

lncRNA与miRNA调节关系和ceRNA关系在疾病中的研究进展

沈钰杰 朱银银 沈凡含 阿不力米提·木合塔尔 廖奇*

(宁波大学医学院预防医学系, 宁波 315211)

摘要 调节性非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是近年来研究的热点之一, 主要包括微小RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)等。lncRNA是一类长度超过200个核苷酸的功能性非编码RNA, 而miRNA则是一类广泛分布的约含20个核苷酸的短链非编码RNA, 它们在细胞的生长、增殖、分化等方面都起着关键的调节作用。同时, 相关研究也表明, lncRNA和miRNA之间存在复杂的调节关系, 在很多疾病尤其是癌症的发生和发展中起着重要的作用。该文就lncRNA和miRNA之间存在的调节关系以及ceRNA调节网络的研究进展作一综述。

关键词 lncRNA; miRNA; 调节关系

Research Progress of lncRNA and miRNA Regulatory Relationship and ceRNA Relationship in Diseases

Shen Zhengjie, Zhu Yinyin, Shen Fanhan, Ablimt·Muhtar, Liao Qi*

(Department of Preventive Medicine, Medicine School of Ningbo University, Ningbo 315221, China)

Abstract Regulatory non-coding RNA (ncRNA) is one of the hot spots to research in recent years. It mainly includes microRNA (miRNA) and long non-coding RNA (lncRNA). LncRNA is a kind of functional non-coding RNA with more than 200 nucleotides in length, while miRNA is a kind of short chains of non-coding RNA about 20 nucleotides that widely distributed in genome. They both play key regulatory roles in cell growth, proliferation and differentiation. At the same time, relevant studies have shown that there are complex regulatory relationships between lncRNA and miRNA, which play important roles in the occurrence and development of many diseases, especially cancer. This review mainly focused on the research progress of the interaction between lncRNA and miRNA and ceRNA network.

Keywords lncRNA; miRNA; regulatory relationship

人类基因组中大概有3~5万个蛋白质编码基因, 仅占人类基因组约2%^[1], 而剩下约98%的基因组区域大部分转录为非编码RNA。非编码RNA按长度

分为小非编码RNA(其中包括但不限于mi-RNA)和长非编码RNA^[2]; 而按功能则主要分为调节性非编码RNA及非调节性非编码RNA, 其中miRNA和

收稿日期: 2018-04-16 接受日期: 2018-07-04

宁波市自然科学基金(批准号: 2017A610154)、宁波环境有害因素的预防与控制科技创新团队(批准号: 2016C51001)和宁波大学王宽诚教育基金资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87600757, E-mail: liaoqi@nbu.edu.cn

Received: April 16, 2018 Accepted: July 4, 2018

This work was supported by Ningbo Natural Science Fund (Grant No.2017A610154), Scientific and Technological Innovation Team for the Prevention and Control of Environmental Hazards in Ningbo (Grant No.2016C51001) and Ningbo University Wang Kuan Cheng Education Fund

*Corresponding author. Tel: +86-574-87600757, E-mail: liaoqi@nbu.edu.cn

网络出版时间: 2018-10-08 15:50:37

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20181008.1550.004.html>

lncRNA属于调节性非编码RNA,在基因表达调控、哺乳动物生殖、细胞生长发育以及多种癌症的发生发展上起到关键的作用。

miRNA是一类在进化上高度保守的单链非编码小分子RNA,长18~25 nt^[3-4]。miRNA首先在细胞核内由基因组转录出较长的初级转录产物,称为原miRNA(Pri-miRNA),Pri-miRNA在Drosha作用下加工形成60~70 nt的发卡状RNA,即前体miRNA(Pre-miRNA),并在Exportin-5复合物的帮助下由细胞核转运到细胞质,随后,在细胞质中,Pre-miRNA经过Dicer进一步剪切,生成成熟的22 nt的miRNA^[5-9]。根据miRNA在基因组中的定位将其分为两大类——基因间miRNA和内含子miRNA。人类双链体中的功能链即mRNA进入miRNA诱导的沉默复合体(miRNA-induced silencing complex, miRISC)中,通过碱基配对相互作用指导复合物识别靶mRNA的3'非翻译区(3' untranslated regions, 3'UTRs),从而对靶mRNA进行调控^[10]。研究表明,人类基因组中1/3的基因受miRNA调节^[11],miRNA在众多疾病和癌症中起着重要的调节作用,甚至可以作为疾病诊断和预后的标志物。

lncRNA是长度超过200个核苷酸但没有编码蛋白质能力的RNA^[12-13]。随着测序技术的发展,越来越多的lncRNA在各物种中被鉴定出来。比如,Xue等^[14]利用深度RNA-seq技术检测外周血CD14⁺单核细胞和脂肪组织的转录组,发现在单核细胞中有109个未注释的lncRNA,而在脂肪组织中有270个未注释的lncRNA,可见lncRNA在各物种和细胞系中极其常见。lncRNA按在基因组上相对于蛋白编码基因的位置分为启动子、内含子和基因间的lncRNA;按与所在基因组对应mRNA的转录方向是否一致分为正义lncRNA和反义lncRNA,即与重叠的蛋白质转录方向一致的为正义链,而相反的则为反义链,它们各自均有自己的功能和作用。比如反义lncRNA通常可以负向调节对应mRNA的表达^[15]。

通常情况下,lncRNA的表达水平较低,但却呈现出较高的表达特异性。大量研究表明,lncRNA与mRNA、蛋白质等分子相互作用并且相互调节,在剂量补偿效应、基因组印记、DNA甲基化、组蛋白修饰及染色质重构等众多表观遗传学过程中发挥着重要的调节作用^[16]。此外,许多研究还表明,lncRNA在肿瘤的发生发展中起着关键的作用,例如

它的表达参与肿瘤细胞的生长和转移^[17]。在近期的相关研究中发现,lncRNA可以通过稳定某些抑癌基因的mRNA以及蛋白来促进癌细胞的生长发育以及转移^[18-19]。

近年来,随着对miRNA和lncRNA研究的进一步深入,生物学家们发现,miRNA和lncRNA存在复杂的相互调控关系。本文就lncRNA与miRNA之间存在的调节方式以及ceRNA关系的研究进展作一综述。

1 lncRNA可以是miRNA的宿主基因

lncRNA与miRNA在基因表达上具有相似性,其中某些miRNA是由lncRNA的基因组区域转录而来^[20]。由于Drosha酶的原因,miRNA通常位于内含子或者是lncRNA的外显子中^[21],也正是它们之间的这种关系,某些lncRNA和miRNA之间存在着相互调节,或者协同作用于其他分子进行调节。

lncRNA H19是近年来研究的热门基因,它是由印记基因H19转录而来,且它的表达取决于亲本的来源^[22]。H19是一个发育调控基因,因此,它在除神经系统和胸腺以外的胎儿组织中高度表达,并在胎儿出生后的大部分器官中表达下调。在成年期,H19的表达仅在乳腺、心脏和骨骼肌被检测到,而在肾、肾上腺、肺中表达较小^[23]。研究表明,H19是miR-675的宿主基因,并且miR-675由H19基因的第一个外显子转录而来^[20]。在缺氧时期,miR-675的表达上调,同时也伴随着H19表达的上调^[24]。如在缺氧的人关节软骨细胞中,miR-675以SOX-9依赖的方式被诱导,并促进诱导COL2A1软骨基质基因的表达^[25]。

此外,H19/miR-675在结肠癌^[26]、胃癌^[27]、胶质瘤^[22]等癌症中都起到了促进作用。Liu等^[28]发现,与正常细胞相比,膀胱癌细胞中miR-675的表达明显升高。而进一步的研究表明,是因为H19上调了miR-675的表达,同时,miR-675可能通过抑制p53的表达来促进细胞周期的进程,从而抑制p53介导的细胞周期阻滞,并抑制细胞凋亡。此外,H19在某些癌症中也作为肿瘤抑制基因,这可能取决于癌症的类型和细胞的环境^[29-31]。如在前列腺癌中,H19/miR-675通过下调转化生长因子 β 诱导蛋白(transforming growth factor β induced protein, TGFBI),抑制前列腺癌的转移^[32]。

MiR-770由lncRNA MEG3的内含子序列转录而

来, MEG3和miR-770在胃癌患者中显著下调, 其表达与TNM分期和淋巴结转移密切相关。而miR-770和MEG3的过表达在体外能明显抑制胃癌细胞的增殖和侵袭^[33], 可见lncRNA通过生成miRNA, 在多种生物过程中进行广泛的调节。

由于miRNA和lncRNA之间存在的这种宿主关系, 我们可以通过阻断lncRNA抑制miRNA的表达, 这为疾病的治疗提供了新的靶点。

2 miRNA调节lncRNA的表达

由于lncRNA的转录过程与mRNA类似, 包括RNA剪接和RNA编辑等, 因此, miRNA也可以与lncRNA序列不完全匹配, 调节lncRNA的表达水平^[34], 影响疾病的发生和发展。

在关于骨肉瘤的研究中, Zeng等^[35]发现, lncRNA LINC01133在肉骨瘤肿瘤细胞中高表达, 而miR-422a可以逆转其表达, 从而达到抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的目的。在另一个关于甲状腺癌的研究中, Liu等^[36]发现, LINC00312可以抑制癌细胞的增殖、入侵和转移, 而miRNA-197-3p的表达则会抑制LINC00312的表达, 所以可通过抑制miRNA-197-3p的表达来实现对甲状腺癌细胞生长的控制。而在结肠癌中, Huang等^[37]通过实验发现, 过表达miR-143显著抑制lncRNA UCC的表达, 而沉默的UCC则不影响miR-143表达, 相反, 抑制miR-143, lncRNA UCC表达增强。这些结果表明, miR-143可以调节lncRNA UCC的表达, 反之则不能, 提示miRNA对lncRNA的调节有些是单向的。lncRNA HOTTIP是肝癌的一个重要致癌基因^[38]。在相关研究中, miR-192/-204被发现可以抑制lncRNA HOTTIP在肝癌细胞中的表达, 由此, miR-192/-204-HOTTIP调节关系被认为是可以作为肝癌预后和干预性治疗的有效靶点^[39]。

此外, miRNA也可以通过与其他分子的相互作用从而间接调节lncRNA的表达。如在肝癌细胞中, miR-372可通过与CREB(cyclic AMP-responsive element-binding protein)的结合来上调lncRNA HULC的表达^[40]。而在对疼痛综合征的研究中发现, miR-34a对YY1(Yin-Yang 1)的表达有负调节作用, 而YY1可以上调lncRNA XIST的表达^[41-42]。

综上所述, miRNA可以通过直接或间接的方式调节lncRNA的表达, 而作为在细胞内发挥着较为重

要作用的lncRNA, 在这些调节作用下将对细胞的增殖、凋亡、迁移等产生改变, 从而影响疾病和癌症的发生、发展, 这对于某些疾病提供了更多的诊断和治疗方式。

3 lncRNA调节miRNA的表达

越来越多的证据表明, lncRNA可以通过与miRNA相互作用, 调控miRNA的表达水平。

XIST是一个在许多癌症中发挥肿瘤抑制作用的lncRNA^[43-44]。在胶质瘤的相关研究中, Cheng等^[45]发现, XIST通过下调miR-429的表达, 在胶质瘤的致癌性和血管生成中发挥“触发”作用。在胃癌研究中, lncRNA MLK7-AS1被发现与*Dnmt1*相互作用, 并将其招募到miR-375启动子上, 超甲基化miR-375启动子, 抑制miR-375表达, 从而促进胃癌细胞的增殖和转录^[46]。

lncRNA对miRNA的调节在其他疾病中也发挥着重要的作用。如Li等^[47]在对房颤的相关研究中发现, lncRNA TCONS_00075467和miR-328在表达上呈负相关, 进一步研究发现, TCONS_00075467可以抑制miR-328在体内外的表达从而调控下游蛋白编码基因*CACNA1C*。在骨关节软骨细胞中, lncRNA PVT1对miR-488-3p有负调节作用, 由此, PVT1被认为可以作为一个新的药物作用靶点用于治疗关节炎^[48]。

miRNA可以是致癌基因也可以是抑癌基因, 这取决于不同的miRNA和不同的肿瘤类型。lncRNA通过对miRNA的调节, 可以影响miRNA的下游靶基因, 从而影响各种生物过程。可见, lncRNA与miRNA之间的调节关系给很多疾病的治疗提供了新的思路。

4 ceRNA关系

2011年, Salmena等^[49]提出了一种竞争性的内源性RNA(ceRNA)假说。它描述了一个复杂的转录后水平调控网络, 包括lncRNA、mRNA和其他类型的RNA, 它们可以作为天然的miRNA海绵, 通过共同竞争一个或多个miRNA结合位点来抑制其他RNA的功能。mRNA和ncRNA可作为ceRNA, 而ceRNA通过竞争性结合miRNA位点来进行相互调节^[49]。其中, 往往是lncRNA通过与miRNA的结合来隔离miRNA, 从而降低了miRNA对mRNA的调控, 促进

mRNA的表达。

ceRNA在人类疾病和癌症中起着重要的作用。如在食管鳞状细胞癌中, lncRNA HOTAIR可以竞争性结合miR-125和miR-143, 从而调节*HK2*的表达^[50]。lncRNA TP73-AS1作为一种竞争性的内源性RNA, 通过miR-124依赖的iASPP调节抑制脑胶质瘤的生长和转移^[51]。同时, 在其他一些研究中也已证实, ceRNA在众多癌症的基因表达调控中起着重要的作用, 如头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、乳头状甲状腺癌、垂体促性腺瘤、卵巢癌和慢性淋巴细胞性白血病等^[52-54]。

而在其他疾病, 如在对术后认知障碍的研究中, Wei等^[55]发现, lncRNA NONMMUT060658可以作为ceRNA, 竞争性结合miRNA-1249-5p, 增加Hif3a mRNA的表达, 而lncRNA NONMMUT055714与miR-7684-5p结合, 增加*Sor11* mRNA的表达。在特发性肺纤维化的相关研究中发现, lncRNA lnc-pcf可以通过靶向miR-344a-5p来调控*map3k11*, 促进了活化的上皮细胞的增殖, 从而导致肺纤维化^[56]。

通过生物学功能分析, ceRNA网络主要涉及细胞增殖、凋亡、细胞周期、侵袭和转移等的调控。功能通路分析表明, ceRNA网络可能调控多个信号通路, 如MAPK、RAS、HIF-1、RAP1和PI3K/Akt等信号通路^[57]。ceRNA作为编码或非编码RNA, 共同竞争miRNA的识别位点, 提高了miRNA调控网络的复杂度和精确度^[58]。

ceRNA介导的基因调控是一种新兴的研究领域, 它将大大加深我们对疾病尤其是癌症的理解^[59]。随着更多的ceRNA关系在疾病等生物系统中被发现, 我们将会更深刻地了解与其相关的各种机制。

5 miRNA和lncRNA参与的调节网络

miRNA和lncRNA参与了对细胞内蛋白质、DNA等物质的调控, 由此形成了一个完善复杂的调节网络。

鉴于lncRNA、miRNA和其他分子的重要调节作用, 生物信息学挖掘和分析lncRNA-miRNA调节网络的研究也越来越多。Gao等^[60]利用GEO数据库和生物信息学方法来建立编码和非编码基因调控网络, 鉴定了在肝硬化中差异表达的2 224个mRNA、70个lncRNA和46个miRNA。免疫介导的肝硬化是由5个miRNA(包括miR-203、miR-219-5p、miR-

34c-5p、miR-346和miR-590-5p)和7个lncRNA(包括ENST00000571336、ENST00000592146、ENST00000585445、ENST00000591365、ENST00000586822、ENST00000575137和ENST00000570663)组成的, 这个复杂的免疫反应调控子网络控制着整个肝硬化过程。在对肺腺癌淋巴结转移的研究中发现, lncRNA、miRNA和mRNA调节网络由11对lncRNA-miRNA相互作用、9对miRNA-mRNA相互作用以及65对lncRNA-mRNA相互作用组成。除了公认的MALAT1外, 网络中还显示了49个lncRNA。此外, 该研究发现5个基因(*CBL*、*MYB*、*SMAD4*、*EP300*和*BTRC*)与lncRNA、miRNA相互作用。结合miRNA-TF-mRNA网络结果, 突出显示了lncRNA、miRNA和mRNA的几个相互作用关系, 包括SNHG16-miR-146a-5p-SMAD4、rp6-24a23.7-miR-342-3p-EP300和rp6-24a23.7-miR-150-5p-EP300^[61]。

miRNA、lncRNA和mRNA的疾病特异性或阶段特异性的全面表达谱的复杂变化, 以及lncRNA相关的ceRNA串扰和相互作用的结果变化, 可能成为癌症分期进展的决定因素^[62]。再通过对阶段特异性变化的研究, 根据相关lncRNA的中心表达模式, 临床上对相关患者的研究可以得出它们潜在的作用机制, 由此可作为预测相关癌症临床结果的潜在预后生物标志物^[63]。

6 总结

近年来对于lncRNA-miRNA的研究越来越多, 研究成果也非常令人瞩目。越来越多的证据表明, miRNA和lncRNA在癌症或其他疾病中发挥着与mRNA不同的重要作用, 并且与mRNA相比, 有着其显著的优势。例如, mRNA水平只能间接表示编码基因功能产物的水平, 而miRNA和lncRNA的表达是肿瘤状态的直接标记^[64]。在生物中, lncRNA和miRNA往往是共同作用的, 它们之间存在着多种调节机制, lncRNA可以调节miRNA的表达, 反过来, miRNA也可以调节lncRNA的表达。同时, 某些lncRNA和miRNA之间还有着更为紧密的联系, 如lncRNA可以是miRNA的宿主基因, 它们之间可以协同调节, 同样也存在着相互调节。在ceRNA关系中, lncRNA与miRNA的相互调节机制在于两者结合后对于miRNA靶向的其他RNA表达的影响。

在对lncRNA-miRNA的调节网络研究中,通过高通量测序技术和计算方法从大量的基因中筛选出lncRNA和miRNA,再经miRanda、TargetsCan等算法以及数据库的协助下将其中的一些lncRNA和miRNA关联起来,由此构建ceRNA调控网络,较为全面地将生物中某一类细胞的病变发生机制展现出来,对相关疾病的研究有着很重要的意义。

lncRNA和miRNA在疾病的临床诊断或治疗中可作为分子标志物和潜在药物靶点。越来越多的证据表明,它们与疾病之间存在着非常紧密的关系,许多疾病往往伴随着一些lncRNA或者是miRNA的紊乱表达。研究发现,APPAT在血浆中是稳定的,其动态表达可以在动脉粥样硬化患者中得到验证,因此可能有助于动脉粥样硬化进展的无创诊断^[65]。同时,在通过对患者的部分基因进行检测后可对患者进行分类。如在大肠癌中,lncRNA PCAT-1高表达的大肠癌患者总体生存率明显低于PCAT-1低表达的患者,因此,PCAT-1可作为大肠癌患者预后不良的新型生物标志物^[66],从而给不同情况的患者提供不同的治疗方案。非编码RNA在癌症放疗过程中也发挥着重要作用,如miR-124/CDK4轴是调节人食管癌细胞辐射敏感性的重要机制,靶向CDK4可以提高放疗的临床疗效^[67],可见对非编码RNA的检测和调控为疾病的诊断和治疗提供了新的手段。

尽管目前关于lncRNA-miRNA调节关系的研究越来越多,但仍然有着许多亟待解决的问题。例如,对于探究lncRNA和miRNA在细胞内是否还存在其他相互调控的机制以及通过它们对疾病的治疗的安全性依然还存在着较多的不确定性。但是我们有理由相信,随着对lncRNA和miRNA的进一步研究,此类问题将会被不断解决。lncRNA和miRNA的调节关系将会被研究地更加透彻,而这些将会为lncRNA和miRNA在疾病的诊断和治疗等应用方面提供更为安全有效的依据。

参考文献 (References)

- Stein LD. Human genome: end of the beginning. *Nature* 2004; 431(7011): 915-6.
- Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, *et al.* Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409(6822): 860-921.
- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; 116(2): 281-97.
- Jing Q, Huang S, Guth S, Zarubin T, Motoyama A, Chen J, *et al.* Involvement of microRNA in AU-rich element-mediated mRNA instability. *Cell* 2005; 120(5): 623-34.
- Lee Y, Jeon K, Lee JT, Kim S, Kim VN. MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization. *EMBO J* 2002; 21(17): 4663-70.
- Zeng Y, Cullen BR. Sequence requirements for micro RNA processing and function in human cells. *RNA* 2003; 9(1): 112-23.
- Grishok A, Pasquinelli AE, Conte D, Li N, Parrish S, Ha I, *et al.* Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* developmental timing. *Cell* 2001; 106(1): 23-34.
- Hutvagner G, McLachlan J, Pasquinelli AE, Balint E, Tuschl T, Zamore PD. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA. *Science* 2001; 293(5531): 834-8.
- Ketting RF, Fischer SE, Bernstein E, Sijen T, Hannon GJ, Plasterk RH. Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in *C. elegans*. *Genes Dev* 2001; 15(20): 2654-9.
- Bushati N, Cohen SM. microRNA functions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 175-205.
- Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120(1): 15-20.
- Qiu GZ, Tian W, Fu HT, Li CP, Liu B. Long noncoding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 471(1): 135-41.
- Aguilo F, Di Cecilia S, Walsh MJ. Long non-coding RNA ANRIL and polycomb in human cancers and cardiovascular disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016; 394: 29-39.
- Xue C, Zhang X, Zhang H, Ferguson JF, Wang Y, Hinkle CC, *et al.* *De novo* RNA sequence assembly during *in vivo* inflammatory stress reveals hundreds of unannotated lincRNAs in human blood CD14⁺ monocytes and in adipose tissue. *Physiol Genomics* 2017; 49(6): 287-305.
- Lapidot M, Pilpel Y. Genome-wide natural antisense transcription: coupling its regulation to its different regulatory mechanisms. *EMBO Rep* 2006; 7(12): 1216-22.
- Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol* 2011; 21(6): 354-61.
- Huang MD, Chen WM, Qi FZ, Xia R, Sun M, Xu TP, *et al.* Long non-coding RNA ANRIL is upregulated in hepatocellular carcinoma and regulates cell proliferation by epigenetic silencing of KLF2. *J Hematol Oncol* 2015; 8(1): 57.
- Li J, Ji X, Wang H. Targeting long noncoding RNA HMMR-AS1 suppresses and radiosensitizes glioblastoma. *Neoplasia* 2018; 20(5): 456-66.
- Li S, Ma F, Jiang K, Shan H, Shi M, Chen B. LncRNA Malat1 promotes lung adenocarcinoma by directly interacting with SP1. *Cancer Sci* 2018; 109(5): 1346-56.
- Cai X, Cullen BR. The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor. *RNA* 2007; 13(3): 313-6.
- Cullen BR. Transcription and processing of human microRNA precursors. *Mol Cell* 2004; 16(6): 861-5.
- Shi Y, Wang Y, Luan W, Wang P, Tao T, Zhang J, *et al.* Long non-coding RNA H19 promotes glioma cell invasion by deriving miR-675. *PLoS One* 2014; 9(1): e86295.

- 23 Adriaenssens E, Dumont L, Lottin S, Bolle D, Lepretre A, Delobel A, *et al.* H19 overexpression in breast adenocarcinoma stromal cells is associated with tumor values and steroid receptor status but independent of p53 and Ki-67 expression. *Am J Pathol* 1998; 153(5): 1597-607.
- 24 Matouk IJ, Halle D, Gilon M, Hochberg A. The non-coding RNAs of the H19-IGF2 imprinted loci: a focus on biological roles and therapeutic potential in lung cancer. *J Transl Med* 2015; 13: 113.
- 25 Dudek KA, Lafont JE, Martinez-Sanchez A, Murphy CL. Type II collagen expression is regulated by tissue-specific miR-675 in human articular chondrocytes. *J Biol Chem* 2010; 285(32): 24381-7.
- 26 Tsang WP, Ng EK, Ng SS, Jin H, Yu J, Sung JJ, *et al.* Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2010; 31(3): 350-8.
- 27 Zhuang M, Gao W, Xu J, Wang P, Shu Y. The long non-coding RNA H19-derived miR-675 modulates human gastric cancer cell proliferation by targeting tumor suppressor RUNX1. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 448(3): 315-22.
- 28 Liu C, Chen Z, Fang J, Xu A, Zhang W, Wang Z. H19-derived miR-675 contributes to bladder cancer cell proliferation by regulating p53 activation. *Tumour Biol* 2016; 37(1): 263-70.
- 29 Dao D, Walsh CP, Yuan L, Gorelov D, Feng L, Hensle T, *et al.* Multipoint analysis of human chromosome 11p15/mouse distal chromosome 7: inclusion of H19/IGF2 in the minimal WT2 region, gene specificity of H19 silencing in Wilms' tumorigenesis and methylation hyper-dependence of H19 imprinting. *Hum Mol Genet* 1999; 8(7): 1337-52.
- 30 Juan V, Crain C, Wilson C. Evidence for evolutionarily conserved secondary structure in the H19 tumor suppressor RNA. *Nucleic Acids Res* 2000; 28(5): 1221-7.
- 31 Yoshimizu T, Miroglio A, Ripoché MA, Gabory A, Vernucci M, Riccio A, *et al.* The H19 locus acts *in vivo* as a tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(34): 12417-22.
- 32 Zhu M, Chen Q, Liu X, Sun Q, Zhao X, Deng R, *et al.* lncRNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting TGFBI. *FEBS J* 2014; 281(16): 3766-75.
- 33 Guo W, Dong Z, Liu S, Qiao Y, Kuang G, Guo Y, *et al.* Promoter hypermethylation-mediated downregulation of miR-770 and its host gene MEG3, a long non-coding RNA, in the development of gastric cardia adenocarcinoma. *Mol Carcinog* 2017; 56(8): 1924-34.
- 34 Chi SW, Zang JB, Mele A, Darnell RB. Argonaute HITS-CLIP decodes microRNA-mRNA interaction maps. *Nature* 2009; 460(7254): 479-86.
- 35 Zeng HF, Qiu HY, Feng FB. Long noncoding RNA LINC01133 sponges miR-422a to aggravate the tumorigenesis of human osteosarcoma. *Oncol Res* 2017; doi: 10.3727/096504017X14907375885605.
- 36 Liu K, Huang W, Yan DQ, Luo Q, Min X. Overexpression of long intergenic noncoding RNA LINC00312 inhibits the invasion and migration of thyroid cancer cells by down-regulating microRNA-197-3p. *Biosci Rep* 2017; 37(4): pii: BSR20170109.
- 37 Huang FT, Chen WY, Gu ZQ, Zhuang YY, Li CQ, Wang LY, *et al.* The novel long intergenic noncoding RNA UCC promotes colorectal cancer progression by sponging miR-143. *Cell Death Dis* 2017; 8(5): e2778.
- 38 Quagliata L, Matter MS, Piscuoglio S, Arabi L, Ruiz C, Procino A, *et al.* Long noncoding RNA HOTTIP/HOXA13 expression is associated with disease progression and predicts outcome in hepatocellular carcinoma patients. *Hepatology* 2014; 59(3): 911-23.
- 39 Ge Y, Yan X, Jin Y, Yang X, Yu X, Zhou L, *et al.* MiRNA-192 [corrected] and miRNA-204 directly suppress lncRNA HOTTIP and interrupt GLS1-mediated glutaminolysis in hepatocellular carcinoma. *PLoS Genet* 2015; 11(12): e1005726.
- 40 Wang J, Liu X, Wu H, Ni P, Gu Z, Qiao Y, *et al.* CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer. *Nucleic Acids Res* 2010; 38(16): 5366-83.
- 41 Hsu SD, Lin FM, Wu WY, Liang C, Huang WC, Chan WL, *et al.* miRTarBase: a database curates experimentally validated microRNA-target interactions. *Nucleic Acids Res* 2011; 39: D163-9.
- 42 Makhoulf M, Ouimette JF, Oldfield A, Navarro P, Neuillet D, Rougeulle C. A prominent and conserved role for YY1 in Xist transcriptional activation. *Nat Commun* 2014; 5: 4878.
- 43 Yildirim E, Kirby JE, Brown DE, Mercier FE, Sadreyev RI, Scadden DT, *et al.* Xist RNA is a potent suppressor of hematologic cancer in mice. *Cell* 2013; 152(4): 727-42.
- 44 Chen DL, Ju HQ, Lu YX, Chen LZ, Zeng ZL, Zhang DS, *et al.* Long non-coding RNA XIST regulates gastric cancer progression by acting as a molecular sponge of miR-101 to modulate EZH2 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2016; 35(1): 142.
- 45 Cheng Z, Li Z, Ma K, Li X, Tian N, Duan J, *et al.* Long non-coding RNA XIST promotes glioma tumorigenicity and angiogenesis by acting as a molecular sponge of miR-429. *J Cancer* 2017; 8(19): 4106-16.
- 46 Quan Y, Zhang Y, Lin W, Shen Z, Wu S, Zhu C, *et al.* Knock-down of long non-coding RNA MAP3K20 antisense RNA 1 inhibits gastric cancer growth through epigenetically regulating miR-375. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 497(2): 527-34.
- 47 Li Z, Wang X, Wang W, Du J, Wei J, Zhang Y, *et al.* Altered long non-coding RNA expression profile in rabbit atria with atrial fibrillation: TCONS_00075467 modulates atrial electrical remodeling by sponging miR-328 to regulate CACNA1C. *J Mol Cell Cardiol* 2017; 108: 73-85.
- 48 Li Y, Li S, Luo Y, Liu Y, Yu N. lncRNA PVT1 regulates chondrocyte apoptosis in osteoarthritis by acting as a sponge for miR-488-3p. *DNA Cell Biol* 2017; 36(7): 571-80.
- 49 Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell* 2011; 146: 353-8.
- 50 Ma J, Fan Y, Feng T, Chen F, Xu Z, Li S, *et al.* HOTAIR regulates HK2 expression by binding endogenous miR-125 and miR-143 in oesophageal squamous cell carcinoma progression. *Oncotarget* 2017; 8(49): 86410-22.
- 51 Xiao S, Wang R, Wu X, Liu W, Ma S. The long noncoding RNA TP73-AS1 interacted with miR-124 to modulate glioma growth by targeting inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53. *DNA Cell Biol* 2018; 37(2): 117-25.
- 52 Qu S, Yang X, Li X, Wang J, Gao Y, Shang R, *et al.* Circular RNA: a new star of noncoding RNAs. *Cancer Lett* 2015; 365(2): 141-8.
- 53 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57-70.

- 54 Bianco R, Melisi D, Ciardiello F, Tortora G. Key cancer cell signal transduction pathways as therapeutic targets. *Eur J Cancer* 2006; 42(3): 290-4.
- 55 Wei C, Luo T, Zou S, Zhou X, Shen W, Ji X, *et al.* Differentially expressed lncRNAs and miRNAs with associated ceRNA networks in aged mice with postoperative cognitive dysfunction. *Oncotarget* 2017; 8(34): 55901-14.
- 56 Liu H, Wang B, Zhang J, Zhang S, Wang Y, Zhang J, *et al.* A novel lnc-PCF promotes the proliferation of TGF-beta1-activated epithelial cells by targeting miR-344a-5p to regulate map3k11 in pulmonary fibrosis. *Cell Death Dis* 2017; 8(10): e3137.
- 57 Sun J, Yan J, Yuan X, Yang R, Dan T, Wang X, *et al.* A computationally constructed ceRNA interaction network based on a comparison of the SHEE and SHEEC cell lines. *Cell Mol Biol Lett* 2016; 21: 21.
- 58 Sarver AL, Subramanian S. Competing endogenous RNA database. *Bioinformatics* 2012; 8(15): 731-3.
- 59 Kartha RV, Subramanian S. Competing endogenous RNAs (ceRNAs): new entrants to the intricacies of gene regulation. *Front Genet* 2014; 5: 8.
- 60 Gao B, Zhang X, Huang Y, Yang Z, Zhang Y, Zhang W, *et al.* Coding and non-coding gene regulatory networks underlie the immune response in liver cirrhosis. *PLoS One* 2017; 12(3): e0174142.
- 61 Yan L, Jiao D, Hu H, Wang J, Tang X, Chen J, *et al.* Identification of lymph node metastasis-related microRNAs in lung adenocarcinoma and analysis of the underlying mechanisms using a bioinformatics approach. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242(7): 709-17.
- 62 Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature* 2014; 505(7483): 344-52.
- 63 Zhou M, Wang X, Shi H, Cheng L, Wang Z, Zhao H, *et al.* Characterization of long non-coding RNA-associated ceRNA network to reveal potential prognostic lncRNA biomarkers in human ovarian cancer. *Oncotarget* 2016; 7(11): 12598-611.
- 64 Hauptman N, Glavac D. Long non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14(3): 4655-69.
- 65 Meng F, Yan J, Ma Q, Jiao Y, Han L, Xu J, *et al.* Expression status and clinical significance of lncRNA APPAT in the progression of atherosclerosis. *Peer J* 2018; 6: e4246.
- 66 Ge X, Chen Y, Liao X, Liu D, Li F, Ruan H, *et al.* Overexpression of long noncoding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2013; 30(2): 588.
- 67 Zhang YH, Wang QQ, Li H, Ye T, Gao F, Liu YC. miR-124 radiosensitizes human esophageal cancer cell TE-1 by targeting CDK4. *Genet Mol Res* 2016; doi: 10.4238/gmr.15027893.