

Dlouhé nekódující RNA a karcinom z renálních buněk

Long non-coding RNAs and renal cell carcinoma

Fedorko M.^{1,2}, Bohošová J.³, Poprach A.⁴, Pacík D.^{1,2}

¹ Urologická klinika FN Brno

² LF MU Brno

³ CEITEC, MU Brno

⁴ Klinika komplexní onkologické péče MOÚ Brno

Souhrn

Východiska: Poskytnout přehlednou informaci o významu dlouhých nekódujících RNA (lncRNA) v patogenezi karcinomu z renálních buněk (renal cell carcinoma – RCC) a možnostech jejich využití v diagnostice, stanovení prognózy onemocnění a predikci léčebné odpovědi. **Materiál a metody:** Vyhledávání v databázích PubMed a Web of Science s využitím variant klíčových slov „dlouhé nekódující RNA“ („lncRNA“, „long noncoding RNA“, „long non-coding RNA“) a „karcinom z renálních buněk“ („renal cancer“, „renal cell carcinoma“, „kidney cancer“). Separace výsledků týkajících se patogeneze, diagnózy, prognózy a využití jako terapeutických cílů. **Výsledky:** Dlouhé nekódující RNA regulují genovou expresi na všech úrovních. Uplatňují se jako onkogeny i jako nádorové supresory. Mechanismus jejich působení je objasněn pouze částečně, v patogenezi renálního karcinomu však aktivně regulují kaskádu faktorů indukovaných hypoxií, epiteliálně-mezenchymální tranzici, buněčnou proliferaci, buněčný cyklus, apoptózu, lokální invazi a vznik metastáz. Aberantní exprese ve tkáni nádoru ve srovnání se zdravým renálním parenchymem a korelace expresních hladin s klinicko-patologickými charakteristikami tumoru umožňují potenciální využití mnoha lncRNA jako biomarkerů pro časnou detekci a stanovení prognózy onemocnění vč. odpovědi na cílenou léčbu. Testy *in vitro* naznačují potenciální využití lncRNA jako terapeutických cílů. **Závěr:** Poznatků o dlouhých nekódujících RNA ve vztahu ke karcinomu z renálních buněk rychlým tempem přibývá. V současné době lze některé z nich považovat za slibné biomarkery. Před uvedením do rutinní klinické praxe je potřeba dalšího výzkumu.

Klíčová slova

biomarker – diagnostika – dlouhé nekódující RNA – karcinom z renálních buněk – prognóza

Summary

Background: To provide an overview of the importance of long non-coding RNAs (lncRNAs) in the pathogenesis of renal cell carcinoma and their utility as biomarkers for diagnosis, prognosis and prediction of treatment response. **Materials and methods:** A literature search in the Pubmed and Web of Science databases using the keywords variations of “long non-coding RNA” (“lncRNA”, “long noncoding RNA”, “long non-coding RNA”) and “renal cell carcinoma” (“renal cancer”, “renal cell carcinoma”, “kidney cancer”) was performed. The results related to the pathogenesis, diagnosis, prognosis and use as therapeutic targets were separated. **Results:** Long non-coding RNAs regulate gene expression at different levels. They act both as oncogenes and tumor suppressors. The mechanism of their action has not been fully elucidated, but they are actively involved in the regulation of hypoxia inducible factors pathway, epithelial-mesenchymal transition, cell proliferation, cell cycle regulation, apoptosis, local invasion and development of metastases. Aberrant expression in tumor tissue compared to healthy parenchyma and the correlation of expression levels with clinical-pathological features allow the potential use of many lncRNAs as biomarkers for early detection and prognosis of the disease, including the response to targeted therapy. *In vitro* assays indicate the potential use of lncRNAs as therapeutic targets. **Conclusion:** Our knowledge of long non-coding RNAs in relation to renal cell carcinoma is increasing rapidly. At present, some of them can be considered as promising biomarkers. Further research is needed before they can be introduced into routine clinical practice.

Key words

biomarker – diagnosis – long non-coding RNA – renal cell carcinoma – prognosis

Práce byla podpořena grantovým projektem Ministerstva zdravotnictví ČR AZV NV18-03-00554.

This work was supported by grant project of the Ministry of Health of the Czech Republic No. NV18-03-00554.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Michal Fedorko, Ph.D., FEBU
Urologická klinika FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: fedorko.michal@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 11. 2019

Přijato/Accepted: 10. 12. 2019

doi: 10.14735/amko2020340

Úvod

Karcinom z renálních buněk (renal cell carcinoma – RCC) tvoří 4,2 % ze všech zhoubných nádorů u mužů a 2,6 % u žen [1]. Jeho incidence má stoupající tendenci. Nejvyšších hodnot dosahuje celosvětově v ČR, kde byla v roce 2016 standardizovaná incidence 15,17 případů na 100 000 obyvatel [2]. Pětiletým relativním přežitím na úrovni přibližně 75 % se řadí mezi nejletálnější urologické malignity [3]. Poměrně významná část pacientů je stále diagnostikována v pokročilém stadiu onemocnění, v ČR je až 20 % případů diagnostikováno v klinickém stadiu IV [2]. Kromě zobrazovacích vyšetření není k dispozici spolehlivý biomarker, který by byl použitelný v rutinní praxi pro časnou detekci či stanovení prognózy RCC.

Dlouhé nekódující RNA (long non-coding RNAs – lncRNA) patří do skupiny tzv. nekódujících RNA, což jsou transkripty genomu, které nejsou překládány, tedy nekódují funkční proteiny. Hranice mezi krátkými a dlouhými nekódujícími RNA je přibližně 200 nukleotidů. lncRNA regulují genovou expresi na více úrovních – v jádře buňky se uplatňují při modifikacích chromatinu, transkripční regulaci (aktivace i represe) i posttranskripčních úpravách mRNA (sestrih, transport, translace), v cytoplasmě regulují geno-

vou expresi na posttranskripční (stabilita mRNA, vazba s miRNA), translační i posttranslační úrovni [4]. Uplatňují se v patogenezi různých onemocnění vč. zhoubných nádorů [5]. Regulují totiž zásadní projevy malignity, jako jsou buněčný růst, proliferace, invaze, angiogeneze či metastazování [6]. Cílem předkládané práce je přehled deregulovaných lncRNA u renálního karcinomu, popis jejich role v patogenezi RCC a možností využití v diagnostice, stanovení prognózy, příp. jako potenciálních terapeutických cílů.

Materiál a metody

Bylo provedeno systematické vyhledávání v databázích Web of Science a Pubmed k datu 3. 10. 2019, zahrnující časové období 2010–2019 a klíčová slova „lncRNA“, „long noncoding RNA“, „long non-coding RNA“, „renal cancer“, „renal cell carcinoma“ a „kidney cancer“. Zadáním („lncRNA*“ OR „long noncoding RNA*“ OR „long non-coding RNA*“) AND („renal cancer“ OR „renal cell carcinoma“ OR „kidney cancer“) v předmětu vyhledávání bylo nalezeno 230 prací, přičemž první relevantní výsledek byl z roku 2011. V první selekci bylo na základě abstrakt vyřazeno 95 prací odpovídajících předem stanoveným vylučovacím kritériím: duplikáty, nedostupný abstrakt, konferenční

abstrakta, editoriały, komentáře, přehledové práce, metaanalýzy, zvířecí modely a práce týkající se primárně jiných malignit, zhoubných nádorů obecně nebo nenádorových onemocnění. Následně byla prvním autorem revidována abstrakta zbylých výsledků a ve druhé selekci bylo vyřazeno 12 výsledků, které nepřinášely novou informaci nebo by mohly být pro čtenáře matoucí. Přehled sumarizuje 123 výsledků, u kterých byly revidovány plné texty (schéma 1). Ačkoli se v mnoha pracích překrývá popis biologických funkcí konkrétních lncRNA, jejich prognostický význam i testy *in vitro*, jsou kvůli přehlednosti uvedeny samostatně. Nejvíce studovaným lncRNA je věnován samostatný prostor.

LncRNA v patogenezi karcinomu z renálních buněk

Tumor supresorové lncRNA

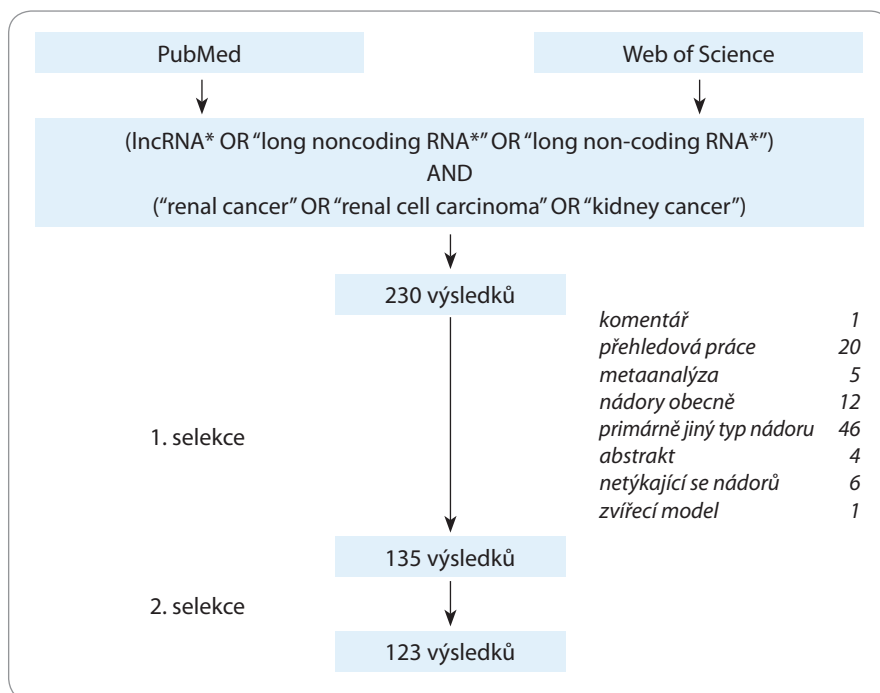
Přehled tumor supresorových lncRNA uvádí tab. 1. Jejich funkce spočívá zejména ve snížení exprese onkogenů nebo útlumu patogenetických drah a regulátorů epiteliálně mezenchymální tranzice (EMT), dále mohou vázat mikroRNA (miRNA, tzv. miRNA „sponging“), příp. destabilizují androgenní receptor (AR). Hladiny těchto lncRNA jsou ve tkáních RCC sniženy, což se ve výsledku projevuje stimulací buněčného cyklu, EMT, nadprodukcí onkogenních proteinů, a tím pádem zvýšenou proliferací nádorových buněk, jejich migrací a útlumem apoptózy [7–28].

MEG3

Expese „maternally expressed gene 3“ je u RCC signifikantně snižena. Indukuje apoptózu buněk RCC aktivací vnitřní mitochondriální dráhy, což vede ke snížení hladiny Bcl-2 a prokaspázy 9 a naopak zvýšení hladin kaspázy 9 a uvolnění cytochromu c do cytoplasmy [17]. Dále tlumí buněčný cyklus („G0/G1 arrest“) prostřednictvím snížení exprese miR-7, která vede k nadprodukcí RASL11B (Ras-like protein family member 11B), čímž navíc inhibuje proliferaci, invazi a migraci buněk ccRCC [16].

SARCC

Tato nádorově supresorová lncRNA se váže na androgenní receptor, čímž do-



Obr. 1. Diagram vyhledávání.

Tab. 1. Přehled nádorově supresorových lncRNA v patogenezi karcinomu z renálních buněk a jejich biologických funkcí.

lncRNA	Mechanismus působení	Poznámka	Odkaz
NR_023387	↓ EMT	↓ onkogen MGP	[7]
ADAMTS9-AS2	miR-27a-3p sponging	↓ FOXO1	[8]
ENST00000434223	↓ Wnt/katenin		[9]
SANT1	↓ SLC47A2	↓ supresorový komplex SFPQ/E2F1/HDAC1	[10]
GASL1	↓ proliferace		[11]
LINC00961	↓ EMT	↓ Slug, N-kadherin	[12]
XIST	miR-106b-5p sponging	↓ p21	[13]
OTUD6B-AS1	↓ Wnt/katenin, ↓ EMT	↓ E-kadherin, N-kadherin, Snail	[14]
KCNQ1DN	↓ c-Myc	↑ cyklin D1	[15]
MEG3	↓ miR-7	↑ zastavení buněčného cyklu ve fázi G0/G1	[16]
	↓ Bcl-2, ↓ prokaspáza 9		[17]
DHRS4-AS1		↑ zastavení buněčného cyklu ve fázi G0/G1	[18]
EGOT			[19]
DANCR			[20]
SARCC	destabilizace AR	↓ Akt, MMP-13, K-RAS, P-ERK	[21, 22]
	destabilizace AR	↓ HIF-2 α , c-MYC	[23]
BX357664	↓ TGF- β 1/p38/HSP27		[24]
CASC2	cíl miR-21		[25]
TRIM52-AS1			[26]
IRAIN	↑ cyklin D1, ↓ Bax		[27]
GAS5			[28]

ADAMTS9-AS2 – antisense RNA 2 ADAM metalopeptidáza s trombospondinem typu 1 motivu 9, CASC2 – kandidát na náchylnost k nádorům 2, DANCR – protein nekódující RNA antagonizující diferenciaci, DHRS4-AS1 – antisense RNA 4 z rodiny SDR dehydrogenázy/reduktázy, EGOT – transkript onkogeneze eozinofilních granulí, EMT – epiteliálně-mezenchymální tranzice, FOXO1 – vidličkový protein O1, GAS5 – transkript 5 specifický pro zástavu růstu, HDAC1 – histonová deacetyláza 1, IRAIN – intragenní antisense lncRNA na lokusu IGF1R, MGP – matrixový Gla protein, HSP27 – protein tepelného šoku 27, KCNQ1DN – následný souseď KCNQ genu, MEG3 – maternálně exprimovaný gen 3, MMP-13 – matricová metaloproteináza 3, OTUD6B-AS1 – antisense RNA 1 obsahující OTU doménu 6B, SARCC – lncRNA potlačující androgenní receptor u renálního karcinomu, SFPQ – sestříhový faktor bohatý na prolin a glutamin, SLC47A2 – protein 2 vytláčující více léků a toxinů, TGF – transformující růstový faktor, TRIM52-AS1 – antisense RNA 1 z rodiny tripartitních motivů 52, XIST – X-neaktivní specifický transkript

↑ – zvýšení exprese, ↓ – utlumení exprese

chází k jeho destabilizaci a inhibici jeho funkce. Následně potlačení exprese miR-143-3p inhibuje další signály, jako jsou *Akt*, *MMP13*, *K-RAS* a *P-ERK*, tedy známé onkogeny [21,22]. Destabilizace AR tlumí i další onkogenní dráhu, *HIF-2 α /c-Myc*, SARCC se tedy uplatňuje i v regulaci kaskády HIF (hypoxia-inducible factor) [23].

Onkogenní lncRNA

Přehled onkogenních lncRNA je uveden v tab. 2. Tyto lncRNA přímo stimulují produkci jiných onkogenů nebo

tlumí expresi nádorových supresorů. V mnoha případech vážou miRNA, čímž přímo blokují jejich působení na cílové mRNA. Stimulují známé patogenetické dráhy RCC – HIF kaskádu, *Wnt/katenin*, *PI3K/Akt*, EMT. Ve tkáni nádorů jsou exprimovány ve zvýšené míře [29–88].

HOTAIR

„HOX transcript antisense RNA“ je jednou z nejznámějších onkogenních lncRNA. V patogenezi RCC se typicky uplatňuje miRNA „sponging“. Tímto mechanismem

inhibuje funkci nádorově supresorové miR-124, což vede k nadprodukcii 2,8-sialyltransferázy 4, která stimuluje proliferaci, migraci a invazi RCC [42]. Vazba s miR-138, miR-200c, miR-204 nebo miR-217 stimuluje produkci onkogenů, jako jsou *ADAM9*, *EZH2*, *ZEB1* či *ZEB2*, přičemž zvýšená exprese HOTAIR je stimulována působením estrogenového receptoru β , který se kromě RCC uplatňuje i u jiných nádorových onemocnění [43]. Kompetitivní inhibice miR-217 stimuluje produkci HIF-1 α a následně AXL [44].

Tab. 2. Přehled onkogenních lncRNA v patogenezi karcinomu z renálních buněk a jejich biologických funkcí.

lncRNA	Mechanismus působení	Poznámka	Odkaz
ATB	↓ p53	vazba p53 na DNMT1	[29]
	↑ EMT	cíl TGF-β	[30]
MALAT1	miR-203 sponging	↑ BIRC5 (survivin)	[31]
	miR-182-5p sponging		[32]
	miR-429 sponging		[33]
	↑ Livin		[34]
	↑ EMT	↑ EZH2, β-kenin	[35]
URRCC	↑ p-Akt	↓ FOXO3	[36]
ITGB1	↓ Mcl-1		[37]
GHET1	↑ EMT		[38]
HOTTIP	↑ PI3K/Akt		[39]
	miR-615-3p sponging	↑ IGF-2	[40]
	↓ LATS2		[41]
HOTAIR	miR-124 sponging		[42]
	miR-138, miR-200c, miR-204, miR-217 sponging	↑ estrogen receptor β	[43]
	miR-217 sponging	↑ HIF1α, AXL	[44]
ZFAS1	miR-10a sponging	↑ SKA1	[45]
EGFR-AS1	↓ degradace EGFR mRNA	↑ EGFR	[46]
LINC-PINT	↑ EZH2	↓ p53	[47]
AFAP1-AS1	↓ PTEN		[48]
PVT1	miR-16-5p sponging		[49]
	↑ EGFR		[50]
	↑ Mcl-1		[51]
	miR-200c sponging	↑ ZEB1, ZEB2	[52]
TUG1	miR-9 sponging	↑ YAP	[53]
	miR-196a sponging		[54]
CRNDE	↑ EMT		[55]
	↑ Wnt/katenin		[56]
HOXA11-AS	miR-146b-5p sponging	↑ MMP16	[57]
DUXAP8	miR-126 sponging		[58]
LUCAT1	miR-495-3p sponging	↑ SATB1	[59]
	↑ Akt		[60]
	↓ p57		[61]
SNHG14	miR-203 sponging	↑ N-WASP	[62]
SNHG15	↑ EMT		[63]
THOR	↑ IGF2BP1	↑ IGF, Myc, GLI1	[64]
SNHG1	↓ miR-137		[65]
MIAT	miR-29c sponging		[66]

MALAT1

„Metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1“, označovaný i jako NEAT2 (nuclear-enriched abundant transcript 2), stimuluje EMT a tlumí expresi miR-205 [35]. Inhibice miR-203 zvyšuje expresi onkogenu *BIRS5* (*survivinu*), což vede ke zvýšení proliferace buněk RCC [31]. MALAT1 váže i další tumor supresorové miRNA, jako jsou miR-182-5p a miR-429 [32,33]. Zvýšená exprese MALAT1 u RCC vede k nadprodukcí proteinu Livin, který stimuluje nádorový růst zejména blokováním apoptózy [34].

LUCAT1

„Lung cancer associated transcript 1“ je důležitým regulátorem proliferace. Stimuluje Akt – signální dráhu, dále se váže na polycomb represivní komplex 2 (PRC2), a tlumí tím exprese nádorového supresoru *p57* [60,61]. Inhibice miR-495-3p stimuluje proliferaci a invazi nadprodukcí genu *SATB1* [59].

HOTTIP

„HOX A transcript at the distal tip“ stimuluje signální dráhu PI3K/akt [39]. Kompetitivní inhibice miR-615-3p odblokuje produkci jejího cílového proteinu IGF-2, který má stimulační efekt na růst nádorových buněk [40]. Vazba HOTTIP na EZH2 a specifickou lyzinovou demethylázu 1 tlumí expresi nádorově supresorové kinázy LATS2 [41].

PVT1

„Plasmacytoma variant translocation 1“ se aktivně zapojuje do procesu EMT. Vazba s miR-200c stimuluje expresi *ZEB1* a *ZEB2*, které snižují hladinu E-kadherinu. Ve tkáni RCC byla prokázána i vyšší exprese sestřihové varianty bez exonu 4 [52]. Ke stimulaci proliferace, invaze a EMT dochází interakcí PVT1 s miR-16-5p [49]. Zvýšená hladina PVT1 dále stimuluje expresi onkogenu Mcl-1, který je významným inhibítozem apoptózy [51]. Dalším popsaným mechanismem působení PVT1 je aktivace signální dráhy EGFR [50].

UCA1

„Urothelial cancer associated 1“, původně spojovaný s uroteliálními nádory močového měchýře, se uplatňuje jako

Tab. 2 – pokračování. Přehled onkogenních lncRNA v patogenezi karcinomu z renálních buněk a jejich biologických funkcí.

lncRNA	Mechanismus působení	Poznámka	Odkaz
TP73-AS1	↑ PI3K/Akt/mTOR		[67]
CRPAT4	↑ AVL9		[68]
UCA1	miR-129 sponging	↑ SOX4	[69]
	↑ EZH2, ↓ miR-495	↓ p21	[70]
			[71]
GIHCG			[72]
H19	miR-29a-3p sponging	↑ E2F1	[73]
ROR	↓ p53	↑ c-Myc	[74]
RP11-436H11.5	miR-335-5p sponging	↑ BCL-W	[75]
Z38	↑ EMT		[76]
CCAT1	↑ Livin		[77]
NEAT1	miR-34a sponging	↑ c-MET	[78]
	↑ EMT		[79]
MRCCAT1	↓ NPR3	↑ p38-MAPK	[80]
SRLR	↑ IL-6/STAT3		[81]
HEIRCC	↑ EMT		[82]
ANRIL	↑ β-katenin, Ki-67, EMT		[83]
XIST	↓ miR-302c	↑ SDC1	[84]
LINC00152	↓ miR-205	↓ p16	[85]
UC009YBY.1			[86]
lncARSR	miR-34/miR-449 sponging	↑ AXL, c-MET	[87]
5'aHIF-1α	↑ HIF-1α		[88]
3'aHIF-1α			

↓ – snížení, ↑ – zvýšení

kináza 2, LINC-PINT – dlouhý intergenický protein nekódující transkript RNA indukovaný p53, lncARSR – lncRNA aktivovaná u RCC rezistentního na sunitinib, LUCAT1 – transkript 1 spojený s karcinomem plic, MALAT1 – transkript 1 spojený s metastazujícím karcinomem plic, MAPK – mitogenem aktivovaná protein kináza, Mcl-1 – protein diferenciacie buněk myeloidní leukémie 1, MIAT – transkript spojený s infarktem myokardu, MMP16 – matrixová metaloproteináza 16, MRCCAT1 – transkript 1 spojený s metastatickým renálním karcinomem, Myc – myelocytomatóza, NEAT1 – jaderně obohacený abundantní transkript 1, NPR3 – C receptor natriuretického peptidu, N-WASP – nervový protein Wiskott-Aldrichova syndromu, PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza, PTEN – homolog fosfatázy a tenzinu, PVT1 – translokace varianty plazmocytomu 1, RCC – karcinom z renálních buněk, ROR – regulátor přeprogramování, SATB1 – speciální protein vázající AT bohatou sekvenci, SDC1 – syndekan 1, SKA1 – protein 1 spojený s vřetenkem a kinetochorem, SNHG1, SNHG14, SNHG15 – hostitelský gen pro malou nukleolární RNA 1, 14, 15, SOX4 – transkripční faktor SOX-4, SRLR – lncRNA spojená s rezistencí RCC na sorafenib, STAT3 – signální měnič a aktivátor transkripce 3, TGF-β – transformující růstový faktor beta, THOR – vysoce konzervovaná onkogenní lncRNA spojená s varletem, TP73-AS1 – antisense RNA 1 spojená s nádorovým proteinem 73, TUG1 – gen regulovaný taurinem 1, UCA1 – spojená s uroteliálním karcinomem, URRCC – lncRNA BX649059, XIST – X-neaktivní specifický transkript, YAP – yes-asociovaný protein 1, ZEB1, ZEB2 – homeobox vázající E-box zinkových prstů 1, 2, ZFAS1 – antisense RNA 1 zinkového prstu NFX

AFAP1-AS1 – antisense RNA 1 asociovaná s proteinem spojeným s aktinovými vlákny 1, Akt – protein kináza 2, ATB – lncRNA aktivovaná transformujícím růstovým faktorem β, ANRIL – antisense nekódující RNA na locusu INK4, AVL9 – AVL9 protein spojený s migrací buněk, AXL – tyrozin-protein kinázový receptor UFO, BCL-W – protein 2 podobný Bcl-2, BIRC5 – bakulovirový inhibitor 5 obsahující opakování apoptózy, CCAT1 – transkript 1 spojený s karcinomem tlustého střeva, c-MET – receptor hepatocytového růstového faktoru, CRNDE – protein nekódující gen odlišně exprimovaný u kolorektální neoplázie, CRPAT4 – transkript 4 spojený s prognózou světlobuněčného RCC, DNMT1 – DNA metyltransferáza 1, DUXAP8 – pseudogen 8 dvojitého homeoboxu A, EGFR – receptor epidermálního růstového faktoru, EZH2 – zesilovač zeste homologu 2, EMT – epiteliálně-mezenchymální tranzice, E2F1 – transkripční faktor E2F1, FOXO3 – vidličkový protein O3, GHET1 – transkript 1 vysoce exprimovaný u karcinomu žaludku, GIHCG – lncRNA postupně zvýšená během hepatokarcinogeneze, GLI1 – onkogen spojený s gliomem, HEIRCC – vysoce exprimovaný u renálního karcinomu, HIF1α – hypoxií indukovaný faktor 1 alfa, HOTAIR – antisense RNA transkript HOX genu, HOTTIP – transkript HOX A na distální špičce, HOX – homeobox, IGF – růstový faktor podobný inzulinu, IGF2BP1 – protein 1 vázající mRNA růstového faktoru podobného inzulinu 2, IL-6 – interleukin 6, ITGB1 – integrin beta-1, LATS2 – velká nádorově supresorová

onkogen i v patogenezi RCC [71]. Inhibiči exprese miR-129 stimuluje expresi cílového genu *SOX4* s antiapoptotickým efektem [69]. Ke stimulaci buněčné

proliferace buněk RCC dochází zvýšením exprese *EZH2* a interakcí s miR-495. *EZH2* dále tlumí expresi nádorového supresoru *p21* [70].

lncRNA jako diagnostické biomarkery RCC

Ve srovnání s nenádorovou tkání jsou ve tkáni RCC aberantně exprimovány

Tab. 3. Vybrané studie stanovující expresní profily lncRNA u karcinomu z renálních buněk.

Rok	Velikost souboru	Subtyp RCC	Odlíšně exprimované lncRNA	Up-regulované	Down-regulované	Odkaz
2012	6	ccRCC	726	146	480	[89]
2013	11	ccRCC	40	14	26	[90]
2015	475	ccRCC	1 943			[91]
2015	15	ccRCC	1 308	568	740	[92,93]
2016	59	chRCC	143	41	102	[94]
2017	530	ccRCC	5 200	2 445		[95]
2018	519	ccRCC	1 518	1 059	459	[96]
2018	5	ccRCC	1 554	943	611	[60]

RCC – karcinom z renálních buněk

Tab. 4. Panely prognostických lncRNA u karcinomu z renálních buněk.

Počet lncRNA	Konkrétní lncRNA	Odkaz
6	CTA-384D8.35, CTD-2263F21.1, LINC01510, RP11-352G9.1, RP11-395B7.2, RP11-426C22.4	[102]
9	RP13-463N16.6, CTD-2201E18.5, RP11-430G17.3, AC005785.2, RP11-2E11.9, TFAP2A-AS1, RP11-133F8.2, RP11-297L17.2, RP11-348J24.2	[103]
6	AC003092.1, AC079160.1, COL18A1-AS1, LINC00520, LINC02154, SLC7A11-AS1	[104]
11	AC016773.1, HOTTIP, LINC00460, NALCN-AS1, PVT1, TRIM36-IT1, WT1-AS, COL18A1-AS1, LINC00443, LINC00472, TCL6	[105]
4	ENSG00000255774, ENSG00000248323, ENSG00000260911, ENSG00000231666	[106]
6	LINC00520, PIK3CD-AS1, LINC01559, CEACAM22P, MSL3P1, TREML3P	[107]
9	SLC25A5-AS1, COL18A1-AS1, WT1-AS1, AC016773.1, LINC00460, LINC00313, HOTTIP, FGF14-AS1, AS10502.1	[96]
19	LOC606724, SCART1, SNORA8, LOC728024, HAVCR1P1, FCGR1CP, LINC00240, LINC00894, GK3P, SNHG3, KIAA0125, URB1-AS1, ZNF542P, TINCR, LINC00926, PDXDC2P, COL18A1-AS1, LINC00202-1, LINC00937	[108]
4	RAB31, ACTN4	[109]
2	ENSG00000241684, NEAT1	[110]
6	COL18A1-AS1, WT1-AS, LINC00443, TCL6, AL356356.1, SLC25A5.AS1	[111]
7	AFAP1-AS1, GAS6-AS1, RP11-1C8.7, RP11-21L19.1, RP11-503C24.1, RP11-536I6.2, RP11-63A11.1	[112]
2	PVT1, DUXAP8	[95]
2	CRNDE, ENSG00000244020	[113]
5	AC069513.4, AC003092.1, CTC-205M6.2, RP11-507K2.3, U91328.21	[114]

stovky lncRNA (tab. 3). Výrazně deregulované lncRNA v nádorové tkáni ve srovnání s tkání nenádorovou tedy mohou představovat potenciální diagnostické biomarkery pro odlišení pacientů s RCC od pacientů bez nádoru. Expresní profily lncRNA jsou stanoveny vysokokapacitními metodami jako microarray assay,

sekvenování nové generace nebo sekvenování na čipu. Novější práce obvykle využívají dostupné informace z TCGA (The Cancer Genome Atlas), kdy jsou vybrané lncRNA poté validovány na kohortě pacientů s RCC [60,89–96].

Ačkoli množství prací udává signifikantní rozdíly v expresi jednotlivých lncRNA

mezi nádorovou a nenádorovou tkání, pouze v několika z nich se objevují údaje o diagnostické přesnosti umožňující odlišení pacientů od zdravých kontrol, jako je ROC analýza či stanovení senzitivity a specifity [14,18,97]. Výsledky u PVT1 (AUC 0,8567, senzitivita 86,67 %, specifita 76,67 %), LUCAT1 (AUC

0,7756, senzitivita a specifická 90 %) a LINC00982 (AUC 0,9578, senzitivita 76,67 %, specifická 66,67 %) se jeví z hlediska diagnostiky jako velmi slibné [98].

Stanovení hladin cirkulujících lncRNA jako minimálně invazivního způsobu diagnostiky RCC zapadá do konceptu tzv. tekuté biopsie (liquid biopsy). Kromě cirkulujících nádorových buněk a cirkulující nádorové DNA jsou již dostupné práce i o využití lncRNA v detekci různých nádorových onemocnění [99]. Informace o možném využití cirkulujících lncRNA jako biomarkerů RCC jsou zatím nedostatečné. Ojedinelé studie popisují dobrou diskriminační schopnost pro odlišení pacientů s RCC od zdravých kontrol (AUC 0,920, senzitivita 87 %, specifická 84,8 %) a dokonce odlišení pacientů v časném stadiu RCC od zdravých kontrol (AUC 0,886, senzitivita 80,7 %, specifická 84,8 a více) u onkogenní lncRNA GIHCG [72]. Panel pěti cirkulujících lncRNA (LET – low expression in tumor, PVT1 – plasmacytoma variant translocation, PANDAR – promoter of CDKN1A antisense DNA damage activated RNA, PTENP1 – phosphatase and tensin homolog pseudogene 1, linc00963) dokáže spolehlivě odlišit ccRCC od zdravých kontrol v tréninkové (AUC 0,90, senzitivita 79,2 %, specifická 88,9 %) i testovací kohortě (AUC 0,823, senzitivita 67,6 %, specifická 91,4 %). Pro odlišení ccRCC stadia I byla dosažena AUC 0,85 [100]. Sérové hladiny ACTB a MALAT1 nejsou u pacientů s urologickými nádory (vč. RCC) signifikantně vyšší než u nenádorových onemocnění [101].

lncRNA jako prognostické biomarkery

Aberantní exprese lncRNA koreluje u mnoha lncRNA s klinickopatologickými charakteristikami tumoru a ovlivňuje prognózu pacienta. Nejčastěji sledovanými parametry jsou celkové přežití a nádorově specifické přežití. Dostupná data se opírají buď o výzkum jednotlivých lncRNA, nebo se jedná o analýzu dat z TGCA databáze, kdy je obvykle jako prognostický biomarker hodnocen panel několika lncRNA, které jsou použity ke kalkulaci rizikového skóre. V případě onkogenních lncRNA je vyšší exprese vesměs spojena s horší prognózou,

Tab. 5. Vztah expresních hladin jednotlivých lncRNA s prokazatelným vztahem k prognóze karcinomu z renálních buněk.

lncRNA	Exprese	Prognóza	Odkaz
ADAMTS9-AS2	↓	↓	[8]
ENST00000434223	↓	↓	[9]
DHRS4-AS1	↓	↓	[18]
LOC389332	↓	↓	[115]
TCL6	↓	↓	[116]
SDPR-AS	↓	↓	[117]
NBAT-1	↓	↓	[118]
HOTTIP	↑	↓	[39]
ZFAS1	↑	↓	[45]
EGFR-AS1	↑	↓	[46]
OTUD6B-AS1	↑	↓	[14]
LINC-PINT	↑	↓	[47]
AFAP-AS1	↑	↓	[48]
PVT1	↑	↓	[49,50,52,119]
SNHG6	↑	↓	[120]
CRNDE	↑	↓	[55]
HOTTIP	↑	↓	[40]
LUCAT1	↑	↓	[59–61]
MIAT	↑	↓	[66]
TP73-AS1	↑	↓	[67]
GIHCG	↑	↓	[72]
ROR	↑	↓	[74]
RP11-436H11.5	↑	↓	[75]
NEAT1	↑	↓	[78,79]
MFI2-AS1	↑	↓	[121]
MRCCAT1	↑	↓	[80]
ATB	↑	↓	[122]
PANDAR	↑	↓	[123]
UCA1	↑	↓	[70]
SLINKY	↑	↓	[124]
TUG1	↑	↓	[125]
LINC00152	↑	↓	[85,126]
MALAT1	↑	↓	[35,127]
ZNF180-2	↑	↓	[97]
H19	↑	↓	[128]
CADM1-AS1	↓	↓	[129]
SPRY-IT1	↑	↓	[130]

↑ – zvýšená exprese, ↓ – snížená exprese / horší prognóza

Tab. 6. lncRNA jako potenciální terapeutické cíle léčby karcinomu z renálních buněk.

lncRNA	<i>In vitro</i> test	Efekt	Odkaz
ADAMTS9-AS2	↑	POS	[8]
ATB	↓	POS	[29,30]
GASL1	↑	POS	[11]
LINC00961	↑	POS	[132]
ITGB1	↑	NEG	[37]
GHET1	↓	POS	[38]
HOTTIP	↓	POS	[39,40]
	↑	NEG	[39]
ZFAS1	↓	POS	[45]
OTUD6B-AS1	↑	POS	[14]
KCNQ1DN	↑	POS	[15]
LINC-PINT	↓	POS	[47]
AFAP1-AS1	↓	POS	[48]
PVT1	↓	POS	[49,51,98]
MALAT1	↓	POS	[32,33,35,127]
	↑	NEG	[34]
SNHG15	↓	POS	[63]
THOR	↑	NEG	[64]
	↓	POS	[64]
SNHG1	↓	POS	[65]
LUCAT1	↓	POS	[60]
DHRS4-AS1	↑	POS	[18]
TP73-AS1	↑	NEG	[67]
CRPAT4	↓	POS	[68]
UCA1	↓	POS	[69–71]
GIHCG	↓	POS	[72]
H19	↓	POS	[73,128]
ROR	↓	POS	[74]
EGOT	↑	POS	[19]
RP11-436H11.6	↓	POS	[75]
DANCR	↑	POS	[20]
Z38	↓	POS	[76]
CCAT1	↓	POS	[77]
MRCCAT1	↓	POS	[80]
PANDAR	↓	POS	[123]
HOTAIR	↓	POS	[44]
SLINKY	↓	POS	[124]
HEIRCC	↓	POS	[82]
ANRIL	↓	POS	[83]

u tumor supresorových lncRNA je vztah opačný. Studie zkoumající prognostický význam panelů o různém počtu lncRNA jsou prezentovány v tab. 4 [95,96,102–114]. Přehled jednotlivých lncRNA ve vztahu k prognóze RCC je uveden v tab. 5 [8,9,14,18,35,39,40,45–50,52,55,59–61,66,67,70,72,74,75,78–80,85,97,115–130].

lncRNA jako prediktivní biomarkery odpovědi na cílenou léčbu

Byla identifikována ARSR (lncRNA activated in RCC with sunitinib resistance), jejíž vysoká hladina exprese koreluje se špatnou odpovědí na sunitinib. Mechanismus tohoto působení spočívá v kompetitivní inhibici miR-34 a miR-449, čímž dochází ke zvýšení exprese *AXL* a *c-MET* v nádorových buňkách. Navíc se ARSR může inkorporovat do exozomů a přenášet i na senzitivní buňky, což dále zvyšuje rezistenci na sunitinib [87]. Některé genetické varianty ARSR, např. rs7859384ARSR, jsou však spojeny s lepší citlivostí na léčbu [131]. Hladina nádorově supresorové lncRNA SARCC (suppressing androgen receptor in RCC) se během léčby sunitinibem zvyšuje, což potencuje efekt této léčby a citlivost na ni [21]. Ve vztahu k léčbě sorafenibem je popsána lncRNA SRLR (sorafenib resistance-associated lncRNA in RCC), která je ve zvýšené míře exprimována u RCC rezistentních na sorafenib. Její utlumení senzitivizuje původně neodpovídající buňky k léčbě sorafenibem [81]. *In vitro* testování prokázalo zvýšení senzitivity buněk RCC na sorafenib i po utlumení exprese onkogenní NEAT1 [78].

lncRNA jako potenciální terapeutické cíle

Úvahy o využití lncRNA jako terapeutických cílů vychází z *in vitro* (příp. *in vivo* na zvířecích modelech) experimentů, při kterých je exprese studované lncRNA utlumena nebo zvýšena, případně je provedena transfekce buněčných linií konkrétní lncRNA. Následně je pozorován vliv na biologické vlastnosti buněčných linií, jako je proliferace, migrace či apoptóza. Tab. 6 prezentuje výsledky *in vitro* experimentů u konkrétních lncRNA, které autoři po-

Tab. 6. lncRNA jako potenciální terapeutické cíle léčby karcinomu z renálních buněk.

lncRNA	In vitro test	Efekt	Odkaz
XIST	↓	POS	[84]
SDPR-AS	↑	POS	[117]
NEAT1	↓	POS	[79]
FTX	↓	POS	[133]
BX357664	↑	POS	[24]
CRNDE	↑	NEG	[56]
UC009YBY.1	↓	POS	[86]
CASC2	↑	POS	[25]
TRIM52-AS1	↑	POS	[26]
IRAIN	↑	POS	[27]
LINC00152	↑	NEG	[126]
	↓	POS	[126]
MEG3	↑	POS	[17]
NBAT-1	↓	NEG	[117]
CADM-AS1	↑	POS	[129]
SPRY-IT1	↓	POS	[130]
GAS5	↑	POS	[28]

↑ – zvýšení exprese, ↓ – utlumení exprese, POS – příznivý efekt (potlačení nádorových vlastností v buněčné linii), NEG – nepříznivý efekt (stimulace nádorových vlastností v buněčné linii)

važují za potenciální terapeutické cíle u pacientů s RCC [8,11,14,15,17–20,24–30,32–35,37–40,44,45,47–49,51,56,60,63–65,67–77,79,80,82–84,86,98,117,118,123,124,126–130,132,133].

Závěr

U RCC je popsána aberantní exprese mnoha lncRNA. Uplatňují se jako onkogeny i jako nádorové supresory a v patogenezi RCC sehrávají důležitou roli při regulaci buněčné proliferace, buněčného cyklu, apoptózy, migrace, invaze a metastazování. Mechanismus jejich působení zahrnuje známé dráhy jako VHL/HIF kaskáda, Wnt-katenin, PI3K/Akt, dále EMT či přímou regulaci známých onkogenů nebo represi tumor supresorů. V mnoha případech vážou miRNA („sponging“), a brání tak jejich vazbě na mRNA. Odlišné expresní profily, vztah k prognóze onemocnění a reakce na cílenou léčbu naznačují potenciální využití lncRNA jako biomarkerů pro časnou

detekci RCC a stanovení jeho prognózy. Výsledky testů na buněčných liniích *in vitro* („knockdown“ onkogenních lncRNA nebo stimulace nádorově supresorových lncRNA) jsou příslibem pro využití lncRNA jako terapeutických cílů. V době nastupující imunoterapie RCC lze očekávat další intenzivní výzkum lncRNA ve vztahu k receptoru PD-1, resp. PD-L1.

Literatura

1. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69(5): 363–385. doi: 10.3322/caac.21565.
2. Dušek L, Mužik J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. [online]. Dostupné z: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2016.
4. Yang L, Froberg JE, Lee JT. Long noncoding RNAs: fresh perspectives into the RNA world. *Trends Biochem Sci* 2014; 39(1): 35–43. doi: 10.1016/j.tibs.2013.10.002.
5. Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways. *Cancer Cell* 2016; 29(4): 452–463. doi: 10.1016/j.ccell.2016.03.010.

6. Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol* 2012; 9(6): 703–719. doi: 10.4161/rna.20481.
7. Zhou H, Guo L, Yao WM et al. Silencing of tumor-suppressive NR_023387 in renal cell carcinoma via promoter hypermethylation and HNF4A deficiency. *J Cell Physiol* 2019. [In print]. doi: 10.1002/jcp.29115.
8. Song EL, Xing L, Wang L et al. lncRNA ADAMTS9-AS2 inhibits cell proliferation and decreases chemoresistance in clear cell renal cell carcinoma via the miR-27a-3p/FOXO1 axis. *Aging* 2019; 11(15): 5705–5725. doi: 10.18632/aging.102154.
9. Luo NQ, Ma DR, Yang XC et al. Long non-coding RNA ENST00000434223 inhibits the progression of renal cancer through Wnt/hygro-catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(16): 6868–6877. doi: 10.26355/eurrev_201908_18726.
10. Gao ZZ, Chen MJ, Tian XK et al. A novel human lncRNA SANTI cis-regulates the expression of SLC47A2 by altering SFPO/E2F1/HDAC1 binding to the promoter region in renal cell carcinoma. *RNA Biol* 2019; 16(7): 940–949. doi: 10.1080/15476286.2019.1602436.
11. Dong JP, Zheng SP, Yang XY et al. Cell proliferation in kidney carcinoma is inhibited by lncRNA GASL1. *Eur J Inflamm* 2019; 17: 1–6. doi: 10.1177/2058739219854598.
12. Chen DM, Zhu M, Su H et al. LINC00961 restrains cancer progression via modulating epithelial-mesenchymal transition in renal cell carcinoma. *J Cell Physiol* 2019; 234(5): 725–765. doi: 10.1002/jcp.27483.
13. Sun K, Jia ZK, Duan RR et al. Long non-coding RNA XIST regulates miR-106b-5p/P21 axis to suppress tumor progression in renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2019; 510(3): 416–20. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.01.116.
14. Wang G, Zhang ZJ, Jian WG et al. Novel long noncoding RNA OTUD6B-AS1 indicates poor prognosis and inhibits clear cell renal cell carcinoma proliferation via the Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Mol Cancer* 2019; 18: 1–15. doi: 10.1186/s12943-019-0942-1.
15. Yang F, Wu QJ, Zhang L et al. The long noncoding RNA KCNQ1DN suppresses the survival of renal cell carcinoma cells through downregulating c-Myc. *J Cancer* 2019; 10(19): 4662–4670. doi: 10.7150/jca.29280.
16. He HC, Dai J, Zhuo R et al. Study on the mechanism behind lncRNA MEG3 affecting clear cell renal cell carcinoma by regulating miR-7/RASL11B signaling. *J Cell Physiol* 2018; 233(12): 9503–9515. doi: 10.1002/jcp.26849.
17. Wang M, Huang T, Luo G et al. Long non-coding RNA MEG3 induces renal cell carcinoma cells apoptosis by activating the mitochondrial pathway. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2015; 35(4): 541–545. doi: 10.1007/s11596-015-1467-5.
18. Wang CL, Wang G, Zhang ZJ et al. The downregulated long noncoding RNA DHRS4-AS1 is protumoral and associated with the prognosis of clear cell renal cell carcinoma. *Oncotargets Ther* 2018; 11: 5631–5646. doi: 10.2147/OTT.S164984.
19. Jin L, Quan J, Pan X et al. Identification of lncRNA EGOT as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2017; 16(5): 7072–7079. doi: 10.3892/mmr.2017.7470.
20. Jin L, Fu HF, Quan J et al. Overexpression of long non-coding RNA differentiation antagonizing non-protein coding RNA inhibits the proliferation, migration and invasion and promotes apoptosis of renal cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2017; 16(4): 4463–4468. doi: 10.3892/mmr.2017.7135.
21. Zhai W, Sun Y, Guo CC et al. lncRNA-SARCC suppresses renal cell carcinoma (RCC) progression via altering the androgen receptor (AR)/miRNA-143-3p signals. *Cell Death and Differ* 2017; 24(9): 1502–1517. doi: 10.1038/cdd.2017.74.
22. Zhai W, Chang C, Zheng JH et al. lncRNA-SARCC suppresses clear cell renal cell carcinoma (RCC) progression via altering the androgen receptor (AR)/miRNA-143-3p

- signals. *Cell Death Differ* 2017; 24(9): 1502–1517. doi: 10.1038/cdd.2017.74.
23. Zhai W, Sun Y, Jiang M et al. Differential regulation of lncRNA-SARCC suppresses VHL-mutant RCC cell proliferation yet promotes VHL-normal RCC cell proliferation via modulating androgen receptor/HIF-2 alpha/C-MYC axis under hypoxia. *Oncogene* 2016; 35(37): 4866–4880. doi: 10.1038/ncr.2016.19.
24. Liu YY, Qian J, Li X et al. Long noncoding RNA BX357664 regulates cell proliferation and epithelial-to-mesenchymal transition via inhibition of TGF-beta 1/p38/HSP27 signaling in renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7(49): 81410–81422. doi: 10.18632/oncotarget.12937.
25. Cao YJ, Xu RF, Xu XL et al. Downregulation of lncRNA CASC2 by microRNA-21 increases the proliferation and migration of renal cell carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2016; 14(1): 1019–1025. doi: 10.3892/mmr.2016.5337.
26. Liu Z, Yan HY, Xia SY et al. Downregulation of long non-coding RNA TRIM52-AS1 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2016; 13(4): 3206–3212. doi: 10.3892/mmr.2016.4908.
27. Wang ZQ, Liu Q, Li TQ et al. Abnormal expressed long non-coding RNA IRAIN inhibits tumor progression in human renal cell carcinoma cells. *Open Life Sci* 2016; 11(1): 200–205. doi: 10.1515/biol-2016-0026.
28. Qiao HP, Gao WS, Huo JX et al. Long non-coding RNA GAS5 functions as a tumor suppressor in renal cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(2): 1077–1082. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.2.1077.
29. Song C, Xiong YH, Liao WB et al. Long noncoding RNA ATB participates in the development of renal cell carcinoma by downregulating p53 via binding to DNMT1. *J Cell Physiol* 2019; 234(8): 12910–12917. doi: 10.1002/jcp.27957.
30. Xiong J, Liu Y, Jiang L et al. High expression of long non-coding RNA lncRNA-ATB is correlated with metastases and promotes cell migration and invasion in renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46(4): 378–384. doi: 10.1093/jcco/hyv214.
31. Zhang HM, Li W, Gu WY et al. MALAT1 accelerates the development and progression of renal cell carcinoma by decreasing the expression of miR-203 and promoting the expression of BIRC5. *Cell Prolif* 2019; 52(5): e12640. doi: 10.1111/cpr.12640.
32. Kulkarni P, Dasgupta P, Bhat NS et al. Elevated miR-182-5p associates with renal cancer cell mitotic arrest through diminished MALAT-1 expression. *Mol Cancer Res* 2018; 16(11): 1750–1760. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0762.
33. Jiang LT, Wan CH, Guo QH et al. Long noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) promotes renal cell carcinoma progression via sponging miRNA-429. *Med Sci Monit* 2018; 24: 1794–1801. doi: 10.12659/MSM.909450.
34. Chen SA, Ma PP, Zhao Y et al. Biological function and mechanism of MALAT-1 in renal cell carcinoma proliferation and apoptosis: role of the MALAT-1-Livin protein interaction. *J Physiol Sci* 2017; 67(5): 577–585. doi: 10.1007/s12576-016-0486-8.
35. Hirata H, Hinoda Y, Shahryari V et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes aggressive renal cell carcinoma through Ezh2 and interacts with miR-205. *Cancer Res* 2015; 75(7): 1322–1331. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2931.
36. Zhai W, Zhu R, Ma J et al. A positive feed-forward loop between lncRNA-URRCC and EGFL7/P-AKT/FOXO3 signaling promotes proliferation and metastasis of clear cell renal cell carcinoma. *Mol Cancer* 2019; 18(1): 81. doi: 10.1186/s12943-019-0998-y.
37. Zheng XL, Zhang YY, Lv WG. Long noncoding RNA lTGB1 promotes migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma by downregulating Mcl-1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(5): 1996–2002. doi: 10.26355/eu-rev_201903_17238.
38. Xie WJ, Chen Q, Liu X et al. Silencing of the long non-coding RNA GHET1 inhibits cell proliferation and migration of renal cell carcinoma through epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Lett* 2019; 17(3): 3173–3180. doi: 10.3892/ol.2019.9967.
39. Su Y, Lu JX, Chen XG et al. Long non-coding RNA HOTTIP affects renal cell carcinoma progression by regulating autophagy via the PI3K/Akt/Atg13 signaling pathway. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145(3): 573–588. doi: 10.1007/s00432-018-2808-0.
40. Wang QF, Wu GZ, Zhang ZW et al. Long non-coding RNA HOTTIP promotes renal cell carcinoma progression through the regulation of the miR-615/IGF-2 pathway. *Int J Oncol* 2018; 53(5): 2278–2288. doi: 10.3892/ijo.2018.4539.
41. Peng FF, Shi XL, Meng Y et al. Long non-coding RNA HOTTIP is upregulated in renal cell carcinoma and regulates cell growth and apoptosis by epigenetically silencing of LATS2. *Biomed Pharmacother* 2018; 105: 1133–1140. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.081.
42. Pan Y, Wu YJ, Hu JL et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes renal cell carcinoma malignancy through alpha-2,8-sialyltransferase 4 by sponging microRNA-124. *Cell Prolif* 2018; 51(6): e12507. doi: 10.1111/cpr.12507.
43. Ding J, Yeh CR, Sun Y et al. Estrogen receptor beta promotes renal cell carcinoma progression via regulating lncRNA HOTAIR-miR-138/200c/204/217 associated CeRNA network. *Oncogene* 2018; 37(37): 5037–5053. doi: 10.1038/s41388-018-0175-6.
44. Hong Q, Li O, Zheng W et al. lncRNA HOTAIR regulates HIF-1 alpha/AXL signaling through inhibition of miR-217 in renal cell carcinoma. *Cell Death Dis* 2017; 8: e2772. doi: 10.1038/cddis.2017.181.
45. Dong D, Mu ZY, Wei N et al. Long non-coding RNA ZFAS1 promotes proliferation and metastasis of clear cell renal cell carcinoma via targeting miR-10a/SKA1 pathway. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 917–925. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.143.
46. Wang AB, Bao Y, Wu ZJ et al. Long noncoding RNA EGFR-AS1 promotes cell growth and metastasis via affecting HuR mediated mRNA stability of EGFR in renal cancer. *Cell Death Dis* 2019; 10: 154. doi: 10.1038/s41419-019-1331-9.
47. Duan JY, Ma X, Shi J et al. Long noncoding RNA LINC-PINT promotes proliferation through EZH2 and predicts poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 4729–4740. doi: 10.2147/OTT.S202938.
48. Mu ZY, Dong D, Wei N et al. Silencing of lncRNA AFAP1-AS1 inhibits cell growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Res* 2019; 27(6): 653–661. doi: 10.37272/096504018X15420748671075.
49. Ren Y, Huang WP, Weng GB et al. lncRNA PVT1 promotes proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells through downregulation of miR-16-5p. *Onco Targets Ther* 2019; 12: 2563–2575. doi: 10.2147/OTT.S190239.
50. Li WC, Zheng ZS, Chen HC et al. Knockdown of long non-coding RNA PVT1 induces apoptosis and cell cycle arrest in clear cell renal cell carcinoma through the epidermal growth factor receptor pathway. *Oncol Lett* 2018; 15(5): 7855–7863. doi: 10.3892/ol.2018.8315.
51. Wu QJ, Yang F, Yang ZX et al. Long noncoding RNA PVT1 inhibits renal cancer cell apoptosis by up-regulating Mcl-1. *Oncotarget* 2017; 8(60): 101865–101875. doi: 10.18632/oncotarget.21706.
52. Yang T, Zhou H, Liu PJ et al. lncRNA PVT1 and its splicing variant function as competing endogenous RNA to regulate clear cell renal cell carcinoma progression. *Oncotarget* 2017; 8(49): 85353–85367. doi: 10.18632/oncotarget.19743.
53. Liu S, Yang YT, Wang WW et al. Long noncoding RNA TUG1 promotes cell proliferation and migration of renal cell carcinoma via regulation of YAP. *J Cell Biochem* 2018; 119(12): 9694–9706. doi: 10.1002/jcb.27284.
54. Yang Y, Sun DM, Yu JF et al. Long noncoding RNA TUG1 promotes renal cell carcinoma cell proliferation, migration and invasion by downregulating microRNA-196a. *Mol Med Rep* 2018; 18(6): 5791–5798. doi: 10.3892/mmr.2018.9608.
55. Ding CG, Han F, Xiang HL et al. lncRNA CRNDE is a biomarker for clinical progression and poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Cell Biochem* 2018; 119(12): 10406–10414. doi: 10.1002/jcb.27389.
56. Shao K, Shi TM, Yang Y et al. Highly expressed lncRNA CRNDE promotes cell proliferation through Wnt/beta-catenin signaling in renal cell carcinoma. *Tumor Biol* 2016; 37(12): 15997–16004. doi: 10.1007/s13277-016-5440-0.
57. Yang FQ, Zhang JQ, Jin JJ et al. HOXA11-AS promotes the growth and invasion of renal cancer by sponging miR-146b-5p to upregulate MMP16 expression. *J Cell Physiol* 2018; 233(12): 9611–9619. doi: 10.1002/jcp.26864.
58. Huang T, Wang X, Yang XK et al. Long non-coding RNA DUXAP8 enhances renal cell carcinoma progression via downregulating miR-126. *Med Sci Monit* 2018; 24: 7340–7347. doi: 10.12659/MSM.910054.
59. Wang LN, Zhu XQ, Song XS et al. Long noncoding RNA lung cancer associated transcript 1 promotes proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells by negatively regulating miR-495-3p. *J Cell Biochem* 2018; 119(9): 7599–7609. doi: 10.1002/jcb.27099.
60. Zheng ZS, Zhao FJ, Zhu DJ et al. Long non-coding RNA LUCAT1 promotes proliferation and invasion in clear cell renal cell carcinoma through AKT/GSK-3 beta signaling pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48(3): 891–904. doi: 10.1159/000491957.
61. Xiao HB, Bao L, Xiao W et al. Long non-coding RNA Lucat1 is a poor prognostic factor and demonstrates malignant biological behavior in clear cell renal cell carcinoma. *Oncotarget* 2017; 8(69): 113622–113634. doi: 10.18632/oncotarget.21185.
62. Liu GH, Ye ZX, Zhao X et al. SP1-induced up-regulation of lncRNA SNHG14 as a ceRNA promotes migration and invasion of clear cell renal cell carcinoma by regulating N-WASP. *Am J Cancer Res* 2017; 7(12): 2515–2525.
63. Du Y, Kong CZ, Zhu YY et al. Knockdown of SNHG15 suppresses renal cell carcinoma proliferation and EMT by regulating the NF- κ B signaling pathway. *Int J Oncol* 2018; 53(1): 384–394. doi: 10.3892/ijo.2018.4395.
64. Ye XT, Huang H, Huang WP et al. lncRNA THOR promotes human renal cell carcinoma cell growth. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 501(3): 661–667. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.040.
65. Zhao SY, Wang YW, Luo MY et al. Long noncoding RNA small nucleolar RNA host gene 1 (SNHG1) promotes renal cell carcinoma progression and metastasis by negatively regulating miR-137. *Med Sci Monit* 2018; 24: 3824–3831. doi: 10.12659/MSM.910866.
66. Qu Y, Xiao HB, Xiao W et al. Upregulation of MIAT regulates LOXL2 expression by competitively binding MiR-29c in clear cell renal cell carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48(3): 1075–1087. doi: 10.1159/000491974.
67. Liu GH, Zhao X, Zhou JM et al. lncRNA TP73-AS1 promotes cell proliferation and inhibits cell apoptosis in clear cell renal cell carcinoma through repressing KISS1 expression and inactivation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48(1): 371–384. doi: 10.1159/000491767.

Kompletní seznam citací naleznete v online verzi tohoto článku na www.linkos.cz.