

# 长链非编码RNA与宫颈癌

李淑娟<sup>1\*</sup> 唐一通<sup>2</sup><sup>1</sup>延安大学西安创新学院, 西安 710100; <sup>2</sup>湖北文理学院, 襄阳 441053)

**摘要** 长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸、无蛋白编码功能的一类RNA分子。lncRNA在人类肿瘤发生中发挥着重要作用,可在表观遗传学、转录及转录后水平调控基因表达,影响肿瘤的发生、发展,并且与肿瘤侵袭、转移及患者预后有一定关系。近年研究表明,lncRNA在宫颈癌中异常表达,发挥着癌基因或抑癌基因活性,可成为宫颈癌分子诊断和基因治疗的新靶点。该文就lncRNA在宫颈癌中的最新研究进展作一综述。

**关键词** 长链非编码RNA; 作用机制; 宫颈癌; 基因表达

## Long Noncoding RNA and Cervical Cancer

Li Shujuan<sup>1\*</sup>, Tang Yitong<sup>2</sup><sup>1</sup>*Xi'an Innovation College of Yan'an University, Xi'an 710100, China;*<sup>2</sup>*Hubei University of Arts and Sciences, Xiangyang 441053, China)*

**Abstract** Long noncoding RNAs (lncRNAs) are greater than 200 nucleotides in length with non-protein coding transcripts. lncRNAs play an important role in human carcinogenesis. They regulate the expression of genes at the epigenetic, transcriptional and post-transcriptional levels and are associated with the occurrence, development, invasion, metastasis and prognosis of tumors. Recent studies show that lncRNAs have been expressed abnormally in cervical cancer, playing oncogenic or tumor suppressive activity. They may become new targets for molecular diagnosis and gene therapy of cervical cancer. In this paper, the latest research and progress of lncRNA in cervical cancer are reviewed.

**Keywords** lncRNA; mechanism; cervical cancer; gene expression

宫颈癌是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,严重危及妇女健康和生命。大量的流行病学和分子生物学研究证明:高危型人乳头瘤病毒(High-risk human papilloma virus, HR-HPV)持续感染是宫颈癌及癌前病变发生的主要原因,但高危型HPV感染并不是导致宫颈癌发生的唯一因素,基因改变更是肿瘤发生发展不可或缺的因素。长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)一般是指长度大于200个核苷酸、不编码蛋白质的一类RNA<sup>[1]</sup>,它种类多、数量大,大部分由RNA聚合酶II转录并剪接形成,具

有特定的空间结构,定位于细胞核或者胞质内。越来越多的研究揭示,lncRNA并不是所谓的“转录噪声”,它具有复杂的生物学功能,参与染色质重构、X染色体失活、基因组印记、核内运输、RNA剪接和翻译调控等,影响着机体的生理病理过程<sup>[2]</sup>。随着对lncRNA的深入研究,发现在肿瘤细胞中lncRNA表达水平可被上调或下调,所以lncRNA与肿瘤的关系自然引起了人们的重视<sup>[3]</sup>。已有研究表明,多种lncRNA在宫颈癌中表达水平发生了显著变化,并发挥重要作用(表1)。深入研究lncRNA与宫颈癌的关系有望为宫颈癌的临床诊断、治疗提供新的思路。

收稿日期: 2015-05-17 接受日期: 2015-07-16

\*通讯作者。Tel: 029-83113009, E-mail: lily49808062@sina.com

Received: May 17, 2015 Accepted: July 16, 2015

\*Corresponding author. Tel: +86-29-83113009, E-mail: lily49808062@sina.com

网络出版时间: 2015-09-18 16:58:53

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150918.1658.004.html>

### 1 lncRNA的作用机制

lncRNA能与DNA、RNA或蛋白质等分子相互作用,通过多种途径和分子机制在表观遗传学、

表1 宫颈癌相关的lncRNAs  
Table 1 LncRNAs associated with cervical cancer

简称 Abbreviations	全称 Full names	长度(nt) Size (nt)	基因位点 Locations	表达情况 Expression	参考文献 References
TMPOP2	Thymopoietin pseudogene 2	1 201	16q23.1	Up-expression	[9]
MALAT1	Metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1	8 708	11q13.1	Up-expression	[15-16]
HOTAIR	HOX transcript antisense intergenic RNA	2 337	12q13.13	Up-expression	[19-20]
H19	The reciprocally imprinted partner of Igf2	2 322	11p15.5	Up-expression	[23-25]
GAS5	Growth-arrest-specific 5	651	1q25.1	Down-regulation	[28-29]
MEG3	Maternally expressed gene 3	1 506~ 9 701	14q32.2	Down-regulation	[33-34]
NPTN-IT1	NPTN intronic transcript 1	2 271	15q24.1	Down-regulation	[35,38]
TUSC8	Tumor suppressor candidate 8	1 098	13q14.11	Down-regulation	[39]

转录及转录后等层次调控基因表达。其作用分子机制可以概括如下: (1)lncRNA可作为诱饵分子与蛋白质或miRNA结合, 调节相关基因的表达, 如人卵巢癌特异转录子2(human ovarian cancer-specific transcript 2, HOST2)可捕诱miRNA let-7b, 减少miRNA let-7b对靶mRNA的影响从而拮抗其功能<sup>[4]</sup>; (2)lncRNA可作为分子支架, 其不同结构域可结合不同的蛋白质复合物, 从而引导相关的大分子复合物在目标区域组装以协同发挥调控作用, 如INK4位点反义非编码RNA(antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)能通过结合多梳抑制复合物1(polycomb repressive complex 1, PRC1)和多梳抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2), 引起染色质状态改变, 从而抑制抑癌基因周期蛋白依赖性激酶抑制因子2A基因的表达<sup>[5]</sup>; (3)lncRNA可募集染色质修饰酶复合物至目标基因区域, 参与靶基因染色质的甲基化、乙酰化等表观遗传学修饰, 从而影响靶基因表达, 如HOTAIR可将其结合的染色质修饰酶复合物锚定在特定的基因区域, 引起该区域组蛋白甲基化或脱甲基化从而调控基因表达<sup>[6]</sup>; (4)lncRNA可遵循碱基互补配对原则, 与靶mRNA形成双链结构, 参与mRNA前体剪接, 或抑制mRNA翻译, 或激活mRNA降解途径, 如MALAT1可参与mRNA前体的修饰和剪接<sup>[7]</sup>, 长链基因间非编码RNA-p21(long intergenic ncRNA-p21, lincRNA-p21)能与靶mRNA结合从而抑制后者翻译<sup>[8]</sup>。

## 2 LncRNA与宫颈癌

宫颈癌的发生是一个复杂的多基因改变过程, lncRNA在宫颈癌细胞中表达上调或下调, 通过与多

种生物分子结合, 参与基因表达调控, 起着潜在的促癌或抑癌作用。

### 2.1 TMPOP2

促胸腺生成素假基因2(thymopoietin pseudogene 2, TMPOP2)定位于16q23.1, 全长1 201 nt, 是由Sun等<sup>[9]</sup>在宫颈癌中最新发现的, 因其能和Zeste基因增强子同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)相结合, 故又称lncRNA-EBIC(EZH2-binding lncRNA in cervical cancer)。该研究发现, lncRNA-EBIC在宫颈癌组织表达水平明显高于癌旁组织, 且lncRNA-EBIC和EZH2表达水平下调都可促进E-钙黏蛋白表达, 引起宫颈癌细胞转移和侵袭能力下降, 表明lncRNA-EBIC是一种致癌性lncRNA。EZH2在许多肿瘤中过表达, 并且能促进肿瘤细胞增殖、侵袭以及肿瘤血管生成<sup>[10]</sup>, 它是PRC2的关键组分。有研究证实, 一些lncRNA能通过和EZH2结合使PRC2募集到靶基因启动子区使染色质组蛋白H3K27三甲基化, 进而沉默靶基因<sup>[11-12]</sup>。另外, E-钙黏蛋白是一种肿瘤抑制因子, 在上皮性肿瘤的恶性进展中发挥重要作用, 并且抑制上皮间充质转化, 它被发现在宫颈癌中经常出现低表达<sup>[13]</sup>。我们推测, lncRNA-EBIC和EZH2结合使得E-钙黏蛋白基因启动子区H3K27三甲基化, E-钙黏蛋白表达减少, 进一步触发其下游事件, 影响宫颈癌的侵袭和转移。

### 2.2 MALAT1

肺腺癌转移相关转录本1(metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)定位于11q13.1, 全长8 708 nt, 最先在非小细胞肺癌中发现, 与肺癌转移和预后相关, 它广泛表达于人体多种

组织,但在皮肤、骨髓、胃和子宫组织中却表达缺失。MALAT1主要作用是募集多种剪接因子,如丝氨酸/精氨酸富集蛋白(*serine/arginine riched protein*, SR protein),使其定位到转录本的激活位点,参与mRNA前体修饰和剪接,从而在转录后水平参与基因表达调控<sup>[14]</sup>。虽然MALAT1最先在肺癌中发现,但有研究证实结直肠癌、肝癌、宫颈癌等恶性肿瘤中MALAT1表达水平均较高。Guo等<sup>[15]</sup>发现, MALAT1在宫颈癌CaSki细胞中明显高表达,通过短发卡RNA(*short hairpin RNA*, shRNA)干扰CaSki细胞中MALAT1表达,能诱导*caspase-3*、*caspase-8*、*Bax*表达,抑制*Bcl-2*、*Bcl-xL*表达,使宫颈癌细胞增殖、转移和侵袭能力显著下降,细胞周期阻滞在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期。Jiang等<sup>[16]</sup>在研究MALAT1表达上调的分子机制时发现,HPV阳性的正常宫颈细胞样本30%表达MALAT1,HPV阳性的宫颈病变细胞样本60%表达MALAT1,而HPV阴性的正常宫颈细胞样本则不表达MALAT1。沉默CaSki细胞中HPV16 E6/E7后, MALAT1表达减少,说明在宫颈癌中HPV的两个致癌基因E6和E7能引起MALAT1表达上调, MALAT1可能是HPV的分子靶标。这些研究提示, MALAT1与宫颈癌的发生密切相关,可作为宫颈癌筛查和治疗的潜在靶点。

### 2.3 HOTAIR

同源异型框基因反义基因间RNA(*HOX transcript antisense intergenic RNA*, HOTAIR)定位于12q13.13,全长2 337 nt,是具有反式调控作用的lncRNA。HOTAIR能发挥分子支架的作用,将复合物PRC2和LSD1/CoREST/REST募集到染色质特定位点,使染色质组蛋白H3K27三甲基化或H3K4me2去甲基化,进而调控肿瘤相关基因表达<sup>[6,12]</sup>,促进肿瘤细胞增殖、转移及侵袭。HOTAIR在多种肿瘤中表达水平升高,能显著促进肿瘤发生、发展,且与患者的预后关系密切<sup>[17-18]</sup>。Kim等<sup>[19]</sup>报道, HOTAIR在宫颈癌组织表达水平显著高于癌旁组织,其高表达与淋巴结转移及预后不良密切相关。敲除HOTAIR,宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭能力则显著下降。其机制研究证实HOTAIR可能通过上调上皮间充质转化相关基因和肿瘤细胞迁徙、转移相关的*VEGF*、*MMP-9*基因表达,促进宫颈癌细胞侵袭能力。另外, Huang等<sup>[20]</sup>报道, HOTAIR在宫颈癌组织过度表达与FIGO分期、淋巴结转移、宫颈浸润深度及年龄存在显

著性相关,且HOTAIR表达水平高者,生存期短,预后差。进一步的单因素和多因素Cox回归分析表明, HOTAIR可作为预测宫颈癌患者总存活率的独立先兆因子。

### 2.4 H19

H19是最早发现的印记基因之一,定位于11p15.5,全长2 322 nt,包含5个外显子和4个内含子,在进化上具有高度的保守性。H19和胰岛素样生长因子2(*insulin-like growth factor 2*, *IGF2*)基因属于一个基因印记群, H19母源单等位基因表达,而*IGF2*父源单等位基因表达,它们的表达均受位于H19基因上游的差异甲基化区(*differentially methylated region*, DMR),即印记调控区(*imprinting control region*, ICR)调控。H19在正常成人组织极少量表达或不表达,但在多种肿瘤中却存在程度不同的异常表达,参与肿瘤的发展、血管再生和转移<sup>[21-22]</sup>。Feigenberg等<sup>[23]</sup>研究了子宫颈上皮内瘤变3(*cervical intraepithelial neoplasias 3*, CIN3)、宫颈癌及其细胞株中H19表达情况,发现三个细胞株中仅有一个呈阳性,10例CIN3样本中9例呈阳性,宫颈癌中呈全阳性,说明H19表达是宫颈细胞恶性转化的早期现象,与宫颈癌的发生发展密切相关。许多肿瘤的发生可能与印记基因的印记缺失或双等位基因表达有关。Douc-Rasy等<sup>[24]</sup>检测了29例宫颈癌组织中*IGF2*和H19印记状态,发现58%的宫颈癌患者存在这两种基因的印记缺失或异常印记。Kim等<sup>[25]</sup>也发现,在32例宫颈癌组织中39%存在*IGF2*印记缺失,30.5%存在H19印记缺失。因此,宫颈癌的发生可能与H19和*IGF2*的印记缺失或异常印记有关。

### 2.5 GAS5

生长阻滞特异转录本5(*growth-arrest-specific 5*, GAS5)定位于1q25.1,全长651 nt,是一种发挥“诱饵”作用的lncRNA。在前列腺癌、肝癌等多种肿瘤中GAS5表达显著下调<sup>[26-27]</sup>,而提高其表达能抑制肿瘤细胞增殖并促进细胞凋亡,因此GAS5被认为是一种肿瘤抑制因子。GAS5具有糖皮质激素应答元件的类似发夹结构,能通过模拟糖皮质激素应答元件来结合糖皮质激素受体的DNA结合结构域,阻止糖皮质激素受体与糖皮质激素应答元件相互作用,从而抑制糖皮质激素应答活性,使细胞对凋亡的敏感性增加<sup>[28]</sup>。Cao等<sup>[29]</sup>研究发现,宫颈癌组织中GAS5表达水平与癌旁组织相比明显下调,而且低表达的

GAS5与FIGO分期、血管浸润和淋巴结转移密切相关。用Kaplan-Meier法对宫颈癌患者预后进行分析,发现GAS5高表达组患者总存活率高于低表达组,多变量分析证实GAS5低水平表达预示宫颈癌患者的预后不良。此外,通过siRNA抑制GAS5表达可促进细胞增殖、转移及侵袭。这些结果表明,GAS5可作为宫颈癌治疗的潜在靶点,其低表达或缺失可被看作宫颈癌预后不良的生物学标志。

## 2.6 MEG3

母本印记表达基因3(maternally expressed gene 3, MEG3)定位于14q32.2,在正常的人体组织表达,然而因MEG3基因丢失、启动子区甲基化及基因间DMR甲基化等导致多种肿瘤中表达下调甚至缺失<sup>[30-32]</sup>,从而促进细胞增殖和血管生成,故MEG3发挥抑癌基因活性。Qin等<sup>[33]</sup>发现,MEG3在宫颈非肿瘤组织中高度表达,但在肿瘤组织中表达明显减少。过表达MEG3能抑制人类宫颈癌细胞HeLa和C33A在体外生长和增殖,敲除MEG3可促进分化良好的宫颈癌细胞HCC94增殖。进一步研究表明,MEG3过表达会造成G<sub>2</sub>/M细胞周期停滞并促进细胞凋亡。有研究发现,MEG3能与P53、环磷酸腺苷、E3泛素连接酶MDM2以及细胞生长分化因子15(growth differentiation factor-15, GDF15)相互作用,在细胞增殖调控中发挥作用<sup>[34]</sup>。MEG3能下调MDM2表达,减少P53泛素化降解,同时还能增加P53与GDF15启动子的结合促进GDF15转录,从而抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡<sup>[30]</sup>。

## 2.7 NPTN-IT1

NPTN基因内转录本1(NPTN intronic transcript 1, NPTN-IT1)定位于15q24.1,全长2 271 nt,是最初在肝细胞性肝癌中发现的一种具有抑癌基因活性的新型lncRNA<sup>[35]</sup>,因在肿瘤中低表达,又称lncRNA-LET(lncRNA-low expression in tumor)。有报道指出,lncRNA-LET也在胆囊癌、胃癌等癌组织中出现低表达<sup>[36-37]</sup>。Jiang等<sup>[38]</sup>通过qRT-PCR技术分析了94组宫颈癌组织和邻近癌旁组织lncRNA-LET表达的差别,发现与邻近正常组织相比,宫颈癌组织中lncRNA-LET水平也明显下调。进一步分析lncRNA-LET与患者的临床病理学特征、预后之间的关系,发现lncRNA-LET表达下调与FIGO分期、宫颈浸润深度及淋巴结转移等临床病理学特征和总生存率减少存在显著性相关。结果表明,lncRNA-LET

可能是参与宫颈癌发生的重要分子。其机制研究证实<sup>[35]</sup>,lncRNA-LET的表达受到低氧诱导的组蛋白去乙酰化酶3(histone deacetylase 3, HDAC3)的调控,HDAC3通过抑制组蛋白乙酰化作用介导调控lncRNA-LET启动子区,下调了lncRNA-LET表达,从而提高核因子90蛋白质稳定性,引起缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )积累,而HIF-1 $\alpha$ 在由低氧诱导的癌细胞侵袭过程中发挥关键作用。

## 2.8 TUSC8

肿瘤抑制候选基因8(tumor suppressor candidate 8, TUSC8)定位于13q14.11,全长1 098 nt,是由Liao等<sup>[39]</sup>首次在肝细胞性肝癌、宫颈癌中发现的一种新的lncRNA,又称XLOC\_010588。该研究发现,XLOC\_010588表达水平在宫颈癌组织中显著下调,且表达水平下调与患者FIGO分期,肿瘤大小、鳞状细胞癌抗原(SCC-Ag)和预后不良密切相关。此外,多因素Cox回归分析表明,XLOC\_010588可作为宫颈癌患者总存活率的独立预测因子。用siRNA抑制XLOC\_010588表达,可促进HCC94细胞体外增殖,而提高XLOC\_010588表达水平则抑制HeLa和SiHa细胞体外增殖。更重要的是,提高XLOC\_010588表达,c-Myc表达水平显著下降,而抑制XLOC\_010588表达,c-Myc表达水平则明显上调,相关性分析表明XLOC\_010588和c-Myc的表达水平存在显著性负相关。c-Myc是一种癌基因,在细胞增殖、生长、分化和凋亡过程中发挥重要的调控作用<sup>[40]</sup>,被发现在宫颈癌中经常出现高表达<sup>[41]</sup>。因此推测XLOC\_010588能结合c-Myc mRNA,使c-Myc表达降低,从而诱导细胞周期停滞,抑制细胞增殖。这些结果表明,XLOC\_010588是决定宫颈癌预后的重要分子标志物,可能成为宫颈癌治疗的新靶点。

## 3 展望

随着对lncRNA在肿瘤发生中作用的日益关注,越来越多的宫颈癌相关lncRNA被发现,它们与肿瘤分期、分级,临床病理学特征及患者总生存率等密切相关,然而某些lncRNA在宫颈癌中的作用机制仍不清楚。lncRNA对于宫颈癌的早期诊断和治疗有着巨大的潜力,深入研究其生物学功能及在宫颈癌中的调控机制有助于寻找治疗宫颈癌的新靶点,为临床上宫颈癌的靶向治疗和新药开发提供新思路。

## 参考文献 (References)

- 1 Morris KV, Mattick JS. The rise of regulatory RNA. *Nat Rev Genet* 2014; 15(6): 423-37.
- 2 Hauptman N, Glavac D. Long non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14(3): 4655-69.
- 3 Sanchez Y, Huarte M. Long non-coding RNAs: Challenges for diagnosis and therapies. *Nucleic Acid Ther* 2013; 23(1): 15-20.
- 4 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. *Hum Mol Genet* 2015; 24(3): 841-52.
- 5 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. *Oncogene* 2011; 30(16): 1956-62.
- 6 Tsai MC, Manor O, Wan Y, Mosammaparast N, Wang JK, Lan F, *et al.* Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010; 329(5992): 689-93.
- 7 Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, Song DY, Pan Q, Watt AT, *et al.* The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol Cell* 2010; 39(6): 925-38.
- 8 Yoon JH, Abdelmohsen K, Srikantan S, Yang X, Martindale JL, De S, *et al.* LincRNA-p21 suppresses target mRNA translation. *Mol Cell* 2012; 47(4): 648-55.
- 9 Sun NX, Ye C, Zhao Q, Zhang Q, Xu C, Wang SB, *et al.* Long noncoding RNA-EBIC promotes tumor cell invasion by binding to EZH2 and repressing E-cadherin in cervical cancer. *PLoS One* 2014; 9(7): e100340.
- 10 Lu C, Han HD, Mangala LS, Ali-Fehmi R, Newton CS, Ozbun L, *et al.* Regulation of tumor angiogenesis by EZH2. *Cancer cell* 2010; 18(2): 185-97.
- 11 Luo M, Li Z, Wang W, Zeng Y, Liu Z, Qiu J. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression. *Cancer Lett* 2013; 333(2): 213-21.
- 12 Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, *et al.* Long noncoding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010; 464(7291): 1071-6.
- 13 D'Costa ZJ, Jolly C, Androphy EJ, Mercer A, Matthews CM, Hibma MH. Transcriptional repression of E-cadherin by human papillomavirus type 16 E6. *PLoS One* 2012; 7(11): e48954.
- 14 Gutschner T, Hammerle M, Diederichs S. MALAT1-a paradigm for long noncoding RNA function in cancer. *J Mol Med (Berl)* 2013; 91(7): 791-801.
- 15 Guo F, Li Y, Liu Y, Wang J, Li Y, Li G. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion. *Acta Biochim Biophys Sin* 2010; 42(3): 224-9.
- 16 Jiang Y, Li Y, Fang S, Jiang B, Qin C, Xie P, *et al.* The role of MALAT1 correlates with HPV in cervical cancer. *Oncol Lett* 2014; 7(6): 2135-41.
- 17 Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, *et al.* HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013; 32(13): 1616-25.
- 18 Kogo R, Shimamura T, Mimori K, Kawahara K, Imoto S, Sudo T, *et al.* Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res* 2011; 71(20): 6320-6.
- 19 Kim HJ, Lee DW, Yim GW, Nam EJ, Kim S, Kim SW, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression. *Int J Oncol* 2015; 46(2): 521-30.
- 20 Huang L, Liao LM, Liu AW, Wu JB, Cheng XL, Lin JX, *et al.* Overexpression of long noncoding RNA HOTAIR predicts a poor prognosis in patients with cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290(4): 717-23.
- 21 Yang F, Bi J, Xue X, Zheng L, Zhi K, Hua J, *et al.* Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells. *FEBS J* 2012; 279(17): 3159-65.
- 22 Zhang L, Yang F, Yuan JH, Yuan SX, Zhou WP, Huo XS, *et al.* Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34(3): 577-86.
- 23 Feigenberg T, Gofrit ON, Pizov G, Hochberg A, Benshushan A. Expression of the *H19* oncofetal gene in premalignant lesions of cervical cancer: A potential targeting approach for development of nonsurgical treatment of high-risk lesions. *ISRN Obstet Gynecol* 2013; 31(2): 137509.
- 24 Douc-Rasy S, Barrois M, Fogel S, Ahomadegbe JC, Stéhelin D, Coll J, *et al.* High incidence of loss of heterozygosity and abnormal imprinting of H19 and IGF2 genes in invasive cervical carcinomas. Uncoupling of H19 and IGF2 expression and biallelic hypomethylation of H19. *Oncogene* 1996; 12(2): 423-30.
- 25 Kim SJ, Park SE, Lee C, Lee SY, Jo JH, Kim JM, *et al.* Alterations in promoter usage and expression levels of insulin-like growth factor-II and H19 genes in cervical carcinoma exhibiting biallelic expression of IGF-II. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1586(3): 307-15.
- 26 Yacqub-Usman K, Pickard MR, Williams GT. Reciprocal regulation of GAS5 lncRNA levels and mTOR inhibitor action in prostate cancer cells. *Prostate* 2015; 75(7): 693-705.
- 27 Tu ZQ, Li RJ, Mei JZ, Li XH. Down-regulation of long non-coding RNA GAS5 is associated with the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(7): 4303-9.
- 28 Lucafo M, De Iudicibus S, Di Silvestre A, Pelin M, Candussio L, Martelossi S, *et al.* Long noncoding RNA GAS5: A novel marker involved in glucocorticoid response. *Curr Mol Med* 2015; 15(1): 94-9.
- 29 Cao S, Liu W, Li F, Zhao W, Qin C. Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(10): 6776-83.
- 30 Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: A tumorsuppressor. *J Mol Endocrinol* 2012; 48(3): R45-53.
- 31 Ying L, Huang Y, Chen H, Wang Y, Xia L, Chen Y, *et al.* Downregulated MEG3 activates autophagy and increases cell proliferation in bladder cancer. *Mol Biosyst* 2013; 9(3): 407-11.
- 32 Sun M, Xia R, Jin F, Xu T, Liu Z, De W, *et al.* Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *Tumour Biol* 2014; 35(2): 1065-73.

- 33 Qin R, Chen Z, Ding Y, Hao J, Hu J, Guo F. Long non-coding RNA MEG3 inhibits the proliferation of cervical carcinoma cells through the induction of cell cycle arrest and apoptosis. *Neoplasma* 2013; 60(5): 486-92.
- 34 Benetatos L, Vartholomatos G, Hatzimichael E. MEG3 imprinted gene contribution in tumorigenesis. *Int J Cancer* 2011; 129(4): 773-9.
- 35 Yang F, Huo XS, Yuan SX, Zhang L, Zhou WP, Wang F, *et al.* Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis. *Mol Cell* 2013; 49(6): 1083-96.
- 36 Ma MZ, Kong X, Weng MZ, Zhang MD, Qin YY, Gong W, *et al.* Long non-coding RNA LET is a positive prognostic factor and exhibits tumor-suppressive activity in gallbladder cancer. *Mol Carcinog* 2014; doi: 10.1002/mc.22215.
- 37 Zhou B, Jing XY, Wu JQ, Xi HF, Lu GJ. Down-regulation of long non-coding RNA LET is associated with poor prognosis in gastric cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(12): 8893-8.
- 38 Jiang S, Wang HL, Yang J. Low expression of long non-coding RNA LET inhibits carcinogenesis of cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(1): 806-11.
- 39 Liao LM, Sun XY, Liu AW, Wu JB, Cheng XL, Lin JX, *et al.* Low expression of long noncoding XLOC\_010588 indicates a poor prognosis and promotes proliferation through upregulation of c-Myc in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 133(3): 616-23.
- 40 Yuan Y, Zhang J, Cai L, Ding C, Wang X, Chen H, *et al.* Leptin induces cell proliferation and reduces cell apoptosis by activating c-Myc in cervical cancer. *Oncol Rep* 2013; 29(6): 2291-6.
- 41 Rughooputh S, Manraj S, Eddoo R, Greenwell P. Expression of the c-Myc oncogene and the presence of HPV 18: Possible surrogate markers for cervical cancer. *Br J Biomed Sci* 2009; 66(2): 74-8.

中国细胞生物学学报