长链非编码 RNA 与肿瘤相关性的研究进展

卫美蓉¹, 闻丽芬¹, 李 琦²

(1. 西京学院护理系, 陕西 西安 710123; 2. 第四军医大学门诊部, 陕西 西安 710032)

摘要:长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是细胞中一类转录本长度大于 200nt(核苷酸单位)的非编码 RNA 分子,其本身并不编码蛋白或很少有编码蛋白质的功能,且在哺乳动物基因组中普遍被转录。起初认为它是转录过程中的副产物,并不具有生物学功能。随着研究的进展,更多新的 lncRNA 被人们所认识,而且还发现其与物种进化、胚胎发育、物质代谢以及肿瘤发生等都有着密切的联系。近年来研究发现 lncRNA 在恶性肿瘤中有显著的组织特异性,并且在恶性肿瘤的临床诊断及预后判断中可能发挥重要作用。全文对 lncRNAs 在肿瘤中的研究进展作一综述。

关键词:长链非编码 RNA;肿瘤;生物标志物

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)06-0535-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2017.06.B015

Progress on Long Non-coding RNA in Cancer Research

WEI Mei-rong¹, WEN Li-fen¹, LI Yu²

(1. Department of Nursing, Xijing University, xi'an 710123, China; 2. Outpatient Department of the Fourth Military Medical University, xi'an 710032, China)

Abstract: Long non coding RNAs(lncRNAs)are defined as transcripts longer than 200 nt with little or no protein coding capacity that are generally transcribed in the mammalian genome. Initially, they are considered to be a byproduct in the transcription process without biological function. As investigations have progressed, new lncRNAs have been constantly found. And lncRNAs have been found to affect species evolution, embryonic development, metabolism and tumorigenesis. Recent studies suggest that lncRNAs tissue specially expressed in several human cancers, and might play a key role in the diagnosis and prognostic of these malignant neoplasms. This review summarizes the relationship between lncRNA and the occurrence and development of malignancies.

Subject words: lncRNA; tumor; biomarker

在真核细胞生长凋亡过程中, RNA 起到举足轻重的作用。RNA 分两种,一种是编码 RNA,是可以指导基因表达并生成蛋白质的 RNA,另一种是非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA),ncRNA 是无或少有蛋白编码能力的 RNA。如小干扰 RNAs(small interfering RNA, siRNAs)、微小 RNAs(micro-RNAs, miRNAs)、Piwi 相互作用 RNAs(piwi-interacting RNAs, piRNAs)、LncRNAs 等。LncRNA 是真核细胞中一类转录本长度超过 200nt 的非编码 RNA,在哺乳动物基因组普遍被转录,以前认为 lncRNAs 是基因组转录的“噪音”,不具有任何生物学功能。在过去的数十年中,有关人类基因与肿瘤发生关系的调查研究基本上都集中在结构基因及其相关表达调控的

序列上。目前 lncRNA 的研究方向由针对其表达逐步过渡到分子机制等更深入的层面。更多的研究结果表明,除生理功能外,lncRNA 也参与多种病理过程,如神经变性、心肌梗死、阿尔茨海默病等。然而最近几年的研究证明,lncRNA 对肿瘤的发生、发展、转移、凋亡等生物学行为起着至关重要的作用,其中既有促进相关基因表达的作用,也有抑制作用。然而,是否在某方面有明显倾向还有待于进一步的研究。与此同时也发现了一系列与肿瘤相关的 lncRNA,其具体机制尚不明确。

1 LncRNA 概述

1.1 LncRNAs 的定义

目前对于 lncRNA 的定义尚无统一的标准,通

通讯作者:李 琦,卫生处助理,主管护师,硕士;第四军医大学门诊部,陕西省西安市长乐西路 169 号(710032);E-mail: 157758010@qq.com

收稿日期:2016-12-13; **修回日期:**2017-02-18

常认为 lncRNA 是一类转录本长度超过 200 个核苷酸残基(nt)的 RNA 分子^[1],位于细胞核内或细胞质内,大多由 RNA 聚合酶 II 转录,缺乏有意义的开放阅读框架,不能或很少编码蛋白质,在哺乳动物基因组中广泛存在,并参与细胞周期及凋亡、干细胞多能性及热休克反应等多种生理活动。最新的关于 lncRNA 定义的描述已被众多 lncRNA 研究者所认可,它将 lncRNA 定义为不同于小分子 RNA 和结构基因(一类编码蛋白质或 RNA 的基因),可能具有初期或连接转录本功能的 RNA 分子。至此,lncRNA 定义没有了长度的限定。

1.2 lncRNAs 作用机制及基因表达的调控机制

最初认为 lncRNA 为基因组的“噪音”没有生物学功能,而近期报道发现它们亦可在生命活动中发挥重要作用,并成为研究热点。lncRNA 的作用机制包括:①作为转录信号;②作为诱饵中和转录因子;③引导染色质修饰酶与靶基因结合;④作为支架聚合多种蛋白质,形成核糖核蛋白复合物等。

近年研究发现 lncRNAs 调控基因表达的方式具多样性,调控机制也多种多样。lncRNAs 对于基因表达调控的层次大体上可分为:①表观遗传学水平调控:通过调控染色质修饰复合体,对染色质进行修饰,改变其构象,激活或抑制相关基因的表达。如 H19 和 x 染色体特异性失活转录体(Xist)参与基因组印迹和 x 染色体失活,调控其在细胞中的表达。②转录水平调控:lncRNAs 通过调节转录因子的结合与装配,与调控序列 DNA 形成三链复合物,调控 RNA 聚合酶 II, 转录干扰等方式参与基因组调节。③转录后水平调控:通过和 mRNA 互补形成 dsRNA,影响 mRNA 的加工、剪接、转运、翻译和降解等过程,从而调节基因的表达。

2 lncRNA 与肿瘤发生发展的关系

近年来,在不同的肿瘤组织中陆续发现了一些表达异常 lncRNA,因其在肿瘤的发生发展中的潜在作用而成为肿瘤研究的新热点。lncRNA 在肿瘤的发生、发展过程中发挥着促癌或抑癌作用,它们参与了细胞凋亡调控、肿瘤浸润与转移等过程;另外,它们还通过表观遗传调控的方式影响肿瘤细胞的生长。研究发现了一些与肿瘤相关的特异性表达的 lncR-

NA,其还可作为肿瘤发生的预测因子。

2.1 lncRNA 与消化系统肿瘤

Wu 等^[2]采用 HELP-tagging 第二代测序技术对食管的甲基化谱进行研究,发现 lncRNA AFAP1-As1 在食管和食管腺癌组织中均存在显著低甲基化和过表达,采用 siRNA 干扰技术下调 AFAP1-As1 表达可抑制食管腺癌细胞增殖,并降低其集落形成能力,同时诱导细胞凋亡,降低细胞迁移和侵袭能力。Wang 等^[3]发现 PlncRNA-1 的过表达与食管癌的发生,细胞增殖,临床分期及淋巴结转移有关。HOTAIR 是近年来备受关注的与肿瘤密切相关的 lncRNA。有学者指出,HOTAIR 表达水平与食管癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌等肿瘤的转移、复发以及预后密切相关。Arita 等^[4]对 lncRNA H19 的研究显示,其血浆水平在胃癌患者中显著升高,而在胃癌根治术后患者的血浆中显著降低,提示 H19 可用于胃癌早期诊断和术后检测。还有研究发现 H19 在肿瘤形成过程中具有双向调节功能,其促癌、抑癌的转换机制有待进一步研究。Ding 等^[5]研究发现 PVT1 作为一种新的生物标记,且其过表达与胃癌的淋巴结转移有关。Liu 等^[6]研究发现 FER1L4 与胃癌组织的大小、分级、浸润程度、淋巴结转移等有关。Xu 等^[7]发现 FENDRR 通过影响纤维连接蛋白 1 的表达而调控胃癌细胞的转移。Pang 等^[8]发现 LINC00152 在胃癌组织中的表达显著增加,说明其与胃癌的发展相关。Lee 等^[9]研究发现 nc886 表达的减少及其中的 CpG 基因的甲基化与胃癌患者较差的预后和较低的生存率有关。

Tahira 等^[10]对 38 例胰腺导管腺癌(PDac)患者的组织、癌旁组织以及转移灶组织进行基因表达谱分析,发现 lncRNA PP3cB、MAP3K14、DAPK1 在转移灶组织中的表达较 PDac 组织明显升高,提示 lncRNA 高表达参与了 PDac 的转移过程。

目前关于肝癌中 lncRNA 的研究较多,已发现多种 lncRNA 如 HULC、lncRNA-Dreh、H19、HEIN、HOTAIR、MALAT1、MEG3 等与肝癌有关。Tu 等^[11]发现 GAS5 的表达下调与肝癌的预后有关,GAS5 可作为肝癌的生物预测因素。Huang 等^[12]发现可通过下调 HBx 表达抑制肝癌细胞生长、转移,从而抑制 HBV 相关性肝细胞癌的进展。有研究表明,H19 在原发性肝癌中的表达高于甲胎蛋白,与甲胎蛋白联合检测可提高早期肝癌的诊断率^[13]。Yu 等^[14]发现

MT1DP 过表达可抑制肝癌细胞的增殖, 集落形成, 及诱导细胞凋亡, 使得其成为肝癌典型的肿瘤标志物。Panzitt 等^[15]发现, HULC 具有肝癌特异性, 是肝癌组织中表达水平升高最为显著的转录本, 认为 HULC 在肝细胞癌变中起到重要作用。Ding 等^[16]发现 HOTAIR 通过下调 RNA 结合基序蛋白 38, 可以促进肝癌细胞的侵袭和迁移。还有研究发现, 组织缺氧可以减少 lncRNA-LET 的表达水平, 而且在缺氧或者常氧的环境下 lncRNA-LET 的异常过表达可以抑制胆囊癌细胞的入侵和增殖^[17]。Wu 等^[18]发现 MALAT1 通过活化 ERK/MAPK 途径而促进胆囊癌细胞的增殖和转移。Ji 等^[19]发现 MALAT1 可促进结肠癌细胞的生长和转移。

2.2 lncRNA 与神经系统肿瘤

研究发现 lncRNAs 在脑部大量表达, lncRNAs 在脑组织中可调控细胞命运的决定、细胞分化、突触可塑性以及性行为。例如, Sox20T-lncRNA, 包含了 SOX2 基因, 在成人的神经发育区域表达, SOX2 是神经诱导和神经干细胞和祖细胞维持的一个关键因素, 但其中枢神经系统的作用未明确。目前 lncRNAs 的主要功能是调控近端及远端蛋白质编码基因的表观遗传学状态, 通过顺式或反式作用的机制, 如对于特定基因位点招募染色体重塑复合物, 经单一基因的启动子、1 个基因簇或整个染色体来调节染色质的结构。与脑肿瘤密切相关的 lncRNAs: (1) H19: H19 是一种印迹 lncRNA, 来源于母系等位基因。印迹簇中的基因与细胞的转化直接相关, 并且与一些肿瘤的发生间接相关, 包括髓母细胞瘤、脑膜瘤和脑胶质瘤。(2) MEG3: 母系表达基因 3 (MEG3) 是第一个被发现有肿瘤抑制功能 lncRNA。MEG3 基因在多处正常人体组织中表达, 以脑和垂体的表达量最高。MEG3 表达缺失已在多种癌症细胞系的研究中被证实, 包括膀胱、脑、骨髓、乳腺、宫颈、结肠、肝、肺、脑和前列腺等部位的肿瘤细胞。研究表明, 在 25% 的神经母细胞瘤, 81% 的肝细胞癌和 82% 的胶质瘤中, MEG3 的表达呈现缺失或大幅下降。MEG3 的表达下调进而调节 p53 的活性, 有利于胶质瘤细胞在体外的生长。另外在脑膜瘤中发现 MEG3 的表达缺失与肿瘤的分级密切相关。近期研究还发现通过 RDA 证明了 MEG3 是垂体瘤的相关基因。(3) Anti-NOS2A: Anti-NOS2A 是一种长链非编

码 RNA, 来源于 NOS2A 基因在复制过程中内部 DNA 倒位, 其可在脑膜瘤和胶质瘤中表达。另外, 在儿童常见的神经母细胞瘤的研究中, 发现了 3 个密切相关的 lncRNA: T-UCR, NDM29 及 ncRAN。临床数据显示 ncRAN 在恶性度高、预后差的神经母细胞瘤中异常高表达, 且通过 siRNA 能显著抑制内源性高表达的 ncRAN 和神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 的生长。

lncRNA 在神经胶质瘤中起重要作用, 研究发现在胶质母细胞瘤中, 检测出与正常脑组织对比上调和下调的 lncRNAs 各 600 多个^[20]。然而相关 lncRNA 的研究尚处在初级阶段, 其详细机制与功能仍不太明确。目前发现少数 lncRNA 与神经胶质瘤密切相关, 如: Anti-NOS2A、CRNDE 都有致瘤的作用; MEG3、ncRNA、NDM29 有抑瘤作用; H19 在其中起到了致瘤和抑瘤的双重作用; ROR、SFMBT2、T-UCR 和 RMST 等也与神经胶质瘤的发生发展有关, 但其具体作用还不明确。

2.3 lncRNA 与泌尿生殖系统肿瘤

生殖系统相关的恶性肿瘤发病率较高, 甚至有些生殖系肿瘤可能会导致失去生育的机会。近年研究发现了 5 个新的卵巢特异表达的 SAGE tags, 即人卵巢癌特异转录本 (HOSTs), 在 137 个文库中有 4 个 HOST2 tags, 并且所有的都来自于卵巢癌。HOST2 是一个含有多拷贝逆转录病毒相关序列的新基因, 没有明显的开放阅读框。目前对其功能还不是很清楚, 但推测其可能代表非编码 mRNA 样基因的一个新的家族成员。Lsinet5 在多种肿瘤细胞系及肿瘤组织中过表达, 特别是在卵巢癌和乳腺癌细胞系中, Lsinet5 都有十倍以上的过表达, 并且干涉 Lsinet5 的表达可以减少肿瘤细胞的增殖。Jiang 等^[21]发现 MALAT1 可在 HPV 阳性的宫颈癌患者中表达。He 等^[22]发现 HOTAIR 的表达上调与子宫内膜癌的发生有关且可以影响该肿瘤的预后。

前列腺癌抗原 3 (DD3) 是在人前列腺癌中特异表达的 lncRNAs, 并且 DD3 在前列腺中强过表达。研究者对 14 例前列腺癌患者和 14 例正常对照的前列腺组织进行 RNA 二代测序, 共鉴定到 137 个 lncRNAs 在 50% 以上的样本中持续上调或下调, 其中包括 DD3、前列腺特异转录本 1 (PCGEM1)、转移相关的肺腺癌转录本 1 (MALAT1)^[23], 且进一步研究

还发现, MALAT1 在乳腺癌、肺癌、前列腺癌、结肠癌、肝癌等恶性肿瘤中表达明显高于正常人, 且高水平的 MALAT1 与肿瘤的转移关系密切。前列腺癌非编码 RNA1(PRNCR1)可能通过影响雄激素受体的活性而与前列腺癌的发病相关^[24]。Poliseno 等^[25]发现 PTENP1 是前列腺癌组织中异常表达的 lncRNA, PTENP1 通过与以 PTEN 为靶点的 miRNA 结合, 起到抑制肿瘤生长的作用。在前列腺肿瘤组织中, 特定的基因突变可使 PTENP1 的水平下调, 从而使其抑制肿瘤生长的作用减弱。Orfanelli 等^[26]发现反义转录的 TRPM2 可以作为前列腺癌的生物标记。Crea^[27]发现 PCAT18 的沉默可以抑制前列腺癌细胞的迁移和浸润。Wang 等^[28]发现 Linc00963 的表达上调可促进前列腺癌细胞的增殖迁移和侵袭能力, 并且参与癌细胞的转移。

有关尿路上皮癌相关基因 1 (urothelial cancer associated 1, UCA1) 的研究^[29]进一步证明了 UCA1 的表达水平与膀胱癌的分期分级密切相关, 且 UCA1 基因能增加膀胱移行细胞癌细胞株 BLS-211 的恶性表型, 使其体外增殖能力、侵袭能力及耐药能力明显增加。有研究发现 UCA1 的翻译片段 UCA1a 可以抑制顺铂对肿瘤细胞的凋亡作用, 从而促进肿瘤细胞的增殖与克隆^[30]。而且 UCA1 还可以通过抑制 BRG1 而促进膀胱癌细胞的增殖。UCA1 及 UCA1 a 的发现为膀胱癌的早期诊断、分级分期和靶向治疗提供新的方向。Wang 等^[31]发现 hsa-miR-1 可以通过下调 UCA1 而促进膀胱癌细胞的生长增殖。

2.4 LncRNA 与其它肿瘤

有研究认为乳头状甲状腺癌易感候选基因 3 (papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3, PTCSC3), 其表达有严格的甲状腺特异性, 即可抑制甲状腺癌细胞的生长。ANRIL 为 INK4 位点反义非编码 RNA (anti-sense non-coding RNA in the INK4 locus)。Iacobucci 等^[32]对美国费城人群中的 ANRIL 基因多态性与急性淋巴细胞性白血 (ALL) 的相关性进行了研究, 结果表明 CDKN2B.AS rs564398 位点多态性与 ALL 有相关性。Shen 等^[33]研究发现, AC026166.2-001 和 RP11-169D4.1-001 两个 lncRNAs 的表达与喉癌的发生发展密切相关, 且其表达的显著减少可作为喉癌的淋巴结转移与预后情况较差的新的生物标志物。Eades 等^[34]发现 lincRNA-RoR

可通过调控 miR-145、ARF6 通路从而调节乳腺癌细胞的浸润和转移。Qiu 等^[35]研究发现 CCAT2 的过表达可作为肺癌淋巴结转移的生物标记。Nie 等^[36]发现 MVIH 在非小细胞肺癌中有调节细胞的增殖和侵袭的作用, 并可作为生物标志物预示肿瘤预后较差。Luo 等^[37]发现高表达的 CARLO-5 在非小细胞肺癌中也可具有负面预测的作用。Li 等^[38]研究发现 BANC1 通过调控 MAPK 通路活性可促进恶性黑色素瘤细胞的增殖。

3 LncRNAs 对肿瘤诊治的作用和意义

肿瘤的发生是细胞内多分子多环节作用失调的结果。近年来研究发现, lncRNAs 不仅在生物体中以多种机制发挥其生物学功能, 而且其功能失调与多种疾病的发生和发展有关, 尤其 lncRNAs 与肿瘤的发生有密切的关系。对 lncRNAs 作用机制的深入研究可以更好地了解其在肿瘤发生、发展过程中的作用, 并可作为临床上肿瘤早期诊断的分子标志, 为肿瘤靶向治疗提供新的靶点和方向及进一步预测肿瘤的预后情况。

4 LncRNA 的研究前景

目前关于 lncRNA 与肿瘤中的研究多集中在其表达和功能方面, 而对于其影响肿瘤发生、发展、转移、侵袭等机制的研究仍然比较欠缺。虽然已经发现了一些在疾病的发生发展中发挥着重要作用的 lncRNA, 但还有更多的 lncRNA 有待被发现。而且关于 lncRNA 的多态性对肿瘤分子调控机制的研究又很有限。需进一步关注 lncRNA、microRNA 及其相应的靶基因间的相互作用, 及在肿瘤发生发展中的影响。另一方面, 新技术的广泛应用必将为 lncRNA 的研究开辟一片新的天地。而且随着对 lncRNA 及其多态性认识的不断深入, 为肿瘤的研究提供了新的研究方向。同时我们也应紧密结合临床, 注重从基础到临床的转化, 对 lncRNA 与肿瘤的关系有更全面的了解。认识到 lncRNAs 将可能作为一类肿瘤分子标志物或治疗靶点, 为肿瘤的诊断和治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] Caley DP, Pink RC, Trujillano D, et al. Long noncoding RNAs, chromatin, and development [J]. *Scientific World Journal*, 2010, 10: 90–102.
- [2] Wu W, Bhagat TD, Yang X, et al. Hypomethylation of noncoding DNA regions and overexpression of the long noncoding RNA, AFAP1-AS1, in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(5): 956–966, e4.
- [3] Wang CM, Wu QQ, Li SQ, et al. Upregulation of the long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes esophageal squamous carcinoma cell proliferation and correlates with advanced clinical stage [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(3): 591–597.
- [4] Arita T, Ichikawa D, Konishi H, et al. Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(8): 3185–3193.
- [5] Ding J, Li D, Gong M, et al. Expression and clinical significance of the long non-coding RNA PVT1 in human gastric cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7: 1625–1630.
- [6] Liu Z, Shao Y, Tan L, et al. Clinical significance of the low expression of FER1L4 in gastric cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10): 9613–9617.
- [7] Xu TP, Huang MD, Xia R, et al. Decreased expression of the long non-coding RNA FENDRR is associated with poor prognosis in gastric cancer and FENDRR regulates gastric cancer cell metastasis by affecting fibronectin1 expression [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7: 63.
- [8] Pang Q, Ge J, Shao Y, et al. Increased expression of long intergenic non-coding RNA LINC00152 in gastric cancer and its clinical significance [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6): 5441–5447.
- [9] Lee KS, Park JL, Lee K, et al. nc886, a non-coding RNA of anti-proliferative role, is suppressed by CpG DNA methylation in human gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(11): 3944–3955.
- [10] Tahira AC, Kubrusly MS, Faria MF, et al. Long noncoding intronic RNAs are differentially expressed in primary and metastatic pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 141.
- [11] Tu ZQ, Li RJ, Mei JZ, et al. Down-regulation of long non-coding RNA GAS5 is associated with the prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7): 4303–4309.
- [12] Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, et al. Hepatitis B virus X protein (HBx)-related long noncoding RNA (lncRNA) down-regulated expression by HBx (Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin [J]. *Hepatology*, 2013, 57(5): 1882–1892.
- [13] Matouk IJ, DeGroot N, Mezan S, et al. The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth [J]. *PLoS One*, 2007, 2(9): e845.
- [14] Yu W, Qiao Y, Tang X, et al. Tumor suppressor long non-coding RNA, MT1DP is negatively regulated by YAP and Runx2 to inhibit FoxA1 in liver cancer cells [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(12): 2961–2968.
- [15] Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, et al. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1): 330–342.
- [16] Ding C, Cheng S, Yang Z, et al. Long non-coding RNA HO-TAIR promotes cell migration and invasion via down-regulation of RNA binding motif protein 38 in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(3): 4060–4076.
- [17] Ma MZ, Kong X, Weng MZ, et al. Long non-coding RNA-LET is a positive prognostic factor and exhibits tumor-suppressive activity in gallbladder cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(11): 1397–1406.
- [18] Wu XS, Wang XA, Wu WG, et al. MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of gallbladder cancer cells by activating the ERK/MAPK pathway [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(6): 806–814.
- [19] Ji Q, Zhang L, Liu X, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes tumour growth and metastasis in colorectal cancer through binding to SFPQ and releasing oncogene PTBP2 from SFPQ/PTBP2 complex [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4): 736–748.
- [20] Han L, Zhang K, Shi Z, et al. LncRNA profile of glioblastoma reveals the potential role of lncRNAs in contributing to glioblastoma pathogenesis [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(6): 2004–2012.
- [21] Jiang Y, Li Y, Fang S, et al. The role of MALAT1 correlates with HPV in cervical cancer [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(6): 2135–2141.
- [22] He X, Bao W, Li X, et al. The long non-coding RNA HO-TAIR is upregulated in endometrial carcinoma and correlates with poor prognosis [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(2): 325–332.
- [23] Ren S, Peng Z, Mao JH, et al. RNA-seq analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusions, cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternative splicings [J]. *Cell Res*, 2012, 22(5): 806–821.
- [24] Chung S, Nakagawa H, Uemura M, et al. Association of a

- novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(1):245–252.
- [25] Polisenio L, Salmena L, Riccardi L, et al. Identification of the miR-106b~25 microRNA cluster as a proto-oncogenic PTEN-targeting intron that cooperates with its host gene MCM7 in transformation[J]. *Sci Signal*, 2010, 3(117):ra29.
- [26] Orfanelli U, Jachetti E, Chiacchiera F, et al. Antisense transcription at the TRPM2 locus as a novel prognostic marker and therapeutic target in prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(16):2094–2102.
- [27] 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.
- [28] Wang L, Han S, Jin G, et al. Linc00963: a novel, long non-coding RNA involved in the transition of prostate cancer from androgen-dependence to androgen-independence [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(6):2041–2049.
- [29] Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16):4851–4858.
- [30] Wang Y, Chen W, Yang C, et al. Long non-coding RNA UCA1a (CUDR) promotes proliferation and tumorigenesis of bladder cancer[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(1):276–284.
- [31] Wang T, Yuan J, Feng N, et al. Hsa-miR-1 downregulates long non-coding RNA urothelial cancer associated 1 in bladder cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35 (10):10075 – 10084.
- [32] Iacobucci I, Sazzini M, Garagnani P, et al. A polymorphism in the chromosome 9p21 ANRIL locus is associated to Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(8):1052–1059.
- [33] Shen Z, Li Q, Deng H, et al. Long non-coding RNA profiling in laryngeal squamous cell carcinoma and its clinical significance: potential biomarkers for LSCC[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e108237.
- [34] Eades G, Wolfson B, Zhang Y, et al. lincRNA-RoR and miR-145 regulate invasion in triple-negative breast cancer via targeting ARF6[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(2):330–338.
- [35] Qiu M, Xu Y, Yang X, et al. CCAT2 is a lung adenocarcinoma-specific long non-coding RNA and promotes invasion of non-small cell lung cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6):5375–5380.
- [36] Nie FQ, Zhu Q, Xu TP, et al. Long non-coding RNA MVIH indicates a poor prognosis for non-small cell lung cancer and promotes cell proliferation and invasion [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8):7587–7594.
- [37] Luo J, Tang L, Zhang J, et al. Long non-coding RNA CARLo-5 is a negative prognostic factor and exhibits tumor pro-oncogenic activity in non-small cell lung cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11):1154–1159.
- [38] Li R, Zhang L, Jia L, et al. Long non-coding RNA BANCR promotes proliferation in malignant melanoma by regulating MAPK pathway activation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100893.

《肿瘤学杂志》关于提交“作者投稿无学术不端行为承诺书”的申明

本刊已开通网上在线投稿系统(<http://www.chinaoncology.cn>),作者登录网站后,请在左上角选择《肿瘤学杂志》,选中后进入首页,首次投稿作者请先注册,在完成稿件上传、作者信息填写等程序后,请您在网站首页(<http://www.chinaoncology.cn>)“下载中心”栏中下载《肿瘤学杂志》的“作者投稿无学术不端行为承诺书文档”,填写后1周内连同单位介绍信、基金证明复印件快递寄至本刊编辑部,本刊确认收到上述材料后,该文稿才能进入审稿编辑流程。