

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.10.1270

长链非编码 RNA 在卵巢癌中的调控机制及研究进展

夏蕾蕾, 曾金凤, 徐明娟*

第二军医大学长海医院妇产科, 上海 200433

[摘要] 长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA,它不仅参与维持细胞的正常生理功能,而且还在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用。越来越多的研究表明, lncRNA 是判断卵巢癌患者总生存期和无痛生存期的独立预测因素,并且与卵巢癌的发生、发展有密切关系。本文对 lncRNA 与卵巢癌的关系进行了综述,以期对卵巢癌的预防、早期诊断和治疗提供思路和方法。

[关键词] 长链非编码 RNA; 卵巢肿瘤; 生存率; 无痛生存

[中图分类号] R 737.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)10-1270-07

Long noncoding RNAs in ovarian cancer: progress in mechanisms and the emerging landscape

XIA Lei-lei, ZENG Jin-feng, XU Ming-juan*

Department of Obstetrics and Gynecology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of RNA molecules with more than 200 nucleotides that function as RNAs with little or no protein-coding capacity. They maintain the normal physiological functions of cells and are involved in the development and progression of the tumor. Growing research suggests that lncRNAs are independent prognostic factors affecting the overall survival and disease free survival of ovarian cancer and are closely related to the development and progression of tumors. This review summarized the recent progress in the relationship between lncRNAs and ovarian cancer, hoping to provide reference for the prevention, diagnosis, and therapy of ovarian cancer.

[Key words] long non-coding RNAs; ovarian heoplasms; survival rate; disease-free survival

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(10): 1270-1276]

卵巢癌是妇科肿瘤的头号杀手^[1]。据统计,全球每年死于卵巢癌的女性多于 10 万;由于其发病隐匿、发展迅速、预后差,已成为导致女性死亡的第 5 位原因^[2]。由于卵巢癌早期症状往往隐匿且不具有特异性,又缺乏早期诊断特异性指标,超过 70% 的初诊病例诊断时已达晚期^[3]。随着手术方式的发展和化疗药物的使用,晚期卵巢癌患者的 5 年生存率仍然相对较低,始终维持在 40% 左右^[4]。因此,明确新基因的功能与卵巢癌发生、发展的关系,对揭示卵巢癌发生与发展的分子机制、设计合理的治疗药物及判断预后有重要意义。近年研究发现长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)在卵巢癌

的发生、发展中具有重要作用,有望成为新型肿瘤标记物和肿瘤治疗的靶点。本文对 lncRNA 与卵巢癌的关系进行了综述,以期对卵巢癌的预防、早期诊断和治疗提供思路和方法。

1 lncRNA 概述

lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸、缺乏明确开放阅读框的非编码 RNA^[5-6]。既往认为 lncRNA 是没有生物功能的转录副产物,但随着技术的进展,越来越多的研究表明 lncRNA 不仅可以维持细胞的正常生理功能,同时还在肿瘤的发生、发展中起重要作用^[7-8]。随着研究方法的不断进展,

[收稿日期] 2016-03-30 **[接受日期]** 2016-05-21

[基金项目] 上海市科委医学重点项目(12411950300),第二军医大学长海医院“1255”基金项目(CH125510105),上海市卫生系统重要疾病联合攻关项目(2013ZYJB0201)。Supported by Key Project of Shanghai Science and Technology Committee(12411950300), the “1255” Project of Changhai Hospital of Second Military Medical University(CH125510105), and the Joint Research Program for Management of Key Diseases by Shanghai Public Health System(2013ZYJB0201)。

[作者简介] 夏蕾蕾, 硕士生。E-mail: leileixia1992@foxmail.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31162044, E-mail: 13636373419@163.com

lncRNA 的面纱正在被逐渐解开。研究发现 lncRNA 可以通过染色质重塑、蛋白甲基化和泛素化参与表观遗传调控,可以通过与转录因子或外源性 DNA 直接结合形成多聚转录调节复合体,还可以直接调控转录后加工、剪接、转运、翻译以及 mRNA 的降解过程^[9-11]。H19 是第一个在疾病中被发现的 lncRNA,在胚胎发育过程中高表达,但是在出生后其表达被显著抑制^[12]。目前有研究表明, H19 在食管癌、乳腺癌和肝癌中重新表达,并且在胰腺癌中也有发现;H19 的表达水平与肿瘤的侵袭和转移能力呈正相关,可能是通过拮抗 let-7 进而促进由高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group AT-hook2, HMGA-2) 介导的上皮间质转化过程^[13]。肝细胞癌上调的果蝇 *zeste* 基因增强子同源物 2 (enhancer of *zeste* homolog 2, EZH2) 相关长链非编码 RNA (lncRNA-HEIH) 通过与 EZH2 结合下调 P21 及其他细胞周期调控元件,促进细胞周期从 G₀ 期进入 S 期,诱导肝癌的发生;干扰 lncRNA HEIH 的表达可显著抑制肝癌细胞的增殖^[14],提示 lncRNA 可能会成为肿瘤治疗的新靶点。

2 lncRNA 与卵巢癌

随着基因芯片和高通量测序方法的进步,越来越多的 lncRNA 被发现。将卵巢癌中与肿瘤相关的 10 207 种 lncRNA 进行综合分析,最终发现有 1 749 种 lncRNA 的表达与卵巢癌有关^[15],而进一步研究发现 455 种 lncRNA 在卵巢癌中的表达呈上调或下调趋势^[16],如应激诱导非编码转录体 5 (long stress-induced non-coding transcript 5, LSINCT5)、X 失活特异性转录体 (X inactive specific transcript, XIST)、HOXA11-AS (HOXA11 antisense RNA)、HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)、浆细胞瘤转化迁移基因 (plasmacytoma variant translocation 1, PVT1)、细胞周期激酶抑制因子 4b (INK4b) 位点的反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)、人卵巢癌特异性转录体 2 (human ovarian cancer-specific transcript 2, HOST2)、1 号染色体局部放大 lncRNA (focally amplified lncRNA on chromosome 1, FAL1)、母系印迹表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 等。

2.1 LSINCT5 LSINCT5 定位于染色体 5p15.33,是多聚核苷酸化的、负链的长链应激非编码转录体,位于细胞核内。Xu 等^[17] 研究发现,LSINCT5 在胃癌组织中相对于癌旁组织呈高表达,并且可以成为无病生存率的预测指标。Silva 等^[18] 发现 LSINCT5 在卵巢癌及乳腺癌细胞系中高表达,抑制 LSINCT5 的表达将降低细胞的增殖能力;而通过芯片分析发现,抑制 LSINCT5 后 816 种基因发生了相应变化,其中有 95 种基因的表达量改变超过了 2 倍。尽管 LSINCT5 在卵巢癌中的研究较少,但现有研究提示其仍可能在卵巢癌中发挥重要作用。

2.2 XIST XIST 定位于染色体 Xq13.2。雌性哺乳类动物通过 X 染色体失活机制抑制其中一条 X 染色体的转录,从而使基因数量在两性间达到平衡,该过程受到多个因素的调节,其中之一就是 X 染色体失活中心 (X inactivation center, XIC)。XIC 包含多个蛋白编码基因及非蛋白编码基因,而 XIST 则是第一个被发现的非蛋白编码基因。XIST 仅在失活的 X 染色体中转录,其在 X 染色体的失活过程中发挥重要作用。XIST 通过募集表观遗传调控因子 Polycomb 抑制性复合物,以顺式作用方式引发 XIC,诱导基因沉默、参与细胞的增殖分化等过程。有研究表明,XIST 与 miR-152 相互抑制,可能是因为位于同一 RNA 沉默复合体 (RNA induced silencing complex, RISC) 上的原因;敲除 XIST 后,miR-152 发挥抑制肿瘤生长的作用^[19]。

Kawakami 等^[20] 研究发现,XIST 在卵巢癌细胞系中表达降低,并且与 X 染色体失活相关。Huang 等^[21] 分析卵巢癌患者的预后发现,XIST 表达量的减少与无进展间歇期相关 ($r=0.653$, $P=0.001$);而在多个卵巢癌细胞系中,XIST 的减少与紫杉醇耐药呈正相关。上述研究表明,XIST 的表达可能成为卵巢癌患者化疗反应的潜在标记物。

2.3 ZNF300P1 ZNF300P1 又称 LOC134466,是人类锌指蛋白 ZNF300 的假基因,Gloss 等^[22] 研究发现 ZNF300P1 在浆液性卵巢癌中表达下调,且其在 81% 的卵巢癌中呈甲基化状态。进一步研究发现,通过 siRNA 干扰 ZNF300P1 的转录可增加细胞的腹膜黏附能力^[23],提示 ZNF300P1 参与了卵巢癌的腹腔及腹膜转移过程。

2.4 AB073614 Cheng 等^[24] 通过分析 GEO 数据

库(GSE18521 和 GSE38666)发现,AB073614 在卵巢癌组织中过度表达,进一步比较 75 例患者的卵巢癌组织与癌旁组织发现 AB073614 的高表达与患者的 5 年生存率相关(17.2 个月 vs 30.0 个月, $P=0.025$);在裸鼠成瘤实验中,抑制 AB073614 的表达可抑制肿瘤的生长,同时增殖、侵袭相关蛋白增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 和 MMP9 的表达也降低;细胞学实验表明,抑制 AB073614 的表达可降低细胞的增殖能力,诱导细胞凋亡;而蛋白质印迹实验表明,AB073614 可能通过 ERK1/2 和 AKT 介导的信号通路发挥作用^[24]。提示 AB073614 在卵巢癌的发生、发展过程中可能具有癌基因的作用。

2.5 HOXA11-AS HOXA11-AS 位于染色体 7p15.2 的 HOXA 区域,该区域包含多个编码基因及非编码基因转录本。HOXA 在正常卵巢上皮组织中不表达,而是在卵巢癌组织中重新表达,且具有亚型特异性。研究表明,HOXA9 在浆液性卵巢癌、黏液性卵巢癌和子宫内膜样卵巢癌中表达;而 HOXA10 仅在黏液性卵巢癌和子宫内膜样卵巢癌中表达^[25]。HOXA 中包含 HOXA10-AS、HOXA11-AS 和 HOTTIP 这 3 种 lncRNA。Richards 等^[26]对 1 201 例浆液性卵巢癌和 2 009 例对照组患者进行全基因组关联数据分析,发现 HOXA11-AS 的变异体 rs17427875 (A>T) 与浆液性卵巢癌的发病风险相关,且 HOXA11-AS 的表达在卵巢癌组织中下调;进一步研究发现,次要等位基因 T 与浆液性卵巢癌细胞的增殖、迁移、侵袭等功能相关,而等位基因 A 无相关影响,但具体机制尚不清楚。

2.6 H19 H19 定位于染色体 11p15.5,是目前研究最为广泛的 lncRNA,其可调节染色质重构、DNA 甲基化,也可作为 miRNA 的前体,并对组蛋白进行修饰,进而调控机体功能。正常情况下,H19 仅在胎儿组织及成人肌纤维中存在。H19 在肿瘤中呈高表达,并且在不同肿瘤中其作用也不尽相同,如 H19 在胃癌^[27]、膀胱癌^[28]等肿瘤中发挥癌基因作用,促进肿瘤生长和转移,而在肝癌^[29]和前列腺癌^[30]中发挥抑癌基因作用。研究发现,H19 可通过多种方式参与肿瘤的进程。一方面 H19 通过与 IGF2 的印记作用调控肿瘤发展,另一方面,H19 可通过其产物

miR-675 的介导在肿瘤中发挥作用^[31]。在结直肠癌中 miR-675 可抑制抑癌基因 *RB* 的表达,从而促进肿瘤生长;而在胃癌中,H19 可通过 H19/miR-675/*RUNX1* 基因调控肿瘤的发生、发展,也可上调 *ISM1*,并通过 miR-675 下调 *CALN1* 的表达从而影响肿瘤的进展^[32]。Yan 等^[13]发现 H19 可促进卵巢癌细胞的迁移和侵袭,其作用可能是通过调控靶基因 *let-7* 来实现的。此外,卵巢癌 A2780 耐药细胞株中 H19 的表达水平显著高于 A2780 敏感细胞株,这提示 H19 可能与卵巢癌耐药相关^[33]。

2.7 HOTAIR HOTAIR 定位于染色体 12q13.13,是第一个被发现具有反式转录调控作用的 lncRNA,仅存于哺乳动物中,共含有 6 个外显子,包括 5 个短的外显子及 1 个长的外显子^[34]。HOTAIR 在肝癌、胰腺癌、乳腺癌和胃癌等肿瘤中均表达上调,干扰其表达能够抑制肿瘤细胞的生长、侵袭,促进细胞凋亡。Wu 等^[35]发现 HOTAIR 具有分子骨架作用,可通过将 PRC2 和 LSD1/CoREST/REST 复合物相互连接,使组蛋白 H₃ 第 27 位赖氨酸三甲基化和组蛋白 H₃ 第 4 位赖氨酸去二甲甲基化修饰,进而调控目的基因表达;HOTAIR 的过度表达可以使多梳抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 在染色体上的定位发生变化,导致基因表达和染色质状态的改变,最终促进肿瘤转移。

Qiu 等^[36]研究发现 HOTAIR 在卵巢癌组织中呈高表达,且其表达量与肿瘤的病理分级、FIGO 分期和淋巴结转移情况呈正相关;多变量分析结果显示 HOTAIR 是卵巢癌患者减少总生存期和无病生存期的独立预测因素。此外,在卵巢癌细胞 SKOV3、HO8910-PM、HEY-A8 中下调 HOTAIR 可显著抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭;通过体内建立腹腔转移模型发现,抑制 HOTAIR 的表达后,裸鼠腹腔的转移灶明显减少^[36]。进一步研究发现敲低 HOTAIR 可诱导细胞周期阻滞及细胞凋亡^[37]。预示着 HOTAIR 有望成为卵巢癌诊断、判断预后的新标记物,并可能成为潜在的治疗靶点。

2.8 PVT1 PVT1 定位于染色体 8q24,长度大于 300 kb。虽然 PVT1 不编码任何蛋白产物,但鉴于其位于 *Myc* 下游 57 kb 处^[38-39],仍然引起了研究者的重视。PVT1 与乳腺癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、高侵袭性 B 细胞淋巴瘤等均有密切

关系。Colombo 等^[40]研究发现 PVT1 具有竞争性内源 RNA 的活性,并可调控 Myc 蛋白的稳定性。Liu 等^[41]通过分析与肿瘤联系较为密切的 30 种 lncRNA,发现在联合使用卡铂与多西他赛治疗卵巢癌时,PVT1 的表达量明显上升,且其上升程度与卡铂和多西他赛的抗癌活性呈正相关;上调或下调 PVT1 在卵巢癌细胞系的表达量时,P53 及基质金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP1)的表达量也会发生相同改变,提示 PVT1 可促进 P53 及 TIMP1 的表达,表明 PVT1 可以作为卵巢癌药物疗效的评价指标。

2.9 ANRIL ANRIL 位于染色体 9p21.3,与肿瘤、心血管疾病、糖尿病和阿尔茨海默病等存在密切关系,且可作为胃癌、肺癌、肝癌患者总生存期减少的独立预测因素。ANRIL 可通过组蛋白甲基化修饰引起 *INK4A/ARF/INK4B* 基因的异常沉默,进而成为癌形成的启动因子^[42-44]。ANRIL 的作用机制主要为以下 2 个方面:(1)ANRIL 与 PRC2 的核心亚基 SUZ12 作用,招募 PRC2,介导 H3K27 三甲基化从而沉默 p15 的转录,促进肿瘤增殖^[45];(2)ANRIL 可与分子伴侣 CBX7 相互作用,招募 PRC1 到 p16 位点,通过组蛋白 H3K27 三甲基化抑制 p16 的表达,从而促进肿瘤生长^[46]。Qiu 等^[47]研究发现 ANRIL 在高级别浆液性卵巢癌组织中呈高表达,且与肿瘤的病理分级、FIGO 分期、淋巴结转移情况呈正相关。在卵巢癌细胞系中下调 ANRIL 的表达后,可以明显抑制癌细胞的迁移及侵袭,MMP3 的表达量也明显下降,表明 MMP3 可能是 ANRIL 介导的下游关键基因;多元回归分析结果显示 ANRIL 是卵巢癌患者总生存期的独立预后因素,提示 ANRIL 可以作为卵巢癌的预后相关因素^[47]。

2.10 HOST2 HOST2 定位于染色体 10q23.1。2003 年 Rangle 等^[48]首次发现并命名了 5 个 HOST 家族基因,其中 *HOST1*、*HOST3*、*HOST4*、*HOST5* 均可编码蛋白,而 *HOST2* 包含多个拷贝的逆反录病毒相关序列,无开放阅读框,不能编码蛋白。*HOST2* 很少表达于正常组织或者非卵巢癌组织,但其在 4 个主要的卵巢癌亚型中表达均上调,尤其是上皮性卵巢癌^[48]。Gao 等^[38]发现在高级别浆液性卵巢癌中呈高表达的 *HOST2* 可促进卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭,而进一步机制研究表明 *HOST2* 可作为 miRNA 海绵,与 let-7b 结合并抑制其功能,

维持部分癌基因的活性,从而促进肿瘤生长^[49]。

2.11 FAL1 FAL1 定位于染色体 1q21.2。Hu 等^[50]通过对 128 例卵巢癌患者组织进行检测后发现 FAL1,且其拷贝数改变与患者预后有显著关系;下调卵巢癌细胞系中 FAL1 的表达后,可明显抑制裸鼠体内肿瘤的生长;机制研究表明 FAL1 是通过与表观遗传抑制因子多梳基因 *BMI1*(B cell specific moloney murine leukemia virus insertion site 1)特异性结合,稳定 BMI1 蛋白,从而调控 *P21* 等下游基因的转录,进而抑制肿瘤细胞的生长。上述研究提示 FAL1 有望成为卵巢癌的新标记物和治疗卵巢癌的靶点。

2.12 MEG3 MEG3 是第一个被发现的具有肿瘤抑制作用的 lncRNA,其表达受表观遗传学的调控,存在异常的 CpG 岛甲基化。MEG3 表达于多种正常组织中,但在肿瘤组织中低表达或不表达,其高表达可抑制癌细胞的生长,表明 MEG3 具有肿瘤抑制因子的作用^[51]。Sheng 等^[52]对 20 例卵巢癌上皮组织与正常卵巢上皮组织进行分析,发现 MEG3 在卵巢癌组织呈低表达,并且通过甲基化特异性 PCR (MSP)分析发现 MEG3 启动子区域 CpG 岛的甲基化可能是导致 MEG3 在卵巢癌中低表达的主要原因;体外实验证实 MEG3 可抑制卵巢癌的增殖,阻滞细胞周期,诱导细胞凋亡。

3 小结

随着分子生物学的发展,关于卵巢癌中异常表达的 lncRNA 的研究越来越多,并且发现 lncRNA 在卵巢癌的发生、侵袭、转移中有重要作用,其中 *LSINCT5*、*XIST*、*HOTAIR*、*ANRIL* 等有望成为卵巢癌预后判断的分子标记物。尽管目前对 lncRNA 作用的分子机制研究有限,但 lncRNA 有可能成为临床卵巢癌治疗的理想靶点,值得进一步深入探讨。

[参考文献]

- [1] JAYSON G C, KOHN E C, KITCHENER H C, LEDERMANN J A. Ovarian cancer [J]. *Lancet*, 2014, 384: 1376-1388.
- [2] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma [J]. *Nature*, 2011, 474: 609-615.
- [3] 沈 铿,朗景和. 卵巢上皮性癌诊断和治疗中应注意的

- 问题[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38: 65-68.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 7-30.
- [5] RINN J L, CHANG H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145-166.
- [6] CECH T R, STEITZ J A. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones[J]. *Cell*, 2014, 157: 77-94.
- [7] JWHITEHEAD B J, PANDEYA G K, KANDURIA C. Regulation of the mammalian epigenome by long noncoding RNAs[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790: 936-947.
- [8] LIA L, FENG T, LIAN Y, ZHANG G, GAREN A, SONG X. Role of human noncoding RNAs in the control of tumorigenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 12956-12961.
- [9] ZHANG H, ZEITZ M J, WANG H, NIU B, GE S, LI W, et al. Long noncoding RNA-mediated intrachromosomal interactions promote imprinting at the *Kcnq1* locus[J]. *J Cell Biol*, 2014, 204: 61-75.
- [10] WANG X, ARAI S, SONG X, REICHART D, DU K, PASCUAL G, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription[J]. *Nature*, 2008, 454: 126-130.
- [11] YANG L, LIN C, LIU W, ZHANG J, OHGI K A, GRINSTEIN J D, et al. ncRNA- and Pc2-methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs [J]. *Cell*, 2011, 147: 773-788.
- [12] MONNIER P, MARTINET C, PONTIS J, STANCHEVA I, AIT-SI-ALI, DANDOLO L. H19 lncRNA controls gene expression of the Imprinted Gene Network by recruiting MBD1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 20693-20698.
- [13] YAN L, ZHOU J, GAO Y, GHAZAL S, LU L, BELLONE S, et al. Regulation of tumor cell migration and invasion by the H19/*let-7* axis is antagonized by metformin-induced DNA methylation[J]. *Oncogene*, 2015, 34: 3076-3084.
- [14] YANG F, ZHANG L, HUO X S, YUAN J H, XU D, YUAN S X, et al. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans [J]. *Hepatology*, 2011, 54: 1679-1689.
- [15] DU Z, FEI T, VERHAAK R G, SU Z, ZHANG Y, BROWN M, et al. Integrative genomic analyses reveal clinically relevant long noncoding RNAs in human cancer[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20: 908-913.
- [16] AKRAMI R, JACOBSEN A, HOELL J, SCHULTZ N, SANDER C, LARSSON E. Comprehensive analysis of long non-coding RNAs in ovarian cancer reveals global patterns and targeted DNA amplification [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8: e80306. doi: 10.1371/journal.pone.0080306
- [17] XU M D, QI P, WENG W W, SHEN X H, NI S J, DONG L, et al. Long non-coding RNA *LSINCT5* predicts negative prognosis and exhibits oncogenic activity in gastric cancer [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93: e303. doi: 10.1097/MD.0000000000000303
- [18] SILVA J M, BOCZEK N J, BERRES M W, MA X, SMITH D I. *LSINCT5* is over expressed in breast and ovarian cancer and affects cellular proliferation [J]. *RNA Biol*, 2011, 8: 496-505.
- [19] YAO Y, MA J, XUE Y, WANG P, LI Z, LIU J, et al. Knockdown of long non-coding RNA *XIST* exerts tumor-suppressive functions in human glioblastoma stem cells by up-regulating miR-152[J]. *Cancer Lett*, 2015, 359: 75-86.
- [20] KAWAKAMI T, ZHANG C, TANIGUCHI T, KIM C J, OKADA Y, SUGIHARA H, et al. Characterization of loss-of-inactive X in Klinefelter syndrome and female-derived cancer cells [J]. *Oncogene*, 2004, 23: 6163-6169.
- [21] HUANG K C, RAO P H, LAU C C, HEARDE, NG S K, BROWN C, et al. Relationship of *XIST* expression and responses of ovarian cancer to chemotherapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1: 769-776.
- [22] GLOSS B S, PATTERSON K I, BARTON C A, GONZALEZ M, SCURRY J P, HACKER N F, et al. Integrative genome-wide expression and promoter DNA methylation profiling identifies a potential novel panel of ovarian cancer epigenetic biomarkers [J]. *Cancer Lett*, 2012, 318: 76-85.
- [23] GLOSS B, MORAN-JONES K, LIN V, GONZALEZ M, SCURRY J, HACKER N F, et al. *ZNF300P1* encodes a lincRNA that regulates cell polarity and is

- epigenetically silenced in type II epithelial ovarian cancer[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 3.
- [24] CHENG Z, GUO J, CHEN L, LUO N, YANG W, QU X. A long noncoding RNA AB073614 promotes tumorigenesis and predicts poor prognosis in ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 25381-25389.
- [25] CHENG W, LIU J, YOSHIDA H, ROSEN D, NAORA H. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by *HOX* genes that specify regional identity in the reproductive tract [J]. *Nat Med*, 2005, 11: 531-537.
- [26] RICHARDS E J, PERMUTH-WEY J, LI Y, CHEN Y A, COPPOLA D, REID B M, et al. A functional variant in *HOXA11-AS*, a novel long non-coding RNA, inhibits the oncogenic phenotype of epithelial ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 34745-34757.
- [27] LI H, YU B Q, LI J F, SU L P, YAN M, ZHU Z G. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5:2318-2329.
- [28] LUO M, LI Z W, WANG W, ZENG Y G, LIU Z H, QIU J X. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with *EZH2* and inhibiting *E-cadherin* expression [J]. *Cancer Lett*, 2013, 333:213-221.
- [29] LV J, MA L, CHEN X L, HUANG X H, WANG Q. Downregulation of LncRNAH19 and MiR-675 promotes migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through *AKT/GSK-3 β /Cdc25A* signaling pathway[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014, 34:363-369.
- [30] ZHU M J, CHEN Q, LIU X, SUN Q, ZHAO X, DENG R. LncRNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting *TGFBI* [J]. *FEBS J*, 2014, 281:3766-3775.
- [31] GABORY A, RIPOCHE M A, LE DIGARCHER A, WATRIN F, ZIYYAT A, FORNÉ T, et al. H19 acts as a trans regulator of the imprinted gene network controlling growth in mice [J]. *Development*, 2009, 136: 3413-3421.
- [32] TSANG W P, NG E K, NG S S, JIN H, YU J, SUNG J J, et al. Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor *RB* in human colorectal cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31: 350-358.
- [33] MATOUK I J, RAVEH E, ABU-LAIL R, MEZAN S, GILON M, GERSHTAIN E, et al. Oncofetal H19 RNA promotes tumor metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843: 1414-1426.
- [34] HE S, LIU S, ZHU H. The sequence, structure and evolutionary features of *HOTAIR* in mammals [J]. *BMC Evol Biol*, 2011, 11: 102.
- [35] WU Y, ZHANG L, WANG Y, LI H, REN X, WEI F, et al. Long noncoding RNA *HOTAIR* involvement in cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35: 9531-9538.
- [36] QIU J J, LIN Y Y, YE L C, DING J X, FENG W W, JIN H, et al. Overexpression of long non-coding RNA *HOTAIR* predicts poor patient prognosis and promotes tumor metastasis in epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134: 121-128.
- [37] QIU J J, WANG Y, DING J X, JIN H Y, YANG G, HUA K Q. The long non-coding RNA *HOTAIR* promotes the proliferation of serous ovarian cancer cells through the regulation of cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 333: 238-248.
- [38] GAO Y, MENG H, LIU S P, HU J J, ZHANG Y M, JIAO T T. LncRNA-HOST2 regulates cell biological behaviors in epithelial ovarian cancer through a mechanism involving microRNA *let-7b* [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24: 841-852.
- [39] KHAITAN D, DINGER M E, MAZAR J, CRAWFORD J, SMITH M A, MATTICK J S, et al. The melanoma-upregulated long noncoding RNA *SPRY4-IT1* modulates apoptosis and invasion [J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 3852-3862.
- [40] COLOMBO T, FARINA L, MACINO G, PACI P. *PVT1*: a rising star among oncogenic long noncoding RNAs [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 304208.
- [41] LIU E, LIU Z, ZHOU Y. Carboplatin-docetaxel-induced activity against ovarian cancer is dependent on up-regulated lncRNA *PVT1* [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 3803-3810.
- [42] YU W, GIUS D, ONYANGO P, MULDOON-JACOBS K, KARP J, FEINBERG A P, et al. Epigenetic silencing of tumour suppressor gene *p15* by its antisense RNA [J]. *Nature*, 2008, 451: 202-206.
- [43] EL MESSAOUDI-AUBERT S, NICHOLLS J, MAERTENS G N, BROOKES S, BERNSTEIN E, PETERS G. Role for the *MOV10* RNA helicase in polycomb-mediated repression of the *INK4a* tumor

- suppressor[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17: 862-868.
- [44] PASMANT E, LAURENDEAU I, HÉRON D, VIDAUD M, VIDAUD D, BIÈCHE I. Characterization of a germ-line deletion, including the entire INK4/ARF locus, in a melanoma-neural system tumor family: identification of ANRIL, an antisense noncoding RNA whose expression coclusters with ARF [J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 3963-3969.
- [45] KOTAKE Y, NAKAGAWA T, KITAGAWA K, SUZUKI S, LIU N, KITAGAWA M, et al. Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15 (INK4B) tumor suppressor gene[J]. *Oncogene*, 2011, 30: 1956-1962.
- [46] YAP K L, LI S, MUÑOZ-CABELLO A M, RAGUZ S, ZENG L, MUJTABA S, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a[J]. *Mol Cell*, 2010, 38: 662-674.
- [47] QIU J J, LIN Y Y, DING J X, FENG W W, JIN H Y, HUA K Q. Long non-coding RNA ANRIL predicts poor prognosis and promotes invasion/metastasis in serous ovarian cancer[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46: 2497-2505.
- [48] RANGEL L B, SHERMAN-BAUST C A, WERNYJ R P, SCHWARTZ D R, CHO K R, MORIN P J. Characterization of novel human ovarian cancer-specific transcripts (HOSTs) identified by serial analysis of gene expression[J]. *Oncogene*, 2003, 22: 7225-7232.
- [49] GAO Y, MENG H, LIU S, HU J, ZHANG Y, JIAO T, et al. LncRNA-HOST2 regulates cell biological behaviors in epithelial ovarian cancer through a mechanism involving microRNA let-7b[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24: 841-852.
- [50] HU X, FENG Y, ZHANG D, ZHAO S D, HU Z, GRESHOCK J, et al. A functional genomic approach identifies FAL1 as an oncogenic long noncoding RNA that associates with BMI1 and represses p21 expression in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26: 344-357.
- [51] ZHANG X, ZHOU Y, MEHTA K R, DANILA D C, SCOLAVINO S, JOHNSON S R, et al. A pituitary-derived MEG3 isoform functions as a growth suppressor in tumor cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 5119-5126.
- [52] SHENG X, LI J, YANG L, CHEN Z, ZHAO Q, TAN L, et al. Promoter hypermethylation influences the suppressive role of maternally expressed 3, a long non-coding RNA, in the development of epithelial ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32: 277-285.

[本文编辑] 曾奇峰