

· 综述 ·

长链非编码 RNA 在乳腺癌中的研究进展

吴莹莹¹ 黄劲龙²

【摘要】 长链非编码 RNA(lncRNA)与肿瘤的关联逐渐成为研究的热点,其在致癌与肿瘤抑制中的作用需要进一步阐明。乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,严重危害女性的身心健康。多种 lncRNA 在乳腺癌中异常表达,同时也与乳腺癌干细胞的形成有关。笔者对乳腺癌中异常表达的 lncRNA 及其与肿瘤发生、发展的关系进行综述,以期对乳腺癌的诊疗提供新的思路。

【关键词】 RNA; 乳腺肿瘤; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,发病率呈逐年上升趋势。据统计,在中国,乳腺癌是年龄小于 45 岁女性的第一癌症死亡原因,女性新发肿瘤中乳腺癌所占比例高达 15%^[1]。乳腺癌治疗后复发转移是患者死亡的主要原因,且远处转移者病死率显著高于局部复发者^[2]。因此,及时寻找有效的诊断和预后指标已经迫在眉睫。目前,对肿瘤发生、发展机制的研究已经从基因编码 RNA 逐渐向非编码 RNA 转移,研究证实多种非编码 RNA 与肿瘤关系密切,其中涉及较多的是微小 RNA (microRNA, miRNA)^[3]。随着研究的深入,以往被认为无功能的基因“转录噪声”——长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA)逐渐取代 miRNA 成为肿瘤研究的热点。人类的转录组(transcriptome)有大量的 lncRNA,多种 lncRNA 被证实与肿瘤相关,然而机制较为明确的仍然是极少部分^[4]。部分 lncRNA 在乳腺癌中异常表达,并参与调控乳腺癌细胞的生命活动^[5]。阐明 lncRNA 与乳腺癌的关系十分必要,有望为乳腺癌的诊断及预后判断提供新的生物标志物,并为肿瘤治疗提供新的靶点。因此,笔者对乳腺癌中异常表达的 lncRNA 及其与肿瘤发生、发展的关系进行综述,以期对乳腺癌的诊疗提供新的思路。

一、lncRNA 概述

lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸且不编码蛋白质的 RNA 分子,由 Okazaki 等^[6]发现。根据 lncRNA 在基因组中相对于蛋白质编码基因的位置,将其分为 5 类:正义型(sense lncRNA)、反义型(antisense lncRNA)、双向型(bidirectional lncRNA)、基因内型(intronic lncRNA)和基因间型(intergenic lncRNA)^[7]。lncRNA 可通过转录及转录后调控机制参与细胞的生理过程,主要功能包括:(1)转录干扰;(2)染色质重塑及组蛋白修饰;(3)选择性剪接序列;(4)改变蛋白质功能及调节活性;(5)调节蛋白亚细胞定位;(6)是某些小 RNA 如小干扰 RNA(small interfering RNA,

siRNA)、miRNA 的前体;(7)发挥内源性“miRNA 海绵”的作用,结合 miRNA,从而影响 miRNA 对靶基因的调控,影响竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)网络^[8]。

二、lncRNA 对乳腺癌发生、发展的作用及机制

lncRNA 与细胞的生物学功能息息相关。研究表明, lncRNA 参与疾病,尤其是肿瘤的发生、发展^[4]。多种 lncRNA 在乳腺癌组织及细胞系中异常表达,参与调控乳腺癌细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡及肿瘤耐药等,探索 lncRNA 的表达情况及其作用机制可能为乳腺癌的诊断和治疗提供新的切入点。笔者对目前研究较为深入的几种 lncRNA 进行介绍。

生长停滞特异性转录本 5(growth arrest-specific transcript 5, GAS5):其长约 600 ~ 1 800 nt,参与调控哺乳动物细胞的生长停滞、凋亡及分化,具有抑癌基因的特点。与邻近的正常组织相比,乳腺癌组织中 GAS5 表达量下调,其可以诱导乳腺癌细胞出现生长停滞和凋亡现象,GAS5 下调的现象在 I、II 期乳腺癌中明显,提示 GAS5 下调可能参与肿瘤早期的形成^[9]。Han 等^[10]的研究发现,血浆中 GAS5 低表达现象常见于 Ki67 增殖指数高的术前患者($P=0.012$)及术后发生淋巴结转移的患者($P=0.029$),提示 GAS5 可能成为评估乳腺癌手术疗效及判断预后的指标。因此,笔者推测 GAS5 表达可能成为预测乳腺癌分期的标志,但仍有待今后更多的研究予以证实。

HOX 转录反义 RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR):其长约 2.2 kb,是具有反式转录调控作用的 lncRNA。Gupta 等^[5]发现,HOTAIR 在原发性乳腺癌及转移性乳腺癌组织中的表达水平均高于正常乳腺,HOTAIR 异常表达可诱导多梳抑制复合体 2(polycomb repressive complex 2, PRC2)对基因组重新定位,引起 H3 组蛋白的第 27 位赖氨酸甲基化状态发生改变,进而影响下游靶基因的表达,如连接黏附分子 2、细胞黏附分子原钙黏蛋白、肝配蛋白 A 受体 1 等出现异常表达,最终促进肿瘤侵袭和转移。上述研究证实了 HOTAIR 的表达水平与乳腺癌的转移及预后有关。Yan 等^[11]的研究还发现,HOTAIR 的单核苷酸多态性与乳腺癌的发病率有关,从另一个角度阐明了检测 HOTAIR 的潜在

临床价值。

H19:其是第一个被发现的 lncRNA,在人体大多数组织中不表达,而在组织再生及肿瘤形成过程中被重新激活^[12]。研究已经证实,多种肿瘤中可检测到 H19 异常表达,且可能具有抑癌与促癌的双重作用^[13]。H19 在多数乳腺癌组织较正常组织高表达,且与 ER、PR 存在关联,并参与乳腺肿瘤的形成过程,受到缺氧诱导因子 1 α 、抑癌基因 p53、转录因子 E2F1 等因素调节,影响乳腺癌细胞的增殖、侵袭等过程^[14]。同时,H19 是 miRNA-675 的前体,而后者调控着细胞周期蛋白依赖性激酶 6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6)的表达。对胶质瘤的研究提示:H19 间接对 CDK6 进行调控,从而抑制肿瘤生长^[15]。虽然目前乳腺癌的研究尚未发现 miRNA-675 具有类似的作用,但随着研究的深入,H19 在乳腺癌中的作用机制应该会逐渐明确。

长链张力性诱导非编码转录本 5(long stress-induced non-coding transcript 5, LSINCT5):其系由 RNA 聚合酶 III 从反义链转录而来,为长约 2 600 nt 的 lncRNA。研究发现,与正常细胞株及乳腺组织相比,乳腺癌细胞株及癌组织中 LSINCT5 的表达量分别提高约 10 倍和 7 倍,下调 LSINCT5 能够降低乳腺癌细胞株的增殖能力^[16]。Hassan 等^[17]的研究表明,C-X-C 趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4)与乳腺癌的侵袭和转移密切相关,下调 LSINCT5 后该基因的表达受到明显影响。

转移相关肺腺癌转录本 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1):其最早发现于非小细胞肺癌,并作为判断肺癌预后的生物标志物^[18]。Feng 等^[19]的研究提示,MALAT1 在多种乳腺组织及细胞系中均异常高表达,而且 MALAT1 可以下调 miRNA-124 的表达量,并逆转后者对乳腺癌增殖的抑制作用。Zhao 等^[20]发现:高浓度的 17 β -雌二醇明显降低下游靶点 MALAT1 的表达水平,从而抑制 MALAT1 促进乳腺癌细胞增殖及侵袭的作用;该作用不依赖于肿瘤细胞是否表达 ER α 。Chou 等^[21]证实,MALAT1 可作为 miRNA-1 的 ceRNA 与细胞分裂周期基因 42(cell division cycle 42, CDC42) 3'端非转录区结合,抑制 CDC42 的表达,从而导致乳腺癌细胞转移和侵袭。目前,MALAT1 能否成为判断乳腺癌预后的标志物仍需要临床研究进一步证实。

重编程相关长链非编码 RNA(reprogramming-related long noncoding RNA, ROR):其最早发现于诱导的多能干细胞,参与多能干细胞及胚胎干细胞的形成过程^[22]。Hou 等^[23]证实,与正常乳腺组织和乳腺上皮细胞相比,乳腺癌组织及细胞中 ROR 均呈现高表达,ROR 促进乳腺癌细胞迁移和侵袭,同时增强乳腺癌细胞的干性。ROR 主要是通过结合 miRNA-核糖核蛋白复合物发挥 ceRNA 的功能,抑制 miRNA-205 降解靶基因 ZEB2,从而诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的发生。

类固醇激素受体 RNA 激活物(steroid receptor RNA activator, SRA):其是多种类固醇激素受体的共刺激分子,包括 ER、PR 和雄激素受体等。乳腺癌中 SRA 高表达与 ER、

PR 高水平密切相关,参与乳腺癌细胞增殖、侵袭及转移的过程,下调其表达量可降低细胞增殖能力^[24]。Yan 等^[25]对 SRA 基因测序的结果表明,SRA 的基因多态性在一定程度上影响着乳腺癌的患病率。因此,对 SRA 基因单核苷酸多态性进行检测,可能会为乳腺癌的早期预防提供帮助。

尿路上皮癌相关抗原 1(urothelial carcinoma associated 1, UCA1):UCA1 长约 1 400 nt,最早发现其在膀胱癌中表达上调^[26],此后在多种肿瘤中均检测到其异常表达。在乳腺组织中,UCA1 通过与核不均一核糖核蛋白 1 竞争性结合 p27 mRNA 的 5'端非转录区,进而抑制 p27 蛋白表达,从而促进乳腺癌细胞增殖。通过 RNA 干扰技术,下调 UCA1 将导致肿瘤细胞周期停滞,并使小鼠模型中癌组织的 Ki67 表达下调^[27]。巨噬细胞浸润可促进乳腺癌细胞的增殖、扩散。Chen 等^[28]的研究进一步证实,该作用是通过激活 UCA1 过表达来实现的。

失活 X 染色体特异转录本(X-inactive specific transcript, XIST):其是研究较为深入的 lncRNA,由哺乳动物 X 染色体上的失活中心(X inactivation center, Xic)转录而来,在 X 染色体失活过程中起主要作用。正常细胞中两个活化的 X 染色体一般不会同时存在,但是双 X 染色体同时活化则可能导致致癌基因的激活,诱发肿瘤。在女性肿瘤,如乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌中均可检测到 XIST 表达缺失^[29]。XIST 参与 BRCA1 介导的表观遗传修饰,与 X 染色体失活有关;XIST 的异常表达导致肿瘤细胞中出现额外活化的 X 染色体^[30]。Richardson 等^[31]的研究发现,高侵袭性乳腺癌中 BRCA1 基因及 XIST 均表达缺失,而 Vincent-Salomon 等^[32]在多例存在 BRCA1 突变(或缺失)的乳腺癌组织中发现 XIST 均有表达。两篇论文的结论不一致。XIST 是否通过作用于 BRCA1 而调控肿瘤发生、发展,抑或 BRCA1 的表达缺失导致 XIST 的表达下调或缺失,并导致肿瘤发生,两者的前后、因果关系仍需要进一步阐明。

ZNFX1 反义 RNA 1(ZNFX1 antisense RNA 1, ZFAS1):其系 ZNFX1 基因启动子区转录的反义链 lncRNA。Askarian-Amiri 等^[33]发现:下调 ZFAS1 可促进乳腺上皮细胞的增殖和分化;与正常乳腺组织相比,ZFAS1 在乳腺癌中发生下调,预示着 ZFAS1 可能扮演着抑癌基因的角色。

已鉴定的 lncRNA 及其主要作用见表 1^[5,9,16,23-24,27,30-31,33-46]。

三、lncRNA 与乳腺癌干细胞的关系

2003 年,Al-Hajj 等^[47]分离出 CD44⁺CD24^{-/low} 乳腺癌干细胞,首次证明实体肿瘤中存在肿瘤干细胞,乳腺癌中肿瘤干细胞虽然只占 2%~5%,但是却具有很强的成瘤能力。在乳腺癌干细胞形成实体肿瘤的过程中,多种分子及机制参与其中的调控。研究表明,与乳腺癌形成有关的信号通路,如 Notch、Wnt 和 Hedgehog 等通路也参与调节乳腺癌干细胞自我更新的过程^[48]。同时,某些非编码 RNA,如 Let-7、miRNA-22、miRNA-200、HOTAIR、H19、ROR 等均参与调控乳腺癌干细胞的自我更新和分化^[49]。笔者就 lncRNA 与乳腺癌干细胞的关系进行适当的阐述。

早期研究提示,EMT 与肿瘤干细胞有关,并证实了 EMT

表 1 乳腺癌组织中异常表达的 lncRNA

lncRNA	染色体位置	表达水平	主要作用
ARA ^[34]	Xq23	上调	沉默 ARA 可增加肿瘤对多柔比星的敏感性,抑制细胞增殖及转移,并促进细胞凋亡
BC200/BCYRN1 ^[35-36]	2p21	上调	BC200 表达与肿瘤的高核分级相关,预示肿瘤的增殖行为,可作为肿瘤进展的预后标志物
CCAT2 ^[37-38]	8q24. 21	上调	CCAT2 表达可增强肿瘤细胞增殖、迁移能力,同时降低对化疗的敏感性
GASS ^[9, 39]	1q25. 1	下调	GASS 表达可诱导肿瘤细胞生长停滞,促进细胞凋亡,增加化疗敏感性
HOTAIR ^[5]	12q13. 13	上调	HOTAIR 是肿瘤转移与预后不良的重要标志物,下调 HOTAIR 可抑制肿瘤侵袭
H19 ^[40]	11p15. 5	上调	H19 高表达可促进肿瘤细胞增殖与转移
JADE ^[41]	4q28. 2	上调	JADE 参与影响 DNA 损伤反应,下调 JADE 可抑制乳腺肿瘤的生长
Loc554202 (MIR31HG) ^[42]	9p21. 3	上调	与病理分期及肿瘤大小有关,下调 Loc554202 可抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,诱导细胞凋亡
LSINCT5 ^[16]	5p15. 33	上调	下调 LSINCT5 可抑制肿瘤细胞增殖
ROR ^[23]	18q21. 31	上调	ROR 高表达可促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移,抑制 p53 基因介导的细胞周期停滞及凋亡
MALAT1 ^[19, 43]	11q13. 1	上调	MALAT1 高表达促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移
PANDA ^[44-45]	6p21. 2	上调	过表达 PANDA 可阻断蒽环类药物的抗肿瘤作用
SRA ^[24]	5q31. 3	上调	SRA 通过激活 ER 来促进细胞增殖
TreRNA ^[46]	20q13	上调	TreRNA 高表达促进肿瘤细胞增殖、侵袭和转移
UCA1 ^[27]	19p13. 12	上调	UCA1 高表达有致瘤作用,促进肿瘤细胞的增殖
XIST ^[30-31]	Xq13. 2	缺失	XIST 参与 BRCA1 基因介导的表观遗传修饰,与 X 染色体失活有关
ZFAS1 ^[33]	20q13. 13	下调	ZFAS1 参与乳腺发育,可抑制细胞增殖与分化

注:lncRNA 为长链非编码 RNA;ARA 为多柔比星抗性相关长链非编码 RNA;BC200/BCYRN1 为脑细胞质 RNA 1;CCAT2 为结肠癌相关转录本 2;GASS 为生长停滞特异性转录本 5;HOTAIR 为 HOX 转录反义 RNA;H19 为长链非编码 RNA H19;JADE 为长链非编码 RNA JADE;Loc554202/(MIR31HG)为长链非编码 RNA Loc554202;LSINCT5 为长链张力性诱导非编码转录本 5;ROR 为重编程相关长链非编码 RNA;MALAT1 为肺腺癌转移相关转录本 1;PANDA 为长链非编码 RNA PANDA;SRA 为类固醇激素受体 RNA 激活物;TreRNA 为翻译调控 lncRNA;UCA1 为尿路上皮癌相关抗原 1;XIST 为失活 X 染色体特异转录本;ZFAS1 为 ZNFx1 反义 RNA 1

的发生往往伴随着 CD44^{high}/CD24^{low} 细胞亚群的增加及干细胞微球体(mammosphere)的形成^[50]。ROR 可诱导乳腺上皮细胞株 MCF10A 发生 EMT,并产生干细胞样 CD44^{high}/CD24^{low} 的细胞亚群,同时促进乳腺癌干细胞微球体形成^[23],提示 lncRNA-ROR 诱导的 EMT 过程与乳腺肿瘤干细胞的产生及自我更新有关。Pádua Alves 等^[51]证实,HOTAIR 参与转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)诱导乳腺上皮细胞株 MCF10A 的 EMT 过程。H19 也与乳腺肿瘤细胞发生 EMT 有关^[40]。肿瘤干细胞的发现将肿瘤研究提高到了一个新的层面。根据肿瘤干细胞学说,为了彻底治愈肿瘤,需要靶向抑制或者杀伤肿瘤干细胞。研究乳腺癌干细胞有利于人类更深入地了解乳腺癌的形成机制,然而乳腺癌干细胞涉及的基因、分子及信号调控仍不十分明确,通过阐明 lncRNA 与乳腺癌干细胞的关系有望为今后建立更有效的靶向治疗体系拓宽道路。

四、lncRNA 对乳腺癌诊治的意义

乳腺癌发病率逐年上升且有年轻化的趋势^[1]。发现敏感度高、特异性好的肿瘤标志物,并研发高效且不良反应少的靶向药物,符合医疗发展的需求。lncRNA 在乳腺癌中的研究可能为乳腺癌的诊疗提供新的视角。

Gupta 等^[5]的研究表明,转移性乳腺癌组织中 HOTAIR 表达水平较正常乳腺组织平均升高约 125 倍,而原发性乳腺癌则无此显著变化,同时,对另外 132 例乳腺癌患者肿瘤组

织中的 HOTAIR 水平进行检测,高水平组患者的 OS 率及无转移生存率均显著差于低水平组。因此,作者认为 HOTAIR 对监测乳腺癌转移发生及预后分析具有重要的临床价值。高表达的 lncRNA BC200 预示着乳腺肿瘤细胞的增殖行为,可作为肿瘤进展的预后标志物^[35]。

同时,某些异常表达的 lncRNA 可影响肿瘤细胞对治疗药物的敏感性,进而干扰乳腺癌的治疗效果。他莫昔芬是一种 ER 拮抗剂,是治疗乳腺癌的重要药物。Xue 等^[52]发现,HOTAIR 在他莫昔芬耐药的乳腺癌组织中表达量高于非耐药组,下调 HOTAIR 将抑制他莫昔芬耐药细胞的生长。该研究还提示,ER 可抑制 HOTAIR 的转录,而 HOTAIR 过表达则激活 ER 信号通路;该作用主要通过激活配体非依赖性的 ER 来实现,从而导致耐药的产生。

沉默 lncRNA ARA 可增加肿瘤细胞(多柔比星耐药细胞株)对多柔比星的敏感性,抑制细胞增殖、转移并促进凋亡^[34]。GASS 的表达可诱导肿瘤细胞生长停滞并促进凋亡,从而增加细胞对 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)、伊马替尼(imatinib)等化疗药物的敏感性^[39]。Redis 等^[37]发现,结肠癌相关转录本 2(CCAT2)高表达可增强乳腺癌细胞的增殖及迁移能力,同时导致肿瘤细胞对化疗药物不敏感。有关蒽环类药物的乳腺癌研究发现,lncRNA PANDA 过表达可阻断蒽环类药物的抗肿瘤增殖作用,促进对蒽环类药物敏感的乳腺癌细胞株生长,且高表达的 PANDA 与患者的不良预后

有关^[44-45]。Shi 等^[53]发现,TGF- β 激活的 lncRNA 可促进乳腺癌对曲妥珠单抗克隆抗体(trastuzumab)产生耐药。近期研究还发现,高表达的 ROR 与乳腺癌细胞对 5-FU、紫杉醇等的多重耐药有关^[23]。

通过生物合成技术设计四环素诱导的小发夹 RNA (small hairpin RNA, shRNA), 并特异性地沉默 lncRNA, 进而抑制肿瘤生长已经在膀胱癌的研究中得到实现^[54]。通过开发 shRNA 或者 siRNA 等核酸药物, 靶向具有致癌作用的 lncRNA, 可能为治疗乳腺癌提供新的方向。更多的 lncRNA 有望在今后的研究中被发现, 将为乳腺癌的诊断、预后评估, 以及克服耐药及新型治疗手段(如核酸药物或单克隆抗体等)的研发提供新的切入点。

五、结语

lncRNA 的发现为探索乳腺癌的发病机制提供了新的方向, 然而, 研究仍面临着一些困难, 如缺乏高质量的数据, 研究手段有限, 多数 lncRNA 调控肿瘤的分子机制尚未明确, 等等。精准医学(precision medicine)的兴起带动了肿瘤的精准治疗。根据异常的肿瘤标志物制定有针对性的治疗策略正逐渐成为主流^[55]。乳腺癌发病率的上升迫切要求临床医师寻找更精准、更有效的诊疗手段。相信在不久的将来, 随着 lncRNA 研究的深入, 学者们将以新的视角去了解乳腺癌, 并为乳腺癌的预防、诊断和治疗带来突破。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Dos Anjos Pultz B, da Luz FA, de Faria PR, et al. Far beyond the usual biomarkers in breast cancer: a review [J]. J Cancer, 2014, 5(7): 559-571.
- [3] Kwan JY, Psarianos P, Bruce JP, et al. The complexity of microRNAs in human cancer [EB/OL]. [2016-02-20]. <http://jrr.oxfordjournals.org/content/early/2016/03/15/jrr.rrw009.long>.
- [4] Schmitz SU, Grote P, Herrmann BG. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(13): 2491-2509.
- [5] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. Nature, 2010, 464(7291): 1071-1076.
- [6] Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60 770 full-length cDNAs [J]. Nature, 2002, 420(6915): 563-573.
- [7] Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. Cell, 2009, 136(4): 629-641.
- [8] Yang C, Wu D, Gao L, et al. Competing endogenous RNA networks in human cancer: hypothesis, validation, and perspectives [J]. Oncotarget, 2016, 7(12): 13 479-13 490.
- [9] Mourtada-Maarabouni M, Pickard MR, Hedge VL, et al. GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer [J]. Oncogene, 2009, 28(2): 195-208.
- [10] Han L, Ma P, Liu SM, et al. Circulating long noncoding RNA GAS5 as a potential biomarker in breast cancer for assessing the surgical effects [J]. Tumour Biol, 2016, 37(5): 6847-6854.
- [11] Yan R, Cao J, Song C, et al. Polymorphisms in lncRNA HOTAIR and susceptibility to breast cancer in a Chinese population [J]. Cancer Epidemiol, 2015, 39(6): 978-985.
- [12] Barsyte-Lovejoy D, Lau SK, Boutros PC, et al. The c-Myc oncogene directly induces the H19 noncoding RNA by allele-specific binding to potentiate tumorigenesis [J]. Cancer Res, 2006, 66(10): 5330-5337.
- [13] Raveh E, Matouk IJ, Gilon M, et al. The H19 long non-coding RNA in cancer initiation, progression and metastasis - a proposed unifying theory [J]. Mol Cancer, 2015, 14(1): 184.
- [14] Shore AN, Herschkowitz JI, Rosen JM. Noncoding RNAs involved in mammary gland development and tumorigenesis: there's a long way to go [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2012, 17(1): 43-58.
- [15] Li C, Lei B, Huang S, et al. H19 derived microRNA-675 regulates cell proliferation and migration through CDK6 in glioma [J]. Am J Transl Res, 2015, 7(10): 1747-1764.
- [16] Silva JM, Boczek NJ, Berres MW, et al. LSINCT5 is over expressed in breast and ovarian cancer and affects cellular proliferation [J]. RNA Biol, 2011, 8(3): 496-505.
- [17] Hassan S, Buchanan M, Jahan K, et al. CXCR4 peptide antagonist inhibits primary breast tumor growth, metastasis and enhances the efficacy of anti-VEGF treatment or docetaxel in a transgenic mouse model [J]. Int J Cancer, 2011, 129(1): 225-232.
- [18] Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer [J]. Oncogene, 2003, 22(39): 8031-8041.
- [19] Feng T, Shao F, Wu Q, et al. miR-124 downregulation leads to breast cancer progression via lncRNA-MALAT1 regulation and CDK4/E2F1 signal activation [J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 16 205-16 216.
- [20] Zhao Z, Chen C, Liu Y, et al. 17beta-Estradiol treatment inhibits breast cell proliferation, migration and invasion by decreasing MALAT-1 RNA level [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 445(2): 388-393.
- [21] Chou J, Wang B, Zheng T, et al. MALAT1 induced migration and invasion of human breast cancer cells by competitively binding miR-1 with cdc42 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 472(1): 262-269.
- [22] Loewer S, Cabili MN, Guttman M, et al. Large intergenic non-coding RNA-ROR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells [J]. Nat Genet, 2010, 42(12): 1113-1117.
- [23] Hou P, Zhao Y, Li Z, et al. lncRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1287.
- [24] Novikova IV, Hennelly SP, Sanbonmatsu KY. Structural architecture of the human long non-coding RNA, steroid receptor RNA activator [J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(11): 5034-5051.
- [25] Yan R, Wang K, Peng R, et al. Genetic variants in lncRNA SRA and risk of breast cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(16): 22 486-22 496.
- [26] Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(16): 4851-4858.
- [27] Huang J, Zhou N, Watabe K, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes breast tumor growth by suppression of p27 (Kip1) [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1008.
- [28] Chen S, Shao C, Xu M, et al. Macrophage infiltration promotes

- invasiveness of breast cancer cells via activating long non-coding RNA UCA1 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9052-9061.
- [29] Froberg JE, Yang L, Lee JT. Guided by RNAs: X-inactivation as a model for lncRNA function [J]. *J Mol Biol*, 2013, 425 (19): 3698-3706.
- [30] Weakley SM, Wang H, Yao Q, et al. Expression and function of a large non-coding RNA gene XIST in human cancer [J]. *World J Surg*, 2011, 35(8): 1751-1756.
- [31] Richardson AL, Wang ZC, De Nicolo A, et al. X chromosomal abnormalities in basal-like human breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2006, 9(2): 121-132.
- [32] Vincent-Salomon A, Ganem-Elbaz C, Manié E, et al. X inactive-specific transcript RNA coating and genetic instability of the X chromosome in BRCA1 breast tumors [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(11): 5134-5140.
- [33] Askarian-Amiri ME, Crawford J, French JD, et al. SNORD-host RNA Zfas1 is a regulator of mammary development and a potential marker for breast cancer [J]. *RNA*, 2011, 17(5): 878-891.
- [34] Jiang M, Huang O, Xie Z, et al. A novel long non-coding RNA-ARA: adriamycin resistance-associated [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 87(2): 254-283.
- [35] Iacoangeli A, Lin Y, Morley EJ, et al. BC200 RNA in invasive and preinvasive breast cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25 (11): 2125-2133.
- [36] De Leeneer K, Claes K. Non coding RNA molecules as potential biomarkers in breast cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867: 263-275.
- [37] Redis RS, Sieuwerts AM, Look MP, et al. CCAT2, a novel long non-coding RNA in breast cancer: expression study and clinical correlations [J]. *Oncotarget*, 2013, 4(10): 1748-1762.
- [38] Cai Y, He J, Zhang D. Long noncoding RNA CCAT2 promotes breast tumor growth by regulating the Wnt signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 2657-2664.
- [39] Pickard MR, Williams GT. Regulation of apoptosis by long non-coding RNA GAS5 in breast cancer cells; implications for chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145(2): 359-370.
- [40] Matouk IJ, Raveh E, Abu-lail R, et al. Oncofetal H19 RNA promotes tumor metastasis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843 (7): 1414-1426.
- [41] Wan G, Hu X, Liu Y, et al. A novel non-coding RNA lncRNA-JADE connects DNA damage signalling to histone H4 acetylation [J]. *EMBO J*, 2013, 32(21): 2833-2847.
- [42] Shi Y, Lu J, Zhou J, et al. Long non-coding RNA Loc554202 regulates proliferation and migration in breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446(2): 448-453.
- [43] Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(3): e1003368.
- [44] Sotillo E, Thomas-Tikhonenko A. The long reach of noncoding RNAs [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7): 616-617.
- [45] Hung T, Wang Y, Lin MF, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7): 621-629.
- [46] Gumireddy K, Li A, Yan J, et al. Identification of a long non-coding RNA-associated RNP complex regulating metastasis at the translational step [J]. *EMBO J*, 2013, 32(20): 2672-2684.
- [47] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 3983-3988.
- [48] 张春影, 卢颖, 李青, 等. 上皮间质转化及其相关信号通路与乳腺癌干细胞的关系 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2015, 9 (1): 54-57.
- [49] Tordonato C, Di Fiore PP, Nicassio F. The role of non-coding RNAs in the regulation of stem cells and progenitors in the normal mammary gland and in breast tumors [J]. *Front Genet*, 2015, 6: 72.
- [50] Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells [J]. *Cell*, 2008, 133(4): 704-715.
- [51] Pádua Alves C, Fonseca AS, Muys BR, et al. Brief report: The lincRNA HOTAIR is required for epithelial-to-mesenchymal transition and stemness maintenance of cancer cell lines [J]. *Stem Cells*, 2013, 31(12): 2827-2832.
- [52] Xue X, Yang YA, Zhang A, et al. LncRNA HOTAIR enhances ER signaling and confers tamoxifen resistance in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35(21): 2746-2755.
- [53] Shi SJ, Wang LJ, Yu B, et al. LncRNA-ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 11 652-11 663.
- [54] Chen M, Zhuang C, Liu Y, et al. Tetracycline-inducible shRNA targeting antisense long non-coding RNA HIF1A-AS2 represses the malignant phenotypes of bladder cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(1): 155-164.
- [55] Rieth MJ, Thota R, Staggs DB, et al. Pragmatic precision oncology: The secondary uses of clinical tumor molecular profiling [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2016, 23(4): 773-776.

(收稿日期:2016-03-08)

(本文编辑:罗承丽)

吴莹莹,黄劲龙. 长链非编码 RNA 在乳腺癌中的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2017, 11(1): 50-54.