

DOI: 10.13376/j.cblls/2018021

文章编号: 1004-0374(2018)02-0151-06



康九红, 同济大学生命科学与技术学院特聘教授。主要从事体细胞重编程和多能干细胞向神经及心肌定向分化的表观遗传机制及在发育中功能的研究。在 *Cell* 等国际著名学术期刊发表 SCI 论文 90 余篇, SCI 他引 4 000 余次。2006 年获国家杰出青年基金, 2009 年获上海市自然科学奖一等奖, 2010 年获教育部自然科学奖一等奖。

长链非编码 RNA 在神经系统疾病中的作用

奚佳捷, 康九红*

(同济大学生命科学与技术学院, 上海 200092)

摘要: 转录本长度超过 200 个核苷酸 (nt) 的非编码 RNA 被称为长链非编码 RNA (lncRNA)。lncRNA 可在转录和转录后水平调控基因的表达, 并作为信号分子、蛋白质复合物支架、分子诱饵实现其生物功能; lncRNA 的表达与多种疾病的发生密切相关。现将综述 lncRNA 的功能及其在神经系统疾病中的研究进展, 以期了解这些疾病的发病机制, 并为治疗提供新的思路。

关键词: 长链非编码 RNA; 阿尔茨海默病; 帕金森氏症; 亨廷顿舞蹈症; 肌萎缩侧索硬化症; 精神分裂症
中图分类号: Q522; R742 文献标志码: A

The role of lncRNAs in neurological diseases

XI Jia-Jie, KANG Jiu-Hong*

(School of Life Science and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract: LncRNAs are operationally defined as RNAs larger than 200 nt that do not appear to have coding potential. Nowadays, lncRNAs are found to execute the functions in regulating gene transcription and post-transcriptional RNA processing as signals, decoys, guides and scaffolds. LncRNAs have been found to be dysregulated in many neurological disorders. In this review, we highlight the myriad functions of lncRNAs and the indications that their dysregulation underlies some neurological disorders.

Key words: lncRNAs; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Huntington disease; amyotrophic lateral sclerosis; schizophrenia

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA), 即不参与蛋白质编码的 RNA, 在细胞内外发挥着广泛和重要的作用。ncRNA 按功能可以分为看家 ncRNA 和调节 ncRNA。看家 ncRNA 通常稳定表达, 包括转运 RNA (tRNA)、核糖体 RNA (rRNA)、核内小分

子 RNA (snRNA) 等。调节 ncRNA 在细胞分化和器官发育的特定阶段或应对外界刺激时表达, 能够在

收稿日期: 2017-09-18

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81530042)

*通信作者: E-mail: jhkang@mail.sysu.edu.cn

转录和翻译水平对其他基因的表达产生影响。其中, 转录本长度超过 200 个核苷酸 (nt) 的非编码 RNA 被称为长链非编码 RNA (lncRNA)^[1]。随着高通量测序技术的发展, 大量 lncRNA 被发现, 人们对这些 lncRNA 的功能和作用机制也有了初步的认识。lncRNA 可通过调控基因表达, 并作为信号分子、蛋白质复合物支架、分子诱饵实现其生物功能; 与发育和多种疾病, 包括肿瘤、神经系统疾病、代谢性疾病、心血管疾病等的发生密切相关。本文将综述 lncRNA 的功能及其作用方式及其在神经系统疾病中的研究进展。

1 lncRNA的功能及其作用方式

1.1 lncRNA与基因的转录调控

表观遗传是指在没有改变基因组 DNA 序列的情况下, 基因功能可逆的、可遗传的改变。作为一种新的调控分子, lncRNA 在表观遗传调控中的作用日益受到重视。基因转录是一个严密调控的过程, lncRNA 可以通过作用于转录因子与启动子结合、介导组蛋白修饰和使染色质发生重塑等方式, 在多个环节调控基因的转录。有研究显示, lncRNA 通过结合 TrxG/MLL (trithorax group/MLL) 复合物或 PRC2 (polycomb repressive) 复合物中的组分, 使其定位于基因组的特定位点, 从而参与该位点的组蛋白甲基化修饰, 如 Xist 通过招募 PRC2 复合物使得 X 染色体上 H3K27me3 修饰水平显著上调, 以顺式作用方式直接影响其邻近基因的转录表达, 导致 X 染色体沉默和异染色质化^[2]; Fendrr 通过与 PRC2 或者 TrxG 复合物结合, 调控心肌发育中重要转录因子启动子区的组蛋白甲基化修饰水平, 从而影响心肌发育过程^[3]; lncRNA Air 能够招募组蛋白甲基化酶 G9a 使相关基因启动子区发生 H3K9 甲基化修饰, 引起转录沉默^[4]; lncRNA HOTTIP 则可以结合 TrxG 复合物关键组分 Wdr5 并将其募集到关键发育基因 HoxA 基因的启动子区域, 从而激活 HoxA 基因的转录表达^[5]。反之, 有些 lncRNA 可以通过与表观遗传复合物结合, 阻止其在基因组特定位点的结合, 如 lncRNA Bvht 能够通过与 PRC2 复合物的亚基 Suz12 结合, 使得 PRC2 复合物不能结合到心肌分化的核心基因上, 从而上调心肌分化相关重要基因 Mesp1 的表达, 促进心肌细胞分化^[6]。lncRNA 还可以作为连接染色质修饰复合物和转录因子的“桥梁”, 形成复杂的调控复合物并行使功能。lncRNA HOTAIR 能够与 PRC2 复合物结合参与组蛋白甲基

化修饰, 并介导转录调控复合物在染色质上的定位^[7]。

1.2 lncRNA与基因的转录后调控

定位于胞浆中的 lncRNA 可通过影响 mRNA 翻译从而调控基因表达。lincRNA-p21 可以通过碱基互补配对来影响其下游靶基因 mRNA 的翻译过程^[8]。lncRNA TINCR 可以通过与其靶向的 mRNA 互补结合, 从而提高 mRNA 的稳定性和翻译水平^[9]。相反地, 另一些 lncRNA 则是通过导致与其结合的 mRNA 降解, 从而降低其靶基因的翻译水平^[10]。并且, lncRNA 还能通过竞争性结合特定 miRNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 的方式, 使得下游靶基因 mRNA 逃避 miRNA 对其的抑制作用, 间接增强 mRNA 的转录活性。例如在肝癌中高表达的 lncRNA HULC 能够结合 miR-372, 进而导致肝癌相关靶基因 (cAMP 依赖性蛋白激酶) 表达上调^[11]; lncRNA ATB 通过竞争性结合 miR-200, 上调 ZEB1 和 ZEB2 的表达, 从而促进 EMT, 最终影响肝癌细胞的侵袭和转移^[12]; 在肌肉分化中特异性表达的 lncRNA MD1 能够竞争性结合内源性 miR-133 和 miR-135, 降低这些 miRNA 对靶基因 MAML1 和 MEF2C 表达的抑制, 促进肌肉细胞的分化^[13]。lncRNA RoR 通过内源性竞争 miR-145 来调节 Oct4、Nanog 和 Sox2 的表达, 从而维持 ES 细胞自我更新^[14]。

1.3 lncRNA与蛋白质的修饰和稳定

研究显示, lncRNA 可以通过与蛋白质的结合影响蛋白质的活性。例如在人树突状细胞中表达的 lncRNA DC 能够直接结合 STAT3, 通过阻止 STAT3 与磷酸酯酶 SHP1 结合, 促进 STAT3 酪氨酸 705 位点磷酸化, 进而调控树突状细胞的分化, 并调控树突状细胞对于 T 细胞的激活^[15]。lincRNA-p21 被发现能够为低氧诱导因子 HIF-1 α 所诱导表达, 并通过与 HIF-1 α 和泛素化 E3 连接酶 VHL 分别结合, 干扰 VHL 与 HIF-1 α 之间的结合, 稳定 HIF-1 α 的蛋白水平, 从而促进瓦伯格效应, 即低氧环境下糖酵解的进行^[16]。lncRNA NORAD 受 DNA 损伤激活, 在维持基因组稳定性中发挥作用。在细胞有丝分裂期间, NORAD 与 PUMILIO 结构域蛋白结合, 调节 PUMILIO 蛋白家族的活性, 确保染色体的正常分离。缺失 NORAD 会导致 PUMILIO 蛋白的过度活跃, 使得细胞在有丝分裂时染色体无法正确分离, 出现获得或丢失整个染色体的异常细胞^[17]。

2 lncRNA在神经系统疾病中的调控作用

中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的

发育需要特定基因在时间和空间上准确的表达调控, 包括遗传和环境因素在内多种因素的失调均可影响 CNS 的发育, 并导致一系列神经系统疾病的发生。有研究显示, lncRNA 大量分布于中枢神经系统, 推测可能是由于脑的复杂性需要更多数量的调节型 RNA 来维持其正常发育及功能, 包括脑的发育、神经元的分化及维持、突触的可塑性、认知功能及学习记忆等过程^[18]。近年来的研究显示, lncRNA 在老年人及神经系统疾病患者中均有异常表达, 提示 lncRNA 可能在这些神经系统疾病的发生发展中有调控作用。下面结合近年来的研究, 对与神经系统疾病相关的 lncRNA 进行阐述。

2.1 lncRNA与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以认知功能障碍为主要临床表现的神经退行性疾病, 其主要的病理特征是神经元的退行性死亡、老年斑的出现、细胞内神经元纤维缠结以及细胞外 A β 的沉积等, 但其发病机制尚不明确。近年来大量研究表明, lncRNA 可能与 AD 的发生密切相关。

A β 的大量产生与老年斑的形成密切相关。 β 分泌酶 1 (BACE1) 异常剪切淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 而产生大量 A β , 打破了正常情况下 A β 42 与 A β 40 的平衡, 使得 A β 42 过度堆积产生老年斑。BACE1-AS 是一种由 BACE1 基因的反义链转录得来的 lncRNA, 在 AD 患者的脑内高表达。活性氧、慢性缺氧和 A β 42 等多种细胞应激因素会导致神经元细胞中 BACE1-AS 的表达上调以及 BACE1-AS 向细胞质的转运。在 AD 细胞模型和小鼠模型中敲降 BACE1-AS 可延缓 A β 的产生。进一步的机制研究表明, BACE1-AS 遮盖了 BACE1 mRNA 上 miR-485-5p 的结合位点, 从而抑制了 miR-485-5p 对 BACE1 mRNA 的抑制作用, 促进了 BACE1 mRNA 的稳定性以及 BACE1 蛋白的表达, 进而产生更多的 A β 42, 加速 AD 病情的发展^[19]。

脑细胞质 RNA1 (BCYRN1, 又名 BC200) 定位于神经元突触, 能够调控突触后膜附近蛋白的合成, 在维持突触可塑性中起重要作用。研究发现, 相比于正常老年人, BCYRN1 在 AD 患者前额皮层区的表达明显高于正常组, 并且 BCYRN1 的表达水平与 AD 的严重程度成正相关。同时, BCYRN1 的亚细胞定位也发生了改变。在 AD 患者的脑内, BCYRN1 的 RNA 成簇定位于核周, 而非其正常位置的突触末梢。推测 BCYRN1 的过量表达及错误的空间定位可能丧失了其对突触后膜附近蛋白的调

控功能, 并导致突触树突退化 (synaptodendritic deterioration), 从而加重了 AD 的病理学改变^[20-21]。

神经营养因子对维持神经系统功能具有重要作用, 多种神经营养因子的表达在神经退行性疾病中受到明显抑制。脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 在 AD 患者中表达下调, 并且其反义链的转录本 lncRNA BDNF-AS 的表达与 BDNF 负相关, 抑制 BDNF-AS 的表达可以提高脑内 BDNF 的表达水平^[22-23]。胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF) 在早期 AD 患者脑脊液和血浆中表达下调, 其反义链的转录本为 lncRNA GDNFOS。研究发现, 在 AD 患者颞中回, GDNF 的表达下调; 同时, GDNFOS 的 2 号外显子表达上调, 而 GDNFOS 的 1 号外显子的表达无明显变化^[24-25]。

lncRNA 17A, 位于 G 蛋白偶联受体 51 (GRP51, 即 GABA B2 受体) 基因的 3 号内含子区, 可调控 GRP51 可变性剪切体的产生, 抑制 GABA B2 受体的转录, 从而影响 GABA 信号通路。Massone 等^[26] 的研究发现, 在 AD 患者的脑组织内 lncRNA 17A 的表达上调, AD 患者脑内的炎症反应可激活 lncRNA 17A 的表达。细胞实验显示, lncRNA 17A 的表达能够促进 A β 分泌并提高 A β 42/A β 40 比率, 从而加重 AD 病情的发展。

2.2 lncRNA与帕金森氏症

帕金森氏症 (Parkinson's disease, PD) 是多发于中老年人的神经退行性疾病, 其临床表现为禁止性震颤、肌张力不稳、姿势不稳等。通过对 PD 患者家系的研究, 已发现多个与遗传性 PD 相关的基因, 如 Parkin、PINK1、DJ-1 和 LRRK2 等。这些基因都与线粒体功能有关, 表明线粒体稳定在 PD 发病中至关重要。PINK 蛋白定位于线粒体膜, 在多巴胺能神经元的能量代谢过程中发挥作用, 并且 PINK1 还能通过抑制细胞色素 C 的释放而抑制细胞凋亡。PINK1 的突变或功能丧失可导致线粒体功能障碍, 并引起多巴胺能神经元的凋亡。PINK1 基因的反义链转录本 naPINK1 能稳定 PINK1 可变剪切体 svPINK1 的表达, 而沉默 naPINK1 将导致神经元中 svPINK1 的减少^[27]。

Uchl1 是 PD 的致病基因, 其突变可导致 PD 的发生。研究发现, Uchl1 基因的反义链转录本 ASUchl1 能正反馈调节 Uchl1 的表达。ASUchl1 的表达受到多巴胺能神经元发育过程中重要转录因子核受体相关因子 1 (Nurr1) 的调控, 并且 PD 小鼠模

型中发现 ASUchl1 的转录水平显著降低,提示 ASUchl1 与 PD 的发生密切相关^[28]。

lncRNA HOTAIR 被发现能通过调节 LRRK2 的表达参与 MPTP 诱导的 PD 的发生^[29]。Ni 等^[30]发现 PD 患者黑质中有 87 种 lncRNA 差异性表达, Hossein-Nezhad 等^[31]在 PD 患者脑脊液 (CSF) 发现多个 lncRNA 表达,这些差异表达的 lncRNA 的功能尚不明确,有待进一步的研究。

2.3 lncRNA与亨廷顿舞蹈症

亨廷顿舞蹈症 (Huntington disease, HD) 是一种常染色体显性神经退行性疾病,其致病基因编码 Huntingtin (htt) 蛋白,该基因第一个外显子中 CAG 三核苷酸重复序列过度扩展,导致 Huntingtin 蛋白突变体形成,造成纹状体和皮质神经细胞进行性死亡,使患者出现不自主运动、精神异常和进行性痴呆等症状。

lncRNA HTTAS 由 Huntingtin 的反义链转录而来,HTTAS 的一个剪切体 HTTAS_v1 包含 CAG 重复序列,检测发现在 HD 患者前额皮层中 HTTAS_v1 的表达水平降低。HTTAS_v1 的启动子为弱启动子,报告基因结果显示过长的重复序列会降低 HTTAS_v1 启动子的活性。在细胞中过表达 HTTAS_v1 能明显降低 htt 转录水平,而干扰 HTTAS_v1 的表达会增强 htt 转录,显示 HTTAS 在 HD 发生中发挥作用^[32]。

有研究显示,在正常小鼠脑内纹状体中高表达的 lncRNA Abhd11os 在 HD 小鼠模型的纹状体中表达显著减少;并且发现,在 HD 小鼠模型中过表达 Abhd11os 对神经元有保护作用,而敲降 Abhd11os 会造成纹状体神经元的损伤^[33]。通过分析 HD 患者脑组织 lncRNA 表达情况,7 个差异表达的 lncRNA 被鉴定,其中 TUG1、NEAT1、LINC00341 和 RPS20P22 在 HD 中表达上调,MEG3、DGCR5 和 LINC00342 表达下调。NEAT1 被认为与细胞核亚结构旁斑 (paraspeckles) 的形成相关,而 DGCR5 受到阻遏子元件沉默转录因子 REST 复合物调节^[34]。

2.4 lncRNA与肌萎缩侧索硬化症

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种运动神经元退行性病变,临床表现为进行性加重的肌无力、肌萎缩等症状,SOD1、TDP43、FUS/TLS 等基因的突变都被认为是 ALS 的致病因素。在正常人的运动神经元中几乎不表达的 lncRNA NEAT1_2 在早期 ALS 运动神经元中的表达显著上调。进一步研究显示,lncRNA NEAT1_2

可以直接结合 FUS,并定位于细胞核亚结构旁斑,而後者的功能缺陷与一系列神经退行性疾病的发生密切相关;lncRNA NEAT1_2 还能作为 RNA 与 RNA 结合蛋白 (RBP) 的支架,调控 FUS/TLS 和 TDP43 的功能,显示其在 ALS 的病理进程中起作用^[35]。

2.5 lncRNA与精神分裂症

精神分裂症 (schizophrenia, SZ) 是一组病因未明的重性精神病,临床症状涉及感知觉、思维、情感和行为等多方面的障碍以及精神活动的不协调。以往研究显示,DLG-2 基因可通过调节 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDA 受体) 参与 SZ 的发生,而 lncRNA PSZA11q14 位于 DLG-2 基因第一个内含子区,其转录方向与 DLG-2 相反,并且对 DLG-2 的表达具有调节作用。Polesskaya 等^[36]发现 lncRNA PSZA11q14 在 SZ 患者大脑的布鲁德曼区 (Brodmann's area, BA) 的 9、21、22 区和海马区的表达水平低于正常对照组,提示 lncRNA PSZA11q14 可能是 SZ 发生的候选基因。SZ 相关基因 DISC 基因位点包含了蛋白编码基因 DISC1 和 lncRNA DISC2, lncRNA DISC2 位于 DISC1 的反义链上,可调节 DISC1 的表达^[37-38]。Barry 等^[39]通过对 28 例 SZ 患者和 28 例健康对照脑组织颞上回皮质灰层 (STG) 的检测发现, lncRNA Gomafu 在 SZ 中表达明显下调。进一步研究发现, Gomafu 可调控多个与 SZ 发生相关基因的表达和神经递质通路,如 Gomafu 调控 DISC1 和人表皮生长因子受体 4 (ERBB4) 的表达,多巴胺 D2 受体 (DRD2) 的可变剪切体和促代谢型谷氨酸受体 3 (GRM3) 受 Gomafu 调控,提示 lncRNA Gomafu 的表达水平降低可能是 SZ 的发病原因之一。

3 lncRNA在神经系统疾病的诊断和治疗中的应用展望

相比于编码基因, lncRNA 的数量巨大且表达具有组织特异性,使其成为可能的疾病诊断和预后判断标志物。HULC 在肝癌患者血清中高表达^[40], PCA3 与前列腺癌的分化分期相关^[41],显示 lncRNA 在分子诊断领域有着很好的应用前景。在神经系统疾病的诊断中,也有 lncRNA 被发现可以作为诊断标志物。在一项探寻 AD 生物标记物的研究中, Arisi 等^[42]利用基因芯片发现, Sox2OT 和 1810014B01Rik 可能是 AD 神经退行性病变的生物标记物; Yang 等^[43]利用多个数据库交叉分析发现, lncRNA H19 和 lncRNA PVT1 与 AD 发生相关; Soreq 等^[44]对 PD 患者的白细胞进行 RNA 测序分析发现,

lncRNA U1 剪接体和 lncRNA RP11-462G22.1 与 PD 的病程相关; Hossein-Nezhad 等^[31]研究了 PD 患者的脑脊液, 发现 lncRNA AC079630 与 UC001va.4 可用于 PD 早期预测和发现; Johnson 等^[34]研究了 HD 患者神经系统中 lncRNA 的表达变化, 发现 LINC0341、lncRNA TUG1 和 RPS20P22 在 HD 患者表达上调, 而 LINC00342 表达下调。这些研究都显示了 lncRNA 作为诊断神经系统疾病的分子标志物的前景。

lncRNA 也有作为治疗神经系统疾病靶点的潜力。对于那些致病的 lncRNA, 可使用 RNAi 的方法抑制这些 lncRNA 的表达, 或者利用反义核苷酸技术封闭这些 lncRNA; 对于那些通过与蛋白质结合发挥作用的 lncRNA 也可利用小分子化合物干扰 lncRNA 与蛋白质的相互作用, 以达到消除 lncRNA 功能的效果。对于有益的 lncRNA, 可通过过表达的方式, 在特定的器官中表达该 lncRNA, 以起到治疗和延缓病程的效果。鉴于 lncRNA 表达的组织特异性, lncRNA 还可作为靶向治疗的分子靶标, 如利用 lncRNA H19 在卵巢癌中高表达, 使用 H19 的启动子驱动白喉毒素的表达, 以特异性杀伤卵巢癌组织并减少正常组织的损伤^[45]。

4 结语

近年来, 研究人员对 lncRNA 认识逐渐深入, 发现 lncRNA 通过表观遗传修饰、转录后调控以及翻译和翻译后修饰等多种方式在生理和病理过程中发挥作用。同样, lncRNA 在中枢神经系统发育和神经系统疾病中也扮演着重要的角色。虽然 lncRNA 数量巨大、作用方式各异, 绝大多数的 lncRNA 在神经系统疾病中的作用尚不明确, 但随着高通量测序技术和生物信息学的发展, 以及各种实验方法的深化, 一定会发现更多的 lncRNA 的功能及其作用机制, 这些研究不仅有助于阐明疾病的病理生理过程, 也有望成为开发相关药物的靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Brosnan CA, Voinnet O. The long and the short of non-coding RNAs. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21: 416-25
- [2] Gendrel AV, Heard E. Noncoding RNAs and epigenetic mechanisms during X-chromosome inactivation. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 561-80
- [3] 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: 206-14
- [4] Nagano T, Mitchell JA, Sanz LA, et al. The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin. *Science*, 2008, 322: 1717-20
- [5] Burgess DJ. Non-coding RNA: HOTTIP goes the distance. *Nat Rev Genet*, 2011, 12: 300
- [6] Klattenhoff CA, Scheuermann JC, Surface LE, et al. Braveheart, a long noncoding RNA required for cardiovascular lineage commitment. *Cell*, 2013, 152: 570-83
- [7] 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
- [8] Yoon JH, Abdelmohsen K, Srikantan S, et al. LincRNA-p21 suppresses target mRNA translation. *Mol Cell*, 2012, 47: 648-55
- [9] Kretz M, Siprashvili Z, Chu C, et al. Control of somatic tissue differentiation by the long non-coding RNA TINCR. *Nature*, 2013, 493: 231-5
- [10] Gong C, Maquat LE. lncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements. *Nature*, 2011, 470: 284-8
- [11] Wang J, Liu X, Wu H, et al. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: 5366-83
- [12] Yuan JH, Yang F, Wang F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, 2014, 25: 666-81
- [13] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell*, 2011, 147: 358-69
- [14] 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
- [15] Wang P, Xue Y, Han Y, et al. The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science*, 2014, 344: 310-3
- [16] Yang F, Zhang H, Mei Y, et al. Reciprocal regulation of HIF-1 α and lincRNA-p21 modulates the Warburg effect. *Mol Cell*, 2014, 53: 88-100
- [17] Lee S, Kopp F, Chang TC, et al. Noncoding RNA NORAD regulates genomic stability by sequestering PUMILIO proteins. *Cell*, 2016, 164: 69-80
- [18] Ng SY, Lin L, Soh BS, et al. Long noncoding RNAs in development and disease of the central nervous system. *Trends Genet*, 2013, 29: 461-8
- [19] Faghihi MA, Modarresi F, Khalil AM, et al. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of β -secretase. *Nat Med*, 2008, 14: 723-30
- [20] Mus E, Hof PR, Tiedge H. Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 10679-84
- [21] Sosinska P, Mikula-Pietrasik J, Ksiazek K. The double-edged sword of long non-coding RNA: The role of human brain-specific BC200 RNA in translational control, neurodegenerative diseases, and cancer. *Rev Mutat Res*,

- 2015, 766: 58-67
- [22] Modarresi F, Faghihi MA, Lopez-Toledano MA, et al. Inhibition of natural antisense transcripts *in vivo* results in gene-specific transcriptional upregulation. *Nat Biotechnol*, 2012, 30: 453-9
- [23] Zhang Y, Yan L, Cao Y, et al. Long noncoding RNA BDNF-AS protects local anesthetic induced neurotoxicity in dorsal root ganglion neurons. *Biomed Pharmacother*, 2016, 80: 207-12
- [24] Straten G, Eschweiler GW, Maetzler W, et al. Glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) concentrations in cerebrospinal fluid and serum of patients with early Alzheimer's disease and normal controls. *J Alzheimers Dis*, 2009, 18: 331-7
- [25] Airavaara M, Pletnikova O, Doyle ME, et al. Identification of novel GDNF isoforms and cis-antisense GDNFOS gene and their regulation in human middle temporal gyrus of Alzheimer disease. *J Biol Chem*, 2011, 286: 45093-102
- [26] Massone S, Vassallo I, Fiorino G, et al. 17A, a novel non-coding RNA, regulates GABA B alternative splicing and signaling in response to inflammatory stimuli and in Alzheimer disease. *Neurobiol Dis*, 2011, 41: 308-17
- [27] Scheele C, Petrovic N, Faghihi MA, et al. The human PINK1 locus is regulated *in vivo* by a non-coding natural antisense RNA during modulation of mitochondrial function. *BMC Genomics*, 2007, 8: 74
- [28] Carrier C, Forrest AR, Santoro C, et al. Expression analysis of the long non-coding RNA antisense to Uchl1 (AS Uchl1) during dopaminergic cells' differentiation *in vitro* and in neurochemical models of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 114
- [29] Liu S, Cui B, Dai ZX, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes Parkinson's disease induced by MPTP through up-regulating the expression of LRRK2. *Curr Neurovasc Res*, 2016, 13: 115-20
- [30] Ni Y, Huang H, Chen Y, et al. Investigation of long non-coding RNA expression profiles in the substantia nigra of Parkinson's disease. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37: 329-38
- [31] Hossein-Nezhad A, Fatemi RP, Ahmad R, et al. Transcriptomic profiling of extracellular RNAs present in cerebrospinal fluid identifies differentially expressed transcripts in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 2016, 6: 109-17
- [32] Chung DW, Rudnicki DD, Yu L, et al. A natural antisense transcript at the Huntington's disease repeat locus regulates HTT expression. *Hum Mol Genet*, 2011, 20: 3467-77
- [33] Francelle L, Galvan L, Gaillard MC, et al. Striatal long noncoding RNA Abhd11os is neuroprotective against an N-terminal fragment of mutant huntingtin *in vivo*. *Neurobiol Aging*, 2015, 36: 1601. e7-16
- [34] Johnson R. Long non-coding RNAs in Huntington's disease neurodegeneration. *Neurobiol Dis*, 2012, 46: 245-54
- [35] Nishimoto Y, Nakagawa S, Hirose T, et al. The long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1_2 induces paraspeckle formation in the motor neuron during the early phase of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Brain*, 2013, 6: 31
- [36] Polesskaya OO, Haroutunian V, Davis KL, et al. Novel putative nonprotein-coding RNA gene from 11q14 displays decreased expression in brains of patients with schizophrenia. *J Neurosci Res*, 2003, 74: 111-22
- [37] Millar JK, James R, Brandon NJ, et al. DISC1 and DISC2: discovering and dissecting molecular mechanisms underlying psychiatric illness. *Ann Med*, 2004, 36: 367-78
- [38] Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, et al. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry*, 2008, 13: 36-64
- [39] Barry G, Briggs JA, Vanichkina DP, et al. The long non-coding RNA Gomafu is acutely regulated in response to neuronal activation and involved in schizophrenia-associated alternative splicing. *Mol Psychiatry*, 2014, 19: 486-94
- [40] Panzitt K, Tschernatsch MM, Guelly C, et al. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA. *Gastroenterology*, 2007, 132: 330-42
- [41] Lee GL, Dobi A, Srivastava S. Prostate cancer: diagnostic performance of the PCA3 urine test. *Nat Rev Urol*, 2011, 8: 123-4
- [42] Arisi I, D'Onofrio M, Brandi R, et al. Gene expression biomarkers in the brain of a mouse model for Alzheimer's disease: mining of microarray data by logic classification and feature selection. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24: 721-38
- [43] Yang X, Gao L, Guo X, et al. A network based method for analysis of lncRNA-disease associations and prediction of lncRNAs implicated in diseases. *PLoS One*, 2014, 9: e87797
- [44] Soreq L, Guffanti A, Salomonis N, et al. Long non-coding RNA and alternative splicing modulations in Parkinson's leukocytes identified by RNA sequencing. *PLoS Comput Biol*, 2014, 10: e1003517
- [45] Mizrahi A, Czerniak A, Levy T, et al. Development of targeted therapy for ovarian cancer mediated by a plasmid expressing diphtheria toxin under the control of H19 regulatory sequences. *J Transl Med*, 2009, 7: 69