763
- [36] Yang R, Li P, Zhang G, *et al.* Long non-coding RNA XLOC_008466 functions as an oncogene in human non-small cell lung cancer by targeting miR-874. *Cell Physiol Biochem*, 2017, **42**(1): 126–136
- [37] Zhu S P, Wang J Y, Wang X G, *et al.* Long intergenic non-protein coding RNA 00858 functions as a competing endogenous RNA for miR-422a to facilitate the cell growth in non-small cell lung cancer. *Aging (Albany NY)*, 2017, **9**(2): 475–486
- [38] Zhang Z W, Chen J J, Xia S H, *et al.* Long intergenic non-protein coding RNA 319 aggravates lung adenocarcinoma carcinogenesis by modulating miR-450b-5p/EZH2. *Gene*, 2018, **650**: 60–67
- [39] Zhou B, Yuan W, Li X. Long intergenic noncoding RNA 319 (linc00319) promotes cell proliferation and invasion in lung cancer cells by directly downregulating the tumor suppressor MiR-32. *Oncol Res*, 2017. doi:10.3727/096504017X15016337254650
- [40] Crea F, Venalainen E, Ci X, *et al.* The role of epigenetics and long noncoding RNA MIAT in neuroendocrine prostate cancer. *Epigenomics*, 2016, **8**(5): 721–731
- [41] Zhang H Y, Zheng F S, Yang W, *et al.* The long non-coding RNA MIAT regulates zinc finger E-box binding homeobox 1 expression by sponging miR-150 and promoting cell invasion in non-small-cell lung cancer. *Gene*, 2017, **633**: 61–65
- [42] Liu X, Ma J, Xu F, *et al.* TINCR suppresses proliferation and invasion through regulating miR-544a/FBXW7 axis in lung cancer. *Biomed Pharmacother*, 2018, **99**: 9–17
- [43] Mei Y, Si J, Wang Y, *et al.* Long noncoding RNA GAS5 suppresses tumorigenesis by inhibiting miR-23a expression in non-small cell lung cancer. *Oncol Res*, 2017, **25**(6): 1027–1037
- [44] Maas K W, El Sharouni S Y, Smit E F, *et al.* Sequencing chemotherapy, radiotherapy and surgery in combined modality treatment of stage III nonsmall cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, **13**(4): 297–304
- [45] Macdonagh L, Gray S G, Finn S P, *et al.* The emerging role of microRNAs in resistance to lung cancer treatments. *Cancer Treat Rev*, 2015, **41**(2): 160–169
- [46] Liao Y, Shen L, Zhao H, *et al.* LncRNA CASC2 interacts with miR-181a to modulate glioma growth and resistance to TMZ through PTEN pathway. *J Cell Biochem*, 2017, **118**(7): 1889–1899
- [47] Zhou X, Yuan P, Liu Q, *et al.* LncRNA MEG3 regulates imatinib resistance in chronic myeloid leukemia *via* suppressing MicroRNA-21. *Biomol Ther (Seoul)*, 2017, **25**(5): 490–496
- [48] Xiao Y, Jiao C, Lin Y, *et al.* LncRNA UCA1 contributes to imatinib resistance by acting as a ceRNA against miR-16 in chronic myeloid leukemia cells. *DNA Cell Biol*, 2017, **36**(1): 18–25
- [49] Wang H, Wang L, Zhang G, *et al.* MALAT1/miR-101-3p/MCL1 axis mediates cisplatin resistance in lung cancer. *Oncotarget*, 2018, **9**(7): 7501–7512
- [50] Chen W, Zhao W, Zhang L, *et al.* MALAT1-miR-101-SOX9 feedback loop modulates the chemo-resistance of lung cancer cell to DDP *via* Wnt signaling pathway. *Oncotarget*, 2017, **8**(55): 94317–94329
- [51] Wang P, Chen D, Ma H, *et al.* LncRNA MEG3 enhances cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer by regulating miR-21-5p/SOX7 axis. *Onco Targets Ther*, 2017, **10**: 5137–5149
- [52] Cao L, Chen J, Ou B, *et al.* GAS5 knockdown reduces the chemo-sensitivity of non-small cell lung cancer (NSCLC) cell to cisplatin (DDP) through regulating miR-21/PTEN axis. *Biomed Pharmacother*, 2017, **93**: 570–579
- [53] Xue Y, Ni T, Jiang Y, *et al.* Long noncoding RNA GAS5 inhibits tumorigenesis and enhances radiosensitivity by suppressing miR-135b expression in non-small cell lung cancer. *Oncol Res*, 2017, **25**(8): 1305–1316
- [54] Wu D, Li Y, Zhang H, *et al.* Knockdown of Lncrna PVT1 enhances radiosensitivity in non-small cell lung cancer by sponging Mir-195. *Cell Physiol Biochem*, 2017, **42**(6): 2453–2466
- [55] Wang L, Ma L, Xu F, *et al.* Role of long non-coding RNA in drug resistance in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*, 2018, **9**(7): 761–768
- [56] Hu Y, Zhu Q N, Deng J L, *et al.* Emerging role of long non-coding RNAs in cisplatin resistance. *Onco Targets Ther*, 2018, **11**: 3185–3194
- [57] Zhang Z, Zhu Z, Watabe K, *et al.* Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-21. *Cell Death Differ*, 2013, **20**(11): 1558–1568
- [58] Epis M R, Barker A, Giles K M, *et al.* The RNA-binding protein HuR opposes the repression of ERBB-2 gene expression by microRNA miR-331-3p in prostate cancer cells. *J Biol Chem*, 2011, **286**(48): 41442–41454
- [59] Kim H H, Kuwano Y, Srikantan S, *et al.* HuR recruits let-7/RISC to repress c-Myc expression. *Genes Dev*, 2009, **23**(15): 1743–1748
- [60] Sun Y, Zhou Y, Bai Y, *et al.* A long non-coding RNA HOTTIP expression is associated with disease progression and predicts outcome in small cell lung cancer patients. *Mol Cancer*, 2017, **16**(1): 162
- [61] Thomson D W, Dinger M E. Endogenous microRNA sponges: evidence and controversy. *Nat Rev Genet*, 2016, **17**(5): 272–283
- [62] Thomson D W, Bracken C P, Szubert J M, *et al.* On measuring miRNAs after transient transfection of mimics or antisense inhibitors. *Plos One*, 2013, **8**(1): e55214

The Role of lncRNA as Competitive Endogenous RNA in Non-Small Cell Lung Cancers*

PAN Jin-Chang, MENG Xiao-Dan, GONG Zhao-Hui**

(Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Long non-coding RNA (lncRNA) is involved in various physiological and pathological processes of tumors. Studies have shown that lncRNAs can participate in gene expression regulation by interacting with microRNA (miRNA) response elements (MREs) and forming a competitive endogenous RNA (ceRNA) regulatory network with other RNA molecules. The lncRNA plays an important role in non-small cell lung cancer (NSCLC) development *via* ceRNA function. It provides valuable insights into the molecular mechanism of NSCLC and novel targets for precision medicine of NSCLC. This review is based on our previous discovery of lung cancer-related ceRNAs and focuses on the role of lncRNA by acting as highly/lowly expressed and therapeutic ceRNAs in NSCLC.

Key words long noncoding RNA, competitive endogenous RNA, non-small cell lung cancer, drug resistance

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0108

* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LQ18H200001), the Non-profit Technology Research Program of Zhejiang Province (LGF18H160006), the Natural Science Foundation of Ningbo (2017A610247), the Scientific Innovation Team Project of Ningbo (2017C110019), the National Undergraduate Training Program for Innovation and Entrepreneurship (201711646018) and the K.C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

**Corresponding author.

Tel: 86-574-87600740, E-mail: zhaohui@ncr.org.cn

Received: April 10, 2018 Accepted: July 26, 2018