

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.03.022

· 综 述 ·

MALAT1 与肿瘤转移的研究进展

Advanced research on MALAT1 and tumor metastasis

张楹怡 综述;田卫平[△],梅玫 审阅(天津医科大学 基础医学研究中心,天津 300070)

[摘要] 近年来,长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)逐渐成为研究热点。其中肺腺癌转移相关转录本 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)在多种肿瘤发生、发展中的作用受到越来越多的关注。MALAT1 首先作为重要的预后标志物发现于早期非小细胞肺癌(non-smallcell lung cancer, NSCL)中,其与肺癌细胞转移能力密切相关。由于肿瘤细胞转移为恶性肿瘤的基本生物学特征,是肿瘤复发及致死的主要原因,因此了解 MALAT1 调节恶性肿瘤转移的机制有助于为恶性肿瘤的治疗提供新的理论指导。本文就 MALAT1 和肿瘤转移关系的研究进展作一综述。

[关键词] 肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1);肿瘤;转移

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)03-0399-05

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度介于 200 bp ~ 10 kb 之间的一类转录本^[1],在哺乳动物基因组转录调控中发挥举足轻重的作用^[2]。肺腺癌转移相关转录本 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)为 lncRNA 家族的一个重要成员,于 2003 年通过消减杂交法在非小细胞肺癌(non-smallcell lung cancer, NSCL)的研究中被发现,其长度大约为 8 700 bp,定位于人类染色体 11q13^[3]。近年来的研究发现, MALAT1 在人类多种疾病,尤其是肿瘤的发生中发挥重要作用,在多种肿瘤细胞中呈现高表达,与肿瘤的增殖、转移和侵袭等密切相关。

1 MALAT1 的结构与功能

MALAT1,又称核富集常染色体转录产物 2(nucleolar-enriched autosomal transcript 2, NEAT2),其序列在不同种属间具有高度同源性。Ji 等^[3]研究发现, MALAT1 在 33 种哺乳动物中高度保守并且在许多组织和细胞中广泛表达,其在 NSCL 中呈现高表达并与肺癌的转移及预后相关。作为一种非编码 RNA, MALAT1 亦被发现富集于人胚胎成纤维细胞及转化淋巴母细胞的细胞核之中^[4]。由于缺乏足够长度的开放性阅读框,以及其在细胞核中的位置决定了 MALAT1 可能不具有蛋白编码的功能,而是一个真正意义上的长链非编码 RNA^[5]。MALAT1 的转录可由多个启动子驱动,到目前为止尚未明确哪个启动子发挥主要作用,其中涉及哪些影响因素^[3,4,6]。仅有的研究^[7]发现,神经垂体催产素可增加人 SK-N-SH 成神经细胞瘤细胞内 MALAT1 的表

达水平,其中 CREB(cAMP response element binding protein)作为转录调节因子,在此过程中发挥重要作用。而在转录后水平, MALAT1 3'末端处理依靠两种内部 RNA 酶(RNA 酶 P 及 RNA 酶 Z)进行。RNA 酶 P 首先识别并靠近长约 8 kb 的 MALAT1 初生转录本 3'末端特殊的二级结构,并将其剪切获得约 6.7 kb 的成熟 MALAT1 转录本及近 3'端小转录本两个片段,进而 3'末端小转录本被 RNA 酶 Z 剪切得到一个二级 lncRNA,命名为 mascRNA(MALAT1-associated small cytoplasmic RNA),mascRNA 经过酶修饰加上-CCT 三联体结构之后折叠形成一个长度约 61 nt、类似 tRNA 的三叶草结构进入胞质中,但 mascRNA 不同于 tRNA,因为它缺乏保守的反密码环且不能氨基酰化,因此不具有 tRNA 的功能;而长片段的 MALAT1 则仍然定位于细胞核中参与调控基因表达^[5]。

MALAT1 可通过两种不同的形式发挥其功能:选择性剪切或基因表达调控。MALAT1 长链定位于

[基金项目] 天津市科委基金资助项目(No. 13JCYBJC21600);天津市教委基金资助项目(No. 20130601);天津医科大学项目(No. 2012KYM10)。Project supported by Tianjin Municipal Science and Technology Commission(No. 13JCYBJC21600), the Tianjin Municipal Education Commission(No. 20130601), and the Fund of Tianjin Medical University(No. 2012KYM10)

[作者简介] 张楹怡(1990-),女,山东省淄博市人,硕士生,主要从事肿瘤的非编码调控与化疗耐药的应用基础研究, E-mail:yingyi313@126.com

[通信作者] 梅玫(Mei Mei, corresponding author), E-mail: meim@tjmu.edu.cn;田卫平(Tian Weiping, co-corresponding author), E-mail: Artianwp@163.com。△共同通信作者

SC35 剪接结构域(又称为核斑点),该区域富含 poly(A)RNA 及一些参与 mRNA 加工、剪接的调节因子^[4]。研究^[8-11]发现,在核斑点区内 MALAT1 可与一些剪切因子如 SRSF1、SC35(RSF2)及 SCSF3 结合,通过对这些剪切因子的表达水平和磷酸化水平的调节,最终达到对 RNA 剪切的调控。多数情况下, MALAT1 的缺失可引起 SR 蛋白活性的改变,进而导致外显子水平的增加^[12-13]。然而在 MALAT1 敲除的小鼠及人肺癌细胞的研究发现, MALAT1 的缺失并不能引起可变剪切的改变^[14-15],表明 MALAT1 对可变剪切的影响并不是普遍存在的。

MALAT1 可与多种蛋白结合,形成复合体参与基因表达的调控,如 MALAT1 能够与去甲基化的多梳蛋白 2 (polycomb 2 protein, Pc2, 又名 Cbx4) 结合,通过控制生长调节因子在多梳体与染色质间的定位而沉默或激活基因表达^[11]。MALAT1 亦可通过调节细胞周期相关基因的表达而影响细胞 G₁/S 期及有丝分裂的过程^[16]。MALAT1 的缺失可引起 Hela 细胞内 14 种基因表达发生变化,其中包括 2'-5'-寡腺苷酸合成酶样蛋白(OASL)、干扰素诱导蛋白 44 (IFI44)、和丝氨酸蛋白酶抑制剂 Kazal4 (SPINK4) 等^[17]。敲除 MALAT1 亦可引起肿瘤生长、侵袭负向调控因子 MIA2 (melanoma inhibitory activity 2) 和 ROBO1 (round-about 1) 在肺癌细胞中的表达升高及乳腺癌转移的促进因子 GPC6 (glypican 6)、肺腺癌转移的促进因子 CDCP1 (CUB domain containing protein 1) 及前列腺癌转移相关因子 ABCA1 (ATP-binding cassette, sub-family A, member 1) 的表达降低^[14]。但 MALAT1 的转录调控机制及功能较为复杂,有待进一步研究。

2 MALAT1 与肿瘤转移的相关性

MALAT1 最初发现于 NSCL 中的一种与肺癌侵袭转移相关的基因,并被作为 I 期肺腺癌或鳞癌患者预后的重要参数^[3]。近期一项关于 17 种人类恶性肿瘤的大规模基因微阵列芯片检测^[18]显示,在骨髓、脑、软骨、胚胎干细胞、食管、胆囊、卵巢和肌肉等组织的恶性肿瘤中, MALAT1 的表达较其正常组织均呈现不同程度的异常表达,并与多种肿瘤的侵袭转移密切相关。

2.1 MALAT1 与肺癌

MALAT1 于肺癌细胞中高度表达,因此对其表达的干预成为验证其与肿瘤转移关系的重要手段。以往研究^[6,8]表明,通过各种反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASOs)可有效降低小鼠肺癌

细胞中 MALAT1 的表达,进而影响其功能。Tano 等^[19]为探究 MALAT1 促进肺癌细胞迁移的机制,运用小发夹 RNA 敲低 MALAT1 的表达,结果发现一些与细胞运动相关的基因,如 *AIM1*、*LAYN*、*HMMR*、*SLC26A2*、*CCT4*、*ROD1* 和 *CTHRC1* 的表达随之降低,并且部分基因的前体 mRNA 水平亦有所降低,说明 MALAT1 可能通过转录和转录后调控运动相关基因的表达从而促进细胞运动。Schmidt 等^[20]发现,通过增加小鼠成纤维细胞 NIH3T3 中 MALAT1 的表达可显著增加细胞的迁移潜能,相反,运用 shRNA 降低 A549 细胞 MALAT1 的表达则减少细胞的迁移。Gutschner 等^[14]使用锌指核酸酶技术敲低人肺癌细胞 A549 中 MALAT1 的表达,结果发现其选择性剪切功能并未改变,反而有效地调节了一些基因的表达,其中包括一系列与转移相关的基因,如抑制肿瘤侵袭的基因 MIA2 (melanoma inhibitory activity 2)、ROBO1 (round about 1) 的表达上调,以及促进肿瘤转移的基因 GPC6 (glypican 6)、LPHN2 (latrophilin 2)、ABCA1 (ATP-binding cassette, sub family A, member 1) 等表达显著降低;进一步通过细胞划痕实验发现,敲除 MALAT1 的表达能够显著抑制细胞迁移,并且在体内实验中发现,小鼠体内注射敲除 MALAT1 的 EBC-1 细胞后能够抑制肺癌的转移,说明 MALAT1 在肿瘤转移调控中发挥着重要的作用。此外,该研究还尝试运用 ASO 方法降低肺癌小鼠中 MALAT1 的表达,肺癌转移有抑制作用。该实验结果为以后抗肿瘤转移的治疗研究提供了重要的理论依据。在 NSCL 的脑转移最新研究中,Shen 等^[21]发现,发生脑转移的肿瘤组织中 MALAT1 的表达显著高于未发生脑转移的肿瘤组织,其表达水平与患者的预后生存亦密切相关,研究发现, MALAT1 在发生脑转移的肺癌细胞系 H1915 中表达较高,降低其表达能够抑制上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),进而抑制 H1915 的转移和侵袭,表明 MALAT1 有望成为肺癌脑转移治疗的靶基因。

2.2 MALAT1 与肝癌

在肝癌研究中,Luo 等^[22]通过转录组序列分析发现, MALAT1 在成肝细胞瘤(HPBL)中过度表达并于 HPBL 中肿瘤邻近硬块组织中的表达较正常肝组织有所升高;此外, MALAT1 在鼠 CT26 肝脏肿瘤中亦高度表达^[23],提示 MALAT1 可能成为肝细胞癌诊断标志物。而肿瘤治疗的关键在于预后,任何形式的癌细胞扩散,包括治疗前或手术中,都会增加癌症复发的风险,因此,发现高效稳定的预后因子将成为

亟待解决的问题。Lai 等^[24]研究发现,肝移植后 MALAT1 高表达的患者肝细胞癌复发风险明显增加,通过多元变量分析证实,MALAT1 为一独立肝癌复发预测因子,且其不受其他因素影响,因而推断 MALAT1 有可能成为预测肝移植之后肿瘤复发的生物标志物。使用干扰 RNA 技术敲低肝癌细胞 HepG2 中 MALAT1 表达之后,发现其能够有效地降低细胞活性、迁移和侵袭,并且增加肝癌细胞对多种刺激因子诱导凋亡的敏感性^[24]。

2.3 MALAT1 与乳腺癌

MALAT1 在原发性乳腺癌中存在异常表达^[25],其基因突变与缺失的发生亦存在于乳腺导管癌之中^[26]。与其在肺癌中的作用不同,笔者课题组的前期研究发现(尚未发表的研究结果),MALAT1 在侵袭、转移能力较强的乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 中的表达显著低于侵袭、转移能力较弱的乳腺癌细胞系 MCF-7,因此不能排除其有可能在乳腺癌中扮演抑制肿瘤侵袭、转移的角色。

2.4 MALAT1 与结肠癌

Xu 等^[27]研究发现,MALAT1 的突变可发生于结肠癌细胞系及其组织中,且这些突变主要集中在 MALAT1 的 3'末端,用于调节蛋白质之间的相互作用,如剪切因子的结合等。其中 MALAT1 的 6 918~8 441 nt 片段为最重要的调控序列,其主要功能为促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。进一步研究发现,MALAT1 可与抑癌基因 SFPQ 结合,从而将原癌基因 PTBP2 从 SFPQ/PTBP2 复合体上释放出来,释放出来的 PTBP2 则可促进肿瘤细胞的增值和转移^[28]。此外,在结肠癌的临床诊断中,MALAT1 也起到非常重要的作用,Zheng 等^[29]发现,MALAT1 在结肠癌组织中的表达为非肿瘤组织的 2.26 倍,并且 MALAT1 的这种较高表达与患者的较差预后密切相关,表明其较高表达水平可能会作为临床Ⅱ/Ⅲ期结肠癌的阴性诊断标志物。

2.5 MALAT1 与宫颈癌

Guo 等^[30]发现,在宫颈癌细胞 CaSki 中下调 MALAT1 的表达能够影响肿瘤细胞的活性、增殖、转移、克隆形成、细胞周期分布以及肿瘤生长,同时伴随升高凋亡基因 CASP3、CASP8 以及 BAX 的表达,抗凋亡基因 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达则降低,提示 MALAT1 在宫颈癌 hela 细胞中的表达降低可显著影响细胞的生存能力^[8]。此外,还有研究^[31]发现,在宫颈癌中,敲低人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)的两种原癌基因 E6/E7 可导致 MALAT1 的表达显著下降,通过临床样本检测发现,HPV 病

毒阳性的宫颈癌细胞中可检测到 MALAT1 的表达,而在 HPV 病毒阴性的宫颈鳞状细胞中则未检测到 MALAT1 的表达。这些研究提示 MALAT1 在宫颈癌中的作用可作为宫颈癌临床治疗的潜在靶点。

2.6 MALAT1 与膀胱癌

MALAT1 在膀胱癌中存在较高表达^[32-33],并且在发生转移的原发性肿瘤中较未发生转移的表达升高^[32],与其在肺癌的研究结果相似。Ying 等^[32]研究发现,下调 MALAT1 可导致 EMT 相关基因 ZEB1、ZEB2 和 Slug 的表达降低以及钙连蛋白水平的升高,进一步研究证明,此激活为通过 Wnt 信号通路促进癌细胞的 EMT,而 EMT 在肿瘤转移中发挥重要作用,是实体肿瘤发生体内转移的关键步骤。此外,Han 等^[33]通过体外实验发现,沉默 MALAT1 的表达能够抑制膀胱癌细胞的生长、细胞运动并且诱导凋亡。

2.7 MALAT1 与鼻咽癌

研究^[34]发现,MALAT1 在高成瘤、高转移的 5-8F 细胞中表达较高,在鼻咽低分化鳞癌细胞 CNE-2、C666-1 以及 HONE-1 等恶性程度较高的细胞中高表达,而在永生化上皮细胞 NP69 中的表达较低,说明 MALAT1 可能与鼻咽癌的转移及分化有关;通过慢病毒载体稳定上调 MALAT1 后,体外细胞行为学实验发现,MALAT1 可显著促进 CNE-1 细胞的增值和侵袭转移能力,进一步研究发现,MALAT1 通过促进鼻咽癌细胞的 EMT,实现其增强侵袭、转移的能力,但 MALAT1 以何种方式调控相关蛋白靶基因发生 EMT 的机制尚不明。Xu 等^[35]运用基因重组技术构建人 MALAT1 基因同源序列质粒 pEGFP-C1-MALAT1/shf 转染人鼻咽癌细胞株 C666-1,发现其侵袭力明显增强,说明 MALAT1 的高表达可促进鼻咽癌细胞的侵袭、转移能力。

2.8 MALAT1 与胃癌

Okugawa 等^[36]收集 150 例胃癌患者的组织样本,检测发现肿瘤组织中 MALAT1 表达显著高于其临近的正常黏膜组织,实验结果提示 MALAT1 的高表达与腹膜转移有重要关系。此外,有研究^[37]发现,MALAT1 可通过调控 SF2/ASF 而诱导胃癌细胞的增值。因此 MALAT1 可能成为胃癌诊断的标志物以及化疗的潜在靶基因。

2.9 MALAT1 与多发性骨髓瘤

从骨髓瘤患者组织提取的间充质干细胞研究^[38]发现,MALAT1 可促进转录因子 Sp1 富集于 LTBP3 的启动子区上,进而增加 LTBP3 的表达,而 LTBP3 能够调控 TGF- β 的生物利用度。由于 TGF-

β 在骨髓瘤患者骨损伤中发挥重要作用, 因而, 多发性骨髓瘤主要表现为病理性骨损伤。该项研究表明 MALAT1 与骨髓瘤的发生、发展密切相关。

2.10 MALAT1 与子宫内膜癌

研究^[39]发现, MALAT1 在子宫内膜癌肿瘤组织中的表达显著高于正常组织, 且 MALAT1 受 Wnt 通路的调节, 而 PCDH10 是 Wnt 通路重要的调节因子; PCDH10 可通过 Wnt 通路的 β 连环蛋白降低 MALAT1 的表达进而抑制子宫内膜癌细胞的生长并诱发其凋亡, 表明 PCDH10-Wnt/ β 连环蛋白-MALAT1 通路在子宫内膜癌的进展中发挥重要作用。

2.11 MALAT1 与黑色素瘤

研究^[40]发现, 黑色素瘤组织中 MALAT1 的表达水平显著高于周围正常组织。且在发生淋巴结转移的病例中, 其转移病灶内的 MALAT1 的表达水平亦显著高于原位瘤组织。敲低 MALAT1 的表达, 可以明显减弱黑色素瘤细胞的迁移能力, 表明 MALAT1 与黑色素瘤的转移密切相关。

2.12 MALAT1 与其他肿瘤

通过体内、外实验研究^[41]证明, 使用干扰 RNA 降低 MALAT1 的表达可显著抑制雄激素抵抗型前列腺癌细胞的增殖与迁移。Myc-6 亦可通过下调 MALAT1 表达水平而抑制人骨肉瘤细胞 MG63 的增殖^[42]。高水平的 MALAT1 表达同样发现于胰腺导管腺癌组织中, 并与肿瘤大小、发展阶段以及侵袭的深度相关^[43]。

以上研究表明, MALAT1 与肿瘤的转移存在密切关系。而敲除 MALAT1 并不能影响肺癌及肝癌细胞的核架构及其细胞增殖, 并且 MALAT1 敲除小鼠相比较于其野生型也没有产生任何明显的表型差异及组织学异常^[44-45], 提示 MALAT1 并非维持小鼠正常状态必不可少的基因, 其可能只在特定的细胞类型和特定条件下发挥作用。

3 结 语

综上所述, MALAT1 在肿瘤转移中发挥着重要作用。然而, 许多研究尚处于初步阶段, 比如, MALAT1 在许多肿瘤中的表达升高, 其潜在的分子学机制尚不清楚; MALAT1 调节肿瘤的转移, 此过程通过何种靶点、作用机制及信号通路尚不十分明确; 作为多种哺乳动物中高度保守并且广泛表达的重要基因, 为何 MALAT1 基因敲除小鼠在正常环境下不会出现差异表型? 在何种条件下发挥作用仍不清楚。对这些问题的探索有助于今后更全面、深入了解 MALAT1 及其在肿瘤中的作用, 有助于以新的视角

解释肿瘤的转移, 进而为肿瘤的临床治疗提供更多的理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] Costa FF. Non-coding RNAs: Meet thy masters [J]. *Bioessays*, 2010, 32(7): 599-608.
- [2] Chen LL, Carmichael GG. Decoding the function of nuclear long non-coding RNAs [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(3): 357-364.
- [3] Ji P, Diederichs S, Wang W, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Oncogene*, 2003, 22(39): 8031-8041.
- [4] Hutchinson JN, Ensminger AW, Clemson CM, et al. A screen for nuclear transcripts identifies two linked noncoding RNAs associated with SC35 splicing domains [J]. *BMC Genomics*, 2007, 8: 39.
- [5] Gutschner T, Hammerle M, Diederichs S. MALAT1 -a paradigm for long noncoding RNA function in cancer [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(7): 791-801.
- [6] Wilusz JE, Freier SM, Spector DL. 3' end processing of a long nuclear-retained noncoding RNA yields a tRNA-like cytoplasmic RNA [J]. *Cell*, 2008, 135(5): 919-932.
- [7] Koshimizu TA, Fujiwara Y, Sakai N, et al. Oxytocin stimulates expression of a noncoding RNA tumor marker in a human neuroblastoma cell line [J]. *Life Sci*, 2010, 86(11/12): 455-460.
- [8] Tripathi V, Ellis JD, Shen Z, et al. The nuclear-retained noncoding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation [J]. *Molecular Cell*, 2010, 39(6): 925-938.
- [9] Änkö ML, Müller-McNicol M, Brandl H, et al. The RNA-binding landscapes of two SR proteins reveal unique functions and binding to diverse RNA classes [J]. *Genome Biol*, 2012, 13(3): R17.
- [10] Sanford JR, Wang X, Mort M, et al. Splicing factor SFRS1 recognizes a functionally diverse landscape of RNA transcripts [J]. *Genome Res*, 2009, 19(3): 381-394.
- [11] Yang LQ, Lin CR, Liu W, et al. ncRNA- and Pc2 methylation-dependent gene relocation between nuclear structures mediates gene activation programs [J]. *Cell*, 2011, 147(4): 773-788.
- [12] Bourgeois CF, Lejeune F, Stevenin J. Broad specificity of SR (serine/arginine) proteins in the regulation of alternative splicing of pre-messenger RNA [J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2004, 78: 37-88.
- [13] Long JC, Cáceres JF. The SR protein family of splicing factors: master regulators of gene expression [J]. *Biochem J*, 2009, 417(1): 15-27.
- [14] Gutschner T, Hammerle M, Eissmann M, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1180-1189.
- [15] Zhang B, Arun G, Mao YS, et al. The incRNA MALAT1 is dispensable for mouse development but its transcription plays a cis-regulatory role in the adult [J]. *Cell Reports*, 2012, 2(1): 111-123.

- [16] Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(3): e1003368.
- [17] Miyagawa R, Tano K, Mizuno R, et al. Identification of cis- and trans-acting factors involved in the localization of MALAT-1 noncoding RNA to nuclear speckles [J]. *RNA*, 2012, 18(4): 738-751.
- [18] Gibb EA, Vucic EA, Enfield KS, et al. Human cancer long noncoding RNA transcriptomes [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(10): e25915.
- [19] Tano K, Mizuno R, Okada T, et al. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(22): 4575-4580.
- [20] Schmidt LH, Spieker T, Koschmieder S, et al. The long noncoding MALAT-1 RNA indicates a poor prognosis in non-small cell lung cancer and induces migration and tumor growth [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(12): 1984-1992.
- [21] Shen L, Chen L, Wang Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes brain metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in lung cancer [J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(1): 101-108.
- [22] Luo JH, Ren B, Keryanov S, et al. Transcriptomic and genomic analysis of human hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas [J]. *Hepatology*, 2006, 44(4): 1012-1024.
- [23] Lin R, Maeda S, Liu C, et al. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas [J]. *Oncogene*, 2007, 26(6): 851-858.
- [24] Lai MC, Yang Z, Zhou L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1810-1816.
- [25] Guffanti A, Iacono M, Pelucchi P, et al. A transcriptional sketch of a primary human breast cancer by 454 deep sequencing [J]. *BMC Genomics*, 2009, 10: 163.
- [26] Ellis MJ, Ding L, Shen D, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition [J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 353-360.
- [27] Xu C, Yang M, Tian J, et al. MALAT-1: A long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis [J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(1): 169-175.
- [28] Ji Q, Zhang L, Liu X, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes tumour growth and metastasis in colorectal cancer through binding to SFPQ and releasing oncogene PTBP2 from SFPQ/PTBP2 complex [J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4): 736-748.
- [29] Zheng HT, Shi DB, Wang YW, et al. High expression of lncRNA MALAT1 suggests a biomarker of poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 3174-3181.
- [30] Guo F, Li Y, Liu Y, et al. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2010, 42(3): 224-229.
- [31] Jiang Y, Li Y, Fang S, et al. The role of MALAT1 correlates with HPV in cervical cancer [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(6): 2135-2141.
- [32] Ying L, Chen Q, Wang Y, et al. Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Mol Biosyst*, 2012, 8(9): 2289-2294.
- [33] Han Y, Liu Y, Nie L, et al. Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder [J]. *Urology*, 2013, 81(1): 209. e201-207.
- [34] 谢林英,胡志燕,王晓燕,等. 长非编码 MALAT1 基因在人鼻咽癌细胞株的表达及生物学意义 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(5): 692-697.
- [35] 徐川,杨敏慧,田杰,等. MALAT-1 基因种属同源序列重组质粒的构建及其与人鼻咽癌细胞株 C666-1 侵袭转移的关系 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(4): 246-251.
- [36] Okugawa Y, Toiyama Y, Hur K, et al. Metastasis-associated long non-coding RNA drives gastric cancer development and promotes peritoneal metastasis [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(12): 2731-2739.
- [37] Wang J, Su L, Chen X, et al. MALAT1 promotes cell proliferation in gastric cancer by recruiting SF2/ASF [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68(5): 557-564.
- [38] Li B, Chen P, Qu J, et al. Activation of LTBP3 gene by a long noncoding RNA (lncRNA) MALAT1 transcript in mesenchymal stem cells from multiple myeloma [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(42): 29365-29375.
- [39] Zhao Y, Yang Y, Trovik J, et al. A novel wnt regulatory axis in endometrioid endometrial cancer [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5103-5117.
- [40] Tian Y, Zhang X, Hao Y, et al. Potential roles of abnormally expressed long noncoding RNA UCA1 and Malat-1 in metastasis of melanoma [J]. *Melanoma Res*, 2014, 24(4): 335-341.
- [41] Ren SC, Liu YW, Xu WD, et al. Long noncoding RNA MALAT-1 is a new potential therapeutic target for castration resistant prostate cancer [J]. *J Urology*, 2013, 190(6): 2278-2287.
- [42] Taniguchi M, Fujiwara K, Nakai Y, et al. Inhibition of malignant phenotypes of human osteosarcoma cells by a gene silencer, a pyrrole-imidazole polyamide, which targets an E-box motif [J]. *Febs Open Bio*, 2014, 4: 328-334.
- [43] Liu JH, Chen G, Dang YW, et al. Expression and prognostic significance of lncRNA MALAT1 in pancreatic cancer tissues [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(7): 2971-2977.
- [44] Eissmann M, Gutschner T, Hammerle M, et al. Loss of the abundant nuclear non-coding RNA MALAT1 is compatible with life and development [J]. *Rna Biology*, 2012, 9(8): 1076-1087.
- [45] Nakagawa S, Ip JY, Shioi G, et al. MALAT1 is not an essential component of nuclear speckles in mice [J]. *RNA*, 2012, 18(8): 1487-1499.

[收稿日期] 2015 -01 -23

[修回日期] 2015 -05 -27

[本文编辑] 阮芳铭