

p53 相关长链非编码 RNA 在肿瘤发生发展中作用的研究

徐艳雪^{1,2,3}, 朱友明^{1,3}, 陈乔尔^{1,2,3}

(1. 安徽医科大学口腔医学院; 2. 安徽医科大学附属口腔医院综合科;

3. 安徽省口腔疾病研究中心实验室, 安徽 合肥 230032)

摘要:野生型 p53 基因是抑癌基因, 作为基因表达的一个主调控因子, p53 能直接或间接调控许多蛋白编码基因和非编码 RNA 的表达, 包括微小 RNA (microRNA, miRNA) 和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)。lncRNA 在调控不同细胞过程, 如干细胞多能性、发育、细胞生长和凋亡以及癌症转移中发挥重要作用。许多研究表明一些 lncRNA 可作为癌基因或抑癌基因参与了 p53 肿瘤抑制调控网络途径。现对 p53 相关 lncRNA 在肿瘤发生发展中作用的研究作一论述。

关键词: 基因, p53; 肿瘤; 调节元件, 转录; 调控序列, 核糖核酸; 基因表达调控

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.07.004

The role of p53-related lncRNA in tumorigenesis and progression

XU Yanxue^{1,2,3}, ZHU Youming^{1,3}, CHEN Qiaor^{1,2,3}

(1. Stomatology School of Anhui Medicine University; 2. Comprehensive Department of Stomatology Hospital of Anhui; 3. Key Laboratory of Oral Diseases Research of Anhui, Hefei, Anhui 230032, China)

Abstract: Wild-type p53 gene is a tumor suppressor gene. As a major regulator of gene expression, p53 can directly or indirectly regulate many protein-coding genes and noncoding RNAs, including microRNA (miRNA) and long-chain noncoding RNA (long noncoding RNA, lncRNA). lncRNA plays an important role in the regulation of different cellular processes, such as stem cell pluripotency, development, cell growth and apoptosis, and cancer metastasis. Many studies have shown that some lncRNAs can act as oncogenes or tumor suppressor genes involved in the p53 tumor suppressor regulatory network pathway. Therefore, this short review will focus on the role of p53-related lncRNA in tumorigenesis and progression.

Key words: Genes, p53; Neoplasms; Regulatory elements, transcriptional; Regulatory sequences, ribonucleic acid; Gene expression regulation

正常的 p53 基因是野生型 p53, 位于 17 号染色体短臂上, 属人体抑癌基因, 包含 11 个外显子和 10 个内含子, 编码一种分子量为 53 kDa 的蛋白质。此种蛋白质是一种转录因子, 接受来自细胞健康的信号。当 DNA 受损, p53 蛋白会使细胞停滞在 G1/G2 期, 阻止 DNA 复制, 为损伤 DNA 提供时间进行修复; 当 DNA 损伤无法修复, 则 p53 蛋白促进其细胞凋亡; 当受损 DNA 的细胞增殖失去控制, 则可导致癌变。在所有恶性肿瘤中, 半数以上都有 p53 基因突变。p53 基因突变不仅消除了其抑癌功能, 而且赋予了其新的致癌作用^[1-2]。

p53 作为多种细胞应激与细胞应答的中间环节, 与其正反向的各种调控因子及相关基因共同构成了一个错综复杂的信号传导通路^[3]。绝大部分肿瘤都存在 p53 信号通路的异常。研究发现, 除了微小 RNA (microRNA, miRNA) 参与 p53 基因网络

外, 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 也参与了 p53 信号通路, 它们之间存在着复杂的调控网络^[4-7]。与蛋白编码基因或 miRNA 一样, lncRNA 也能充当致癌和抑癌基因的作用。例如, Xu 等^[8]发现在神经胶质瘤细胞中过表达 lncRNA HOXA 转录本末端 RNA (HOTTIP) 能抑制细胞生长; 而 Petrovics 等^[9]证实在前列腺癌细胞中过表达 lncRNA 前列腺癌基因表达标志物 1 (PCGEM1) 能明显促进细胞增殖。与蛋白编码基因相比, lncRNA 表现出更显著的组织特异性^[10-11]。研究显示 TUG1 在非小细胞肺癌中低表达, 而在膀胱癌、胃癌和骨肉瘤中过表达^[12-15]。总之, 越来越多的证据都表明在人类肿瘤中有 lncRNA 的异常表达^[16-17]。

1 lncRNA 简介

lncRNA 是一类转录物长度大于 200 个核苷酸, 无蛋白编码功能的 RNA 分子。大部分 lncRNA 来源于 RNA 聚合酶 II 催化转录生成, 而只有一小部分来源于 RNA 聚合酶 III。lncRNA 的基因表达调

控模式多种多样,不仅能够通过改变染色质的结构来调节基因的表达,而且也可通过顺式或反式的方法来沉默或激活一个基因或一个基因家族,甚至整条染色体。lncRNA 这种多样性的基因表达调控方式主要体现在其多样性的调控机制上——表观遗传水平、转录水平和转录后水平等多个层面广泛调节基因的表达。

1.1 表观遗传水平 表观遗传调控可能是 lncRNA 基因表达中一个最重要的功能,涉及染色质重构和组蛋白修饰^[18]。lncRNA 可与多种染色质修饰酶相互作用从而改变染色质构象,激活或抑制相关基因的表达^[19]。例如,多梳蛋白抑制复合体(PRC2)是一种甲基转移酶,由组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)、多梳蛋白(suppressor of zeste 12, SUZ12)和胚外胚层发育蛋白(embryonic ectoderm development, EED)组成,可催化组蛋白 H3 赖氨酸-27 的三甲基化(H3K27me₃),从而调节基因表达。有研究表明在非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)组织中 PRC 的核心催化亚基 EZH2 表达水平与 lncRNA SPRY4 内含子转录本(SPRY4-IT1)表达水平呈负相关,并通过染色质免疫沉淀(Chromatin Immunoprecipitation, ChIP)试验表明 EZH2 直接与 SPRY4-IT1 启动子区域(192~362bp)结合并介导 H3K27me₃ 修饰,从而抑制 SPRY4-IT1 的表达^[6,20-21]。p300 是一种关键的组蛋白乙酰转移酶,可诱导组蛋白乙酰化并开放染色质结构来激活基因转录^[22-23]。锌指 E-box 结合同源异型盒(ZEB1)反义 RNA(ZEB1-AS1)是 lncRNA ZEB1 基因座的一个反义转录物,有研究结果显示 ZEB1-AS1 能招募 p300 到 ZEB1 启动子区,诱导一开放的染色质结构,并激活 ZEB1 转录;通过功能实验表明,ZEB1-AS1 对骨肉瘤的促增殖和促迁移作用取决于 ZEB1 的活化,上调 ZEB1 对 ZEB1-AS1 在骨肉瘤中发挥作用至关重要^[24]。91H 是位于 H19/IGF2 基因附近的 lncRNA,存在于哺乳动物中,Vennin 等确定了乳腺癌细胞中的 91H 在体内和体外都会增加细胞致瘤能力并充当癌基因,同时还证明了 91H 能通过表观遗传修饰掩蔽印记控制区(imprinting control region, ICR)和 H19 启动子上甲基化位点来调节 H19/IGF2 印记基因座的表达^[25]。

1.2 转录水平 lncRNA 能够通过各种各样的机制在转录水平进行调控。例如,其可通过将转录调控因子募集到邻近靶基因的启动子上,调控其表达。lncRNA 结合到基因细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)上,招募 RNA 结合蛋白 TLS 来调控蛋白 CBP 和

p300 的组蛋白乙酰转移酶活性,进而抑制 cyclin D1 转录^[26]。He 等^[27]的研究发现在结肠癌细胞中 lncRNA CCTA1 启动子区域的一些转录因子 c-Myc 结合位点,过表达 c-Myc 可增加 CCTA1 的表达,通过 ChIP 试验进一步确定了 c-Myc 能与 CCTA1 启动子区直接结合,表明 c-Myc 在结肠癌细胞中能激活 CCTA1 的表达并促进结肠癌的发展。除此之外,lncRNA 还可以作为共因子调节转录因子的活性,能在主要启动子上形成一个三聚体以阻断转录因子的结合,从而沉默基因表达。

1.3 转录后水平 lncRNA 可以在转录后水平借助与 mRNA 形成双链的形式来调控基因的表达。例如,E 盒结合锌指蛋白 2(ZEB2)反义 RNA 可与 ZEB2 mRNA 5' 端非编码区中内含子形成双链,从而抑制内含子的剪切而使 ZEB2 基因得到表达^[28]。Liu 等^[29]在结肠癌中证明了 lncRNA loc285194 是 p53 的直接作用靶点,并在某种程度上通过负调控 miR-211 起结肠癌抑制作用,进一步发现虽然 loc285194 引起成熟 miR-211 的减少,但对 pri-miR-211 或 pre-miR-211 无影响,表明 loc285194 可能参与了转录后调控。

2 lncRNA 与 p53 调控网络

一些 lncRNA 不仅是 p53 转录因子调节基因库的一部分,而且也是通过 p53 微调其反应所必需的,并以此来充分实现肿瘤抑制程序^[30]。将与 p53 反应相关的 lncRNA 进行分类,发现其可在 p53 网络中作为“效应器”或“调节子”。例如,在 p53 网络中充当“调节子”的 lncRNA 包括 MALAT1, MEG3, p53-eRNA 和 Wrap53 等;而 lincRNA-p21, PANDA, H19 和 loc285194 等则充当“效应器”;特殊的是,lncRNA ROR 在 p53 途径中共同发挥着“效应器”和“调节子”的功能,因为其既可以抑制 p53 而又受 p53 的控制^[5]。近年不少学者发现 lncRNA 在调控系统中也发挥着“竞争性内源性 RNA(competing endogenous RNAs, ceRNAs)”的作用^[31-32],与 miRNA 形成一个相互抑制的反馈环路,如 loc285194 和 miR-211, linc-MD1 和 miR-133, HULC 和 miR-372 等。Zhang 等^[33]证明了 lncRNA ANRIL 能通过与 PRC2 结合表观遗传沉默 miR-99a/miR-449a,从而调节 mTOR 和 CDK6/E2F1 途径,其可能部分导致 INK4 基因座中反义非编码 RNA(ANRIL)介导的细胞生长调控。有研究表明,在胃癌中由 ANRIL 沉默 miR-449a 释放 E2F1 表达,上调的 E2F1 又能促进 ANRIL 表达,从而形成一个正反馈回路,继续促进胃癌细胞增殖^[34]。

3 p53 相关的 lncRNA 与人类肿瘤

在过去的几年里,许多项研究研究了 lncRNA 充当致癌或抑癌因子的作用。由于 p53 在癌症发生和发展过程中的重要性,一些 lncRNA 在 p53 途径中的表达水平和功能作用已在几种类型的人类肿瘤中得到评估^[30]。

3.1 lncRNA 与肺癌 肺癌主要分为小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC) 两型,其中 NSCLC 占肺癌总数的绝大部分。持续的细胞增殖和肿瘤转移是其高死亡率的主要原因。Shi 等^[35]首次报道了 lncRNA GAS5 在 NSCLC 的发生发展中表达下调,其在体外过表达时可显著诱导细胞凋亡和生长阻滞,在体内则可以减少肿瘤的生长,并且首次证明了 GAS5 在 NSCLC 中通过 p53 非依赖性途径和 p53 依赖性途径而发挥肿瘤抑制作用,异位表达 GAS5 通过转录后调控显著上调 p53 而下调转录因子 E2F1 的表达,然后刺激内源性靶基因 p21 的表达。Zhang 等^[12]发现 lncRNA TUG1 在 NSCLC 中的表达通常也是下调的,并通过实验显示了其表达由 p53 诱导,且进一步用荧光素酶报告 (luciferase) 实验和染色质免疫沉淀 (ChIP) 试验表明 p53 是与 TUG1 启动子区 p53 反应元件相互作用,进而诱导其转录,从而证实了 TUG1 是 p53 的直接转录靶向。

3.2 lncRNA 与胃肠癌 胃癌占消化道肿瘤的首位,是威胁人类健康的一种常见病。在最近几年中,Yang 等^[36]利用实时荧光定量 PCR (Quantitative Real-time PCR, QRT-PCR)、流式细胞术 (Flow Cytometry, FCM) 和 RNA 免疫沉淀 (RNA immunoprecipitation, RIP) 等实验技术证明了在胃癌细胞和组织中 lncRNA H19 水平显著增加,异位表达 H19 会有助于 AGS 胃癌细胞增殖而用小干扰 RNA (Small interfering RNA, siRNA) 干扰 H19 后会引起细胞凋亡,他们更进一步的阐明了 H19 能减少 p53 的活性同时也能抑制 p53 靶基因 BAX 的蛋白水平。结直肠癌也是一种致命的消化道恶性肿瘤。Thorenor 等^[37]通过研究发现结直肠癌中锌指蛋白反义 RNA1 (zinc finger antisense 1, ZFAS1) 的表达显著高于在正常结直肠组织中的表达,沉默 ZFAS1 通过阻滞细胞周期 G1 期而减少结直肠癌细胞增殖和其细胞的致瘤性;通过拉下实验 (pull-down assay) 和 RIP 分析,确定周期蛋白依赖性激酶 (Cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 与 ZFAS1 相互作用;通过生物信息学分析,发现 ZFAS1 能抑制 miR-590-3p,其作用于 CDK1;当 ZFAS1 沉默,CDK1 水平不受影响,而细胞周期蛋白 B1 (cyclin B1) 会减少;ZFAS1 沉默使得结

直肠癌细胞系中 p53 和 DNA 修复酶 PARP (poly ADP-ribose polymerase) 裂解显著增加,从而结直肠癌细胞的凋亡也增多。他们的发现暗示了 ZFAS1 以 p53 依赖性调节途径参与到癌细胞中,但是并没有明确解释其机制。

3.3 lncRNA 与肝癌 原发性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,在恶性肿瘤死亡顺序中占第 2 位,在城市中仅次于肺癌,农村中仅次于胃癌。2012 年 Du 等^[38]研究发现乙型肝炎病毒 X 蛋白 (hepatitis B virus X protein, HBX) 通过与环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 相互作用调节 CREB 依赖启动子的转录活性,这样肝癌中高度上调的 lncRNA (Highly Up-regulated in Liver Cancer, HULC) 启动子受到间接活化从而其基因转录得以加强,而 HULC 过表达又可抑制同一染色体上靠近肿瘤抑制基因 p18 启动子活性,造成 p18 在 mRNA 和蛋白质水平下调,进而促进肝癌细胞增殖。而另有研究表明在 DNA 损伤信号刺激下, p18 被诱导并转移到细胞核,通过与 ATM/ATR 直接作用而激活抑癌基因 p53。p53 蛋白在胞质内和 HBX 结合形成复合体,导致部分 p53 蛋白从胞质进入细胞核的过程受阻,致使 p53 蛋白正常的负调控功能降低或失活^[39-40]。此外,Zhu 等^[41]还证明了在肝癌细胞中异位表达 lncRNA MEG3 基因也能显著抑制细胞增殖并诱导其凋亡,通过 RIP、RNA 拉下实验和缺失定位证明了通过 MEG3 与 p53 的 DNA 结合域相互作用建立直接联系而发挥调节作用,过表达 MEG3 可导致 p53 蛋白的增加并激活其转录活性,他们还根据得到的数据进一步提出假说,p53 和 MEG3 结合形成一种化合物以增强 p53 的稳定性,并且根据 MEG3 序列或结构的选择性将化合物募集到特定的靶基因,然后 MEG3 解离,p53 开始激活靶基因以发挥抑癌作用。

3.4 lncRNA 与食管鳞状细胞癌 食管癌是世界上第六大最常见与癌症相关的死亡病因^[42]。在中国,超过 90% 的食管癌都是食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell cancer, ESCC)^[43]。Lv 等^[44]在转染了 pcDNA-MEG3 的 TE-13 食管癌细胞中发现鼠双微基因 2 (murine double minute 2, MDM2) 的下调和 p53 以及其靶基因 p21 和 BAX 的显著上调,他们经过一系列实验表明 MEG3 诱导 p53 活化可能是由于 MDM2 的下调,证实了 MEG3 在 ESCC 中通过调控 p53 的活化而作为一种抑癌基因,还进一步用 DNA-去甲基化制剂 (5-aza-CdR) 处理 ESCC 细胞系,得到了 MEG3 表达水平显著增加,表明 MEG3 的下

调是由 DNA 甲基化所介导的。除此之外,还有研究者在 48 对人类 ESCC 和邻近非肿瘤组织样本中用 RT-qPCR 检测肿瘤低表达 lncRNA 表达水平时发现,LET 诱导 ESCC 细胞生长阻滞和凋亡,其在 ESCC 组织中表达下调,而转染 LET 后的野生型 ESCC 细胞中的 p53 表达水平显著增加,表明 LET 通过激活 ESCC 细胞中 p53 而发挥抑癌基因的作用^[45]。

3.5 lncRNA 与鼻咽癌 鼻咽癌发病率为耳鼻咽喉恶性肿瘤之首。Gong 等^[46]利用噻唑蓝(MTT)、流式细胞术(FCM)检测了在鼻咽癌 HNE2 细胞中过表达 lncRNA LOC401317,发现其能明显抑制 HNE2 细胞增殖,并且诱导细胞周期于 G0/G1 期阻滞,进一步构建裸鼠移植瘤模型检测了其体内抑瘤作用,他们还利用 luciferase 实验结果显示 LOC401317 通过邻近其启动子区域的 p53 结合位点受 p53 直接调控。此外,Chak 等^[47]检测了在翻译抑制剂环己酰亚胺处理后的鼻咽癌 C666-1 细胞中 p53 蛋白的稳定性,观察到在 C666-1 细胞中过表达 lncRNA MEG3 变体有助于内源性 p53 蛋白的稳定,尽管其能上调内源性 MDM2 的表达,他们首次证明了 MEG3 可刺激含有野生型 p53 的 C666-1 细胞中 MDM2 的产生,推测 MEG3 可能通过 p53-MDM2-Slug 途径抑制鼻咽癌的转移。

3.6 lncRNA 与口腔鳞状细胞癌 在我国,口腔颌面部的恶性肿瘤以癌为最常见,肉瘤较少。在癌瘤中又以鳞状细胞癌为最多见。HOX 转录反义 RNA (HOTAIR) 是长度为 2158bp 的 lncRNA,作为分子支架连接和靶向组蛋白修饰复合物 PRC2 和 LSD1,然后通过偶联组蛋白 H3K27 甲基化和 H3K4 去甲基化重组染色质状态的基因沉默来促进癌症转移^[48-49]。Liu 等^[50]在口腔鳞状细胞癌中发现过表达 HOTAIR 能促进舌鳞癌细胞 Tca8113 的增殖,通过实时定量 PCR 显示出在多柔比星处理过的或 γ 射线照射的 Tca8113 细胞中,HOTAIR,p21 和 p53 的 mRNA 表达均上调,同时,下调 p53 表达会抑制多柔比星诱导的 HOTAIR 上调,表明 DNA 损伤诱导的 HOTAIR 表达可能与 p53 有关。Zhou 等^[51]发现与正常口腔粘膜相比,在口腔鳞状细胞癌组织中存在转移相关肺腺癌相关转录本 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 的过表达,蛋白质印迹法和免疫荧光染色表明敲低 MALAT1 显著抑制 N-钙黏蛋白和波形蛋白表达而诱导了 E-钙黏蛋白的表达。此外,不同研究者们还发现了 lncRNA UCA1、TUG1 在口腔鳞状细胞癌中都有高表达,并与淋巴结转移和 TNM 分期相关^[52-53]。

3.7 lncRNA 与其他肿瘤 除了上述肿瘤外,还有涉及其他一些肿瘤类型的研究。例如,Xu 等^[8]的实验表明在 U118-MG 和 U87-MG 人胶质瘤细胞系中过表达 HOTTIP 促进细胞凋亡并抑制细胞生长,通过下调 BRE (Brain and Reproductive organ-Expressed) 表达来增加 p53 蛋白而抑制 Cyclin A 与 CDK2 蛋白的表达。另有研究实验用蛋白质印迹法证实了在膀胱癌中 lncRNA loc572558 的靶向上调导致 AKT、MDM2 的磷酸化作用下降和 p53 的磷酸化作用增加,而这些都是 p53 信号通路中重要的蛋白质^[54]。总之,越来越多的研究都证实 lncRNA 在不同肿瘤的 p53 途径中起到了功能性成分的作用。

4 展望

转录因子 p53 是最知名的抑癌基因。几十年来不少研究都表明 lncRNA 参与了癌变的增殖、凋亡和细胞控制,转移发生的具体过程。另外,我们还发现,一种类型的肿瘤中可能同时有不同的 lncRNA 发生上调或下调;而一种 lncRNA 的异常也可能与多种肿瘤类型都相关,例如,在肺癌、乳腺癌、胰腺癌、膀胱癌、肝癌、结肠癌均有 lncRNA MALAT1 的异常表达。

近年来,总体上对 lncRNA 的研究仍然处于起步阶段。未来我们需要更深入地了解 p53 相关 lncRNA 在肿瘤中发生异常的具体机制,以及如何将功能性 lncRNA 应用于临床,以及评估其作为生物标志或治疗靶标的效用。

参考文献

- [1] BROSH R, ROTTER V. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field[J]. Nat Rev Cancer, 2009,9(10): 701-713.
- [2] OREN M, ROTTER V. Mutant p53 gain-of-function in cancer [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010,2(2): a001107. DOI: 10.1101/cshperspect. a001107.
- [3] 马琳琳,孙文靖,傅松滨. p53 基因网络王国[J]. 国外医学(遗传学分册), 2005,28(1):15-20.
- [4] 孙芳,郑晓飞,孙志贤. miRNA 参与 p53 基因调控网络研究进展[J]. 军事医学科学院院刊, 2009,33(4):373-377.
- [5] ZHANG A, XU M, MO YY. Role of the lncRNA-p53 regulatory network in cancer[J]. J Mol Cell Biol, 2014,6(3):181-191.
- [6] HUARTE M, GUTTMAN M, FELDSER D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response[J]. Cell, 2010,142(3):409-419.
- [7] BALDASSARRE A, MASOTTI A. Long non-coding RNAs and p53 regulation[J]. Int J Mol Sci, 2012,13(12):16708-16717.
- [8] XU LM, CHEN L, LI F, et al. Over-expression of the long non-coding RNA HOTTIP inhibits glioma cell growth by BRE[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2016,35(1):162.

- [9] PETROVICS G, ZHANG W, MAKAREM M, et al. Elevated expression of PCGEM1, a prostate-specific gene with cell growth-promoting function, is associated with high-risk prostate cancer patients[J]. *Oncogene*, 2004,23(2):605-611.
- [10] 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 Res*, 2012,22(9):1775-1789.
- [11] CABILI MN, TRAPNELL C, GOFF L, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses[J]. *Genes Dev*, 2011,25(18):1915-1927.
- [12] ZHANG EB, YIN DD, SUN M, et al. P53-regulated long non-coding RNA TUG1 affects cell proliferation in human non-small cell lung cancer, partly through epigenetically regulating HOXB7 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2014,5:e1243. DOI: 10.1038/cd-dis.2014.201.
- [13] HAN Y, LIU Y, GUI Y, et al. Long intergenic non-coding RNA TUG1 is overexpressed in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *J Surg Oncol*, 2012,107(5):555-559.
- [14] CAO WJ, WU HL, HE BS, et al. Analysis of long non-coding RNA expression profiles in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2013,19(23):3658-3664.
- [15] ZHANG Q, GENG PL, YIN P, et al. Down-regulation of long non-coding RNA TUG1 inhibits osteosarcoma cell proliferation and promotes apoptosis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013,14(4):2311-2315.
- [16] HUARTE M. The emerging role of lncRNAs in cancer[J]. *Nat Med*, 2015,21(11):1253-1261.
- [17] LING H, VINCENT K, PICHLER M, et al. Junk DNA and the long non-coding RNA twist in cancer genetics[J]. *Oncogene*, 2015,34(39):5003-5011.
- [18] LEE JT. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs[J]. *Science*, 2012,338(6113):1435-1439.
- [19] SANCHEZ-ELSNER T, GOU D, KREMMER E, et al. Noncoding RNAs of trithorax response elements recruit *Drosophila* Ash1 to Ultrathorax[J]. *Science*, 2006,311(5764):1118-1123.
- [20] FELDSTEIN O, NIZRI T, DONIGER T, et al. The long non-coding RNA ERIC is regulated by E2F and modulates the cellular response to DNA damage[J]. *Mol Cancer*, 2013,12(1):131.
- [21] SUN M, LIU XH, LU KH, et al. EZH2-mediated epigenetic suppression of long noncoding RNA SPRY4-IT1 promotes NSCLC cell proliferation and metastasis by affecting the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell Death Dis*, 2014,5:e1298. DOI:10.1038/cd-dis.2014.256.
- [22] LIU X, WANG L, ZHAO K, et al. The structural basis of protein acetylation by the p300/CBP transcriptional coactivator[J]. *Nature*, 2008,451(7180):846-850.
- [23] WANG A, IKURA T, ETO K, et al. Dynamic interaction of p220 (NPAT) and CBP/p300 promotes S-phase entry[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004,325(4):1509-1516.
- [24] LIU C, LIN J. Long noncoding RNA ZEB1-AS1 acts as an oncogene in osteosarcoma by epigenetically activating ZEB1[J]. *Am J Transl Res*, 2016,8(10):4095-4105.
- [25] VENNIN C, SPRUYT N, ROBIN YM, et al. The long non-coding RNA 91H increases aggressive phenotype of breast cancer cells and up-regulates H19/IGF2 expression through epigenetic modifications[J]. *Cancer Lett*, 2016,385:198-206.
- [26] WANG X, ARAI S, SONG X, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription[J]. *Nature*, 2008,454(7200):126-130.
- [27] HE X, TAN X, WANG X, et al. C-Myc-activated long noncoding RNA CCAT1 promotes colon cancer cell proliferation and invasion[J]. *Tumor Biol*, 2014,35(12):12181-12188.
- [28] BELTRAN M, PUIG I, PENA C, et al. A natural antisense transcript regulates Zeb2/Sip1 gene expression during Snail1-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Genes Dev*, 2008,22(6):756-769.
- [29] LIU Q, HUANG J, ZHOU N, et al. LncRNA loc285194 is a p53-regulated tumor suppressor[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013,41(9):4976-4987.
- [30] GROSSI E, SANCHEZ Y, HUARTE M. Expanding the p53 regulatory network: LncRNAs take up the challenge[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015,1859(1):200-208.
- [31] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language[J]. *Cell*, 2011,146(3):353-358.
- [32] CESANA M, CACCHIARELLI D, LEGNINI I, et al. A long non-coding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Cell*, 2011,147(2):358-369.
- [33] ZHANG EB, KONG R, YIN DD, et al. Long noncoding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumor growth by epigenetically silencing of miR-99a/miR-449a[J]. *Oncotarget*, 2014,5(8):2276-2292.
- [34] GU Y, CHEN T, LI G, et al. LncRNAs: emerging biomarkers in gastric cancer[J]. *Future Oncol*, 2015,11(17):2427-2441.
- [35] SHI X, SUN M, LIU H, et al. A critical role for the long non-coding RNA GAS5 in proliferation and apoptosis in non-small-cell lung Cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2013, doi:10.1002/mc.22120.
- [36] YANG L, PARKIN DM, FERLAY J, et al. Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005,14(1):243-250.
- [37] THORENOOR N, FALTEJSKOVA-VYCHYTILOVA P, HOMBACH S, et al. Long non-coding RNA ZFAS1 interacts with CDK1 and is involved in p53-dependent cell cycle control and apoptosis in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016,7(1):622-637.
- [38] DU Y, KONG G, YOU X, et al. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18[J]. *J Biol Chem*, 2012,287(31):26302-26311.
- [39] PARK BJ, OH YS, PARK SY, et al. AIMP3 haploinsufficiency disrupts oncogene-induced p53 activation and genomic stability[J]. *Cancer Res*, 2006,66(14):6913-6918.
- [40] YU X, ZHENG H, CHAN MT, et al. HULC: an oncogenic long non-coding RNA in human cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, DOI:10.1111/jcmm.12956.