نوشین امانی، دانشگاه آزاد اسلامی،واحد علوم دارویی تهران،دانشکده علوم و فناوری های نوین
دکتر طاهره ناجی، دانشیارو مدیرگروه علوم پایه داروسازی دانشگاه آزاد

LncRNAs در سرطان لوزالمعده

سرطان لوزالمعده یکی از رایج ترین انواع سرطان است. امروزه مکانیسم اصلی سرطان لوزالمعده به طور کامل درک نشده است.پژوهش های سال های گذشته نشان داده است که LncRNAs عملکردهای زیستی متنوعی را در رشد،تمایز و تکثیر سلول ها دارند. به شکل قابل ملاحظه ای بیان بعضی از LncRNAs متحمل تغییرات بسیاری در شروع و پیشرفت سرطان ها می شود.همچنین بر پایه یه گزارش ها، LncRNAs در مراحل مختلف گسترش سرطان لوزالمعده دخیل و دارای ارزش بالقوه ایی در تشخیص و درمان و پیش بینی سرطان لوزالمعده است . در این بررسی، ما شواهد تازه ای در باره ی مکانیسم مولکولیLncRNAs را در رشد، پایداری، تهاجم، متاستاز، رگزایی وآپوپتوز سلول های لوزالمعده را بیان می کنیم و روی پتانسیل کاربردی LncRNAs در تشخیص، درمان و پیش بینی سرطان لوزالمعده بحث می کنیم.

پیش گفتار

سرطان لوزالمعده یک نوع رشد غیرطبیعی بافت به شکلی خطرناک است که درصد مرگ و میر بالایی را به خود اختصاص داده است.میزان بقای ۵ساله افراد مبتلا به سرطان لوزالمعده با وجود استفاده از درمان های وسیع بسیار پایین بوده است(۱). سرطان لوزالمعده به سختی شناسایی می شود تا وقتی که علایم کلینیکی جدی و نشانه های خودشان را بروز دهند به این خاطر سرطان لوزالمعده هنوز ناشناخته باقی مانده است.شناسایی و تشخیص سریع سرطان لوزالمعده نوعی چالش بالینی بشمار می آید. همچنین با وجود درمان های شدید به کار گرفته شده، درجه تاثیر درمانی سرطان لوزالمعده هنوز رضایت بخش نیست(۲،۳). اگرچه پژوهش های اخیر مکان های مستعد بسیاری را برای سرطان لوزالمعده شناسایی کرده است(٤،٥،٦) اما مکانیسم اصلی تنظیم کل محتوای RNA سلول به خوبی مشخص نشده است.به شکل امیدوارکننده ای پژوهش های اخیر نشان داده است که LncRNAs یک عامل مهم در بیماریزایی سرطان لورالمعده استد.مهم تر از همه این ها این موضوع است که بعضی از LncRNAs پتانسیل هدف دارویی یا بیومارکر شدن را برای سرطان پانکراس دارند.

پروژه ژنوم انسان فاش کرد که ژن های کدکننده پروتئین کمتر از ۲٪کل توالی ژنوم را به خود اختصاص داده اند(۷) و بخش بزرگ تر باقی مانده از ژنوم های انسان را Junk DNA ها می نامند ژنوم هایی هستند که هیچ نوع پروتئینی را کد نمی کنند. به علاوه اغلب آنها DNAهای اینترونی در جانداران هستند که به عنوان DNAهای غیرکدکننده نامگذاری می شوند(۸،۹،۱۰).RNAهای غیرکدکننده بر اساس طولشان به دو دسته تقسیم می شوند: RNA های غیرکدکننده کوچک که کمتر از bp۲۰۰ طول دارند و RNA های غیرکدکننده بلند که طولشان به بیش از bp۲۰۰می رسد. اگرچه اطلاعات کمی درباره LncRNA ها در حال حاضر در دست داریم با این وجود مفاهیم بالقوه ای در رونویسی ژنها،علاقه و توجهات بسیاری را در سال های اخیر برانگیخته است(۱۱).

با وجود اینکه LncRNAs نمی توانند هیچگونه پروتئین عملکردی را کد کنداما آنها در فرآیندهای پیچیده گوناگونی دخیل هستند.نقش های ضروری را در ادامه رشد سلولی،تمایز و تکثیر سلول ها ایفا می کنند(۱۲-۱٤). به شکل قابل ملاحظه ای داده های روزافزون پیشنهاد می کنند کهLncRNAممکن است یک نقش منحصر به فرد و غیرقابل جایگزینی را در پیشرفت سرطان ها و بیماری های خودایمن ایفا کنند(۱۵،۱٦).برای نمونه PVT۱ به عنوان یک فاکتور راه انداز در ایجاد سرطان معده نقش دارد و ممکن است برای بیومارکر تشخیصی سرطان معده کاندیدا باشد(۱۵)LncRNA PCA۳. ادراری می تواند باعث پیشرفت سریع در ردیابی سرطان پروستات در بیوپسی شود(۱۷).MALTA-۱ می تواند برای پیش بینی اینکه آیا بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول های بزرگ در ریسک بالایی از گسترش و توسعه ماستاز هستند به کار رود(۱۸). اگرچه بررسی های ژنومی به تعداد فزاینده ای از Ln-cRNA ها پی برده اند(۱۹) اما فاقد تحقیقات معتبرهستند و مکانیسم های LncRNAs در تومورژنزیز از جمله سرطان لوزالمعده به شکل وسیعی ناشناخته باقی مانده است. پژوهش مروری حاضر بر روی مکانیسم های شناخته

Table 1: The characteristics and functions of lncRNAs related to PC

LncRNA	Genomic location	RNA description	Expression change in PC cell or patients samples	Relevant targets in PC	Pro-oncogenic functions in cancers
HOTAIR[22, 33, 34, 35, 36]	12q13.13	HOX transcript antisense RNA	↑	PRC2, GDF15	Related to cancer cell invasion, proliferation, progression and invasion.
HOTTIP[38, 95]	7q15.2	HOXA transcript at the distal tip	↑	AURKA, WDR5, HOXA10, HOXB2, HOXA11, HOXA9, HOXA1, HOXA13	Promote cancer cell proliferation; inhibit cell apoptosis, increased migration.
MALAT-1[19, 50, 53]	11q13.1	Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript-1	↑	Sox2, E-cadherin, N-cadherin, vimentin, VEGF	Regulated cell cycle, growth, migration and invasion
ENST00000480739[43]	12q13.3	lncRNA ENST00000480739	↓	OS-9, HIF-1	Regulate invasion and migration.
AFAP1-AS1[28, 81]	4p16.1	Actin filament associated protein 1 antisense RNA	↑	unknown	Regulate Cell proliferation, migration and invasion.
BC008363[82]	5q21.2	lncRNA BC008363	↓	unknown	-
H19[46, 47, 48, 49, 50, 51]	11q15.5	lncRNA H19	↑	Let-7, HMGA2	-
PVT1[15, 85]	8q24.21	Plasmacytoma variant translocation 1	↑	unknown	-
GAS5[39]	1q25.1	Growth arrest-specific 5	↓	CDK6	Inhibit cell proliferation.
AF339813[64]	13q32	lncRNA AF339813	↑	NUF2, CDK1, CDK4/CDK6	Apoptosis, regulate cell cycle

شده LncRNAs در سرطان لوزالمعده تمرکز دارد و بر روی استفاده های کلینیکی بالقوه در سرطان لوزالمعده بحث می کند.

نقش های LncRNAs در بیماریزایی سرطان لوزالمعده

شواهد فاش کرده است که LncRNAs نقش های مهمی را در بیماریزایی سرطان های مختلف از جمله سرطان لوزالمعده ایفا می کنند(۲۰).عملکردهای متنوعی به LncRNAs نسبت داده شده که ممکن است به عنوان بیومارکرهای بالقوه برای تشخیص های بالینی زودرس، درمان و پیش بینی سرطان ها مورد استفاده قرار بگیرد(۲۱). با وجود پژوهش های بسیاری که تمرکزشان بر روی LncRNAs و سرطان است، مکانیسم های پایه ای LncRNAدر سرطان و بقیه بیماری ها به شکل وسیعی ناشناخته مانده است.اگرچه برخی سرنخ های مفید اثر و عملکردهای زیستی مختلف LncRNA در سرطان ها پیشنهاد کرده است.در این باره ما مکانیسم های فعال LncRNAs در سرطان لوزالمعده و ارزش های بالینی بالقوه اش را خلاصه می کنیم.عملکردهای بیشتر گونه های مهم LncRNAs و کاربردهای کلینیکی بالقوه شان در جدول شماره یک نمایش داده شده است.

LncRNAs در رشد سلول سرطانی و بقا

به طور کلی بیان LncRNAs دستخوش تغییراتی در سلول های سرطانی میشود.بدین گونه LncRNA–miRNA و میانکش های پروتئین تحت تاثیر قرار می گیرد(۲۳،۲۲).بعضی از پژوهش های اخیر یافته های خودشان را در مورد مکانیسمLncRNAs در کارسینوژنز و نیز پیشرفت سرطان در بعضی از انواع سرطان ها از جمله سرطان لوزالمعده بیان کردند. Liو همکارانش گزارش دادند که LncRNA NUTF۲P۳–۰۰۱ با کاهش اکسیژن رسانی به سلول های پیشرفته در حال تکثیر در سلول های لاین PANC–۱ و BXPC–۳تحریک می شود که همراه با افزایش بیان KRAS است(۲٤).Gao و همکارانش یافتند که RoR LncRNA به عنوان یک RNA آندوژنی رقابتی برای کاهش بیان ژن نانوگ به کار می رود تا بیان ژن نانوگ بوسیلهmiR۱٤٥ اسفنجی کاهش پیدا کند تا تکثیر سلولی و کارسینوژنز افرایش پیدا کند.این اتفاق در هر دو سلول های لاین BXPC–۳ و CAPAN–۱ رخ می دهد(۲٥).

HOTAIR به عنوان یکRNA داخل ژنی آنتی سنس HOX به شکل فیزیکی می توتند با PRC۲ ترکیب شود که نتیجه متیلاسیون هیستون و خاموشی رونویسی جایگاه HOXDاست(۲٦). در سرطان لوزالمعده میزان HOTTAIR افزایش می یابد و از لحاظ عملکردی به عنوان یک "Onco LncRNA"برای افزایش تکثیر سلول، تنظیم پیشرفت چرخه سلول و جلوگیری از آپوپتوز سلول سرطانی به کار می رود(۲۷). آزمایش های داخل محیط آزمایشگاهی پیشنهاد داده اند که HOTAIR هم به شکل وابسته و هم به شکل مستقل پیشرفت چرخه سلولی،تکثیر و آپوپتوز را بواسطه PRC–۲ در سلول های لاین PANC–۱و L۳.٦PI تنظیم می کند. به علاوه وقتی که EZH۲ به عنوان زیر واحد عملکردی PRC۲جدا شود به خاطر حضور فاکتور تمایز رشد ۱٥، تکثیر سلولی کاهش و آپوپتوز افزایش پیدا می کند. در سایر انواع سرطان ها از جمله سرطان کلیه،سرطان کولورکتال،سرطان پروستات HOTAIR توسط miR–۱٤۱ کاهش مقدار پیدا می کند(۲۸) اما مکانیسم تنظیم HOTAIRLموجود در سرطان لوزالمعده هنوز ناشناخته است. مجموعا در این مورد به همراه بقیه

سرطان ها(۲۹،۳۰)،HOTAIR به واسطهPRC۲وGDF-mRNA HOTAIR۱۵تکثیر سلولی را تسهیل، چرخه سلولی را تنظیم و مانع آپوپتوز سلولی می شود.

LncRNAدیگر در ارتباط با ژن HOX،LncRNA یی است به نام HOTTIP که می تواند با اتصال به WDR۵ می تواند چهار مرتبه تری متیله کردن لیزین هیستون ۳ را افزایش بدهد(۳۱). مشابهHOTAIR،HOTTIP در سلول های لاین سرطان پانکراس زیاد بیان می شود.زمانی که HOTTIPفاقد عملکرد می شود سطح بیان ژن های ۷۵۷ کاهش و سطح بیان ژن های ۵۱٤ افزایش پیدا می کند. در میان ژن هایی که مقدارشان کم است AURKA به عنوان تنظیم کننده رشد سلول عمل می کند که می تواند رشد سلول PANC۱ را افزایش دهد. مانع آپوپتوز و باعث افزایش مهاجرت می شود و این تاثیرات تنظیمی مستقل از WRD۵ است.اگرچه siHOTTIPسهم سلول ها را در فاز Sکاهش و در فاز G۲و Mافزایش می دهد در صورتی که siAURKAدرصد سلول ها را در فاز S/G۲ کاهش می دهد. این تفاوت نشان می دهد که مکانیسم HOTTIP در ارتقا تکثیر سلولی PANC۱ سرطان لوزالمعده و بقای AURKA پیچیده تر از آن چیزی است که ما تصور می کنیم.در HCCبیان جایگاه ژنی HOXA بوسیله HOTTIP و کمپلکسMLL۱تنظیم شده است(۳۲).برخلاف سلول های سرطان کبد،HOXA۱۳هدف HOTTIP نیست.اما بقیه ژن های HOX،HOXA۱۰ و HOXB۲ و HOXA۹ وHOXA۱ با HOTTIP افزایش پیدا می کند.

بر خلاف LncRNA GAS۵, HOTAIR,HOTTIP فعالیت ضد تکثیر را در سلول های سرطان لوزالمعده نشان می دهد.سطح بیان GAS۵به شکل چشم گیری در سرطان لوزالمعده کاهش پیدا کرده و این نشان داد که می تواند باعث افزایش تکثیر سلولی بوسیله CDK٦شود(۳۳).با این وجود چگونه LncRNAs در سلول های باقی مانده از هجوم سرطان لوزالمعده،حضور دارند هنوز تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است.

LncRNAs در تهاجم و متاستاز

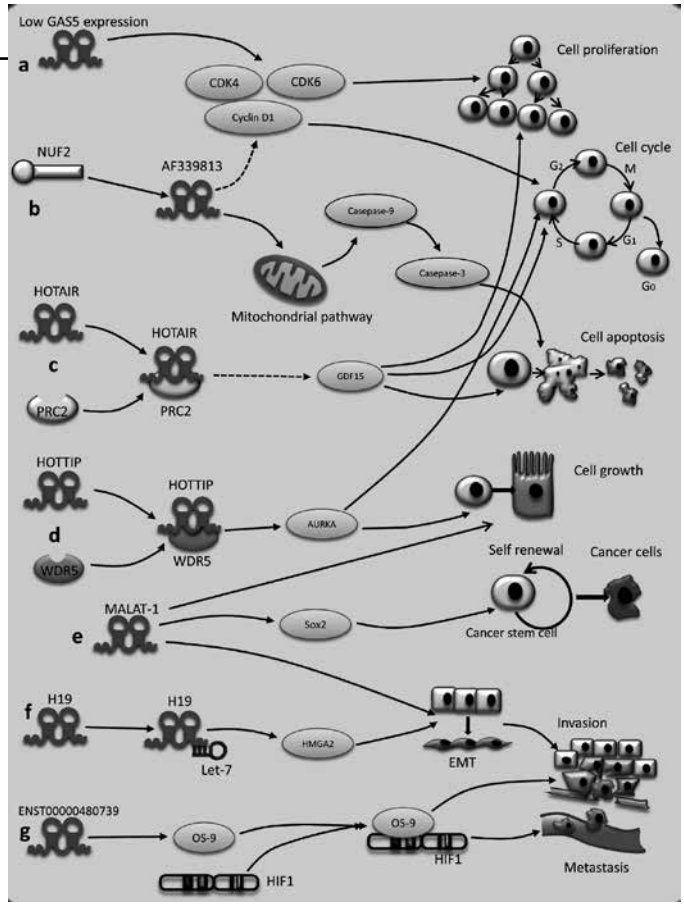
تهاجم و متاستاز از جمله مهم ترین رفتارهای زیستی در میان تمام مضرات بیماری سرطان است،انجام اعمال جراحی و درمان های شدید در سرطان لوزالمعده ناممکن است. در سرطان لوزالمعده تهاجم به سلول های عصبی نشان دهنده رفتار پرخاشگرانه و در ارتباط با پیش بینی ضعیف در این بیماران از جمله بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده است(۳٤).از طرفی مهاجرت در سرطان لوزالمعده اغلب در کبد و ریه و سایر اندام ها رخ می دهد(۳٦،۳۵).به خاطر کمبود روش های موثر برای شناسایی سریع و تشخیص سرطان لوزالمعده اغلب این بیماران بهترین لحظات درمانی در تشخیص را به خاطر تهاجم و متاستاز از دست می دهند.شواهد بسیار نشان داده است که LncRNAs تهاجم و متاستاز سرطان را تنظیم می کنند و بنابراین مکانیسم اصلی نقش LncRNA ها در سرطان لوزالمعده باید شناسایی شود.یافته اند که بعضی از LncRNAs ممکن است به عنوان شاخص هایی بالقوه برای متاستاز و تهاجم سرطان لوزالمعده به کار روند.

LncRNAs در رگزایی

عروق برای تامین مواد غذایی و اکسیژن و خارج کردن مواد زائد متابولیکی تومورها ضروری می باشد.بنابراین، آنژیوژنز از اهمیت والایی در بیماریزایی سرطان برای حفظ توسعه تومور در مدت زمان کوتاه ضروری است، به ویژه در مراحل پیشرفته سرطان.در طول پیشرفت تومور آنژیژنز با مسیرهای پیام رسانی سلولی خالص فعال می شود، که تغییرات چشمگیری از جمله بیان ژن در کارسینوژنزیز متحمل می شود. به بیان دیگر"سویچ رگ زایی"شامل فاکتورهای پیش رگزایی است در طول پیشرفت تومور روشن می شود.VEGFDیک فاکتور پیش رگزایی است به شکل وسیعی مورد قبول است.این به شکل نامناسبی از ابتدا تا مراحل پیشرفته در کارسینوژنز فعال شده است(۳۷). از طرفی ژن VEGF وقتی که به وسیله هیپوکسی یا پیام‌رسانی‌های‌انکوژنی‌تحریک‌شودزیادتولیدمی‌شود(۳۸). به شکل مشابهی بقیه ی ژن های پیش رگزایی مثل FGF و MMP-۹همچنین در تومورزایی زیاد می شوند(۳۹) .در سرطان لوزالمعده TSP-۱ با SST۲ برای مهار نئوآنژیوژنز با مهار VEGFبه شکل مسقیم میانکنش دارد(٤۰).

LncRNAs در آپوپتوز سلولی

در شروع و پیشرفت سرطان، سلول های سرطانی می توانند آپوپتوز را تضعیف کنند و بنابراین به دارو مقاوم شوند که برای درمان سرطان موثر مانع بزرگی است(٤۱).برخی از پژوهش های اخیر گزارش داده اند که LncRNA ها نقش مهمی را در آپوپتوز سلولی



ایفا می کنند که شامل سلول های لاین سرطان لوزالمعده می شود. کیم و همکارانش(۳۳)نشان دادند که پایین دست HOTTAIR می تواند موجب آپوپتوز در سلول های PANC۱ و L۳.٦PL شود. همچنین پایین دست HOTTIP به وسیله تداخل RNA در سلول های لاین PANC۱ منجر به آپوپتوز سلولی می شود(۳۷).تحلیل های بیوانفورماتیکی به وسیلهHu و همکارانش (٤٢-٤٤)فاش کردند کهLncRNA AF۳۳۹۸۱۳ به وسیله NUF۲ افزایش مقدار پیدا می کند CDCA. شناخته شده که جزیی ازNDC۸۰ است همچنین باعث افزایش مقدار سرطان لوزالمعده انسان و سلول های لاین سرطان لوزالمعده می شود. آزمایش های siRNA بعدی نشان داد در سلول های PANC-۱ پذیرفته شد که LncRNA AF۳۳۹۸۱۳ به شکل مثبتی توسط NUF۲ تنظیم می شود. پژوهش های siRNA ثانویه نشان دادند که LncRNA AF۳۳۹۸۱۳ موجب آپوپتوز و مسیرهای وابسته کاسپاز ومیتوکندریایی می شود. از طرفی LncRNA AF۳۳۹۸۱۳ چرخه سلولی را به وسیله سیکلین D۱ وکمپلکس CDK٤/CDK٦ تنظیم می کند. این برای مشخص کردن مکانیسم دقیق آپوپتوز مرتبط با LncRNA در سرطان لوزالمعده بسیار ضروری است. دانستن این می تواند به درک تهاجم،متاستاز، مقاومت دارویی یا بازگشت سرطان کمک کند.

LncRNAs در بیماریزایی و پیش بینی سرطان لوزالمعده

سرطان لوزالمعده چهارمین دلیل عمده مرگ های مرتبط با سرطان در آمریکا است که با بقای پنج سال نرخی برابر ۵٪ دارد (٤٥). اگرچه درمان های وسیع برای درمان سرطان لوزالمعده مورد استفاده قرار گرفته است. نتیجه درمانی بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده نامطلوب باقی مانده است.بنابراین شناسایی به هنگام بیومارکرهای تشخیصی و فاکتورهای پیش آگاهی مرتبط با نتیجه بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده به منظوراستراتژی های درمانی فردی منتخب برای این بیماران ضروری است(٤٦).

تشخیص سریع و درمان مناسب می تواند مرگ و میر مرتبط با سرطان لوزالمعده را به شکل موثری کاهش دهد.امروزه به گونه ی فراوان از بیومارکرهای سرمی برای تشخیص سرطان لوزالمعده به کار گرفته می شود. مانند۱۹.۹CA، ۲٤۲CAو CEA(٤٧). اگرچه حساسیت و اختصاصی بودن کمی از ۹-۱۹CA در مراحل ابتدایی سرطان لوزالمعده نشان داده شده اما جستجوی بیومارکرهای تومور جدید برای تمییز دادن بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده از افراد سالم ضروری است.

LncRNAs در درمان سرطان لوزالمعده

کاربردهای بالینی بعضی از داروهایی که هدفشان سرطان لوزالمعده است مثل جمسی تابین به نظر نمی رسد که بتواند باعث بهتر شدن OS بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده شود، و اثر این درمان همچنان بحث برانگیز باقی مانده است. تا به امروز،بعضی ازlncRNA در ارتباط با درمان سرطان لوزالمعده پیدا شده اند. Li و همکارانش استفاده از حداکثر ظرفیت میکروواری را برای شناسایی اشکال بیان lncRNA در بافت های سرطان لوزالمعده فراهم کردند و به وسیلهRT-PCR یافتند که بیان HOTTIP در سرطان لوزالمعده افزایش پیدا کرد(٤٨). به شکل مهمی آنها همچنین گزارش دادند که HOTTIP مقاومت جمسی تابین را در HOXA۱۳ افزایش می دهد. اشاره کردند که HOTTIP و HOXA۱۳ممکن است اهداف درمانی جدیدی برای سرطان لوزالمعده باشد.متاسفانه آنها در شناسایی مسیر پیام رسانی پایین دست تنظیم شده با HOTTIPشکست خوردند.lncRNA دیگری مرتبط با

جمسی تابین PVT۱ بود.Youو همکارانش یافتند که(٤٩) ژن PVT۱ می تواند حساسیت جمسی تابین را در سلول های لاین ۱-ASPCسرطان لوزالمعده تنظیم کنند. آنها نشان دادند که حساسیت جمسی تابین وقتی که کل طول Cdna pvt۱ در جهت گیری آنتی سنس بیش از حد بیان شد افزایش پیدا کرد. مکانیسم جمسی تابین تنظیمی PVT۱مرتبط با تومورزایی سرطان لوزالمعده ناشناخته باقی مانده است. از طرفی liaoو همکارانش (۵۰) افشا کردند که-MALAT ۱می تواند حساسیت شیمیایی جمسی تابین را درسلول های لاین ۱-AsPC و ۱-CFPACکاهش دهد.

اخیرا از مطالعه بر روی۸۱۹-BC در بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده که توانایی جراحی را نداشتند منجر به چند مرکزی شد و این یک استراتژی درمانی جدید بود که تمرکزش بر روی LncRNAsای H۱۹است(۵۱).۸۱۹-BC یک DNAدورشته ایی پلاسمیدی است که بیان ژن سم دیفتری را بوسیله توالی های تنظیمی H۱۹ کنترل می کند(۵۲).این مطالعه نشان داد که CT- یا تزریق هدایت شده فراصوت اندوسکوپی ۸۱۹-BC در مقدارهای قابل اجرا بی خطر است،پیشنهاد داد که تزریق ۸۱۹-BC ممکن است که یک استراتژی درمانی جدیدی برای درمان کلینیکی باشد.

به شکل خلاصه،این تحقیق و کاربردهای lncRNA ها به عنوان یک هدف مولکولی برای درمان سرطان لوزالمعده هنوز در مرحله ابتدایی اش است،و عملکرد خیلی از lncRNA ها مرتبط با سرطان لوزالمعده به شکل کامل مشخص نشده است.

منابع:

1. T. Mocan, C.T. Matea, I. Cojocaru, I. Ilie, F.A. Tabaran, F.Zaharie, C. Iancu, D. Bartos, L. Mocan and Photothermal. Treatment of Human Pancreatic Cancer Using PEGylated Multi-Walled Carbon Nanotubes Induces Apoptosis by Triggering Mitochondrial Membrane Depolarization Mechanism. Journal of Cancer. 2014; 5:679-688.

2. S. Mayor. Immunotherapy improves overall survival in pancreatic cancer. The Lancet Oncology. 2015; 16:e58.

3. L. Bergmann, L. Maute, G. Heil, J. Russel, E. Weidmann,D. Koberle, S. Fuxius, K. Weigang-Kohler, W.E. Aulitzky,

B. Wormann, G. Hartung, B. Moritz, L. Edler, et al. A prospective randomised phase-II trial with gemcitabine versus gemcitabine plus sunitinib in advanced pancreatic cancer: a study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV. European Journal of Cancer. 2015; 51:27-36.

4. B.M. Wolpin, C. Rizzato, P. Kraft, C. Kooperberg, G.M.Petersen, Z. Wang, A.A. Arslan, L. Beane-Freeman, P.M.Bracci, J. Buring, F. Canzian, E.J. Duell, S. Gallinger, et al. Amundadottir, Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pancreatic cancer. Nature genetics. 2014; 46:994-1000.

5. M. He, C. Wu, J. Xu, H. Guo, H. Yang, X. Zhang, J. Sun,D. Yu, L. Zhou, T. Peng, Y. He, Y. Gao, J. Yuan, et al. A genome wide association study of genetic loci that influence tumour biomarkers cancer antigen 19-9, carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein and their associations with cancer risk. Gut. 2014; 63:143-151.

6. Z. Wang, B. Zhu, M. Zhang, H. Parikh, J. Jia, C.C. Chung,J.N. Sampson, J.W. Hoskins, A. Hutchinson, L. Burdette,A. Ibrahim, C. Hautman, P.S. Raj, et al. Imputation and subset-based association analysis across different cancertypes identifies multiple independent risk loci in the TERT-CLPTM1L region on chromosome 5p15.33. Human Molecular Genetics. 2014; 23:6616-6633.

7. E.S. Lander, L.M. Linton, B. Birren, C. Nusbaum, M.C.Zody, J. Baldwin, K. Devon, K. Dewar, M. Doyle, W.FitzHugh, R. Funke, D. Gage, K. Harris, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature.2001; 409:860-921.

8. R. Nowak. Mining treasures from 'junk DNA'. Science.1994; 263:608-610.

9. G.K. Wong, D.A. Passey, Y. Huang, Z. Yang, J. Yu. Is"junk" DNA mostly intron DNA? Genome Research. 2000;10:1672-1678.

10. F. Flam. Hints of a language in junk DNA. Science.1994;266:1320.

11. D. Wang, I. Garcia-Bassets, C. Benner, W. Li, X. Su,Y. Zhou, J. Qiu, W. Liu, M.U. Kaikkonen, K.A. Ohgi,C.K. Glass, M.G. Rosenfeld, X.D. Fu. Reprogrammingtranscription by distinct classes of enhancers functionally defined by eRNA. Nature. 2011; 474:390-394.

12. T. Hirano, R. Yoshikawa, H. Harada, Y. Harada, A. Ishida,T. Yamazaki. Long noncoding RNA, CCDC26, controlsmyeloid leukemia cell growth through regulation of KIT expression. Molecular Cancer. 2015;14:90.

13. Y. Yin, P. Yan, J. Lu, G. Song, Y. Zhu, Z. Li, Y. Zhao, B.Shen, X. Huang, H. Zhu, S.H. Orkin, X. Shen. OpposingRoles for the lncRNA Haunt and Its Genomic Locus in Regulating HOXA Gene Activation during Embryonic Stem Cell Differentiation. Cell Stem Cell. 2015;16:504-516.

14. R. Kong, E.B. Zhang, D.D. Yin, L.H. You, T.P. Xu, W.M.Chen, R. Xia, L. Wan, M. Sun, Z.X. Wang, W. De, Z.H.Zhang. Long noncoding RNA PVT1 indicates a poorprognosis of gastric cancer and promotes cell proliferation through epigenetically regulating p15 and p16. Molecular Cancer. 2015;14:82.