

长链非编码 RNA 与肿瘤干细胞

肖楠¹, 李占峰¹, 姚建新¹, 潘志尧², 姚志峰^{1,3}

¹ 江苏联合职业技术学院南京卫生分院医学技术系, 南京 210038

² 浙江大学医学部基础医学院生物化学系, 杭州 310058

³ 南京医科大学第二附属医院肿瘤医学中心放射治疗科, 南京 210011

通信作者: 姚志峰 电话: 025-58509711, E-mail: yzf058565@126.com

【摘要】 肿瘤包含具有干细胞特性的功能细胞亚群, 称为肿瘤干细胞 (cancer stem cell, CSC), 这些细胞亚群在肿瘤的发生和发展中起重要作用。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是 CSC 亚群的关键调节因子, 具有诱导 CSC 自我更新、迁移、侵袭、耐药和分化的重要能力。本文对近年来 lncRNA 在不同 CSC 发生、维持和调节中的功能及作用机制进行综述, 以期通过 lncRNA 寻找肿瘤治疗新靶点, 以选择性消除 CSC, 最终改善肿瘤患者的预后。

【关键词】 长链非编码 RNA; 肿瘤干细胞; 自我更新; 分化

【中图分类号】 R73 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2021)03-0373-07

DOI: 10.12290/xhyxzz.20190231

Long Non-coding RNA and Cancer Stem Cells

XIAO Nan¹, LI Zhanfeng¹, YAO Jianxin¹, PAN Zhiyao², YAO Zhifeng^{1,3}

¹ Faculty of Medical Technology, Nanjing Health School, Jiangsu United Vocational and Technical College, Nanjing 210038, China

² Faculty of Biochemistry, Basic Medicine College, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

³ Department of Radiotherapy, Center for Oncological Medicine, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

Corresponding author: YAO Zhifeng Tel: 86-25-58509711, E-mail: yzf058565@126.com

【Abstract】 Tumors contain a functional subpopulation of cells that exhibit characteristics of stem cells. This cell subgroup, named cancer stem cell (CSC), plays important roles in the initiation and progression of cancers. As a key regulator of the CSC subgroup, long non-coding RNA (lncRNA) has the important ability to induce self-renewal, migration, invasion, drug resistance and differentiation of CSC. This review summarizes recent research on the functions and mechanisms of lncRNA in the occurrence, maintenance and regulation of different CSC, with the aim of finding new targets for cancer treatment through lncRNA to selectively eliminate CSC and ultimately improve the prognosis of patients with cancer.

【Key words】 long non-coding RNA; cancer stem cell; self-renewal; differentiation

Med J PUMCH, 2021,12(3):373-379

1 长链非编码 RNA

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是指一类长度大于 200 个核苷酸, 且不具有蛋白质编码功能的转录本。其主要由 RNA 聚合酶 II 或 III 转录, 但在其他真核生物中也可通过 RNA 聚合酶 V 转录^[1]。成熟的 lncRNA 可与多种分子相互作用, 形成超分子结构, 如 RNA/RNA、RNA/DNA、RNA/蛋白质、DNA/RNA/蛋白质或 DNA/RNA/RNA 复合物^[2]。一旦转录, lncRNA 可顺式 (控制局部基因表达) 或反式 (控制远端基因表达) 起作用, 导致组织特异性基因的沉默或激活^[3]。

尽管大量研究表明 lncRNA 在转录、转录后和翻译水平起作用, 但大多数 lncRNA 功能仍然未知。近年来研究发现, 细胞质 lncRNA 在多种分子机制中发挥重要作用, 包括 mRNA 的稳定性和翻译调节、蛋白质修饰、作为微小 RNA 前体或作为竞争性内源 RNA。一般来说, lncRNA 被认为是转录的主要调节因子, 可重塑染色质, 并与阻遏物复合物相互作用以阻断转录起始位点^[4]。

2 肿瘤干细胞

一般认为, 肿瘤内部含有具有干细胞特征的功能性细胞亚群, 这些特殊的细胞成分称为肿瘤干细胞 (cancer stem cell, CSC)。CSC 的“干性”特性, 使得其能够在未分化的状态下自我更新, 同时保持分化成多种细胞类型的能力。因此, CSC 具有无限增殖能力以及高致瘤性、侵袭性和转移性潜力, 且对放、化疗具有抗性^[5]。越来越多的研究表明, CSC 与肿瘤局部复发或远处转移有关, 因此了解 CSC 的分子调控机制显得尤为重要, 以便更有针对性地消灭 CSC。

CSC 最初在急性髓细胞性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 中被鉴定出^[6]; 随后, 在乳腺癌、结/直肠癌、脑胶质瘤、黑色素瘤、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌和胃癌等实体瘤^[7-8]中均鉴定出了 CSC。然而, 目前临床上尚不能精确检测肿瘤中 CSC 的比例, 主要通过特定的细胞表面标志物分离 CSC^[9]。CD44、CD133、OCT-4、Bmi-1、ALDH1、ABCG2 和 KLF4 是常见特异性高表达于细胞表面的 CSC 标志物。

3 长链非编码 RNA 在肿瘤干细胞中的作用

众所周知, lncRNA 在炎症、肿瘤等病理过程中差异化表达, 既往研究大多集中于编码基因在肿瘤发生、发展中的作用。近年来研究表明, lncRNA 也参与了肿瘤的发生和进展。例如, 在 CSC 亚群中存在特异性 lncRNA 的异常调控^[10]; lncRNA HAND2-AS1 可维持非小细胞肺癌细胞的干性^[11]; lncRNA ZNF281 通过调节核因子- κ B1 信号通路抑制胶质瘤干细胞的自我更新能力^[12]; lncRNA UCA1 通过作为 Slug 的竞争性内源 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 增强胶质瘤细胞的“干性”^[13]; lncRNA HAND2-AS1 在肝 CSC 呈高表达, 参与了肝 CSC 自我更新以及肝细胞癌 (hepatocellular carcinomas, HCC) 的发生; HAND2-AS1 将 INO80 染色质重塑复合物招募至 BMPR1A 的启动子上, 从而诱导其表达, 并导致 BMP 信号的激活^[14]。lncRNA 的过表达、缺乏或突变均可能对 CSC 的自我更新能力产生影响, 因此 lncRNA 在 CSC 调控中发挥重要作用。

3.1 LncHPV1

LncHPV1 是一种核 lncRNA, 在 HCC 中显著上调, 并与乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染有关^[15]。最近研究发现, LncHPV1 与肝 CSC 呈正相关。LncHPV1 受转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 途径调节, 其可在 HCC 组织中被 HBV 激活^[16]。已有研究证明 LncHPV1 可在体外和体内增强肝 CSC 能力, 主要通过稳定核仁蛋白 NOP2 介导 HCC 细胞获得干细胞样特性^[17]。

3.2 Linc00617

Linc00617 是染色体 14 相关的长链基因间 lncRNA, 大小为 2937 nt, 其在晚期乳腺癌组织及转移淋巴结中呈高表达, 并促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭。Linc00617 与乳腺癌 CSC 的自我更新及扩增有关。由于 CSC 的部分富集, Linc00617 过表达可增加乳腺癌细胞群的乳腺球形成和致瘤能力。体内试验表明, Linc00617 缺乏可能导致转移性结节数量急剧减少。进一步研究 Linc00617 调控 CSC 的分子机制发现, Linc00617 是一种与 Sox2 基因启动子结合的核 lncRNA, 并通过招募核内不均一性核糖核蛋白 K 激活其转录。研究显示, Linc00617 和 Sox2 的表达水平之间存在正相关。Linc00617 可能通过调控 Sox2 表现致癌活性, 而 Sox2 刺激上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 并增强 CSC 的自我更新能力^[18]。

3.3 HIF2PUT

缺氧诱导因子-2 α 启动子上游转录物 (hypoxia-inducible factor-2 α promoter upstream transcript, HIF2PUT) 是一种新型 lncRNA, 在骨肉瘤和结肠癌干细胞中具有关键调节功能^[19-21]。HIF2PUT 是位于缺氧诱导因子-2 α (hypoxia-inducible factor-2 α , HIF-2 α) 基因的启动子上游区域的反义 lncRNA。HIF2PUT 调节其宿主基因 HIF-2 α 在骨和结肠组织中的转录活性。HIF2PUT 过表达导致 HIF-2 α 表达升高, 而缺乏 HIF2PUT 则导致骨肉瘤和结肠癌衍生细胞系中 HIF-2 α 表达降低。HIF2PUT 和 HIF-2 α 在侵袭性骨肉瘤中通常表达升高, 且 HIF2PUT 的高表达可预测骨肉瘤患者的不良预后^[20]。HIF-2 α 与 CSC 存在相关性, 在 CSC 特性调节中发挥作用。

HIF2PUT 在骨肉瘤和结肠癌 CSC 中发挥不同的调控作用。在骨肉瘤中, HIF2PUT 充当 CSC 自我更新的有效抑制剂。研究发现抑制 HIF2PUT 可增强 CSC 的增殖、迁移和自我更新, 而其过表达可抑制这些特征^[21]。相反, 在结肠癌中, HIF2PUT 表达与具有 CSC 表型的细胞群的富集相关, 而 HIF2PUT 缺失则损害 CSC 特性, 包括增殖、自我更新、迁移和侵袭。此外, HIF2PUT 的抑制导致 CSC 标志物 (Oct4、Sox2 或 CD44) 减少^[19]。总之, 这些数据表明该 lncRNA 可能在源自不同组织类型 CSC 的调节中发挥相反的作用。不同组织谱系中 lncRNA 的功能表征对组织特异性治疗至关重要。lncRNA 与微环境之间的信号传递, 例如基质细胞和细胞外组分, 可能对肿瘤进展和治疗具有较大影响。

3.4 HOTAIR

Hox 转录本反义基因间 RNA (Hox transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR) 是一种致癌 lncRNA, 其在多种肿瘤中的表达存在异常, 包括乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌和子宫颈癌^[22]。该 lncRNA 能够诱导其靶基因的激活或沉默。HOTAIR 可募集 MLL1 甲基转移酶并诱导赖氨酸 4 的组蛋白 H3 三甲基化 (histone H3 trimethylation of lysine 4, H3K4me3), 从而使染色质松散。HOTAIR 还可募集梳抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2), 诱导 H3K27me3, 并最终引发基因沉默^[23]。

研究发现, 在源自乳腺癌、口腔癌和结肠癌以及神经胶质瘤的 CSC 中, HOTAIR 表达升高^[24-26]。这种 lncRNA 的表达与干细胞特征的获得有关, 导致肿瘤生长和转移潜能增强^[24,27-28]。HOTAIR 主要通过以 TGF- β 依赖的方式触发 EMT 诱导肿瘤“干性”

的产生^[24-25]。已经发现 HOTAIR 的外源性表达导致 EMT 诱导物 Zeb1、SNAIL、TWIST 和 CTNNA1 的上调, 并诱导间充质标志物, 如 Vimentin 和纤连蛋白 (Fibronectin) 的产生。相应的, 上皮标志物, 如 E-cadherin、骨成型蛋白 7 和人类表皮生长因子受体 3 也被 HOTAIR 下调。在 EMT 期间被 HOTAIR 下调的基因表现出 PRC2 占据的增加^[25]。由 HOTAIR 诱导的干细胞特征已通过增加的集落形成、迁移和自我更新能力而得到证实^[26]。此外有研究表明, HOTAIR 可能通过下调 SETD2 促进 CSC 生长^[27], 还可诱导干细胞标志物 (如 Sox1、Sox2、Oct4 和 CD44) 的表达^[25-26]。HOTAIR 可通过减弱 miR-34a 的功能来调节 Sox2 表达, 与晚期临床肿瘤预后差呈正相关^[29]。通过使用抑制 CSC 增殖、迁移、侵袭和自我更新的 HOTAIR 抑制剂, 可发现 lncRNA 的治疗价值。因此, HOTAIR 可作为延缓肿瘤进展和侵袭/转移的靶点^[28,30]。

3.5 Lnc34a

Lnc34a 是一种新的 lncRNA, 其与 miR-34a 编码基因结合并通过将 DNA 甲基转移酶 3a 和组蛋白脱乙酰酶 1 募集至 miR-34a 启动子以调节其沉默。既往研究表明, miR-34a 可能作为 Notch 和 Wnt 信号通路的负调节因子, 这对 CSC 的自我更新至关重要^[31-32]。研究表明 Lnc34a 在结肠 CSC 中高表达, 可促进 CSC 自我更新^[33]。Lnc34a 是第一个在 CSC 分裂过程中表现出不对称分布的 lncRNA, 因此产生具有不同细胞命运的不对称子细胞。Lnc34a 通过抑制不对称细胞分裂导致 CSC 分化, 而过表达则通过对称细胞分裂导致 CSC 增殖, 这种与其他 lncRNA 调节不对称 CSC 分裂的机制仍需进一步研究。miR-34a-Lnc34a 轴的发现让人们认识到 lncRNA 在该过程中的重要性以及其协调 CSC 自我更新过程的潜力。

3.6 H19

H19 是位于 11p15.5 区域的印记基因, 仅由母本等位基因表达^[34], 是最早发现与肿瘤相关的 lncRNA, 其在乳腺癌^[35]、前列腺癌^[36]和胶质母细胞^[37]的干细胞样细胞中过表达。

在乳腺癌中, H19 的异位过表达可显著促进肿瘤细胞迁移、克隆和球形成能力; 反之, H19 的抑制则会破坏乳腺癌细胞的生长和肿瘤形成能力。H19 主要存在于乳腺癌细胞的细胞质中, 其与 miRNA let-7 结合, 从而导致 let-7 靶标 Lin28 的表达增强。H19 也可通过负反馈回路被 let-7 抑制。值得注意的是, H19 与 Lin28 在原发性乳腺癌中共表达, 且二者对于维持

乳腺 CSC 自我更新起关键作用^[35]。Lin28 还可阻断成熟的 let-7 产生, 从而避免 H19 的负反馈抑制并逆转 H19 缺失介导的乳腺 CSC 特性的抑制^[35,38]。这些结果表明 H19/let-7/Lin28 形成双负反馈环以促进乳腺 CSC 的维持。在前列腺癌中, H19 上调干细胞标志物, 如与 Sox2、Oct4、Notch1、Klf4、c-Myc 和 Abcg2 的表达相关^[36]。H19 还在胶质母细胞瘤的 CSC 自我更新中发挥作用^[37]。研究发现 H19 表达主要限于 CSC 部分, 外源性表达导致该部分的迁移以及神经球和肿瘤形成能力增强。H19 还作为 miR-138、miR-200a 和 miR-141 的 ceRNA 参与 CSC 的调节^[39-41]。值得注意的是, H19 可干扰 miR-138 和 miR-200a 表达, 从而避免抑制 Vimentin、Zeb1 和 Zeb2, 并伴随诱导 EMT。H19 的上调导致 EMT 涉及多个基因的调节, 这可能促进肿瘤干性特征^[42]。

3.7 HOTTIP

HOTTIP 从 HOXA 基因座的 5' 端转录, 并以顺式作用调节 HOXA 基因的表达。HOTTIP 结合接头蛋白 WDR5, 并将 WDR5/MLL 复合物靶向 HOXA 基因座, 导致 H3K4me3。HOXA 成员在干细胞的多能性、分化和自我更新中起重要作用。

HOTTIP 在胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 中过度表达, 并促进其进展、侵袭和耐药。这种 lncRNA 还可促进 EMT 并调节胰腺 CSC^[43]。Fu 等^[44]发现 HOTTIP 在胰腺 CSC 的细胞核中高表达, 并通过 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 途径增强 CSC 特性。HOTTIP 在 CSC 调节中的作用是基于 HOXA9 的诱导和随后 Wnt 途径的激活。HOTTIP/HOXA9/Wnt 轴通过控制 CSC 维持和自我更新以提高 CSC 活性。基于 HOTTIP 和 HOXA9 的表达可预测 PDAC 患者的预后, 因此可作为 PDAC 的潜在治疗靶点和分子标志物^[43,45]。

3.8 MALAT-1

转移相关的肺腺癌转录物 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT-1) 是高度保守的 lncRNA, 其在肿瘤中呈过表达并促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[46]。研究表明, MALAT-1 在源自胰腺和乳腺肿瘤的 CSC 中过表达^[47-48]。MALAT-1 可促进 CSC 表型分化, 并调节其增殖、迁移、集落形成以及自我更新能力^[47-50]。MALAT-1 具有与 miR-200c 和 miR-145 互补的位点, 因此可作为此类 miRNA 的内源性海绵, 导致 Sox2 表达的上调^[47-48]。MALAT-1 的下调可降低干细胞标志物 (如 Bmi1、Nanog、Sox2 和 Nestin) 在神经胶质瘤和胰腺癌中的表达^[49-50]。

MALAT-1 还可与 lncRNA HULC 配合, 以增加端粒重复结合因子 2 (telomere repeat-binding factor 2, TRF2) 的表达、磷酸化和类泛素化修饰, 并加速肝 CSC 增殖, 从而导致肝癌进展。敲除 TRF2 可抵消 MALAT-1 和 HULC 的致癌功能。MALAT-1 与 HULC 结合还可增强端粒酶活性并促进 TERT 和 TERC 之间的相互作用, 从而延长端粒长度, 延长肝 CSC 的寿命^[50]。MALAT-1 的这种干性调节作用主要基于 Snail、Slug、E-cadherin、N-cadherin 和 Vimentin 的调节导致 EMT^[51]。

近期 Xiao 等^[52]的研究表明, 胃癌组织中 MALAT1 和 Sox2 的表达呈正相关, 对胃 CSC 具有正向调节作用。MALAT1 作为 Sox2 的转录后关键调节因子, 可直接与 Sox2 mRNA 结合, 增强了 mRNA 的稳定性并增加其表达, 敲低 Sox2 则部分逆转了 MALAT1 对胃 CSC 的正向调节作用; 此外, 该研究还发现 MALAT1 对放、化疗敏感性有负性调节作用。鉴于 MALAT1 的强大功能, 近年来有学者提出 MALAT1 可作为肿瘤治疗的新靶点^[53]。

3.9 lncARSR

lncARSR 是在舒尼替尼耐药的肾细胞癌中被激活的 lncRNA, 可增强舒尼替尼对肾细胞癌的耐药性^[54]。lncARSR 通过直接结合 miR-34/miR-449 促进药物抗性, 从而导致 AXL/c-Met 表达和信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT3)、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 信号传导的再激活^[54]。lncARSR 在肾 CSC 呈高表达, 且参与维持其干细胞表型、促进肾 CSC 的自我更新、致瘤及转移。高 lncARSR 水平可作为肾透明细胞癌患者预后不良的独立预测因子。lncARSR 与 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 结合, 并通过阻断 YAP 与大肿瘤抑制激酶-1 的相互作用促进其核转位。YAP 在 CSC 细胞核呈高表达, 在 Hippo 信号传导中充当转录共激活因子, 这在 CSC 扩增中起关键作用^[55]。

在 CD133 阳性的肝 CSC 和富含 CSC 的肝癌细胞中, lncARSR 的表达明显增强, 并可促进肝 CSC 的扩增。干扰 lncARSR 则通过抑制肝癌细胞的去分化和降低肝 CSC 的自我更新能力抑制肝 CSC 的扩增, 并使肝癌细胞对索拉非尼或顺铂更敏感。在肝癌细胞中, STAT3 是 lncARSR 的下游靶基因, 抑制 STAT3 的表达则使肝 CSC 比例降低, 从而证实了 lncARSR 促进肝 CSC 增殖过程需要 STAT3 参与^[56]。

3.10 lncTHOR

在肝 CSC 和富含 CSC 的肝癌细胞中, lncTHOR 的表达明显增加。干扰 lncTHOR 可抑制肝癌细胞的去分化, 降低肝 CSC 的自我更新能力, 从而抑制肝 CSC 的扩增。在肝癌细胞中, β -catenin 是 lncTHOR 的下游靶基因。特异性抑制 β -catenin 则使肝 CSC 比例降低, 进一步证实了 β -catenin 是 lncTHOR 促进肝 CSC 扩增所必需的因子。此外, 干扰 lncTHOR 表达可使肝癌细胞对索拉非尼治疗的敏感性更高, 提示 lncTHOR 表达可使低表达的肝癌患者可能受益于索拉非尼治疗^[57]。

4 肿瘤干细胞相关长链非编码 RNA 的治疗意义

CSC 是肿瘤发生、维持、进展、转移和复发的关键参与者。此外, CSC 对常规药物治疗具有耐药性^[58]。由于 CSC 在分子和功能上与一般肿瘤细胞不同, 因此可开发治疗性替代物以消除可能引起肿瘤进展或复发的 CSC。这种选择性疗法具有较少的副作用, 且对非 CSC 表现出较低的毒性。目前研究已充分证明, lncRNA 具有诱导 CSC 自我更新、迁移、侵袭、耐药和分化的重要能力^[59]。且近年来人们对 lncRNA 在控制细胞分裂、赋予肿瘤耐药差异性、保护端粒末端、维持基因组结构、与关键信号通路相互作用以及调节肿瘤干细胞相关基因的功能等方面进行了深入研究, 并取得了较大进展^[33,35,59]。

晚期肿瘤的 CSC 利用对称分裂策略使子细胞能够自我更新, 从而迅速增加肿瘤内 CSC 的数量^[60]。这一发现表明, 控制或避免晚期肿瘤中对称的 CSC 分裂可能对临床有益。由于 lncRNA 可能在调节 CSC 不对称性和对称性平衡中发挥独特作用^[33], 改变其功能可能会干扰分裂机制。因此, 控制 CSC 分裂方式的 lncRNA 可被视为治疗晚期肿瘤的潜在靶标。

lncRNA 也可能参与 CSC 中耐药性的获得和维持。lncRNA 可激活几种机制以促进抗药性, 包括调节药物转运蛋白表达水平、调节存活信号传导途径、避免细胞凋亡和诱导 DNA 修复^[39]。

5 小结与展望

lncRNA 参与包括肿瘤发生、发展在内的诸多病理生理过程, 而 CSC 可以驱动肿瘤的发生和发展。鉴于近年来 lncRNA 与 CSC 之间的关系开始受到学界

的关注, 本文综述了参与 CSC 自我更新、维持和分化相关的 lncRNA 的功能及潜在分子机制。

CSC 转移、逃避常规治疗的能力成为肿瘤复发的主要原因。尽管其在肿瘤发展中起着重要作用, 但这种细胞亚群的调节机制尚未完全明确, 因此需进行更深入的研究。lncRNA 可在不同水平以不同方式发挥功能, 然而迄今为止, 仅少数 lncRNA 被鉴定为参与 CSC 的形成, 因此需进一步研究 lncRNA 与 CSC 形成的关系及内在机制。

lncRNA 在人类细胞基因组中高度丰富, 参与转录、翻译和翻译后水平调节多个过程。只有了解 lncRNA 发挥功能的分子机制并揭示 lncRNA 在特定组织中发挥的作用, 才能为 lncRNA 作为诊断或预后标志物, 甚至作为未来治疗的靶标提供基础。大量研究已经发现关于特定 lncRNA 在赋予药物抗性、控制细胞分裂、确定细胞命运和调节干细胞相关基因的转录或翻译方面的功能, 且可在血清、唾液、尿液、血液或组织活检中检测到 lncRNA, 毫无疑问, lncRNA 正成为未来肿瘤精准治疗的有力工具。

作者贡献: 肖楠负责查阅文献、撰写初稿; 李占峰、姚建新、潘志尧负责核对文献、提出修改意见; 姚志峰负责修订、审核论文。

利益冲突: 无

参 考 文 献

- [1] Bohmdorfer G, Sethuraman S, Rowley MJ, et al. Long non-coding RNA produced by RNA polymerase V determines boundaries of heterochromatin [J]. *Elife*, 2016, 5: e19092.
- [2] Vance KW, Ponting CP. Transcriptional regulatory functions of nuclear long noncoding RNAs [J]. *Trends Genet*, 2014, 30: 348-355.
- [3] Chen LL. Linking long noncoding RNA localization and function [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 761-772.
- [4] Cao J. The functional role of long non-coding RNAs and epigenetics [J]. *Biol Proced Online*, 2014, 16: 11.
- [5] Bugide S, Gonugunta VK, Penugurti V, et al. HPIP promotes epithelial-mesenchymal transition and cisplatin resistance in ovarian cancer cells through PI3K/AKT pathway activation [J]. *Cell Oncol*, 2017, 40: 133-144.
- [6] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice [J]. *Nature*, 1994, 367: 645-648.
- [7] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells

- [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 3983-3988.
- [8] Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 275-291.
- [9] Lee SY, Jeong EK, Ju MK, et al. Induction of metastasis, cancer stem cell phenotype, and oncogenic metabolism in cancer cells by ionizing radiation [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16: 10.
- [10] Perry RB, Ulitsky I. The functions of long noncoding RNAs in development and stem cells [J]. *Development*, 2016, 143: 3882-3894.
- [11] Miao F, Chen J, Shi M, et al. LncRNA HAND2-AS1 inhibits non-small cell lung cancer migration, invasion and maintains cell stemness through the interactions with TGF- β 1 [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39. pii: BSR20181525.
- [12] Li XT, Li JC, Feng M, et al. Novel lncRNA-ZNF281 regulates cell growth, stemness and invasion of glioma stem-like U251s cells [J]. *Neoplasma*, 2018, 66: 118-127.
- [13] Li Z, Liu H, Zhong Q, et al. LncRNA UCA1 is necessary for TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition and stemness via acting as a ceRNA for Slug in glioma cells [J]. *FEBS Open Bio*, 2018, 8: 1855-1865.
- [14] Wang Y, Zhu P, Luo J, et al. LncRNA HAND2-AS1 promotes liver cancer stem cell self-renewal via BMP signaling [J]. *EMBO J*, 2019, 38: e101110.
- [15] Zhang Q, Matsuura K, Kleiner DE, et al. Analysis of long noncoding RNA expression in hepatocellular carcinoma of different viral etiology [J]. *J Transl Med*, 2016, 14: 328.
- [16] Parasramka MA, Patel T. Long non-coding RNA regulation of liver cancer stem cell self-renewal offers new therapeutic targeting opportunities [J]. *Stem Cell Investig*, 2016, 3: 1.
- [17] Wang F, Yuan JH, Wang SB, et al. Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2 [J]. *Hepatology*, 2014, 60: 1278-1290.
- [18] Li H, Zhu L, Xu L, et al. Long noncoding RNA linc00617 exhibits oncogenic activity in breast cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56: 3-17.
- [19] Yao J, Li J, Geng P, et al. Knockdown of a HIF-2 alpha promoter upstream long noncoding RNA impairs colorectal cancer stem cell properties in vitro through HIF-2 alpha downregulation [J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8: 3467-3474.
- [20] Li W, He X, Xue R, et al. Combined over-expression of the hypoxia-inducible factor 2 alpha gene and its long non-coding RNA predicts unfavorable prognosis of patients with osteosarcoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212: 861-866.
- [21] Wang Y, Yao J, Meng H, et al. A novel long non-coding RNA, hypoxia-inducible factor-2 alpha promoter upstream transcript, functions as an inhibitor of osteosarcoma stem cells in vitro [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11: 2534-2540.
- [22] Saha SS, Roy Chowdhury R, Mondal NR, et al. Identification of genetic variation in the lncRNA HOTAIR associated with HPV16-related cervical cancer pathogenesis [J]. *Cell Oncol*, 2016, 39: 559-572.
- [23] Wang X, Arai S, Song X, et al. Induced ncRNAs allosterically modify RNA-binding proteins in cis to inhibit transcription [J]. *Nature*, 2008, 454: 126-130.
- [24] Jun Dou YN, He X, Di Wu ML, et al. Decreasing lncRNA HOTAIR expression inhibits human colorectal cancer stem cells [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8: 98-108.
- [25] Padua Alves C, Fonseca AS, Muys BR, et al. Brief report: The lincRNA Hotaire is required for epithelial-to mesenchymal transition and stemness maintenance of cancer cell lines [J]. *Stem Cells*, 2013, 31: 2827-2832.
- [26] Deng J, Yang M, Jiang R, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates the proliferation, self-renewal capacity, tumor formation and migration of the cancer stem-like cell (CSC) subpopulation enriched from breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0170860.
- [27] Haiyan Li JA, Wu M, Zheng Q, et al. LncRNA HOTAIR promotes human liver cancer stem cell malignant growth through downregulation of SETD2 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 27847-27864.
- [28] Fang K, Liu P, Dong S, et al. Magnetofection based on superparamagnetic ironoxide nanoparticle-mediated low lncRNA HOTAIR expression decreases the proliferation and invasion of glioma stem cells [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49: 509-518.
- [29] Min SN, Wei T, Wang XT, et al. Clinicopathological and prognostic significance of homeobox transcript antisense RNA expression in various cancers: A meta-analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96: e7084.
- [30] Lu MY, Liao YW, Chen PY, et al. Targeting lncRNA HOTAIR suppresses cancer stemness and metastasis in oral carcinomas stem cells through modulation of EMT [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 98542-98552.
- [31] Chen WY, Liu SY, Chang YS, et al. MicroRNA-34a regulates WNT/TCF7 signaling and inhibits bone metastasis in Ras activated prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 441-457.
- [32] Sumithra USB, Das AB. Alternative splicing within the Wnt signaling pathway: Role in cancer development [J]. *Cell Oncol*, 2016, 39: 1-13.
- [33] Wang L, Bu P, Ai Y, et al. A long non-coding RNA targets microRNA miR-34a to regulate colon cancer stem cell asymmetric division [J]. *Elife*, 2016, 5: e14620.
- [34] Poirier F, Chan CT, Timmons PM, et al. The murine H19 gene is activated during embryonic stem cell differentiation in

- vitro and at the time of implantation in the developing embryo [J]. *Development*, 1991, 113: 1105-1114.
- [35] Peng F, Li TT, Wang KL, et al. H19/let-7/LIN28 reciprocal negative regulatory circuit promotes breast cancer stem cell maintenance [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e2569.
- [36] Bauderlique-Le Roy H, Vennin C, Brocqueville G, et al. Enrichment of human stem-like prostate cells with s-SHIP promoter activity uncovers a role in Stemness for the long noncoding RNA H19 [J]. *Stem Cells Dev*, 2015, 24: 1252-1262.
- [37] Jiang X, Yan Y, Hu M, et al. Increased level of H19 long non-coding RNA promotes invasion, angiogenesis, and stemness of glioblastoma cells [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124: 129-136.
- [38] Viswanathan SR, Daley GQ. Lin28: A microRNA regulator with a macro role [J]. *Cell*, 2010, 140: 445-449.
- [39] Liu N, Zhong L, Zeng J, et al. Upregulation of microRNA-200a associates with tumor proliferation, CSCs phenotype and chemosensitivity in ovarian cancer [J]. *Neoplasma*, 2015, 62: 550-559.
- [40] Liu C, Liu R, Zhang D, et al. MicroRNA-141 suppresses prostate cancer stem cells and metastasis by targeting a cohort of pro-metastasis genes [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14270.
- [41] Yang Q, Wang X, Tang C, et al. H19 promotes the migration and invasion of colon cancer by sponging miR-138 to upregulate the expression of HMGA1 [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50: 1801-1809.
- [42] Liang WC, Fu WM, Wong CW, et al. The lncRNA H19 promotes epithelial to mesenchymal transition by functioning as miRNA sponges in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6: 22513-22525.
- [43] Li Z, Zhao X, Zhou Y, et al. The long non-coding RNA HOTTIP promotes progression and gemcitabine resistance by regulating HOXA13 in pancreatic cancer [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 84.
- [44] Fu Z, Chen C, Zhou Q, et al. LncRNA HOTTIP modulates cancer stem cell properties in human pancreatic cancer by regulating HOXA9 [J]. *Cancer Lett*, 2017, 410: 68-81.
- [45] Quagliata L, Matter MS, Piscuoglio S, et al. Long noncoding RNA HOTTIP/HOXA13 expression is associated with disease progression and predicts outcome in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Hepatology*, 2014, 59: 911-923.
- [46] Chen S, Nagel S, Schneider B, et al. A new ETV6-NTRK3 cell line model reveals MALAT1 as a novel therapeutic target - a short report [J]. *Cell Oncol*, 2018, 41: 93-101.
- [47] Jiao F, Hu H, Han T, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 enhances stem cell-like phenotypes in pancreatic cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 6677-6693.
- [48] Zeng L, Cen Y, Chen J. Long non-coding RNA MALAT-1 contributes to maintenance of stem cell-like phenotypes in breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2017, 15: 2117-2122.
- [49] Han Y, Zhou L, Wu T, et al. Downregulation of lncRNA-MALAT1 affects proliferation and the expression of Stemness markers in glioma stem cell line SHG139S [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36: 1097-1107.
- [50] Wu M, Lin Z, Li X, et al. HULC cooperates with MALAT1 to aggravate liver cancer stem cells growth through telomere repeat-binding factor 2 [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36045.
- [51] Jiao F, Hu H, Yuan C, et al. Elevated expression level of long noncoding RNA MALAT-1 facilitates cell growth, migration and invasion in pancreatic cancer [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32: 2485-2492.
- [52] Xiao Y, Pan J, Geng Q, et al. LncRNA MALAT1 increases the stemness of gastric cancer cells via enhancing SOX2 mRNA stability [J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9: 1212-1222.
- [53] Amodio N, Raimondi L, Juli G, et al. MALAT1: a druggable long non-coding RNA for targeted anti-cancer approaches [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11: 63.
- [54] Qu L, Ding J, Chen C, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes Sunitinib resistance in renal Cancer by acting as a competing endogenous RNA [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29: 653-668.
- [55] Qu L, Wu ZJ, Li YM, et al. A feedforward loop between lncARSR and YAP activity promotes expansion of renal tumour-initiating cells [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12692.
- [56] Yang C, Cai WC, Dong ZT, et al. lncARSR promotes liver cancer stem cells expansion via STAT3 pathway [J]. *Gene*, 2019, 687: 73-81.
- [57] Cheng Z, Lei Z, Yang P, et al. Long non-coding RNA THOR promotes liver cancer stem cells expansion via β -catenin pathway [J]. *Gene*, 2019, 684: 95-103.
- [58] Phi LTH, Sari IN, Yang YG, et al. Cancer stem cells (CSCs) in drug resistance and their therapeutic implications in Cancer treatment [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 5416923.
- [59] Lee S, Seo HH, Lee CY, et al. Human long noncoding RNA regulation of stem cell potency and differentiation [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 6374504.
- [60] Boman BM, Wicha MS, Fields JZ, et al. Symmetric division of cancer stem cells-a key mechanism in tumor growth that should be targeted in future therapeutic approaches [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81: 893-898.

(收稿: 2019-10-22 录用: 2020-04-26)

(本文编辑: 李 娜)