

长链非编码 RNA 在血液系统肿瘤中作用的研究进展

胡婉莉¹, 高艾²

1. 首都医科大学基础医学院 2012 级 7 年制临床医学 3 班, 北京 100069;

2. 首都医科大学公共卫生学院, 北京 100069

摘要: 随着分子生物学技术的飞速发展, 人们对于长链非编码 RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)的研究越来越深入。lncRNA 不仅在生物体正常生物活动中不可或缺, 还在许多疾病尤其是肿瘤中扮演重要角色。已有的研究表明多种 lncRNA 与血液系统肿瘤密切相关, 具有影响抑癌基因 p15 表达、p53 蛋白功能, 以及与 miRNA 相互作用参与疾病等功能。本文综述了血液系统肿瘤相关的 lncRNA 并着重介绍与 p15、p53、miRNA 有关的 lncRNA 以及它们的相互作用在疾病中发挥的功能, 以期能够全面了解血液系统肿瘤相关 lncRNA 的作用特点, 为血液系统肿瘤的研究、诊断以及治疗提供新的思路。

关键词: lncRNA; 白血病; p15; p53; miRNA

The role of long non-coding RNAs in hematologic malignancies

Wanli Hu¹, Ai Gao²

1. School of Basic Medical Sciences, Long Duration Clinical Expertise 2012 Grade 3 Class, Capital Medical University, Beijing 100069, China;

2. School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: With the rapid development of molecular biology technology, researchers have got much deeper understanding of the role of long non-coding RNA (lncRNA). It is not only indispensable for biological processes, but also plays an important role in human diseases especially in tumor. Previous studies have shown that a variety of lncRNAs are closely associated with hematologic malignancies. These lncRNAs are involved in diseases through diverse functions including affecting the expression of tumor suppressor gene *p15*, regulating p53 protein function, and interacting with miRNAs. In this review, we summarize the hematological tumor-associated lncRNAs and focus on p15, p53 and miRNA-related lncRNAs as well as the role of their interaction in hematological malignancies, which may provide a comprehensive understanding of the role of hematological tumor-associated lncRNAs and some insights for research, diagnosis and treatment of hematologic malignancies.

Keywords: lncRNA; leukemia; p15; p53; miRNA

收稿日期: 2015-06-04; 修回日期: 2015-09-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81472957、81172639), 北京市自然科学基金项目(编号: 7142020)和北京市青年拔尖人才项目(编号: CIT&TCD201404187)资助

作者简介: 胡婉莉, 本科在读。E-mail: 736508060@qq.com

通讯作者: 高艾, 博士, 副教授, 硕士研究生导师; 研究方向: 环境因素致造血系统损伤的表观遗传机制。E-mail: gaoai0980@163.com

DOI: 10.16288/j.ycz.15-261

网络出版时间: 2015-9-11 9:54:28

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20150911.0954.006.html>

长链非编码 RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)是长度大于 200nt、无明显蛋白质编码功能的 RNA^[1,2]。根据编码 lncRNA 的基因在基因组中的位置, lncRNA 可分为 3 类: 基因间 lncRNA(Long intergenic RNA, lincRNA), 天然反义 lncRNA 以及内含子 lncRNA^[3]。

lncRNA 是具有重要生物学功能的生物大分子, 对于基因表达水平的调控具有重要作用。它主要通过表观遗传学、转录水平以及转录后水平三方面调控基因表达^[4]。大量研究表明, 在许多疾病尤其是肿瘤中存在着特定 lncRNA 的表达水平异常的现象。这一现象提示 lncRNA 可能是疾病发生的一个重要因素。而在血液系统肿瘤中也存在着许多表达异常的 lncRNA, 如 ANRIL^[5]、MALAT1^[6]、Gas5^[6]等等, 提示 lncRNA 可能在血液系统肿瘤的发生发展扮演重要角色。随着研究的飞速发展, 越来越多 lncRNA 在血液系统肿瘤的作用正在逐渐被揭示。本文将与血液系统肿瘤相关的 lncRNA 为重点展开综述, 以期全面了解这些 lncRNA 在疾病中的作用机制, 为血液系统肿瘤的研究、诊断以及治疗提供新的思路。

1 lncRNA 的功能

lncRNA 是具有重要功能的生物大分子, 在许多生物过程中如染色体失活、染色体修饰、基因印记、细胞分化调控、细胞周期调控等发挥关键作用。在这些过程中, lncRNA 的功能主要表现在 3 个方面: 表观遗传学修饰、转录水平调控以及转录后调控^[4]。根据其效应机制的不同, lncRNA 的多种复杂作用可以分为: (1) 作为信号分子, 在特定时间和特定组织中表达, 调控某些基因的表达; (2) 作为诱饵分子, 吸附特定 miRNA, 调控这些 miRNA 靶基因表达, 这种 lncRNA 也被称作竞争性内源 RNA(Competing endogenous RNA, ceRNA); (3) 作为引导分子, 引导与 RNA 结合蛋白结合的复合体到达调控位点, 通过某些途径调节有关基因的表达; (4) 作为支架分子, 为相关分子的装配提供中央平台等 4 种作用机制^[3]。lncRNA 通过这些机制发挥正常的生物功能, 一旦 lncRNA 的表达异常, lncRNA 的功能可能也会随之出现异常, 引发疾病。

lncRNA 在人类疾病尤其是癌症发生发展中有重要作用^[7]。流行病学研究发现, 某些 lncRNA 的异

常表达参与多种肿瘤发生, 并影响肿瘤转移及预后^[8]。例如, 目前研究较为明确的 *HOX* 基因转录反义 RNA(*HOX* transcript antisense RNA, HOTAIR), 它在多种癌症中出现异常高表达^[9-11]。体内外研究证明过表达 HOTAIR 还与乳腺癌转移密切相关^[12], 并且 HOTAIR 对于肝癌患者的术后预后评估以及耐药性也存在一定影响^[13]。lncRNA 对于肿瘤的诊断、治疗以及预后都有着重要意义。不仅如此, 目前已有越来越多证据表明 lncRNA 在血液系统肿瘤中也发挥至关重要的作用。

2 lncRNA 在血液系统肿瘤中的作用

lncRNA 与血液系统肿瘤关系密切, 许多白血病中存在 lncRNA 表达异常。Isin 等^[6]挑选 5 种 lncRNA(TUG1、lincRNA-p21、MALAT1、HOTAIR 和 Gas5), 通过分析对比它们在慢性淋巴细胞白血病(Chronic lymphoblastic leukemia, CLL)、多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)中与正常人的血浆循环 lncRNA 的表达水平差异, 发现在疾病中这 5 种 lncRNA 表达水平与正常人存在差异。lincRNA-p21 在 CLL 中表达低于正常; 在 MM 中 MALAT1、HOTAIR、Gas5 表达低于正常, TUG1 高于正常。研究者认为这 5 种 lncRNA 与 CLL 或 MM 存在很大关联, 并可作为潜在的生物标记。Zhang 等^[14]发现在 21 例急性 T 淋巴细胞白血病(Acute T lymphocyte leukemia, T-ALL)患者中有 11 例患者的肿瘤细胞中存在一种新的 lncRNA(T-ALL-R-lncR1), 而人的正常组织中并未检测出这种 lncRNA, 提示它的异常表达可能促进 T 淋巴细胞白血病的发生。他们还发现抑制 T-ALL-R-lncR1 的表达促使 T-ALL Jurkat 细胞易发生 Par-4 介导的细胞凋亡; 促进 Par-4/THAP1 蛋白质复合体的形成, 激活 caspase-3 并增加促细胞凋亡 Smac 蛋白的表达。这表明抑制 T-ALL-R-lncR1 可能作为潜在治疗 T-ALL 的一种手段。

lncRNA 在血液系统肿瘤中的作用方式复杂多样, 例如通过染色质重塑、表观遗传学沉默等方式抑制抑癌基因的表达或激活癌基因等^[15]。高艾课题组报道了 lncRNA 与苯血液毒性的关系, 发现 lncRNA NR_045623 和 NR_028291 通过免疫调控的方式参与苯血液毒性的发生^[16]。目前大量 lncRNA 在血液系统肿瘤中的功能已经被揭示(表 1)。其中,

很多 lncRNA 具有重要的调控基因表达功能, 如 ANRIL 具有调控 *p15* 基因的表的功能。有的 lncRNA 构成一个 p53 调控网络, 调控或受 p53 调控, 并影响 p53 信号通路^[17], 如 MEG3 影响鼠双微体基因 2(Murine double minute2, MDM2)基因表达, 下调 *MDM2* 表达, 增加 p53 蛋白^[18]; 有的 lncRNA 与 miRNA 互相作用影响 miRNA 靶基因的表达。已有研究表明在白血病中存在 *p15* 基因表达异常, *p53* 基因缺失或异常甲基化。miRNA 也是白血病发生的一个重要因素。影响 *p15* 基因表达、p53 蛋白功能以及 与 miRNA 之间的相互作用可能是 lncRNA、*p15*、p53 或 miRNA 影响疾病发生的关键。

2.1 调控 *p15* 基因表达的 lncRNA 分子

p15 位于染色体 9p21, 编码的 p15 蛋白与细胞周期蛋白 D1(Cylin D1)竞争性结合细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(CDK4/6), 抑制 Cyclin-CDK 复合体形成, 阻遏细胞从 G₁ 期进入 S 期, 调控细胞周期^[19]。*p15* 基因功能缺失会导致细胞周期调控紊乱, 引起细胞无限增值, 导致肿瘤的形成^[20]。已有许多研究发现

在白血病中存在 *p15* 基因失活。Rosu-Myles 等^[21]发现急性髓系白血病(Acute myelogenous leukemia, AML)和骨髓异常增生综合征(Myelodysplastic syndrome, MDS)中存在 *p15* 基因沉默。郑瑞玑等^[22]认为 *p15* 基因失活可以作为急性白血病疾病进展、复发以及预后的指标之一。MDS 患者的 *p15* 出现异常甲基化易转化发展为急性白血病^[21,23]。*p15* 的基因沉默、基因失活或者 DNA 甲基化会影响 *p15* 的正常表达和功能, 而有些 lncRNA 则具有通过表观遗传学调控影响 *p15* 表达的功能。

2.1.1 *p15* 反义编码的非编码 RNA

Yu 等^[24]发现 *p15* 反义编码的一个非编码 RNA (*p15 antisense*, *p15AS*), 具有调控 *p15* 基因表达的功能。他们在 16 例急性白血病患者(5 例急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)和 11 例 AML)中检测到 69% 的患者存在 *p15AS* 表达水平增高, 同时 *p15* 表达水平降低。进一步的研究发现 *p15AS* 能够调控 *p15* 甲基化引起 *p15* 基因沉默, 促进急性白血病的发生。

表 1 与血液系统疾病相关的 lncRNA

功能分类	lncRNA分子	参与的血液系统疾病	在血液系统疾病中的作用	参考文献
抑癌功能	Gas5	MM	抑制糖皮质激素依赖的有关基因表达, 促进细胞凋亡	[6,25]
	DLEU1和DLEU2	CLL	DLEU2 的剪接变体可能是 miR-15a 和 miR-16-1 的 pri-miRNAs, DLEU1 和 DLEU2 的基因转录起始位点发生显著去甲基化, 导致邻近抑癌基因转录调控出现异常, 引起 NF-κB 信号通路异常	[26~28]
	lincRNA-p21	CLL	表达受 p53 调控, 与 hnRNP-K 结合, 干扰 p53 介导的细胞凋亡	[6,29,30]
	MEG3	MDS/AML	活化 p53 蛋白, 激活 p53 转录活性	[24,31,32]
	PTENP1	AML	作为 ceRNA, 吸附以 PTEN mRNA 为靶点的 miRNA, 减少 miRNA 与 PTEN mRNA 结合, 提高 PTEN 蛋白水平	[33~35]
	lncRNA-BGL3	CML	其表达受 BCR-ABL 调控, 功能类似 ceRNA, 竞争性结合以 PTEN mRNA 为靶点的 miRNA, 影响 PTEN 表达	[36]
致癌功能	H19	CML	其表达促进 BCR-ABL 介导的肿瘤生长	[37~39]
	ANRIL	ALL	通过表观遗传学修饰引起 <i>INK4b-ARF-INK4a</i> 位点沉默	[40~42]
	T-UCRs	CLL	<i>T-UCRs</i> 基因序列与 miRNA 基因序列反义互补, 表达受 miRNA 调控	[28,43]
	LUNAR1	T-ALL	NOTCH 信号重要的下游靶点, 调控 NOTCH 信号通路	[44]
	T-ALL-R-LncR1	T-ALL	其表达影响 T-ALL 细胞凋亡	[14]

注: MM, 多发性骨髓瘤(Multiple myeloma); CLL, 慢性淋巴细胞白血病(Chronic lymphoblastic leukemia); MDS, 髓异常增生综合征(Myelodysplastic syndrome); AML, 急性髓系白血病(Acute myelogenous leukemia); CML, 慢性髓性白血病(Chronic myeloid leukemia); ALL, 急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia); T-ALL, T 淋巴细胞白血病(Acute T lymphocyte leukemia)。

2.1.2 lncRNA ANRIL

INK4 位点反义非编码 RNA (Antisense non-coding RNA in the *INK4* locus, ANRIL), 也被称作 CDKN2B-AS^[40], 在神经母细胞瘤、ALL、黑色素瘤等肿瘤中均发现 ANRIL 的表达异常^[5]。ANRIL 能够调控 *INK4b-ARF-INK4a* 位点表达。近 40% 的癌症中存在 *INK4b-ARF-INK4a* 位点的调控异常^[45]。ANRIL 与多梳蛋白抑制复合体 2 (Polycomb repressive complex 2, PRC2) 亚单位 SUZ12 结合, 募集复合物至 *p15*, 引起 H3K27 三甲基化, 通过组蛋白修饰引起 *p15* 基因表达抑制^[41]。此外, ANRIL 基因多态性也与 ALL 的发生有关。Iacobucci 等^[42]通过对费城染色体呈阳性的 ALL 和 AML 患者的研究, 认为 ANRIL 基因 *rs564398* 位点的多态性可以引起 *CDKN2A/B* 表达谱的改变, 促进细胞异常增殖, 增加 ALL 易感性。ANRIL 还能与多梳抑制复合物 1 (Polycomb repressive complex 1, PCR1) 亚单位 CBX7 (Chromobox7) 结合, 招募 PCR1 至 *INK4a/ARF* 位点, 引起 H3K27 的三甲基化, 介导基因沉默^[31], 调控 *INK4a/ARF* 的表达。

2.2 影响 p53 功能的 lncRNA 分子

ANRIL 不仅调控 *p15* 基因表达, 还能通过影响 *INK4a/ARF* 位点的表达间接影响 p53 蛋白的功能。ANRIL 与 *INK4b-ARF-INK4a* 位点、MDM2、以及

p53 蛋白具有相互调控作用的网络, 共同影响疾病的发生发展 (图 1)。*p53* 基因具有调控细胞周期、促进 DNA 损伤修复以及诱导细胞凋亡等作用, 有超过一半肿瘤存在 *p53* 基因异常^[46]。在血液系统肿瘤中也存在 *p53* 基因异常。张建清等^[47]发现在 50 例复杂核型异常的白血病患者中有 48% 患者存在 *p53* 基因缺失, 而 24 例非复杂核型异常的患者中 *p53* 缺失率为 4%, 提示 *p53* 基因缺失与白血病复杂核型相关。此外林东军等^[48]研究发现 38.7% 的 ALL 和急性非淋巴细胞性白血病的患者存在 *p53* 基因第 1 启动子异常甲基化, 而正常对照组中未检测到 *p53* 基因甲基化。*p53* 基因的缺失或异常甲基化, 影响 *p53* 表达、影响 p53 蛋白发挥正常功能。研究发现多种 lncRNA 能影响 *p53* 的表达。例如在胃癌中 lncRNA H19 导致 *p53* 的部分失活^[49], linc-ROR 通过与核不均一核糖核蛋白-I (hnRNP-I) 相互作用抑制 *p53* 翻译^[50]等。不仅如此还有许多其他的 lncRNA 可以直接或间接影响 p53 蛋白功能或表达受 p53 调控, 它们共同构成一个 p53 调控网络, 影响 p53 信号通路^[17]。有人将这些 lncRNA 分为两组: 一组 lncRNA 的表达受 p53 调节, 作为 p53 的一种效应器 (effector), 对 p53 信号通路有影响, 如 lincRNA-p21、H19; 另一组 lncRNA 作为一种 p53 的调节器 (regulator), 如 MALAT1 和 MEG3, 而这种调节主要是转录后调节^[17]。在血液系统肿瘤中也存在这种 p53 调控网络的影响。

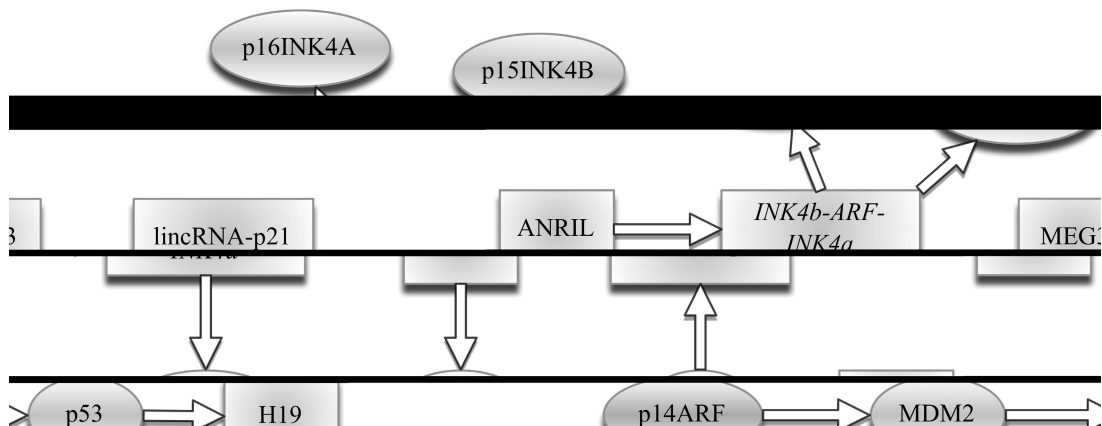


图 1 ANRIL、*INK4b-ARF-INK4a* 位点、MDM2 以及 p53 蛋白之间的相互调控作用的网络

ANRIL、MEG3、lincRNA-p21、H19 是与白血病相关的 lncRNA 分子: ANRIL 具有调控 *INK4b-ARF-INK4a* 位点表达的功能^[31,41]。*INK4b-ARF-INK4a* 位点编码蛋白 p14^{ARF}、p15^{INK4B}、p16^{INK4A}。p14^{ARF} 蛋白具有结合 MDM2, 稳定 p53 蛋白功能^[51]。MEG3 能够下调 MDM2 的表达, 增强 p53 稳定性^[18]。lincRNA-p21 的表达受 p53 调控, 它能够干扰 p53 调节的细胞凋亡基因的表达, 影响 p53 依赖的转录反应^[29,30]。lncRNA H19 表达受 p53 调控, 同时 H19 能导致 *p53* 基因的部分失活^[17,49]。

2.2.1 lncRNA MEG3

母系表达基因 3(Maternally expressed gene 3, *MEG3*)位于染色体 14q 32.3, 表达的 lncRNA *MEG3* 与人类多种肿瘤密切相关。在多种正常组织特别是脑组织中 *MEG3* 呈高表达, 但一些肿瘤细胞中几乎不表达 *MEG3*, 提示 *MEG3* 可能具有抑癌作用^[52]。后续研究发现多种肿瘤细胞均不表达 *MEG3*(包括脑组织、膀胱、骨髓、乳腺、子宫、结肠、肝脏、肺、脑膜和前列腺的肿瘤组织或者癌细胞株), 这似乎是一个普遍现象^[52]。而 *MEG3* 的启动子高甲基化会下调 *MEG3* 的表达, 可能促进肿瘤发生^[53]。Benetatos 等^[53]在对 MDS 和 AML 患者的 *MEG3*、*SNRPN* 启动子异常甲基化的研究中发现约有 48% AML 和 35% MDS 的患者存在 *MEG3* 异常甲基化。然而这与世界卫生组织(WHO)基于预后评分系统分类、核型或 WHO 疾病亚型之间没有显著相关性。尽管如此, *MEG3* 的高甲基化与 AML 病人的总体生存率降低存在联系, 提示 *MEG3* 与血液系统肿瘤的联系值得进一步研究。

Zhou 等^[54]发现人类癌细胞株转染 *MEG3* 引起 p53 蛋白显著增加。通常 p53 蛋白水平降低是由于泛素-蛋白酶体通路导致的快速降解, p53 泛素化主要由 MDM2 泛素连接酶引起, 抑制 MDM2 的功能对于维持 p53 稳定性十分重要。而 *MEG3* 具有下调 MDM2 表达的功能, 导致 p53 活化, 增强依赖 p53 的转录。在 p53 缺乏的情况下, *MEG3* 能够抑制细胞增殖。提示 *MEG3* 具有抑制肿瘤发生的作用^[18,54,55]。朱娟娟等^[56]发现在 SK-Hep-1 肝癌细胞中 *MEG3* 过表达能够激活 p53 转录活性。这些研究提示 *MEG3* 可能与 AML 或 MDS 有关, 具有抑癌作用, 并且能够通过具有下调 *MDM2* 表达, 增强 p53 的功能。

2.2.2 lncRNA-p21

受 p53 诱导表达的 lncRNA-p21 定位于 6p21.2, 能够与核不均一核糖核蛋白-k(hnRNP-K)结合, 干扰 p53 调节的细胞凋亡基因的表达^[29,30], 影响 p53 依赖的转录反应, 是调控细胞凋亡的一个关键因素。Isin 等^[6]挑选并分析 5 种 lncRNA(*TUG1*、lncRNA-p21、*MALAT1*、*HOTAIR* 和 *Gas5*)对比它们在 CLL、MM 与正常人血浆中的含量差异, 发现在疾病中它们的表达水平与正常人存在差异。其中 lncRNA-p21 在

CLL 中的表达水平低于正常水平, 提示这可能与 CLL 的发生存在联系。

综上所述, 与血液系统肿瘤相关的 lncRNA-p21 和 *MEG3* 共同参与 p53 的调控网络: *MEG3* 增强 p53 活性, 激活 p53 发生转录; lncRNA-p21 表达受 p53 调控, 影响 p53 依赖的转录反应。当 lncRNA-p21 或 *MEG3* 表达出现异常时, p53 调控网络可能出现异常, 影响 p53 功能以及 p53 信号通路, 参与白血病的发生。清晰地了解 lncRNA-p21 或 *MEG3* 与 p53 的调控网络的关系, 有助于全面认识它们在血液系统肿瘤中发挥的功能。而这些 lncRNA 也可能作为白血病潜在治疗靶点。

2.3 与 miRNA 相互作用的 lncRNA 分子

miRNA 属于非编码 RNA 的一种, 在人类各种疾病尤其是血液系统肿瘤中具有重要作用。lncRNA 与 miRNA 的关系十分密切。有些 lncRNA 是 miRNA 的前体, 如 lncRNA H19 是 miR-675 的前体^[57]; 有些 lncRNA 与 miRNA 结合产生作用。Salmena 等^[58]提出的 ceRNA 假说中提到 lncRNA 通过自身 miRNA 应答元件(miRNA response elements, MREs)竞争性结合 miRNA, 调控有关基因的表达。人们对于 miRNA 的认识比较全面, 大量资料表明在血液系统肿瘤发生过程中, 多种 miRNA 发挥重要功能。而在血液系统肿瘤中, 一些 lncRNA 也与这些 miRNA 存在相互作用, 影响白血病发生的过程(表 2)。

2.3.1 DLEU1、DLEU2 与 miR-15/-16

miR-15/-16 是最早发现的与血液系统肿瘤有关的 miRNA, 是导致 CLL 发生的重要因素之一^[59], 它们具有极强的 NF- κ B 通路诱导活性, 而 NF- κ B 通路异常可能引起 CLL 的发生^[26]。DLEU1 与 DLEU2 也是两个与 CLL 相关的 lncRNA, 定位于 13q14.3^[30]。Dal Bo 等^[60]研究发现, 在 50% 的 CLL 患者中存在 DLEU1 和 DLEU2 的表达水平下降, 这与患者预后不良有关, 而 95%(58/61)的 CLL 患者 DLEU1 和 DLEU2 的基因转录起始位点发生显著去甲基化, 导致邻近抑癌基因转录调控出现异常, 进而引起 NF- κ B 信号通路异常^[26]。有人认为 DLEU1 和 DLEU2 在 CLL 中发挥的作用可能与 miR-15/-16 密切相关, DLEU2 的剪接变体是 miR-15a 和 miR-16-1 的 pri-miRNAs^[27]。这将 lncRNA 与 miR-15a 和 miR-16-1

表 2 血液系统肿瘤中与 miRNA 相互作用的 lncRNA 分子

血液系统疾病	miRNA	lncRNA	参考文献
CLL	miR-15,-16	DLEU1和DLEU2	[26~28,61]
CML/CLL/ALL/AML	<i>uc.160</i> -miR-24,-146a,-155,-223	T-UCRs	[28,43,62~69]
	<i>uc.346A</i> -miR-155		
	<i>uc.348</i> -miR-24,-29a,-29b,29c,-155		
AML	miR-17,-19b,-20a	PTENP1	[33,70]
CML/AML	miR-17,-20a,20b,-93,-106a,-106b	lncRNA-BGL3	[36,70]

注: CLL, 慢性淋巴细胞白血病(Chronic lymphoblastic leukemia); AML, 急性髓系白血病(Acute myelogenous leukemia); CML, 慢性髓性白血病(Chronic myeloid leukemia); ALL, 急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia)。

联系在一起,提示我们 DLEU1 和 DLEU2 的表达水平下降可能影响 miR-15a 和 miR-16-1 的表达,影响 miRNA 的功能,引起 CLL 的发生。

2.3.2 PTENP1

PTEN 的假基因 *PTENP1* 的转录物是一种 ceRNA,也属于 lncRNA。它具有多个与 *PTEN* mRNA 相同的 MREs,能够作为诱饵分子吸附大量以 *PTEN* mRNA 为靶点的 miRNA,如 miR-17, miR-19b, miR-20a。其中 miR-19b, miR-20a 具有降低 *PTEN* 和 *PTENP1* 的表达丰度的功能^[33]。若 lncRNA *PTENP1* 的表达水平升高,吸附更多 miRNA,则与 *PTEN* mRNA 与 miRNA 的结合将减少,降低转录后抑制,提高 *PTEN* 蛋白水平^[34]。而 *PTEN* 基因缺失或表达异常,能够影响血液系统肿瘤的发生或预后^[34]。*PTEN* 丢失会加速 T-ALL 的发生,产生多克隆肿瘤^[71]。在 CLL 中 *PTEN* 出现表达下调,导致预后不良^[72]。Panuzzo 等^[73]发现在慢性髓性白血病(Chronic myeloid leukemia, CML)中, *BCR-ABL* 融合基因通过 MEK 依赖途径下调 *PTEN* 的表达。*PTEN* 通过非基因组功能的缺失参与发病机制。而影响 *PTEN* 表达的因素很多,其中包含 miRNA 和假基因 *PTENP1*^[72]。*PTENP1* 通过吸附以 *PTEN* mRNA 为靶点的 miRNA,促进 *PTEN* 蛋白的表达,可能影响白血病的发生。王翠翠等^[35]发现在急性白血病患者的骨髓细胞中, *PTEN* 和 *PTENP1* 的表达水平下降而且两者的表达呈正相关,也说明 *PTENP1* 的表达可能通过吸附以 *PTEN* mRNA 为靶点的 miRNA,影响 *PTEN* 表达并参与急性白血病的发生。

2.3.3 lncRNA-BGL3

lncRNA-BGL3 是 *BCR-ABL* 融合基因介导 CML 发生的一个关键因素,它的功能类似于 ceRNA。lncRNA-BGL3 具有与 *PTEN* mRNA 相同的 MREs,

是 miR-17,-93,-20a,-20b,-106a,-106b 的重要靶点。同时这些 miRNA 能抑制 *PTEN* 表达。lncRNA-BGL3 通过竞争性结合 miRNA 以影响 *PTEN* 表达^[36]。而在 CML 中, *BCR-ABL* 融合基因通过 MEK 依赖途径下调 *PTEN* 的表达, *PTEN* 也能通过非基因组功能的缺失影响疾病发生^[73]。*BCR-ABL* 融合基因还通过 *c-Myc* 依赖的 DNA 甲基化方式抑制 lncRNA-BGL3 表达^[36],而 lncRNA-BGL3 表达下降,也会减少竞争性结合以 *PTEN* mRNA 为靶点的 miRNA 的结合,影响 *PTEN* 蛋白的表达,影响 CML 的发生。

总之, *PTENP1* 和 lncRNA-BGL3 均可结合以 *PTEN* mRNA 为靶点的 miRNA,而这些 miRNA 中有的可以抑制 *PTEN* 的表达。所以 *PTENP1* 和 lncRNA-BGL3 可以通过这种方式影响 *PTEN* 的表达。如果 *PTENP1* 或 lncRNA-BGL3 的表达下降,就可能影响 *PTEN* 的功能,导致白血病的发生。另外, lncRNA-BGL3 的表达受 *BCR-ABL* 的调控,而 *BCR-ABL* 可以下调 *PTEN* 的表达。因此 *BCR-ABL*、*PTENP1*、lncRNA-BGL3 可能共同相互作用于白血病,研究它们的相互作用有利于了解疾病的发生机制。

2.3.4 T-UCRs

转录超保守区域(Transcribed ultraconserved regions, T-UCRs)是一类完全保守的基因序列。它们中的大部分可以转录 RNA 且不翻译蛋白质,有人认为属于 lncRNA^[28,74]。Calin 等^[56]发现 *T-UCRs* 在肿瘤及白血病中发挥重要作用。*T-UCRs* 常位于基因脆性位点并且它们在癌症中的差异表达发生于该癌症相关的癌症相关基因组区域(Cancer-associated genomic regions, CAGRs)。研究认为 *T-UCRs* 在 CLL 中的表达受到 miRNA 的表达调控。他们通过对一系列 *T-UCRs* 分析检测,发现在 CLL 中存在 5 种

T-UCRs(*uc.269A*, *uc.160*, *uc.215*, *uc.346A*, *uc.348*) 表达与有关 miRNA 表达呈负相关。随后他们通过序列对比,发现这 5 种 *T-UCRs* 中有 3 种 *T-UCRs* 的序列与相关 miRNA 序列存在反义互补,提示在 CLL 中 *T-UCRs* 与 miRNA 可相互作用参与疾病的发生。

3 结语与展望

lncRNA 是长度大于 200 nt、无明显蛋白质编码功能的 RNA^[1,2]。它具有重要生物学功能,在染色体失活、染色体修饰、基因印记、细胞分化调控、细胞周期调控等过程发挥关键作用。lncRNA 主要表现在表观遗传学修饰、转录水平调控以及转录后调控这 3 方面,调控相关基因表达^[4]。在血液系统肿瘤中有些 lncRNA 可以调控 *p15* 基因表达,有些 lncRNA 调控或受 p53 蛋白调控,构成一个 p53 调控网络,调控相关基因表达,影响 p53 信号通路,有些 lncRNA 与 miRNA 相互作用,影响 miRNA 与靶基因的作用。本文重点综述这些 lncRNA,并将它们与 *p15* 基因表达、p53 调控网络以及 miRNA 参与疾病的发生联系在一起。这对于了解疾病的发生机制,寻找治疗靶点以及疾病的诊断具有很大的帮助。

随着对 lncRNA 的研究更加深入,最近有研究发现骨骼肌中存在一种能编码微肽的 lncRNA,研究者将这包含 46 个氨基酸的微肽命名为 myoregulin^[75]。此外,还有学者发现在植物的 miRNA 初级转录物 (pri-miRNAs) 中具有短的开放阅读框序列,能够编码一种调节多肽,促进 miRNA 生成^[76]。这颠覆了我们以往对于非编码 RNA 不能编码蛋白质的概念,毫无疑问地表明目前对于 lncRNA 的了解还不够全面^[77]。lncRNA 与血液系统肿瘤有着密切联系,更加深入研究 lncRNA 对于血液系统肿瘤发生发展的研究、诊断与治疗都有着重要意义。

参考文献

- [1] Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, Guernec G, Martin D, Merkel A, Knowles DG, Lagarde J, Veeravalli L, Ruan XA, Ruan YJ, Lassmann T, Carninci P, Brown JB, Lipovich L, Gonzalez JM, Thomas M, Davis CA, Shiekhattar R, Gingeras TR, Hubbard TJ, Notredame C, Harrow J, Guigó R. The GENCODE v7 catalog of human long non coding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res*, 2012, 22(9): 1775–1789. [DOI]
- [2] Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(12): 861–874. [DOI]
- [3] 杨峰, 易凡, 曹慧青, 梁子才, 杜权. 长链非编码 RNA 研究进展. *遗传*, 2014, 36(5): 456–468. [DOI]
- [4] 李灵, 宋旭. 长链非编码 RNA 在生物体中的调控作用. *遗传*, 2014, 36(3): 228–236. [DOI]
- [5] Zhang XQ, Sun S, Pu JKS, Tsang ACO, Lee D, Man VOY, Lui WM, Wong STS, Leung GKK. Long non-coding RNA expression profiles predict clinical phenotypes in glioma. *Neurobiol Dis*, 2012, 48(1): 1–8. [DOI]
- [6] Isin M, Ozgur E, Cetin G, Erten N, Aktan M, Gezer U, Dalay N. Investigation of circulating lncRNAs in B-cell neoplasms. *Clin Chim Acta*, 2014, 431: 255–259. [DOI]
- [7] Derrien T, Guigó R, Johnson R. The long non-coding RNAs: a new (p)layer in the "Dark Matter". *Front Genet*, 2011, 2: 107. [DOI]
- [8] 邓齐文, 许晔琼, 王书奎. 长链非编码 RNA 多态性与肿瘤相关性的研究. *医学研究生学报*, 2014, 27(3): 303–306. [DOI]
- [9] Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, Johnson G, Frank J, Burghardt R, Kim S, Safe S. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene*, 2013, 32(13): 1616–1625. [DOI]
- [10] Yang Z, Zhou L, Wu LM, Lai MC, Xie HY, Zhang F, Zheng SS. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(5): 1243–1250. [DOI]
- [11] Chen FJ, Sun M, Li SQ, Wu QQ, Ji L, Liu ZL, Zhou GZ, Cao G, Jin L, Xie HW, Wang CM, Lv J, De W, Wu M, Cao XF. Upregulation of the long non-coding RNA HOTAIR promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis and poor prognosis. *Mol Carcinog*, 2013, 52(11): 908–915. [DOI]
- [12] Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, Tsai MC, Hung T, Argani P, Rinn JL, Wang YL, Brzoska P, Kong B, Li R, West RB, van de Vijver MJ, Sukumar S, Chang HY. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071–1076. [DOI]
- [13] 虞磊, 李苏卿, 汪春梅, 曹秀峰. 长链非编码 RNA HOTAIR 在肿瘤中的研究进展. *医学综述*, 2014, 20(16): 2925–2927. [DOI]
- [14] Zhang L, Xu HG, Lu C. A novel long non-coding RNA T-ALL-R-LncR1 knockdown and Par-4 cooperate to induce cellular apoptosis in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(6): 1373–1382. [DOI]
- [15] Han BW, Chen YQ. Potential pathological and functional links between long noncoding RNAs and hematopoiesis. *Sci Signal*, 2013, 6(289): re5. [DOI]

- [16] Bai WL, Yang J, Yang GX, Niu PY, Tian L, Gao A. Long non-coding RNA NR_045623 and NR_028291 involved in benzene hematotoxicity in occupationally benzene-exposed workers. *Exp Mol Pathol*, 2014, 96(3): 354–360. [DOI]
- [17] Zhang AL, Xu M, Mo YY. Role of the lncRNA-p53 regulatory network in cancer. *J Mol Cell Biol*, 2014, 6(3): 181–191. [DOI]
- [18] Zhou YL, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(3): R45–R53. [DOI]
- [19] 陈恩, 肖建华. p15 基因的研究进展. *肿瘤学杂志*, 2009, 15(3): 246–247. [DOI]
- [20] Uchida T, Kinoshita T, Saito H, Hotta T. CDKN2 (MTS1/p16INK4A) gene alterations in hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*, 1997, 24(5–6): 449–461. [DOI]
- [21] Rosu-Myles M, Wolff L. p15Ink4b: dual function in myelopoiesis and inactivation in myeloid disease. *Blood Cells Mol Dis*, 2008, 40(3): 406–409. [DOI]
- [22] 郑瑞玑, 马旭东. INK4 系列抑癌基因纯合子缺失、甲基化与白血病预后的实验研究. *白血病·淋巴瘤*, 2010, 19(4): 230–233. [DOI]
- [23] 张耀, 宋陆茜, 吴凌云, 常春康, 李晓. 骨髓增生异常综合征患者 p15^{INK4B} 基因甲基化与疾病进展的 Meta 分析. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(6): 525–530. [DOI]
- [24] Yu WQ, Gius D, Onyango P, Muldoon-Jacobs K, Karp J, Feinberg AP, Cui HM. Epigenetic silencing of tumour suppressor gene p15 by its antisense RNA. *Nature*, 2008, 451(7175): 202–206. [DOI]
- [25] Kino T, Hurt DE, Ichijo T, Nader N, Chrousos GP. Non-coding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci Signal*, 2010, 3(107): ra8. [DOI]
- [26] Garding A, Bhattacharya N, Claus R, Ruppel M, Tschuch C, Filarsky K, Idler I, Zucknick M, Caudron-Herger M, Oakes C, Fleig V, Keklikoglou I, Allegra D, Serra L, Thakurela S, Tiwari V, Weichenhan D, Benner A, Radlwimmer B, Zentgraf H, Wiemann S, Rippe K, Plass C, Döhner H, Lichter P, Stilgenbauer S, Mertens D. Epigenetic upregulation of lncRNAs at 13q14.3 in leukemia is linked to the *In Cis* downregulation of a gene cluster that targets NF- κ B. *PLoS Genet*, 2013, 9(4): e1003373. [DOI]
- [27] Lerner M, Harada M, Lovén J, Castro J, Davis Z, Oscier D, Henriksson M, Sangfelt O, Grandér D, Corcoran MM. DLEU2, frequently deleted in malignancy, functions as a critical host gene of the cell cycle inhibitory microRNAs miR-15a and miR-16-1. *Exp Cell Res*, 2009, 315(17): 2941–2952. [DOI]
- [28] Calin GA, Liu CG, Ferracin M, Hyslop T, Spizzo R, Sevignani C, Fabbri M, Cimmino A, Lee EJ, Wojcik SE, Shimizu M, Tili E, Rossi S, Taccioli C, Pichiorri F, Liu XP, Zupo S, Herlea V, Gramantieri L, Lanza G, Alder H, Rassenti L, Volinia S, Schmittgen TD, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM. Ultraconserved regions encoding ncRNAs are altered in human leukemias and carcinomas. *Cancer Cell*, 2007, 12(3): 215–229. [DOI]
- [29] Huarte M, Guttman M, Feldser D, Garber M, Koziol MJ, Kenzelmann-Broz D, Khalil AM, Zuk O, Amit I, Rabani M, Attardi LD, Regev A, Lander ES, Jacks T, Rinn JL. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell*, 2010, 142(3): 409–419. [DOI]
- [30] Huarte M, Rinn JL. Large non-coding RNAs: missing links in cancer?. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(R2): R152–R161. [DOI]
- [31] Yap KL, Li SD, Muñoz-Cabello AM, Raguz S, Zeng L, Mujtaba S, Gil J, Walsh MJ, Zhou MM. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of *INK4a*. *Mol Cell*, 2010, 38(5): 662–674. [DOI]
- [32] Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48(3): R45–R53. [DOI]
- [33] Poliseno L, Salmena L, Zhang JW, Carver B, Haveman WJ, Pandolfi PP. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*, 2010, 465(7301): 1033–1038. [DOI]
- [34] Milella M, Falcone I, Conciatori F, Incani UC, Del Curatolo A, Inzerilli N, Nuzzo CMA, Vaccaro V, Vari S, Cognetti F, Ciuffreda L. PTEN: multiple functions in human malignant tumors. *Front Oncol*, 2015, 5: 24. [DOI]
- [35] 王翠翠, 怀磊, 张翠萍, 贾玉娇, 李其辉, 陈一瑞, 田征, 唐克晶, 邢海燕, 王敏, 王建祥. 抑癌基因 PTEN 与其假基因 PTENP1 在急性白血病患者细胞中的表达及其相关性研究. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11): 896–901. [DOI]
- [36] Guo G, Kang Q, Zhu X, Chen Q, Wang X, Chen Y, Ouyang J, Zhang L, Tan H, Chen R, Huang S, Chen JL. A long noncoding RNA critically regulates Bcr-Abl-mediated cellular transformation by acting as a competitive endogenous RNA. *Oncogene*, 2015, 34(14): 1768–1779. [DOI]
- [37] Gabory A, Jammes H, Dandolo L. The *H19* locus: role of an imprinted non-coding RNA in growth and development. *BioEssays*, 2010, 32(6): 473–480. [DOI]
- [38] Bock O, Schlué J, Kreipe H. Reduced expression of H19 in bone marrow cells from chronic myeloproliferative disorders. *Leukemia*, 2003, 17(4): 815–816. [DOI]
- [39] Guo GJ, Kang QZ, Chen QH, Chen ZL, Wang J, Tan L, Chen JL. High expression of long non-coding RNA H19 is required for efficient tumorigenesis induced by *Bcr-Abl* oncogene. *Febs Lett*, 2014, 588(9): 1780–1786. [DOI]
- [40] Hannou SA, Wouters K, Paumelle R, Staels B. Functional

- genomics of the CDKN2A/B locus in cardiovascular and metabolic disease: what have we learned from GWASs?. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(4): 176–184. [DOI]
- [41] Kotake Y, Nakagawa T, Kitagawa K, Suzuki S, Liu N, Kitagawa M, Xiong Y. Long non-coding RNA ANRIL is required for the PRC2 recruitment to and silencing of p15^{INK4B} tumor suppressor gene. *Oncogene*, 2011, 30(16): 1956–1962. [DOI]
- [42] Iacobucci I, Sazzini M, Garagnani P, Ferrari A, Boattini A, Lonetti A, Papayannidis C, Mantovani V, Marasco E, Ottaviani E, Soverini S, Girelli D, Luiselli D, Vignetti M, Baccarani M, Martinelli G. A polymorphism in the chromosome 9p21 ANRIL locus is associated to Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*, 2011, 35(8): 1052–1059. [DOI]
- [43] Garzon R, Liu SJ, Fabbri M, Liu ZF, Heaphy CEA, Callegari E, Schwind S, Pang JX, Yu JH, Muthusamy N, Havelange V, Volinia S, Blum W, Rush LJ, Perrotti D, Andreeff M, Bloomfield CD, Byrd JC, Chan K, Wu LC, Croce CM, Marcucci G. MicroRNA-29b induces global DNA hypomethylation and tumor suppressor gene re-expression in acute myeloid leukemia by targeting directly DNMT3A and 3B and indirectly DNMT1. *Blood*, 2009, 113(25): 6411–6418. [DOI]
- [44] Trimarchi T, Bilal E, Ntziachristos P, Fabbri G, Dalla-Favera R, Tsirogas A, Aifantis I. Genome-wide mapping and characterization of Notch-regulated long non-coding RNAs in acute leukemia. *Cell*, 2014, 158(3): 593–606. [DOI]
- [45] Heuston EF, Lemon KT, Arceci RJ. The beginning of the road for non-coding RNAs in normal hematopoiesis and hematologic malignancies. *Front Genet*, 2011, 2: 94. [DOI]
- [46] 谢咪雪, 谢彦晖. p53 家族成员及相互作用与白血病关系的研究进展. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(5): 1331–1335. [DOI]
- [47] 张建清, 王志林. p53 基因异常在白血病患者中的研究. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(21): 1603–1605. [DOI]
- [48] 林东军, 郑永江, 方志刚, 范蕊芳, 刘加军, 林玉辉. 急性白血病 p53 基因 P1 启动子区域 DNA 甲基化研究. 中国病理生理杂志, 2008, 24(7): 1327–1330. [DOI]
- [49] Yang F, Bi JW, Xue XC, Zheng LM, Zhi KK, Hua JD, Fang GE. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells. *FEBS J*, 2012, 279(17): 3159–3165. [DOI]
- [50] Zhang AL, Zhou NJ, Huang JG, Liu Q, Fukuda K, Ma D, Lu ZH, Bai CX, Watabe K, Mo YY. The human long non-coding RNA-RoR is a p53 repressor in response to DNA damage. *Cell Res*, 2013, 23(3): 340–350. [DOI]
- [51] 陈芳, 陈杰. ARF 蛋白——p53 蛋白的重要调控因子. 国外医学: 生理病理科学与临床分册, 2003, 23(6): 555–557. [DOI]
- [52] Zhang X, Gejman R, Mahta A, Zhong Y, Rice KA, Zhou YL, Cheunsuchon P, Louis DN, Klibanski A. Maternally expressed gene 3, an imprinted noncoding RNA gene, is associated with meningioma pathogenesis and progression. *Cancer Res*, 2010, 70(6): 2350–2358. [DOI]
- [53] Benetatos L, Hatzimichael E, Dasoula A, Dranitsaris G, Tsiara S, Syrrou M, Georgiou I, Bourantas KL. CpG methylation analysis of the MEG3 and SNRPN imprinted genes in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*, 2010, 34(2): 148–153. [DOI]
- [54] Zhou YL, Zhong Y, Wang YY, Zhang X, Batista DL, Gejman R, Ansell PJ, Zhao J, Weng C, Klibanski A. Activation of p53 by MEG3 non-coding RNA. *J Biol Chem*, 2007, 282(34): 24731–24742. [DOI]
- [55] Zhang X, Rice K, Wang YY, Chen W, Zhong Y, Nakayama Y, Zhou YL, Klibanski A. Maternally expressed gene 3 (MEG3) noncoding ribonucleic acid: isoform structure, expression, and functions. *Endocrinology*, 2010, 151(3): 939–947. [DOI]
- [56] 朱娟娟, 付汉江, 朱捷, 张胜权, 郑晓飞. 非编码基因 MEG3 稳定表达细胞株建立及其对 p53 转录活性的影响. 军事医学, 2011, 35(6): 424–427. [DOI]
- [57] Cai XZ, Cullen BR. The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor. *RNA*, 2007, 13(3): 313–316. [DOI]
- [58] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L, Pandolfi PP. A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell*, 2011, 146(3): 353–358. [DOI]
- [59] 耿凌云, 王欣. MicroRNA 在慢性淋巴细胞白血病中的研究进展. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(1): 255–258. [DOI]
- [60] Dal Bo M, Rossi FM, Rossi D, Deambrogi C, Bertoni F, Del Giudice I, Palumbo G, Nanni M, Rinaldi A, Kwee I, Tissino E, Corradini G, Gozzetti A, Cencini E, Ladetto M, Coletta AM, Luciano F, Bulian P, Pozzato G, Laurenti L, Forconi F, Di Raimondo F, Marasca R, Del Poeta G, Gaidano G, Foà R, Guarini A, Gattei V. 13q14 deletion size and number of deleted cells both influence prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50(8): 633–643. [DOI]
- [61] Pekarsky Y, Croce CM. Role of miR-15/16 in CLL. *Cell Death Differ*, 2015, 22(1): 6–11. [DOI]
- [62] Mraz M, Kipps TJ. MicroRNAs and B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(8): 1836–1839. [DOI]
- [63] Thai TH, Calado DP, Casola S, Ansel KM, Xiao CC, Xue YZ, Murphy A, Frendewey D, Valenzuela D, Kutok JL, Schmidt-Suppran M, Rajewsky N, Yancopoulos G, Rao A, Rajewsky K. Regulation of the germinal center response by microRNA-155. *Science*, 2007, 316(5824): 604–608. [DOI]
- [64] San José-Enériz E, Román-Gómez J, Jiménez-Velasco A,

- Garate L, Martin V, Cordeu L, Vilas-Zornoza A, Rodríguez-Otero P, Calasanz MJ, Prósper F, Agirre X. MicroRNA expression profiling in Imatinib-resistant Chronic Myeloid Leukemia patients without clinically significant ABL1-mutations. *Mol Cancer*, 2009, 8(1): 69–72. [DOI]
- [65] Cho WCS. MicroRNAs: potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(8): 1273–1281. [DOI]
- [66] Stamatopoulos B, Meuleman N, Haibe-Kains B, Saussoy P, Van Den Neste E, Michaux L, Heimann P, Martiat P, Bron D, Lagneaux L. microRNA-29c and microRNA-223 down-regulation has in vivo significance in chronic lymphocytic leukemia and improves disease risk stratification. *Blood*, 2009, 113(21): 5237–5245. [DOI]
- [67] Mi SL, Lu J, Sun M, Li ZJ, Zhang H, Neilly MB, Wang YG, Qian ZJ, Jin J, Zhang YM, Bohlander SK, Le Beau MM, Larson RA, Golub TR, Rowley JD, Chen JJ. MicroRNA expression signatures accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(50): 19971–19976. [DOI]
- [68] Pulikkan JA, Dengler V, Peramangalam PS, Peer Zada AA, Müller-Tidow C, Bohlander SK, Tenen DG, Behre G. Cell-cycle regulator E2F1 and microRNA-223 comprise an autoregulatory negative feedback loop in acute myeloid leukemia. *Blood*, 2010, 115(9): 1768–1778. [DOI]
- [69] Garzon R, Garofalo M, Martelli MP, Briesewitz R, Wang LS, Fernandez-Cymering C, Volinia S, Liu CG, Schnittger S, Haferlach T, Liso A, Diverio D, Mancini M, Meloni G, Foa R, Martelli MF, Mecucci C, Croce CM, Falini B. Distinctive microRNA signature of acute myeloid leukemia bearing cytoplasmic mutated nucleophosmin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(10): 3945–3950. [DOI]
- [70] Li ZJ, Lu J, Sun M, Mi SL, Zhang H, Luo RT, Chen P, Wang YG, Yan M, Qian ZJ, Neilly MB, Jin J, Zhang YM, Bohlander SK, Zhang DE, Larson RA, Le Beau MM, Thirman MJ, Golub TR, Rowley JD, Chen JJ. Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(40): 15535–15540. [DOI]
- [71] Martelli AM, Lonetti A, Buontempo F, Ricci F, Tazzari PL, Evangelisti C, Bressanin D, Cappellini A, Orsini E, Chiarini F. Targeting Signaling Pathways in T-cell acute lymphoblastic leukemia initiating cells. *Adv Biol Regul*, 2014, 56: 6–21. [DOI]
- [72] Zou ZJ, Zhang R, Fan L, Wang L, Fang C, Zhang LN, Yang S, Li YY, Li JY, Xu W. Low expression level of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten predicts poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(6): 1159–1164. [DOI]
- [73] Panuzzo C, Crivellaro S, Carrà G, Guerrasio A, Saglio G, Morotti A. BCR-ABL promotes PTEN downregulation in chronic myeloid leukemia. *PLoS One*, 2014, 9(10): e110682. [DOI]
- [74] Johnsson P, Lipovich L, Grandér D, Morris KV. Evolutionary conservation of long non-coding RNAs; sequence, structure, function. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(3): 1063–1071. [DOI]
- [75] Anderson DM, Anderson KM, Chang CL, Makarewich CA, Nelson BR, McAnally JR, Kasaragod P, Shelton JM, Liou J, Bassel-Duby R, Olson EN. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. *Cell*, 2015, 160(4): 595–606. [DOI]
- [76] Laressergues D, Couzigou JM, San Clemente H, Martinez Y, Dunand C, Bécard G, Combier JP. Primary transcripts of microRNAs encode regulatory peptides. *Nature*, 2015, 520(7545): 90–93. [DOI]
- [77] 井深, 张惠荣. 长链非编码 RNA 研究现状与趋势的文献计量分析. *中华医学图书情报杂志*, 2012, 21(9): 54–56. [DOI]

(责任编辑: 杨昭庆)