

ceRNA在膀胱癌中的研究进展

苗国庆, 高梦, 赵红丽, 任志颖, 李晓霞

牡丹江医学院公共卫生学院, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2024年2月25日; 录用日期: 2024年3月19日; 发布日期: 2024年3月25日

摘要

膀胱癌是全世界范围内的一种常见恶性肿瘤,是泌尿系统中发生率最高的恶性肿瘤,严重影响人们健康。竞争性内源RNA (competing endogenous RNA, ceRNA)是一种新的转录后RNA相互调控机制,越来越多的研究发现长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)、环状RNA (circular RNA, circRNA)和假基因(pseudogenes)可以与微小RNA (micro RNA, miRNA)竞争,影响靶RNA的稳定性或翻译,从而调控基因表达。由于任何拥有miRNA反应元件结构的转录产物理论上都能够作为ceRNA发挥功能,ceRNA理论对整合疾病发病机理,尤其对于肿瘤研究有重要意义。目前越来越多的研究表明ceRNA在肿瘤的基因调控及肿瘤细胞增殖、凋亡、细胞周期、侵袭和转移等各种生物过程中发挥重要作用。本文对ceRNA分类及常见的ceRNA在膀胱癌中的研究进展作一综述。

关键词

ceRNA, miRNA, lncRNA, circRNA, 假基因, 膀胱癌

Research Progress of ceRNA in Bladder Cancer

Guoqing Miao, Meng Gao, Hongli Zhao, Zhiying Ren, Xiaoxia Li

School of Public Health, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

Received: Feb. 25th, 2024; accepted: Mar. 19th, 2024; published: Mar. 25th, 2024

Abstract

Bladder cancer is a common malignant tumor worldwide and the most common malignant cancer in the urinary system, which seriously affects people's health. Competing endogenous RNA is a new RNA transcription regulatory mechanism. More and more studies have found that lncRNA, circRNA and pseudogenes that can compete with miRNA, influence the stability of the target RNA

文章引用: 苗国庆, 高梦, 赵红丽, 任志颖, 李晓霞. ceRNA 在膀胱癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1280-1288. DOI: 10.12677/acm.2024.143839

or translation, thus regulate gene expression. Given that any transcripts harbouring MREs can theoretically function as ceRNAs, ceRNAs theory plays an important role in coordinating disease pathogenesis, especially in tumor research. At present, more and more studies have shown that ceRNA plays a pivotal role in the gene regulation and the proliferation, apoptosis, cell cycle, invasion and metastasis of cancer cells. This article reviews the progress of ceRNA classification, functions in bladder cancer.

Keywords

ceRNA, miRNA, lncRNA, circRNA, Pseudogene, Bladder Cancer

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

随着研究的深入, 尚未研究的非编码 RNA 逐渐被研究通透, 推翻以前 ceRNA 作为无功能转录垃圾的观点, 因此不在被研究人员叫做垃圾 RNA, 并且作为基因表达的影响因素开始受到重视, 2011 年 SALMENA、Pandolfi 等在总结了大量 microRNA 相关研究的基础上, 首次提出 ceRNA 假说, ceRNA 并不是一种新的核糖核酸分子, 这是一种新的调控基因, 通过与靶基因结合从而表达的分子机制在转录后水平影响 RNA 的稳定性和翻译过程, RNA 也能反过来影响 miRNA 的水平, 他们相信所有类型的 RNA 转录都是通过 miRNA 链接位点进行的(miRNA response elements, MREs)介导的新“语言”进行交流的。微小 RNA (micro RNA, miRNA)是 ceRNA 网络中的核心 RNA 分子。ceRNA 假说揭示了 RNA 相互作用的新机制, ceRNA 作为 miRNA 的分子海绵, 可以激活来调节靶基因转录本的表达[1]。下面让我们将进一步介绍这些问题, 并讨论它们在膀胱癌中的作用和机制。

2. 膀胱癌的简介

2.1. 膀胱癌的概念及其流行病学特点

膀胱癌(bladder cancer, BC)是全世界最常见的十大恶性肿瘤之一, 主要分为两类: 非肌浸润性膀胱癌(TA 和 T1 期)和肌肉浸润性膀胱癌(T2~4 期) [2], 据 2018 年的一份研究报告显示, 全世界每年约有 54.9 万新发病例和 20 万的死亡人数, 男性的发病率(9.6/10 万)和死亡率(3.2/10 万)是女性的 4 倍, 且发病率和死亡率仍在攀升[3]。

在中国, 膀胱癌的发病率和死亡率在泌尿系统肿瘤中排名第一[4], 且随着人民生活水平的提高, 生活方式、饮食习惯及医疗水平的改变, 我国膀胱癌的发病率和检出率都呈逐年增加且年轻化的趋势。

2.2. 膀胱癌的常用诊断及治疗方法

目前, 临床上针对膀胱癌的筛查方法较多, 主要包括临床表现、尿脱落细胞学检查、光学成像、肿瘤标志物检测、影像学检查、膀胱镜检查、活检、诊断性电切术后病理学检查等[5]。其中, 膀胱镜检查是膀胱癌诊断的金标准, 尤其是膀胱肿瘤切除术前先行膀胱镜检查, 对于术中膀胱肿瘤的彻底切除至关重要。

膀胱癌常用的治疗方法多为手术切除, 主要包括经尿道膀胱肿瘤电切术、膀胱全切术、膀胱灌注疗

法、膀胱灌注免疫治疗、根治性膀胱切除术等,其中经尿道膀胱肿瘤电切术为低分化及部分高分化膀胱尿路上皮癌的首选。尽管根治性手术和放射治疗等是有效的,但仍有四分之一的肌肉浸润性膀胱癌患者预后不佳[6]。现有的诊断方法,如膀胱镜检查 and 尿液细胞学检查,易使患者产生不适感而且敏感度较差[7]。因此,寻找便捷、快速、准确的膀胱癌筛查和确诊方式是近些年的研究热点。

3. 常见的 ceRNA 与其作用机制

3.1. circRNA

环状 RNAs (circular RNAs, circRNAs)是一类特殊非编码 RNA 分子,这类分子的特点是具有闭环结构(在活体中有时也有表达),因此这类分子不受 RNA 外切酶影响,能更加稳定的表达,同时也不易降解的特点,是目前研究人员探索 RNA 领域的着力点。其可作为重要调节因子广泛参与癌症发生发展的全过程[8][9]。circRNA 分为外显子来源、内含子来源及外显子和内含子共同组成三种。circRNA 的特征是具有共价闭环结构,既没有 5'端到 3'端极性,也没有聚腺苷化的尾巴,可以通过与线性剪接相竞争而在基因调控中发挥作用属于非编码 RNA 中的一种,具有巨大的调控潜力[10][11]。一些 circRNA 中包含 miRNA 结合位点,这些 circRNA 能够发挥 miRNA “海绵”作用,即通过调控 miRNA 抑制基因表达的功能,使靶基因表达量发生改变。大量研究表明, circRNAs 具有分子海绵的作用,能够与 miRNA 特异性的结合,调节肿瘤的进展。circRNAs 具有分布范围广、组织表达特异性高、稳定性好等特点,有望作为新型标志物用于肿瘤诊断及预后评估[12]。

3.2. lncRNA

人类基因组中仅有 70%的基因能被转录,其中不能够编码蛋白的基因约占 98%被称作非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA)。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)是一类转录因子长度超过 200 nt 的 RNA 分子[13],部分 lncRNA 同样由 RNA 聚合酶 II 催化转录而来。目前的学术研究认为 lncRNA 存在很少或几乎没有具有蛋白质编码可能性的转录产物,近十余年已登场并定能风靡的 lncRNA 在分子生物与生命科学领域中的非编码调控 RNA 中是研究的大热门。lncRNA 通常是与小非编码 RNA 以及 mRNA 相互鉴别,分开二者。通过 RNA 聚合酶 II 转录而来的大部分 lncRNA,在肿瘤组织和细胞中可以表达较高的特异性,但其也有一定的缺点,即表达的丰富性和转录的序列保守度较低。近年来关于 lncRNA 的研究进展迅猛,但是绝大部分的 lncRNA 的功能仍然是不清楚的。lncRNA 参与基因组蛋白质印迹、转录后调控和蛋白质功能调节、染色体修饰、转录激活等一系列生理活动。lncRNA 不编码或只编码部分小肽,大部分的 lncRNA,在恶性肿瘤和癌组织的发生发展过程中会产生特异性表达与靶基因竞争性结合相同的 micro RNA,从而使靶基因去抑制[14],它的功能主要取决于自身的序列特征并调节关键性信号转导通路。根据功能不同, lncRNA 又被分为引导分子、骨架分子、信号分子以及诱饵分子这四类不同的信号转导分子[15]。在各种生物过程中, lncRNA 作为调控分子发生特征性改变,并调节关键性信号转导通路。

3.3. 假基因(Pseudogene)

假基因其本身不具备编码蛋白的功能但与已知功能基因的序列有非常相似的片段[16]。假基因含有与功能基因转录物相同的 MREs 假基因对编码基因的调控有专一性,翻译过程因提前移码突变、终止密码子即基因复制过程中由于点突变、插入、缺失、框移存在而中断[17]等因此,在以往的假基因研究和 ceRNA 一样也被研究人员成为无功能的 RNA 也就是垃圾 RNA [18]。随着研究的深入发现假基因并不像其他基因一样可以被转录,但能影响同源或非同源编码基因的表达。在进化过程中获得突变而丧失了产生蛋白质产物能力的序列片段由于假基因与其相应的编码基因类似,3'端都具有 miRNA 结合位点,因此

假基因也是一种 ceRNA，能调控特定基因的表达[19]。假基因是由于突变导致编码功能丧失的亲本基因的残余，近几年来，假基因已经在不同类型的癌症中被报道。

3.4. ceRNA 机制的基本原理

2011 年，Pandolfi 等人提出了一种关于信使 RNAs 如何转录假基因，以及长链非编码 RNAs 如何相互“交流”的新假说，这些进一步的研究将有助于癌症等疾病的分子机理的解析。该假说认为这种 ceRNA 活性能形成一种大规模转录调控网络，可以扩大人类基因组中的功能性遗传信息。他们认为这种活性通过 miRNAs 应答元件，可以作为 mRNAs 转录假基因，以及长链非编码 RNAs 相互“交流”的新语言[1]。ceRNA 假说揭示了一种 RNA 间相互作用的新机制。微小 RNA (micro RNA, miRNA) 是 ceRNA 网络中的核心 RNA 分子，已知 miRNA 可以通过结合 mRNA 导致基因沉默[20]，同时 mRNA 也可以通过这些结合区域反式调节其它 mRNA，发挥 ceRNA 调控作用[21]，而 ceRNA 可以通过竞争性地结合 miRNA 来调节基因表达。ceRNA 可以通过应答元件(micro RNA response elements, MREs)与 miRNA 结合，作为 miRNA 的分子海绵从而影响 miRNA 导致的基因沉默，这揭示了一条 RNA 到 miRNA 调节通路的存在，具有重大生物意义。

ceRNA 假说的提出赋予了 mRNA 和非编码 RNA 新的、更为广泛的生物学功能。各种类型 RNA 之间通过 RNA-RNA 对话所构成的调控网络广泛参与细胞的分化、增殖、凋亡以及肿瘤细胞的生长、侵袭过程，在生物学和病理生理过程中发挥重要作用。

4. ceRNA 网络在膀胱癌中的研究进展

4.1. miRNA 在膀胱癌中的研究

微小 RNA (miRNA) 是由 18~25 个核苷酸序列组成并主要作为基因表达的负调控因子的小分子非编码 RNA [22]，是 ceRNA 网络中的核心 RNA 分子。随着 miRNA 高通量测术应用的快速发展，目前在最新的 miRBase 序列数据库里包含超过 35,000 个 miRNA，其中发现约 2500 个人类 miRNA [23]。在功能上，它们通过阻止活性蛋白的合成来调节转录后靶基因的水平，miRNA 可以通过与蛋白质编码转录物结合来实现，由此避免 mRNA 翻译成功能性蛋白或导致 mRNA 降解。研究表明，单一的 miRNA 可以将数个 mRNA 靶向在一起，并且不同的 miRNA 能通过协同方式靶向单个 mRNA，大量的 micro RNAs 和每个 miRNA 靶向转录物的能力揭示了一个基因表达机制的调节网络[24]。因此，已显示 miRNA 还通过调控下游靶向基因的表达参与细胞各个方面的调控，如增殖，分化，迁移，凋亡和介导干细胞维持[25]。大量研究揭示了绝大部分 miRNA 参与了膀胱癌发生，侵袭，转移和诊断治疗的分子机制，并且确定了来源于体液(血液和尿液)中的 miRNAs 作为癌症早期诊断的生物标志物的重要性。研究发现 miRNAs 在膀胱癌的诊断，预后和治疗中的潜在作用引起了巨大的影响[26]。在哺乳动物血清中，循环核酸的表达水平相对稳定，且检测的可重复性良好，因此具有潜力作为肿瘤标志物。此外，尿液、粪便是易于获得的检测样本[27]。如果能够发现相应的 miRNAs 表达谱，并具有较高的敏感性和特异性，那么这些 miRNAs 可能成为膀胱癌诊断的生物标志物。Tölle [28]等在浸润性膀胱癌患者的血液中发现 miR-26a-5p、miR-144-5p、miR-374-5p 呈现高表达，而在尿液检测出 miR-618、miR-1225b-5P 高表达。由此推断，根据血液、尿液中一些特异的 miRNAs 来诊断浸润性膀胱癌成为一种可能。在研究 miR-143 对膀胱癌的影响时发现，miR-143 能够通过结合 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten ratsarcoma viral oncogene homolog, K-RAS)基因的 3'-UTR，从而调控 RAS 的表达。而 RAS 被证实是在肿瘤中起到癌基因作用的[29]。这说明某些 miRNA 与膀胱癌的发生、进展密切相关。它们可能在膀胱癌的生物行为中承担了类似原癌基因或者抑癌基因的作用，近期发现的如 miR-19a，miR-135a 和 miR-138-5p 可以通过调节靶基因的表达水平

促进膀胱癌细胞增殖、侵袭和迁移[30] [31] [32]。而 miR-214, miR-99a 和 miR-124-3p 通过靶向负调控下游基因从而抑制膀胱癌细胞的增殖和转移[33] [34] [35]。还有一些低表达的 miRNAs 已被证明有助于提高膀胱癌细胞对化疗药物的敏感性。例如, miR-19a 与三氧化二砷(ATO)协同作用,能够抑制膀胱癌细胞的增殖并诱导其凋亡[36]; miR-143 能提高 T24 细胞对吉西他滨的化学敏感性[37]。自从发现和深入研究 miRNA 以来,人类一直在努力了解这类微小 RNAs 的功能和分子机制,这些高度保守的分子是影响整个通路激活的必需调控元件,并且在疾病过程中具有核心作用,有望成为癌症诊断和治疗的新型临床标志物[38]。

4.2. lncRNA 在膀胱癌中的研究

lncRNA 可通过控制细胞的增殖、凋亡及细胞周期等多种方式影响细胞的生物学行为[39],在膀胱癌细胞的增殖、凋亡、侵袭及迁移中扮演着重要的角色,其异常表达在肿瘤的发生发展中起着重要的作用[40]。

研究已经发现多种与膀胱癌发生、发展有关的 lncRNA,如 GHET1 在膀胱癌中表达上调,促进癌细胞在体内增殖、侵袭和迁移[41]。GAS5 在膀胱癌中作为抑癌基因存在,下调该基因后会抑制细胞凋亡并且在体内促进肿瘤生成[42]。此外,GAS5 的沉默上调了膀胱癌细胞 CDK6 的 mRNA 和蛋白水平,导致 S 期显著增加[43]。最近的一项研究表明,强制过表达的 GAS5 可降低阿霉素的化疗耐药性,增加阿霉素诱导的细胞凋亡,并抑制抗凋亡蛋白的表达[44]。下调 H19 的表达可抑制血管的生成和肺转移[45]。UCA1 是膀胱癌中特异性表达的 lncRNA,已被证实可在膀胱癌的诊断中有较高的敏感性和特异性,其异常表达可促进膀胱癌细胞的侵袭、转移,影响膀胱癌的预后,可作为潜在的分子标志物[46]; Iliev[47]等在高级别肌层浸润性膀胱癌组织中发现 lncRNA TUG1 表达明显升高,在转移性肿瘤中升高更加明显,患者总体生存期也明显缩短,其研究结果表明 TUG1 可能作为高级别肌层浸润性膀胱癌的一种生物标志物,也有望成为新的治疗靶点;Shang 等[48]通过微阵列芯片分析发现 lncRNA HOTAIR 在膀胱癌组织中的表达量是正常膀胱组织的 10 倍多,其表达水平与膀胱尿路上皮癌的组织学分级呈正相关,此外,其研究还发现 HOTAIR 还可作为膀胱尿路上皮癌的独立预后标志物,而且的 HOTAIR 高表达还可降低膀胱癌细胞对化疗药物多柔比星的敏感性。MALAT1 过表达抑制肿瘤细胞凋亡,促进细胞迁移、侵袭[49],XIE 等人研究发现 MALAT1 通过竞争性结合 miR-125b,进而增加其靶基因 Bcl-2 和 MMP-13 的表达。MALAT1 也能作为 miR-124 的分子海绵,调节靶基因 foxq1 的表达[50] [51]。最近 ZHAN [52]等人发现 lncRNA DANCR 在膀胱癌组织和细胞株中显著性高表达,高表达的 DANCR 能竞争性结合 miR-149 正向调控 MSI2 表达,从而在膀胱癌发病机制中发挥致癌作用,目前与 lncRNA 膀胱癌关系的研究正在深入进行,随着生命科学及医学的不断发展,lncRNA 的研究将更好地对膀胱癌的预测、诊断及个体化治疗提供具有里程碑意义的理论及数据支持。

4.3. circRNA 在膀胱癌中的研究

已有研究表明,一些 circRNA 在膀胱癌中表达失调并且能够促进膀胱癌的进展。例如,通过筛选 circRNA 表达谱,Zhong 等[53]发现膀胱癌组织样本中的 circMYLK 水平明显高于正常膀胱组织样本,并且 circMYLK 水平与膀胱癌分期有关。circUVRAG 在膀胱癌细胞中的表达显著增加,并且 circUVRAG 沉默抑制膀胱癌细胞的增殖和迁移,体内研究表明,circUVRAG 的下调导致肿瘤异种移植体积和重量显著减少,此外,circUVRAG 沉默促进了 miR-223 的表达,从而抑制了 FGFR2 基因的表达,表明 circUVRAG 通过作为 miR-223 海绵在膀胱癌中调节 FGFR2 的表达水平[54]; CircTFRC 是一种在膀胱癌组织和细胞系中均高表达的环状 RNA,其高表达可促进膀胱癌细胞的增殖、侵袭和诱导上皮细胞间质化(EMT);且

其高表达与膀胱癌患者的肿瘤分级、T分期和淋巴转移呈正相关。CircTFRC主要通过作为miR-107的“分子海绵”调节TFRC (transferrin receptor, TFRC)的表达,在膀胱癌中发挥促癌基因的作用[55]。

除了作为致癌因子外,还有研究表明一些circRNA在癌症的进展中有抑制和保护作用。circHIPK3在膀胱癌中表现为抑癌基因,Li等[56]表明circHIPK3在膀胱癌组织标本中的表达低于正常膀胱组织,在体外,circHIPK3的高表达显著抑制膀胱癌细胞的迁移,抑制膀胱癌的体内增殖。相似的,膀胱癌组织样本中BCRC-3水平明显低于正常膀胱组织,体外研究发现在膀胱癌细胞中,BCRC-3高表达能够抑制细胞增殖,诱导细胞周期阻滞[57]。circHIPK3主要通过作为miR-558的“分子海绵”抑制HPSE (Heparanase, HPSE)的表达,在膀胱癌中发挥抑癌基因的作用[58]。CircBCRC-3在膀胱癌组织和细胞系中显著下调,体外诱导其过表达可抑制膀胱癌细胞的增殖。CircBCRC-3主要通过作为miR-182-5p的“分子海绵”,促进p27的表达,起到抑癌基因的作用[59]。

5. 小结与展望

本文综述了目前常见的ceRNA在人类膀胱癌中调节细胞增殖、侵袭和转移的作用,并强调了它们在膀胱癌化疗的诊断、预后和反应中的潜在临床意义。目前,几种ceRNA参与了膀胱癌的发病机制,其中一些可能作为有前途的生物标志物。进一步深入了解与膀胱癌进展相关的分子机制可以促进治疗膀胱癌的临床应用的突破。为膀胱癌早期诊断提供了新的分子标志物,为膀胱癌治疗位点提供了新思路。但目前的研究主要集中于单一的miRNA、lncRNA等,如何利用生物信息学的大数据,对ceRNA的功能网络进行综合分析,探索ceRNA的基因调控机制,寻找有效的早期诊断、预防复发的靶点是我们亟待解决的问题。

参考文献

- [1] Salmena, L., Poliseno, L., Tay, Y., *et al.* (2011) A *ceRNA* Hypothesis: The Rosetta Stone of a Hidden RNA Language? *Cell*, **146**, 353-358. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.014>
- [2] Hall, M.C., Chang, S.S., Dalbagni, G., *et al.* (2007) Guideline for the Management of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer (Stages Ta, T1, and Tis): 2007 Update. *The Journal of Urology*, **178**, 2314-2330. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.09.003>
- [3] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [4] 温登瑰, 单保恩, 张思维, 等. 2003-2007年中国肿瘤登记地区膀胱癌的发病与死亡分析[J]. *肿瘤*, 2012, 32(4): 256-262.
- [5] 陈宇豪, 程文. 膀胱癌早期诊断方法的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(7): 650-654.
- [6] Kaufman, D.S., Shipley, W.U. and Feldman, A.S. (2009) Bladder Cancer. *Lancet*, **374**, 239-249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60491-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60491-8)
- [7] Ng, K., Stenzl, A., Sharma, A. and Vasdev, N. (2021) Urinary Biomarkers in Bladder Cancer: A Review of the Current Landscape and Future Directions. *Urologic Oncology*, **39**, 41-51. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.08.016>
- [8] Jeck, W.R. and Sharpless, N.E. (2014) Detecting and Characterizing Circular RNAs. *Nature Biotechnology*, **32**, 453-461. <https://doi.org/10.1038/nbt.2890>
- [9] Liu, Y.C., Li, J.R., Sun, C.H., *et al.* (2016) CircNet: A Database of Circular RNAs Derived from Transcriptome Sequencing Data. *Nucleic Acids Research*, **44**, D209-D215. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv940>
- [10] Chen, L.L. and Yang, L. (2015) Regulation of CircRNA Biogenesis. *RNA Biology*, **12**, 381-388. <https://doi.org/10.1080/15476286.2015.1020271>
- [11] Ashwal-Fluss, R., Meyer, M., Pamudurti, N.R., *et al.* (2014) CircRNA Biogenesis Competes with Pre-mRNA Splicing. *Molecular Cell*, **56**, 55-66. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.019>
- [12] Memczak, S., Jens, M., Elefsinioti, A., *et al.* (2013) Circular RNAs Are a Large Class of Animal RNAs with Regulatory Potency. *Nature*, **495**, 333-338. <https://doi.org/10.1038/nature11928>

- [13] 李睿, 罗云波. lncRNA 及其生物学功能[J]. 农业生物技术学报, 2016, 24(4): 600-612.
- [14] Eissa, S., Safwat, M., Matboli, M., *et al.* (2019) Measurement of Urinary Level of a Specific Competing Endogenous RNA Network (FOS and RCAN mRNA/MiR-324-5p, MiR-4738-3p, /LncRNA MiR-497-HG) Enables Diagnosis of Bladder Cancer. *Urologic Oncology*, **37**, 292.e19-292.e27. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.12.024>
- [15] Moran, V.A., Perera, R.J. and Khalil, A.M. (2012) Emerging Functional and Mechanistic Paradigms of Mammalian Long Non-Coding RNAs. *Nucleic Acids Research*, **40**, 6391-6400. <https://doi.org/10.1093/nar/gks296>
- [16] Kartha, R.V. and Subramanian, S. (2014) Competing Endogenous RNAs (CeRNAs): New Entrants to the Intricacies of Gene Regulation. *Frontiers in Genetics*, **5**, Article 8. <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00008>
- [17] Poliseno, L. (2012) Pseudogenes: Newly Discovered Players in Human Cancer. *Science Signaling*, **5**, re5. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2002858>
- [18] Proudfoot, N. (1980) Pseudogenes. *Nature*, **286**, 840-841. <https://doi.org/10.1038/286840a0>
- [19] Esposito, F., DeMartino, M., Petti, M.G., *et al.* (2014) HMGA1 Pseudogenes as Candidate Proto-Oncogenic Competitive Endogenous RNAs. *Oncotarget*, **5**, 8341-8354. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2202>
- [20] Lu, T.X. and Rothenberg, M.E. (2018) MicroRNA. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 1202-1207. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>
- [21] Xu, J., Li, Y., Lu, J., *et al.* (2015) The mRNA Related CeRNA-CeRNA Landscape and Significance across 20 Major Cancer Types. *Nucleic Acids Research*, **43**, 8169-8182. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv853>
- [22] He, L. and Hannon, G.J. (2004) MicroRNAs: Small RNAs with a Big Role in Gene Regulation. *Nature Reviews Genetics*, **5**, 522-531. <https://doi.org/10.1038/nrg1379>
- [23] Koturbash, I., Tolleson, W.H., Guo, L., *et al.* (2015) MicroRNAs as Pharmacogenomic Biomarkers for Drug Efficacy and Drug Safety Assessment. *Biomarkers in Medicine*, **9**, 1153-1176. <https://doi.org/10.2217/bmm.15.89>
- [24] Wu, W., Sun, M., Zou, G.M. and Chen, J.J. (2007) MicroRNA and Cancer: Current Status and Prospective. *International Journal of Cancer*, **120**, 953-960. <https://doi.org/10.1002/ijc.22454>
- [25] Davis, B.N. and Hata, A. (2009) Regulation of microRNA Biogenesis: A miRiad of Mechanisms. *Cell Communication and Signaling*, **7**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/1478-811X-7-18>
- [26] Schaefer, A., Stephan, C., Busch, J., *et al.* (2010) Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Implications of MicroRNAs in Urologic Tumors. *Nature Reviews Urology*, **7**, 286-297. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.45>
- [27] 李先承, 李秀男, 宋希双. MicroRNA-21 与实体肿瘤关系的研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2012, 34(2): 182-188.
- [28] Tölle, A., Jung, M., Rabenhorst, S., *et al.* (2013) Identification of microRNAs in Blood and Urine as Tumour Markers for the Detection of Urinary Bladder Cancer. *Oncology Reports*, **30**, 1949-1956. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2621>
- [29] Yoshikawa, Y., Taniguchi, K., Tsujino, T., *et al.* (2019) Anti-Cancer Effects of a Chemically Modified MiR-143 on Bladder Cancer by Either Systemic or Intravesical Treatment. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*, **13**, 290-302. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.02.005>
- [30] Feng, Y., Liu, J., Kang, Y., *et al.* (2014) MiR-19a Acts as an Oncogenic MicroRNA and Is Up-Regulated in Bladder Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **33**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s13046-014-0067-8>
- [31] Mao, X.P., Zhang, L.S., Huang, B., *et al.* (2015) Mir-135a Enhances Cellular Proliferation through Post-Transcriptionally Regulating PHLPP2 and FOXO1 in Human Bladder Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **13**, Article No. 86. <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0438-8>
- [32] Yang, R., Liu, M., Liang, H., *et al.* (2016) MiR-138-5p Contributes to Cell Proliferation and Invasion by Targeting Survivin in Bladder Cancer Cells. *Molecular Cancer*, **15**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0569-4>
- [33] Wang, J., Zhang, X., Wang, L., *et al.* (2015) MicroRNA-214 Suppresses Oncogenesis and Exerts Impact on Prognosis by Targeting PDRG1 in Bladder Cancer. *PLOS ONE*, **10**, e0118086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118086>
- [34] Feng, Y., Kang, Y., He, Y., *et al.* (2014) MicroRNA-99a Acts as a Tumor Suppressor and Is Down-Regulated in Bladder Cancer. *BMC Urology*, **14**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-50>
- [35] Xu, X., Li, S., Lin, Y., *et al.* (2013) MicroRNA-124-3p Inhibits Cell Migration and Invasion in Bladder Cancer Cells by Targeting ROCK1. *Journal of Translational Medicine*, **11**, Article No. 276. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-276>
- [36] Cao, Y., Yu, S.L., Wang, Y., *et al.* (2011) MicroRNA-Dependent Regulation of PTEN after Arsenic Trioxide Treatment in Bladder Cancer Cell Line T24. *Tumour Biology*, **32**, 179-188. <https://doi.org/10.1007/s13277-010-0111-z>
- [37] Du, M., Shi, D., Yuan, L., *et al.* (2015) Circulating MiR-497 and MiR-663b in Plasma Are Potential Novel Biomarkers for Bladder Cancer. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 10437. <https://doi.org/10.1038/srep10437>

- [38] Witwer, K.W. and Halushka, M.K. (2016) Toward the Promise of MicroRNAs—Enhancing Reproducibility and Rigor in microRNA Research. *RNA Biology*, **13**, 1103-1116. <https://doi.org/10.1080/15476286.2016.1236172>
- [39] Teng, J., Ai, X., Jia, Z., et al. (2019) Long Non-Coding RNA ARAP1-AS1 Promotes the Progression of Bladder Cancer by Regulating MiR-4735-3p/NOTCH2 Axis. *Cancer Biology & Therapy*, **20**, 552-561. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1538613>
- [40] Quan, J., Pan, X., Zhao, L., et al. (2018) LncRNA as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 6415-6424. <https://doi.org/10.2147/OTT.S167853>
- [41] Li, L.J., Zhu, J.L., Bao, W.S., et al. (2014) Long Noncoding RNA GHET1 Promotes the Development of Bladder Cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **7**, 7196-7205.
- [42] Wang, M., Guo, C., Wang, L., et al. (2018) Long Noncoding RNA GAS5 Promotes Bladder Cancer Cells Apoptosis Through Inhibiting EZH2 Transcription. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 238. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0264-z>
- [43] Liu, Z., Wang, W., Jiang, J., et al. (2013) Downregulation of GAS5 Promotes Bladder Cancer Cell Proliferation, Partly by Regulating CDK6. *PLOS ONE*, **8**, e73991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073991>
- [44] Cao, Q., Wang, N., Qi, J., et al. (2016) Long Non-Coding RNA-GAS5 Acts as a Tumor Suppressor in Bladder Transitional Cell Carcinoma via Regulation of Chemokine (C-C Motif) Ligand 1 Expression. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 27-34. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4503>
- [45] Lv, M., Zhong, Z., Huang, M., et al. (2017) LncRNA H19 Regulates Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis of Bladder Cancer by MiR-29b-3p as Competing Endogenous RNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1864**, 1887-1899. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.08.001>
- [46] Xue, M., Pang, H., Li, X., et al. (2016) Long Non-Coding RNA Urothelial Cancer-Associated 1 Promotes Bladder Cancer Cell Migration and Invasion by Way of the Hsa-MiR-145-ZEB1/2-FSCN1 Pathway. *Cancer Science*, **107**, 18-27. <https://doi.org/10.1111/cas.12844>
- [47] Iliev, R., Kleinova, R., Juracek, J., et al. (2016) Overexpression of Long Non-Coding RNA TUG1 Predicts Poor Prognosis and Promotes Cancer Cell Proliferation and Migration in High-Grade Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Tumour Biology*, **37**, 13385-13390. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-5177-9>
- [48] Shang, C., Guo, Y., Zhang, H., et al. (2016) Long Noncoding RNA HOTAIR Is a Prognostic Biomarker and Inhibits Chemosensitivity to Doxorubicin in Bladder Transitional Cell Carcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **77**, 507-513. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2964-3>
- [49] Li, C., Cui, Y., Liu, L.F., et al. (2017) High Expression of Long Noncoding RNA MALAT1 Indicates a Poor Prognosis and Promotes Clinical Progression and Metastasis in Bladder Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, **15**, 570-576. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.05.001>
- [50] Xie, H., Liao, X., Chen, Z., et al. (2017) LncRNA MALAT1 Inhibits Apoptosis and Promotes Invasion by Antagonizing MiR-125b in Bladder Cancer Cells. *Journal of Cancer*, **8**, 3803-3811. <https://doi.org/10.7150/jca.21228>
- [51] Jiao, D., Li, Z., Zhu, M., et al. (2018) LncRNA MALAT1 Promotes Tumor Growth and Metastasis by Targeting MiR-124/Foxq1 in Bladder Transitional Cell Carcinoma (BTCC). *American Journal of Cancer Research*, **8**, 748-760.
- [52] Zhan, Y., Chen, Z., Li, Y., et al. (2018) Long Non-Coding RNA DANCR Promotes Malignant Phenotypes of Bladder Cancer Cells by Modulating the MiR-149/MSI2 Axis as a CeRNA. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, Article No. 273. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0921-1>
- [53] Zhong, Z., Huang, M., Lv, M., et al. (2017) Circular RNA MYLK as a Competing Endogenous RNA Promotes Bladder Cancer Progression through Modulating VEGFA/VEGFR2 Signaling Pathway. *Cancer Letters*, **403**, 305-317. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.06.027>
- [54] Yang, C., Wu, S., Wu, X., et al. (2019) Silencing Circular RNA UVRAG Inhibits Bladder Cancer Growth and Metastasis by Targeting the MicroRNA-223/Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Axis. *Cancer Science*, **110**, 99-106. <https://doi.org/10.1111/cas.13857>
- [55] Su, H., Tao, T., Yang, Z., et al. (2019) Circular RNA CTFRC Acts as the Sponge of MicroRNA-107 to Promote Bladder Carcinoma Progression. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0951-0>
- [56] Li, Y., Zheng, F., Xiao, X., et al. (2017) CircHIPK3 Sponges MiR-558 to Suppress Heparanase Expression in Bladder Cancer Cells. *EMBO Reports*, **18**, 1646-1659. <https://doi.org/10.15252/embr.201643581>
- [57] Xie, F., Li, Y., Wang, M., et al. (2018) Circular RNA BCRC-3 Suppresses Bladder Cancer Proliferation through MiR-182-5p/P27 Axis. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0892-z>
- [58] Zheng, Q., Bao, C., Guo, W., et al. (2016) Circular RNA Profiling Reveals an Abundant CircHIPK3 That Regulates Cell Growth by Sponging Multiple MiRNAs. *Nature Communications*, **7**, Article No. 11215.

<https://doi.org/10.1038/ncomms11215>

- [59] Liu, H., Chen, D., Bi, J., *et al.* (2018) Circular RNA CircUBXN7 Represses Cell Growth and Invasion by Sponging MiR-1247-3p to Enhance B4GALT3 Expression in Bladder Cancer. *Aging*, **10**, 2606-2623.
<https://doi.org/10.18632/aging.101573>