



非编码 RNA(ncRNA)在前列腺癌发生发展中的作用机制

张亚龙, 万学超, 傅方求, 李瑶*

复旦大学生命科学学院, 上海市工业菌株工程技术研究中心, 上海 200438

* 联系人, E-mail: yaoli@fudan.edu.cn

收稿日期: 2016-01-12; 接受日期: 2016-02-26; 网络版发表日期: 2016-03-17

国家自然科学基金(批准号: 31571330)和上海市科学技术委员会基地项目(批准号: 13DZ2252000)资助

摘要 人类基因组计划的研究结果显示, 仅有 2.5 万~3 万个蛋白质编码基因, 占总基因组序列不到 3%, 其余基因组序列转录产生的 RNA 都是非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA). ncRNA 与恶性肿瘤发生发展关系密切. 近年来, 关于 ncRNA 中的长链非编码 RNA(lncRNA)以及环状 RNA(circRNA)的研究进展迅速. 本文就 lncRNA 以及 circRNA 在前列腺癌中作用机制的研究进展作一综述.

关键词 lncRNA, 前列腺癌, AR, circRNA

非编码 RNA 是指不编码蛋白的 RNA(non-coding RNA, ncRNA), ncRNA 一度被认为是基因无用的噪音, 然而近年来越来越多的研究发现, ncRNA 在机体生理及病理过程中发挥着广泛而重要的作用^[1~4]. 近来研究发现的长链非编码 RNA(lncRNA)以及环状 RNA(circRNA)与恶性肿瘤的发生发展存在密切关系^[5~8]. 通过对 lncRNA 以及 circRNA 作用机制的研究, 可以进一步揭示肿瘤发生发展的潜在机制, 从而为肿瘤的预防和治疗提供新的思路.

1 lncRNA 和 circRNA 的主要作用机制

近年来的研究表明, lncRNA 能在表观遗传、转

录及转录后水平等, 以多种不同的机制调控基因表达(图 1).

1.1 lncRNA 调控染色质修饰和 DNA 甲基化状态的改变

lncRNA 的异常表达能引起错误的染色质修饰和 DNA 甲基化状态的改变, 可能导致细胞生长异常, 进而影响肿瘤的发生发展. HOTAIR 是第一种被确定参与肿瘤发生的 lncRNA. 最近研究显示, HOTAIR 可以作为桥梁连接 PRC2(polycomb repressive complex 2, 核心蛋白复合体 2)和 LSD1/CoREST/REST 复合物, 进而将这两者运输至抑癌基因使其组蛋白错误修饰, 继而引起抑癌基因沉默从而促进癌症的发展和转

引用格式: 张亚龙, 万学超, 傅方求, 等. 非编码 RNA(ncRNA)在前列腺癌发生发展中的作用机制. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 385–391
Zhang Y L, Wan X C, Fu F Q, et al. Research progress of non-coding RNA(ncRNA) mechanism in prostate cancer. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 385–391, doi: 10.1360/N052016-00099

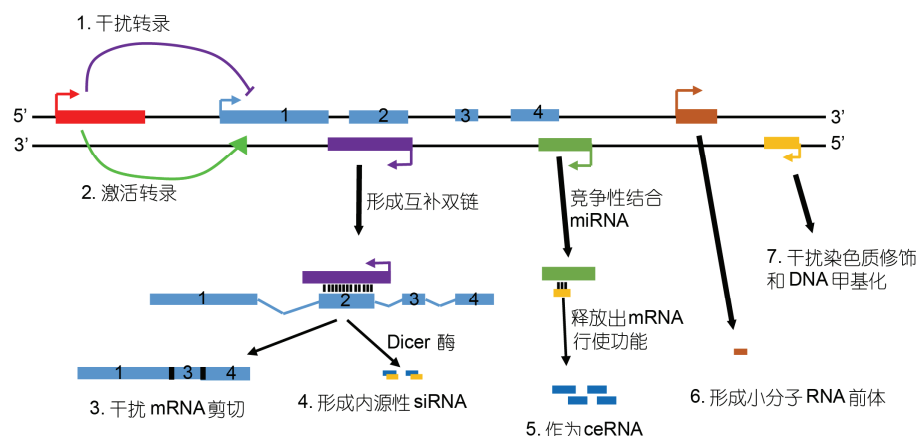


图 1 lncRNA 的主要作用机制

lncRNA 可以干扰(1)或者激活转录(2). 反义链编码的 lncRNA 可以与其正义链 RNA 互补配对干扰 mRNA 剪切(3)或者形成内源性 siRNA(4). lncRNA 可以作为 ceRNA 竞争性结合 miRNA, 释放出 mRNA(5). lncRNA 还可以作为小 RNA 前体(6). 此外 lncRNA 还能够干扰染色质修饰和 DNA 甲基化(7)

移^[9]. 敲低 HOTAIR 或者 PRC2 可以显著抑制肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[10].

1.2 lncRNA 在转录水平的调控机制

lncRNA 的转录调节既可以顺式调节(原位调控), 也可以反式调节(远程调控); 既可以是抑制表达, 又可以是激活表达^[11].

lncRNAs 可以通过不同的机制抑制转录. 例如, lncRNA 7SK 可以通过阻止转录延伸因子正转录延伸因子 β (the positive transcription elongation factor β , P-TEF β)磷酸化 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II, RNAP II)来抑制转录^[12]. 此外, lncRNA 可以作为共调节因子干扰转录因子的活性, 例如, lncRNA GAS5 可以通过直接与糖皮质激素受体 GR 的 DNA 结合位点相互作用的方式阻止 GR 与 DNA 反应元件结合, 从而以分子诱饵的方式抑制糖皮质激素受体的转录调控^[13]. 近期报道表明, lncRNA 可以特异性地结合易位脂肪瘤 RNA 结合蛋白(translocated in liposarcoma, TLS), 通过抑制乙酰转移酶活性进而抑制转录^[14]. 此外, lncRNA 还可通过招募染色质重塑复合物进行转录干扰. 最后, lncRNA 能够通过促进启动子 DNA 甲基化来进行转录干扰, lncRNA LUC7L 基因 3'端缺失会导致 LUC7L(LUC7-like)不正常编码, 进而导致上游血红蛋白 $\alpha 2$ (hemoglobin $\alpha 2$, HBA2)基因启动子区 DNA 甲基化从而沉默 HBA2 基因^[15].

lncRNA 也可以通过不同的机制激活转录. 最近报道显示, lncRNA 可以直接从转录增强子上转录(称为增强子或 eRNA), 介导复合物与核心转录起始位点的相互作用, 锁定稳定的转录起始过程. 例如, 超保守增强子转录出 lncRNA-Evf2, 该 lncRNA 能激活转录因子末端缺失同源基因 2(distal-less homeobox 2, DLX2), 进而调控基因 *Dlx6* 转录^[16]. 另一种 lncRNA 激活基因表达的方式是阻止阻遏复合物的进入, 例如, 果蝇(*Drosophila melanogaster*)中 BITHORAX 复合物(BX-C)的基因间 lncRNA 能够通过逆转 PcG 复合物(POLYCOMB group)介导的基因沉默或活化染色质状态. 这种模型是一种普遍存在的表观调控活化基因的模型, 这类 lncRNA 被称为 PCG 反应元件 PRE(PCG response elements), 有报道称人的同源异形基因 A(homeotic gene A, HOXA)基因簇的活化表达与 lncRNA 及 PCG/染色质相互作用失活有关^[17-19]. 此外, lncRNA 可以通过结合并招募转录因子到启动子区增强转录, 例如, lncRNA DEANR1 结合引导转录因子 SMAD2/3(*Drosophila* mothers against decapentaplegic family member 2/3)定位到 FOXA2 基因的启动子区域, 增强叉头框蛋白 A2(forkhead box protein A2, FOXA2)的转录, 进而影响胚胎干细胞到定型内胚层细胞的分化进程^[20].

1.3 lncRNA 的转录后调控

(i) lncRNA 参与可变剪接, 即 lncRNA 可以与

编码蛋白基因的转录本形成互补双链, 干扰 mRNA 的剪切, 进而产生不同的剪切形式^[21]; (ii) lncRNA 可以与编码蛋白基因的转录本形成互补双链, 在 Dicer 酶作用下产生内源性的 siRNA, 负调控基因的表达水平^[22]; (iii) lncRNA 可作为小分子 RNA(如 miRNA)的前体分子, 负调控基因表达^[23];

1.4 lncRNA 可以作为内源性竞争 RNA(ceRNA)

内源性竞争 RNA(competiting endogenous RNAs, ceRNA)假说揭示了一种 RNA 间相互作用的新机制. ceRNA 假说认为存在反向的 RNA→microRNA 作用方式, 即 ceRNA 会通过 miRNA 应答元件(microRNA response elements, MREs)竞争性地结合 miRNA 从而调节 miRNA 导致的基因沉默, ceRNA 假说是对传统的 microRNA→RNA 调控机制的补充^[24,25]. 目前已有多篇报道显示, lncRNA 可以通过竞争性结合 microRNA, 充当 ceRNA, 释放出 mRNA 调节基因表达. 例如, β -珠蛋白基因转录本 3(β globin locus transcript 3, BGL3)可以竞争性结合 miR-17, miR-93, miR-106a 等, 影响下游靶基因人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)的表达量^[26]. 肺腺癌转移相关 lncRNA 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)和 TGF- β 激活的 lncRNA(lncRNA activated by TGF- β , ATB)也可以作为 miR-200s 家族的 ceRNA, 通过竞争性结合 miR-200s 家族, 从而调控 ZEB2 的表达^[27,28].

1.5 circRNA 的主要作用机制

最近广泛报道了一种新的 ncRNA——环状 RNA(circRNA), circRNA 数量众多, 目前的研究虽然揭示了 circRNA 的部分功能, 但是 circRNA 的功能和作用机制仍然需要大量的研究. circRNA 可以通过形成“mRNA 陷阱”降低目标蛋白表达量, 例如, 小鼠(*Mus musculus*)中 *Fmn* 基因可以通过反向剪切产生含有翻译起始位点的环状 RNA 形成“mRNA 陷阱”, 诱导 *Fmn* 基因 mRNA 结合使其不能正常翻译, 进而导致 *Fmn* 蛋白表达量下降^[29]. circRNA 还可以和 RNA 结合蛋白形成 RNA-蛋白复合物从而与线性 RNA 结合, 影响转录后修饰^[30,31]. 此外, circRNA 可以发挥海绵作用吸附 miRNA, 例如, circRNA CDR1as/ciRS-7 拥有 63 个 miR-7 的结合位点, 可以充当 miR-7

的海绵体^[32,33]. 小鼠生殖细胞中性别决定基因 *Sry* 会转录产生一个环状 RNA, 该环状 RNA 含有 16 个 miR-138 的结合位点, 可以作为 miR-138 的分子海绵, 抑制 miR-138 的表达. 最后, 有报道表明, circRNA hsa_circ_002059 在胃癌中显著低表达, 临床样本显示其表达量与胃癌的转移、分期分形等呈显著负相关^[34]. 这些研究都表明, circRNA 与肿瘤发生发展存在重要关系.

因此 lncRNA, circRNA 与 mRNA 和 miRNA 一样, 可以作为生物标志物用于肿瘤诊断和预后判断.

2 lncRNA 及其在癌症中的作用

越来越多的证据表明, lncRNA 在多个生物过程中都起着非常重要的作用, 如发育^[35]、干细胞多能化^[36,37]、细胞分化^[37]、免疫^[38]等. 另外, lncRNA 与肿瘤的发生发展有着密切关系, 大量的研究显示, 许多 lncRNA 在肿瘤中存在异常表达, 功能实验研究也显示, lncRNA 可以影响大量的细胞进程, 如细胞周期、增殖、迁移和能量代谢等.

2.1 起原癌作用的 lncRNA

之前的报道充分地表明, HOTAIR, MALAT1, PCAT-1, PCGEM1, TUC338 在肿瘤中起着原癌作用. 此外, 目前又发现了一些新的原癌 lncRNA, 例如, 皮肤癌相关 lncRNA 1(colon cancer-associated transcript 1, CCAT1)最近被报道在胃癌中可以被 c-Myc 激活高表达从而促进肿瘤细胞的增殖和迁移^[39]. 同样的, 肝癌中高表达 lncRNA(highly up-regulated in liver cancer, HULC)可以被乙型肝炎病毒 X 蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)诱导高表达, 进而下调抑癌基因 p18, 从而促进肝癌的增殖^[40]. 尿路上皮癌相关 lncRNA 1(urothelial cancer associated 1, UCA1)的可变转录物 CUDR 在多种肿瘤中高表达, 并在促进膀胱癌细胞的增殖、迁移和浸润^[41].

2.2 起抑癌作用的 lncRNA

除了之前已被广泛报道的起抑癌作用的 GAS5, linc-p21, MEG3 和 PTENP1, 其他的一些 lncRNA 也在近期被报道具有抑制肿瘤的作用. 例如, lncRNA MEG3^[42]在脑胶质瘤中低表达, 高表达 MEG3 可以通过激活 p53 来抑制细胞增殖和促进凋亡^[43]. 甲状腺乳

头状癌易感候选基因 3(papillary thyroid carcinoma susceptibility candidate 3, PTCSC3)在甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)中低表达, 在将其高表达后会影 DNA 复制修复、细胞运动进而抑制 PTC 生长^[44]。

3 lncRNA 与前列腺癌

3.1 前列腺癌中 lncRNA 标志物的筛选和鉴定

已有多个报道, 利用基因芯片技术^[45]和二代测序技术^[46,47]结合数据挖掘^[48~50]筛选和鉴定前列腺癌中差异表达的 lncRNA, 包括 PCA3, PCATs, SChLAP1, SPRY4-IT1, TRPM2-AS, ZNF512B, UCKL1, STMN3, GMEB2, PTK6, ZNF512B, UCKL1, STMN3, GMEB2, PTK6, C20orf166-AS1, RP11-267A15.1, BMCC1 等。

在前列腺癌中, 高表达的 lncRNA DD3 (PCA3) 被证明是比前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)更好的预后标志物, 可以从穿刺样本或体液(血液、精液、尿液等)中检测出来, 是一个灵敏性和特异性很高的前列腺癌生物标志物^[51]。通过原位杂交发现, lncRNA SChLAP1 的表达可以作为根治性前列腺切除术后的病人的预后靶标, 高的 SChLAP1 水平与预后差显著相关^[52]。MD-miniRNA 也被报道可以作为前列腺癌的一个潜在诊断靶^[53]。

本实验室通过基因表达谱芯片, 结合实验验证, 筛选出大量雄激素应答 lncRNA, 结合分析前列腺癌样本表达谱, 鉴定出了一系列雄激素应答 lncRNA 可以作为前列腺癌的潜在诊断和治疗靶。

3.2 lncRNA 在前列腺癌中的功能研究

有报道表明, HOTAIR 在 PCa 细胞中高表达, 降低 HOTAIR 表达能够抑制前列腺癌细胞的增殖和转移, 并且促进凋亡和阻滞周期^[54]。lncRNA PCAT-1 可以通过干扰 miRNA 与 cMyc 的 3'-非翻译区(3'-untranslated regions, 3'-UTR)作用, 在转录后水平上调 cMyc 的表达从而起到原癌基因的作用, 此外 PCAT-1 还可以通过靶向 BRCA2 3'UTR 从而转录后抑制 BRCA2, 进而导致 DNA 双链断裂(DNA double strand break, DSB)修复缺陷, 促进前列腺癌的发生^[55]。此外, lncRNA H19 被报道可以通过 miR-675 调节 TGFBI, 从而抑制前列腺癌的转移^[56]。

3.3 lncRNA 与 AR 的关系及在雄激素非依赖转变中的作用

全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)表明, lncRNA 的基因多态性与肿瘤的易感性有关, lncRNA 基因突变可引起 lncRNA 的异常表达, 从而增加癌症易感性。例如, lncRNA PCGEM1 是前列腺癌中报道最多的一个 lncRNA, 它的两个多态性位点(rs6434568 和 rs16834898)增加了前列腺癌的发风险^[57]。PCGEM1 可以结合在甲基化的雄激素受体和 PYGO2 上, 促进染色质松散, 进而影响大量 AR 靶基因的表达^[58]。进一步的研究发现, 在前列腺癌中 PCGEM1 还可以作为 c-Myc 的共激活因子直接作用于靶基因的启动子增强转录活性, 从而影响细胞的多个代谢途径^[59]。此外, PCGEM1 还可以和 miR-145 相互调控, 促进 LNCaP 细胞的增殖^[60]。

PlncRNA-1 在前列腺癌中高表达, 下调表达后细胞增殖受阻凋亡增加, 并下调 AR 表达, 而 AR 下调后也会导致 PlncRNA-1 表达降低^[61]。PCAT18 在前列腺癌中高表达, 二氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)诱导下, 其表达上调, 促进肿瘤的浸润和转移^[62]。而 PCAT29 在 DHT 诱导时低表达, 而在前列腺癌去势治疗后高表达, 与预后差关联, 并发挥抑癌基因的作用^[63]。

有报道表明, lncRNA GAS5 在前列腺癌雄激素抵抗时降低表达, 进一步研究发现 GAS5 能诱导前列腺癌细胞的凋亡^[64]。ER 特异调控的 lncRNA NEAT1 在前列腺癌中高表达, 高表达的 NEAT1 表现出雄激素抵抗特征, 进一步发现, NEAT1 的促癌特征是由于在表观遗传水平上促进了其靶基因的表达^[65]。此外 Linc00963 通过 EGFR 信号通路参与了前列腺癌雄激素依赖向非依赖转变的过程^[66]。

有报道表明, CTBP1 的反义链 CTBP1-AS 可以促进癌症的发生。在雄激素刺激下, AR 会促进 CTBP1-AS 转录, CTBP1-AS 可以和可变剪切因子(PTB-associated splicing factor, PSF)形成复合物进而招募组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)结合到 CTBP1 基因上, 抑制其表达, 从而促进前列腺癌的发生^[67]。

综上, lncRNA 和 circRNA 与 miRNA 一样, 在基因表达调控中起到很重要的作用, 对于癌症的发生发展起着关键的作用。目前的研究虽然揭示了

lncRNA 和 circRNA 的部分功能, 但是 lncRNA 和 circRNA 的功能及作用机制仍然需要大量的研究. 阐明 lncRNA 以及 circRNA 的调节机制, 有助于更好地了解前列腺癌的发生发展机制. 在今后的研究中, 随

着技术的不断改进, 在分子水平对 lncRNA 以及 circRNA 认识的不断积累, 相信对 lncRNA 的了解将会更为全面和深入, 从而为前列腺癌发病机制的研究以及临床治疗提供新的思路.

参考文献

- Holt J E, Stanger S J, Nixon B, et al. Non-coding RNA in spermatogenesis and epididymal maturation. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 886: 95–120
- Teng K Y, Ghoshal K. Role of noncoding RNAs as biomarker and therapeutic targets for liver fibrosis. *Gene Expr*, 2015, 16: 155–162
- Sugihara H, Ishimoto T, Miyake K, et al. Noncoding RNA expression aberration is associated with cancer progression and is a potential biomarker in esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 27824–27834
- 曲奕. 发现与验证不同压力条件下鼠疫菌的非编码 RNA. 硕士学位论文. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2011. 1–133
- Setoyama T, Ling H, Natsugoe S, et al. Non-coding RNAs for medical practice in oncology. *Keio J Med*, 2011, 60: 106–113
- Kogo R, Shimamura T, Mimori K, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res*, 2011, 71: 6320–6326
- Vrba L, Garbe J C, Stampfer M R, et al. A lincRNA connected to cell mortality and epigenetically-silenced in most common human cancers. *Epigenetics*, 2015, 10: 1074–1083
- Li J, Yang J, Zhou P, et al. Circular RNAs in cancer: novel insights into origins, properties, functions and implications. *Am J Cancer Res*, 2015, 5: 472–480
- Tsai M C, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 2010, 329: 689–693
- Gupta R A, Shah N, Wang K C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, 2010, 464: 1071–1076
- Kornienko A E, Guenzl P M, Barlow D P, et al. Gene regulation by the act of long non-coding RNA transcription. *BMC Biol*, 2013, 11: 59
- Peterlin B M, Brogie J E, Price D H. 7SK snRNA: a noncoding RNA that plays a major role in regulating eukaryotic transcription. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2012, 3: 92–103
- Kino T, Hurt D E, Ichijo T, et al. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci Signal*, 2010, 3: a8
- Kurokawa R. Promoter-associated long noncoding RNAs repress transcription through a RNA binding protein TLS. *Adv Exp Med Biol*, 2011, 722: 196–208
- Tufarelli C, Stanley J A, Garrick D, et al. Transcription of antisense RNA leading to gene silencing and methylation as a novel cause of human genetic disease. *Nat Genet*, 2003, 34: 157–165
- Berghoff E G, Clark M F, Chen S, et al. Evf2 (Dlx6as) lncRNA regulates ultraconserved enhancer methylation and the differential transcriptional control of adjacent genes. *Development*, 2013, 140: 4407–4416
- Cumberledge S, Zaratzian A, Sakonju S. Characterization of two RNAs transcribed from the *cis*-regulatory region of the abd-A domain within the *Drosophila* bithorax complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 3259–3263
- Beisel C, Paro R. Silencing chromatin: comparing modes and mechanisms. *Nat Rev Genet*, 2011, 12: 123–135
- Sessa L, Breiling A, Lavorgna G, et al. Noncoding RNA synthesis and loss of Polycomb group repression accompanies the colinear activation of the human HOXA cluster. *RNA*, 2007, 13: 223–239
- Jiang W, Liu Y, Liu R, et al. The lncRNA DEANR1 facilitates human endoderm differentiation by activating FOXA2 expression. *Cell Rep*, 2015, 11: 137–148
- Beltran M, Puig I, Pena C, et al. A natural antisense transcript regulates *Zeb2/Sip1* gene expression during Snail1-induced epithelial-mesenchymal transition. *Genes Dev*, 2008, 22: 756–769
- Okamura K, Chung W J, Ruby J G, et al. The *Drosophila* hairpin RNA pathway generates endogenous short interfering RNAs. *Nature*, 2008, 453: 803–806
- Aravin A A, Hannon G J, Brennecke J. The Piwi-piRNA pathway provides an adaptive defense in the transposon arms race. *Science*, 2007, 318: 761–764
- Peng H, Ishida M, Li L, et al. Pseudogene INTS6P1 regulates its cognate gene *INTS6* through competitive binding of miR-17-5p in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 2015, 6: 5666–5677

- 25 Wang L, Guo Z Y, Zhang R, et al. Pseudogene OCT4-pg4 functions as a natural micro RNA sponge to regulate OCT4 expression by competing for miR-145 in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*, 2013, 34: 1773–1781
- 26 Guo G, Kang Q, Zhu X, et al. A long noncoding RNA critically regulates Bcr-Abl-mediated cellular transformation by acting as a competitive endogenous RNA. *Oncogene*, 2015, 34: 1768–1779
- 27 Xiao H, Tang K, Liu P, et al. LncRNA MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to regulate ZEB2 expression by sponging miR-200s in clear cell kidney carcinoma. *Oncotarget*, 2015, 6: 38005–38015
- 28 Yuan J H, Yang F, Wang F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF-beta promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, 2014, 25: 666–681
- 29 Chao C W, Chan D C, Kuo A, et al. The mouse formin (*Fmn*) gene: abundant circular RNA transcripts and gene-targeted deletion analysis. *Mol Med*, 1998, 4: 614–628
- 30 Poliseno L, Salmena L, Zhang J, et al. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*, 2010, 465: 1033–1038
- 31 Salzman J, Gawad C, Wang P L, et al. Circular RNAs are the predominant transcript isoform from hundreds of human genes in diverse cell types. *PLoS One*, 2012, 7: e30733
- 32 Hansen T B, Jensen T I, Clausen B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*, 2013, 495: 384–388
- 33 Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*, 2013, 495: 333–338
- 34 Li P, Chen S, Chen H, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. *Clin Chim Acta*, 2015, 444: 132–136
- 35 Grote P, Wittler L, Hendrix D, et al. The tissue-specific lncRNA Fendrr is an essential regulator of heart and body wall development in the mouse. *Dev Cell*, 2013, 24: 206–214
- 36 Savic N, Bar D, Leone S, et al. lncRNA maturation to initiate heterochromatin formation in the nucleolus is required for exit from pluripotency in ESCs. *Cell Stem Cell*, 2014, 15: 720–734
- 37 Ng S Y, Johnson R, Stanton L W. Human long non-coding RNAs promote pluripotency and neuronal differentiation by association with chromatin modifiers and transcription factors. *EMBO J*, 2012, 31: 522–533
- 38 Ouyang J, Hu J, Chen J L. lncRNAs regulate the innate immune response to viral infection. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2015, 7: 129–143
- 39 Yang F, Xue X, Bi J, et al. Long noncoding RNA CCAT1, which could be activated by c-Myc, promotes the progression of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139: 437–445
- 40 Du Y, Kong G, You X, et al. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18. *J Biol Chem*, 2012, 287: 26302–26311
- 41 Wang Y, Chen W, Yang C, et al. Long non-coding RNA UCA1a (CUDR) promotes proliferation and tumorigenesis of bladder cancer. *Int J Oncol*, 2012, 41: 276–284
- 42 Zhang X, Gejman R, Mahta A, et al. Maternally expressed gene 3, an imprinted noncoding RNA gene, is associated with meningioma pathogenesis and progression. *Cancer Res*, 2010, 70: 2350–2358
- 43 Wang P, Ren Z, Sun P. Overexpression of the long non-coding RNA MEG3 impairs *in vitro* glioma cell proliferation. *J Cell Biochem*, 2012, 113: 1868–1874
- 44 Jendrzewski J, He H, Radomska H S, et al. The polymorphism rs944289 predisposes to papillary thyroid carcinoma through a large intergenic noncoding RNA gene of tumor suppressor type. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 8646–8651
- 45 Du Z, Fei T, Verhaak R G, et al. Integrative genomic analyses reveal clinically relevant long noncoding RNAs in human cancer. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20: 908–913
- 46 Prensner J R, Iyer M K, Balbin O A, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression. *Nat Biotechnol*, 2011, 29: 742–749
- 47 Cheng W S, Tao H, Hu E P, et al. Both genes and lncRNAs can be used as biomarkers of prostate cancer by using high throughput sequencing data. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18: 3504–3510
- 48 Hu C C, Gan P, Zhang R Y, et al. Identification of prostate cancer lncRNAs by RNA-Seq. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15: 9439–9444
- 49 Drayton R M, Rehman I, Clarke R, et al. Identification and diagnostic performance of a small RNA within the *PCA3* and *BMCC1* gene locus that potentially targets mRNA. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24: 268–275
- 50 Mouraviev V, Lee B, Patel V, et al. Clinical prospects of long noncoding RNAs as novel biomarkers and therapeutic targets in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19: 14–20
- 51 de Kok J B, Verhaegh G W, Roelofs R W, et al. DD3(PCA3), a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res*,

- 2002, 62: 2695–2698
- 52 Mehra R, Shi Y, Udager A M, et al. A novel RNA *in situ* hybridization assay for the long noncoding RNA SCHLAP1 predicts poor clinical outcome after radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer. *Neoplasia*, 2014, 16: 1121–1127
 - 53 Ren S, Wang F, Shen J, et al. Long non-coding RNA metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1 derived miniRNA as a novel plasma-based biomarker for diagnosing prostate cancer. *Eur J Cancer*, 2013, 49: 2949–2959
 - 54 Chiyomaru T, Yamamura S, Fukuhara S, et al. Genistein inhibits prostate cancer cell growth by targeting miR-34a and oncogenic HOTAIR. *PLoS One*, 2013, 8: e70372
 - 55 Prensner J R, Chen W, Han S, et al. The long non-coding RNA PCAT-1 promotes prostate cancer cell proliferation through cMyc. *Neoplasia*, 2014, 16: 900–908
 - 56 Zhu M, Chen Q, Liu X, et al. lncRNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting TGFBI. *FEBS J*, 2014, 281: 3766–3775
 - 57 Xue Y, Wang M, Kang M, et al. Association between lncRNA PCGEM1 polymorphisms and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2013, 16: 139–144, S1.
 - 58 Yang L, Lin C, Jin C, et al. lncRNA-dependent mechanisms of androgen-receptor-regulated gene activation programs. *Nature*, 2013, 500: 598–602
 - 59 Hung C L, Wang L Y, Yu Y L, et al. A long noncoding RNA connects c-Myc to tumor metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 18697–18702
 - 60 He J H, Zhang J Z, Han Z P, et al. Reciprocal regulation of PCGEM1 and miR-145 promote proliferation of LNCaP prostate cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33: 72
 - 61 Cui Z, Ren S, Lu J, et al. The prostate cancer-up-regulated long noncoding RNA PlncRNA-1 modulates apoptosis and proliferation through reciprocal regulation of androgen receptor. *Urol Oncol*, 2013, 31: 1117–1123
 - 62 Crea F, Watahiki A, Quagliata L, et al. Identification of a long non-coding RNA as a novel biomarker and potential therapeutic target for metastatic prostate cancer. *Oncotarget*, 2014, 5: 764–774
 - 63 Malik R, Patel L, Prensner J R, et al. The lncRNA PCAT29 inhibits oncogenic phenotypes in prostate cancer. *Mol Cancer Res*, 2014, 12: 1081–1087
 - 64 Pickard M R, Mourtada-Maarabouni M, Williams G T. Long non-coding RNA GAS5 regulates apoptosis in prostate cancer cell lines. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832: 1613–1623
 - 65 Chakravarty D, Sboner A, Nair S S, et al. The oestrogen receptor alpha-regulated lncRNA NEAT1 is a critical modulator of prostate cancer. *Nat Commun*, 2014, 5: 5383
 - 66 Wang L, Han S, Jin G, et al. Linc00963: a novel, long non-coding RNA involved in the transition of prostate cancer from androgen-dependence to androgen-independence. *Int J Oncol*, 2014, 44: 2041–2049
 - 67 Takayama K, Horie-Inoue K, Katayama S, et al. Androgen-responsive long noncoding RNA CTBP1-AS promotes prostate cancer. *EMBO J*, 2013, 32: 1665–1680

Research Progress of Non-coding RNA (ncRNA) Mechanism in Prostate Cancer

ZHANG YaLong, WAN XueChao, FU FangQiu & LI Yao

Shanghai Engineering Research Center of Industrial Microorganisms, School of Life Science, Fudan University, Shanghai 200438, China

Completion of the Human Genome Project revealed that less than 3% of the human genome encodes for proteins. RNAs transcribed by the majority of the genome are non-coding RNAs (ncRNAs). ncRNAs are closely related to malignant tumor development. Studies of long-ncRNAs (lncRNAs) and circular RNAs (circRNAs) have progressed rapidly in recent years. In this paper, the mechanism and function of lncRNA and circRNA in prostate cancer is summarized.

lncRNA, prostate cancer, AR, circRNA

doi: 10.1360/N052016-00099