

DOI: 10.13376/j.cblls/2017044

文章编号: 1004-0374(2017)04-0336-05

致癌因子: 长非编码RNA RoR

胡玉凤, 柳 辉, 王徐朝, 蔡盼盼, 张素花*

(河北工业大学理学院生物物理研究所, 天津 300401)

摘要: 重编程调节因子 RoR (regulator of reprogramming) 是一类最近被鉴别出来的长非编码 RNA。研究表明, 长非编码 RNA RoR 不仅在多能干细胞的重编程过程中起着重要作用, 而且对癌症等重大疾病的发生、发展产生重要影响。现围绕长非编码 RNA RoR 近几年的研究成果, 总结了它在肝癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌以及鼻咽癌等癌细胞生长、增殖、侵袭、转移和治疗抗性等方面的作用, 同时, 概述了长非编码 RNA RoR 对抑癌基因 *p53* 的负向调控作用。这些表明长非编码 RNA RoR 是一个致癌因子, 它有可能成为癌症治疗的靶点。

关键词: 长非编码 RNA; RoR; 癌症; 抑癌基因 *p53*

中图分类号: Q522; R730.231 **文献标志码:** A

An oncogene: long noncoding RNA RoR

HU Yu-Feng, LIU Hui, WANG Xu-Zhao, CAI Pan-Pan, ZHANG Su-Hua*

(Institute of Biophysics, School of Science, Hebei University of Technology, Tianjin 300401, China)

Abstract: Regulator of reprogramming (RoR) is a newly identified long noncoding RNA (lncRNA). Studies have indicated that lncRNA RoR not only plays an important role in reprogramming, but also significantly affects the development of cancer. Based on recent research progress on lncRNA RoR, we summarized its effects on the growth, proliferation, invasion, migration and chemoresistance of the cancer cells of the liver, breast, colon, pancreat, nasopharynx, and so on. Its negative regulatory effect on tumor suppressor gene *p53* is also included. These evidence strongly suggests that lncRNA RoR functions as an oncogenic lncRNA and may be as a cancer therapeutic target.

Key words: long noncoding RNA; RoR; cancer; *p53*

长非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是指一类长度大于 200 个核苷酸、不编码蛋白质的 RNA。越来越多的证据表明, lncRNA 在细胞信号通路及疾病过程中起着重要的作用, lncRNA 的表达失调与包括癌症在内的多种疾病息息相关, 如研究表明大量的 lncRNA 在癌细胞的产生、增殖和代谢以及干细胞的维持中起作用^[1-6]。lncRNA 通过与蛋白质、DNA 和 RNA 相互作用形成各种模块来行使生物功能^[7-10]。

2010 年, Loewer 等^[11]发现了一种能够调节分化细胞转换为诱导多能性干细胞重编程过程的长非编码 RNA, 并将这种 RNA 命名为 lncRNA RoR (lncRNA regulator of reprogramming)。随后的研究

表明, lncRNA RoR 不仅能够调控重编程过程, 而且它在癌症的发生、发展中也扮演着重要的角色。本文将对 lncRNA RoR 的发现和其在癌症及癌症调控网络中的重要作用作一综述。

1 lncRNA RoR的发现与特点

在重编程过程中, 谱系确定的细胞转变成具有胚胎干细胞特性的诱导多能性干细胞常常伴随有表观基因组的重塑, 导致基因表达模式的改变^[12-16]。

收稿日期: 2016-07-20; 修回日期: 2016-08-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(11547013, 11347017)

*通信作者: E-mail: zhangsuhua76@163.com

Loewer 等^[11] 基于重编程过程中的这一特点, 采用基因芯片的方法, 鉴别出包括 lncRNA ST8SIA3 在内的 10 种与细胞多能性有关的 lncRNA, 并对这 10 种 lncRNA 在诱导多能性干细胞和胚胎干细胞中的表达量进行检测, 发现在这些细胞中这 10 种 lncRNA 表达量明显上调; 通过进一步的筛选和功能测试研究, 发现 lncRNA ST8SIA3 是关键多能性细胞转录因子的直接靶标, 也是一个重编程和多能干细胞衍化过程中的重要调节因子。因 lncRNA ST8SIA3 在重编程过程中的重要作用而被命名为 lncRNA RoR。

lncRNA RoR 位于人类 18 号染色体 18q21.31 位置上, 其基因长度为 2 591 bp, 由 4 个外显子构成。lncRNA RoR 主要存在于胚胎干细胞和诱导多能性干细胞, 且其在诱导多能性干细胞中的表达量要远高于胚胎干细胞中的表达量。lncRNA RoR 的主要功能是促进分化细胞转化为诱导多能性干细胞, 维持胚胎干细胞和诱导多能性干细胞的功能。

2 lncRNA RoR与肝细胞癌

从世界范围来看, 肝细胞癌在男性中是第五大癌症, 在女性中是第七大癌症^[17]。研究表明, 肝细胞癌是具有极高治疗抗性的恶性肿瘤, 而低氧微环境是肝细胞癌侵袭和转移的强大推动力, lncRNA RoR 在低氧环境下对肝细胞癌发生发展起着重要的调控作用。Takahashi 等^[18] 研究表明, 无论是在体内还是在体外, 在恶性肝细胞癌中, lncRNA RoR 是一个重要的低氧响应因子, 在恶性肝癌细胞中高度表达, 且在肿瘤细胞缺氧区域表达明显增加, 而使 lncRNA RoR 基因沉默能降低肝癌细胞活性, 这说明 lncRNA RoR 的表达与肝癌细胞的活性正相关; HIF-1 α (低氧诱导因子) 是低氧应答的关键转录调节子, 能特异性地与靶基因的低氧反应元件结合, 诱导多个靶基因表达, 提高癌细胞的缺氧适应能力, 促进癌细胞的生长、增殖和转移。在肝癌细胞中, 使 lncRNA RoR 基因沉默后, HIF-1 α 和其反应蛋白 (丙酮酸脱氢酶激酶, PDK1) 表达量降低, 而且在低氧环境下, 这种效果会更加明显, 表明 lncRNA RoR 能够在低氧环境中通过调节 HIF-1 α 及其下游基因来调控肝癌细胞的生长增殖; 在活体癌细胞株中将 lncRNA RoR 敲降, 发现肿瘤体积显著减小, 这表明 lncRNA RoR 能够促进肿瘤的生长。

肝细胞癌具有较强的化学治疗抗性, 索拉菲尼和阿霉素是最近被用于全身或局部治疗肝细胞癌的

药物, 但其疗效有限^[19-20]。肝细胞癌多样性的本质和靶向致癌启动子突变的缺乏进一步限制了靶向治疗的有效性。2014 年, Takahashi 等^[21] 研究表明, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 与人类许多癌症的化学抗性有关, 它能够降低肝癌细胞对索拉菲尼或阿霉素的敏感性, 对肝癌细胞释放的胞外囊泡内 lncRNA RoR 选择性地富集, 这表明 lncRNA RoR 在 TGF- β 信号通路中扮演着重要角色; lncRNA RoR 在肝癌细胞和肝癌细胞释放的胞外囊泡中高度表达, 在受体细胞上孵化肝癌细胞释放的胞外囊泡能够增加 lncRNA RoR 的表达量, 并减少化学治疗诱发的细胞死亡率; 索拉菲尼能够增加肿瘤细胞和胞外囊泡中 lncRNA RoR 的表达量, 而使 lncRNA RoR 沉默能够增加化学治疗诱导的细胞凋亡, 这些表明 lncRNA RoR 与肝细胞癌的化学抗性有关, 它可以作为减轻化学抗性的一个靶向基因来用于肝细胞癌的治疗。

由上述可见, lncRNA RoR 表达的增加能够促进肝癌细胞的活性、生长、增殖及化学治疗抗性, 因此, 对于肝细胞癌来说, 它是一个致癌因子。

3 lncRNA RoR与乳腺癌

乳腺癌是全世界妇女所患的最常见的癌症之一, 而远距离转移是乳腺癌患者生存率低下的主要原因^[22]。上皮间质转化 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT) 是具有极性的上皮细胞转化为具有活动能力的间质细胞, 并获得侵袭与迁移能力的过程^[23]。现已证实, EMT 与肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关^[24-25]。Hou 等^[26] 研究表明, lncRNA RoR 在乳腺癌样本中表达上调, 在人永生化乳腺上皮细胞中异常过表达的 lncRNA RoR 能够启动 EMT 程序; lncRNA RoR 能够促进乳腺癌细胞的侵袭和转移; 反之, 使 lncRNA RoR 沉默则可以抑制乳腺癌的生长和肺转移。这些研究表明, lncRNA RoR 是 EMT 重要的调节因子, lncRNA RoR 有可能成为治疗乳腺癌侵袭和转移的靶点。

在乳腺癌的治疗中, lncRNA RoR 对其化学治疗的耐药性和侵袭性有积极贡献。胸苷酸合成酶抑制剂 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 和紫杉醇是现在临床用于乳腺癌治疗的药物。Chen 等^[27] 将从乳腺癌患者切除的乳腺癌组织、癌变区域 5 cm 远处的正常组织、人类乳腺癌细胞系等作为研究对象进行乳腺癌抗药性研究, 结果表明: 乳腺癌组织中 lncRNA RoR mRNA 的表达量明显高于其相邻正常

组织, 人类乳腺癌细胞系中 lncRNA RoR 的表达量远远高于人正常乳腺上皮细胞, 且乳腺癌细胞系 MDA-MB231 中 lncRNA RoR 的表达量最高; 随着乳腺癌细胞系 MDA-MB231 中 5-FU 和紫杉醇的浓度增加, 上皮型钙黏着蛋白 (E-cadherin, 一种肿瘤细胞侵袭转移抑制剂) 的 mRNA 表达量及其蛋白表达量逐渐增加, 而波形蛋白 (Vimentin, 它的表达量增加与肿瘤的增长、浸润和不良预后有关) 和神经型钙黏着蛋白 (N-cadherin, 它的高表达与肿瘤的恶性程度、组织学分型和转移等有关) 的表达量逐渐降低; 而将人类乳腺癌细胞系 MDA-MB231 中的 lncRNA RoR 沉默, 该细胞系对 5-FU 和紫杉醇表现出较高的敏感性, 上皮型钙黏着蛋白表达量增加, 而波形蛋白、神经型钙黏着蛋白的表达量及细胞的侵袭性降低; 过表达的 lncRNA RoR 能够降低乳腺癌细胞系对抗癌药物 5-FU 和紫杉醇的敏感性, 降低上皮型钙黏着蛋白的 mRNA 和它的蛋白表达量, 增加波形蛋白、神经型钙黏着蛋白的含量以及细胞的侵袭能力。这表明 lncRNA RoR 是乳腺癌多种药物抗性的重要标志, 它的表达上调对于化学治疗的耐药性和乳腺癌细胞的侵袭能力非常重要。

由上述可见, lncRNA RoR 与乳腺癌的侵袭、转移以及化学抗药性有关, 因此对于乳腺癌来说, 它也是一个致癌因子。

4 lncRNA RoR 与其他癌症

胰腺癌是最致命的恶性肿瘤之一, Zhan 等^[28]研究表明, 在胰腺癌组织中 lncRNA RoR 表达上调; 无论是在离体实验还是在小鼠模型实验中, lncRNA RoR 的过表达均能促进胰腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和转移, 而使 lncRNA RoR 沉默则能够减弱胰腺癌细胞的增殖、侵袭和长距离转移; lncRNA RoR 能够通过上调 E 盒结合锌指蛋白 (zinc finger E-box-binding protein 1, ZEB1; 它是 EMT 核转录因子), 从而诱导启动 EMT 程序。这些结论表明, lncRNA RoR 作为 ZEB1 重要的调节因子, 能够促进胰腺癌细胞的侵袭和转移, 这使它可能成为胰腺癌治疗靶点。

结肠癌是常见发生于结肠部位的消化道恶性肿瘤。Zhou 等^[29]研究了 lncRNA RoR 在结肠癌中的临床意义和预后效果, 结果表明: lncRNA RoR 的表达量与结肠癌所处的阶段有关; 微小 RNA-145 (miR-145) 具有肿瘤抑制功能, 它在结肠癌组织中表达明显下调, 但沉默 lncRNA RoR 可以恢复 miR-145 的表达水平, 从而抑制结肠癌细胞的增殖、迁

移和侵袭; 具有高表达量 lncRNA RoR / 低表达量 miR-145 的患者相比低表达量 lncRNA RoR / 高表达量 miR-145 的患者预后效果差。这些表明, 伴随有 miR-145 降解的 lncRNA RoR 的过表达对结肠癌的预后效果和治疗起着关键作用。

鼻咽癌是头颈部最为常见的恶性肿瘤之一, 具有较高的发病率和死亡率, 对放射疗法和化学疗法的抗性是鼻咽癌患者死亡的主要原因^[30-31]。Li 等^[32]研究表明, 相比正常组织, 鼻咽癌组织中 lncRNA RoR 的表达明显上调; lncRNA RoR 与鼻咽癌的增殖、转移和凋亡高度相关; lncRNA RoR 通过抑制抑癌基因 p53 的信号通路在鼻咽癌的化疗抗性中扮演重要作用。这些表明, lncRNA RoR 在鼻咽癌的发生发展中起着重要作用, 它有可能成为治疗鼻咽癌的靶点。

5 lncRNA RoR 与抑癌基因 p53

抑癌基因 p53 是迄今发现的与人类肿瘤最为相关的基因之一^[33-35], 且是遏制肿瘤的一个必需因子^[36]。在肿瘤中 p53 基因发生突变的几率为 50%, 是肿瘤中最常见的遗传学改变, 说明该基因的改变很可能是肿瘤发生的主要因素。当 DNA 发生损伤时, P53 被激活可以导致细胞循环的中断、细胞的凋亡, 或者启动细胞修复的过程。当 p53 基因突变后, 由于其空间构象发生改变, 失去了对细胞生长、凋亡和 DNA 修复的调控作用, 转变为癌基因。对 P53 在细胞内的含量进行有效的调控对于维持细胞正常的生理活动是至关重要的, P53 水平过低会提高癌症风险, 而 P53 表达量过高会影响细胞周期, 导致细胞死亡、过早老化, 甚至癌症^[36]。鼠标双 2 基因 MDM2 (murine double minute 2) 也称为 E3 泛素连接酶, 被公认为是 P53 蛋白的一个重要的调节因子, MDM2 与 P53 蛋白构成负反馈回路, 在蛋白质水平对 P53 胞内含量进行精细调控^[37]。近期的研究表明, lncRNA RoR 能在翻译水平对 P53 的胞内含量进行调控。

lncRNA RoR 在 P53 信号通路中是比较独特的: 一方面, lncRNA RoR 能够抑制 P53 的表达水平; 另一方面, lncRNA RoR 的含量也受到 P53 的控制。2010 年, Loewer 等^[11]首次发现使 lncRNA RoR 沉默能够使氧化应激 (一种 DNA 损伤诱导剂) 反应下的 p53 基因表达上调, 这表明 lncRNA RoR 参与 P53 调控网络。2013 年, Zhang 等^[37]采用计算机模拟分析方法在 lncRNA RoR 长为 1 kb 的基因上游

序列中鉴别出4个 *p53* 应答元件 (*p53* response elements, *p53REs*), 其中 *p53RE-1* 在这4个应答元件中是最保守的一个。对 *lncRNA RoR* 这段长为1 kb的基因上游序列进一步进行荧光酶素检测发现, *P53* 对 *lncRNA RoR* 的调节发生在转录水平, 且 *p53RE-1* 对 *lncRNA RoR* 的转录非常关键, 基因芯片分析进一步确认 *P53* 明确与 *p53RE-1* 发生相互作用, 启动 *lncRNA RoR* 转录。综合这些实验结论表明, *lncRNA RoR* 受到 *P53* 调控。

异质性核糖核蛋白 I (the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein I, hnRNP I) 是一个 RNA 结合蛋白, 主要在 mRNA 剪切中发挥作用^[38]。hnRNP I 在细胞中含量比较丰富, 绝大部分 hnRNP I 在细胞核中, 只有一小部分在细胞质中。细胞质中磷酸化的 hnRNP I (p-hnRNP I) 可以与 *p53* mRNA 5' 端非编码区域发生相互作用, 从而刺激它的转录^[39]。但 Zhang 等^[40] 研究表明, 细胞质中 p-hnRNP I 也能够与 *lncRNA RoR* 发生相互作用。这样, *lncRNA RoR* 通过直接与 p-hnRNP I 发生相互作用, 从而阻碍了 p-hnRNP I 与 *p53* mRNA 的相互作用, 在一定程度上抑制了 *p53* mRNA 的转录^[40]。

综上所述, DNA 损伤直接促进 *P53* 蛋白表达量增加和 hnRNP I 的磷酸化, *P53* 表达量的增加能够促进 *lncRNA RoR* 的转录, 增加的 *lncRNA RoR* 从细胞核进入细胞质, 与磷酸化的 p-hnRNP I 相结合, 从而抑制 *p53* mRNA 转录。这样 *lncRNA RoR* 和 *P53* 形成了自调节的负反馈回路, 如图 1 所示。

6 结论与展望

人类基因组测序结果显示, 具有编码蛋白质功能的基因不到全部基因组序列的 2%, 而在占据人类基因组 98% 以上的非蛋白编码序列中, 绝大多数为长非编码 RNA^[41]。长非编码 RNA 具有重要的生物学功能, 它参与了包括干细胞维持、胚胎发育、细胞分化、凋亡、代谢、信号转导、感染以及免疫应答等几乎所有生理过程的调控, 并对癌症、神经系统疾病等重大疾病的发生、发展产生重要影响。*lncRNA RoR* 作为一种新近发现的长非编码 RNA, 对肝癌、乳腺癌、结肠癌和鼻咽癌等癌症的发生、发展、转移以及癌症治疗的化学抗性起着重要的促进作用, 同时它能够通过直接与 hnRNP I 发生相互作用, 从而在 mRNA 水平对抑癌基因 *p53* 进行负向调控, 由此可见, *lncRNA RoR* 是一个致癌因子。

近年来, 随着大量非编码 RNA 的发现, 人们

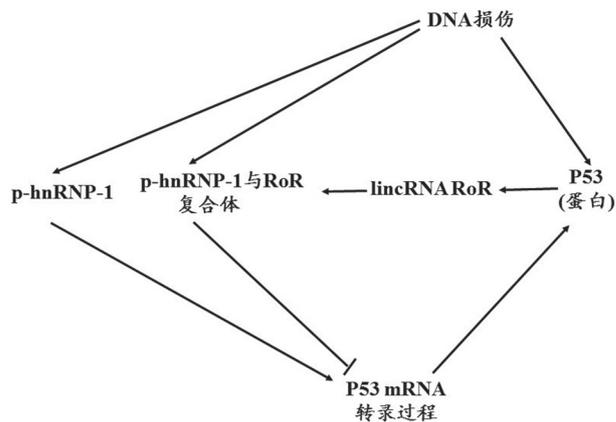


图1 *lncRNA RoR*与抑癌基因*p53*调控关系模式图

的研究重点从编码 RNA 转移到非编码 RNA, 并对它在生物体内的作用机制进行探索, 同时非编码 RNA 与癌症等复杂疾病的关系也备受关注。*lncRNA RoR* 作为一个致癌因子, 进一步探索其与相关癌症发生、发展的关系, 对揭示相关癌症的精确分子机制、设计合理的治疗药物及判断预后等具有重要意义, 同时也为相关癌症提供了潜在的预测指标和新的治疗靶点, 为进一步研究肿瘤的发生、发展过程开辟了新途径, 扩展了新视野。*lncRNA RoR* 在与癌症的发生、发展机制以及治疗上具有丰富的潜能, 有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, 2010, 464: 1071-6
- [2] Guttman M, Donaghey J, Carey BW, et al. *lncRNAs* act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation. *Nature*, 2011, 477: 295-300
- [3] Hung T, Wang Y, Lin MF, et al. Extensive and coordinated transcription of noncoding RNAs within cell-cycle promoters. *Nat Genet*, 2011, 43: 621-9
- [4] Khalil AM, Guttman M, Huarte M, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 11667-72
- [5] Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated *lncRNA* implicated in disease progression. *Nat Biotechnol*, 2011, 29: 742-9
- [6] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 2010, 329: 689-93
- [7] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 155-9
- [8] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long

- noncoding RNAs. *Mol Cell*, 2011, 43: 904-14
- [9] Ulitsky I, Bartel DP. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms. *Cell*, 2013, 154: 26-46
- [10] Hu W, Alvarez-Dominguez JR, Lodish HF. Regulation of mammalian cell differentiation by long non-coding RNAs. *EMBO Rep*, 2012, 13: 971-83
- [11] Loewer S, Cabili MN, Guttman M, et al. Large intergenic non-coding RNA-RoR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells. *Nat Genet*, 2010, 42: 1113-7
- [12] Wang Y, Xu Z, Jiang J, et al. Endogenous miRNA sponge lincRNA-RoR regulates Oct4, Nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal. *Dev Cell*, 2013, 25: 69-80
- [13] Chin MH, Mason MJ, Xie W, et al. Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. *Cell Stem Cell*, 2009, 5: 111-23
- [14] Mikkelsen TS, Ku M, Jaffe DB, et al. Genome-wide maps of chromatin state in pluripotent and lineage-committed cells. *Nature*, 2007, 448: 553-60
- [15] Maherali N, Sridharan R, Xie W, et al. Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodeling and widespread tissue contribution. *Cell Stem Cell*, 2007, 1: 55-70
- [16] Lowry W, Richter L, Yachechko R, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 2883-8
- [17] El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2012, 142: 1264-73.e1261
- [18] Takahashi K, Yan IK, Haga H, et al. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR. *J Cell Sci*, 2014, 127: 1585-94
- [19] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England J Med*, 2008, 359: 378-90
- [20] Asghar U, Meyer T. Are there opportunities for chemotherapy in the treatment of hepatocellular cancer? *J Hepatol*, 2012, 56: 686-95
- [21] Takahashi K, Yan IK, Kogure T, et al. Extracellular vesicle-mediated transfer of long non-coding RNA RoR modulates chemosensitivity in human hepatocellular cancer. *FEBS Open Bio*, 2014, 4: 458-67
- [22] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893-917
- [23] Radisky DC. Epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci*, 2005, 118: 4325-6
- [24] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, 2009, 139: 871-90
- [25] Baum B, Settleman J, Quinlan MP. Transitions between epithelial and mesenchymal states in development and disease. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19: 294-308
- [26] Hou P, Zhao Y, Li Z, et al. LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1287
- [27] Chen YM, Liu Y, Wei HY, et al. Linc-ROR induces epithelial-mesenchymal transition and contributes to drug resistance and invasion of breast cancer cells. *Tumor Biol*, 2016, 37: 10861-70
- [28] Zhan HX, Wang Y, Li C, et al. LincRNA-ROR promotes invasion, metastasis and tumor growth in pancreatic cancer through activating ZEB1 pathway. *Cancer Lett*, 2016, 374: 261-71
- [29] Zhou P, Sun L, Liu D, et al. Long non-coding RNA lincRNA-ROR promotesthe progression of colon cancer and holds prognostic value by associating with miR-145. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22: 733-40
- [30] Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, 2005, 365: 2041-54
- [31] Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1: 1
- [32] Li L, Gu M, Bo Y, et al. Long non-coding RNA ROR promotes proliferation, migration and chemoresistance of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Sci*, 2016, 107: 1215-22
- [33] Zhou Y, Zhang X, Klibanski A. *MEG3* noncoding RNA: a tumor suppressor. *J Mol Endocrinol*, 2012, 48: R45-R53
- [34] Alexandrova E, Yallowitz A, Li D, et al. Improving survival by exploiting tumour dependence on stabilized mutant p53 for treatment. *Nature*, 2015, 523: 352-6
- [35] Michor F, Liphardt J, Ferrari M, et al. What does physics have to do with cancer? *Nat Rev Cancer*, 2011, 11: 657-70
- [36] Harris SL, Levine AJ. The p53 pathway: positive and negative feedback loops. *Oncogene*, 2005, 24: 2899-908
- [37] Zhang J, Xu E, Ren C, et al. Mice deficient in Rbm38, a target of the p53 family, are susceptible to accelerated aging and spontaneous tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 18637-42
- [38] Oberstrass FC, Auweter SD, Erat M, et al. Structure of PTB bound to RNA: specific binding and implications for splicing regulation. *Science*, 2005, 309: 2054-7
- [39] Grover R, Ray PS, Das S. Polypyrimidine tract binding protein regulates IRES-mediated translation of p53 isoforms. *Cell Cycle*, 2008, 7: 2189-98
- [40] Zhang A, Zhou N, Huang J, et al. The human long non-coding RNA-RoR is a p53 repressor in response to DNA damage. *Cell Res*, 2013, 23: 340-50
- [41] Hung T, Chang HY. Long non-coding RNA in genome regulation: prospects and mechanisms. *RNA Biol*, 2010, 7: 582-5