

肿瘤易感候选基因 2 在肿瘤中的作用及机制研究

姜兴明,王志东,钟翔宇,邵升,苏志雷,崔云甫
(哈尔滨医科大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要:长链非编码 RNA 是非编码 RNA 家族的重要组成成员,随着对其研究的不断深入,发现在恶性肿瘤中呈异常表达的长链非编码 RNA 对肿瘤的发生发展起到了重要的调控作用。肿瘤易感候选基因 2(CASC2)是一种新被发现的长链非编码 RNA,其在诸多机体恶性肿瘤中呈下调表达并能够抑制肿瘤的多种恶性生物学行为,并有可能成为肿瘤诊治的生物学标志物;对 CASC2 调控作用机制的研究将为肿瘤诊断、预后评估及靶向治疗提供新的理论依据和干预靶点。本文就现有肿瘤内 CASC2 的调控作用及机制研究作一简要综述。

关键词:长链非编码 RNA;肿瘤易感候选基因 2;肿瘤;调控作用

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2018)06-0448-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.06.A009

Function and Regulatory Mechanism of Long Non-coding RNA CASC2 in Cancers

JIANG Xing-ming, WANG Zhi-dong, ZHONG Xiang-yu, et al.

(The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Abstract: Long non-coding RNA is a crucial member of ncRNA family, there is increasing evidence that the dysregulated lncRNAs are involved in the occurrence and progression of malignant tumors. The cancer susceptibility candidate 2 (CASC2) is a newly found lncRNA, which is down-regulated in many carcinomas, and may inhibit malignant biological behavior and might be used as biomarker for cancer diagnosis and treatment. The knowledge of the regulatory mechanisms of CASC2 in neoplasms will provide a theoretical basis for its clinical application. The effect and regulatory mechanisms of CASC2 in neoplasms are summarized in this article.

Key words: long non-coding RNA; CASC2; cancer; regulatory mechanism

随着基因组和转录组测序技术的快速发展,诸多研究发现在多种肿瘤内长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 的表达谱存在显著改变,提示异常表达的 lncRNA 参与调控了肿瘤的发生发展,既往被视为转录过程中“噪音”的 lncRNA 逐渐成为研究热点^[1,2]。lncRNA 是长度大于 200nt 的非编码 RNA 家族中的重要成员,可以在表观遗传、转录和转录后多个水平调控染色质修饰、RNA 可变剪切、编码转录、基因印记以及蛋白质合成折叠等生物

学过程,参与调控诸多人体恶性肿瘤的发生发展(增殖、抗凋亡、侵袭转移、上皮间质化等)^[3-6]。并且,随着研究的不断深入,恶性肿瘤中 lncRNA 所起到的重要调控作用正逐步被揭示。

肿瘤易感候选基因 2(cancer susceptibility candidate 2, CASC2) 是定位于人类染色体 10q26.11 的长链非编码 RNA,长度 3284bp,最初是在子宫内膜癌的研究中被首次发现^[7]。后续研究中进一步发现,CASC2 在多种人体恶性肿瘤中呈现异常表达并调控肿瘤的多种恶性生物学行为,并且研究结果提示长链非编码 RNA CASC2 有可能成为肿瘤诊断治疗的生物学标志物及干预作用靶点。本文就现有肿瘤内 CASC2 的作用及其调控机制作一简要概述。

收稿日期:2018-03-30;修回日期:2018-04-22

基金项目:国家自然科学基金(81602088);中国博士后科学基金(2017M621305);黑龙江省卫生计生委科研课题(2016-049);黑龙江省博士后科学基金(LBH-Z16096);哈尔滨医科大学创新科学研究基金(2016LCZX09)

通讯作者:崔云甫,E-mail:yfcul777@hotmail.com

1 CASC2 与消化系统肿瘤

1.1 CASC2 与肝癌

Gan 等^[8]对 50 例肝细胞肝癌患者肿瘤组织和对应正常组织内 CASC2 表达的定量检测结果显示 CASC2 呈下调表达并且肿瘤细胞内 CASC2 的表达也低于正常肝细胞。外源性过表达 CASC2 后肝癌细胞的增殖与侵袭转移能力受到明显抑制,而发生凋亡的细胞比例增加。进一步的机制研究发现,肝癌中 CASC2 的抑癌作用是通过调控 MAPK(mitogen-activated protein kinase)信号通路活性实现的。

Zeng 等^[9]研究也证实肝癌肿瘤组织和肿瘤细胞内 CASC2 的表达显著低于正常组织和肝细胞,而 miR-24-3p 呈异常上调表达,并且在肿瘤组织中 CASC2 与 miR-24-3p 两者的表达呈显著负相关。研究报告指出 lncRNA 可以作为内源性海绵通过吸附 miRNA 来调控肿瘤的发生发展,该研究团队进一步通过细胞学实验证实 CASC2 能够负向调控 miR-24-3p 的表达,上调 miR-24-3p 的表达后能够阻滞 CASC2 对肿瘤细胞的增殖抑制与凋亡诱导;动物实验也证实过表达 CASC2 能明显抑制体内移植瘤的生长而反向调控 miR-24-3p,可以在一定程度上逆转 CASC2 的抑癌作用。

Wang 等^[10]研究进一步发现,晚期和存在复发的肝癌患者肿瘤组织内 CASC2 的表达水平更低,体外过表达 CASC2 能够降低肿瘤细胞的迁移与侵袭能力并抑制其发生上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。此外, CASC2 作为内源性竞争 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)通过调控 miR-367 来影响下游靶基因 FBXW7(F-box and WD repeat domain containing 7)的表达,从而实现抗肿瘤转移作用(CASC2/miR-367/FBXW7 调控轴)。临床数据分析显示, CASC2 和 miR-367 的表达水平与肝癌转移密切相关, CASC2 低表达且 miR-367 高表达组肝癌患者的预后最差。

在上述研究的基础上, Zhao 等^[11]通过对组织的定量检测也得到相似的研究结果,并进一步证实 CASC2 与 miR-362-5p 间存在靶向调控关系,而 miR-362-5p 能够调控激活 NF- κ B 信号通路的活性。在肝癌中呈异常低表达的 CASC2 失去了对 miR-362-5p 的负向调控,上调表达的 miR-362-5p 激活

NF- κ B 信号通路,进而促进肿瘤增殖、侵袭转移等恶性生物学行为。

1.2 CASC2 与结肠癌

Huang 等^[12]对 68 例结肠癌肿瘤组织和癌旁正常组织内 CASC2 表达的 qRT-PCR 定量检测结果显示结肠癌中 CASC2 呈下调表达,并且 CASC2 低表达组患者具有更高的淋巴结转移率。更大样本量的组织定量检测与分析显示, CASC2 的低表达水平与结肠癌的 TNM 分期密切相关。相比于正常细胞,结肠癌肿瘤细胞内 CASC2 也呈现低表达状态,进一步的体外体内实验证实,过表达 CASC2 可以显著抑制肿瘤细胞增殖和阻滞细胞周期,高表达 CASC2 的肿瘤细胞在体内的生长速度更慢。作者通过载体构建与检测发现 CASC2 可以作为内源性海绵吸附调控 miR-18a,而在结肠癌中 miR-18a 呈高表达并且其表达水平与 CASC2 为负相关, miR-18a 可以直接负向调控下游靶基因 PIAS3(protein inhibitor of activated STAT3)的表达;研究报告指出 PIAS3 能够特异性地抑制 STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)信号通路的活性,而激活的 STAT3 可以上调 *Bcl-x1* 和 *cyclin D1* 等基因的表达,进而促进肿瘤细胞的增殖。综上,在结肠癌中呈异常上调表达的 CASC2 作为内源性 ceRNA 通过 miR-18a/PIAS3/STAT3 signaling/proliferation-associated genes 调控轴促进肿瘤的增殖。

1.3 CASC2 与食管癌

Zhang 等^[13]对 45 例食管癌患者肿瘤组织和对应正常组织内 CASC2 的定量结果显示, CASC2 同样呈现异常低表达, CASC2 的表达变化与食管癌 TNM 分期及淋巴结转移密切相关,晚期和伴有淋巴结转移的肿瘤组织内 CASC2 呈更低的表达;相比于正常细胞,肿瘤细胞内 CASC2 也低表达。通过转染慢病毒构建的过表达载体上调 CASC2 后能够显著抑制肿瘤细胞的增殖与侵袭并诱导凋亡发生;过表达 CASC2 的裸鼠体内移植瘤的生长明显受到抑制。后续的机制研究发现, CASC2 可以作为内源性海绵调控 miR-18a-5p,导致 miR-18a-5p 失去对其下游抑癌基因 PTEN(phosphatase and tensin homolog)的调控, PTEN 的低表达促进活化 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,增强细胞的增殖与迁移能力。

1.4 CASC2 与胃癌

Li 等^[14]的研究结果显示在胃癌肿瘤组织和肿

瘤细胞内 CASC2 为低表达状态。利用 pcDNA3.1 构建的载体转染来外源性上调肿瘤细胞内 CASC2 的表达后可见细胞增殖受到抑制,处于 G₀/G₁ 期的细胞占比增加且更多的细胞发生凋亡。裸鼠移植瘤实验结果表明,高表达 CASC2 的 MGC-803 细胞在体内的生长速度明显下降。此外,该研究团队还证实 CASC2 通过促进 ERK1/2 和 JNK 的失活来抑制肿瘤的增殖,胃癌中正是由于异常低表达的 CASC2 失去上述抑制作用从而导致了肿瘤的发生发展。

Zhou 等^[15]在上述研究的基础上对 CASC2 的表达与患者的临床病理学特征进行相关性分析发现,CASC2 的表达水平与胃癌 TNM 分期、血管侵犯及癌肿转移密切相关,低表达 CASC2 组患者的术后整体生存时间更短。细胞学水平实验在证实 CASC2 能够抑制肿瘤细胞增殖和侵袭外,同时还发现过表达 CASC2 后人脐静脉内皮细胞的毛细血管样结构的形成能力明显下降。上述研究结果表明,胃癌中低表达的 CASC2 促进了肿瘤新生血管的形成,而这与癌肿的浸润转移密切相关。

1.5 CASC2 与胰腺癌

Yu 等^[16]研究发现在胰腺癌中 CASC2 为异常低表达,并且其表达水平与胰腺癌 TNM 分期负相关,CASC2 低表达组患者的整体生存时间更短,多变量分析显示 CASC2 的表达可以作为胰腺癌预后的独立判断因素。体外实验结果也证实 CASC2 能够抑制胰腺癌细胞的增殖并提示 PTEN 可能参与到 CASC2 的抑癌作用。此外,该研究团队还发现,CASC2 表达受到肝细胞核因子 1A (hepatocyte nuclear factor 1 alpha, HNF1A) 的同趋势调控,肿瘤组织内 HNF1A 与 CASC2 两者的表达呈正相关,低表达 HNF1A 组患者的预后相对不良。后续的载体构建与 CHIP 实验证实 HNF1A 能够与 CASC2 编码基因上游启动子区内的应答元件相结合来促进转录;外源性沉默 CASC2 能够部分逆转 HNF1A 的抑增殖作用,进一步的研究显示 HNF1A/CASC2 对增殖的抑制作用是通过调控 PTEN/Akt 信号通路活性而实现的。

2 CASC2 与肺癌

Huang 等^[17]利用 TCGA 数据库筛选出 552 例样

本(501 例肺鳞癌和 51 例正常样本),通过 GO 和 KEGG 分析其中 lncRNA 的表达情况;促癌与抑癌基因数据分别来自于 COSMIC 和 TSGene dataset 并利用 GSEA 予以解析与 lncRNA 间的共表达关系。结果显示共有 31 个下调表达和 37 个上调表达的 lncRNA,并且发现 CASC2 与诸多促癌/抑癌基因间存在共表达关系。上述研究结果说明肺鳞癌中 CASC2 可能起到了重要调控作用,通过调控多个致癌和抑癌基因的表达来影响肿瘤的发生发展。

He 等^[18]利用芯片检测非小细胞肺癌(NSCLC)中 lncRNA 的表达变化并发现 CASC2 在肿瘤组织中呈显著低表达,通过 qRT-PCR 对 67 例 NSCLC 组织的定量检测也证实了上述结果。进一步的分析显示 CASC2 的表达水平与肿瘤大小和 TNM 分期呈负相关,CASC2 高表达组患者的术后生存时间更长且 CASC2 可以作为 NSCLC 预后的独立判定因素。后续的体外体内实验确认外源性过表达 CASC2 能够明显抑制 NSCLC 肿瘤细胞的增殖并且高表达 CASC2 的裸鼠移植瘤的生长速度更慢。

肺腺癌肿瘤组织和肿瘤细胞内 CASC2 的表达明显低于对应正常组织与正常细胞,并且 CASC2 的表达水平与肿瘤淋巴结转移、临床分期及生存时间密切相关。转染过表达载体上调 CASC2 表达后,肿瘤细胞的迁移、侵袭及 EMT 能力受到明显抑制。Wang 等^[19]的研究还指出,肺腺癌中 CASC2 通过调控 SOX4 (sex determining region Y box 4) 表达来抑制肿瘤细胞发生 EMT。

3 CASC2 与泌尿系统肿瘤

Cao 等^[20]研究发现在肾细胞癌肿瘤组织(32 例)和肿瘤细胞内 CASC2 同样呈下调表达,过表达 CASC2 能够显著抑制肿瘤细胞的增殖与迁移。研究还指出 CASC2 的表达受到 miR-21 的负向调控,并且过表达 miR-21 能够在一定程度上逆转 CASC2 对肿瘤增殖和迁移的抑制作用。

Pei 等^[21]对 76 例膀胱癌肿瘤组织和细胞的定量检测发现 CASC2 为低表达状态并且与肿瘤 TNM 分期密切相关,过表达 CASC2 可以显著抑制肿瘤细胞增殖、阻滞细胞周期、诱导凋亡发生和降低迁移侵袭

能力。进一步的研究显示 CASC2 通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性来实现抑癌作用。

Li 等^[22]研究发现 CASC2 在膀胱尿路上皮癌中同样为异常低表达,并且低表达的程度与肿瘤 TNM 分期、癌肿大小以及淋巴血管侵犯呈负相关。数据分析显示,利用 CASC2 用于肿瘤诊断和复发监测具有可以接受的特异性和灵敏度,CASC2 高表达组患者的术后 5 年复发生存率更低,同时 CASC2 可以作为接受完整切除治疗的膀胱尿路上皮癌患者预后的独立判断因素。

4 CASC2 与神经系统肿瘤

4.1 CASC2 与胶质瘤

早在 2014 年 Wang 等^[23]的研究就已确认在胶质瘤肿瘤组织和肿瘤细胞中 CASC2 呈下调表达,转染 CASC2 过表达载体后可以显著抑制肿瘤细胞增殖与侵袭转移并诱导凋亡发生;进一步利用细胞实验证实胶质瘤中 CASC2 作为 ceRNA 可以负向调控致癌性 miR-21 的表达,并且上调 miR-21 的表达能够在很大程度上逆转 CASC2 凋亡诱导等抑癌作用。

Wang 等^[24]在证实胶质瘤中 CASC2 的低表达外还发现其表达水平与肿瘤分期密切相关,低表达 CASC2 组患者的生存时间更短且 CASC2 可以作为胶质瘤患者不良预后的独立评估因素。此外,该研究在确定 CASC2 抑癌作用的基础上还指出 CASC2 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性来实现其抑癌功能。

Liao 的研究团队^[25]在得到与上述一致的研究结果的基础上指出,上调 CASC2 表达后能够增强替莫唑胺(temozolomide, TMZ)对肿瘤细胞增殖的抑制作用,提示 CASC2 可以促进肿瘤细胞对替莫唑胺为基础的化疗药物的敏感性。进一步的机制研究显示,CASC2 通过内源性海绵吸附 miR-181a 继而调控 PTEN 信号通路的活性,借助 CASC2/miR-181a/PTEN 调控轴来促进胶质瘤肿瘤细胞对 TMZ 的化疗敏感度。

针对于胶质瘤对 TMZ 化疗耐药的研究,Jiang 的研究团队^[26]通过组织定量与细胞学实验证实,CASC2 通过 ceRNA 方式吸附 miR-193a-5p 进而调控下游靶基因 *mTOR*(mechanistic target of rapamycin kinase)的表达;而 *mTOR* 作为自噬调控因子能够抑

制细胞发生自噬;进一步的实验结果显示抑制自噬发生能够促进肿瘤细胞对 TMZ 治疗的灵敏度。换言之,胶质瘤中异常低表达的 CASC2 失去了对 CASC2/miR-193a-5p/*mTOR*/Autophagy 轴的调控,导致肿瘤细胞发生自噬进而对 TMZ 治疗耐药。

4.2 CASC2 与星形细胞瘤

与上述研究不同,Liu 等^[27]的实验发现,CASC2 在星形细胞瘤中表达上调,并且高表达的 CASC2 与星形细胞瘤的分期呈正相关。利用 siRNA 沉默 CASC2 表达后肿瘤细胞的增殖受到抑制,更多的细胞被阻滞在 G₀/G₁ 期并且其侵袭转移能力也明显下降;颅内移植瘤动物模型也得到了相同的结果。进一步的机制研究显示 CASC2 与抑癌性 miR-101 间存在相互调控,CASC2 通过竞争性结合 miR-101 来阻断 miR-101 对下游靶基因 *CPEB1* (cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1)的调控,而 *CPEB1* 的上调表达能够促进肿瘤的恶性生物学行为。此外,临床数据分析显示 CASC2 表达水平与星形细胞瘤临床分期及患者死亡率密切相关,高表达 CASC2 且低表达 miR-101 组患者的生存时间最短,并且 CASC2 可以作为星形细胞瘤患者预后的独立判断因素。

5 CASC2 与骨肉瘤

Ba 等^[28]研究发现在骨肉瘤中 CASC2 呈现下调表达且其表达水平与 TNM 分期密切相关。在肿瘤细胞内外源性过表达 CASC2 能够抑制细胞增殖与侵袭。进一步的研究指出 CASC2 通过吸附 miR-181a 进而调控下游靶基因 *RASSF6*(ras association domain family member 6)的表达,而 *RASSF6* 在骨肉瘤中呈下调表达并呈现抑癌基因的作用,肿瘤组织内 CASC2 与 *RASSF6* 两者间的表达呈正相关(CASC2/miR-181a/*RASSF6* 调控轴)。

对 96 例骨肉瘤患者肿瘤组织的 qRT-PCR 定量结果进一步证实 CASC2 为异常低表达,其表达水平与肿瘤分化、癌肿大小、TNM 分期密切相关,高表达 CASC2 骨肉瘤患者的整体生存时间更长。外源性高表达 CASC2 能够显著抑制肿瘤细胞的增殖、迁移侵袭,阻滞细胞周期;体内实验中过表达 CASC2 移植瘤的重量更小且 Ki-67 表达更低^[29]。

6 CASC2 与宫颈癌

Feng 等^[30]研究指出在宫颈癌中 CASC2 也呈现下调表达,并且与肿瘤 TNM 分期、癌肿大小及周围侵犯密切相关,CASC2 低表达组患者的生存时间明显缩短;过表达 CASC2 能够显著增强顺铂对肿瘤细胞的增殖抑制。此外,该研究团队还发现,顺铂化疗耐药组患者组织中 CASC2 的表达相比于敏感组呈明显下降,并且顺铂耐药/敏感细胞系内也存在相同的表达变化,上述结果说明 CASC2 可以增加宫颈癌肿瘤细胞对以顺铂为基础的药物治疗的敏感性。后续机制研究进一步指出,CASC2 能够竞争性结合 miR-21,而 miR-21 可以调控 PTEN 信号通路的活性,即宫颈癌中 CASC2/miR-21/PTEN 轴调控肿瘤细胞对化疗的敏感性。

7 CASC2 与甲状腺癌

Xiong 等^[31]利用 TCGA Database 通过数据分析发现,甲状腺癌中异常低表达的 CASC2 与癌肿多灶及 TNM 分期密切相关,低表达 CASC2 组患者具有更差的整体生存,肿瘤细胞内 CASC2 同样呈现低表达。进一步分析 CASC2 的表达水平与临床数据间的关系,结果显示 CASC2 的表达可以作为甲状腺癌的生物标志物和患者预后的独立判定因素,同时具有可以接受的特异性和灵敏度。

8 结 语

时至今日,lncRNA 不再是基因转录过程中的“噪音”,也不再仅是 DNA 与蛋白之间的传递者,越来越多的研究证实长链非编码 RNA 在人体恶性肿瘤中呈现异常表达并调控肿瘤的发生发展,肿瘤中 lncRNA 所展现出的是复杂的、多功能的、网络化的调控作用机制。CASC2 是新被发现的在多个系统恶性肿瘤中显著异常表达的 lncRNA,研究发现 CASC2 在大部分肿瘤内为低表达状态,能够抑制肿瘤的多种恶性生物学行为(增殖、侵袭转移、凋亡、自噬、EMT 等),并且 CASC2 的表达水平与肿瘤的临床病理学特征密切相关。上述研究结果仅是肿瘤内 CASC2 调控作用的冰山一角,更多深层面的复杂调

控机制有待于进一步的实验解析。相信经过后续的深入研究,CASC2 有望成为肿瘤诊治的生物学标志物以及靶向治疗的干预位点。

参考文献:

- [1] Quinn JJ, Chang HY. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1):47-62.
- [2] Lau E. Non-coding RNA: zooming in on lncRNA functions[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(9):574-575.
- [3] Zhang QY, Zhu WF, Fu J. Research progress in long non-coding RNA as tumor marker[J]. *China Cancer*, 2016, 25(12):984-987.[张庆勇,朱武飞,付晶. 非编码长链 RNA 作为肿瘤标志物的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(12):984-987.]
- [4] Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease[J]. *Cell*, 2013, 152(6):1298-1307.
- [5] Zheng WY, Li ZL, Li JL, et al. Regulatory role of ncRNAs in cholangiocarcinoma[J]. *China Cancer*, 2017, 26(8):623-628.[郑汪洋,李正龙,李景林,等. 胆管癌中非编码 RNA 的调控作用研究[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(8):623-628.]
- [6] Yang P, He ZY. Research progress of long non-coding RNA in tumor metastasis[J]. *China Cancer*, 2016, 25(5):366-370.[杨鹏,何震宇. 长链非编码 RNA 在肿瘤转移研究中的进展[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(5):366-370.]
- [7] Baldinu P, Cossu A, Manca A, et al. Identification of a novel candidate gene, CASC2, in a region of common allelic loss at chromosome 10q26 in human endometrial cancer[J]. *Hum Mutat*, 2004, 23(4):318-326.
- [8] Gan YY, Han NN, He XQ, et al. Long non-coding RNA CASC2 regulates cell biological behaviour through the MAPK signalling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6):1010428317706229.
- [9] Zeng F, Le YG, Fan JC, et al. LncRNA CASC2 inhibited the viability and induced the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through regulating miR-24-3p[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 20(3):2024-2028.
- [10] Wang Y, Liu ZK, Yao BW, et al. Long non-coding RNA CASC2 suppresses epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells through CASC2/miR-367/FBXW7 axis[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):123.
- [11] Zhao L, Zhang YJ, Zhang YB. Long noncoding RNA CASC2 regulates hepatocellular carcinoma cell oncogenesis through miR-362-5p/NF- κ B axis[J]. *J Cell Physiol*, 2018. [Epub ahead of print]

- [12] Huang GL, Wu XL, Li S, et al. The long noncoding RNA CASC2 functions as a competing endogenous RNA by sponging miR-18a in colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26524.
- [13] Zhang WJ, He W, Gao JF, et al. The long noncoding RNA CASC2 inhibits tumorigenesis through modulating the expression of PTEN by targeting miR-18a-5p in esophageal carcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(1):30–38.
- [14] Li P, Xue WJ, Feng Y, et al. Long non-coding RNA CASC2 suppresses the proliferation of gastric cancer cells by regulating the MAPK signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(8):3522–3529.
- [15] Zhou JF, Huang HY, Tong SJ, et al. Overexpression of long non-coding RNA cancer susceptibility 2 inhibits cell invasion and angiogenesis in gastric cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):5235–5240.
- [16] Yu YQ, Liang S, Zhou YQ, et al. HNF1A/CASC2 regulates pancreatic cancer cell proliferation through PTEN/Akt signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 20(1):1889–1893.
- [17] Huang GQ, Ke ZP, Hu HB, et al. Co-expression network analysis of long noncoding RNAs (lncRNAs) and cancer genes reveals SFTA1P and CASC2 abnormalities in lung squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(2):115–122.
- [18] He XZ, Liu ZL, Su J, et al. Low expression of long non-coding RNA CASC2 indicates a poor prognosis and regulates cell proliferation in non-small cell lung cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7):9503–9510.
- [19] Wang D, Gao ZM, Han LG, et al. Long noncoding RNA CASC2 inhibits metastasis and epithelial to mesenchymal transition of lung adenocarcinoma via suppressing SOX4[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(20):4584–4590.
- [20] 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 [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1):1019–1025.
- [21] Pei ZJ, Du X, Song YF, et al. Down-regulation of lncRNA CASC2 promotes cell proliferation and metastasis of bladder cancer by activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11):18145–18153.
- [22] Li Z, Wang KE, Zhou XL, et al. Long non-coding RNA cancer susceptibility candidate 2a (CASC2a) is a marker of early recurrence after radical cystectomy in patients with urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:438–447.
- [23] Wang P, Liu YH, Yao YL, et al. Long non-coding RNA CASC2 suppresses malignancy in human gliomas by miR-21[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(2):275–282.
- [24] Wang RL, Li YQ, Zhu G, et al. Long noncoding RNA CASC2 predicts the prognosis of glioma patients and functions as a suppressor for gliomas by suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13:1805–1813.
- [25] Liao YW, Shen LF, Zhao HT, et al. LncRNA CASC2 interacts with miR-181a to modulate glioma growth and resistance to TMZ through PTEN pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(7):1889–1899.
- [26] Jiang CM, Shen F, Du JM, et al. Upregulation of CASC2 sensitized glioma to temozolomide cytotoxicity through autophagy inhibition by sponging miR-193a-5p and regulating mTOR expression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:844–850.
- [27] Liu CH, Sun YN, She XL, et al. CASC2c as an unfavorable prognosis factor interacts with miR-101 to mediate astrocytoma tumorigenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3):e2639.
- [28] Ba ZW, Gu LL, Hao SN, et al. Downregulation of lncRNA CASC2 facilitates osteosarcoma growth and invasion through miR-181a[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(1):20–30.
- [29] Lu LY, Dai ZH, Luo Q, et al. The long noncoding RNA cancer susceptibility candidate 2 inhibits tumor progression in osteosarcoma[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):1947–1953.
- [30] Feng YQ, Zou W, Hu CH, et al. Modulation of CASC2/miR-21/PTEN pathway sensitizes cervical cancer to cisplatin[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 12(1):623–624.
- [31] Xiong XQ, Zhu H, Chen XJ. Low expression of long non-coding RNA CASC2 indicates a poor prognosis and promotes tumorigenesis in thyroid carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93:391–397.