研究进展

长链非编码 RNA MIAT 与肿瘤关系的研究进展

孙　程,黄立宁,李景林,李正龙,姜兴明*,崔云甫

(哈尔滨医科大学附属第二医院胆胰外科,哈尔滨　150086)

【摘要】 长链非编码 RNAs 是人类正常功能活动的调节因子,也是不同肿瘤发展过程的控制因子。研究表明,lncRNAs 的失调涉及细胞的不同行为,包括增殖,凋亡,迁移,侵袭和上皮间质转化等。作为明星分子的 lncRNA 之一,MIAT 的异常表达存在于不同的肿瘤中,包括肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌和前列腺癌等。MIAT 是一种新型肿瘤相关 lncRNA,其临床应用的潜在价值巨大,有望成为新的肿瘤生物标志物和治疗靶点。本文总结了目前关于 MIAT 在肿瘤发生发展过程中的生物功能和相关机制。

【关键词】 长链非编码 RNA;MIAT;肿瘤;基因;表达调控

【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856(2018) 08-0124-05

doi: 10.3969/j.issn.1671 -7856. 2018.08.022

Research progress on long noncoding RNA MIAT in human carcinomas

SUN Cheng, HUANG Lining, LI Jinglin, LI Zhenglong, JIANG Xingming*, CUI Yunfu

(Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Long noncoding RNAs (lncRNAs) are involved in the regulation of normal physiological processes in humans, while also participating in the development and progression of different cancers. Investigations have indicated that the deregulation of lncRNAs is involved in diverse malignant cellular processes, such as proliferation, anti-apoptosis, migration, invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition. A major lncRNA candidate for involvement in cancer is MIAT, the aberrant expression of which has been observed in multiple cancers and functions as an oncogenic factor, including in lung cancer, breast cancer, gastric cancer, liver cancer, and prostate cancer. MIAT thus has immense potential value in clinical applications, holding promise as a biomarker and therapeutic target. This work summarizes current knowledge of the biological functions and underlying mechanisms of MIAT in the development and progression of cancers.

【Keywords】 lncRNA; MIAT; cancer; gene; expression regulation

人类基因组计划草图表明,基因组中包含大约 2 万个蛋白质编码基因,不足整个基因组的 2%,而剩余至少 70% 的序列被转录成 RNA。这些转录序列大部分是蛋白质非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA),它们最初被认为是转录“噪声”,并没有引起过多的注意[1]。lncRNAs 包含种类各异的 RNA 转录分子,它缺少蛋白质编码功能,且缺乏足够长度的开放阅读框,其长度通常大于 200 个核苷酸[2]。

[基金项目]国家自然科学基金(81602088);中国博士后科学基金(2017M621305);黑龙江省卫生计生委科研课题(2016-049);黑龙江省博士后资助课题(LBH-Z16096);哈尔滨医科大学创新科学研究基金(2016LCZX09)。

[作者简介]孙程(1990—),男,硕士研究生,专业:普通外科临床及基础研究。E-mail: chengsun888@126.com

[通信作者]姜兴明(1987—),男,博士,副主任医师,专业:普通外科临床及基础研究。E-mail: xmjiang@hrbmu.edu.cn

最近,Hon 等[3]在人类基因组中鉴定了 19175 个可能有功能的 lncRNAs。与编码蛋白质的 RNA 类似,lncRNA 拥有 RNA 聚合酶 II 转录物的 poly-A 尾巴和 5′帽状结构,且可以进行剪切[4]。各种研究表明,lncRNA 可以调节基因表达水平和转录后修饰,充当转录因子及 miRNAs 诱饵,并在许多生物过程中扮演调节者的角色[5-7]。

随着基因技术的不断发展,研究发现 lncRNA 与人类多种疾病有关,尤其是肿瘤中随处可见其表达异常的情况[8-10]。部分 lncRNA 已被证实在肿瘤中充当重要的角色,如指挥肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等,且可能被用作肿瘤的潜在治疗靶点和诊断预后的生物标记物[11-12]。肿瘤目前仍是威胁人类生存的主要杀手之一,因此进一步了解 lncRNA 独有的基因特点,特异的表达方式和稳定的结构特征,可以提高我们对肿瘤相关疾病的理解和建立新型诊断预后生物标志物。

1　MIAT 概述与发现

MIAT 也被称为 Gomafu 或 Rncr2[13-15],是所有肿瘤相关 lncRNAs 中的后起之秀,在多种肿瘤中表达异常,包括前列腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、慢性淋巴细胞性白血病、胶质瘤。MIAT 最早被发现于 2000 年[16],它位于 22q12.1,长度为 30051 bp。最初,Ishii 等[15]通过单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)标记的大规模病例对照关联研究,确定了心肌梗死的易感基因位点,于其中分离出一个新的完整 cDNA 基因,命名为 MIAT(myocardial infarction associated transcript)。该基因包含 5 个外显子,所有的剪接点都符合基本的 GT/AG 规则[17-18]。尽管传统的序列比对测验没有发现任何非哺乳动物的 MIAT 直系同源物[14],但测验确定了来自小鸡和非洲热带爪蟾的假定 MIAT 直系同源物。在每个直系同源物的最大外显子中发现了 ACUAACC 序列的多重聚簇重复序列,在每个转录产物中发现了 5 到 8 个这样的重复序列[19]。该重复序列包括 RNA 结合蛋白 Quaking 的 ACUAAY 共有识别位点,其调节 RNA 亚细胞定位和稳定性[20-21],尽管其功能意义尚不清楚。与其它核保留的 lncRNAs,如 Xist 和 Air 不同,MIAT 与染色质无关,而与核基质紧密相关。相对于两栖动物而言,MIAT 在胎盘哺乳动物中高度保守[15,22]。

2　MIAT 与肿瘤性疾病关系

2.1　MIAT 与肺癌

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因[23],肺癌患者大部分表现为非小细胞肺癌(no-small-cell lung cancer, NSCLC),它每年的发病率占肺癌比例大约是 80%,尽管近年来治疗方式不断进步,但患者预后仍然较差[24]。因此,寻找到可靠的预后生物标记物和分子靶向药物,以降低与 NSCLC 相关的发病率和死亡率迫在眉睫。Zhang 等[25]在 2015 年首次发现 MIAT 在 NSCLC 组织和肿瘤细胞中的表达上调,并通过细胞学水平实验证实抑制 MIAT 的表达可以降低肿瘤细胞的侵袭能力,其机制是通过内源性海绵吸附 miR-150,从而上调下游靶基因 ZEB1(zinc finger E-box binding homeobox 1)的表达发挥调控功能。Lai 等[26]在上述研究的基础上同样发现 MIAT 表达在 NSCLC 和肿瘤细胞中上调,且其高表达水平与肿瘤大小,TNM 分期和淋巴结转移呈正相关。随后,实验证实沉默 MIAT 可以降低肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力,且缓解细胞周期阻滞。进一步研究机制发现,MIAT 提高肿瘤细胞中组蛋白甲基转移酶和基质金属蛋白酶 9(matrix metallopeptidase 9, MMP9)启动子的结合能力,促进启动子中 H3K4me3 的合成,进而上调 MMP9 表达,最终实现调控肿瘤细胞的目的。Li 等[27]预测 MIAT 可能作为竞争性内源性 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA),内源性减少 miR-106 的表达,低表达的 miR-106 负向调控下游基因 MAPK9(mitogen-activated protein kinase 9)的表达,而上调的 MAPK9 最终反馈调节肺癌细胞的增殖,侵袭和转移能力。

2.2　MIAT 与肝癌

肝癌是世界第三大的癌症相关死亡原因,每年导致约 60 万人死亡[28]。目前,早期手术治疗可能是唯一有效的方法,而大多数肝癌患者术后复发率高,早期诊断困难,此时放化疗可能是最后的希望[29]。因此,探索一种新的肝癌治疗靶点已成为当务之急。Huang 等[30]对 45 例肝细胞肝癌中肿瘤组织和细胞的 qRT-PCR,定量检测结果显示,MIAT 的含量显著高于相邻的正常组织和细胞,且 MIAT 启动子中 H3/H4 组蛋白乙酰化水平比正常组织高。上调的 MIAT 促进肝癌肿瘤细胞的增殖和侵袭。此外,MIAT 的高水平表达与肝癌的多发肿瘤中心,淋巴结转移和肿瘤分期有紧密的联系。进一步研究

发现肿瘤细胞中上调的 MIAT 通过海绵吸附降低 miR-214 的表达,从而阻断 miR-214 与下游靶基因 EZH2 的结合,提高其下游基因 EZH2 和 β-catenin 蛋白的水平,进而调控肝癌细胞的增殖和侵袭能力。

2.3 MIAT 与胃癌

胃癌是全球范围内发病人数第二多的癌症,也是中国癌症相关死亡的第二大原因[31]。近年来早期胃癌的治疗结果显著提高,但早期症状不典型,确诊比较困难,导致患者 5 年生存预后差。因此,开发灵敏度高的生物标志物对于这种致命疾病的早期诊断至关重要。Li 等[32]经研究发现胃癌组织中 MIAT 表达水平较癌旁正常组织显著增高,并在细胞学水平进行检测,证实该转录本表达差异与组织实验一致。随后,体外实验表明高表达的 MIAT 可促进胃癌细胞增殖、转移和侵袭,并抑制细胞凋亡。此外进一步挖掘该机制作用途径,发现胃癌细胞中上调的 MIAT 作为 miRNA“海绵”靶向诱捕 miR-29a-3p,从而有效上调下游基因 HDAC4 的表达含量。这说明 MIAT/miR-29a-3p/HDAC4 轴可能作为调节胃癌细胞的恶性生物学行为的关键步骤。

2.4 MIAT 与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率在世界范围内呈增高趋势,远处转移和化疗耐药是目前治疗的主要困境[33-34]。因此寻找可预测药物反应性和肿瘤进展的生物标志物显得尤为重要。Luan 等[35]首先通过 TCGA 数据预测 MIAT 在乳腺癌肿瘤组织中呈过表达状态,进一步研究发现与正常对照相比,乳腺癌细胞系和晚期乳腺肿瘤组织中的 MIAT 均存在不同程度上调趋势,且表达水平与淋巴转移情况正相关。此外通过外源性沉默 MIAT 发现肿瘤细胞增殖、抗凋亡、侵袭转移和上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)等诸多恶性生物学表形出现了不同程度减弱或降低。最后,MIAT 作为 ceRNA,通过内源性海绵吸附机制下调 miR-155-5p 的表达,低表达的 miR-155-5p 失去了对下游靶基因 DUSP7 的负向调控,进而上调 DUSP7 表达来体现其促癌作用。

2.5 MIAT 与前列腺癌

前列腺癌是男性第二常见的肿瘤,是全球癌症相关死亡的第五大原因[28]。0.5%~2% 的前列腺癌被归类为神经内分泌前列腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC),其对所有形式的激素治疗不敏感,被诊断时常常伴随远处转移[36-37]。此外,尚无有效治疗方法能够延长 NEPC 患者的生存期,而其中位生存期仅为 7 个月[38]。Crea 等[39]2016 年研究发现 MIAT 表达上调可见于 NEPC 细胞核中,伴随容易转移、预后较差及 Rb 突变频繁等特征。此外,MIAT 的表达变化与 CBX2(chromobox 2)和 Rb 是相关联的,而 MIAT/CBX/Rb 轴的具体分子机制需要进一步的实验研究。

2.6 MIAT 与卵巢癌

卵巢癌是最致命的妇科恶性肿瘤,大约 70% 的患者被诊断时已处于晚期阶段[40]。腹膜播散的程度与晚期患者预后不良密切相关,EMT 被认为是腹膜转移、无瘤生存期和总生存期的重要指标[41]。所以,确定 EMT 的关键调节分子十分重要。Mitra 等[42]通过 TCGA 数据库确定了卵巢癌中 MIAT 表达水平显著增高,间充质亚型表达水平至少两倍高于上皮亚型,且表达高度保守。随后,微阵列探针检测到两钟亚型中 MIAT 表达水平与已知蛋白质编码 EMT 相关基因相似,间充质细胞亚型表达相较于上皮亚型升高。此外,通路分析显示 MIAT 相关异常表达基因显著富集在 EMT 相关的路径。

2.7 MIAT 与胶质瘤

弥漫性胶质瘤是大脑和中枢神经系统中最恶性的肿瘤类型[43]。脑胶质瘤的发病机制非常复杂,涉及原癌基因的异常激活和肿瘤抑制因子失活[44]。因此,寻找诊断和预后相关的新的生物标志物是当务之急。Zou 等[45]首先通过 GEO 数据库预测出 MIAT 是胶质瘤中差异表达 lncRNA 之一,其表达在胶质瘤样品与非肿瘤对照组中明显下调。随后,PCR 检测得到了类似的结果。此外,根据 TCGA 分类标准来定义的胶质母细胞瘤亚型中,MIAT 的表达水平显著差异,其明显表达于前庭亚型。进一步研究发现,胶质瘤患者中 MIAT 低表达与 Ki-67 高含量密切相关,上调的 p53(TP53 突变)是相对危险因素。而 Ki-67 可能是细胞增殖所必需的一种核蛋白[46],TP53 基因编码肿瘤抑制蛋白 p53,TP53 基因突变与包括胶质瘤在内的多种人类肿瘤发生有关[47]。

2.8 MIAT 与白血病

Sattari 等[48]在白血病/淋巴瘤细胞系中检测,发现 MIAT 在淋巴样细胞系中表达上调。随后,进一步确定扩增的成熟 B 型白血病细胞中 MIAT 表达水平显著升高。此外,深入机制研究发现恶性成熟 B 细胞中 MIAT 与 OCT4(organic cation/carnitine

transporter4)构成调控通路,如之前在小鼠多能干细胞中报道的那样[49],用特异性 siRNA 沉默 MIAT 可以导致转录因子 OCT4 表达下调,而上调的 OCT4 可以增加 MIAT 表达水平,从而影响肿瘤细胞的增殖和凋亡能力。

3　结语及展望

目前,MIAT 显示出作为肿瘤调节因子的独特魅力,其调控肿瘤细胞的恶性生物学行为,并活化信号通路和调节细胞周期。然而,MIAT 的复杂机制研究仍处于早期阶段,其精确的上下游分子机制没有被彻底了解,仍然有待系统的调查。利用 MIAT 作为癌症诊断和治疗的肿瘤标志物仍有许多难题需要面对。首先,进一步系统的大样本队列研究加速其临床应用是必要的。其次,MIAT 在体液中的表达和功能尚不清楚。第三,与 MIAT 相关的分子靶点需要进一步探索。总之,MIAT 可能作为人类癌症的生物标志物和治疗靶点,需要对其进行更深入的了解和研究。

参考文献:

[1] Li Z, Shen J, Chan MT, et al. TUG1: a pivotal oncogenic long non-coding RNA of human cancers[J]. Cell Prolif, 2016, 49(4): 471-475.

[2] Liu Y, Zhan Y, Chen Z, et al. Directing cellular information flow via CRISPR signal conductors[J]. Nat Methods, 2016, 13(11): 938-944.

[3] Hon CC, Ramilowski JA, Harshbarger J, et al. An atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5′ ends[J]. Nature, 2017, 543(7644): 199-204.

[4] Wu H, Yang L, Chen LL. The Diversity of Long Noncoding RNAs and Their Generation[J]. Trends Genet, 2017, 33(8): 540-552.

[5] Wang W, Zhuang Q, Ji K, et al. Identification of miRNA, lncRNA and mRNA-associated ceRNA networks and potential biomarker for MELAS with mitochondrial DNA A3243G mutation[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41639.

[6] Zhou M, Wang X, Shi H, et al. Characterization of long non-coding RNA-associated ceRNA network to reveal potential prognostic lncRNA biomarkers in human ovarian cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(11): 12598-12611.

[7] Zhou M, Diao Z, Yue X, et al. Construction and analysis of dysregulated lncRNA-associated ceRNA network identified novel lncRNA biomarkers for early diagnosis of human pancreatic cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 56383-56394.

[8] 甘园园,何晓琴,徐细明. 长链非编码 RNA 与肝癌的关系及其研究进展[J]. 中国医药导报,2016,13(31):49-52.

[9] 赵云波,吕红梅. 结肠癌相关转录因子-1 在胃腺癌中的表达及意义[J]. 中国实验诊断学,2016,20(8):1319-1320.

[10] 杨菁,雷源,邢辉. 长链非编码 RNAs 与卵巢癌相关性的研究进展[J]. 中国医药导报,2016,13(22):28-31.

[11] 刘丽云,龚健,徐晋珩,等. 长链非编码 RNA CCAT1 对人乳头状甲状腺癌侵袭和迁移能力的影响[J]. 中国比较医学杂志,2017,27(7):81-86.

[12] 甘园园,何晓琴,徐细明. 长链非编码 RNA SUMO1P3 对人肝癌 HepG2 细胞恶性生物学行为的影响[J]. 中国医药导报,2016,13(24):31-35.

[13] Blackshaw S, Harpavat S, Trimarchi J, et al. Genomic analysis of mouse retinal development[J]. PLoS Biol, 2004, 2(9): E247.

[14] Sone M, Hayashi T, Tarui H, et al. The mRNA-like noncoding RNA Gomafu constitutes a novel nuclear domain in a subset of neurons[J]. J Cell Sci, 2007, 120(15): 2498-2506.

[15] Ishii N, Ozaki K, Sato H, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction[J]. J Hum Genet, 2006, 51(12): 1087-1099.

[16] Ohnishi Y, Tanaka T, Yamada R, et al. Identification of 187 single nucleotide polymorphisms (SNPs) among 41 candidate genes for ischemic heart disease in the Japanese population[J]. Hum Genet, 2000, 106(3): 288-292.

[17] Mount SM. A catalogue of splice junction sequences[J]. Nucleic Acids Res, 1982, 10(2): 459-472.

[18] Shapiro MB, Senapathy P. RNA splice junctions of different classes of eukaryotes: sequence statistics and functional implications in gene expression[J]. Nucleic Acids Res, 1987, 15(17): 7155-7174.

[19] Rapicavoli NA, Poth EM, Blackshaw S. The long noncoding RNA RNCR2 directs mouse retinal cell specification[J]. BMC Dev Biol, 2010, 10(1): 49.

[20] Ryder SP, Williamson JR. Specificity of the STAR/GSG domain protein Qk1: implications for the regulation of myelination[J]. RNA, 2004, 10(9): 1449-1458.

[21] Galarneau A, Richard S. Target RNA motif and target mRNAs of the Quaking STAR protein[J]. Nat Struct Mol Biol, 2005, 12(8): 691-698.

[22] Tsuiji H, Yoshimoto R, Hasegawa Y, et al. Competition between a noncoding exon and introns: Gomafu contains tandem UACUAAC repeats and associates with splicing factor-1[J]. Genes Cells, 2011, 16(5): 479-490.

[23] McGuire S. World Cancer Report 2014 Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015[J]. Adv Nutr, 2016, 7(2): 418-419.

[24] Li W, Sun M, Zang C, et al. Upregulated long non-coding RNA AGAP2-AS1 represses LATS2 and KLF2 expression through interacting with EZH2 and LSD1 in non-small-cell lung cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(5): e2225.

[25] Zhang HY, Zheng FS, Yang W, et al. The long non-coding RNA MIAT regulates zinc finger E-box binding homeobox 1 expression by sponging miR-150 and promoteing cell invasion in non-small-cell lung cancer[J]. Gene, 2017, 633: 61-65.

[26] Lai IL, Yang CA, Lin PC, et al. Long noncoding RNA MIAT promotes non-small cell lung cancer proliferation and metastasis through MMP9 activation[J]. Oncotarget, 2017, 8(58): 98148 -98162.

[27] Li DS, Ainiwaer JL, Sheyhiding I, et al. Identification of key long non-coding RNAs as competing endogenous RNAs for miRNA-mRNA in lung adenocarcinoma[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(11): 2285 -2295.

[28] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87 -108.

[29] 杜朝阳,杨如玉,李超,等. miR-214 通过靶向调控 E2F3 抑制肝癌细胞的增殖[J]. 中国比较医学杂志,2017,27(6):27 -32.

[30] Huang X, Gao Y, Qin J, et al. LncRNA-MIAT promoted proliferation and invasion of HCC cells via sponging miR-214[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018,314(5):G559-G565.

[31] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 -132.

[32] Li Y, Wang K, Wei Y, et al. lncRNA-MIAT regulates cell biological behaviors in gastric cancer through a mechanism involving the miR-29a-3p/HDAC4 axis[J]. Oncol Rep, 2017, 38: 3465 -3472.

[33] DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(6): 439 -448.

[34] Gong Y, Liu YR, Ji P, et al. Impact of molecular subtypes on metastatic breast cancer patients: a SEER population-based study [J]. Sci Rep, 2017, 7: 45411.

[35] Luan T, Zhang X, Wang S, et al. Long non-coding RNA MIAT promotes breast cancer progression and functions as ceRNA to regulate DUSP7 expression by sponging miR-155-5p[J]. Oncotarget, 2017, 8(44): 76153 -76164.

[36] Berman-Booty LD, Knudsen KE. Models of neuroendocrine prostate cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2015, 22(1): R33-R49.

[37] Aggarwal R, Zhang T, Small EJ, et al. Neuroendocrine prostate cancer: subtypes, biology, and clinical outcomes[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(5): 719 -726.

[38] Wang HT, Yao YH, Li BG, et al. Neuroendocrine Prostate Cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis-a systematic review and pooled analysis[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(30): 3383 -3390.

[39] Crea F, Venalainen E, Ci X, et al. The role of epigenetics and long noncoding RNA MIAT in neuroendocrine prostate cancer [J]. Epigenomics, 2016, 8(5): 721 -731.

[40] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7 -30.

[41] Takai M, Terai Y, Kawaguchi H, et al. The EMT (epithelial-mesenchymal-transition)-related protein expression indicates the metastatic status and prognosis in patients with ovarian cancer [J]. J Ovarian Res, 2014, 7(1): 76.

[42] Mitra R, Chen X, Greenawalt EJ, et al. Decoding critical long non-coding RNA in ovarian cancer epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1604.

[43] Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008 -2012[J]. Neuro Oncol, 2015, 17 (Suppl 4): iv1-iv62.

[44] Reifenberger G, Wirsching HG, Knobbe-Thomsen CB, et al. Advances in the molecular genetics of gliomas - implications for classification and therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14: 434 -452.

[45] Zou H, Wu LX, Yang Y, et al. lncRNAs PVT1 and HAR1A are prognosis biomarkers and indicate therapy outcome for diffuse glioma patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(45): 78767 -78780.

[46] Zeng A, Hu Q, Liu Y, et al. IDH1/2 mutation status combined with Ki-67 labeling index defines distinct prognostic groups in glioma[J]. Oncotarget, 2015, 6(30): 30232 -30238.

[47] England B, Huang T, Karsy M. Current understanding of the role and targeting of tumor suppressor p53 in glioblastoma multiforme[J]. Tumour Biol, 2013, 34(4): 2063 -2074.

[48] Sattari A, Siddiqui H, Moshiri F, et al. Upregulation of long noncoding RNA MIAT in aggressive form of chronic lymphocytic leukemias[J]. Oncotarget, 2016, 7(34): 54174 -54182.

[49] Sheik Mohamed J, Gaughwin PM, Lim B, et al. Conserved long noncoding RNAs transcriptionally regulated by Oct4 and Nanog modulate pluripotency in mouse embryonic stem cells[J]. RNA, 2010, 16(2): 324 -337.

〔收稿日期〕2018 -01 -26