引文格式:李冠瑜,孙丰源. 非编码 RNA 对葡萄膜黑色素瘤发生机制影响研究新进展[J]. 眼科新进展,2020,40(2):197-200. doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0047

【文献综述】

非编码 RNA 对葡萄膜黑色素瘤发生机制影响研究新进展

李冠瑜　孙丰源

作者简介:李冠瑜,女,1986 年 7 月出生,天津人,硕士研究生。E-mail:350712153@qq.com;ORCID:0000-0002-9989-8601
通信作者:孙丰源,男,教授,主任医师,博士生导师。研究方向:眼眶病、眼免疫、眼肿瘤。E-mail:eyesunfy@126.com;ORCID:0000-0002-0172-580X

收稿日期:2019-01-03
修回日期:2019-09-20
本文编辑:王燕
作者单位:300384　天津市,天津医科大学眼科医院眼视光学院眼科研究所

【摘要】 葡萄膜黑色素瘤是成人最常见的一种眼内原发性肿瘤,恶性程度高,患者长期存活率低,易于肝转移。MicroRNA(miRNA)是一种单链非编码微小 RNA,参与调节信使 RNA 的转录后翻译。长链非编码 RNA(lncRNA)是一种长链(长度大于 200 nt)核糖核酸,不具有蛋白质编码的功能。有研究表明,miRNAs 和 lncRNAs 在葡萄膜黑色素瘤的发生发展过程中均起到调控作用。本文总结了近五年关于 miRNAs 和 lncRNAs 对葡萄膜黑色素瘤发生机制影响研究新进展,以期发现更多的可用于该病诊疗的新靶点。
【关键词】 葡萄膜黑色素瘤;微小 RNA;长链非编码 RNA;机制
【中图分类号】 R773.4

葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma,UM)包括脉络膜和虹膜黑色素瘤,是最常见的眼内恶性肿瘤之一,每年发病率预估值约为百万分之五[1]。该病最常见的部位是脉络膜(90.0%),其次为睫状体(6.0%)和虹膜(4.0%)[2]。UM 转移率高,主要以血道转移的方式向肝脏播散,其次是肺和软组织[3],早期转移可导致较高的病死率[4]。虽然目前针对 UM 的诊断和治疗已取得重大进展,但 5 a 相对生存率仍未提高,特别是对于转移性疾病患者[5]。由于其病变的分子机制仍未阐明,对于该病患者尚无有效的治疗方法[6]。因此,了解导致 UM 侵袭和转移潜能的关键性因子,可有助于确定新的诊疗方案[7]。

目前,针对 UM 的机制研究已日渐成熟,非编码 RNA 在细胞内的调控作用机制成为研究热点,主要集中在 microRNA(miRNA)和长链非编码(long non-coding RNA,lncRNA)上,二者均无编码蛋白质分子功能,却又与蛋白质分子调控密不可分,通过直接作用或间接介导,使下游相应蛋白的表达发生变化,从而影响肿瘤细胞的功能。二者之间也有相互介导作用,共同参与肿瘤的发生发展进程。下面从 miRNAs、lncRNAs 二者相互作用 3 个方面,阐述非编码 RNA 对 UM 发生机制的影响。

1　相关 miRNAs 机制研究

miRNA 是一组内源性的单链非编码 RNA(长度为 18 ~ 26 nt),其作用是调控转录后的基因表达。miRNAs 通过与特定靶 mRNA 的 3'非翻译区结合,触发该 mRNA 的降解,或抑制其转录后翻译[8]。众多数据表明,miRNAs 在许多生物学过程中起重要作用,如细胞的增殖和凋亡、胞浆内葡萄糖和脂类代谢、信号的转导和应答等。此外,miRNAs 还参与人类肿瘤的发生发展过程,成为肿瘤发生的重要调节因子,为探索人类恶性肿瘤的机制提供了新的方向[9]。

1.1　致癌基因　先前的研究已经证实众多 miRNAs 参与 UM 的发展进程。mir-155 是一个具有调节功能的基因,在脂肪肉瘤[10]、肺癌[11]、急性髓性白血病[12]、肝细胞癌[13]、乳腺癌[14]和口腔鳞癌[15]等多种人类癌症中起作用。Peng 等[16]研究发现,miR-155 在 UM 细胞系和组织中表达上调。其直接作用于 Nedd4 家族相互作用蛋白 1(NDFIP1),并可抑制其表达。当 NDFIP1 下调后,会诱导 UM 细胞的生长和迁移。另有报道称,在食管鳞状细胞癌[17]、肝细胞癌[18]、骨肉瘤[19]和非小细胞肺癌[20]等疾病中,mir-367 通常作为肿瘤致癌因子出现,直接或间接地促进肿瘤生长。Ling 等[21]通过定量聚合酶链反应发现,UM 组织样本中 miR-367 的表达上调,PTEN 是其靶基因,miR-367 通过部分地调节 PTEN,进而促进 UM 细胞的集落形成。在肝细胞癌[22]和大肠癌[23]组织和细胞中,miR-454 表达呈上调状态;而在胶质母细胞瘤[24]和骨肉瘤[25]中则表达下调。在 UM 组织中,miR-454 的表达上调,与 mir-367 共同作用于靶基因 PTEN。miR-454 过表达后 PTEN 蛋白的表达水平相应降低。其过表达亦可增强 Akt 和 MTOR 及其磷酸化产物的表达,这与 PTEN 表达下调后的功能一致[26]。这些发现均支持 miRNAs 在 UM 中的致癌基因作用。

1.2　抑癌基因　相较于致癌因子,研究表明更多的 miRNAs 起抑癌基因作用。Liu 等[27]研究发现,miR-9 在高度侵袭性 UM 细胞系中显著减少,通过直接靶向其 3'-UTRs 负调控 NF-κB1 的表达,从而抑制 UM 细胞的迁移和侵袭,NF-κB1 的下游靶点,如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)-2、MMP-9 和血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth

factor A, VEGFA), 亦受 miR-9 的调控。而 mir-34a/b/c[28-29] 与 miR-137[30] 则通过阻滞细胞周期 G 而不是诱导细胞凋亡来抑制 UM 细胞进程, 其下游靶基因均为 c-Met。另有报道称, mir-124a 通过抑制其潜在靶点, 包括 CDK4、CDK6、cyclin D2 和 EZH2 等, 来抑制 UM 的进程[31]。Yan 等[32] 发现, miR-182 通过下调癌基因 c-Met 及其下游 Akt 和 ERK1/2 通路的表达, 抑制 UM 细胞的生长及其功能。同样地, 与 mir-34 家族类似, miR-145 在 UM 样品中低表达, 其过表达可阻断 UM 细胞的 G1 期进入 S 期, 从而抑制细胞增殖。用 Western blotting 法检测胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)作为 miR-145 的潜在靶点。IRS-1 的敲除与 miR-145 过表达有相似作用, 下调 IRS-1 是 mir-145 抑制 UM 发展的一种可能的机制[33]。miRNAs 在 UM 细胞中的下调预示着其作为抑癌因子的作用, 可作为该病的潜在治疗靶点。

1.3 双重作用的 miRNAs 一些 miRNAs 既有原癌基因作用, 也有抑制肿瘤生长作用, 这取决于其所在肿瘤部位类型及其依赖的下游靶标蛋白。作为 miR-17~92 簇的成员, miR-20a 已被认为参与调节各种癌细胞的增殖和侵袭, 其致癌作用和抑癌作用已被分别报道过。一方面, miR-20a 可促进胃癌[34]、胆囊癌[35] 和前列腺癌[36] 的发生发展进程。另一方面, 可抑制甲状腺癌[37]、肝癌[38] 和口腔鳞状细胞癌[39] 的增殖和侵袭。先前的研究已观察到 UM 患者血浆和组织细胞中 miR-20a 水平升高。miR-20a 作为致癌因子, 参与促进 UM 细胞的生长和运动[40]。miR-32 已被证实在乳腺癌[41] 和胃癌[42] 的组织样本中表达上调, 而在口腔鳞癌[43] 和骨肉瘤[44] 等细胞中显著下调。Ma 等[45] 研究发现, 在 UM 组织中 miR-32 的表达水平显著降低($P<0.01$), miR-32 的异位表达可显著抑制细胞的增殖能力, 其迁移和侵袭效率也相应减少, 同时促进细胞凋亡。mir-32 通过抑制其直接靶点 EZH2 的表达, 抑制 UM 的发生。相似地, miR-144 在肺癌[46] 和骨肉瘤[47] 等细胞中均有表达下调。Akiyoshi 等[48] 证明, miR-144 表达与胃癌呈负相关。然而也有相反的报道, 有研究表明 miR-144 通过抑制磷酸酶和张力素同源物(PTEN)促进鼻咽癌的增殖、迁移和侵袭。因此, miR-144 在癌变过程中的作用是复杂的, 具有高度组织特异性。Sun 等[49] 研究发现, miR-144 在 UM 组织样本中的表达显著减少。当 miR-144 过表达后, 可减少 UM 细胞的增殖和侵袭能力。靶向预测和体外功能研究表明, c-Met 是 miR-144 的一个直接靶点。当 miR-144 模拟物引入后, 可减少 c-Met 诱导的细胞增殖和侵袭。这些 miRNAs 在不同肿瘤细胞中的作用不同, 这取决于其在肿瘤细胞中的表达程度, 及对应作用靶基因的特异性, 同一种肿瘤细胞可能有多种 miRNAs 调控, 每种 miRNA 也会由于调控不同的靶标而产生不同的作用。

2 相关 lncRNAs 机制研究

lncRNA 是一种不具备编码蛋白质分子能力的核糖核酸(长度为 200~100 000 nt), 参与细胞内多种过程调控, 在许多生物学过程中起重要作用, 如细胞的发育、增殖、转移、分化、侵袭和迁移。lncRNAs 的表达和功能异常与人类疾病的发生密切相关, 主要表现为 lncRNAs 在空间排列和结构上的异常、表达水平的异常、与结合蛋白相互作用的异常等。

2.1 致癌基因 在 UM 细胞系和组织中, lncRNA 铁蛋白重链 1 假基因 3(FTH1P3)表达水平上调, 而 miR-224-5p 表达下调, 二者表达呈负相关; 作为 miR-224-5p 的直接靶基因, FTH1P3 的过表达抑制了 miR-224-5P 的表达, 从而促进 Rac1 和 Fizzled5 的表达, 使 UM 细胞的增殖和迁移增强[50]。lncRNA HOXA11-AS 在 UM 组织和细胞中过表达, 它可以同时与 Zeste 同源物 2(EZH2)的增强子相互作用, 以抑制其靶标 P21 蛋白的表达, 此外还发现 HOXA11-AS 与 miR-124 的表达呈负相关, miR-124 的过表达可减弱 HOXA11-AS 的促增殖和侵袭作用[50]。转移相关肺腺癌转录本 1(MALAT1)在 UM 组织中表达上调。MALAT1 的表达水平与 miR-140 的表达呈负相关。敲除 MALAT1 可促进 miR-140 的表达, 抑制 UM 细胞中的 Slug 和 ADAM10 的表达[51]。此外还发现 RHPN1-AS1[52] 和 P2RX7-V3[53] 在多个 UM 细胞系中显著上调。敲除这些基因可显著抑制 UM 细胞在体外和体内的增殖、集落形成、侵袭和迁移。这些均可为 lncRNA 作为该病肿瘤原癌基因提供了证据。

2.2 抑癌基因 相反地, 一些 lncRNAs 在 UM 细胞中起抑癌基因作用。研究表明, 高甲基化 1(HIC1)在各种人类癌症中表观沉默。HIC1 作为肿瘤抑制因子, 在 UM 中表达下调。HIC1 的异位表达可抑制 UM 细胞的增殖和侵袭。通过 lncRNA 微阵列和 PCR 测定, 发现了 lncRNA-numb 的表达在 UM 中被 HIC1 激活。HIC1 通过激活 lncRNA-numb 调节 UM 的进展[54]。lncRNA PAUPAR 亦是在 UM 细胞中呈中低度表达[55], 并在体外和体内调节 UM 的发生。PAUPAR 通过抑制组蛋白 H3K4 的去甲基化, 从而调节 HES1 表达。PAUPAR 的异位表达可诱导 HES1 表达的沉默, 从而显著降低肿瘤转移。

3 miRNAs 与 lncRNAs 的相互作用

miRNAs 和 lncRNAs 在各种肿瘤细胞和组织中的表达程度均有不同改变, 异常 miRNAs 和 lncRNAs 的表达被证实与多种人类肿瘤相关, 起致癌基因或抑癌基因作用[56]。miRNAs 和 lncRNAs 在 UM 及其他恶性肿瘤中表达失调, 从而加速或抑制肿瘤细胞的生长和侵袭。在 UM 中, 二者常表现为负相关。lncRNA FTH1P3 通过 miR-224-5p/Rac1 和 Fizzled5 轴对

UM 进行调控，当 FTH1P3 表达增多时，后者相应减少，致其目标基因 Rac1 和 Fizzled5 相应增多[9]。与之相似，MALAT1 通过 miR-140/Slug 和 ADAM10 轴促进 UM 的增殖与迁移[57]。lncRNA HOXA11-AS 在 UM 中则与 miR-124 呈负相关[58]，mir-124 在 UM 中起抑癌作用，相应地，HOXA11-AS 起抑癌作用。这些证据表明，miRNAs 与 lncRNAs 既可单独调控 UM 的发生发展，又可相互作用，共同参与其调控机制。

4 展望

UM 是最具侵袭性的癌症之一，目前一线治疗方法仍为手术摘除眼内肿物。尽管局部治疗成功，仍有超过 50% 的患者死于转移性死亡，远期生存率并不理想。同大多数肿瘤一样，UM 的发生是一个多步骤的过程，其中涉及到原癌基因和肿瘤抑制基因的遗传和表观学改变。先前的研究增加了对 miRNAs 和 lncRNAs 在恶性肿瘤中影响的认识，包括细胞周期进程、细胞凋亡、增殖、侵袭和转移等。因此，阐明这些 miRNAs 和 lncRNAs 失调的生物学原因，对于提高现有的对 UM 发病机制的认识，和开发新的关键靶基因具有重要临床意义[59]。在过去几年中，针对 UM 的早期诊断已有初步进展，对于 miRNAs 和 lncRNAs 的调控机制已有相对初步认识，揭开非编码 RNAs 的独立与协作机制，可加快靶向治疗方案。随着更多非编码 RNAs 的发现，以及对其失调和细胞信号转导相关异常的更全面地了解，可作为金标准和可治愈性靶标的非编码 RNAs 会逐步走进人们的视野，为 UM 患者提供新的诊疗策略。

参考文献

[1] REICHSTEIN D. New concepts in the molecular understanding of uveal melanoma[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(3): 219-227.
[2] SCHOENFIELD L. Uveal melanoma: a pathologist's perspective and review of translational developments[J]. *Adv Anat Pathol*, 2014, 21(2): 138-143.
[3] ESCHELMAN D J, GONSALVES C F, SATO T. Transhepatic therapies for metastatic uveal melanoma[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2013, 30(1): 39-48.
[4] RASHID A B, GROSSNIKLAUS H E. Clinical, pathologic, and imaging features and biological markers of uveal melanoma[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 11(2): 397-425.
[5] COUPLAND S E, LAKE S L, ZESCHNIGK M, DAMTO B E. Molecular pathology of uveal melanoma[J]. *Eye*, 2013, 27(2): 230-242.
[6] YOUSEF Y A, ALKILANY M. Characterization, treatment, and outcome of uveal melanoma in the first two years of life[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2015, 8(1): 1-5.
[7] LUKE J J, TRIOZZI P L, MCKENNA K C, VANMETR E G, GERSHENWALD J E, BASTIAN B C, *et al*. Biology of advanced uveal melanoma and next steps for clinical therapeutics[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015, 28(2): 135-147.
[8] YU X, LI Z, SHEN J, CHAN M T, WU W K. Role of microRNAs in primary central nervous system lymphomas[J]. *Cell Prolif*, 2016, 49(2): 147-153.
[9] LI Z, YU X, SHEN J, CHAN M T, WU W K. MicroRNA in intervertebral disc degeneration[J]. *Cell Prolif*, 2015, 48(3): 278-283.
[10] KAPODISTRIAS N, MAVRIDIS K, BATISTATOU A, GOGOU P, KARAVASILIS V, SAINIS L, *et al*. Assessing the clinical value of microRNAs in formalin-fixed paraffin-embedded liposarcoma tissues: Overexpressed miR-155 is an indicator of poor prognosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 6896-6913.
[11] XUE X, LIU Y, WANG Y, MENG M, WANG K, ZANG X, *et al*. MiR-21 and MiR-155 promote non-small cell lung cancer progression by downregulating SOCS1, SOCS6, and PTEN[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84508.
[12] RAMAMURTHY R, HUGHES M, MORRIS V, BOLOURI H, GEIBING R B, WANG Y C, *et al*. MiR-155 expression and correlation with clinical outcome in pediatric AML: A report from children's oncology group[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(12): 2096-2103.
[13] JI J, XU M, TU J, ZHAO Z, GAO J, CHEN M, *et al*. MiR-155 and its functional variant rs767649 contribute to the susceptibility and survival of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2014, 7(37): 60303-60309.
[14] TIAGO D M, CONCEICAO N, CAIADO H, LAIZE V, CANCELA M L. Matrix Gla protein repression by miR-155 promotes oncogenic signals in breast cancer MCF-7 cells[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(8): 1234-1241.
[15] ZENG Q I, TAO X, FANG H, WU T, WANG J, JIANG X, *et al*. Overexpression of miR-155 promotes the proliferation and invasion of oral squamous carcinoma cells by regulating BCL6/cyclin D2[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(5): 1274-1280.
[16] PENG J, LIU H L, LIU C H. MiR-155 promotes uveal melanoma cell proliferation and invasion by regulating NDFIP1 expression[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2017, 16(6): 1160-1167.
[17] SUN J, SONG K, FENG X, GAO S. MicroRNA-367 is a potential diagnostic biomarker for patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(2): 363-369.
[18] MENG X, LU P, FAN Q. MiR-367 promotes proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells by negatively regulating PTEN[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(1): 187-191.
[19] CAI W, JIANG H, YU Y, XU Y, ZUO W, WANG S, *et al*. MiR-367 regulation of DOC-2/DAB2 interactive protein promotes proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 120-128.
[20] XU J, WU W, WANG J, HUANG C, WEN W, ZHAO F, *et al*. MiR-367 promotes the proliferation and invasion of non-small cell lung cancer via targeting FBXW7[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 1052-1058.
[21] LING J W, LU P R, ZHANG Y B, JIANG S, ZHANG Z C. MiR-367 promotes uveal melanoma cell proliferation and migration by regulating PTEN[J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(3): 16039067.
[22] ZHOU L, QU Y M, ZHAO X M, YUE Z D. Involvement of miR-454 overexpression in the poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5): 825-829.
[23] LIANG H L, HU A P, LI S L, XIE J P, MA Q Z, LIU J Y. MiR-454 prompts cell proliferation of human colorectal cancer cells by repressing CYLD expression[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6): 2397-2402.
[24] FANG B, ZHU J, WANG Y, GENG F, LI G. MiR-454 inhibited cell proliferation of human glioblastoma cells by suppressing PDK1 expression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 75: 148-152.
[25] NIU G, LI B, SUN J, SUN L. MiR-454 is down-regulated in osteosarcomas and suppresses cell proliferation and invasion by directly targeting c-Met[J]. *Cell Prolif*, 2015, 48(3): 348-355.
[26] SUN L, WANG Q, GAO X, SHI D, MI S, HAN Q. MicroRNA-454 functions as an oncogene by regulating PTEN in uveal melanoma[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(19): 2791-2796.
[27] LIU N, SUN Q, CHEN J, LI J, ZENG Y, ZHAI S, *et al*. MicroRNA-9 suppresses uveal melanoma cell migration and invasion through the NF-κB1 pathway[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(3): 961-968.
[28] YAN D, ZHOU X, CHEN X, HU D N, DONG X D, WANG J, *et al*. MicroRNA-34a inhibits uveal melanoma cell proliferation and migration through downregulation of c-Met[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(4): 1559-1565.
[29] DONG F, LOU D. MicroRNA-34b/c suppresses uveal mela-

noma cell proliferation and migration through multiple targets[J]. *Mol Vis*,2012,18(57-59):537-546.
[30] CHEN X,WANG J,SHEN H,LU J,LI C,HU D N,*et al*. Epigenetics,microRNAs,and carcinogenesis:functional role of microRNA-137 in uveal melanoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2011,52(3):1193-1199.
[31] CHEN X,HE D,DONG X D,DONG F,WANG J,WANG L,*et al*. MicroRNA-124a is epigenetically regulated and acts as a tumor suppressor by controlling multiple targets in uveal melanoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2013,54(3):2248-2256.
[32] YAN D S,DONG X D,CHEN X Y,YAO S S,WANG L H,WANG J,*et al*. Role of MicroRNA-182 in posterior uveal melanoma:regulation of tumor development through MITF,BCL2 and Cyclin D2[J]. *PLoS One*,2012,7(7):e40967.
[33] LI Y,HUANG Q,SHI X,JIN X,SHEN L,XU X,*et al*. MicroRNA 145 may play an important role in uveal melanoma cell growth by potentially targeting insulin receptor substrate-1[J]. *Chin Med J*,2014,127(8):1410-1416.
[34] JAFARZADEH-SAMANI Z,SOHRABI S,SHIRMOHAMMADI K,EFFATPANAH H,YADEQARAZARI R,SAIDIJAM M. Evaluation of miR-22 and miR-20a as diagnostic biomarkers for gastric cancer[J]. *Chin Clin Oncol*,2017,6(2):16.
[35] CHANG Y,LIU C,YANG J,LIU G,FENG F,TANG J,*et al*. MiR-20a triggers metastasis of gallbladder carcinoma[J]. *J Hepatol*,2013,59(3):518-527.
[36] WANG H. Predicting microRNA biomarkers for cancer using phylogenetic tree and microarray analysis[J]. *Int J Mol Sci*,2016,17(5):773.
[37] XIONG Y,ZHANG L,KEBEBEW E. MiR-20a is upregulated in anaplastic thyroid cancer and targets LIMK1[J]. *PLoS One*,2014,9(5):e96103.
[38] FAN M Q,HUANG C B,GU Y,XIAO Y,SHENG J X,ZHONG L. Decrease expression of microRNA-20a promotes cancer cell proliferation and predicts poor survival of hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2013,32(1):21.
[39] CHANG C C,YANG Y J,LI Y J,CHEN S T,LIN B R,WU T S,*et al*. MicroRNA-17/20a functions to inhibit cell migration and can be used a prognostic marker in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*,2013,49(9):923-931.
[40] ZHOU J,JIANG J,WANG S,XIA X. Oncogenic role of microRNA 20a in human uveal melanoma[J]. *Mol Medicin Rep*,2016,14(2):1560-1566.
[41] XIA H,LONG J,ZHANG R,YANG X,MA Z. MiR-32 contributed to cell proliferation of human breast cancer cells by suppressing of PHLPP2 expression[J]. *Biomed Pharmacother*,2015,75:105-110.
[42] YAN C,YU J,LIU Y,KANG W,MA Z,ZHOU L. MiR-32 promotes gastric carcinoma tumorigenesis by targeting Kruppel-like factor 4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2015,467(4):913-920.
[43] ZHANG D F,NI Z Y,XU X Q,XIAO J. MiR-32 Functions as a tumor suppressor and directly targets EZH2 in human oral squamous cell carcinoma[J]. *Med Sci Monit*,2014,20:2527-2535.
[44] XU J Q,ZHANG W B,WAN R,YANG Y Q. MicroRNA-32 inhibits osteosarcoma cell proliferation and invasion by targeting Sox9[J]. *Tumor Biol*,2014,35(10):9847-9853.
[45] MA Y B,SONG D W,NIE R H,MU G Y. MicroRNA-32 functions as a tumor suppressor and directly targets EZH2 in uveal melanoma[J]. *Genet Mol Res*,2016,15(2).
[46] CAO T,LI H,HU Y,MA D,CAI X. MiR-144 suppresses the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting E2F3[J]. *Tumor Biol*,2014,35(11):10759-10764.
[47] YAO Q,GU A,WANG Z,XUE Y. MicroRNA-144 functions as a tumor suppressor in gastric cancer by targeting cyclooxygenase-2[J]. *Exp Ther Med*,2018,15(3):3088-3095.
[48] AKIYOSHI S,FUKAGAWA T,UEO H,ISHIBASHI M,TAKAHASHI Y,FABBRI M,*et al*. Clinical significance of miR-144-ZFX axis in disseminated tumour cells in bone marrow in gastric cancer cases[J]. *Br J Cancer*,2012,107(8):1345-1353.
[49] SUN L,BIAN G,MENG Z,DANG G,SHI D,MI S. MiR-144 inhibits uveal melanoma cell proliferation and invasion by regulating c-Met expression[J]. *PLoS One*,2015,10(5):e0124428.
[50] ZHENG X,TANG H,ZHAO X,SUN Y,JIANG Y,LIU Y. Long non-coding RNA FTH1P3 facilitates uveal melanoma cell growth and invasion through miR-224-5p[J]. *PLoS One*,2017,12(11):e0184746.
[51] LU Q,ZHAO N,ZHA G,WANG H,TONG Q,XIN S. LncRNA HOXA11-AS exerts oncogenic functions by repressing p21 and miR-124 in uveal melanoma[J]. *DNA Cell Biol*,2017,36(10):837-844.
[52] SUN L,SUN P,ZHOU Q Y,GAO X,HAN Q. Long noncoding RNA MALAT1 promotes uveal melanoma cell growth and invasion by silencing of miR-140[J]. *Am J Transl Res*,2016,8(9):3939-3946.
[53] LU L,YU X,ZHANG L,DING X,PAN H,WEN X,*et al*. The long non-coding RNA RHPN1-AS1 promotes uveal melanoma progression[J]. *Int J Mol Sci*,2017,18(1):226.
[54] PAN H,NI H,ZHANG L,XING Y,FAN J,LI P,*et al*. P2RX7-V3 is a novel oncogene that promotes tumorigenesis in uveal melanoma[J]. *Tumor Biol*,2016,37(10):13533-13543.
[55] CHENG G,HE J,ZhANG L,GE S,ZHANG H,FAN X. HIC1 modulates uveal melanoma progression by activating lncRNA-numb[J]. *Tumor Biol*,2016,37(9):12779-12789.
[56] DING X,WANG X,LIN M,XING Y,GE S,JIA R,*et al*. PAUPAR lncRNA suppresses tumourigenesis by H3K4 demethylation in uveal melanoma[J]. *FEBS Lett*,2016,590(12):1729-1738.
[57] LI Z,YU X,SHEN J,JIANG Y. MicroRNA dysregulation in uveal melanoma:A new player enters the game[J]. *Oncotarget*,2015,6(7):4562-4568.
[58] GAO M,YIN H,FEI Z W. Clinical application of microRNA in gastric cancer in Eastern Asian area[J]. *World J Gastroenterol*,2013,19(13):2019-2027.
[59] MOMTAZI A A,SHAHABIPOUR F,KHATIBI S,JOHNSTON T P,PIRRO M,SAHEBKAR A. Curcumin as a microRNA regulator in cancer:A Review[J]. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*,2016,171:1-38.

Recent advances in mechanism of non-coding RNA in uveal melanoma

LI Guanyu,SUN Fengyuan

Eye Institute and School of Optometry,Tianjin Medical University Eye Hospital,Tianjin 300384,*China*
Corresponding author:SUN Fengyuan,E-mail:eyesunfy@126.com

【Abstract】 Uveal melanoma is one of the most common primary intraocular tumors in adults. It has a high degree of malignancy,low long-term survival rate and is prone to having liver metastasis. MicroRNA (miRNA) is a single-stranded,non-coding microRNA that regulates post-transcriptional translation of messenger RNA. Long non-coding RNA (lncRNA) is a long-chain ribonucleic acid (longer than 200 nt),which does not have the function of protein coding. Studies have shown that both miRNAs and lncRNAs play a regulatory role in the occurrence and development of uveal melanoma. The article summarizes recent advances in the study of the mechanisms of miRNAs and lncRNAs in uveal melanoma in the past five years,in order to find more new targets for diagnosis and treatment of uveal melanoma.

【Key words】 uveal melanoma;microRNA;long non-coding RNA;mechanism