

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.033>

长链非编码 RNA 在自噬相关基因表达调控中的研究进展

周娟 综述 龙云铸 审校

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院感染内科, 湖南 株洲 412007)

[摘要] 现有研究已充分证实细胞自噬与人体诸多疾病的发生和转归密切相关, 靶向调控自噬已经成为临床疾病诊疗领域新的突破点。在自噬的起始与调控中, 涉及复杂的基因转录控制网络与翻译后的修饰, 而长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是参与基因表达调控的关键分子, 在转录及转录后等多层次调控蛋白质的表达, 因此越来越多的研究开始关注自噬调控相关的lncRNA在疾病发生发展中的角色。

[关键词] 非编码RNA; 自噬; 自噬相关基因; 基因表达调控

Advances in the regulation of autophagy related genes by lncRNA

ZHOU Juan, LONG Yunzhu

(Department of Infectious Diseases, Affiliated Zhuzhou Hospital,
Xiangya School of Medicine, Central South University, Zhuzhou Hunan 412007, China)

Abstract Abundant researches have confirmed that autophagy show an intimate association with the occurrence and progression of many diseases in human, consequently consider that targeting at the regulation of autophagy has become a new avenue to the diagnosis and treatment of related diseases. Long chain noncoding RNA (lncRNA) have a critical role to regulation of the fairly complex gene transcription and translated network, which are equally involved in multi-level initiation and regulation of autophagy that have been proved recently. Therefore, increasing studies support that lncRNA manipulate autophagy largely by means of regulation of protein expression level to involve in the development of the disease.

Keywords long noncoding RNA; autophagy; autophagy-related genes; regulation of gene expression

自1963年Christian de Duve提出自噬的概念, 对于自噬的研究已经取得了突破性的进展, 且仍是目前生物医学领域研究的热点之一^[1]。细胞自噬相关的研究多数集中在肿瘤学方面, 对其他人类疾病如帕金森病、阿尔兹海默病、心血管疾病、肾病等的作用也逐渐得到关注^[2]。最近有研究^[3]发现在不

同类型疾病或病理条件下, 胞内自噬既可以表现为过度活化, 也可以呈现为抑制状态。如在肿瘤细胞中抑制自噬可以增加肿瘤化疗药物的敏感性^[4]; 而在缺氧状态下, 自噬强化可以诱导肿瘤细胞放射抗性的增加^[5]。靶向调控细胞自噬水平已然成为相关疾病治疗研究的新方向^[6], 但是调控细胞自噬的分

收稿日期 (Date of reception): 2019-01-31

通信作者 (Corresponding author): 龙云铸, Email: 2863454482@qq.com

子生物学机制尚未完全明确。在细胞内复杂的基因调控网络中, 调控自噬相关蛋白质的表达是调节细胞自噬的基本途径^[7]。现有研究^[8-9]已经充分阐明 lncRNA 在基因表达调控中扮演相当重要的角色, 了解 lncRNA 在自噬相关基因表达调控中的作用可能为疾病临床诊治提供新的切入点。

1 细胞自噬

细胞自噬是依赖溶酶体的胞内大分子降解途径, 其特点在于胞内双层囊泡形成以及包裹异常物质进而转移至溶酶体进行消化, 细胞利用自噬清除内部错误折叠的蛋白质、过量的脂质、异源性蛋白质、损伤的细胞器、病原体等以维持细胞内环境的稳态^[10]。目前, 在酵母和哺乳动物中已发现 40 种自噬相关基因 (autophagy-related genes, ATGs), 这些基因在物种之间具有很高的保守性, 通过复杂的调控网络控制着细胞内自噬的发生和程度, 并在疾病的病理生理过程中发挥关键作用^[11]。国外研究小组^[12]通过 3D 电子显微镜已经证实细胞内部自噬囊泡的形成起始于内质网。ATGs 蛋白质在自噬活化信号的引导下易位至内质网逐步形成功能各异的蛋白复合体, 首先是 ULK1-ATG13-FIP200-ATG101, 其次是 Beclin1-ATG14-Vps34-Vps15 (class III PI3-kinase) 和 ATG12-ATG5-ATG16L1, 这些蛋白功能复合体依次相互作用, 最后在 ATG4, ATG7 和 ATG3 的协助下, 内质网膜 LC3 转变为 LC3-II-PE 促使自噬囊泡双层膜的形成, 标志自噬的发生^[13]。

2 ATGs 表达调控与细胞自噬

近年来, 转基因动物模型研究^[14]揭示了自噬发生过程中一些核心的 ATGs, 这些蛋白质的表达增加或抑制对于自噬的发生起着决定性的作用。其中 ATG5 是研究较为广泛的基因, 敲除 Atg5 基因导致新生幼鼠体内细胞自噬的缺失, 使小鼠在出生后 1 d 即发生死亡^[15]。另外, 小鼠肝细胞特异性 Atg5 基因敲除导致细胞丧失自噬能力, 在应对损伤刺激时发生促凋亡和抗凋亡蛋白稳态失衡, 引起肝细胞凋亡增加, 并且促进组织炎症和纤维化^[16]。在肥胖小鼠模型体内, 刺激 Atg12-Atg5 蛋白质表达增加, 能够促进细胞自噬水平, 减轻内质网应激, 缓和炎症反应^[17]。这些研究不仅证明了自噬对于机体生存的重要性, 同时也揭示 ATG5 是细胞自噬不可缺少的蛋白质, ATG5 表达水平与疾

病发生发展直接相关。采用基因敲除动物模型, 诸多的研究也同样证实了 Atg7, Atg9, Atg16L1, Beclin1 和 FIP200 是自噬发生必须依赖的蛋白分子, 而且这些蛋白质的表达水平直接决定着细胞内自噬的程度^[14]。

一项关于细胞自噬转录调控组学的研究发现转录因子 FXR (fed-state sensing nuclear receptor) 和 CREB (the fasting transcriptional activator) 协同作用, 控制小鼠肝细胞自噬的发生或抑制。FXR 能够与自噬相关基因的启动子区结合, 抑制基因转录, 下调胞内自噬; CREB 能够激活 Atg7, ULK1 等基因表达, 上调肝细胞自噬水平^[18]。在急性肝损伤小鼠模型体内, 转录因子 KLF6 (Krüppel-like factor 6) 在 P53 的协同作用下, 直接激活 Atg7 和 BECLIN1 基因转录诱导自噬增加, 抑制细胞增殖和组织修复^[19]。与此类似, 小鼠上皮细胞内质网应激信号转导分子 XBP1 (X-box-binding protein 1) 直接与 BECLIN-1 基因启动子区结合, 通过激活 BECLIN-1 表达, 促进自噬发生, 引起细胞凋亡^[20]。此外, 肿瘤抑制因子家族 P73 分子, 也同样是直接转录激活 Atg5, 引起自噬增加, 参与调节肝细胞脂质代谢^[21]。因此, 这些关键 ATGs 的转录激活与表达增加是决定细胞自噬状态的主要控制靶点, 并且与疾病的发生发展紧密相关。

小分子 RNA (microRNA, miRNA) 和长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 在基因转录和翻译过程中发挥重要的调控功能^[22]。肝细胞去分化基因表达谱数据显示: 编码基因转录和翻译过程中有大量非编码基因的转录激活, 包括 small nucleolar RNAs (snoRNA), lncRNAs, miRNAs 等, 这些基因表达增加发生在编码基因转录与翻译之前, 尤其是值得注意的是只有 lncRNAs 在时间和方向上均与编码基因表达水平呈现高度的一致性^[23]。由此提示肝细胞内 lncRNA 可能直接调控参与肝细胞分化的蛋白质分子表达, 从而调节胞内不同生物学反应。已有实验^[24]表明: 血清饥饿会引起小鼠胚胎成纤维细胞阻滞在 G₁/G₀ 期, 并导致细胞自噬和凋亡。为揭示这些现象的发生机制, 采用 RNA-seq 技术分析饥饿和正常培养细胞的 RNA 表达谱, 结果显示差异显著的 RNA 中 43% 为非编码 RNA, 其中 64% 为 lncRNA, 13% 为 miRNA, 并揭示 lncRNA 主要通过 3 种方式调控蛋白质表达: 顺式作用 (cis-acting)、反式作用 (trans-acting) 和 miRNA 载体 (miRNA-carrier) 作用^[25]。这项研究表明 lncRNA 极可能在细胞自噬和凋亡发生过程中扮演着重要的角色。

3 LncRNA 参与调控自噬

LncRNA是指长度>200个核苷酸的非编码RNA。过去十年伴随基因测序技术的发展,大量与人体疾病有关的lncRNA被发现,现已证实^[26]这些所谓的转录“噪音”在基因表达调控中发挥了关键的作用。这些lncRNA的作用机制包括调节相邻位置mRNA的基因表达^[26],负向调控RNA聚合酶II^[27],调节可变剪接^[28],作为海绵体竞争结合miRNA,调控靶向蛋白质表达^[29]。

目前,国内外诸多研究已然发现了lncRNA在细胞自噬调控中的作用与机制。例如,LncRNA研究领域的明星分子HOTAIR(HOX transcript antisense RNA),该基因位于12号染色体Homeobox C(HOXC)基因簇内,与HOXC基因共表达^[30]。Yang等^[31]对54例人体肝癌组织进行了研究,结果观察到HOTAIR表达显著高于正常组织,并且同时伴随ATG3和ATG7基因表达增加,说明癌细胞中自噬强化与HOTAIR过度表达密切相关,但是该研究并没有阐述HOTAIR促进自噬的相关机制。在体外非小细胞型肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞内HOTAIR表达同样显著增加,并且证实HOTAIR诱导ULK1信号通路Beclin1基因表达促进细胞自噬,导致NSCLC cells耐药性增加,沉默HOTAIR基因表达能够减少自噬和促进凋亡,显著降低耐药肿瘤细胞的产生^[32]。同样,在软骨肉瘤细胞内HOTAIR表达增加也伴随着自噬的增强,并且该研究阐明了HOTAIR招募EZH2和DNMT1分子使miR-454-3p启动子区甲基化沉默miR-454-3p表达,促进miR-454-3p靶ATG12表达,增强肿瘤细胞的自噬程度,参与肿瘤的发生发展^[33]。此外,对于口腔癌细胞的研究也得到了相似的结果,沉默HOTAIR表达可观察到细胞自噬及相关蛋白分子Beclin1, ATG 3, ATG7表达降低和凋亡增加^[31]。最近一项关于印苦楝内酯(来源于印度楝树叶的成分)抑制口腔癌细胞增殖效应的研究发现印苦楝内酯能够靶向调控肿瘤细胞自噬和凋亡,然而令人意外的是印苦楝内酯早期抑制HOTAIR激活下游miR-126表达,导致GSK-3 β 信号途径活化诱导肿瘤细胞自噬增加,晚期促使癌细胞从自噬转向凋亡^[34]。与此类似,在肝脏缺血再灌注损伤模型中HOTAIR, ATG7以及细胞自噬均显著高于正常对照,其机制同样是作为海绵体吸附竞争性抑制miR-20b-5p,促进靶基因ATG7表达而促进肝细胞自噬,但是研究中自噬对于肝缺血再灌注损伤的影响未明确^[35]。这些研究充分表明在肿瘤发生发

展中,lncRNA HOTAIR过量表达与细胞自噬的增强密不可分,但是在不同组织类型中HOTAIR发挥作用的机制并不完全相同,HOTAIR调控自噬调控网络的作用机制还有待于更多的研究证实。在非肿瘤疾病领域HOTAIR的研究也说明即使最终效应均是调控关键ATGs蛋白的表达,但是HOTAIR促进蛋白质表达的机制存在明显的组织特异性,尤其是靶向调控的miRNA在不同类型疾病中迥然相异。

MALAT1作为LncRNA研究领域的另一个明星分子,同样引起了许多国内外研究者的瞩目。Tang等^[35]研究发现:与正常组织相比MALAT1在52例胰管腺癌组织中表达明显升高且伴随细胞自噬增强,MALAT1通过作用于RNA结合蛋白HuR诱导自噬活化,协助肿瘤细胞增殖与转移。胃癌细胞耐药相关研究^[36]发现:MALAT1也作为海绵体吸附miR-23b-3p,致使靶基因ATG12表达增加,促进自噬及肿瘤细胞耐药性的产生。而在心肌缺血损伤中,MALAT1同样以海绵体形式抑制miR-204,增加LC3-II表达,促进自噬^[37]。另一项研究^[38]则发现MALAT1以海绵体形式竞争性抑制miR-558,促进其靶基因ULK1表达及自噬,并抑制细胞凋亡。但是在缺血性脑卒中,虽然MALAT1仍发挥海绵体作用抑制miR-30a,增加下游靶基因Beclin1表达,促进细胞自噬,然而抑制MALAT1/miR-30a/Beclin1自噬途径却明显缓解神经元细胞死亡^[39]。这些研究同样说明了同一lncRNA在不同病理状态下,调控自噬的作用机制与效应完全不同。除HOTAIR, MALAT1之外,其他通过调控自噬参与疾病发生发展的lncRNA相继被发现,包括lncRNA APF与缺血/缺氧损伤相关^[40], lncRNA FLJ11812与干细胞多能性^[41]; NBR2与肿瘤发生^[42], MEG3与细菌感染^[43], TGFB2-OT1与炎症^[44], Risa与胰岛素抵抗^[45], PCGEM1与骨关节炎等^[46]。

总而言之,这些研究充分表明LncRNA主要作为分子海绵体吸附miRNA,避免了miRNA对mRNA翻译的抑制效应,增加miRNA靶蛋白ATGs的表达水平^[29],发挥“分子开关”作用实现对细胞自噬的调控,影响疾病进展。不仅如此,lncRNA还可以直接作用于靶基因的启动子区,在转录水平干扰基因表达^[33],或者通过招募其他分子调节靶基因转录^[47]。由此可知,lncRNA能够多层次调控ATGs蛋白质的表达水平,尤其是针对一些核心ATGs的调节,能够极大程度地影响细胞自噬强度。此外,这些研究结果也表明了在不同背景

下自噬程度增加引起的效应完全不同, 如肿瘤组织中lncRNA促进自噬参与介导瘤细胞的增殖和转移; 而缺血性损伤时lncRNA促进自噬对细胞多为保护作用。然而, 最值得注意的是, 尽管这些的lncRNA通过相似的方式调控细胞自噬, 但是不同类型疾病和组织中所涉及的lncRNA各不相同。即使是相同的lncRNA, 在不同环境中的调控途径也存在差异, 这些研究成果为开辟人类疾病的精准诊断和靶向治疗提供了新的理论依据。

4 结语

细胞自噬异常对于组织器官的影响是双向的, 在肿瘤组织中的自噬多表现为过度活化状态, 有助于癌细胞的生存^[31]; 而在另外一些疾病中, 如缺血/缺氧所致的组织器官损伤时, 自噬也表现为过度激活, 但是促进细胞凋亡^[20], 反映了不同背景下自噬异常对细胞生存的影响截然不同。目前很多研究认为精准调控细胞自噬可以成为肿瘤和某些疾病治疗的新方向, 深入研究lncRNA在自噬相关疾病中的作用和调控自噬的机制, 进一步了解各种病理条件下lncRNA调节细胞自噬的组织特异性和诊断疾病的敏感性, 将有助于实现lncRNA作为临床疾病个体化诊断治疗的新靶点。

参考文献

1. Bento CF, Renna M, Ghislat G, et al. Mammalian autophagy: How does it work? [J]. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85(1): 685-713.
2. Morel E, Mehrpour M, Botti J, et al. Autophagy: A druggable process [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2017, 57: 375-398.
3. Levy JMM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(9): 528-542.
4. Fitzwalter BE, Towers CG, Sullivan KD, et al. Autophagy inhibition mediates apoptosis sensitization in cancer therapy by relieving FOXO3a turnover [J]. *Dev Cell*, 2018, 44(5): 555-565.
5. Chen X, Wang P, Guo F, et al. Autophagy enhanced the radioresistance of non-small cell lung cancer by regulating ROS level under hypoxia condition [J]. *Int J Radiat Biol*, 2017, 93(8): 764-770.
6. Onorati AV, Dyczynski M, Ojha R, et al. Targeting autophagy in cancer [J]. *Cancer*, 2018, 124(16): 3307-3318.
7. Chandra V, Bhagyaraj E, Parkesh R, et al. Transcription factors and cognate signalling cascades in the regulation of autophagy [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2016, 91(2): 429-451.
8. Walker M, Kublin JG, Zunt JR. Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts: malaria, microsporidiosis, leishmaniasis, and African trypanosomiasis [J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(1): 115-125.
9. Zhang H, Baehrecke EH. Eaten alive: Novel insights into autophagy from multicellular model systems [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 25(7): 376-387.
10. Bento CF, Renna M, Ghislat G, et al. Mammalian autophagy: How does it work? [J]. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85(1): 685-713.
11. Shibutani ST, Yoshimori T. A current perspective of autophagosome biogenesis [J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 58-68.
12. Li J, Chen Z, Stang MT, et al. Transiently expressed ATG16L1 inhibits autophagosome biogenesis and aberrantly targets RAB11-positive recycling endosomes [J]. *Autophagy*, 2017, 13(2): 345-358.
13. Itakura E, Mizushima N. Characterization of autophagosome formation site by a hierarchical analysis of mammalian Atg proteins [J]. *Autophagy*, 2010, 6(6): 764-776.
14. Ohsumi Y. Historical landmarks of autophagy research [J]. *Nature*, 2013, 24(1): 9-23.
15. Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period [J]. *Nature*, 2004, 432(7020): 1032-1036.
16. Luyendyk JP, Jaeschke H, Ding W. Nrf2 Promotes the development of fibrosis and tumorigenesis in mice with defective hepatic autophagy [J]. *J Hepatol*, 2015, 61(3): 617-625.
17. López-Vicario C, Alcaraz-Quiles J, García-Alonso V, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase modulates inflammation and autophagy in obese adipose tissue and liver: Role for omega-3 epoxides [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(2): 536-541.
18. Seok S, Fu T, Choi SE, et al. Transcriptional regulation of autophagy by an FXR-CREB axis [J]. *Nature*, 2014, 516(729): 108-111.
19. Sydor S, Manka P, Best J, et al. Krüppel-like factor 6 is a transcriptional activator of autophagy in acute liver injury [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8119.
20. Margarita A, Li H, Chen T, et al. XBP1 mRNA splicing triggers an autophagic response in endothelial cells through BECLIN-1 transcriptional activation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2): 859-872.
21. He Z, Liu H, Agostini M, et al. P73 regulates autophagy and hepatocellular lipid metabolism through a transcriptional activation of the ATG5 gene [J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(10): 1415-1424.
22. Cech TR, Steitz JA. The noncoding RNA revolution-trashing old rules to forge new ones [J]. *Cell*, 2014, 157(1): 77-94.
23. Lauschke VM, Vorrink SU, Moro SM, et al. Massive rearrangements of cellular MicroRNA signatures are key drivers of hepatocyte dedifferentiation [J]. *Hepatology*, 2016, 64(5): 1743-1756.
24. Liu C, DeRoo EP, Stecyk C, et al. Impaired autophagy in mouse embryonic fibroblasts null for Krüppel-like Factor 4 promotes DNA

- damage and increases apoptosis upon serum starvation[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 101.
25. Wang F, Liang R, Soibam B, et al. Coregulatory long non-coding RNA and protein-coding genes in serum starved cells[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(1): 84-95.
 26. Ørom UA, Derrien T, Beringer M, et al. Long noncoding RNAs with enhancer-like function in human cells[J]. *Cell*, 2010, 143(1): 46-58.
 27. Espinoza CA, Goodrich JA, Kugel JF. Characterization of the structure, function, and mechanism of B2 RNA, an ncRNA repressor of RNA polymerase II transcription[J]. *RNA*, 2007, 13(4): 583-596.
 28. Tripathi V, Shen Z, Chakraborty A, et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB[J]. *PLoS genetics*, 2013, 9(3): e1003368.
 29. Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 344-352.
 30. Bhan A, Hussain I, Ansari KI, et al. Antisense transcript long noncoding RNA (lncRNA) HOTAIR is transcriptionally induced by estradiol[J]. *J Mol Biol*, 2013, 425(19): 3707-3722.
 31. Yang L, Zhang X, Li H, et al. The long noncoding RNA HOTAIR activates autophagy by upregulating ATG3 and ATG7 in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(8): 2605-2612.
 32. Yang Y, Jiang C, Yang Y, et al. Silencing of lncRNA-HOTAIR decreases drug resistance of non-small cell lung cancer cells by inactivating autophagy via suppressing the phosphorylation of ULK1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(4): 1003-1010.
 33. Bao X, Ren T, Huang Y, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR increases miR-454-3p by targeting Stat3 and Atg12 to inhibit chondrosarcoma growth[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(2): e2605.
 34. Sophia J, Kowshik J, Dwivedi A, et al. Nimbolide, a neem limonoid inhibits cytoprotective autophagy to activate apoptosis via modulation of the PI3K/Akt/GSK-3 β signalling pathway in oral cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1087.
 35. Tang B, Bao N, He G, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates autophagy via the miR-20b-5p/ATG7 axis in hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Gene*, 2019, 686: 56-62.
 36. YiRen H, YingCong Y, Sunwu Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates autophagy associated chemoresistance via miR-23b-3p sequestration in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 174.
 37. Wang S, Yu W, Luo X, et al. MALAT1/miR-204/LC3-II: A potential regulated axis of autophagy in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 277: 222.
 38. Guo X, Wu X, Han Y, et al. LncRNA MALAT1 protects cardiomyocytes from isoproterenol-induced apoptosis through sponging miR-558 to enhance ULK1-mediated protective autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 65(2): 234-245.
 39. Guo D, Ma J, Yan L, et al. Down-regulation of lncRNA MALAT1 attenuates neuronal cell death through suppressing beclin1-dependent autophagy by regulating Mir-30a in cerebral ischemic stroke[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 182-194.
 40. Wang K, Liu CY, Zhou LY, et al. APF lncRNA regulates autophagy and myocardial infarction by targeting miR-188-3p[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6779.
 41. Ge D, Han L, Huang S, et al. Identification of a novel MTOR activator and discovery of a competing endogenous RNA regulating autophagy in vascular endothelial cells[J]. *Autophagy*, 2014, 10(6): 957-971.
 42. Wang K, Liu CY, Zhou LY, et al. LncRNA NBR2 engages a metabolic checkpoint by regulating AMPK under energy stress[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(4): 431-442.
 43. Pawar K, Hanisch C, Eliseo S, et al. Down regulated lncRNA MEG3 eliminates mycobacteria in macrophages via autophagy[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19416.
 44. Huang S, Lu W, Ge D, et al. A new microRNA signal pathway regulated by long noncoding RNA TGFB2-OT1 in autophagy and inflammation of vascular endothelial cells[J]. *Autophagy*, 2015, 11(12): 2172-2183.
 45. Wang Y, Hu Y, Sun C, et al. Down-regulation of Risa improves insulin sensitivity by enhancing autophagy[J]. *FASEB J*, 2016, 30(9): 3133-3145.
 46. Kang Y, Song J, Kim D, et al. PCGEM1 stimulates proliferation of osteoarthritic synoviocytes by acting as a sponge for miR-770[J]. *J Orthop Res*, 2016, 34(3): 412-418.
 47. Li L, Chen H, Gao Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive pancreatic cancer proliferation and metastasis via the stimulation of autophagy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(9): 2232-2243.

本文引用: 周娟, 龙云铸. 长链非编码RNA在自噬相关基因表达调控中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(9): 2052-2056. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.033

Cite this article as: ZHOU Juan, LONG Yunzhu. Advances in the regulation of autophagy related genes by lncRNA[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(9): 2052-2056. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.09.033