

REVIEW ARTICLE

소화기암에서의 Long Non-coding Ribonucleic Acid

박찬혁, 이상길

연세대학교 의과대학 내과학교실

Role of Long Non-coding Ribonucleic Acid in Gastrointestinal Cancer

Chan Hyuk Park and Sang Kil Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

With the improvement of high-throughput genomic technology such as microarray and next-generation sequencing over the last ten to twenty year, we have come to know that the portion of the genome responsible for protein coding constitutes just approximately 1.5%. The remaining 98.5% of the genome not responsible for protein coding have been regarded as 'junk DNA'. More recently, however, 'Encyclopedia of DNA elements project' revealed that most of the junk DNA were transcribed to RNA regardless of being translated into proteins. In addition, many reports support that a lot of these non-coding RNAs play a role in gene regulation. In fact, there are various functioning short non-coding RNAs including rRNA, tRNA, small interfering RNA, and micro RNA. Mechanisms of these RNAs are relatively well-known. Until recently, however, little is known about long non-coding RNAs which consist of 200 nucleotides or more. In this article, we will review the representative long non-coding RNAs which have been reported to be related to gastrointestinal cancers and to play a certain role in its pathogenesis. (**Korean J Gastroenterol 2013;62:317-326**)

Key Words: Long non-coding ribonucleic acid; Gastrointestinal neoplasms

서 론

전통적으로 분자생물학에서 유전자 조절은 1958년 Francis Crick¹이 제안한 “분자생물학의 중심원리(central dogma)”라는 관점에서 다루졌다. 즉, 유전자는 DNA로부터 mRNA로 전사된 후 단백질로 번역되며, 유전자는 최종적으로 단백질로 번역됨으로써 기능을 한다고 보았다. 하지만, 지난 십여 년간 마이크로어레이(microarray) 혹은 차세대 염기서열 분석기술(next-generation sequencing)과 같은 고속대량 유전자분석 기술(high-throughput genomic technology)이 발달한 결과, 사람의 전체 유전체(genome) 중 단지 1.5% 정도만이 단백질로 번역됨을 알게 되었다.^{2,3} 그 결과, 98.5%를 차지하는 유전체의 나머지 부분이 갖고 있는 역할에 대해 자연스레 의문이 생겨났다. 사실 이런 의문은 사람 유전체 프로젝트의 완

결 이전에도 “C-값 역설(C-value paradox)”이라는 이름으로 수십 년 전부터 제기되어 왔다.^{4,5} C-값(C-value)은 반수성 유전체(haploid genome)의 DNA 총량을 의미하는데, 이 C-값이 유기체(organism)의 크기나 발생의 복잡성과는 상관관계가 거의 없고, 발생학적으로 하등한 동물인 도롱뇽(salamander)의 C-값이 사람의 15배에 달한다는 점 등이 알려져 있었기 때문이다.^{4,5} 이러한 역설은 1970년대에 DNA-RNA 교잡 실험(hybridization experiments)이나 유전체의 돌연변이 하중(mutational load) 계산을 통하여 단백질로 번역되는 유전자가 사람의 경우 2만-3만 개 가량일 뿐이며 유전체의 대부분은 단백질로 번역되지 않는다는 점이 밝혀지면서 일부 해결된 것처럼 보였다.⁶ 단백질로 번역되지 않는 유전체의 남은 공간은 상당 부분 이동유전자(transposon), 거짓유전자(pseudogene), 혹은 염기 서열의 단순 반복 등으로 이뤄져 있는데,⁷

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 이상길, 120-752, 서울시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Sang Kil Lee, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: +82-2-2228-1996, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: sklee@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

이러한 무의미한 염기 서열이 과도하게 많다는 의미로 “쓰레기 DNA (Junk DNA)”라는 용어가 사용되었으며, 이 점이 C-값 역설의 이유라고 생각하였다.⁶ 하지만 단백질로 번역되지 않는 DNA의 양, 즉 쓰레기 DNA의 양이 발생학적으로 유사한 종 간에도 4배에서 5배까지 차이가 나는 등 설명하기 어려운 부분이 있어, 쓰레기 DNA 개념의 도입에도 불구하고 “C-값 역설”은 “C-값 수수께끼(C-value enigma)”라는 이름으로 여전히 의문을 남기게 되었다.⁸ 물론, 이전에도 rRNA 혹은 tRNA와 같이 단백질로 번역되지 않은 채 그 자체로 기능을 하는 RNA가 알려져 있었지만, 대부분의 RNA는 단백질로 번역이 됨으로써 그 기능을 한다고 생각을 했기 때문이다. 하지만 1970년대 이후로 이질핵 RNA (heterogeneous nuclear RNA)나 작은핵 RNA (small nuclear RNA)와 같이 여러 종류의 RNA가 DNA로부터 전사를 통해 만들어짐이 밝혀졌고,^{9,10} 전장유전체(whole genome) 염기서열 분석이 가능해져 유전체의 전반적인 전사(pervasive transcription)를 이해하게 되면서 쓰레기 DNA에 대한 인식은 점차로 바뀌게 되었다.¹¹⁻¹⁹ 최근 DNA와 관련되어 발표된 연구 중 가장 많은 연구자들의 관심을 끌었던 것은 2003년부터 2012년까지 진행된 Encyclopedia of DNA elements (ENCODE) 프로젝트이다.²⁰ ENCODE 프로젝트는 사람 유전체의 염기서열 정보를 해독한 사람 유전체 프로젝트가 2001년에 완결된 이후, 사람 유전체의 기능 부위를 체계화하고자 한 연구로, 이 연구의 가장 큰 수확은 쓰레기 DNA의 상당 부분이 RNA로 전사되며, 이들 RNA는 단백질로의 번역 없이도 RNA 수준에서 유전자 조절 기능을 하고 있다는 것을 알게 되었다는 점이다.

현재까지 non-coding RNA에는 여러가지 종류가 있음이 알려졌다. rRNA, tRNA와 같은 전통적인 non-coding RNA 및 짧은 간섭 RNA (small interfering RNA), 혹은 마이크로 RNA (microRNA)와 같은 작은 non-coding RNA는 중간 보존이 잘 이뤄져 있으며, 그 역할도 비교적 잘 알려져 있다.²¹⁻²⁸ 그에 비하여, 200 bp 이상의 염기 서열을 가진 non-coding RNA, 즉 long non-coding RNA (lncRNA)는 상대적으로 중간 보존이 잘 이뤄지지 않은 경우가 많고 기전도 불명확하여, 일부 lncRNA를 제외하면 최근까지도 lncRNA가 유전자 조절 역할을 한다는 사실이 잘 알려져 있지 않았다.²⁹⁻³² 하지만 근래 들어 다양한 종류의 lncRNA에서 그 기전이 하나 둘씩 알려짐에 따라 lncRNA에 대한 관심이 점차 높아지고 있으며, 특히 암과 연관이 있다는 점이 밝혀지면서 lncRNA를 통해 암의 발생과 전이 기전을 설명할 수 있을 것으로 기대를 모으고 있다.^{2,33,34} 이에 본 고에서는 현재까지 알려진 대표적인 lncRNA와 작용 기전을 소개하고, 소화기암과 연관된 lncRNA의 조절장애(dysregulation)에는 어떠한 것이 있는지 살펴보고자 한다.

본 론

1. Long non-coding RNA의 작용기전

현재 lncRNA는 알려진 단백질로의 번역되지 않는 200 bp 이상의 전사체로 정의된다.³⁵ lncRNA는 그 개수만큼이나 역할이나 기전도 다양할 것으로 추정되며 아직까지도 밝혀지지 않은 부분이 많아, lncRNA의 분류법도 다양하게 제시되고 있다.^{2,3,36} lncRNA는 유전체 내에서의 알려진 단백질 암호화 유전자와의 위치 관계에 따라서 분류가 되기도 한다. 1) Sense형: 같은 가닥의 단백질 암호화 유전자의 엑손과 겹치는 부위에 위치, 2) Antisense형: 단백질 암호화 유전자의 반대쪽 가닥의 엑손과 겹치는 부위에 위치, 3) Bidirectional형: 1,000 bp 이내의 가까운 거리에서 단백질 암호화 유전자의 반대방향으로 전사되는 lncRNA, 4) Intron형: 단백질 암호화 유전자의 intron에 위치, 5) Intergenic형: 단백질 암호화 유전자와 완전히 별개의 부위에 위치하는 형으로 분류가 된다.³⁶ 여기에서는 Wang과 Chang²이 제시한 lncRNA의 분자생물학적 기전에 따른 분류법에 따라 lncRNA의 기전을 소개하고 이에 해당하는 lncRNA의 예를 들어보고자 한다.

Wang과 Chang²은 lncRNA를 signal lncRNA, decoy lncRNA, guide lncRNA, scaffold lncRNA와 같이 네 가지 타입으로 분류하였는데, 이러한 작용 기전은 상호배타적인 것은 아니어서 하나의 lncRNA가 두 개 이상의 작용 기전을 공유하기도 한다. 첫 번째 타입인 signal lncRNA는 유전자의 전사 과정에서 분자학적 신호체계(molecular signal)로 작용하는 lncRNA를 말한다. 여기에 해당하는 lncRNA는 항상 전사되어 존재하는 것이 아니라, 발생과정에서 특정 시간과 특정 장소에서만 전사가 일어나 다른 유전자의 전사를 조절한다. 예컨대, 마우스 태반에서 Kcnq1ot1과 Air와 같은 lncRNA는 silenced allele (대립유전자)의 프로모터 염색질(promoter chromatin) 부근에 축적이 되고 대립형질에 특이적인 방법으로 히스톤 변형에 관여한다.³⁷ Kcnq1ot1은 90 kb 가량의 lncRNA로 부모 대립유전자로부터 발현되고 histone methyltransferase G9a 및 polycomb repressive complex 2 (PRC2)와 상호작용을 하며, 각인된 Kcnq1 영역에 위치하는 유전자 무리의 발현을 억제한다.³⁸ Kcnq1ot1과 마찬가지로 Air 역시 각인되어 있어 부모 대립유전자에서만 발현된다. 마우스 태반에서 Air 전사체는 *Igfr2r* 유전자의 두 번째 intron에 작용해 G9a를 프로모터로 유도하며 결국 유전자 침묵(gene silencing)을 가져온다.³⁹ Signal lncRNA의 다른 예로는 X 염색체 불활성화에 필수적인 역할을 하는 Xist를 들 수 있다.⁴⁰ Xist는 여성의 발생 과정 중 불활성화된 X 염색체로부터 발현되며, Xist의 전사가 이뤄진 X 염색체를 덮음으로써 염색체 전반에 걸쳐 유전자의 발현을 억제한다.

lncRNA의 두 번째 타입은 lncRNA가 유인체(decoy) 역할을 하는 decoy lncRNA이다. 단백질 번역 과정 중에는 전사 인자, 염색질 변화인자, 혹은 그 외 다른 조절 인자 역할을 하는 다양한 RNA 결합 단백질이 관여를 하기도 하는데, 이러한 RNA 결합 단백질이 원래 자신이 결합해야 하는 부위에 작용하지 못하고 lncRNA와 대신 결합할 경우 유전자 발현이 억제된다. 염색체를 안정화시키는 데 필수적인 요소인 telomere로부터 전사되는 telomeric repeat-containing RNA (TERRA)가 decoy lncRNA의 한 예가 될 수 있다.⁴¹ 이 TERRA는 telomerase RNA의 주형 서열(template sequence)과 상보적인 서열을 갖고 있기 때문에 telomerase RNA와 물리적으로 결합할 수 있고, telomeric heterochromatin-bound TERRA는 telomerase와 결합하여 telomerase를 격리(sequestration)시키는 것으로 여겨진다.⁴² 또한, TERRA의 양은 세포 주기에 따라 달라지는데, 초기 G1기에 축적된 이후 S기에 이르기까지 지속적으로 감소하여 후기 S기에서 G2기 사이에 가장 낮게 발현된다.^{43,44} S기에서 TERRA가 하향조절된다는 점은 세포주기에 따라 telomerase가 촉발되어 telomeric strand가 연장된다는 점을 시사한다. Decoy lncRNA의 다른 예로, 최근 세포의 포도당 저항성을 유발하는 새로운 기전으로 알려진 growth arrest-specific 5 (GAS5)라는 lncRNA가 있다.⁴⁵ GAS5는 포도당 반응 유전자의 프로모터 부위에 존재하는 hormone response element의 DNA motif와 유사한 RNA motif를 형성하고 있기 때문에, GAS5가 포도당 수용체의 DNA 결합부위에 경쟁적으로 결합하게 되면 유인체로 작용하게 된다.

세 번째 타입은, 단백질과 결합하여 리보핵산단백질복합체(ribonucleoprotein complex)를 특정 목표로 이동시키는 guide lncRNA이다. Guide lncRNA가 유도하는 부위가 lncRNA의 전사 부위 근처인지 아닌지에 따라 cis-regulation과 trans-regulation으로 나누기도 한다.² 우선, Cis 방식으로 조절하는 guide lncRNA의 예로는 Xist가 있다.^{46,47} Xist는 X 염색체 불활성화를 일으키는 첫 단계로 PRC2를 유도하는 과정에서, Xist의 5' 말단에서 기원하는 1.6 kb의 ncRNA인 RepA RNA가 PRC2를 cis 방식으로 유도하고,⁴⁸ 결국 RepA-mediated PRC2와 Xist 프로모터의 히스톤 메틸화(H3K27 trimethylation)에 의해 과메틸 상태가 유도된다.⁴⁹ Trans 방식으로 조절하는 guide lncRNA로는 암 전이와 연관이 있다고 알려진 HOX transcript antisense intergenic RNA (HOTAIR)를 예로 들 수 있다.⁵⁰ HOTAIR는 원발성 혹은 전이성 유방암에서 증가하며, 암세포에서 HOTAIR가 감소할 경우 polycomb protein이 높게 발현되는 세포의 침습성이 줄어든다.⁵⁰ 또한, 다양한 세포에서 발현되는 다수의 lncRNA가 PRC2와 결합하는데, 이러한 lncRNA를 감소시킬 경우에

PRC2에 의해서 정상적으로 억제되어야 할 유전자들이 풍부하게 발현되었고, 이는 마치 PRC2를 감소시킨 것과 유사하였다.^{13,51} 이는 lncRNA가 유방암의 발생에서 주요한 매개체임을 시사하며, HOTAIR와 같은 lncRNA가 염색질 변형 복합체(chromatin-modifying complex)를 trans 방식으로 조절함을 의미한다.

네 번째 타입은 연관된 여러 분자 구조 조합 시 중심 플랫폼 역할을 하는 scaffold lncRNA이다. 전통적으로는 여러 종류의 scaffolding 복합체에서 단백질이 주요한 역할을 담당한다고 생각했지만 최근에는 lncRNA 역시 유사한 역할을 한다는 의견이 제시되고 있다.⁵² Scaffold lncRNA의 예로는 telomerase의 integral RNA subunit인 telomerase RNA component (TERC)가 있다. Telomerase는 반복 합성을 위한 주형(template) 역할을 담당하는 TERC 외에 촉매단백서브유닛(catalytic protein subunit)인 telomerase reverse transcriptase (TERT)와 그 외에 종 특이적인 부가 단백질로 구성되어 있는데, TERC는 단순히 주형으로만 작용하는 것이 아니라 TERT와 결합하여 촉매 활성도를 높이기도 하며 telomerase의 안정화에도 중요한 역할을 한다는 점이 밝혀졌다.⁵³ 또한, 위에서 언급한 HOTAIR 역시 scaffold lncRNA인데, HOTAIR가 PRC2와 결합하여 histone H3의 K27 부위에 메틸화를 유도함으로써 유전자 발현을 억제하기 때문이다.⁵⁴ PRC2는 HOTAIR의 5' 말단의 첫 300 nt 부위와 결합하고, 3' 말단의 700 nt 부위는 lysine specific demethylase 1 (LSD1), repressor element-1 silencing transcription factor (REST), REST corepressor (CoREST)와 같은 second complex와 상호 작용을 한다.⁵⁵ HOTAIR가 PRC2와 LSD1/CoREST/REST 복합체의 결합에 있어 가교 역할을 한다는 측면에서 scaffold로서 작용한다고 볼 수 있다.

지금까지 lncRNA의 분자생물학적 기전에 따라 네 가지 타입으로 나누어 보았다. 하지만, 이들 분류법은 상호배타적이지 않기 때문에 하나의 lncRNA가 여러 타입에 속할 수 있고, 무엇보다 현재까지 알려진 대부분의 lncRNA의 구체적 기전이 아직 밝혀져 있지 않기 때문에 이와 같은 분류법이 모든 lncRNA의 기전을 설명한다고 보기는 어렵다.

2. 소화기암에서의 long non-coding RNA 조절장애

위에서 살펴본 바와 같이 lncRNA는 다양한 방법을 통해 유전자 발현을 조절한다. 현재까지 lncRNA의 몇 가지 기능이 밝혀졌으며, 그 중 암발생에 관여하는 기전에 대해서는 특히 많은 관심을 모으고 있다.⁵⁶ 여기서는 소화기암과 연관된 lncRNA를 장기별로 Table 1⁵⁷⁻⁸³에 정리하였고, 그 중 비교적 많은 연구가 이뤄진 주요 lncRNA에 대해 그 기능과 기전을 알아보도록 하겠다.

Table 1. Long Non-coding RNAs Associated with Human Gastrointestinal Cancer

Source	LncRNA	Expression of lncRNA in cancer tissue ^a	Associate clinical factor with high level of lncRNA	Biological or molecular functions	References
Esophageal cancer	H19	Increased		Loss of imprinting	57
Esophageal cancer (squamous cell carcinoma)	HOTAIR	Increased	Depth of invasion (↑), lymph node metastasis (↑), distant metastasis (↑), TNM stage (↑), poor differentiation (↑), poor prognosis (↑)	Downregulation of HOTAIR: cell proliferation (↓), colony formation (↓), migration (↓)	58
Esophageal cancer (adenocarcinoma)	HNF1A-AS1	Increased		Downregulation of HNF1A-AS1: cell proliferation (↓), anchorage-independent growth (↓), S-phase entry (↓), migration (↓), invasion (↓)	59
Esophageal cancer (adenocarcinoma)	AFAP1-AS1	Increased		Downregulation of AFAP1-AS1: cell proliferation (↓), colony-forming ability (↓), migration (↓), invasion (↓)	60
Stomach cancer	H19	Increased		Upregulation of H19: cell proliferation (↑) Downregulation of H19: cell apoptosis (↑)	61
Stomach cancer	HOTAIR	Increased	Lymph node metastasis (↑), TNM stage (↑), poor prognosis (↑)	Downregulation of HOTAIR: cell invasiveness (↓), reversion of epithelial-mesenchymal transition (↑)	62,63
Stomach cancer	CCAT1	Increased	Depth of invasion (↑), lymph node metastasis (↑), distant metastasis (↑), CCAT1 expression: correlation with c-Myc	Upregulation of CCAT1: cell proliferation (↑) & migration (↑)	64
Stomach cancer	MEG3	Decreased	Depth of invasion (↓), TNM stage (↓), tumor size (↓), poor prognosis (↓)	Downregulation of MEG3: cell proliferation (↑)	65
Stomach cancer	AC096655.1-002	Decreased	Depth of invasion (↓), lymph node metastasis (↓), distant metastasis (↓), TNM stage (↓)		66
Colorectal cancer	HOTAIR	Increased	Poor differentiation (↑), depth of invasion (↑), liver metastasis (↑), poor prognosis (↑)	Upregulation of HOTAIR: invasion (↑) Downregulation of HOTAIR: invasion (↓)	67
Colorectal cancer	MALAT-1			Upregulation of MALAT-1: cell proliferation (↑), invasion (↑)	68
Colorectal cancer	CCAT1	Increased			69,70
Colorectal cancer	CCAT2	Increased ^b		Upregulation of CCAT2: migration (↑), metastasis (↑) Downregulation of CCAT2: invasion (↓) Upregulation of Myc, miR-17-5p, and miR-20a by CCAT2	71
Colorectal cancer	uc.73	Decreased	Poor prognosis (↓)		72
Colorectal cancer	uc.388	Decreased	Proximal colon cancer (↑)		72
Colorectal cancer	LincRNA-p21	Decreased	Depth of invasion (↑), TNM stage (↑), vascular invasion (↑)		73
Colorectal cancer	PCAT-1	Increased	Distant metastasis (↑), poor prognosis (↑)		74
Colorectal cancer	LOC285194	Decreased	Tumor size (↓), distant metastasis (↓), TNM stage (↓), poor prognosis (↓)		75
Hepatocellular carcinoma	HULC	Increased	Incidence of hepatitis B virus infection (↑)	Downregulation of HULC: altered the expression of several hepatocellular carcinoma associated genes	76,77
Hepatocellular carcinoma	HOTAIR	Increased	Lymph node metastasis (↑), poor prognosis (↑)	Downregulation of HOTAIR: cell proliferation (↓), MMP-9 (↓), VEGF (↓)	78
Hepatocellular carcinoma	LncRNA-HEIH	Increased	Cirrhosis (↓), poor prognosis (↑)	Key role in G0/G1 arrest Associated with EZH2	79

Table 1. Continued

Source	LncRNA	Expression of lncRNA in cancer tissue ^a	Associate clinical factor with high level of lncRNA	Biological or molecular functions	References
Hepatocellular carcinoma	MALAT-1	Increased	Tumor number (↑), poor prognosis (↑)	Downregulation of MALAT-1: cell viability (↓), motility (↓), invasion (↓), apoptosis (↑)	80
Hepatocellular carcinoma	MVIH	Increased	Microvascular invasion (↑), TNM stage (↑), poor prognosis (↑)	Upregulation of MVIH: tumor number (↑), intrahepatic metastasis (↑)	81
Hepatocellular carcinoma	TUC338			Downregulation of TUC338: cell growth (↓)	82
Pancreatic cancer	HOTAIR	Increased		Downregulation of HOTAIR: cell proliferation (↓), invasion (↓), apoptosis (↑)	83

LncRNA, long non-coding RNA; TNM, tumor-node-metastasis; HOTAIR, HOX transcript antisense RNA; HNF1A-AS1, hepatic nuclear factor 1 alpha-antisense RNA 1; AFAP1-AS1, actin filament associated protein 1-antisense RNA 1; CCAT1, colon cancer-associated transcript; MEG3, maternally expressed gene 3; MALAT-1, metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1; CCAT2, colon cancer associated transcript-2; lincRNA-p21, long intergenic non-coding RNA-p21; PCAT-1, prostate cancer-associated non-coding RNA transcripts 1; HULC, highly up-regulated in liver cancer; MMP-9, matrix metalloproteinase-9; VEGF, vascular endothelial growth factor protein; lncRNA-HEIH, long non-coding RNA high expression in hepatocellular carcinoma; EZH2, enhancer of Zeste homolog 2; MVIH, long non-coding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma; TUC338, transcript including uc.338.

^aExpressions of long non-coding RNA in cancer tissue were compared with those in adjacent normal tissue. ^bCCAT2 was increased in microsatellite stable tumors.

1) HOTAIR

HOTAIR는 염색질 구조의 조정에 관여함으로써 유전자 발현을 조절하는 lncRNA로, PRC2 complex 및 LSD1과 상호작용하여 히스톤변형복합체의 scaffold로 작용한다.^{54,84} 또한, HOTAIR는 PRC2와 함께 전장 유전체에 걸쳐 유전자 침묵을 유도하는데, 이러한 작용이 암 발생과 전이와 관련이 있다.⁵⁰ 유방암에서 HOTAIR 발현이 정상에 비해서 증가되어 있다는 것이 최초로 보고가 되었고,⁵⁰ 그 뒤로 유방암 외에도 식도암, 위암, 대장암, 간세포암, 췌장암 등 여러 소화기암에서 발현이 상승하고, 대부분의 암종에서 불량한 예후와 연관된다는 점이 밝혀졌다.^{58,62,63,67,78,83} 또한, HOTAIR를 제거하거나 억제할 경우 HOTAIR와 연관된 것으로 보이는 현상(암 발생과 전이)이 줄어드는 것이 보고되었는데, 이는 염색질 표지자의 global reprogramming과 연관이 되었고,⁵⁴ 특히 여러 암종에서 암세포 증식, 침윤과 이동에 관여하는 유전자의 기능을 억제시키는 것이 알려졌다.^{58,62,63,67,78,83} 간세포암에서는 HOTAIR를 감소시킬 경우 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)과 vascular endothelial growth factor (VEGF)가 억제되는 것이 확인되었는데, MMP-9은 세포 운동성에, VEGF는 암 전이에 중요한 인자이기 때문에 결국 HOTAIR가 간세포암의 진행과 연관이 있을 것이라고 추측이 가능하다.⁷⁸ 췌장암에서는 HOTAIR를 감소시킬 경우 암세포의 세포사멸(apoptosis)이 유도된다는 점과, HOTAIR를 감소시킬 경우 *in vivo*에서 종양 성장이 억제됨을 보고하였다.⁸³ 후두암을 대상으로 한 연구이기는 하지만, HOTAIR가 종양 억제자인 phosphatase and

tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN)의 promoter 부위에서 DNA 메틸화를 촉진시킨다는 점이 밝혀졌고, 이러한 기전이 HOTAIR가 종양 발생에 관여하는 기전 중 하나일 것으로 생각하고 있다.⁸⁵ HOTAIR는 또한, anti-proliferative and pro-apoptotic growth differentiation factor 15 (GDF15)의 발현을 억제하고, HOTAIR를 감소시켰을 경우 GDF15의 프로모터에서 enhancer of Zeste homolog 2 (EZH2)와 H3K27me3 소실이 관찰되었다는 점 역시 HOTAIR가 종양 발생에 관여한다는 점을 시사한다.⁸³

HOTAIR는 PRC2 complex와 밀접한 연관이 있고, HOTAIR와 PRC2 복합체가 정확히 어느 부위에서 결합을 하는지에 대해서는 아직 알려져 있지 않으나 PRC2 복합체의 구성 요소인 EZH2와 suppressor-of-Zeste 12 (SUZ12)가 HOTAIR와 물리적으로 결합 가능한 RNA 결합부위를 갖고 있다는 점은 이 부위가 향후 잠재적인 약물 작용 부위가 될 수 있음을 시사한다.⁸⁴

2) H19

종양태아성(oncofetal) RNA인 H19는 lncRNA에 대해 관심이 높아지기 전에도 이미 암생물학적으로 많은 연구가 이뤄졌던 non-coding RNA이며, H19는 부계 각인 유전자로 배아 발생 과정에서 높게 발현되지만 출생 후에는 대부분의 조직에서 비활성화된다.⁸⁶ 종양 발생 시 다양한 조직에서 H19가 재 발현되는데, 소화기암 중에는 식도암과 위암에서 발현이 증가함이 알려졌다.^{57,61} H19의 과발현은 흡연, nitrosamine, diethylnitrosamine과 같은 암유발인자 노출이나 저산소증 등

의 위험인자와 연관되어 있으며, 특히 p53 돌연변이가 있는 세포주에서 저산소증에 노출될 때 H19 level이 증가했지만, p53 돌연변이가 없을 경우에는 H19 level이 증가하지 않았다는 점이 밝혀졌다.^{87,88}

이전 연구에서 H19를 억제할 경우 저산소세포(hypoxic cell)의 viability와 clonality가 감소하고, 저산소증에서 회복된 후에 비부착증식(anchorage-independent growth)이 사라졌으며, *in vivo*에서 종양발생력이 소실됨이 확인되었다.^{87,88} 이들 결과로 미루어 볼 때, H19를 차단하는 것은 저산소증-촉진 암세포(hypoxia-promoted cancer cell)를 억제함으로써 암 치료에 효과가 있을 것으로 보인다.

3) Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT-1)

MALAT-1은 핵내에 있는 long intergenic non-coding RNA로 중간 보존이 잘 되어 있으며 유전자 발현과 일차 전사체(primary transcript)의 변형에 관여한다.⁸⁹ MALAT-1은 대장암 세포주의 증식과 전이를 촉진하며, 간세포암의 종양 개수 및 간 이식 후 높은 재발률과 연관이 있다.^{88,90} 소화기암은 아니지만, 자궁경부암에 대한 연구를 보면, MALAT-1을 감소시켰을 때 caspase-3, -8, Bax, Bcl-2, BclxL 등과 같은 다양한 유전자가 조절되면서 암세포의 증식, 세포주기변화 및 전이 등 암세포의 여러가지 특성이 억제됨이 관찰되었고,⁹⁰ 폐선암에서는 MALAT-1을 감소시켰을 때 세포 운동성에 관여하는 collagen triple helix repeat containing 1 (CTHRC1), chaperonin containing T complex protein 1 subunit 4 (CCT4), hyaluronan-mediated motility receptor (HMMR), regulator of differentiation 1 (ROD1) 등과 같은 인자가 하향 조절되었다.⁹¹ 간세포암에서는 MALAT-1을 감소시켰을 때 세포 사멸이 증가하고 운동성과 전이가 감소하였다.⁸⁰ 방광암을 통한 연구에서 MALAT-1을 하향 조절할 경우 상피-간엽전환(epithelial-mesenchymal transition)에 관여하는 zinc finger E-box-binding homeobox 1 (ZEB1), zinc finger E-box-binding homeobox 2 (ZEB2), Slug을 감소시키고 E-cadherin을 증가시킨다는 사실이 밝혀졌고, 이로 미루어 MALAT-1은 상피-간엽전환을 통해 암 세포의 전이를 유발하는 것으로 보인다.⁹²

MALAT-1을 감소시킨 비소세포폐암을 이용한 누드마우스 실험에서 종양 형성과 성장이 나타나지 않았고, MALAT-1을 감소시킨 마우스 모델에서 폐암 세포 전이가 억제되고 종양 개수가 줄어들어 확인되었다. 따라서 MALAT-1을 표적으로 한 항암치료도 가능하리라 예상이 된다.^{93,94} 한 연구에서는 MALAT-1의 3' 말단의 돌연변이 및 기능 변화를 통해서 이 부위가 암세포의 증식, 전이 및 침윤을 조절하는 중요한 역할을 하고 있다고 보고하였다.⁶⁸

4) Highly up-regulated in liver cancer (HULC)

HULC는 사람 간세포암에서 특이적으로 잘 나타나는 long intergenic non-coding RNA로, 암이 아닌 간세포 조직에 비해 간세포암 조직에서 두드러지게 높게 발현되며, 간세포암이 아닌 다른 암종에서는 암 조직과 정상 조직간에 발현 정도의 차이를 보이지 않는다.⁷⁶ HULC가 높게 발현된 경우 만성 B형 간염과 연관이 있고, 대장암으로부터 전이된 간의 전이성 병변에서도 HULC가 높게 발현된다.⁷⁷ 흥미로운 점은 간 전이가 있는 대장암에서, 원발병소인 대장의 암 조직과 인접한 정상 조직 간에는 HULC의 발현 정도가 차이를 보이지 않는다는 점이다. 또한, 림프절 전이가 동반된 경우 림프절에서 역시 HULC의 과발현은 보이지 않는다. 이러한 점은 HULC가 암 세포의 기원과 상관 없이 간 세포에 특이적임을 보여준다.⁷⁷

HULC의 프로모터에는 HULC 발현을 조절하는 cAMP-responsive element binding protein (CREB)의 결합 부위를 갖고 있으며, 간세포암에서 HULC를 감소시켰을 때 간세포암과 연관되는 몇 가지 유전자가 유의하게 변화하였다.^{76,95} 또한, HBV 단백질인 HBx의 발현 정도는 HULC와 양의 상관관계를 보이며, HBx는 CREB를 통해 HULC 프로모터를 활성화 시킴으로써 간암 세포에서 HULC를 상향 조절할 수 있다.⁹⁶ HULC 감소를 통한 암 세포 억제 효과는 만성 B형간염 의존적이며, p18을 상향 조절함으로써 HBV에 의한 세포증식을 억제함이 밝혀졌고,⁹⁶ HULC와 HBx 단백질 간의 높은 상관관계를 감안할 때 HULC를 기반으로 하는 치료는 만성 B형간염이 있는 간암 환자에게 효과가 있을 것으로 보인다. *In vivo*에서도 HULC를 억제할 경우 간세포암의 크기와 종양 형성 빈도가 줄어드는 등 종양발생력이 감소하는 것이 확인되었다. 종양발생에 관여하는 더 자세한 기전으로 HULC가 miR-372와 같은 microRNA를 격리하는 등 microRNA-sponge 역할을 한다는 설명이 있다.⁹⁵ HULC의 microRNA 억제 기능을 확실히 규명하는 데에는 보다 많은 연구가 필요하겠지만, HULC RNA의 microRNA 결합 부위를 표적으로 새로운 암 치료제를 개발해 볼 가능성이 있다고 생각한다.

5) Transcribed ultraconserved region (T-UCR)

앞서 언급했다시피 lncRNA는 short non-coding RNA에 비해 상대적으로 염기서열이 잘 보존되지 않는 양상을 보인다. 하지만, lncRNA 중에도 특히 중간 보존이 높게 유지되는 경우가 있어서, 사람과 mouse, rat 간 염기서열이 100% 일치하는 위치인 ultraconserved region에서 발생한 lncRNA를 T-UCR이라 칭한다.⁹⁷ 이렇게 잘 보존되어 있는 lncRNA는 포유류 세포에서 매우 중요한 생물학적 기능을 갖고 있으리라는 점에서 중요하다. 소화기암 중에는 대장암이 uc.73 및 uc.388과 관련이 있다고 보고되었다.⁷² 이 두 가지 T-UCR은 대장암에서 발현이 감소하였는데, uc.73의 발현 감소는 생존율 감소

와 연관이 있었고, uc.388의 발현 감소는 원위부 대장암과 연관이 있었다. 하지만, 그 외 다른 임상 인자와의 연관성을 찾지는 못하였다. 간세포암에서는 transcript including uc.338 (TUC338)이라는 lncRNA가 연구되었는데, TUC338은 ultra-conserved region인 uc.338의 upstream 237 bp와 downstream 130 bp를 포함하는 총 590 bp의 염기서열로, 여러 간세포암 세포주에서 TUC338의 발현이 증가하였고 감소시켰을 때 세포증식이 억제됨을 보고하였다.⁸²

소화기암에서 T-UCR의 역할에 대해서는 더 이상 자세히 연구된 바가 없어 이 밖에 다른 어떤 T-UCR이 소화기암의 발생과 진행에 영향을 미치는지에 대해서 더 많은 연구가 필요하겠지만, T-UCR의 염기서열이 잘 보존되어 있다는 점은 T-UCR이 생물학적 중요성을 갖고 있는 동시에 종간의 유사성이 매우 강한 부위이므로 중개 연구(translational research)의 좋은 목표가 될 가능성이 있다는 점을 시사한다.

결론

지금까지 lncRNA의 분류와 기전, 소화기암에 나타나는 lncRNA의 조절장애에 대해 간략히 알아보았다. 최근 lncRNA에 대해 관심이 높아지고 있으나, 연구 범위의 방대함에 비해 정확히 밝혀진 연구 결과는 상대적으로 적은 것이 사실이다. 하지만, ENCODE 프로젝트의 놀라운 결론 이후로 많은 연구자들이 lncRNA에 대해 관심을 기울이게 되었고, lncRNA를 다룰 수 있는 새로운 실험 도구들도 개발되고 있으며 lncRNA에 관한 데이터베이스도 구축되고 있다. 아직도 다양한 lncRNA의 분류나 annotation이 되지 않은 상황이기 때문에 체계적인 연구를 하기에는 제한점이 많으나, 알려진 유전자 외에 많은 후생학적 원인이 관련된 암의 경우에서 다양한 lncRNA와의 연관성이 밝혀짐에 따라 암발생 및 전이 기전을 설명해줄 수 있는 대상이라 하겠다. 가까운 시일 내 어떠한 lncRNA가 기존의 종양유전자 혹은 종양억제유전자와 어떻게 연관을 보이는지 속속 밝혀질 것으로 생각하며, lncRNA를 통해 암 발생과 진행에 관한 우리의 이해 역시 깊어질 수 있으리라 기대한다.

REFERENCES

- Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature* 1970; 227:561-563.
- Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Mol Cell* 2011;43:904-914.
- Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics* 2013;193:651-669.
- Thomas CA Jr. The genetic organization of chromosomes. *Annu Rev Genet* 1971;5:237-256.
- Gall JG. Chromosome structure and the C-value paradox. *J Cell Biol* 1981;91:3s-14s.
- Ohno S. So much "junk" DNA in our genome. *Brookhaven Symp Biol* 1972;23:366-370.
- de Koning AP, Gu W, Castoe TA, Batzer MA, Pollock DD. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genet* 2011;7:e1002384.
- Gregory TR. Coincidence, coevolution, or causation? DNA content, cell size, and the C-value enigma. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2001;76:65-101.
- Holmes DS, Mayfield JE, Sander G, Bonner J. Chromosomal RNA: its properties. *Science* 1972;177:72-74.
- Pierpont ME, Yunis JJ. Localization of chromosomal RNA in human G-banded metaphase chromosomes. *Exp Cell Res* 1977; 106:303-308.
- Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, et al; FANTOM Consortium; RIKEN Genome Exploration Research Group Phase I & II Team. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs. *Nature* 2002;420:563-573.
- Rinn JL, Euskirchen G, Bertone P, et al. The transcriptional activity of human Chromosome 22. *Genes Dev* 2003;17:529-540.
- Bertone P, Stolc V, Royce TE, et al. Global identification of human transcribed sequences with genome tiling arrays. *Science* 2004;306:2242-2246.
- Ota T, Suzuki Y, Nishikawa T, et al. Complete sequencing and characterization of 21,243 full-length human cDNAs. *Nat Genet* 2004;36:40-45.
- Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, et al; FANTOM Consortium; RIKEN Genome Exploration Research Group and Genome Science Group (Genome Network Project Core Group). The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science* 2005;309:1559-1563.
- Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, et al; ENCODE Project Consortium. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 2007;447:799-816.
- Kapranov P, St Laurent G, Raz T, et al. The majority of total nuclear-encoded non-ribosomal RNA in a human cell is 'dark matter' un-annotated RNA. *BMC Biol* 2010;8:149.
- Mercer TR, Gerhardt DJ, Dinger ME, et al. Targeted RNA sequencing reveals the deep complexity of the human transcriptome. *Nat Biotechnol* 2011;30:99-104.
- Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature* 2012;489:101-108.
- Bernstein BE, Birney E, Dunham I, et al; ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012;489:57-74.
- Xiao S, Scott F, Fierke CA, Engelke DR. Eukaryotic ribonuclease P: a plurality of ribonucleoprotein enzymes. *Annu Rev Biochem* 2002;71:165-189.
- Henras AK, Dez C, Henry Y. RNA structure and function in C/D and H/ACA s(no)RNPs. *Curr Opin Struct Biol* 2004;14:335-343.
- Okamura K, Lai EC. Endogenous small interfering RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:673-678.
- Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10:126-139.

25. Feuerhahn S, Iglesias N, Panza A, Porro A, Lingner J. TERRA biogenesis, turnover and implications for function. *FEBS Lett* 2010;584:3812-3818.
26. Blackburn EH, Collins K. Telomerase: an RNP enzyme synthesizes DNA. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3:a003558.
27. Czech B, Hannon GJ. Small RNA sorting: matchmaking for Argonautes. *Nat Rev Genet* 2011;12:19-31.
28. Siomi MC, Sato K, Pezic D, Aravin AA. PIWI-interacting small RNAs: the vanguard of genome defence. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011;12:246-258.
29. Schorderet P, Duboule D. Structural and functional differences in the long non-coding RNA hotair in mouse and human. *PLoS Genet* 2011;7:e1002071.
30. Maxmen A. RNA: the genome's rising stars. *Nature* 2013;496:127-129.
31. Cabili MN, Trapnell C, Goff L, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. *Genes Dev* 2011;25:1915-1927.
32. Derrien T, Johnson R, Bussotti G, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res* 2012;22:1775-1789.
33. Nagano T, Fraser P. No-nonsense functions for long noncoding RNAs. *Cell* 2011;145:178-181.
34. Guttman M, Rinn JL. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature* 2012;482:339-346.
35. Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell* 2013;152:1298-1307.
36. Papat R, Kunderfranco P, Stirparo GG, Latronico MV, Condorelli G. Long noncoding RNA: a new player of heart failure? *J Cardiovasc Transl Res* 2013. [Epub ahead of print]
37. Mohammad F, Mondal T, Kanduri C. Epigenetics of imprinted long noncoding RNAs. *Epigenetics* 2009;4:277-286.
38. Pandey RR, Mondal T, Mohammad F, et al. Kcnq1ot1 antisense noncoding RNA mediates lineage-specific transcriptional silencing through chromatin-level regulation. *Mol Cell* 2008;32:232-246.
39. Nagano T, Mitchell JA, Sanz LA, et al. The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin. *Science* 2008;322:1717-1720.
40. Pontier DB, Gribnau J. Xist regulation and function explored. *Hum Genet* 2011;130:223-236.
41. Azzalin CM, Reichenbach P, Khoriauli L, Giulotto E, Lingner J. Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. *Science* 2007;318:798-801.
42. Redon S, Reichenbach P, Lingner J. The non-coding RNA TERRA is a natural ligand and direct inhibitor of human telomerase. *Nucleic Acids Res* 2010;38:5797-5806.
43. Porro A, Feuerhahn S, Reichenbach P, Lingner J. Molecular dissection of telomeric repeat-containing RNA biogenesis unveils the presence of distinct and multiple regulatory pathways. *Mol Cell Biol* 2010;30:4808-4817.
44. Flynn RL, Centore RC, O'Sullivan RJ, et al. TERRA and hnRNPA1 orchestrate an RPA-to-POT1 switch on telomeric single-stranded DNA. *Nature* 2011;471:532-536.
45. Kino T, Hurt DE, Ichijo T, Nader N, Chrousos GP. Noncoding RNA *gas5* is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci Signal* 2010;3:ra8.
46. Plath K, Mlynarczyk-Evans S, Nusinow DA, Panning B. Xist RNA and the mechanism of X chromosome inactivation. *Annu Rev Genet* 2002;36:233-278.
47. Lee JT. The X as model for RNA's niche in epigenomic regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2:a003749.
48. Wutz A, Rasmussen TP, Jaenisch R. Chromosomal silencing and localization are mediated by different domains of Xist RNA. *Nat Genet* 2002;30:167-174.
49. Sun BK, Deaton AM, Lee JT. A transient heterochromatic state in Xist preempts X inactivation choice without RNA stabilization. *Mol Cell* 2006 3;21:617-628.
50. Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature* 2010;464:1071-1076.
51. 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 U S A* 2009;106:11667-11672.
52. Good MC, Zalatan JG, Lim WA. Scaffold proteins: hubs for controlling the flow of cellular information. *Science* 2011;332:680-686.
53. Collins K. Physiological assembly and activity of human telomerase complexes. *Mech Ageing Dev* 2008;129:91-98.
54. Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by non-coding RNAs. *Cell* 2007;129:1311-1323.
55. Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science* 2010;329:689-693.
56. Li CH, Chen Y. Targeting long non-coding RNAs in cancers: progress and prospects. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:1895-1910.
57. Hibi K, Nakamura H, Hirai A, et al. Loss of H19 imprinting in esophageal cancer. *Cancer Res* 1996;56:480-482.
58. Lv XB, Lian GY, Wang HR, Song E, Yao H, Wang MH. Long non-coding RNA HOTAIR is a prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma progression and survival. *PLoS One* 2013;8:e63516.
59. Yang X, Song JH, Cheng Y, et al. Long non-coding RNA HNF1A-AS1 regulates proliferation and migration in oesophageal adenocarcinoma cells. *Gut* 2013. [Epub ahead of print]
60. Wu W, Bhagat TD, Yang X, et al. Hypomethylation of noncoding DNA regions and overexpression of the long noncoding RNA, AFAP1-AS1, in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2013;144:956-966.
61. Yang F, Bi J, Xue X, et al. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells. *FEBS J* 2012;279:3159-3165.
62. Hajjari M, Behmanesh M, Sadeghizadeh M, Zeinoddini M. Up-regulation of HOTAIR long non-coding RNA in human gastric adenocarcinoma tissues. *Med Oncol* 2013;30:670.
63. Xu ZY, Yu QM, Du YA, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR suppresses tumor invasion and reverses epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Int J Biol Sci* 2013;9:587-

- 597.
64. Yang F, Xue X, Bi J, et al. Long noncoding RNA CCAT1, which could be activated by c-Myc, promotes the progression of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:437-445.
 65. Sun M, Xia R, Jin F, et al. Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *Tumour Biol* 2013. [Epub ahead of print]
 66. Sun W, Wu Y, Yu X, et al. Decreased expression of long noncoding RNA AC096655.1-002 in gastric cancer and its clinical significance. *Tumour Biol* 2013;34:2697-2701.
 67. Kogo R, Shimamura T, Mimori K, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res* 2011;71:6320-6326.
 68. Xu C, Yang M, Tian J, Wang X, Li Z. MALAT-1: a long non-coding RNA and its important 3' end functional motif in colorectal cancer metastasis. *Int J Oncol* 2011;39:169-175.
 69. Nissan A, Stojadinovic A, Mitrani-Rosenbaum S, et al. Colon cancer associated transcript-1: a novel RNA expressed in malignant and pre-malignant human tissues. *Int J Cancer* 2012;130:1598-1606.
 70. Kam Y, Rubinstein A, Naik S, et al. Detection of a long non-coding RNA (CCAT1) in living cells and human adenocarcinoma of colon tissues using FIT-PNA molecular beacons. *Cancer Lett* 2013. [Epub ahead of print]
 71. Ling H, Spizzo R, Atlasi Y, et al. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer. *Genome Res* 2013;23:1446-1461.
 72. Sana J, Hankeova S, Svoboda M, Kiss I, Vyzula R, Slaby O. Expression levels of transcribed ultraconserved regions uc.73 and uc.388 are altered in colorectal cancer. *Oncology* 2012;82:114-118.
 73. Zhai H, Fesler A, Schee K, Fodstad O, Flatmark K, Ju J. Clinical Significance of Long Intergenic Noncoding RNA-p21 in Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12:261-266.
 74. Ge X, Chen Y, Liao X, et al. Overexpression of long noncoding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Med Oncol* 2013;30:588.
 75. Qi P, Xu MD, Ni SJ, et al. Low expression of LOC285194 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *J Transl Med* 2013;11:122.
 76. 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;132:330-342.
 77. Matouk IJ, Abbasi I, Hochberg A, Galun E, Dweik H, Akkawi M. Highly upregulated in liver cancer noncoding RNA is overexpressed in hepatic colorectal metastasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:688-692.
 78. Geng YJ, Xie SL, Li Q, Ma J, Wang GY. Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression. *J Int Med Res* 2011;39:2119-2128.
 79. Yang F, Zhang L, Huo XS, et al. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. *Hepatology* 2011;54:1679-1689.
 80. Lai MC, Yang Z, Zhou L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol* 2012;29:1810-1816.
 81. Yuan SX, Yang F, Yang Y, et al. Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy. *Hepatology* 2012;56:2231-2241.
 82. Braconi C, Valeri N, Kogure T, et al. Expression and functional role of a transcribed noncoding RNA with an ultraconserved element in hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:786-791.
 83. Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, et al. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 2013;32:1616-1625.
 84. Tsai MC, Spitale RC, Chang HY. Long intergenic noncoding RNAs: new links in cancer progression. *Cancer Res* 2011;71:3-7.
 85. Li D, Feng J, Wu T, et al. Long intergenic noncoding RNA HOTAIR is overexpressed and regulates PTEN methylation in laryngeal squamous cell carcinoma. *Am J Pathol* 2013;182:64-70.
 86. Pachnis V, Belayew A, Tilghman SM. Locus unlinked to alpha-fetoprotein under the control of the murine raf and Rif genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:5523-5527.
 87. Matouk IJ, DeGroot N, Mezan S, et al. The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth. *PLoS One* 2007;2:e845.
 88. Matouk IJ, Mezan S, Mizrahi A, et al. The oncofetal H19 RNA connection: hypoxia, p53 and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2010;1803:443-451.
 89. Lin R, Roychowdhury-Saha M, Black C, et al. Control of RNA processing by a large non-coding RNA over-expressed in carcinomas. *FEBS Lett* 2011;585:671-676.
 90. Guo F, Li Y, Liu Y, Wang J, Li Y, Li G. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2010;42:224-229.
 91. 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. *FEBS Lett* 2010;584:4575-4580.
 92. Ying L, Chen Q, Wang Y, Zhou Z, Huang Y, Qiu F. Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial-to-mesenchymal transition. *Mol Biosyst* 2012;8:2289-2294.
 93. 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 Thorac Oncol* 2011;6:1984-1992.
 94. Gutschner T, Hämmerle M, Eissmann M, et al. The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. *Cancer Res* 2013;73:1180-1189.
 95. 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;38:5366-5383.
 96. Du Y, Kong G, You X, et al. Elevation of highly up-regulated in liver

cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18. *J Biol Chem* 2012; 287:26302-26311.

97. Bejerano G, Pheasant M, Makunin I, et al. Ultraconserved elements in the human genome. *Science* 2004;304:1321-1325.