

lncRNA 在癌细胞生长和代谢中的作用研究进展

田海华^{1,2}, 李静秋¹, 杨 杰¹, 龚朝辉^{1*}

(1.宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 2.宁波市康宁医院, 浙江 宁波 315201)

摘要: 从长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 与癌细胞生长和代谢的关系角度, 系统地分析和综述了 lncRNA 如何通过促进或抑制细胞周期进程调节癌细胞生长, lncRNA 如何通过调节上皮间质转化影响癌细胞迁移, 以及 lncRNA 在肿瘤细胞糖类和脂类代谢中如何发挥其作用。

关键词: 长链非编码 RNA; 细胞周期; 细胞迁移; 肿瘤代谢; 肿瘤标志物

中图分类号: R34

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2017) 06-0090-08

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA 分子。一部分与被鉴定的 lncRNA 和编码 mRNA 一样, 有帽子结构和多聚 A 尾; 一部分 lncRNA 无帽子结构或多聚 A 尾, 没有编码蛋白质功能^[1]。但是近来有研究发现^[2], lncRNA 可以编辑一些肽类。lncRNA 可以通过表观遗传学、转录调控以及转录后调控等多个层面调节细胞内的基因表达^[3-6]。同时通过多种作用机制发挥调控作用^[7]。比如, lncRNA 不仅可以以顺式或反式调节附近基因的表达和蛋白质定位, 还能产生小分子 RNA, 并与 RNA 相互作用, 作为竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 参与基因表达调控^[8]。近来的研究表明^[9-10], lncRNA 可以与蛋白质或 RNA 结合形成复合物, 实现对肿瘤细胞的调控。

本文从 lncRNA 与癌细胞生长和代谢的关系角度, 综述了 lncRNA 在肿瘤细胞周期、迁移和代谢等生物学过程中的作用。

1 lncRNA 的生成与分类

lncRNA 在细胞核转录, 并在细胞核或细胞质中加工形成, 最终形成具有各种不同功能的 RNA 分子。其生成大致可以分为 3 个阶段: 首先大多数 lncRNA 是在细胞核 RNA 聚合酶的作用下以 DNA

为模板合成线性 lncRNA; 然后通过核孔复合体转运至细胞质, 经剪接后的 lncRNA 在蛋白复合物的作用下发生链间或链内的碱基配对; 最后在相应蛋白质分子的帮助下形成茎环状二级结构^[11]。

由于 lncRNA 种类繁多, 因而造成其分类困难, 所以对 lncRNA 的分类并不完全一致, 有不同的分类方式出现。Ponting 等^[4]根据结构和功能的不同, 将 lncRNA 大致分为 5 类。根据基因组的位置和染色质修饰的转录位点, lncRNA 又可以分为 4 类^[12], 详见表 1。

表 1 lncRNA 分类^[4,12]

根据结构和功能分类	根据基因组位置分类
Sense lncRNA	lincRNA
Antisense lncRNA	melncRNA
Bidirectional lncRNA	elncRNA
Intronic lncRNA	plncRNA
Intergenic lncRNA	

注: lincRNA 为链间 lncRNA; melncRNA 为基因内 lncRNA; elncRNA 为增强子相关 lncRNA; plncRNA 为启动子相关 lncRNA。

2 lncRNA 调节肿瘤细胞周期

有研究表明^[9,13-19], lncRNA 通过调控细胞周期进而影响细胞重要的生理和病理过程, 其机制可能是通过与蛋白复合物相互作用或是直接调节细

收稿日期: 2016-09-01。

宁波大学学报(理工版) 网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 浙江省自然科学基金 (LY15C060003); 宁波市自然科学基金 (2015A610220); 浙江省公益技术研究计划 (LGF18H160006); 宁波大学王宽诚教育基金。

第一作者: 田海华 (1982—), 男, 湖北钟祥人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 肿瘤分子生物学。E-mail: hhtian@ncr.org.cn

*通信作者: 龚朝辉 (1978—), 男, 湖北蕲春人, 博士/教授, 主要研究方向: 肿瘤分子生物学。E-mail: zhaohui@ncr.org.cn

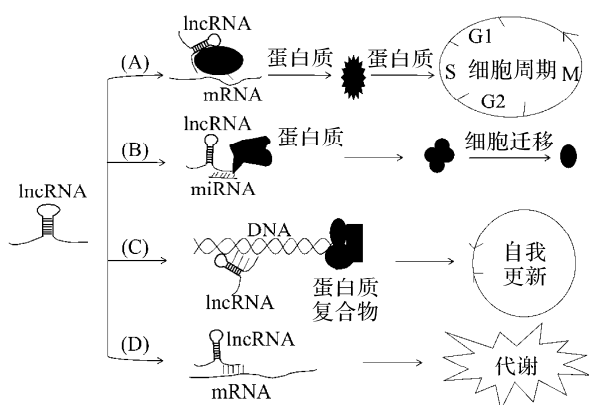
胞周期相关基因的表达,从而实现对细胞周期的调控(表2).

表2 lncRNA 调节癌细胞周期

长链非编码 RNA	细胞周期	细胞周期影响	相关基因	参考文献
MALAT1	G1/S, G2/M	促进	<i>B-MYB</i>	[13]
TINCR	G0/G1, S	促进	<i>KLF2, p21, p15</i>	[9]
Vax2OS1	S, G2/M	促进	未知	[14]
Hpv1	G0/G1, S, G2/M	促进	未知	[15]
LINC00628	G0/G1	促进	<i>LRRN2</i>	[16]
HOTAIR	G0/G1	抑制	<i>p21</i>	[17-18]
GAS5	G1	抑制	<i>p21</i>	[19]

2.1 lncRNA 促进肿瘤细胞周期进程

最近有研究表明^[20],转移相关的肺腺癌转录本 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)参与调控细胞周期关键调控因子 E2F1 的激活,全基因组分析显示, MALAT1 可以调节人二倍体成纤维细胞周期基因的表达;研究还发现,细胞周期进程 G1/S 期及细胞有丝分裂也需要 MALAT1 的参与. MALAT1 也被证明调节 G2/M 期相关的致癌转录因子 B-MYB (Mybl2) 基因的表达,其表达有利于肿瘤细胞周期顺利通过 G1 及 G2/M 期^[13],这些作用都能促进肿瘤细胞的生长(图1中(A)).



(A)为 lncRNA 与蛋白质及 mRNA 相互作用调节肿瘤细胞周期;
(B)为 lncRNA 与 miRNA 和蛋白质相互作用参与肿瘤细胞迁移;
(C)为 lncRNA 与蛋白复合物一起调节基因表达;
(D)为 lncRNA 与 mRNA 相互作用参与肿瘤细胞糖代谢

图1 lncRNA 调节癌细胞生长和代谢的工作模式

组织分化诱导的非蛋白编码 RNA (tissue differentiation-inducing non-protein coding RNA,

TINCR)之前被认为是一种控制人上皮分化及在鳞状细胞癌中低表达的 lncRNA^[21-22].而在胃癌的研究中发现^[9], TINCR 通过影响 Kruppel 样因子 2 (kruppel-like factor 2, KLF2)、*p21* 和 *p15* 的表达,从而调控细胞周期进程及细胞的凋亡,其对周期的调控是促进周期从 G0/G1 期向 S 期的转化(图1中(A)). lncRNA 也可能参与细胞周期多个方面的调控,例如,在肝癌细胞中人的 lncRNA-PVT1 致癌基因 (lncRNA human PVT1 oncogene, lncRNA-hPVT1)可以促进细胞增殖、细胞周期进程以及干细胞性能获得^[15].因此, lncRNA 是调控肿瘤细胞周期进程的一个重要因素.

2.2 lncRNA 抑制肿瘤细胞周期进程

基因间反义转录本 RNA Hox (hox transcript anti-sense intergenic RNA, HOTAIR)是最早发现的 lncRNA 之一,其与乳腺癌、结肠癌、肺癌等疾病的不良预后相关^[23].最近的研究发现^[17], HOTAIR 表达下降会导致间充质神经胶质瘤细胞移植受阻,细胞周期阻滞在 G0/G1 期及原位肿瘤生长抑制.同时,干扰 HOTAIR 显著抑制肿瘤细胞增殖,并且细胞周期蛋白 E1 (cyclin E1)、周期素依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4)、周期素依赖激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2)等周期相关的蛋白表达量也显著减少.此外, Liu 等^[18]对肺腺癌耐药的研究表明, HOTAIR 阻滞细胞周期在 G0/G1 期是通过调节 *p21^{WAF1/CIP1}* 基因,并且 HOTAIR 的表达量与 *p21* 的 mRNA 成负相关.因此, HOTAIR 是一个重要的细胞周期的抑制因子.生长抑制特异转录本 5 (growth arrest specific transcript 5, GAS5)也是一个与肿瘤细胞周期有关的 lncRNA.相关研究发现^[19], GAS5 可以结合 Y 盒结合蛋白 1 (Y-box binding protein 1, YBX1),进而调节 *p21* 的表达使细胞周期阻滞在 G1 期.在胃癌的研究中发现^[16], LINC00628 通过与 EZH2 相互作用影响 H3K27me3 水平,进而调控细胞周期相关的基因.上述研究表明, lncRNA 可通过调节周期相关蛋白使细胞周期阻滞在某个时期.

3 lncRNA 影响肿瘤细胞迁移

大量研究显示^[24-34], lncRNA 不仅可以调控细胞周期,还参与了癌细胞的迁移过程^[24](表3).

表3 lncRNA 影响癌细胞迁移

长链非编码 RNA	肿瘤类型	肿瘤迁移影响	靶向基因	参考文献
MALAT1	肺癌, 食管鳞状细胞癌	促进	<i>p21, p27, B-MYB, GPC6, LPHN2</i>	[24-26]
HOTAIR	肺癌	促进	未知	[27]
TUG1	食管鳞状细胞癌	促进	<i>PRC2</i>	[28]
BCAR4	乳腺癌	促进	<i>SNIP1, PNUTS</i>	[29]
HIT	乳腺癌	促进	<i>E-cadherin</i>	[30]
lncRNA-ATB	肝细胞癌	促进	<i>MiR-200, IL11</i>	[31]
H19	肝细胞癌	促进	未知	[32]
CCAT1	肝细胞癌	抑制	<i>HMGA2, C-MYC</i>	[33]
MEG3	甲状腺癌	抑制	<i>Rac1</i>	[34]

注: GPC6 为磷脂酰基醇蛋白聚糖 6; LPHN2 为蛛毒素受体 2; B-MYB 为 Myb 相关的蛋白 B; SNIP1 为 Smad 核内互作蛋白 1; PNUTS 为丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸化酶 1 调节亚基 10; IL-11 为白介素 11. HMGA2 为高迁移率蛋白 A2; Rac1 为 RAC1 基因。

3.1 lncRNA 促进肿瘤细胞转移

MALAT1 是最早发现的 lncRNA 之一, 其在肺癌中的主要作用不仅与肺癌细胞转移相关^[35], 而且与肺癌细胞的生长和克隆有关^[36]。

Gutschner 等^[24]研究表明, MALAT1 促进癌细胞的转移是通过调节磷脂酰基醇蛋白聚糖 6 (glypican 6, GPC6)、蛛毒素受体 2 (latrophilin 2, LPHN2) 等相关基因的表达, MALAT1 下调将降低细胞的运动性。同时, MALAT1 还可通过诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)促进肺癌细胞向脑部转移, 最终形成颅内转移瘤^[25]。MALAT1 调控食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)细胞的迁移及增殖, 此过程需要 miR-101 和 miR-217 的参与, 其机制可能是 MALAT1 上调 *p21* 和 *p27* 的表达, 而抑制 Myb 相关的蛋白 B (Myb-Related Protein B, B-MYB) 的表达^[26]。

除了 MALAT1 外, HOTAIR 的过表达能促进肺癌细胞的转移及其运动性^[27]。在另一个有关食管鳞状细胞癌的研究中, 细胞侵袭实验表明^[28], 牛磺酸调节基因 1 (taurine upregulated gene 1, TUG1) 可募集并结合复合物 PRC2, 促进细胞增殖迁移。可见 lncRNA 在 ESCC 的迁移过程中扮演了相当重要的作用。关于 lncRNA 对肿瘤细胞迁移的调控, 另

一个已被深入研究的是乳腺癌抗雌激素 4 (breast cancer anti-estrogen resistance 4, BCAR4)。Xing 等^[29]研究证实了 lncRNA-BCAR4 促进乳腺癌转移是异常激活 hedgehog 信号通路而发挥作用。在 BCAR4 介导的信号通路中, 在趋化因子配体 21 (chemokine (C-C motif) ligand 21, CCL21) 作用下, BCAR4 通过结合 Smad 核内互作蛋白 1 (smad nuclear-interacting protein 1, SNIP1) 和丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸化酶 1 调节亚基 10 (serine/threonine-protein phosphatase 1 regulatory subunit 10, PPP1R10, 也称 PNUTS), 解除 SNIP1 对 p300 依赖的组蛋白乙酰化的抑制, 进而导致 BCAR4 招募的 PNUTS 结合组蛋白乙酰化酶 H3K18ac, 通过激活 PP1 磷酸酶解除 RNA 聚合酶 II 的抑制效应, 最终可能造成乳腺癌肿瘤细胞肺转移^[10]。

研究还发现^[30], TGF- β 诱导的 HOXA 转录本 (HOXA transcript induced by TGF- β , HIT) 通过靶向 E 钙粘蛋白基因促进 EMT, 进而促使肿瘤细胞浸润和转移, 所以其在调节上皮间质转化和乳腺癌的入侵和转移中扮演重要角色(图 1 中(B))。

最近有一种被称为 TGF- β 激活的长链非编码 RNA (lncRNA-activated by TGF- β , lncRNA-ATB) 引起研究者的注意。有研究发现^[31], lncRNA-ATB 通过结合 miR-200 家族, 从而上调锌指 E 盒结合的同源异型盒 1 (zinc finger E-box-binding homeobox 1, ZEB1/2) 表达, 导致 EMT 和细胞浸润(图 1 中(B))。

裸鼠实验证明^[31], lncRNA-ATB 过表达一方面导致肝癌细胞向肺、肠系膜等器官转移; 另一方面, lncRNA-ATB 可以结合白介素 11 的 mRNA 分子, 触发 STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) 信号通路, 从而促进肿瘤细胞在鼠肺部的增殖^[31]。在肝癌细胞中, 抑制 H19 和 miR-675 的表达则会促进癌细胞的浸润和迁移, 该过程被证明需要 AKT/GSK-3 β /Cdc25A 信号通路的参与^[32]。

结肠癌相关转录本 1 (colon cancer associated transcript-1, CCAT1) 通过作为 let-7 的分子海绵从而促进肝癌细胞的进程, 其作用机制是 CCAT1 竞争性结合 let-7, 进而调节高迁移率蛋白 A2 (high-mobility group AT-hook 2, HMGA2) 和 c-My 的表达, 以此促进细胞的迁移及增殖^[33]。

3.2 lncRNA 抑制肿瘤细胞的转移

最近研究发现的 lnc00052 可以结合 miR-128 和 miR-485, 从而增加 NTRK3 (neurotrophic receptor tyrosine kinase 3) 的表达, 抑制细胞的迁移和侵袭^[37]. 然而, 目前有研究发现^[34], 人母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 与抑制甲状腺癌细胞向淋巴的迁移有关, 其主要作用机制是 MEG3 靶向结合 Rac1, 导致 *RAC1* 基因(ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1)表达水平改变, 并造成对癌细胞迁移的抑制. lncRNA 对肿瘤细胞迁移的调控, 不仅限于上述癌细胞, 而且在肾癌细胞、胃癌原发性神经外胚层肿瘤细胞等其他癌细胞中也存在^[38-40].

目前还有研究发现^[41], 一个被称为 lncTCF7 (lnc T cell factor 7) 的 lncRNA 在肝癌组织及其干细胞中高度表达, 并且 lncTCF7 能够募集 SWI/SNF 复合物, 然后激活 TCF7 的启动子区, 促进 TCF7 的表达, 从而触发 Wnt 信号通路, 最终能够促使肝癌肿瘤干细胞的再生(图 1 中(C)). 该过程也需要自我更新因子 SOX2 (SRY (sex determining region Y)-box 2, SOX2) 以及胚胎干细胞关键蛋白 NANOG 的参与.

类似的研究发现^[42], MALAT1 能够通过促进胰腺癌细胞的 EMT, 并增加类胰腺癌肿瘤干细胞的数量, 这与自我更新因子 SOX2 有关. 在 HOTAIR 的研究中也发现^[43], HOTAIR 可促进 EMT, 并提升和保持乳腺癌干细胞的多能性, 而该过程需要 TGF- β 的参与.

除此之外, 一个被称为缺氧诱导因子 2 α 启动子上游转录本(hypoxia-inducible factor 2 α promoter upstream transcript, HIF2PUT)的 lncRNA 被证明与骨肉瘤干细胞的增殖、迁移有关, 其作用机制可能是通过控制缺氧诱导因子 2 α 从而抑制骨肉瘤干细胞的增殖与迁移^[44]. 这些研究说明, lncRNA 不仅与各种肿瘤细胞密切相关, 还可以作为 CSC 的关键调控因子.

4 lncRNA 调节肿瘤细胞代谢

lncRNA 不仅参与基因表达调控、表观遗传调控以及肿瘤细胞增殖和细胞周期调控, 还可能对肿瘤细胞的糖和脂代谢起着关键的调控作用(表 4).

表 4 lncRNA 调节肿瘤代谢

长链非编码 RNA	肿瘤类型	代谢类型	参考文献
PCGEM1	前列腺癌	葡萄糖、谷氨酰胺代谢	[45]
CRNDE	结直肠癌	有氧糖酵解	[46]
UCA1	膀胱癌	糖酵解	[47]
NRCP	卵巢癌	糖酵解	[48]
ANRIL	鼻咽癌	糖酵解	[49]
SPRY4-IT1	黑色素瘤	脂质代谢	[50]
HULC	肝细胞癌	脂质代谢	[51]

4.1 lncRNA 与糖代谢

前列腺癌基因表达标记 1 (prostate cancer gene expression marker 1, PCGEM1) 是一个雄激素诱导的前列腺特异的 lncRNA, 其过表达与前列腺癌发生高度相关^[45]. 在有氧糖酵解中, PCGEM1 可以促进葡萄糖的摄取, 通过耦合磷酸戊糖途径, 促进核酸和脂质的生物学合成, 并通过生成 NADPH 来平衡氧化还原反应. 此外, PCGEM1 还可在转录水平上影响葡萄糖和谷氨酰胺代谢、磷酸戊糖途径, 其介导基因转录调控是通过激活癌基因 c-Myc 或部分激活雄激素受体 AR (androgen receptor). 因此, PCGEM1 是一个前列腺癌细胞中心代谢途径的重要转录调节子. 类似的研究也在结肠直肠癌细胞中发现^[46], 如通过结直肠癌细胞的有氧酵解, 结肠肿瘤差异表达长链非编码 RNA (colorectal neoplasia differentially expressed, lncRNA-CRNDE) 的表达, 促进细胞代谢的改变. 而 CRNDE 被胰岛素或胰岛素类似物调控, lncRNA-CRNDE 是一个结直肠癌细胞核内参与细胞代谢的核内转录本^[45]. 而在 lncRNA 参与的细胞糖代谢中, 尿路上皮癌相关的长链非编码 RNA (lncRNA urothelial cancer associated 1, lncRNA-UCA1) 被证明是膀胱癌细胞糖代谢的一个积极的调控因素, 其作用是通过激活 mTOR/miRNA143-HK2 级联反应从而促进己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) 的表达, 进一步调节有氧糖酵解, 并且揭示了癌细胞中 lncRNA 与糖代谢改变的关系(图 1 中(D))^[47]. NRCP 在卵巢癌中作为 STAT1 和 RNA polymerase II 的中间结合分子, 促进下游靶基因, 如 6-磷酸葡萄糖异构酶等表达, 从而促进肿瘤的生长^[48]. ANRIL 是一个在鼻咽癌中发现的 lncRNA, 它通过改变 mTOR 信号通路, 促

进糖酵解相关基因的表达,同时促进葡萄糖摄取,从而促进肿瘤生长^[49]。由于有氧糖酵解是肿瘤细胞糖代谢和获得能量的主要形式, lncRNA 通过影响糖代谢过程参与肿瘤进程。

4.2 lncRNA 与脂类代谢

lncRNA 除了在肿瘤糖代谢中发挥作用外,在脂类代谢的研究中发现, 萌芽同源物 4 内含子转录本 1 (sprouty homology 4-Intron transcript 1, SPRY4-IT1)在黑色素瘤细胞中被敲除后能极大地改变包括脂酰肉碱、脂酰链以及三酰甘油在内的脂质种类,并且该 lncRNA 诱导癌细胞凋亡可能是通过调节油脂 2 浓度的变化,导致细胞毒性^[50]。Cui 等^[51]研究发现,在肝癌细胞中 HULC 通过上调转录因子 PPARA 激活脂酰辅酶 A 合成酶亚基(ACSL1)启动子,促进 ACSL1 表达,进而调节脂类代谢,促进肝癌细胞生长。

另外,有研究得出^[52], lncRNA 还与 miRNA 及 mRNA 一起共同调节癌细胞相关的代谢活动。例如,脊椎动物 H19 结合微 RNA let-7 家族可能影响癌细胞的发育及其代谢, H19 在此充当了分子海绵的作用。Cao 等^[53]在对长链非编码和编码 RNA 基因组的研究中,筛选出了在食管鳞状癌细胞中与差异编码 RNA 一起共表达及共同定位的 lncRNA;结果表明,潜在的 lncRNA 及其邻近的基因可能影响脂质的代谢,这也有利于食管鳞状细胞癌的发展。

上述研究表明, lncRNA 参与肿瘤细胞重要的新陈代谢活动,有可能在未来临床上作为肿瘤生物标志物,这将为基于 lncRNA 的靶向治疗开辟新的途径,对癌症的预防、早期诊断和治疗具有重要的意义。

5 小结与展望

lncRNA 作为一类新的影响细胞生命活动的重要调节因子,在调控癌细胞周期、细胞迁移和肿瘤代谢等诸多方面的机制仍不十分清楚。但 lncRNA 参与多种细胞信号通路有相当的积累,如 lncRNA 参与 mTOR-STAT3/miRNA-143 通路、AKT 通路、Wnt 信号通路等^[47,54-56]。lncRNA 亦广泛地参与细胞生理病理过程,如 T 细胞增殖^[57]、心肌肥厚调控^[58]、控制肌细胞分化^[59]等。与 miRNA 不同, lncRNA 数

量繁多,稳定性差,进化保守性也十分低^[60]。因此,对 lncRNA 的研究存在诸多困难,比如缺乏公认的发现和验证 lncRNA 的技术,对 lncRNA 缺少统一的命名和分类方法,对其参与细胞的生理和病理过程缺少深入研究等。但有理由相信,这些问题将会随着研究的不断深入和发展逐步得到解决。不断积累的证据表明, lncRNA 在医学领域有着广泛而良好的应用前景。首先, lncRNA 有利于我们进一步认识 RNA 世界及非编码 RNA。作为一类新发现不久的非编码 RNA, lncRNA 的生物学特性和功能注释将从长链角度解析非编码 RNA,丰富人们对传统 RNA 的认识。其次, lncRNA 将使我们能够揭示各种肿瘤和其他疾病发生的机制^[7]。由于 lncRNA 被认为广泛参与癌信号通路,与大量癌基因或抑癌基因相互作用,在癌细胞生长、转移和肿瘤代谢中发挥重要作用,预示这些 lncRNA 有可能作为肿瘤靶向治疗的作用靶点。最后, lncRNA 可以作为新型生物标志物,特别是微创循环标志物,实现对癌症的早期诊断,以及作为治疗及预后中的预测指标,同时也为恶性肿瘤的精准治疗打开了新的大门。

参考文献:

- [1] CARNINCI P, KASUKAWA T, KATAYAMA S, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome [J]. *Science*, 2005, 309(5740):1559-1563.
- [2] NELSON B R, MAKAREWICH C A, ANDERSON D M, et al. A peptide encoded by a transcript annotated as long noncoding RNA enhances SERCA activity in muscle[J]. *Science*, 2016, 351(6270):271-275.
- [3] MERCER T R, DINGER M E, MATTICK J S. Long non-coding RNAs: Insights into functions[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2009, 10(3):155-159.
- [4] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641.
- [5] HU W, ALVAREZ-DOMINGUEZ J R, LODISH H F. Regulation of mammalian cell differentiation by long non-coding RNAs[J]. *EMBO Reports*, 2012, 13(11):971-983.
- [6] RINN J L, CHANG H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2012, 81:145-166.
- [7] FANG Y, FULLWOOD M J. Roles, functions, and

- mechanisms of long non-coding RNAs in cancer[J]. Genomics, Proteomics & Bioinformatics, 2016, 14(1): 42-54.
- [8] YANG C, WU D, GAO L, et al. Competing endogenous RNA networks in human cancer: Hypothesis, validation, and perspectives[J]. Oncotarget, 2016, 7(12):13479-13490.
- [9] XU T P, LIU X X, XIA R, et al. SP1-induced upregulation of the long noncoding RNA TINCR regulates cell proliferation and apoptosis by affecting KLF2 mRNA stability in gastric cancer[J]. Oncogene, 2015, 34(45):5648-5661.
- [10] XING Z, LIN A, LI C, et al. lncRNA directs cooperative epigenetic regulation downstream of chemokine signals [J]. Cell, 2014, 159(5):1110-1125.
- [11] 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 Research, 2012, 22(9):1775-1789.
- [12] KAPUSTA A, FESCHOTTE C. Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: Mechanisms and biological implications[J]. Trends in Genetics, 2014, 30(10):439-452.
- [13] TRIPATHI V, SHEN Z, CHAKRABORTY A, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB[EB/OL]. [2016-06-10]. <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1003368>.
- [14] MEOLA N, PIZZO M, ALFANO G, et al. The long noncoding RNA Vax2os1 controls the cell cycle progression of photoreceptor progenitors in the mouse retina[J]. RNA, 2012, 18(1):111-123.
- [15] WANG F, YUAN J H, WANG S B, et al. Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2[J]. Hepatology, 2014, 60(4):1278-1290.
- [16] ZHANG Z Z, ZHAO G, ZHUANG C, et al. Long non-coding RNA LINC00628 functions as a gastric cancer suppressor via long-range modulating the expression of cell cycle related genes[EB/OL]. [2016-06-10]. <https://www.nature.com/articles/srep27435>.
- [17] ZHANG J X, HAN L, BAO Z S, et al. HOTAIR, a cell cycle-associated long noncoding RNA and a strong predictor of survival, is preferentially expressed in classical and mesenchymal glioma[J]. Neuro-Oncology, 2013, 15(12):1595-1603.
- [18] LIU Z, SUN M, LU K, et al. The long noncoding RNA HOTAIR contributes to cisplatin resistance of human lung adenocarcinoma cells via downregulation of *p21* (*WAF1/CIP1*) expression[EB/OL]. [2016-06-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0077293>.
- [19] LIU Y, ZHAO J, ZHANG W, et al. lncRNA GAS5 enhances G1 cell cycle arrest via binding to YBX1 to regulate *p21* expression in stomach cancer[EB/OL]. [2016-06-10]. <https://www.nature.com/articles/srep10159>.
- [20] FENG T, SHAO F, WU Q, et al. miR-124 downregulation leads to breast cancer progression via lncRNA-MALAT1 regulation and CDK4/E2F1 signal activation[J]. Oncotarget, 2016, 7(13):16205-16216.
- [21] KRETZ M, SIPRASHVILI Z, CHU C, et al. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR[J]. Nature, 2013, 493(7431):231-235.
- [22] WAN D, GONG Y, QIN W, et al. Large-scale cDNA transfection screening for genes related to cancer development and progression[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(44):15724-15729.
- [23] WU Y, ZHANG L, WANG Y, et al. Long noncoding RNA HOTAIR involvement in cancer[J]. Tumour Biology, 2014, 35(10):9531-9538.
- [24] GUTSCHNER T, HAMMERLE M, EISSMANN M, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells[J]. Cancer Research, 2013, 73(3):1180-1189.
- [25] SHEN L, CHEN L, WANG Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes brain metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in lung cancer[J]. Journal of Neuro-Oncology, 2015, 121(1):101-108.
- [26] WANG X, LI M, WANG Z, et al. Silencing of long noncoding RNA MALAT1 by miR-101 and miR-217 inhibits proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2015, 290(7):3925-3935.
- [27] ZHAO W, AN Y, LIANG Y. Role of HOTAIR long noncoding RNA in metastatic progression of lung cancer [J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2014, 18(13):1930-1936.
- [28] XU Y, WANG J, QIU M, et al. Upregulation of the long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Tumour Biology, 2015, 36(3):1643-1651.
- [29] XING Z, PARK P K, LIN C. lncRNA BCAR4 wires up

- signaling transduction in breast cancer[J]. *RNA Biology*, 2015, 12(7):681-689.
- [30] RICHARDS E J, ZHANG G, LI Z P, et al. Long non-coding RNAs (LncRNA) regulated by transforming growth factor (TGF) beta: LncRNA-hit-mediated TGFbeta-induced epithelial to mesenchymal transition in mammary epithelia[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(11):6857-6867.
- [31] YUAN J H, YANG F, WANG F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF-beta promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5):666-681.
- [32] LV J, MA L, CHEN X L, et al. Downregulation of LncRNAH19 and MiR-675 promotes migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through AKT/GSK-3beta/Cdc25A signaling pathway[J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)*, 2014, 34(3):363-369.
- [33] DENG L, YANG S B, XU F F, et al. Long noncoding RNA CCAT1 promotes hepatocellular carcinoma progression by functioning as let-7 sponge[EB/OL]. [2016-06-10]. <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-015-0136-7>.
- [34] WANG C, YAN G, ZHANG Y, et al. Long non-coding RNA MEG3 suppresses migration and invasion of thyroid carcinoma by targeting of Rac1[J]. *Neoplasia*, 2015, 62(4):541-549.
- [35] 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]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2011, 6(12):1984-1992.
- [36] TANO K, MIZUNO R, OKADA T, et al. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes[J]. *FEBS Letters*, 2010, 584(22):4575-4580.
- [37] XIONG D, SHENG Y, DING S, et al. LINC00052 regulates the expression of NTRK3 by miR-128 and miR-485-3p to strengthen HCC cells invasion and migration[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(30):47593-47608.
- [38] SONG S, WU Z, WANG C, et al. RCCRT1 is correlated with prognosis and promotes cell migration and invasion in renal cell carcinoma[J]. *Urology*, 2014, 84(3):730.
- [39] MODALI S D, PAREKH V I, KEBEBEW E, et al. Epigenetic regulation of the lncRNA MEG3 and its target c-MET in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Molecular Endocrinology*, 2015, 29(2):224-237.
- [40] HU Y, WANG J, QIAN J, et al. Long noncoding RNA GAPLINC regulates CD44-dependent cell invasiveness and associates with poor prognosis of gastric cancer[J]. *Cancer Research*, 2014, 74(23):6890-6902.
- [41] WANG Y, HE L, DU Y, et al. The long noncoding RNA lncTCF7 promotes self-renewal of human liver cancer stem cells through activation of Wnt signaling[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(4):413-425.
- [42] JIAO F, HU H, HAN T, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(4):6677-6693.
- [43] PADUA A C, FONSECA A S, MUYS B R, et al. Brief report: The lincRNA hotair is required for epithelial-to-mesenchymal transition and stemness maintenance of cancer cell lines[J]. *Stem Cells*, 2013, 31(12):2827-2832.
- [44] WANG Y, YAO J, MENG H, et al. A novel long non-coding RNA, hypoxia-inducible factor-2alpha promoter upstream transcript, functions as an inhibitor of osteosarcoma stem cells in vitro[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 11(4):2534-2540.
- [45] HUNG C L, WANG L Y, YU Y L, et al. A long noncoding RNA connects c-Myc to tumor metabolism[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(52):18697-18702.
- [46] ELLIS B C, GRAHAM L D, MOLLOY P L. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2014, 1843(2):372-386.
- [47] LI Z, LI X, WU S. Long non-coding RNA UCA1 promotes glycolysis by upregulating hexokinase 2 through the mTOR-STAT3/microRNA143 pathway[J]. *Cancer Science*, 2014, 105(8):951-955.
- [48] RUPAIMOOLE R, LEE J, HAEMMERLE M, et al. Long noncoding RNA ceruloplasmin promotes cancer growth by altering glycolysis[J]. *Cell Reports*, 2015, 13(11):2395-2402.
- [49] ZOU Z W, MA C, MEDORO L, et al. LncRNA ANRIL is up-regulated in nasopharyngeal carcinoma and promotes the cancer progression via increasing proliferation, reprogramming cell glucose metabolism and inducing side-population stem-like cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38):61741-61754.
- [50] MAZAR J, ZHAO W, KHALIL A M, et al. The functional characterization of long noncoding RNA SPRY4-IT1 in human melanoma cells[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(19):8959-8969.

- [51] CUI M, XIAO Z, WANG Y, et al. Long noncoding RNA HULC modulates abnormal lipid metabolism in hepatoma cells through an miR-9-mediated RXRA signaling pathway[J]. *Cancer Research*, 2015, 75(5):846-857.
- [52] KALLEN A N, ZHOU X B, XU J, et al. The imprinted H19 lncRNA antagonizes let-7 microRNAs[J]. *Molecular Cell*, 2013, 52(1):101-112.
- [53] CAO W, WU W, SHI F, et al. Integrated analysis of long noncoding RNA and coding RNA expression in esophageal squamous cell carcinoma[EB/OL]. [2016-06-10]. <https://www.hindawi.com/journals/ijg/2013/480534/>.
- [54] WU W, ZHANG S, LI X, et al. Ets-2 regulates cell apoptosis via the Akt pathway, through the regulation of urothelial cancer associated 1, a long non-coding RNA, in bladder cancer cells[EB/OL]. [2016-06-10]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0073920>.
- [55] WANG G, LI Z, ZHAO Q, et al. LincRNA-p21 enhances the sensitivity of radiotherapy for human colorectal cancer by targeting the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. *Oncology Reports*, 2014, 31(4):1839-1845.
- [56] ZHU Y, DAI B, ZHANG H, et al. Long non-coding RNA LOC572558 inhibits bladder cancer cell proliferation and tumor growth by regulating the AKT-MDM2-p53 signaling axis[J]. *Cancer Letters*, 2016, 380(2):369-374.
- [57] MOURTADA-MAARABOUNI M, HASAN A M, FARZANEH F, et al. Inhibition of human T-cell proliferation by mammalian target of rapamycin (mTOR) antagonists requires noncoding RNA growth-arrest-specific transcript 5 (GAS5)[J]. *Molecular Pharmacology*, 2010, 78(1):19-28.
- [58] WANG K, LIU F, ZHOU L Y, et al. The long noncoding RNA CHRF regulates cardiac hypertrophy by targeting miR-489[J]. *Circulation Research*, 2014, 114(9):1377-1388.
- [59] KURIAN L, AGUIRRE A, SANCHO-MARTINEZ I, et al. Identification of novel long noncoding RNAs underlying vertebrate cardiovascular development[J]. *Circulation*, 2015, 131(14):1278-1290.
- [60] ULITSKY I, SHKUMATAVA A, JAN C H, et al. Conserved function of lincRNAs in vertebrate embryonic development despite rapid sequence evolution[J]. *Cell*, 2011, 147(7):1537-1550.

Function of long non-coding RNA in cancer cell growth and metabolism

TIAN Hai-hua^{1,2}, LI Jing-qiu¹, YANG Jie¹, GONG Zhao-hui^{1*}

(1.Medical School, Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2.Ningbo Kangning Hospital, Ningbo 315201, China)

Abstract: Long non-coding RNAs (lncRNAs) are widely found in human cells and involve in vital life processes of gene expression, epigenetic regulation and X-chromosome inactivation. They are suggested to be closely related to tumorigenesis and growth suppression. The review focuses on the role of lncRNA in cancer cell growth and metabolism. A growing body of evidence suggests that lncRNA regulates cancer cell growth by promoting or inhibiting cell cycle. In addition, the review includes how lncRNA affects epithelial-mesenchymal transition (EMT)-mediated cell migration, and how lncRNA functions as a regulator in the glucose and lipid metabolism in tumor cells.

Key words: lncRNA; cell cycle; cell migration; tumor metabolism; tumor biomarker

(责任编辑 史小丽)