

## 长链非编码RNA PANDAR在恶性肿瘤发生发展中的作用

### The role of long non-coding RNA PANDAR in the occurrence and development of malignant tumors

田翎含 综述;刘馨,王熙才 审阅(昆明医科大学第三附属医院肿瘤研究所 云南省肿瘤分子标志研究中心 詹启敏院士工作站,云南 昆明 650118)

**[摘要]** 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)最初被认为是不具有功能的“转录噪声”,但越来越多的研究发现, lncRNA的失调在很多肿瘤中起着癌基因或抑癌基因的作用,是癌症发展的关键分子。PANDAR作为一种重要的lncRNA受到了诸多关注。有研究证明,PANDAR在许多肿瘤中特异性表达,在大多数肿瘤中上调,但在非小细胞肺癌中显著下调,PANDAR的特异性表达与肿瘤大小、TNM分期和总生存率显著相关。本文通过对lncRNA PANDAR在恶性肿瘤细胞中的主要作用模式、表达情况、作用机制及对各类肿瘤发生发展的影响进行综述,旨在为临床恶性肿瘤生物学治疗提供新的靶标。

**[关键词]** 长链非编码RNA(lncRNA);PANDAR;恶性肿瘤

**[中图分类号]** R394; R730.231 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)09-0945-05

近年来研究<sup>[1]</sup>发现,大约70%的人类基因组被转录成RNA,只有不到2%编码成蛋白质,其中长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNAs)是一类没有明显的编码能力的RNAs,最初被认为是“转录噪声”。其转录本长度大于200个核苷酸,序列和作用机制存在复杂性和多样性。根据染色体上编码基因的相对位置将lncRNA分为反义型、内含子型、反向型、基因间型、启动子上游型、启动子型、转录起始位点型。有研究<sup>[2]</sup>显示,lncRNAs可以在转录前、转录、转录后和表观遗传水平上调节基因的表达,在肿瘤、内分泌和神经机能调节等方面发挥作用。有研究<sup>[3-5]</sup>发现,HOTAIR、MALAT1和MEG3等lncRNA在各种肿瘤中表达异常,与肿瘤的发生发展密切相关。PANDAR是一种新发现的lncRNA,有证据<sup>[6]</sup>表明,PANDAR失调与许多人类肿瘤相关,影响细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡,被认为是肿瘤潜在诊断和治疗工具。本文通过对lncRNA PANDAR在恶性肿瘤细胞中的主要作用模式、表达情况、作用机制及对各类肿瘤发生发展的影响进行综述,旨在为癌症诊断和治疗提供新的肿瘤生物标志物和新的思路。

#### 1 lncRNA PANDA在恶性肿瘤细胞中的主要作用模式

lncRNA是内源性RNA分子,含有200~100 000个核苷酸<sup>[7]</sup>。WILUSZ等<sup>[8]</sup>研究发现,lncRNA主要作用模式分为四大类:(1)signal:lncRNA调控下游基因转录,这一类lncRNA分子被转录后,拥有调控下游基因转录的作用。利用RNA进行调控,由于不涉及

蛋白质的翻译,具有更好的反应速度,对于机体的某些急性反应可以做出更好更迅速的反应;(2)decoy:lncRNA作为分子阻断剂。这一类lncRNA被转录后,它会直接和蛋白(与这类lncRNA相互作用的蛋白都是转移因子/转录调节子)结合,从而阻断这类转录因子的功能,从而调控下游的基因转录;(3)guide:lncRNA与蛋白结合(通常是转录因子),然后将蛋白复合物定位到特定的DNA序列上。lncRNA介导的这种转录调控作用可以是顺式作用模式,也可以是反式作用机制;(4)scaffold:lncRNA起到一个“中心平台”的作用,即多个相关的转录因子都可以结合在这

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81460358);云南省卫计委内设研究机构科技计划资助项目(No. 2017NS201);云南省卫计委内设研究机构科技计划项目(No. 2018NS0078);云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项(No. 2014FB066);云南省科技厅昆明医科大学应用基础研究联合专项(No. 2017FE467-189)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81460358), the Scientific Research Project of Research Institutions within the Yunnan Provincial Health and Planning Commission(No. 2017NS201), the Science and Technology Plan of the Research Institute of the Yunnan Provincial Health Planning Commission (No. 2018NS0078), Kunming Medical University of Yunnan Province Science and Technology Department Applied Basic Research Joint Special Project (No. 2014FB066), and the Yunnan Provincial Science and Technology Department Kunming Medical University Applied Basic Research Joint Special (No.2017FE467-189)

**[作者简介]** 田翎含(1993-),女,硕士生,主要从事肿瘤生物免疫治疗及与抗肿瘤药物相关的临床及基础研究,E-mail: 530896693@qq.com

**[通信作者]** 王熙才(WANG Xicai, corresponding author),教授,博士生导师,主要从事肿瘤生物免疫治疗的研究,E-mail: wangxc2005323@126.com

个lncRNA分子上,实现不同信号通路之间的信息交汇和整合,有利于机体/细胞迅速对外界信号和刺激产生反馈和调节<sup>[9-10]</sup>。PANDA是一个相对较新的lncRNA,由HUNG等<sup>[11]</sup>首先报道,是位于CDKN1A转录起始位点上游,5'端加帽,具有多个腺嘌呤且未被剪切的lncRNA。在DNA损伤期间,依赖p53特异性诱导表达,可抑制CDKN1A基因转录,是独立于CDKN1A起作用的p53效应因子。参与细胞周期及细胞的凋亡等生物学过程的的调节机制包括:(1)通过decoy作用模式在CDKN1A启动子上游与p53蛋白形成复合物阻止其再与CDKN1A启动子结合而影响细胞周期的调节;(2)通过和支架附着因子A(SAF-A)相互作用招募PRC2和BMI1-PRC1复合物增强Bim1复合物对p16<sup>INK4A</sup>表达的抑制作用,从而参与调节细胞周期;(3)通过decoy模式阻碍PTBP1对促凋亡型BCL选择性剪接,从而起到抗凋亡作用;(4)通过与转录因子NF-YA特异性结合,使NF-YA基因从抗凋亡基因启动子中分离出来,从而促进细胞的的凋亡<sup>[12]</sup>。近年,随着研究的不断深入,已发现PANDAR与越来越多的恶性肿瘤的发生、发展密切相关。

## 2 lncRNA PANDAR在恶性肿瘤细胞中的表达情况

PANDA作为一个相对较新的lncRNA,许多研究均证明其在大部分肿瘤中特异性表达,对肿瘤发生发展起到一定作用。有研究发现,PANDAR在大部分癌症中明显上调,如在肝细胞癌<sup>[13]</sup>、膀胱癌<sup>[14]</sup>、宫颈癌<sup>[15]</sup>、胰腺导管腺癌<sup>[16]</sup>和视网膜母细胞瘤<sup>[17]</sup>的组织及细胞中均过度表达,PANDAR的特异性表达与细胞生长,肿瘤大小,血管侵犯能力,TNM分期和总生存时间显著相关,且敲低PANDAR可明显影响细胞周期,抑制细胞的增殖和迁移能力并诱导细胞凋亡。但在少部分肿瘤中,PANDAR表达下调,例如非小细胞肺癌中,PANDAR的特异性低表达对非小细胞肺癌的细胞生长,肿瘤大小及血管侵犯能力具有促进作用,且与TNM分期和总生存时间相关。过表达PANDAR,对肿瘤细胞胞的增殖和迁移能力具有明显的抑制作用。

PANDAR在结肠直肠癌中表达及作用机制尚存在争议,XU等<sup>[18]</sup>研究发现,与邻近的非肿瘤组织和正常结肠上皮细胞相比,结肠直肠癌组织和细胞中PANDAR的表达水平更高;多变量分析发现PANDAR表达状态是结肠直肠癌的独立预后指标。敲低PANDAR可抑制肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭,阻止细胞周期以及诱导结肠直肠癌细胞体外凋亡。另外,PANDAR可通过抑制N-钙黏蛋白、波形蛋白、 $\beta$ -连环蛋白的表达以及增加E-钙黏蛋白的表达水平从而影

响上皮-间充质转变。LI等<sup>[19]</sup>研究也发现,与相邻的非肿瘤组织和正常结肠细胞系NCM460相比,结肠直肠癌组织和细胞中PANDAR的表达水平更高。PANDAR表达与局部浸润、淋巴结转移和TNM分期显著相关。同时,敲低PANDAR显著抑制结肠直肠癌细胞的增殖、周期进展、迁移和侵袭。但在CHEN等<sup>[20]</sup>的研究结果与上述报道不一致,在结肠直肠癌的细胞组织与相邻正常组织之间并没有发现PANDAR有明显差异性表达。此外,敲低PANDAR对结肠直肠癌的细胞系的细胞增殖、凋亡和衰老几乎没有影响,但敲低PANDAR,可以增加肿瘤细胞对低剂量姜黄素的敏感性,使用低剂量姜黄素可以诱导结肠直肠癌细胞从衰老转变为凋亡。上述研究表明,PANDAR表达水平可作为许多肿瘤的独立预后指标,有望成为新的肿瘤生物学诊断与治疗靶标,但PANDAR在部分肿瘤的表达及作用机制尚存在争议,有待进一步的探索。

## 3 lncRNA PANDAR在恶性肿瘤中的作用机制

### 3.1 PANDAR与肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是细胞程序性死亡,凋亡缺陷可导致癌症或自身免疫性疾病<sup>[21]</sup>。细胞凋亡缺陷现在被认为是原癌基因激活的重要补充<sup>[22-23]</sup>。正常机体中凋亡的过程包括以下步骤:接受凋亡信号;凋亡调控分子间的相互作用;蛋白水解酶的活化(Caspase);进入连续反应过程。其中任何一个途径的改变都会干扰凋亡的进行<sup>[24]</sup>。lncRNA通过干扰这些某些途径参与细胞凋亡的调节。

#### 3.1.1 PANDAR与转录因子NF-Y

转录因子NF-Y是具有组蛋白样亚基的三聚体,其结合并激活含CCAAT的启动子<sup>[25]</sup>。NF-Y控制细胞周期的几个关键调节因子的表达。增加NF-Y的水平可以通过增强抗凋亡基因如BCL-2的表达使细胞免于进入p53介导的细胞凋亡途径,从而抑制细胞的凋亡。NF-YB失活则与Procaspase-3、7和8的裂解以及Bax/Bcl-2比率的增加相关<sup>[26]</sup>。而在部分恶性肿瘤衰老的成纤维细胞中PANDAR与转录因子NF-YA特异性结合,阻碍NF-YA基因与抗凋亡基因启动子结合,从而促进细胞的凋亡<sup>[11]</sup>。HAN等<sup>[27]</sup>研究发现,与其他大部分肿瘤不同的是PANDAR在人类非小细胞肺癌组织中下调,与肿瘤大小和晚期TNM分期呈负相关。通过深入探究发现,Bcl-2促进了肿瘤细胞增殖,PANDAR通过与转录因子NF-YA特异性结合,使NF-YA基因与从Bcl-2基因启动子上分离下来,阻碍了NF-YA对Bcl-2的增强激活作用,从而降低Bcl-2,增加Bax的表达,增加细胞的凋亡。此研究提供了一

条 PANDAR/NF- $\kappa$ B/Bcl-2 相互作用调节非小细胞肺癌新的通路机制,为临床治疗提供了新的策略。

**3.1.2 PANDAR 与 PTBP1** PTBP1 作为非单一核糖核蛋白家族中的一员,是一种可以在细胞核与细胞质之间穿梭的蛋白,通过 4 个不同的结合区域与 RNA 相结合,改变 RNA 的结构和调控 RNA 的选择性剪切<sup>[28]</sup>。在细胞核中 PTBP1 行使调控可变剪切的功能,与 UTRS 相结合增强基因的转录;在细胞质中,PTBP1 通过与 3'UTR 结合来增加 mRNA 的稳定性,调控 mRNA 的定位和转导。PTBP1 以上的功能使其具有调控细胞周期和凋亡相关蛋白表达,影响细胞的增殖,分裂和分化等重要生命活动<sup>[29]</sup>。Bcl-2 家族可以分为两大类,一类是抗凋亡的,主要有 Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-W、Mcl-1 和 CED9 等,另一类是促细胞死亡的,主要包括 Bax、Bak、Bcl-XS、Bad、Bik 和 Bid 等<sup>[30]</sup>。有研究<sup>[28]</sup>显示,PTBP1 参与 BCL-X 前体 mRNA 向促凋亡 BCL-XS 的转录后剪接过程。也研究<sup>[28]</sup>显示,BCL-X 被剪接成短的(BCL-XS)或大的(BCL-XL)结构。通过与丝氨酸/精氨酸剪接因子 1 的相互作用剪接成抗凋亡的 BCL-XL,而 PTBP1 与前体 BCL-XmRNA 结合以调节促凋亡 BCL-XS mRNA 的选择性剪接。PANDAR 过度表达可通过 decoy 模式阻碍 PTBP1 的调节,导致 BCL-XS mRNA 降低,从而起到抗凋亡作用<sup>[12]</sup>。LI 等<sup>[31]</sup>研究发现,PANDAR 的表达在甲状腺癌组织及细胞系中显著上调,敲低 PANDAR 后检测到 Bcl-2 蛋白表达降低,Bax 表达上升从而诱导甲状腺癌细胞凋亡,对甲状腺癌细胞的生长起到抑制作用。XU 等<sup>[32]</sup>研究发现,PANDAR 在透明细胞肾细胞癌组织中显著上调,敲低 PANDAR 后通过下调 Bcl-2 和 Mcl-1,上调 Bax 的水平来影响凋亡。XU 等<sup>[33]</sup>研究也发现,PANDAR 在胆管癌组织及细胞中高表达,敲低 PANDAR,增加 Caspase-3 和 Caspase-9 的表达,抑制 Bcl-2 的水平并增强 Bax 的表达。PANDAR 以 decoy 模式与 PTBP1 相互作用解释了 PANDAR 在大部分肿瘤中上调并抑制细胞凋亡的作用途径。

### 3.2 PANDAR 与肿瘤细胞周期

细胞周期对细胞的增殖和凋亡起到重要的调节作用,最近有研究<sup>[34]</sup>着重关注 lncRNAs 通过 p53 途径的调节起到对细胞周期的影响,而 lncRNA PANDA 作为 p53 转录的直接靶标也以多种方式参与了 p53 的调节途径,从而影响细胞周期的调节<sup>[35]</sup>。

**3.2.1 PANDAR 与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A(CDKN1A)** CDKN1A 受抑癌蛋白 p53 的调控,编码一种有效的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂。该蛋白结合并抑制 cyclin-cdk2 或 CDK4 复合物的活性,从而在 G1 期调节细胞周期的功能<sup>[36]</sup>。而 PANDAR

在 DNA 损伤期间,依赖 p53 特异性诱导表达,并与 p53 蛋白结合,限制其与 CDKN1A 启动子结合从而阻断 CDKN1A 对细胞周期的调节(虽然未阻断 p53 的下游通路,但由于 lncRNA 的转录更迅速,所以对 p53 下游通路的转录也起到一定的影响)<sup>[37]</sup>。MA 等<sup>[38]</sup>的研究发现,PANDAR 在胃癌组织中的表达显著增加,PANDAR 通过竞争性结合 p53 蛋白从而限制 p53 蛋白与 CDKN1A 启动子结合而影响其转录,增加 S 期细胞所占比例,从而促进肿瘤生长。LIU 等<sup>[37]</sup>实验也证明敲低 PANDAR 可抑制体内肿瘤的生长。以上研究结果表明,PANDAR 是胃癌患者的新型的诊断和治疗标志物。而 LI 等<sup>[31]</sup>研究发现,PANDAR 的表达在甲状腺癌组织及细胞系中显著上调。敲低 PANDAR 后细胞周期蛋白 D1、Chk1 和 Cdc25A 显著降低,使甲状腺癌细胞停滞在 G0 / G1 期,限制了肿瘤细胞的生长。XU 等<sup>[32]</sup>研究发现,与相应的正常组织相比,PANDAR 在透明细胞肾细胞癌组织中显著上调;敲低 PANDAR 后发现细胞周期蛋白 D1,细胞周期蛋白 E1 和 CDK4 的表达水平降低,但 p21 水平升高且通过流式细胞术分析发现细胞周期停滞于 G0 / G1 期。但 LI 等<sup>[31]</sup>和 XU<sup>[32]</sup>等的研究并未就 PANDAR 如何作用于细胞周期蛋白做进一步的机制探索,但推测可能也与 PANDAR 与 CDKN1A 竞争 p53 蛋白而影响 CDKN1A 启动子激活有关。

**3.2.2 PANDAR 与 Bmi1 及 p16<sup>INK4A</sup>** 有研究<sup>[39]</sup>显示,p16<sup>INK4A</sup> 是肿瘤抑制因子,抑制细胞周期蛋白 D 与 CDK4 / 6 的结合,导致细胞周期停滞,几乎在所有类型的人类癌症中发生遗传失活。Bmi1 直接抑制 p16<sup>INK4A</sup> 的转录<sup>[40-41]</sup>,从而影响细胞周期的调节,在多种癌症中上调,如乳腺癌,胰腺癌等,并且与临床分期,分级和预后不良正相关。SANG 等<sup>[42]</sup>的研究发现,PANDAR 在乳腺癌组织和细胞系中上调。同时发现 p16<sup>INK4A</sup> 是 PANDAR 的下游目标,深入探索机制后发现 PANDA 通过和支架附着因子 A(SAF-A)相互作用招募 PRC2 和 BMI1-PRC1 复合物增强 Bim1 复合物与 p16<sup>INK4A</sup> 启动子的结合而抑制 p16<sup>INK4A</sup> 的表达,从而增强 G1 到 S 的转换。敲低 PANDAR 后使细胞在 G1/S 停滞,减少了乳腺癌细胞的细胞生长和集落形成,但并不影响乳腺癌细胞的凋亡。PANDAR 通过和支架附着因子 A(SAF-A)相互作用,稳定增强 Bmi1 和 p16<sup>INK4A</sup> 的启动子结合,调节乳腺癌细胞的细胞周期,促进肿瘤的生长。

## 4 结 语

随着对 lncRNAs 在功能机制的深入研究,其在肿瘤发展中的作用受到了越来越多的重视。以上的研

究表明 PANDAR 在许多肿瘤中特异性表达, 与晚期肿瘤大小、TNM 分期和总生存时间显著相关, 对肿瘤发生发展起到一定作用, 可能成为肿瘤诊断和治疗的新型生物标志物。但 PANDAR 在部分肿瘤中表达尚有争议, 且其具体机制研究并不完善, 在临床的应用价值有待进一步深入研究。

### [参 考 文 献]

- [1] SUN M, KRAUS W L. From discovery to function: the expanding roles of long noncoding RNAs in physiology and disease[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(1): 25-64. DOI:10.1210/er.2014-1034.
- [2] GONG Z, ZHANG S, ZHANG W, et al. Long non-coding RNAs in cancer[J]. *Sci China Life Sci*, 2012, 55(12): 1120-1124. DOI: 10.1007/s11427-012-4413-9.
- [3] PAWŁOWSKA E, SZCZEPANSKA J, BLASIAK J. The long noncoding RNA hotair in breast cancer: does autophagy play a role?[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2317-2322. DOI:10.3390/ijms18112317.
- [4] TERASHIMA M, TANGE S, ISHIMURA A, et al. MEG3 long non-coding RNA contributes to the epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cell lines[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(1): 82-99. DOI:10.1074/jbc.M116.750950.
- [5] YIREN H, YINGCONG Y, SUNWU Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates autophagy associated chemoresistance via miR-23b-3p sequestration in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 174-178. DOI:10.1186/s12943-017-0743-3.
- [6] MA P J, GUAN Q K, XU D W, et al. LncRNA PANDAR as a prognostic marker in Chinese cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 475(10): 172-177. DOI:10.1016/j.cca.2017.10.020.
- [7] ZHANG R, XIA L Q, LU W W, et al. LncRNAs and cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 1233-1239. DOI:10.3892/ol.2016.4770.
- [8] WILUSZ J E, SUNWOO H, SPECTOR D L. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(13): 1494-504. DOI:10.1101/gad.1800909.
- [9] SCHMITT A M, CHANG H Y. Long noncoding RNAs: At the intersection of cancer and chromatin biology[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017, 7(7):623-628. DOI:10.1101/cshperspect.a026492.
- [10] WANG P, LIU G, XU W, et al. Long noncoding RNA H19 inhibits cell viability, migration, and invasion via downregulation of IRS-1 in thyroid cancer cells[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2017, 16(6): 1102-1112. DOI:10.1177/1533034617733904.
- [11] HUNG T, WANG Y, LIN M F, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(7): 621-629. DOI:10.1038/ng.848.
- [12] POSPIECH N, CIBIS H, DIETRICH L, et al. Identification of novel PANDAR protein interaction partners involved in splicing regulation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2798-2803. DOI:10.1038/s41598-018-21105-6.
- [13] PENG W, FAN H. Long non-coding RNA PANDAR correlates with poor prognosis and promotes tumorigenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 72(4): 113-118. DOI: 10.1016/j.biopha.2015.04.014.
- [14] ZHAN Y, LIN J, LIU Y, et al. Up-regulation of long non-coding RNA PANDAR is associated with poor prognosis and promotes tumorigenesis in bladder cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 83-89. DOI:10.1186/s13046-016-0354-7.
- [15] HUANG H W, XIE H, MA X, et al. Upregulation of lncRNA PANDAR predicts poor prognosis and promotes cell proliferation in cervical cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(20): 4529-4535.
- [16] JIANG Y, FENG E, SUN L, et al. An increased expression of long non-coding RNA PANDAR promotes cell proliferation and inhibits cell apoptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95(8): 685-691. DOI:10.1016/j.biopha.2017.08.124.
- [17] SHENG L, WU J, GONG X, et al. SP1-induced upregulation of lncRNA PANDAR predicts adverse phenotypes in retinoblastoma and regulates cell growth and apoptosis in vitro and in vivo[J]. *Gene*, 2018, 668(2): 140-145. DOI:10.1016/j.gene.2018.05.065.
- [18] XU X, ZHANG A, HALQUIST M S, et al. Simvastatin promotes NPC1-mediated free cholesterol efflux from lysosomes through CYP7A1/LXRalpha signalling pathway in oxLDL-loaded macrophages[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(2): 364-374. DOI:10.1111/jcmm.12970.
- [19] LI X, WANG F, SUN Y, et al. Expression of long non-coding RNA PANDAR and its prognostic value in colorectal cancer patients[J]. *Int J Biol Markers*, 2017, 32(2): 218-223. DOI: 10.5301/ijbm.5000249.
- [20] CHEN T, YANG P, WANG H, et al. Silence of long noncoding RNA PANDAR switches low-dose curcumin-induced senescence to apoptosis in colorectal cancer cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10(5): 483-491. DOI:10.2147/OTT.S127547.
- [21] HALAZONETIS T D, GORGOULIS V G, BARTEK J. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development[J]. *Science*, 2008, 319(5868): 1352-1355. DOI:10.1126/science.1140735.
- [22] SOTERIOU D, FUCHS Y. A matter of life and death: stem cell survival in tissue regeneration and tumour formation[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(3): 187-201. DOI:10.1038/nrc.2017.122.
- [23] HASSAN M, WATARI H, ABUALMAATY A, et al. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 150845[2018-06-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/0150845>. DOI:10.1155/2014/150845.
- [24] MOHAMMAD R M, MUQBIL I, LOWE L, et al. Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35(Suppl1): 78-103. DOI:10.1016/j.semcancer.2015.03.001.
- [25] PUVVULA P K, DESETTY R D, PINEAU P, et al. Long noncoding RNA PANDA and scaffold-attachment-factor SAFA control senescence entry and exit[J/OL]. *Nat Commun*, 2014, 5:5323[2018-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4263151/>. DOI:10.1038/ncomms6323.
- [26] BENATTI P, BASILE V, MERICO D, et al. A balance between NF- $\kappa$ B and p53 governs the pro- and anti-apoptotic transcriptional response [J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(5): 1415-1428. DOI: 10.1093/nar/gkm1046.
- [27] HAN L, ZHANG E B, YIN D D, et al. Low expression of long non-coding RNA PANDAR predicts a poor prognosis of non-small cell lung cancer and affects cell apoptosis by regulating Bcl-2[J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(24): 1665-1671. DOI:10.1038/cddis.2015.30.
- [28] BIELLI P, BORDI M, DI BIASIO V, et al. Regulation of BCL-X splicing reveals a role for the polypyrimidine tract binding protein

- (PTBPI/hnRNP I) in alternative 5' splice site selection[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(19): 12070-12081. DOI:10.1093/nar/gku922.
- [29] HAMID F M, MAKEYEV E V. A mechanism underlying position-specific regulation of alternative splicing[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(21): 12455-12468. DOI:10.1093/nar/gkx901.
- [30] EDISON N, CURTZ Y, PALAND N, et al. Degradation of Bcl-2 by XIAP and ARTS promotes apoptosis[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(2): 442-454. DOI:10.1016/j.celrep.2017.09.052.
- [31] LI Z, GAO B, HAO S, et al. Knockdown of lncRNA-PANDAR suppresses the proliferation, cell cycle and promotes apoptosis in thyroid cancer cells[J/OL]. *EXCLI J*, 2017, 16: 354-362[2018-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427478/>. DOI: 10.17179/excli2017-113.
- [32] XU Y, TONG Y, ZHU J, et al. An increase in long non-coding RNA PANDAR is associated with poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 373-382. DOI: 10.1186/s12885-017-3339-9.
- [33] XU Y, JIANG X, CUI Y. Upregulated long noncoding RNA PANDAR predicts an unfavorable prognosis and promotes tumorigenesis in cholangiocarcinoma[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 2873-2883[2018-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476724/>. DOI:10.2147/OTT.S137044.
- [34] YOUNGER S T, KENZELMANN-BROZ D, JUNG H, et al. Integrative genomic analysis reveals widespread enhancer regulation by p53 in response to DNA damage[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(9): 4447-4462. DOI:10.1093/nar/gkv284.
- [35] HUARTE M, GUTTMAN M, FELDSER D, et al. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response[J]. *Cell*, 2010, 142(3): 409-419. DOI:10.1016/j.cell.2010.06.040.
- [36] CHOI W I, YOON J H, KIM M Y, et al. Promyelocytic leukemia zinc finger-retinoic acid receptor alpha (PLZF-RARalpha), an oncogenic transcriptional repressor of cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21WAF/CDKN1A) and tumor protein p53 (TP53) genes [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(27): 18641-18656. DOI: 10.1074/jbc.M113.538777.
- [37] LIU J, BEN Q, LU E, et al. Long noncoding RNA PANDAR blocks CDKN1A gene transcription by competitive interaction with p53 protein in gastric cancer[J]. *Cell death dis*, 2018, 9(2): 168-172. DOI:10.1038/s41419-017-0246-6.
- [38] MA P, XU T, HUANG M, et al. Increased expression of lncRNA PANDAR predicts a poor prognosis in gastric cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 78(2): 172-176. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.01.025.
- [39] LI J, KNOBLOCH T J, POI M J, et al. Genetic alterations of RD (INK4/ARF) enhancer in human cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2014, 53(3): 211-218. DOI:10.1002/mc.21965.
- [40] SIDDIQUE H R, SALEEM M. Role of BMI1, a stem cell factor, in cancer recurrence and chemoresistance: preclinical and clinical evidences[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(3): 372-378. DOI: 10.1002/stem.1035.
- [41] MENG S, LUO M, SUN H, et al. Identification and characterization of Bmi-1-responsive element within the human p16 promoter[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(43): 33219-33229. DOI: 10.1074/jbc.M110.133686.
- [42] SANG Y, TANG J, LI S, et al. LncRNA PANDAR regulates the G1/S transition of breast cancer cells by suppressing p16(INK4A) expression [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22366[2018-05-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772134/>. DOI:10.1038/srep22366.

[收稿日期] 2018-04-09

[修回日期] 2018-07-20

[本文编辑] 王映红