

长链非编码RNA在心脏疾病中的作用

张霖¹ 廉姜芳^{2*} 周建庆^{2*}⁽¹宁波大学医学院, 宁波 315211; ²宁波大学附属李惠利医院, 宁波 315211)

摘要 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在转录、转录后和表观遗传学水平调控基因表达, 参与多种生物学过程。最近研究表明, lncRNA在心脏疾病的发生和发展过程中扮演着关键角色。该文就lncRNA在心脏发育与心脏疾病中的作用作一综述, 并指出它具有重要的诊断和治疗潜能。

关键词 长链非编码RNA; 心脏发育; 心脏疾病

The Roles of Long Non-coding RNA in Heart Diseases

Zhang Lin¹, Lian Jiangfang^{2*}, Zhou Jianqing^{2*}⁽¹Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China; ²Lihuli Hospital Affiliated to Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Long non-coding RNA (lncRNA) regulate gene expression related to various biological processes, at transcriptional, post-transcriptional and epigenetic levels. Recent studies suggest that lncRNAs play a critical role in modulating the initiation and progression of heart diseases. This review summarized the function of lncRNA in heart development and heart diseases, and indicated its significant diagnostic and therapeutic potential in the future.

Keywords lncRNAs; heart development; heart diseases

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, 它可

以在转录、转录后和表观遗传学等多个水平调控基因的表达^[1]。长期以来, lncRNA被认为是基因转录过程中生产的“垃圾”而未受到研究者的重视。近年来研究发现, lncRNA参与调控细胞的增殖、分化、凋亡和代谢等多种重要的生物学过程, 并在心、脑、乳腺和骨骼肌等多种器官的生理和病理过程中扮演着重要角色^[2]。随着研究的深入, 越来越多的lncRNA在多种组织中被发现, 并且它们在人类的多种生理和病理过程中所充当的神秘角色被一步步揭开。其中, lncRNA在心脏疾病中的作用是本领域的研究热点之一^[3]。研究发现, 一些lncRNA的表达具有心肌特异性, 这些lncRNA参与调控心脏的发育、正常生理功能和多种疾病的病理过程^[4-5]。由此可见,

lncRNA对心脏的研究日趋深入和广泛, 因而有必要对lncRNA在心脏疾病中的作用作一综述。

1 lncRNA的结构及其生物学特性

lncRNA存在于细胞核和细胞质中, 其中定位于细胞核中的lncRNA所占比例较大, 受RNA聚合酶II催化转录合成^[6]。根据lncRNA与相邻编码区在基因组上的位置关系, 可将其分为基因间(intergenic)、内含子(intronic)、正义(sense)、反义(antisense)和双向(bidirectional)lncRNA这五类^[7](图1)。转录生成基因间lncRNA的DNA片段位于两个不同基因之间, 曾经被认为是没有任何功能的“垃圾基因”, 但最近研究表明, 基因间lncRNA可以通过邻近基因

收稿日期: 2016-03-08 接受日期: 2016-05-03

国家自然科学基金(批准号: 81370207)和宁波市自然科学基金(批准号: 2014A610271)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87018763, E-mail: lianjiangfang1234@163.com; Tel: 0574-87018768, E-mail: zhoujianqing1234@163.com

Received: March 8, 2016 Accept: May 3, 2016

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81370207) and Natural Science Foundation of Ningbo (Grant No.2014A610271)

*Corresponding authors. Tel: +86-574-87018763, E-mail: lianjiangfang1234@163.com; Tel: +86-574-87018768, E-mail: zhoujianqing1234@163.com

网络出版时间: 2016-07-25 15:31:20

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20160725.1531.008.html>

的启动子或增强子来调控基因的表达^[8]。转录生成内含子lncRNA的DNA片段位于内含子区域,可以通过多种转录调节机制调控基因的表达^[9]。转录生成正义lncRNA的DNA片段位于编码蛋白质的基因正义链,可以与一个或多个外显子相重叠,而反义lncRNA则位于编码蛋白质基因的反义链上^[10]。双向lncRNA可以向同一条链上蛋白质编码基因的转录方向相同或相反方向进行转录,它们可以利用自己的蛋白质编码序列来编码蛋白质^[11]。早期的研究表明,lncRNA不具有编码蛋白质的作用。但随后的研究发现,lncRNA具有编码蛋白质的潜能^[12]。这表明,lncRNA的分类和范围随着研究的不断推进将得到进一步拓展,随之而来,越来越多新的lncRNA将被发现。

越来越多的研究表明,lncRNA可以通过与蛋白质、DNA和RNA相互作用,进而调控基因的表达,这进一步丰富和完善了中心法则^[13]。lncRNA可以作为一种骨架分子与蛋白质相互作用,影响下游基因的表达,这包括抑制RNA聚合酶II、介导染色质重组或组蛋白修饰和结合转录因子等^[14]。lncRNA可以与DNA相互作用,影响下游基因的表达,如与编码基因上游启动子区互补结合干扰下游基因的表达^[14]。近年来研究发现,lncRNA还可以与其他RNA(如mRNA和miRNA)相互作用,进而负性调控这些RNA的功能^[15]。lncRNA正是通过与蛋白质、DNA和RNA相互作用,可以作为信号分子、诱饵分子、引导分子和骨架分子来调控细胞的生物学过程^[13]。因而,按lncRNA的功能分类,又可以分为信号分子、诱饵分子、引导分子和骨架分子这四类。随着lncRNA研究的不断深入,新的调控方式和生物

学功能将被发现。由此可见,lncRNA这种可以通过多种调控方式来实现多种功能的生物学特性,揭示了lncRNA在复杂的生物分子调控网络中的关键地位,尤其对多基因调控的生理和病理过程显得更为重要。因此,以lncRNA为靶向的生物治疗可能比以单基因为靶向的治疗更为有效。

2 lncRNA在心脏发育中的作用

lncRNA在心脏发育中扮演着重要角色^[16]。Klattenhoff等^[17]研究发现,一种与小鼠心脏发育相关的lncRNA AK143260在心脏中的表达量远远高于其他组织,这提示AK143260很有可能参与心脏的生理和病理过程。随后,研究者发现,敲除AK143260的胚胎干细胞较对照组相比,可以分化为成熟心肌细胞的数量明显减少,但不影响胚胎干细胞的自我更新和分化为其他组织细胞的能力。这表明,AK143260对小鼠胚胎细胞发育成为心肌细胞是必不可少的,同时,又是心脏发育的一种特异性调控因子。另外,Klattenhoff等^[17]研究发现,AK143260可以和PRC2相互作用,进而调控转录因子MesP1(mesoderm posterior 1)发挥作用。而MesP1是心肌细胞分化的关键调控基因^[18]。此外,Kurian等^[19]研究发现,lncRNA TERMINATOR可以调控多功能干细胞的特性和lncRNA ALIEN的功能,而ALIEN与心脏的发育是密切相关的,这表明,TERMINATOR可能参与心脏的发育过程。Grote等^[20]在转基因小鼠中发现,lncRNA FENDRR通过调控心脏发育的重要转录因子GATA-6(GATA binding protein 6)、NKX2.5(NK2 homeobox 5)、FOXF1(forkhead box f1)、TBX3(T-box 3)、IRX3(iroquois homeobox 3)和PITX2(paired-

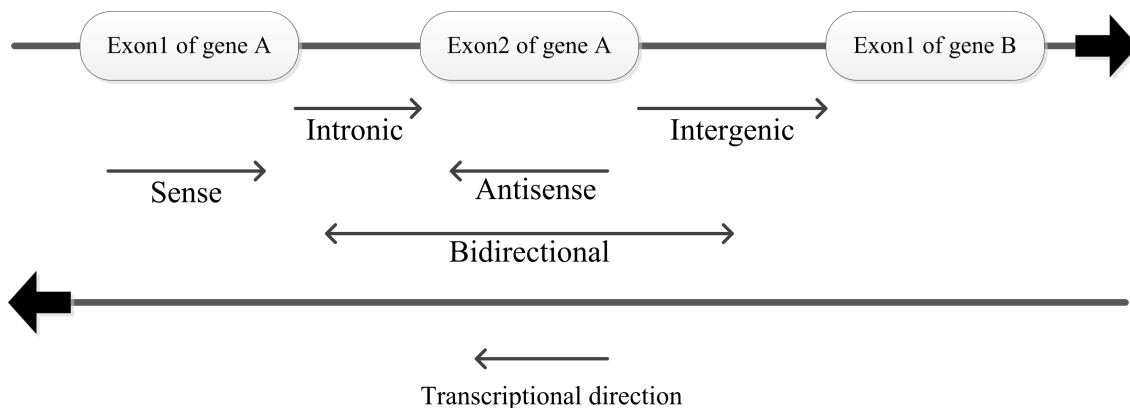


图1 根据基因组定位的lncRNA分类

Fig.1 The classification of lncRNA according to the genomic location

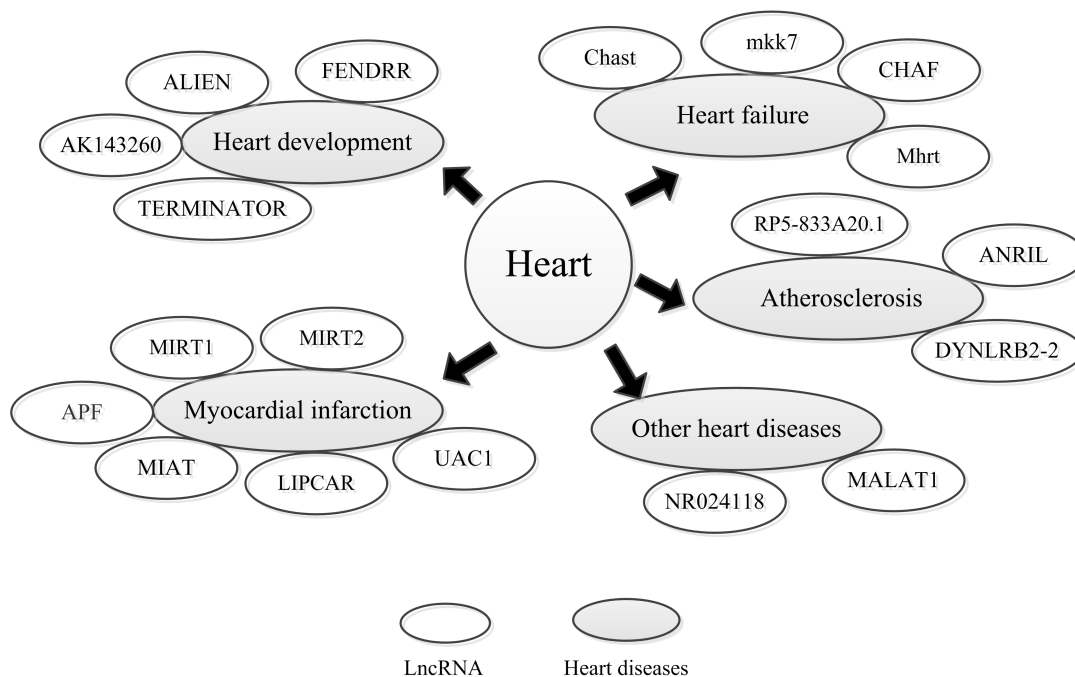


图2 LncRNA在心脏发育和疾病中的作用

Fig.2 Roles of lncRNA in heart development and diseases

like homeodomain transcription factor 2)参与胚胎干细胞发育成成熟心肌细胞的生物学过程。这些研究表明,多种lncRNA参与心脏发育的过程,在调控心脏发育的复杂分子网络中扮演着重要角色。这为临床多种疾病中替换或修复损伤心肌细胞提供了新思路,在临床诊断和治疗上具有潜在应用价值(图2)。

3 LncRNA在心脏疾病中的作用

3.1 LncRNA与心肌梗死

多种lncRNA在心肌梗死的病理过程中发挥着重要作用^[21](图2)。Wang等^[22]在心肌梗死小鼠模型上,用qRT-PCR检测心肌组织中的lncRNA水平发现,lncRNA APF(autophagy promoting factor)的表达水平较正常心肌组织明显升高,这种高水平的APF会加剧心肌梗死过程中心肌细胞的损伤。随后,研究发现,APF这种作用是通过和miR-188相互结合,进而调控在心肌梗死中具有重要作用的转录因子ATG7实现的,而ATG7是miR-188的靶基因^[22]。此外,Zangrando等^[23]用基因芯片检测心肌梗死组和假手术组小鼠,经对比发现20种lncRNA水平上调和10种lncRNA水平下调。随后,Zangrando等^[23]用qRT-PCR验证,发现这些lncRNA中的2种MIRT1(myocardial infarction-associated transcript 1)和MIRT2是明显上调的,这提示MIRT1和MIRT2可能参与心肌梗死

的病理过程。Ishii等^[24]对3 435例心梗患者和3 774例对照结果分析发现,lncRNA MIAT(myocardial infarction associated transcript)与心肌梗死密切相关。MIAT基因中的6个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与心肌梗死显著相关,其中第5外显子上的SNP(rs2301523)与心肌梗死的易感性相关,另一个SNP(A11741G)的突变会导致MIAT转录水平增加^[24]。这些结果表明,MIAT在心肌梗死的病理过程中很有可能发挥着重要作用。Kumarswamy等^[25]对心肌梗死患者血浆标本与对照组结果比较分析发现,在心肌梗死的早期lncRNA LIPCAR水平下降,而在心肌梗死的晚期上调。LIPCAR这种在心肌梗死不同时期的表达差异,可以作为监测心肌梗死患者的病情发展程度的一种新的有效的生物标志物^[25]。Liu等^[26]在小鼠心肌梗死区域检测31 423种lncRNA水平,发现有64种上调、87种下调。这其中的1种lncRNA UAC1通过促进p27的表达进而调控心肌细胞的凋亡^[26]。这些研究表明,在心肌梗死区域异常表达的lncRNA可以导致心肌细胞的凋亡和功能失调。由此可见,lncRNA在心肌梗死的病理过程中发挥了重要作用,这为保护心肌细胞和延缓心肌损伤提供了新的宝贵线索。

3.2 LncRNA与心力衰竭

一些lncRNA参与调控心力衰竭的病理过程(图

2)。Haddad等^[27]研究指出,一种长度约为4.5 Kb的反义lncRNA通过介导 α -MHC(α -myosin heavy chain)和 β -MHC之间的比例失衡,调控心肌肥大,进而影响心力衰竭。此外,lncRNA CHAF(cardiac hypertrophy related factor)可以直接结合miR-489,调控Myd88,参与心衰的病理过程^[28]。Han等^[29]在基因Myh7位置附近,发现一种与心力衰竭相关的lncRNA,故将其命名为肌球蛋白重链相关转录本(myosin heavy-chain-associated transcripts, Mhrt)。Mhrt是心脏特异性表达的,且在成人心脏组织中含量丰富,具有保守的生物学功能。当心脏遭受病理性压力时,激活的Brg1-Hdac-Parp染色质复合物会抑制Mhrt的转录,这种病理性压力诱导的Mhrt下调是心室重构的基本要素^[29]。因此,恢复心肌细胞内的Mhrt水平可以有效地延缓心室重构,从而避免发生心力衰竭。Mhrt这种延缓心室重构的作用是通过结合到Brg1的解螺旋酶活性区域,进而降低Brg1与其靶基因的结合而发挥作用的。Wu等^[30]指出,Mhrt可能作为有效治疗心力衰竭的新靶点。此外,Viereck等^[31]研究发现,lncRNA Chast(cardiac hypertrophy-associated transcript)参与调控心室重构,可以作为一种潜在的防治心力衰竭的靶点。Liu等^[26]用lncRNA芯片对敲除*pdh1*(pyruvate dehydrogenase lipoamide kinase isozyme 1)基因的心力衰竭小鼠和野生型小鼠比较结果分析,在小鼠出生后8 d和40 d分别有2 024种和4 095种lncRNA水平有差异,其中有19种lncRNA的水平差异由qRT-PCR检测得到证实。这些lncRNA水平差异,提示我们可能有多种lncRNA相互之间组成一个复杂的分子网络调控心力衰竭的病理过程。随后,Liu等^[26]用生物信息学分析表明,一种正义lncRNA mkk7可能通过MAPK信号途径参与调控心力衰竭的病理过程。

3.3 LncRNA与动脉粥样硬化

近年来研究表明,一些lncRNA参与调控粥样斑块的形成,进而导致动脉粥样硬化^[32](图2)。Hu等^[32]研究发现,lncRNA RP5-833A20.1通过诱导miR-382-5p的表达来调控转录因子NFIA(nuclear factor IA),进而参与动脉粥样硬化的病理过程。RP5-833A20.1/miR-382-5p/NFIA途径是调控胆固醇平衡和炎症反应的基本途径,而胆固醇平衡紊乱和炎症反应是发生动脉粥样硬化的主要机制之一^[33]。因而RP5-833A20.1/miR-382-5p/NFIA途径在调控动

脉粥样硬化发生过程中扮演着重要角色。慢病毒介导的NFIA过表达会增加高密度脂蛋白胆固醇运输,减少低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白胆固醇运输,同时会降低炎症因子(IL-1 β 、IL-6和TNF- α)水平^[32]。因此,NFIA可以抑制粥样斑块的形成,可以作为一种治疗动脉粥样硬化的潜在靶标。Hu等^[34]研究发现,Ox-LDL(oxidized LDL)可以诱导基因间lncRNA DYNLRB2-2的表达,进而引起膜转运蛋白ABCA1(ATP-binding cassette transporter 1)和G蛋白偶联受体119(G protein-coupled receptor 119, GPCR119)的表达上调。ABCA1的功能是把细胞内的胆固醇转运到相应的载脂蛋白,是一种重要的防治动脉粥样硬化的靶点^[35-36]。GPCR119在糖代谢和脂质代谢中扮演着重要角色,它可以通过降低细胞内胆固醇水平和炎症反应调控粥样斑块的形成^[34,37]。这表明,DYNLRB2-2通过对ABCA1和GPCR119这两个关键位点的调控,在动脉粥样硬化的病理过程中扮演着重要角色。Congrains等^[38]研究发现,lncRNA ANRIL通过调控细胞增殖、细胞凋亡、细胞外基质重建和炎症反应,在协调组织重构中扮演重要角色,进而参与动脉粥样硬化的病理过程。全基因组相关研究分析发现,一些位于*ANRIL*基因的SNP与动脉粥样硬化的易感性有着密切关系^[39],同时*ANRIL*基因所在的染色体9p21区域是冠心病遗传易感性最强的区域^[40]。Holdt等^[41]对外周血单核细胞、全血和粥样斑块组织等多种临床标本检测分析发现,ANRIL与动脉粥样硬化密切相关,其表达水平的高低与动脉粥样硬化疾病的严重程度有着紧密联系。因此,ANRIL可能成为一种诊断动脉粥样硬化以及判断其严重程度的新型生物标记物。

3.4 LncRNA与其他心脏疾病

LncRNA在其他心脏疾病中的作用亦有少量的文献报道(图2)。Zhang等^[42]对糖尿病大鼠研究发现,在心肌中lncRNA MALAT1水平是下调的,这种下调的MALAT1可以减少心肌细胞的凋亡,改善左心室功能。这表明,MALAT1参与了糖尿病心肌病的病理过程^[43]。Yang等^[44]用lncRNA芯片对肥厚性心肌病患者及其对照的结果分析发现,在肥厚性心肌病中有1 426种lncRNA表达是异常的,其中965种是上调的,461种是下调的,这表明有多种lncRNA可能参与调控肥厚性心肌病的致病机制。Tao等^[45]研究表明,lncRNA NR024118参与调控Ang II诱导的大鼠心

肌纤维化。随着研究的深入, lncRNA将会有更多的功能被揭晓。

4 小结与展望

目前, 多种靶点治疗策略被用于治疗心脏病, 但却不能有效改善患者的生存率, 因而急需一种新的治疗策略来破解这一难题。本文总结了多种lncRNA参与心脏发育和多种心脏疾病的病理生理过程(图2)。这些lncRNA的发现和深入研究, 为破解这一难题提供一种新思路和新希望^[46-47]。同时, lncRNA也可能作为一种新型的生物标记物用于心脏疾病的诊断和预后评估^[48], 这些有希望成为新型生物标记物的lncRNA包括本文提到的ANRIL、MIAT和LIPCAR等。

尽管lncRNA已经初步展现出其在心脏疾病中的诊断和治疗潜能, 但对lncRNA在心脏疾病中的研究仍然停留在基础阶段。如何将这一基础研究转化成临床成果, 仍然需要大量的临床试验, 为这些可能用于心脏疾病临床诊治的lncRNA提供可靠的临床证据。同时, 与心脏疾病相关的lncRNA还知之甚少, 仍然需要我们用生物信息学和高通量测序的方法, 鉴定出更多与心脏疾病相关的lncRNA及其调控分子。因此, 深入研究lncRNA在心脏发育、正常生理和病理过程中的作用并分析其具体的分子机制, 将为深入探索lncRNA调控心脏疾病的研究奠定基础, 为临床靶向治疗疾病提供新的靶点。

参考文献 (References)

- 1 Kapranov P, Cheng J, Dike S, Nix DA, Duttagupta R, Willingham AT, *et al.* RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science* 2007; 316(5830): 1484-8.
- 2 Maass PG, Luft FC, Bähring S. Long non-coding RNA in health and disease. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92(4): 337-46.
- 3 Ma Y, Ma W, Huang L, Feng D, Cai B. Long non-coding RNAs, a new important regulator of cardiovascular physiology and pathology. *Int J Cardiol* 2015; 188: 105-10.
- 4 Uchida S, Dimmeler S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases. *Circ Res* 2015; 116(4): 737-50.
- 5 Jiang X, Ning Q. The emerging roles of long noncoding RNAs in common cardiovascular diseases. *Hypertens Res* 2015; 38(6): 375-9.
- 6 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: Insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10(3): 155-9.
- 7 Moran VA, Perera RJ, Khalil AM. Emerging functional and mechanistic paradigms of mammalian long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res* 2012; 40(14): 6391-400.
- 8 Consortium EP, Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, Guigo R, Gingeras TR, *et al.* Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 2007; 447(7146): 799-816.
- 9 Cheng J, Kapranov P, Drenkow J, Dike S, Brubaker S, Patel S, *et al.* Transcriptional maps of 10 human chromosomes at 5-nucleotide resolution. *Science* 2005; 308(5725): 1149-54.
- 10 Guttman M, Garber M, Levin JZ, Donaghey J, Robinson J, Adiconis X, *et al.* Ab initio reconstruction of cell type-specific transcriptomes in mouse reveals the conserved multi-exonic structure of lincRNAs. *Nat Biotechnol* 2010; 28(5): 503-10.
- 11 Mercer TR, Dinger ME, Sunken SM, Mehler MF, Mattick JS. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(2): 716-21.
- 12 Campalans A, Kondorosi A, Crespi M. Enod40, a short open reading frame-containing mRNA, induces cytoplasmic localization of a nuclear RNA binding protein in *Medicago truncatula*. *Plant Cell* 2004; 16(4): 1047-59.
- 13 Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* 2012; 81: 145-66.
- 14 Kaikkonen MU, Lam MT, Glass CK. Non-coding RNAs as regulators of gene expression and epigenetics. *Cardiovasc Res* 2011; 90(3): 430-40.
- 15 Young RS, Ponting CP. Identification and function of long non-coding RNAs. *Essays Biochem* 2013; 54: 113-26.
- 16 Tao L, Bei Y, Zhou Y, Xiao J, Li X. Non-coding RNAs in cardiac regeneration. *Oncotarget* 2015; 6(40): 42613-22.
- 17 Klattenhoff CA, Scheuermann JC, Surface LE, Bradley RK, Fields PA, Steinhilber ML, *et al.* Braveheart, a long noncoding RNA required for cardiovascular lineage commitment. *Cell* 2013; 152(3): 570-83.
- 18 Bondue A, Lapouge G, Paulissen C, Semeraro C, Iacovino M, Kyba M, *et al.* Mesp1 acts as a master regulator of multipotent cardiovascular progenitor specification. *Cell Stem Cell* 2008; 3(1): 69-84.
- 19 Kurian L, Aguirre A, Sancho-Martinez I, Benner C, Hishida T, Nguyen TB, *et al.* Identification of novel long noncoding RNAs underlying vertebrate cardiovascular development. *Circulation* 2015; 131(14): 1278-90.
- 20 Grote P, Wittler L, Hendrix D, Koch F, Wahrlich S, Beisaw A, *et al.* The tissue-specific lncRNA Fendrr is an essential regulator of heart and body wall development in the mouse. *Dev Cell* 2013; 24(2): 206-14.
- 21 Wang P, Fu H, Cui J, Chen X. Differential lncRNA mRNA coexpression network analysis revealing the potential regulatory roles of lncRNAs in myocardial infarction. *Mol Med Rep* 2016; 13(2): 1195-203.
- 22 Wang K, Liu CY, Zhou LY, Wang JX, Wang M, Zhao B, *et al.* APF lncRNA regulates autophagy and myocardial infarction by targeting miR-188-3p. *Nat Commun* 2015; 6: 6779.
- 23 Zangrando J, Zhang L, Vausort M, Maskali F, Marie PY, Wagner DR, *et al.* Identification of candidate long non-coding RNAs in response to myocardial infarction. *BMC Genomics* 2014; 15: 460.
- 24 Ishii N, Ozaki K, Sato H, Mizuno H, Saito S, Takahashi A, *et al.* Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction. *J Hum Genet* 2006; 51(12): 1087-

- 99.
- 25 Kumarswamy R, Bauters C, Volkman I, Maury F, Fetsch J, Holzmann A, *et al.* Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure. *Circ Res* 2014; 114(10): 1569-75.
- 26 Liu H, Song G, Zhou L, Hu X, Liu M, Nie J, *et al.* Compared analysis of lncRNA expression profiling in *pd1* gene knockout mice at two time points. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32(5): 1497-508.
- 27 Haddad F, Qin AX, Bodell PW, Jiang W, Giger JM, Baldwin KM. Intergenic transcription and developmental regulation of cardiac myosin heavy chain genes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(1): H29-40.
- 28 Wang K, Liu F, Zhou LY, Long B, Yuan SM, Wang Y, *et al.* The long noncoding RNA *CHRF* regulates cardiac hypertrophy by targeting *miR-489*. *Circ Res* 2014; 114(9): 1377-88.
- 29 Han P, Li W, Lin CH, Yang J, Shang C, Nurnberg ST, *et al.* A long noncoding RNA protects the heart from pathological hypertrophy. *Nature* 2014; 514(7520): 102-6.
- 30 Wu C, Arora P. Long noncoding *Mhrt* RNA: Molecular crowbar unravel insights into heart failure treatment. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8(1): 213-5.
- 31 Viereck J, Kumarswamy R, Foinquinos A, Xiao K, Avramopoulos P, Kunz M, *et al.* Long noncoding RNA *Chast* promotes cardiac remodeling. *Sci Transl Med* 2016; 8(326): 326ra22.
- 32 Hu YW, Zhao JY, Li SF, Huang JL, Qiu YR, Ma X, *et al.* RP5-833A20.1/miR-382-5p/NFIA-dependent signal transduction pathway contributes to the regulation of cholesterol homeostasis and inflammatory reaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35(1): 87-101.
- 33 Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407(6801): 233-41.
- 34 Hu YW, Yang JY, Ma X, Chen ZP, Hu YR, Zhao JY, *et al.* A lincRNA-DYNLRB2-2/GPR119/GLP-1R/ABCA1-dependent signal transduction pathway is essential for the regulation of cholesterol homeostasis. *J Lipid Res* 2014; 55(4): 681-97.
- 35 Oram JF, Lawn RM. ABCA1. The gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol. *J Lipid Res* 2001; 42(8): 1173-9.
- 36 Ye D, Lammers B, Zhao Y, Meurs I, Van Berkel TJ, Van Eck M. ATP-binding cassette transporters A1 and G1, HDL metabolism, cholesterol efflux, and inflammation: Important targets for the treatment of atherosclerosis. *Curr Drug Targets* 2011; 12(5): 647-60.
- 37 Hansen HS, Rosenkilde MM, Holst JJ, Schwartz TW. GPR119 as a fat sensor. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33(7): 374-81.
- 38 Congrains A, Kamide K, Katsuya T, Yasuda O, Oguro R, Yamamoto K, *et al.* CVD-associated non-coding RNA, ANRIL, modulates expression of atherogenic pathways in VSMC. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 419(4): 612-6.
- 39 Broadbent HM, Peden JF, Lorkowski S, Goel A, Ongen H, Green F, *et al.* Susceptibility to coronary artery disease and diabetes is encoded by distinct, tightly linked SNPs in the ANRIL locus on chromosome 9p. *Hum Mol Genet* 2008; 17(6): 806-14.
- 40 Folkersen L, Kyriakou T, Goel A, Peden J, Malarstig A, Paulsson-Berne G, *et al.* Relationship between CAD risk genotype in the chromosome 9p21 locus and gene expression. Identification of eight new ANRIL splice variants. *PLoS One* 2009; 4(11): e7677.
- 41 Holdt LM, Beutner F, Scholz M, Gielen S, Gabel G, Bergert H, *et al.* ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(3): 620-7.
- 42 Zhang M, Gu H, Xu W, Zhou X. Down-regulation of lncRNA MALAT1 reduces cardiomyocyte apoptosis and improves left ventricular function in diabetic rats. *Int J Cardiol* 2016; 203: 214-6.
- 43 Zhang M, Gu H, Chen J, Zhou X. Involvement of long noncoding RNA MALAT1 in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016; 202: 753-5.
- 44 Yang W, Li Y, He F, Wu H. Microarray profiling of long non-coding RNA (lncRNA) associated with hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord* 2015; 15: 62.
- 45 Tao H, Yang JJ, Hu W, Shi KH, Deng ZY, Li J. Noncoding RNA as regulators of cardiac fibrosis: Current insight and the road ahead. *Pflugers Arch* 2016; 468(6): 1103-11.
- 46 Poller W, Tank J, Skurk C, Gast M. Cardiovascular RNA interference therapy: the broadening tool and target spectrum. *Circ Res* 2013; 113(5): 588-602.
- 47 Suckau L, Fechner H, Chemaly E, Krohn S, Hadri L, Kocksamper J, *et al.* Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy. *Circulation* 2009; 119(9): 1241-52.
- 48 Li D, Chen G, Yang J, Fan X, Gong Y, Xu G, *et al.* Transcriptome analysis reveals distinct patterns of long noncoding RNAs in heart and plasma of mice with heart failure. *PLoS One* 2013; 8(10): e77938.