

长链非编码 RNA 在白血病发生发展中的调控机制研究进展

李婷婷¹, 洪锦旋¹, 马云², 杨彬偲¹, 王国庆¹, 王松¹, 陈吉龙^{1,2}, 池晓娟¹

1 福建农林大学 动物科学学院 (蜂学学院), 福建 福州 350002

2 中国科学院微生物研究所 中国科学院病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101

李婷婷, 洪锦旋, 马云, 等. 长链非编码 RNA 在白血病发生发展中的调控机制研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(11): 3933-3944.

Li TT, Hong JX, Ma Y, et al. Regulatory mechanism of long noncoding RNA in the occurrence and development of leukemia: a review. Chin J Biotech, 2021, 37(11): 3933-3944.

摘要: 长链非编码 RNA (Long noncoding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 nt 且不具备蛋白编码能力或仅编码微肽的 RNA 分子。lncRNA 参与调控细胞增殖、分化和凋亡等生物学过程, 与多种恶性血液病的发生、复发及转移密切相关。文章结合最新研究报道, 对 lncRNA 在白血病发生过程中异常表达的功能、调控机制和潜在临床应用方面进行综述。概括了 lncRNA 可以通过表观遗传修饰、核糖体 RNA 转录、竞争性结合 miRNA, 以及参与糖代谢途径、活化肿瘤相关信号通路等多种方式调控白血病的发生发展及化疗中产生的多药耐药性。这些机制研究为深入了解白血病的发病机理、发现新的预后标志物和潜在的治疗靶标, 为解决临床上治疗白血病所面临的患者耐药性的产生和治疗后复发等难题提供了新的参考依据。

关键词: 长链非编码 RNA, 白血病, 调控机制, 诊断与预后, 生物标志物

Received: February 11, 2021; **Accepted:** April 1, 2021

Supported by: Major Science and Technology Program of Fujian Province of China (No. 2019NZ09002), Science and Technology Innovation Project of FAFU, China (No. CXZX2019062G), Natural Science Foundation of Fujian Province of China (No. 2020J06016).

Corresponding author: Xiaojuan Chi. Tel/Fax: +86-591-83758852; E-mail: chixiaojuan88@126.com

福建省科技重大专项 (No. 2019NZ09002), 福建农林大学科技创新专项基金 (No. CXZX2019062G), 福建省自然科学基金 (No. 2020J06016) 资助。

网络出版时间: 2021-04-19

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20210419.1124.001.html>

Regulatory mechanism of long noncoding RNA in the occurrence and development of leukemia: a review

Tingting Li¹, Jinxuan Hong¹, Yun Ma², Bincai Yang¹, Guoqing Wang¹, Song Wang¹, Jilong Chen^{1,2}, and Xiaojuan Chi¹

¹ College of Animal Sciences (College of Bee Science), Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, Fujian, China

² CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Long noncoding RNAs (lncRNAs) are a class of RNA molecules that are greater than 200 nt in length and do not have protein-coding capabilities or encode micropeptides only. lncRNAs are involved in the regulation of cell proliferation, differentiation, apoptosis and other biological processes, and are closely associated with the occurrence, recurrence and metastasis of a variety of malignant hematologic diseases. This article summarizes the function, regulatory mechanism and potential clinical application of lncRNAs in leukemia. In general, lncRNAs regulate the occurrence and development of leukemia and the multi-drug resistance in chemotherapy through epigenetic modification, ribosomal RNA transcription, competitive binding with miRNA, modulating glucose metabolic pathway, and activating tumor-related signaling pathway. Studies on lncRNAs provide new references for understanding the pathogenesis of leukemia, uncovering new prognostic markers and potential therapeutic targets, and addressing the problems of drug resistance and post-treatment recurrence in patients in clinical treatment of leukemia.

Keywords: long noncoding RNA, leukemia, regulatory mechanisms, diagnosis and prognosis, biomarker

长期以来,人们对非编码 RNA 的研究主要集中在长度小于 200 个核苷酸的 RNA 上,如 microRNA、rRNA 等。对于 lncRNA 的研究,起初由于其在不同物种间的序列保守性比较差,人们一度认为它只是转录过程中的“噪音”。近年来,人们发现 lncRNA 能够广泛参与正常的生命活动以及白血病等肿瘤发生的各个阶段^[1]。在各种造血系统疾病中,白血病是一类较为常见的致死性癌症^[2]。导致白血病发病的因素众多,主要包括病毒感染、电离辐射、化学试剂污染以及遗传等因素,发病时,异常克隆的白血病细胞抑制了正常的造血和免疫功能。目前,我国白血病发病率逐年上升而患者耐药以及治疗后复发又是其中亟需解决的难题。因此,基于白血病的治疗现状以及 lncRNA 的研究进展,本文将重点介绍在白血病中异常表达的 lncRNA 是如何参与其生物学调控过程并发挥功能的。

1 长链非编码 RNA 的概述

近年来,科学家们不断发现人类基因组中能

够转录出数量众多的 lncRNA,不同于编码 RNA, lncRNA 并不具备典型的起始密码子、启动子保守区和开放阅读框等,并且含有大量的终止密码子,也正因为如此, lncRNA 一度被认为是转录“噪音”,不具有生物学功能。后来大量的研究证实, lncRNA 可以通过形成复杂的二级或者三级结构,在细胞分化和代谢等生命活动中发挥举足轻重的作用。基于 lncRNA 在基因组上的位置分布可以分为基因间 lncRNA、内含子 lncRNA、反义 lncRNA、启动子相关 lncRNA、增强子 lncRNA 以及非翻译区 lncRNA 等^[3];根据 lncRNA 作用模式又可分为信号 (Signal)、诱饵 (Decoy)、引导 (Guide) 和骨架 (Scaffold) 等 4 类分子^[4]。lncRNA 通过在表观遗传修饰、转录和转录后等多个层面上参与复杂的基因表达调控网络^[5],从而调节细胞的动态平衡。近年来,随着微阵列芯片 (Microarray chip)、RNA 测序 (RNA sequencing, RNA-seq)、Northern 印迹杂交 (Northern blotting) 和实时荧光定量 RT-PCR (Real-time quantitative

reverse transcription-polymerase chain reaction, qRT-PCR) 等^[5]实验技术的成熟发展, 研究人员根据不同的研究目的选择适合的方法来筛选差异表达的 lncRNA 及检测 lncRNA 的表达情况, 发现 lncRNA 在人类多种疾病和癌症发生发展的各个阶段均发挥着重要的调控功能, 如通过参与癌细胞的增殖、分化、凋亡、代谢及多种癌症相关信号通路 (JAK/STAT、Wnt/ β -catenin 和 PI3K/AKT 等), 来发挥促癌或抑癌的作用。例如, 最早在结肠癌中被报道的 lncRNA CCAT1, 在急性粒白血病患者外周血样本和急性粒白血病细胞中高表达, 且高表达的 lncRNA CCAT1 能够促进急性粒白血病细胞的增殖、迁移和侵袭^[6]。在耐药的慢性粒白血病细胞中 lncRNA HOTAIR 表达上调, 抑制 lncRNA HOTAIR 表达会增强慢性粒白血病细胞对药物的敏感性, 并削弱对肿瘤信号通路 PI3K/AKT 的活化程度, 从而发挥重要的抑癌功能^[7]。因此, 深入研究 lncRNA 在白血病中的调控机制, 有助于了解白血病的发生发展, 为白血病治疗寻找有效的分子生物标志物。

2 白血病的分类及临床症状

临床上, 根据白血病细胞不同的成熟程度及发病病程将其分为两大类, 即慢性白血病 (Chronic leukemia, CL) 和急性白血病 (Acute leukemia, AL)^[8]。慢性白血病发病时外周血和骨髓出现幼稚细胞增多但分化相对较好, 其发生过程较为隐匿且病程进展缓慢。此外, 根据慢性白血病细胞病变类型又可分为慢性粒细胞白血病 (Chronic myeloid leukemia, CML) 和慢性淋巴细胞白血病 (Chronic lymphocytic leukemia, CLL)。慢性白血病的典型症状是发热、乏力、疲倦、消瘦、进行性体重下降、骨骼疼痛等, 其中 CML 会有脾脏肿大, CLL 会有颈部或者腋下淋巴结肿大的表现, 晚期可能会出现骨髓衰竭导致的贫血、出血和感染等症状。相较于慢性白血病, 临床上急性白血

病要比慢性白血病更难治疗。急性白血病是一类由早期造血前体细胞恶性增殖并抑制正常造血功能而导致的血液恶性肿瘤, 该病发病急、病程短且恶性度高。发病时骨髓中异常的原始细胞及幼稚细胞大量增殖并抑制正常造血, 可广泛浸润肝、脾、淋巴结等各种脏器, 表现为贫血、出血、感染和浸润等征象。根据急性白血病受累的细胞类型则又可以分为急性粒细胞白血病 (Acute myelocytic leukemia, AML) 和急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphocytic leukemia, ALL)。综上所述细分的 CML、CLL、AML 和 ALL 是目前临床上最为常见的白血病类型, 由于这 4 大类白血病在血液恶性肿瘤中占比高并且对患者的生命健康和生活造成了严重影响, 因此, 探索这 4 大类白血病的发病机制和寻找有效的分子生物治疗靶标, 成为众多研究者密切关注的焦点。尽管许多研究表明, lncRNA 涉及多种癌症类型^[9], 但对其作为原癌基因或抑癌基因在白血病中发挥的调控机制仍知之甚少。因此, 对于 lncRNA 参与白血病发生发展过程的研究将有望为治愈白血病提供更多的有效依据。

3 lncRNA 参与白血病的发生发展过程

在造血系统中, lncRNA 参与血细胞成熟分化, 并与多种恶性血液病的发生、复发及转移密切相关。越来越多的研究发现, 在慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病和急性淋巴细胞白血病这 4 种主要类型的白血病中, 存在多种异常表达的 lncRNA 参与白血病的发生发展过程^[10]。目前已发现的 lncRNA 主要在白血病发生后的阶段发挥重要的调控作用, 而对于是否有重要的 lncRNA 参与诱导白血病发病的起始阶段还不十分清楚。以下将重点阐述在这 4 大类白血病中异常表达的 lncRNA 是通过何种调控机制来发挥其致癌或抑癌功能的。

3.1 lncRNA 与慢性粒细胞白血病

慢性粒细胞白血病是一类由骨髓造血干细胞恶性增殖所导致的,多发于中年人的血液恶性肿瘤,其发病机制主要是由于人类第9号染色体上的 c-Abl 原癌基因和第22号染色体上的 Bcr 基因发生断裂、易位融合形成 Bcr-Abl 癌基因^[11-12]。有研究表明,在 CML 中, Bcr-Abl 癌基因编码的 Bcr-Abl 癌蛋白具有持续的酪氨酸激酶活性,能通过持续激活下游的 JAK/STAT5 和 PI3K/AKT 等信号通路,使细胞发生恶性转化从而诱导 CML 的发生^[13-14]。目前,临床上治疗 CML 主要是使用酪氨酸激酶抑制剂 TKI (如 Imatinib) 竞争性阻断 ATP 与 Bcr-Abl 的结合,但由于混合突变以及药物副作用等因素,即极易突变的 Bcr-Abl 基因能够产生各种耐药突变,从而逃逸 Imatinib 的靶向结合,恢复其异常持续活化的酪氨酸激酶活性,使得临床上治疗 CML 遇到较大的挑战。其中, T315I 突变是 Bcr-Abl 最为常见的突变型,具有较高的突变率^[15]。因此,各大制药厂家便不断地筛选、研制新一代的 TKI,比如第二代药物尼罗替尼 (Nilotinib)、达沙替尼 (Dasatinib),以及能够避免几乎所有 Bcr-Abl 突变体耐药性的 TKI 第三代药物普纳替尼 (Ponatinib) 等^[16]。然而,混合突变的出现,即病人体内存在不止一种的耐药突变型,使得 Ponatinib 失去其疗效^[17]。为此,有效治疗 Ph 染色体 (Philadelphia chromosome) 阳性的白血病病人的药物仍需要科学家们不断地努力探索。

近年来,随着转录组测序技术的成熟应用,许多存在于 CML 中异常表达的功能性 lncRNA 被不断挖掘。例如,笔者实验室 Guo 等^[18]研究发现,位于人染色体 11p15.5 上的 lncRNA H19 能够参与 Bcr-Abl 诱导的肿瘤发生过程,干扰 Bcr-Abl 的表达或抑制 Bcr-Abl 激酶的活性能够明显下调 CML 细胞 K562 中 lncRNA H19 的表达,而敲低 lncRNA H19 的表达能够促进 K562 细胞走向药物 Imatinib 诱导的细胞凋亡,并且抑制细胞在裸鼠体内诱导

的肿瘤生长。该研究首次揭示了 lncRNA H19 在 Bcr-Abl 诱导的白血病发生过程中发挥重要功能。更为有趣的是,Guo 等^[19]研究发现,干扰 Bcr-Abl 的表达或抑制 Bcr-Abl 激酶的活性能够明显上调 CML 细胞 K562 中 lncRNA BGL3 的表达,且 Imatinib 的处理能够明显上调 CML 样本中 lncRNA-BGL3 的表达,而对正常样本中 lncRNA-BGL3 的表达没有影响。功能研究表明,敲低 lncRNA BGL3 的表达能够抑制 CML 细胞走向药物 Imatinib 诱导的凋亡,并促进细胞存活;而高表达 lncRNA BGL3 则促进 CML 细胞走向药物 Imatinib 诱导的细胞凋亡并抑制 Bcr-Abl 癌蛋白诱导的肿瘤发生。此外,Guo 等还分析了在不使用 Imatinib 的情况下 lncRNA BGL3 对细胞生长的影响,有趣的是,经研究发现,在 K562 细胞中高表达 lncRNA BGL3,不经 Imatinib 处理,可轻微影响细胞的凋亡,说明高表达 lncRNA BGL3 主要是通过保留细胞内 Imatinib 的药物浓度来抑制 CML 的细胞增殖,并促进细胞凋亡。更进一步的机制研究发现, lncRNA BGL3 能够作为竞争性内源 RNA (ceRNA) 竞争性结合 miR-17、miR-93、miR-20a、miR-20b、miR-106a 和 miR-106b 来调控 PTEN 的表达,即 lncRNA-BGL3 的高表达能促进 CML 细胞走向药物 Imatinib 诱导的细胞凋亡,而在 lncRNA-BGL3 高表达的 CML 细胞中敲低 PTEN 的表达则在一定程度上恢复细胞的存活。该研究加深了对 Bcr-Abl 诱发白血病过程中分子机制的深入了解,有望成为治疗 CML 的潜在分子靶标。而 lncRNA-IUR 家族是笔者实验室 Wang 等^[20]使用 lncRNA 芯片技术鉴定到的一类新型的反义 lncRNA 分子,在 Abl 癌蛋白诱导的肿瘤发生过程中具有重要的抑癌作用。Wang 等^[20]研究发现,经 Imatinib 处理后的 Abl 转化细胞中, lncRNA-IUR 敲低会显著促进细胞存活,加快裸鼠皮下肿瘤生长;而高表达 lncRNA-IUR 则会促进 CML 细胞走向 Imatinib 诱导的细胞凋亡并抑制细胞存活,抑制裸鼠皮下肿瘤生长。在构建的

lncRNA-IUR knockdown 转基因小鼠中发现, lncRNA-IUR 的缺失会促进 Bcr-Abl 诱导的原代骨髓细胞转化; 并于 lncRNA-IUR knockdown 转基因小鼠的白血病模型实验中, 证实了 lncRNA-IUR 家族的缺失使 Abl 转化细胞更适宜在小鼠体内分布和生长, 且小鼠更易被诱发 Abl 介导的白血病。深入的机制研究发现, lncRNA-IUR 家族的一个转录本 lncRNA-IUR-5 能通过 STAT5-CD71 通路抑制 Abl 介导的肿瘤发生。综上所述的研究发现丰富了我们对 lncRNA 在 Bcr-Abl 癌蛋白诱导 CML 癌变机制方面的认识, 为治疗 Ph 染色体阳性的 CML 提供重要参考。

随着人们对 lncRNA 研究的不断深入, 在 CML 中异常表达的 lncRNA 作为 ceRNA, 与目标基因竞争性结合 miRNA 的调控机制也逐渐被人们所熟知。例如, Xiao 等^[21]研究发现, 在 CML 细胞中, lncRNA UCA1 表达量的升高与 CML 细胞对 Imatinib 耐药性的增强呈正相关, 且药物以剂量依赖性方式增强 CML 细胞中 lncRNA UCA1 的表达。进一步研究表明, lncRNA UCA1 能够作为 ceRNA 竞争性结合 miR-16, 从而调控 MDR1 的表达, 促使 CML 细胞对 Imatinib 的耐药性增强, 即在 K562 细胞中高表达 lncRNA UCA1, 会增强细胞对 Imatinib 的耐药性, 敲低 MDR1 的表达或高表达 miR-16 则能消除这种作用; 相反地, 在 Imatinib 耐药的 K562 细胞中敲低 lncRNA UCA1 的表达会削弱 CML 细胞对 Imatinib 的耐药性, 而敲低 miR-16 的表达或 MDR1 的异常表达则能恢复这种作用。Zhang 等^[22]研究发现, lncRNA FENDRR 在阿霉素耐药的 CML 细胞中低表达, 功能分析显示, 在阿霉素耐药的 K562 细胞中高表达 lncRNA FENDRR 可抑制细胞增殖, 促进阿霉素诱导的细胞凋亡, 进而增强细胞对阿霉素的敏感性, 并且抑制阿霉素处理后 CML 细胞诱导的肿瘤生长; 而在 CML 细胞中敲低 lncRNA FENDRR 的表达具有反作用。此外, 更深入的机制研究发现, lncRNA FENDRR 能通过和 HuR 竞

竞争性结合 miR-184, 作为分子海绵进一步削弱 HuR 与 MDR1 间的相互作用, 证实了 miR-184/FENDRR/HuR/MDR1 轴在调节 CML 细胞耐药过程中的重要作用。虽然有大量关于 lncRNA 作为 ceRNA 调控肿瘤发生过程的研究报道^[23-24], 但对于其参与调控 CML 发生过程的研究还只是冰山一角, 因此, 对存在于 CML 中能够充当 ceRNA 的 lncRNA 进行深入探究, 有望为 CML 的治疗带来新策略。

3.2 lncRNA 与慢性淋巴细胞白血病

慢性淋巴细胞白血病主要是由于血液、骨髓、淋巴结和脾脏中成熟的 CD5⁺ B 淋巴细胞无限增殖和累积而引发的, 该病临床异质性高且多发于老年人^[25]。对于治疗效果差的一些患者来说, CLL 极易演变成弥漫性大 B 细胞淋巴瘤等侵袭性淋巴瘤^[26], 即使采取积极治疗, 仍有可能恶化并在短期内死亡。

CLL 的发病机制复杂, 深入探究 lncRNA 在 CLL 中的作用机理, 将为该病的临床诊治产生积极的启示作用。例如, lncRNA DLEU1 和 DLEU2 定位于人类染色体 13q14.3 上, 有研究报道^[27], 50% 的 CLL 患者中存在 lncRNA DLEU1 和 DLEU2 表达水平的下降, 这与患者预后不良密切相关。经研究发现, 在 61 例患者中有 58 例患者的 lncRNA DLEU1 和 DLEU2 转录起始位点的 DNA 甲基化异常降低, 使得相邻的抑癌基因转录调控发生异常, 进而引发 NF- κ B 信号通路活化异常。在体外 DNA 去甲基化作用下, lncRNA DLEU1 和 DLEU2 在 CLL 细胞中均上调, 这表明它们的转录活性依赖于 DNA 的甲基化水平。而在 CLL 中, lncRNA NEAT1 和 lincRNA-p21 作为 p53 依赖性 DNA 损伤反应机制的新元素而起作用, 在 p53 介导的过程中诱导 CLL 细胞发生凋亡和诱导细胞周期停滞^[28], 从而抑制 CLL 细胞的恶性增殖。此外, 有研究表明, lnc-IRF2-3 和 lnc-ZNF667-AS1 的高表达与 B-CLL 生存率低密切相关, 但具体在

CLL 中如何发挥调控作用还有待进一步探索^[29]。目前,关于 lncRNA 参与 CLL 发生过程的研究报道较少,研究者们可以继续探索在 CLL 中异常表达的 lncRNA 可能发挥的调控机制,以期治疗 CLL 提供更多有价值的参考。

3.3 lncRNA 与急性粒细胞白血病

不同于慢性白血病,急性白血病发病急、难以控制、容易复发且预后风险性大。其中,急性粒细胞白血病一直以来严重危害着人们的身心健康,其发病主要是由于粒系原始细胞恶性增殖从而抑制正常造血功能而导致的。由于 AML 发病原因复杂,使得 AML 的精准靶向治疗难度加大。有研究表明,存在于 AML 中异常表达的 lncRNA 能通过多种途径参与 AML 的发生过程^[30],因此,探索 lncRNA 在 AML 发生过程中的调控机制有助于开发更多有效的 AML 治疗策略。

近年来,随着 lncRNA 在基因表达调控过程中发挥的生物学作用被不断挖掘,AML 中异常表达的 lncRNA 的研究也在逐渐深入。有研究报道,lncRNA 能通过表观遗传修饰来调控 AML 的发生过程,Luo 等^[31]研究发现,lncRNA HOTTIP 在 AML 中被异常激活,能够引发 HOXA 驱动的拓扑相关结构域 (TAD) 的改变,致使 RUNX1、STAT5A、MYC 等基因转录异常。该研究表明,lncRNA HOTTIP 缺失通过表观遗传方式来调节造血染色质和转录程序,抑制 AML 细胞增殖并延长异种移植 AML 细胞于小鼠体内后小鼠的生存期,而其重新激活则可以恢复 CTCF 边界减弱的 AML 细胞中白血病 TAD,逆转 CBS7/9^{+/-}介导的抗白血病作用。HOTTIP 异常表达是通过重新编程白血病相关的染色质结构域和基因转录来扰乱造血干细胞 (HSC) 功能的致癌标志,动物实验表明,小鼠体内 HOTTIP 的异常表达通过改变造血基因相关的染色质结构域和转录程序,促进 HSC 自我更新并阻滞细胞正常分化,进而导致小鼠 AML 的发生。该研究对 lncRNA 通过表观遗传

修饰调控恶性造血染色质和转录程序方面带来新见解,临床上缺失 AML 患者体内 lncRNA HOTTIP 的表达可能为 AML 患者的治疗带来重要意义。此外,也有研究表明,lncRNA 能通过调控 AML 的代谢途径来影响 AML 的恶性增殖,例如,在 AML 患者中高表达的 lncRNA ANRIL,能通过调节 AML 中的脂联素受体 AdipoR1 及其下游因子 AMPK/SIRT1 来促进恶性细胞存活和细胞葡萄糖代谢^[32]。另一项研究显示^[33],lncRNA HOTAIRM1 也参与调控糖酵解进而影响 AML 细胞对药物的敏感性,并且体外实验证实了敲低 lncRNA HOTAIRM1 的表达量会致使 Wnt/ β -catenin/PFKFB3 信号传导通路失活,抑制葡萄糖消耗及乳酸生成,从而提高 AML 细胞对阿糖胞苷的反应。

不仅如此,最新研究表明,lncRNA 能通过调控核糖体 RNA 转录来参与 AML 的发生过程,Papaioannou 等^[34]研究发现,lncRNA HOXB-AS3 在伴有 NPM1 突变的 AML 患者骨髓 (BM) 样本和 NPM1 突变的 OCI-AML3 细胞中显著高表达,而在健康者骨髓样本中不表达。进一步的体内体外研究表明,敲低 lncRNA HOXB-AS3 的表达量可以抑制 AML 细胞增殖,延长 AML 患者原始细胞移植小鼠体内后小鼠的整体存活时间。深入的机制研究表明,lncRNA HOXB-AS3 可以与转录因子 EBP1 结合,将 HOXBAS3-EBP1-NPM1 复合物定位于核糖体 DNA 启动子区,促进核糖体 RNA 的转录,在稳定增殖的代谢需求状态下最大程度地提高蛋白质翻译效率,从而维持 AML 细胞的恶性增殖,而敲低 lncRNA HOXB-AS3 则导致了与核糖体 DNA 相互作用的 NPM1 数量减少,抑制 AML 细胞恶性增殖。由于健康者造血 BM 细胞中无 lncRNA HOXB-AS3 的表达,因此耗竭 AML 患者体内的 lncRNA HOXB-AS3 表达能为 AML 患者抗白血病带来新希望,使 lncRNA HOXB-AS3 成为临床上治疗 AML 的重要分子靶标,为 lncRNA 靶向治疗 AML 的研究提供重要

参考。另一方面, lncRNA 能够通过受转录因子调节来参与调控 AML 细胞的恶性增殖。Lyu 等^[35]研究发现, lncRNA MEG3 在 AML 中低表达, 高表达 lncRNA MEG3 可有效抑制 AML 细胞在裸鼠体内诱导的肿瘤生长, 并延长 AML 模型鼠的生存期。进一步研究表明, lncRNA MEG3 的表达受 WT1 基因调控, 其表达水平下调也与 TET2 基因失调所致的 lncRNA MEG3 第一外显子区高甲基化相关, 即 WT1 与 TET2 的相互作用能共同调节 lncRNA MEG3 的转录激活, 使 TET2-WT1-MEG3 信号转导路线成为抑制肿瘤 AML 形成的主要途径。以上这些有关 lncRNA 参与调控 AML 发生发展过程的研究为 AML 临床转化研究提供了新的理论基础, 为临床靶向治疗 AML 提供新的方向。

3.4 lncRNA 与急性淋巴细胞白血病

急性淋巴细胞白血病是源于淋巴细胞恶性增殖的急性白血病, 其发病症状主要表现为淋巴结增生、肝脾肿大和病理性出血等。ALL 多发于儿童, 发病率约占儿童癌症的 25%, 是儿童疾病相关死亡的主要原因之一^[36]。

众多研究表明, ALL 是由多基因共同参与并由复杂生物网络调控共同作用的结果。其中, lncRNA 对基因表达的调控, 是 ALL 复杂网络调控的关键部分。Li 等^[37]研究发现, 在敲除 T-ALL 病人样品中异常表达的 lncRNA ANRIL 后, T-ALL 细胞的生存、迁移和侵袭能力都受到了显著抑制, 这是由于 lncRNA ANRIL 通过调节 miR-7-5p/TCF4 轴来维持 T-ALL 细胞的恶性表型。Wang 等^[38]研究发现, lncRNA CRNDE 在 B 细胞前体急性淋巴细胞白血病 (BCP-ALL) 患者和 BCP-ALL 细胞系的骨髓样本中均高表达, 且在 BCP-ALL 细胞 NALM-6 和 RS4 中敲低 lncRNA CRNDE 的表达, 能够抑制细胞增殖、促进细胞凋亡及有效延长异种移植 NALM-6 细胞的小鼠的存活时间; 进一步深入研究发现, lncRNA CRNDE 能通过竞

竞争性结合 miR-345-5p 来上调 CREB 的表达, 促进 BCP-ALL 细胞增殖并抑制细胞凋亡, 而在 BCP-ALL 细胞中高表达 miR-345-5p 后会下调 CREB 的表达, 抑制 BCP-ALL 细胞增殖, 诱导细胞发生凋亡, 证实了 CRNDE/miR-345-5p/CREB 轴在 BCP-ALL 细胞增殖和凋亡调控中的重要作用。此外, 在 RUNX1 重排的儿童急性淋巴细胞白血病中, lncRNA CASC15 可调节相邻染色体上的转录激活因子 SOX4 的表达, 两者均与预后良好相关^[39]。有趣的是, 位于基因增强子区域的 lncRNA, 可以作为增强子 RNA (Enhancer RNA, eRNA) 调控基因表达。例如, 最新研究报道, 与 ARID5B 诱导增强子相关的 lncRNA ARIEL 在 TAL1 阳性的 T-ALL 中被特异性激活, ARIEL 招募调节蛋白结合到 ARID5B 增强子上, 促进增强子-启动子相互作用, 进而激活 ARID5B 的表达, 正调控 TAL1 诱导的转录程序和 MYC 致癌基因, 从而促进 T-ALL 细胞恶性增殖。在异种移植小鼠模型中, ARIEL 的敲低能够抑制 T-ALL 细胞在小鼠体内的生长和存活, 并阻碍小鼠的疾病进展, 证实了 ARIEL 在 T-ALL 中作为 eRNA 发挥重要的致癌作用^[40]。综上所述, lncRNA 能为临床上治疗 ALL 提供重要参考, 但目前对于 lncRNA 在 ALL 中的具体作用和机制的研究还不够深入, 仍需进一步探索, 以期在 ALL 的诊断、分型、预后评估以及治疗等方面寻找到更多有效的分子生物靶标。

3.5 其他非编码 RNA 与白血病的关系

近年来研究发现, 其他非编码 RNA 也参与了白血病的发生过程, 如环状 RNA (Circular RNA, circRNA) 在白血病发生发展过程中发挥着举足轻重的作用。CircRNA 主要作为 miRNA 吸附海绵来参与白血病的发生发展过程, 并且能够影响白血病细胞的增殖、分化、凋亡及化疗药物耐药等多种生物学过程。例如, circMYBL2 在 FLT3-ITD 阳性的 AML 患者中高表达, 其通过招

募 RNA 结合蛋白 PTBP1 到 FLT3 mRNA 定位处, 促进二者结合, 促进 FLT3-ITD 阳性 AML 细胞的增殖、抑制分化和凋亡^[41]。在阿霉素耐药的 THP-1 细胞中高表达的 circPAN3, 通过充当 miR-545-3p 吸附海绵来调节可激活 AMPK 激酶的 TAK1 表达, 从而激活 AMPK/mTOR 信号, 诱导自噬的发生, 增强 AML 细胞对阿霉素的耐药性^[42]。该研究表明, circPAN3 可能是 AML 细胞化疗耐药的关键分子, 不仅能够作为评估白血病患者化疗疗效的重要指标, 也可成为逆转 AML 耐药的潜在靶点。另外, 在 CLL 患者中低表达的 circ0132266 可作为 miR-337-3p 吸附海绵, 通过竞争性结合 miR-337-3p 来调控 PML 的表达, 从而抑制 CLL 细胞的增殖并促进细胞凋亡, 最终发挥抑癌作用^[43]。此外, Wu 等发现 circ-RPL15 在 CLL 中高表达, 且 circ-RPL15 高表达的患者生存期比低表达者短。机制研究发现, circ-RPL15 能竞争性结合 miR-146b-3p 来调控 RAF1 的表达, 当在 CLL 细胞中高表达 circ-RPL15 后, miR-146b-3p 介导的 RAS/RAF1/MEK/ERK 信号通路抑制作用被削弱, 这为诊断和治疗 CLL 提供了新依据^[44]。

综上所述, circRNA 在白血病中也扮演着重要角色, 然而关于 circRNA 作为白血病诊断的标记物、治疗靶标及预后因素的相关研究还较少, 未来需要更多样本、数据及相关实验来深入探讨 circRNA 在白血病发生发展中发挥的功能及作用机理。

4 lncRNA 在白血病治疗中的潜在临床应用

药物耐药性是目前临床上白血病患者治疗过程中急需解决的难题, 严重影响着患者的诊断及预后。所以, 寻找有效的肿瘤标志物对提高白血病的诊断及预后具有重要价值。近年来, 一些 lncRNA 作为分子生物学指标已被广泛应用于白血病的诊断及预后判断标准。据报道, 多种异常表达的 lncRNA 可以辅助 CLL 的诊断及预后分层, 例如, 在 CLL 患者样本中 lincRNA-p21 显

著下调, 且 lincRNA-p21 的低表达与不良预后标记物、完全缓解失败、无进展生存期较短和总生存期密切联系^[45]; 而 lncRNA CRNDE 的高甲基化和 lncRNA AC012065.7 的低甲基化分别与 CLL 总体存活率较低相关^[46]。Wang 等^[47]通过测定来自 30 名 B-ALL 患者和 30 名正常人的骨髓标本中 lncRNA ZEB1-AS1 的表达水平发现, B-ALL 中的 lncRNA ZEB1-AS1 水平显著高于正常人, 且通过 Kaplan-Meier 生存曲线显示, lncRNA ZEB1-AS1 的高表达与 B-ALL 患者预后差密切相关, 并且与 B-ALL 中 IL-11 的生存和 STAT3 的过度活化紧密联系。不仅如此, lncRNA 的异常表达还与白血病特异性临床病理参数相关, 例如, lncRNA H19 高表达与 AML 患者的年龄大小、白细胞数、核型分类以及一些常见基因突变有关, 还可作为非 APL-AML 患者总生存期的独立预后生物标志物^[48]。此外, Li 等^[49]研究表明, 能够参与多种癌症发生发展过程的 lncRNA TUG1, 在 AML 中也扮演着重要角色。Li 等在 AML 患者 ($n=36$) 和健康者 ($n=23$) 中检测了 lncRNA TUG1 的表达量, 发现与健康对照组相比, AML 患者中的 lncRNA TUG1 明显上调, Kaplan-Meier 生存分析也表明, lncRNA TUG1 水平高的 AML 患者预后较差, 该研究表明 lncRNA TUG1 可能是 AML 的预后生物标志物。

大量的研究已证实 lncRNA 具有临床应用价值。白血病中特异性表达的 lncRNA 不仅能代表一种新颖的诊断或预后预测分子生物标志物, 而且能为预测高危白血病的临床结果提供有利的指导。

5 总结与展望

通过以上对 lncRNA 参与白血病发生过程的调控机制的综述, 我们更清楚地了解到 lncRNA 是如何在不同类型的白血病中通过何种途径来发挥调控作用的 (详情见表 1)。在白血病中异常表

达的 lncRNA 不仅可以通过表观遗传修饰、核糖体 RNA 转录和竞争性结合 miRNA 等多种方式来调控白血病的发生发展及化疗中产生的多药耐药性,而且还可以通过糖代谢、活化肿瘤相关信号通路等多种途径调控白血病的发生发展过程。然而,研究者们对于 lncRNA 参与白血病的复杂关

系网络的发现还知之甚少,其用作生物标志物或治疗靶标方面的潜力在现今仍处于初期。因此,对白血病中异常表达的 lncRNA 进一步深入研究将有助于阐明白白血病的发病机理,为研究人员陆续开发出更多基于 lncRNA 靶标的新型治疗手段提供策略。

表 1 白血病相关 lncRNA 的功能概述

Table 1 Functional overview of leukemia-associated lncRNA

Leukemia types	LncRNAs	Functional involvement in leukemia	References
CML	HOTAIR	Contributes to imatinib resistance by activating PI3K/AKT pathway.	[7]
CML	H19	H19 is highly expressed and regulated by c-Myc in Bcr-Abl-expressing cells in a Bcr-Abl kinase-dependent manner.	[18]
CML	BGL3	LncRNA-BGL3 functions as a ceRNA to cross-regulate PTEN expression in Bcr-Abl-mediated cellular transformation.	[19]
CML	Lnc-IUR-5	LncRNA-IUR-5 inhibits Bcr-Abl tumorigenesis by negatively regulating STAT5-mediated CD71 expression.	[20]
CML	UCA1	Contributes to imatinib resistance by acting as a ceRNA against miR-16 in CML cells.	[21]
CML	FENDRR	LncRNA FENDRR attenuates adriamycin resistance via suppressing MDR1 expression through sponging HuR and miR-184 in CML.	[22]
CLL	DLEU1, DLEU2	Suppresses CLL by regulating NF- κ B through DNA methylation and histone modification.	[27]
CLL	LincRNA-p21, NEAT1	Serve as a vital element of the p53-dependent DNA damage response machinery in CLL and lymphoma.	[28]
CLL	Lnc-IRF2-3, Lnc-ZNF667-AS1	Upregulation of long noncoding RNA Lnc-IRF2-3 and Lnc-ZNF667-AS1 is associated with poor survival in B-CLL.	[29]
CLL	CRNDE	Hypermethylation of CRNDE correlates with poor overall survival in CLL.	[46]
AML	HOTTIP	Promotes hematopoietic stem cell self-renewal leading to AML-like disease in mice.	[31]
AML	ANRIL	Regulates AML development through modulating the glucose metabolism pathway of AdipoR1/AMPK/SIRT1.	[32]
AML	HOTAIRM1	HOTAIRM1 knockdown enhances cytarabine-induced cytotoxicity by suppression of glycolysis through the Wnt/ β -catenin/PFKP pathway in AML.	[33]
AML	HOXB-AS3	Regulates rRNA transcription in NPM1-mutated AML.	[34]
AML	MEG3	Abnormal WT1-MEG3 signaling promotes AML leukemogenesis via p53-dependent and -independent pathways.	[35]
AML	H19	Promotes leukemogenesis and predicts unfavorable prognosis in AML.	[48]
ALL	ANRIL	Promotes the proliferation and metastasis of T-ALL cells via modulating miR-7-5p and TCF4.	[37]
ALL	CRNDE	Promotes the progression of B-cell precursor AML by targeting the miR-345-5p/CREB axis.	[38]
ALL	CASC15	Regulates SOX4 expression in RUNX1-rearranged acute leukemia.	[39]
ALL	ARIEL	Activates the oncogenic transcriptional program in T-ALL.	[40]
ALL	ZEB1-AS1	LncRNA ZEB1-AS1 contributes to STAT3 activation by associating with IL-11 in B-lymphoblastic leukemia.	[47]

近年来,高通量实验技术的成熟发展为筛选和检测多种癌症调控过程相关的功能性非编码RNA作出了极大贡献。许多研究表明,在人类多种疾病中异常表达的 lncRNA 存在许多由小开放阅读框编码的功能性微肽^[50-51],例如,关于最新研究报道的在炎症抗原呈递细胞中高表达的 lncRNA MIR155 HG,其能够编码一种含有 17 个氨基酸的微肽 miPEP155,经研究发现,该微肽能够通过调节抗原呈递来抑制自身免疫炎症反应^[52]。然而,目前尚未发现有关白血病中异常表达的 lncRNA 存在编码功能性微肽的报道,因此,探索白血病中异常表达的 lncRNA 是否存在编码功能性微肽的研究可能为白血病的临床治疗带来新发现。

此外,“PDX”模型,即将临床肿瘤的组织植入免疫缺陷鼠的小鼠疾病模型,有望成为针对具有细胞异质性的肿瘤进行精准治疗的有力研究手段^[53]。由于白血病存在肿瘤异质性且发病原因复杂,将来可以采集大量不同类型的白血病组织样本,利用“PDX”小鼠模型,在保留原有白血病特征的基础上更为精准地对更多功能性 lncRNA 的作用进行深入研究。总体而言,研究者们可以在快速发展的实验技术和构建的生物模型协助下,建立一个更为全面的 lncRNA 参与白血病发生过程的关系调控网络,并扩大潜在生物标记物的评估规模,以便为临床上治疗白血病提供更多有价值的参考。

REFERENCES

- [1] Adams BD, Parsons C, Walker L, et al. Targeting noncoding RNAs in disease. *J Clin Invest*, 2017, 127(3): 761-771.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [3] Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long noncoding RNAs. *RNA Biol*, 2013, 10(6): 925-933.
- [4] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904-914.
- [5] Zhu J, Fu H, Wu Y, et al. Function of lncRNAs and approaches to lncRNA-protein interactions. *Sci China Life Sci*, 2013, 56(10): 876-885.
- [6] Wang C, Chen F, Fan Z, et al. lncRNA CCAT1/miR-490-3p/MAPK1/c-Myc positive feedback loop drives progression of acute myeloid leukaemia. *J Biochem*, 2020, 167(4): 379-388.
- [7] Wang H, Li Q, Tang S, et al. The role of long noncoding RNA HOTAIR in the acquired multidrug resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia cells. *Hematology*, 2017, 22(4): 208-216.
- [8] Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood*, 2004, 103(11): 4010-4022.
- [9] Schwarzer A, Emmrich S, Schmidt F, et al. The noncoding RNA landscape of human hematopoiesis and leukemia. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 218.
- [10] Bhat AA, Younes SN, Raza SS, et al. Role of noncoding RNA networks in leukemia progression, metastasis and drug resistance. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 57.
- [11] Thomas EK, Cancelas JA, Zheng Y, et al. Rac GTPases as key regulators of p210-BCR-ABL-dependent leukemogenesis. *Leukemia*, 2008, 22(5): 898-904.
- [12] Loscocco F, Visani G, Galimberti S, et al. BCR-ABL independent mechanisms of resistance in chronic myeloid leukemia. *Front Oncol*, 2019, 9: 939.
- [13] 马云, 李婷婷, 冯日月, 等. 急性白血病细胞中 JAK/STAT5 和 PI3K/AKT 信号通路对 eIF4B 的协同调控作用. *生物工程学报*, 2020, 36(11): 2413-2423.
Ma Y, Li TT, Feng RY, et al. Synergistic role of JAK/STAT5 and PI3K/AKT signaling pathways in regulating eIF4B in acute leukemia. *Chin J Biotech*, 2020, 36(11): 2413-2423 (in Chinese).
- [14] Qiu X, Guo G, Chen K, et al. A requirement for SOCS-1 and SOCS-3 phosphorylation in Bcr-Abl-induced tumorigenesis. *Neoplasia*, 2012, 14(6): 547-558.
- [15] Lu Z, Jin Y, Chen C, et al. Pristimerin induces apoptosis in imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia cells harboring T315I mutation by blocking NF-kappaB signaling and depleting

- Bcr-Abl. *Mol Cancer*, 2010, 9: 112.
- [16] Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 pace trial. *Blood*, 2018, 132(4): 393-404.
- [17] Mitchell R, Hopcroft LEM, Baquero P, et al. Targeting BCR-ABL-independent TKI resistance in chronic myeloid leukemia by mTOR and autophagy inhibition. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(5): 467-478.
- [18] Guo G, Kang Q, Chen Q, et al. High expression of long noncoding RNA H19 is required for efficient tumorigenesis induced by Bcr-Abl oncogene. *FEBS Lett*, 2014, 588(9): 1780-1786.
- [19] 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(14): 1768-1779.
- [20] Wang X, Yang J, Guo G, et al. Novel lncRNA-IUR suppresses Bcr-Abl-induced tumorigenesis through regulation of STAT5-CD71 pathway. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 84.
- [21] Xiao Y, Jiao C, Lin Y, et al. lncRNA UCA1 contributes to imatinib resistance by acting as a *CeRNA* against miR-16 in chronic myeloid leukemia cells. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(1): 18-25.
- [22] Zhang F, Ni H, Li X, et al. LncRNA FENDRR attenuates adriamycin resistance via suppressing MDR1 expression through sponging HuR and miR-184 in chronic myelogenous leukaemia cells. *FEBS Lett*, 2019, 593(15): 1993-2007.
- [23] Wang W, Hu W, Wang Y, et al. Long noncoding RNA UCA1 promotes malignant phenotypes of renal cancer cells by modulating the miR-182-5p/DLL4 axis as a *ceRNA*. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 18.
- [24] Braga EA, Fridman MV, Moscovtsev AA, et al. LncRNAs in ovarian cancer progression, metastasis, and main pathways: *ceRNA* and alternative mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8855.
- [25] Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*, 2018, 391(10129): 1524-1537.
- [26] Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1396-1407.
- [27] Garding A, Bhattacharya N, Claus R, et al. 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.
- [28] Blume CJ, Hotz-Wagenblatt A, Hülleln J, et al. p53-dependent noncoding RNA networks in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2015, 29(10): 2015-2023.
- [29] El-Khazragy N, Esmail MA, Mohamed MM, et al. Upregulation of long noncoding RNA Lnc-IRF2-3 and Lnc-ZNF667-AS1 is associated with poor survival in B-chronic lymphocytic leukemia. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42(3): 284-291.
- [30] Li S, Mason CE, Melnick A. Genetic and epigenetic heterogeneity in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Genet Dev*, 2016, 36: 100-106.
- [31] Luo HC, Zhu GQ, Xu JF, et al. HOTTIP lncRNA promotes hematopoietic stem cell self-renewal leading to AML-like disease in mice. *Cancer Cell*, 2019, 36(6): 645-659.e8.
- [32] Sun LY, Li XJ, Sun YM, et al. LncRNA ANRIL regulates AML development through modulating the glucose metabolism pathway of AdipoR1/AMPK/SIRT1. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 127.
- [33] Chen L, Hu N, Wang C, et al. HOTAIRM1 knockdown enhances cytarabine-induced cytotoxicity by suppression of glycolysis through the Wnt/ β -catenin/PFKF pathway in acute myeloid leukemia cells. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 680: 108244.
- [34] Papaioannou D, Petri A, Dovey OM, et al. The long noncoding RNA HOXB-AS3 regulates ribosomal RNA transcription in NPM1-mutated acute myeloid leukemia. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5351.
- [35] Lyu Y, Lou J, Yang Y, et al. Dysfunction of the WT1-MEG3 signaling promotes AML leukemogenesis via p53-dependent and -independent pathways. *Leukemia*, 2017, 31(12): 2543-2551.
- [36] Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: a cancer

- journal for clinicians, 2014, 64(2): 83-103.
- [37] Li G, Gao L, Zhao J, et al. LncRNA ANRIL/miR-7-5p/TCF₄ axis contributes to the progression of T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 335.
- [38] Wang WM, Wu FF, Ma P, et al. LncRNA CRNDE promotes the progression of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia by targeting the miR-345-5p/CREB axis. *Mol Cells*, 2020, 43(8): 718-727.
- [39] Tan SH, Leong WZ, Ngoc PCT, et al. The enhancer RNA ARIEL activates the oncogenic transcriptional program in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2019, 134(3): 239-251.
- [40] Fernando TR, Contreras JR, Zampini M, et al. The lncRNA CASC15 regulates SOX4 expression in RUNX1-rearranged acute leukemia. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 126.
- [41] Sun YM, Wang WT, Zeng ZC, et al. circMYBL2, a circRNA from MYBL2, regulates FLT3 translation by recruiting PTBP₁ to promote FLT3-ITD AML progression. *Blood*, 2019, 134(18): 1533-1546.
- [42] Shang J, Chen WM, Liu S, et al. CircPAN₃ contributes to drug resistance in acute myeloid leukemia through regulation of autophagy. *Leuk Res*, 2019, 85: 106198.
- [43] Wu W, Wu ZJ, Xia Y, et al. Downregulation of circ_0132266 in chronic lymphocytic leukemia promoted cell viability through miR-337-3p/PML axis. *Aging*, 2019, 11(11): 3561-3573.
- [44] Wu ZJ, Sun HD, Liu WJ, et al. Circ-RPL15: a plasma circular RNA as novel oncogenic driver to promote progression of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 2020, 34(3): 919-923.
- [45] Abo Elwafa R, Abd Elrahman A, Ghallab O. Long intergenic noncoding RNA-p21 is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(1): 92-99.
- [46] Subhash S, Andersson PO, Kosalai ST, et al. Global DNA methylation profiling reveals new insights into epigenetically deregulated protein coding and long noncoding RNAs in CLL. *Clin Epigenetics*, 2016, 8: 106.
- [47] Wang Q, Du X, Yang M, et al. LncRNA ZEB1-AS1 contributes to STAT3 activation by associating with IL-11 in B-lymphoblastic leukemia. *Biotechnol Lett*, 2017, 39(12): 1801-1810.
- [48] Zhang TJ, Zhou JD, Zhang W, et al. *H19* overexpression promotes leukemogenesis and predicts unfavorable prognosis in acute myeloid leukemia. *Clin Epigenetics*, 2018, 10: 47.
- [49] Li Q, Song W, Wang J. TUG1 confers adriamycin resistance in acute myeloid leukemia by epigenetically suppressing miR-34a expression via EZH2. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1793-1801.
- [50] Matsumoto A, Pasut A, Matsumoto M, et al. mTORC1 and muscle regeneration are regulated by the LINC00961-encoded SPAR polypeptide. *Nature*, 2017, 541(7636): 228-232.
- [51] Plaza S, Menschaert G, Payre F. In search of lost small peptides. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2017, 33: 391-416.
- [52] Niu LM, Lou FZ, Sun Y, et al. A micropeptide encoded by lncRNA MIR155HG suppresses autoimmune inflammation via modulating antigen presentation. *Sci Adv*, 2020, 6(21): eaaz2059.
- [53] Byrne AT, Alf rez DG, Amant F, et al. Interrogating open issues in cancer precision medicine with patient-derived xenografts. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(4): 254-268.

(本文责编 陈宏宇)