长链非编码 RNA H19 在肿瘤中的研究进展

兰霞斌[1]，张　浩[2]

（1.浙江省肿瘤医院，浙江 杭州 310022；2. 中国医科大学附属第一医院，辽宁 沈阳 110001）

摘　要：长链非编码 RNA 是目前肿瘤研究中的热点，在表观遗传学、基因转录和转录后调控等多方面影响肿瘤的发生发展。H19 是一个典型的长链非编码 RNA，在多种肿瘤中表达异常，而且在不同肿瘤中发挥的作用也不尽相同。同时，H19 在肿瘤诊断和治疗方面的研究也显示其具有广泛的应用前景。本文归纳了 H19 的作用机制，并对其在肿瘤中的作用及在临床肿瘤诊治中的应用作一综述。

主题词：长链非编码 RNA；肿瘤；H19

中图分类号：R73　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1671-170X(2017)12-01115-06

doi：10.11735/j.issn.1671-170X.2017.12.B014

Research Progress of Long Nonconding RNA H19 in Cancer

LAN Xia-bin[1], ZHANG Hao[2]

(1. *Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou* 310022, *China*; 2. *First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang* 110001, *China*)

Abstract: Long noncoding RNA (lncRNA) functions in epigenetics, gene transcription and post-transcriptional regulation, and becomes one of highlights in cancer research in recent years. lncRNA H19 has been found to express abnormally and function differently in a variety of tumors. Studies have suggested that H19 has a wide range of applications in the diagnosis and treatment of cancers. In this article we review the functions and related mechanism of H19 in tumors and also its clinical applications in cancer diagnosis and treatment.

Subject words: lncRNA; cancer; H19

长链非编码 RNA（long noncoding RNA，lncRNA）是一类转录本长度大于 200 个核苷酸的 RNA，因其缺乏开放性阅读框而不具备编码蛋白质功能。lncRNA 过去被认为是转录“噪音”，不具有生物学功能，但越来越多的研究显示 lncRNA 在表观遗传学、基因转录与转录后调控等方面发挥着重要作用[1]。而在肿瘤中也常检测到多种 lncRNA 表达异常，表现出癌基因或抑癌基因的特点，提示其在肿瘤的发生发展中也具有重要作用[2]。H19 是目前研究较多的一个 lncRNA 分子，长度约为 2.3kb，其基因位于人染色体 11p15.5，是首个被发现具有基因印迹功能的 lncRNA。H19 在胚胎发育期的表达量很高，出生后 H19 在多数组织中的表达被关闭或下调，但会在组织再生时重新激活，在多种肿瘤中也发现 H19 的异常表达[2]。本文现将 H19 在肿瘤中的研究进展作一综述。

1　H19 的作用机制

H19 具有高度保守的二级结构，这种进化上的保守性提示其功能上也是结构依赖性的。H19 的作用方式主要有以下几种：作为 miR-675 的前体，通过 miR-675 抑制其靶基因的表达；通过与其他 microRNA 或蛋白质结合而调控其功能；通过与 *IGF2* 相互印迹的调节作用在表观遗传水平调控肿瘤的发生发展。

研究显示 H19 可被剪切为 miR-675，在不同的细胞中调节多种靶基因的表达。而 Igf1r[3]，Smad1，Smad5，Cdc6[4]，Cadherin-11[5]，Cadherin-13[6]，RB[7]，RUNX1[8]，NOMO1[9]，TGFBI[10]，CALN1[11]及 MITF[12]等均为 miR-675 调控的靶基因。

通讯作者：张　浩，科主任，主任医师，教授，博士；中国医科大学附属第一医院甲状腺外科，辽宁省沈阳市和平区南京北街 155 号（110001）；E-mail：haozhang@mail.cmu.edu.cn

收稿日期：2017-02-23；**修回日期**：2017-04-20

H19 可作为多种 microRNA 的“海绵”或竞争性内源性 RNA(competing endogenous RNA,ceRNA)来控制它们的数量及活性。如 H19 是 let-7 家族的分子海绵,通过调节 let-7 的活性来调控其下游靶基因[13]。在胃癌中,H19 还可作为 ceRNA 来调控 miR-17-5p,miR-18a-5p,miR-18b-5p,miR-19a-3p,miR-20a-5p,miR-20b-5p,miR-106a-5p,miR-106b-5p 等 micro RNA 的表达,从而调控下游 mRNA 的降解[14]。H19 还可与转录抑制因子结合,引导它们到特异的位点发挥作用,如 H19 与甲基化 CpG 结合域蛋白 MBD1 结合,引导其到靶基因区域,从而维持 H3K9me3 组蛋白标志在其位点的抑制状态[15]。H19 还可与组蛋白 H3K27 甲基化转移酶 EZH2 相互作用,作为多梳抑制复合物 PRC2 的组成部分抑制基因的表达[16]。

正常情况下 H19 只在母源等位基因表达,而在父源等位基因印迹,与临近的 IGF2 互为印迹基因。很多研究显示 H19/IGF2 在表观遗传学上的印迹异常,导致两者表达失衡,从而引起肿瘤发生。印迹基因在表观遗传上的表达异常包括:印迹缺失(loss of imprinting,LOI)、杂合性缺失(loss of heterozygosity,LOH)以及单亲二倍体(uniparental disomy,UPD)。在食管癌、绒毛膜癌、结直肠癌、宫颈癌及膀胱癌中,H19 位点的 LOI 导致原本不表达的 H19 父源等位基因也表达[17~21]。而在 Wilms 瘤中差异甲基化区域(differentially methylated region,DMR)H19 区域甲基化程度呈现父源性 UPD 状态,导致 H19 不表达[22]。还有研究发现在肾上腺皮质癌中 IGF2 的高表达与肿瘤的生长密切相关,进一步对肿瘤组织的 11p5 染色体基因位点进行分析,结果发现其染色体呈现父源性 UPD 状态[23]。

2 H19 在肿瘤中的作用

H19 最初被发现具有抑癌基因的特征,能够抑制肿瘤生长。但最近的研究显示 H19 也具有促进癌细胞增殖、侵袭及转移的作用,提示 H19 在肿瘤中的作用是组织或时间依赖性的。

2.1 作为抑癌基因

最初,有研究者在两种胚胎性肿瘤细胞系 RD 和 G401 中发现过表达 H19 可抑制细胞生长,还可降低琼脂克隆形成能力及裸鼠成瘤能力,说明 H19 具有抑癌基因的功能[24]。Rump 等综合以往文献研究并用 meta 分析的方法发现 H19 的 LOH 是 Wilms 瘤,特别是 Beckwith-Wiedemann 综合征中 Wilms 瘤的危险因素[25],在这其中 H19 作为抑癌基因发挥作用。

有研究发现在肝细胞肝癌中 H19 表达下调,低表达的 H19 与预后不良相关,过表达 H19 可以抑制肝癌细胞转移,降低上皮间质转换(EMT)标志物的表达,同时 H19 还可与蛋白复合物 hnRNP U/PCAF/RNAPol Ⅱ相结合,通过增加组蛋白乙酰化激活 miR-200 家族,而 miR-200 通路可增加间质上皮转换(MET),从而抑制肿瘤转移[26]。另外,肝癌细胞系中下调的 H19 和 miR-675 还可通过调节 AKT/GSK-3beta/Cdc25A 通路促进肝癌细胞的迁移和侵袭能力[27]。

还有研究发现在前列腺癌中,H19 在转移性前列腺癌细胞相较于非转移性前列腺上皮细胞中表达下调,H19/miR-675 轴通过抑制 TGFBI mRNA 的翻译,降低前列腺癌细胞的转移能力,因此 H19 可作为诊断和治疗晚期前列腺癌的潜在靶标[10]。另外,在非小细胞肺癌中,miR-675-5p 表达下调,过表达 miR-675-5p 可通过下调 GPR55 抑制肿瘤生长及进展,从而发挥着抑癌基因的作用[28],这说明 H19 作为其前体也扮演着抑癌基因的角色。

2.2 作为癌基因

H19 在胃癌组织和胃癌细胞中都高表达,并与 TNM 分期相关。而且高表达的 H19 可作为胃癌患者总生存期的独立不良预后因素。作为一个转录因子,c-Myc 可以直接上调 H19 在胃癌细胞中的表达[29]。其他研究也显示 MYC 癌基因产物作为基因转录的调控者,在癌症中广泛失调。c-Myc 在多种细胞,如乳腺上皮细胞、恶性胶质瘤细胞和成纤维细胞中,显著诱导 H19 lncRNA 表达。c-Myc 癌基因通过等位基因特异结合直接诱导 H19 lncRNA 表达从而引起肿瘤形成[30]。高表达的 H19 可导致 p53 部分失活,促进胃癌细胞增殖[31]。但是,这一过程的特异机制尚不清楚。有研究报道野生型 p53 在维持 DNA 甲基化模式中起重要作用,在 p53 突变中可见到 H19 增强子活性增强,而正义野生型 p53 cDNA 则减少[32]。其他研究也显示缺氧应激可经 p53/HHIF1-α 通路诱导 H19 表达,而且在体试验表明 H19 敲低可显著抑制

缺氧诱导的癌细胞增殖[18]。还有研究发现 H19 在胃癌中表达升高可直接上调 ISM1 及间接通过 miR-675 抑制 CALN1 表达两种方式增强胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭及转移能力 [11]。同时,H19 作为 miRNA 的前体，通过 miR-675 减弱抑癌基因 *RUNX1* 的功能,从而增强胃癌细胞的增殖能力。这一 H19/miR-675/RUNX1 通路调节胃癌的发展,可以作为胃癌治疗的潜在靶标[8]。

IGF2 的 LOI 在结直肠癌中起重要作用,*IGF2/H19* 的 DMR 中第 6 个 CTCF 结合位点的低甲基化与 LOI 相关[20]。结直肠癌中高表达的 H19 通过 miR-675,下调 RB,促进肿瘤细胞生长和增殖[7]。还有研究者调查 12 例食管癌患者中 H19 的印迹状态,发现 50%患者有 *H19* 的 LOI,且不管有无 LOI 的食管癌和结直肠癌中,H19 的表达量都明显升高[17]。

膀胱癌中 H19 表达升高，导致 ID2 升高,H19 通过 ID2 促进膀胱癌细胞的增殖能力[33]。还有研究发现升高的 H19 通过与 EZH2 结合,抑制 E 钙黏蛋白的表达,从而增强膀胱癌的转移能力[16]。肾癌组织及肾癌细胞系中 H19 的表达也升高，且高表达的 H19 是较晚临床分期及不良预后的危险因素,H19 敲低可降低肾癌细胞的增殖、侵袭及迁移能力[34]。

有研究发现，乳腺癌中 E2F1 与 H19 启动子结合,使 H19 表达升高,促进乳腺癌细胞增殖[35]。其他细胞实验发现,过表达的 H19 不增强乳腺癌细胞的增殖能力，不改变细胞周期及锚定依赖性的克隆形成能力，但是增强了非锚定依赖的细胞克隆形成能力。进一步在体实验显示,过表达 H19 促进肿瘤形成[36]。

前文所述,H19 在肝癌中起到抑癌基因的作用,但也有研究得出不同的结论。有研究发现在分泌甲胎蛋白的肝细胞肝癌中 miR-675 表达升高,miR-675 通过抑制 Rb 及 Twist1 的表达增强肝癌细胞的增殖能力[37],此时作为 miR-675 的前体,H19 似乎起到的是癌基因的作用。另外,在对肝癌细胞系 HepG2 的研究中还发现黄曲霉毒素 B1 可上调 E2F1 的表达,进一步上调 H19 的表达,从而增强细胞生长和侵袭能力[38]。

在胰导管腺癌中,H19 在癌组织中较周围正常组织升高,且有转移的癌组织较无转移组的 H19 表达量也明显升高。通过 H19-siRNA 可使胰导管腺癌细胞的侵袭和迁移能力下降，这一机制可能部分归因于 H19 竞争性抑制 let-7,从而增强了 HMGA2 介导的上皮间质转化[39]。

神经胶质瘤的研究也发现 H19 通过 miR-675 导致 Cadherin-13 过表达,从而促进肿瘤细胞侵袭进展[6]。

3　H19 在肿瘤诊断和治疗中的应用

有学者发现胃癌患者血浆 H19 水平比健康对照组要高,其在胃癌患者血浆中的浓度相对稳定,而在胃切除术后明显下降,提示 H19 可作为胃癌患者早期诊断和预后评估的潜在标志物[40]。

因为 H19 在很多肿瘤中都高表达,因此 H19 可作为肿瘤治疗的潜在靶点。目前研究较多的是受 H19 调控序列激活的含白喉毒素 A(DTA)的靶向治疗药物。

Ohana 等[41]利用受 H19 调控序列启动的 DTA 或单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV-tk)制成基因靶向药物，在体试验和离体试验都显示能明显抑制肿瘤细胞生长,而且没有明显的毒副作用。Amit 等[42]利用很多肿瘤(如膀胱癌)中 IGF2-P4 和 H19 启动子活性增强,而在周围正常组织中几乎测不到的特性,将 DTA 片段与 IGF2-P4 和 H19 调节序列相结合(IGF2-P4-DTA,H19-DTA) 制成可广谱抗癌的靶向药物。利用 H19 或 IGF2-P3 启动子驱动的 DTA 载体运用于结肠癌肝转移大鼠模型也取得了显著疗效[43]。

Mizrahi 等[44]利用 DTA-H19 在卵巢癌细胞系和动物模型试验中都取得了良好效果。他们还用腹腔灌注 DTA-H19 的方法成功治疗了一例Ⅲc 期上皮性卵巢癌严重恶性腹水的患者，使其腹水达到完全缓解,并且没有明显的副反应。目前该团队正在进行Ⅰ期临床试验[45]。TNF-a 与 DTA 对人卵巢癌细胞的毒性作用具有协同性，整合了 pH19-TNF-DTA 受 H19 调控序列启动的质粒载体对多种卵巢癌细胞系有很强的杀伤作用，动物异位瘤模型瘤体内注射 pH19-TNF-DTA 也显示出比单纯注射 pH19-DTA 更强的杀瘤作用,特别是针对那些白喉毒素和 TNF 耐药的肿瘤[46]。

Sidi 等[47]对 18 例卡介苗耐药且 H19 高表达的表浅膀胱癌患者，试验了膀胱灌注 DTA-H19 药物

BC-819 的疗效,在研究的第 12 周共行 6 次治疗后,22%的患者标记肿瘤完全消除且没有新肿瘤产生,44%的患者标记肿瘤完全消除或体积缩小 50%以上,另有 4 例和 1 例患者维持治疗 35 周和 49 周后肿瘤也完全消除。

Scaiewicz 等[48]发现 65%的胰腺癌患者中 H19 中到高度表达,利用 DTA-H19 载体制成靶向药物,经动物试验证实可使肿瘤生长停滞。临床前试验的动物模型显示 BC-819(DTA-H19)联合吉西他滨治疗比单独运用 BC819 或吉西他滨治疗胰腺癌的抗肿瘤效果更好。

宫颈癌由宫颈高级别病变(CIN3)进展而来,原位杂交显示绝大多数 CIN3 中表达 H19,宫颈癌组织和癌细胞系中也表达 H19,将 H19-DTA 载体转染入宫颈癌细胞可使其生长抑制,因此 H19-DTA 也许可以靶向治疗 CIN3,从而预防宫颈癌发生[49]。

H19 在大多数卵巢浆液性上皮细胞肿瘤中表达阳性,可作为卵巢癌辅助肿瘤标志物。过表达组蛋白变异体 H1.3 可使卵巢癌细胞系 OVCAR-3 生长和克隆形成能力减弱,进一步研究发现 H1.3 可使 H19 印迹调控区域区的 DNA 甲基化程度升高,减弱绝缘体蛋白 CTCF 的功能,从而下调 H19 的表达[50]。在多种肿瘤细胞系中,姜黄素可抑制 H19 的表达,并且不影响 IGF2 单等位基因表达的状态[51]。这些研究提示 H1.3 和姜黄素也许可作为治疗 H19 表达升高型肿瘤的药物。

总之,lncRNA H19 在许多肿瘤中发挥抑癌基因或癌基因的作用,可作为潜在的肿瘤标志物,而且在基因靶向治疗中具有广泛的应用前景。但是 H19 为何在不同肿瘤(甚至在同一种肿瘤中)发挥不同的作用,其确切的机制目前尚不明确,有待进一步研究阐明。而且针对 H19 的肿瘤靶向治疗也需要更多的临床研究来评价其疗效及安全性。

参考文献:

[1] Ponting CP,Oliver PL,Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. Cell,2009,136(4):629–641.

[2] Qi P,Du X. The long non-coding RNAs,a new cancer diagnostic and therapeutic gold mine [J]. Mod Pathol,2013,26(2):155–165.

[3] Keniry A,Oxley D,Monnier P,et al. The H19 lincRNA is a developmental reservoir of miR-675 that suppresses growth and Igf1r[J]. Nat Cell Biol,2012,14(7):659–665.

[4] Dey BK,Pfeifer K,Dutta A. The H19 long noncoding RNA gives rise to microRNAs miR-675-3p and miR-675-5p to promote skeletal muscle differentiation and regeneration[J]. Genes Dev,2014,28(5):491–501.

[5] Kim NH,Choi SH,Lee TR,et al. Cadherin 11,a miR-675 target,induces N-cadherin expression and epithelial-mesenchymal transition in melasma [J]. J Invest Dermatol,2014,134(12):2967–2976.

[6] Shi Y,Wang Y,Luan W,et al. Long non-coding RNA H19 promotes glioma cell invasion by deriving miR-675 [J]. PLoS One,2014,9(1):e86295.

[7] Tsang WP,Ng EK,Ng SS,et al. Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer[J]. Carcinogenesis,2010,31(3):350–358.

[8] Zhuang M,Gao W,Xu J,et al. The long non-coding RNA H19-derived miR-675 modulates human gastric cancer cell proliferation by targeting tumor suppressor RUNX1[J]. Biochem Biophys Res Commun,2014,448(3):315–322.

[9] Gao WL,Liu M,Yang Y,et al. The imprinted H19 gene regulates human placental trophoblast cell proliferation via encoding miR-675 that targets Nodal Modulator 1 (NOMO1)[J]. RNA Biol,2012,9(7):1002–1010.

[10] Zhu M,Chen Q,Liu X,et al. lncRNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting TGFBI [J]. FEBS J,2014,281(16):3766–3775.

[11] Li H,Yu B,Li J,et al. Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer [J]. Oncotarget,2014,5(8):2318–2329.

[12] Kim N,Choi S,Kim C,et al. Reduced MiR-675 in Exosome in H19 RNA-Related Melanogenesis via MITF as a Direct Target [J]. J Invest Dermatol,2013,134 (4):1075–1082.

[13] Kallen AN,Zhou XB,Xu J,et al. The imprinted H19 lncRNA antagonizes let-7 microRNAs [J]. Mol Cell,2013,52(1):101–112.

[14] Xia T,Liao Q,Jiang X,et al. Long noncoding RNA associated-competing endogenous RNAs in gastric cancer[J]. Sci Rep,2014,4:6088.

[15] Monnier P,Martinet C,Pontis J,et al. H19 lncRNA controls gene expression of the Imprinted Gene Network by recruiting MBD1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2013,110(51):20693–20698.

[16] Luo M,Li Z,Wang W,et al. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression [J]. Cancer

Lett,2013,333(2):213–221.
[17] Hibi K,Nakamura H,Hirai A,et al. Loss of H19 imprinting in esophageal cancer [J]. Cancer Res,1996,56(3):480–482.
[18] Matouk IJ,Degroot N,Mezan S,et al. The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth [J]. PLoS One,2007,2(9):e845.
[19] Arima T,Matsuda T,Takagi N,et al. Association of IGF2 and H19 imprinting with choriocarcinoma development[J]. Cancer Genet Cytogenet,1997,93(1):39–47.
[20] Tian F,Tang Z,Song G,et al. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypomethylation of the H19 differentially methylated region in the tumor tissue of colorectal cancer patients[J]. Mol Med Rep,2012,5(6):1536–1540.
[21] Qiu JP. Analysis of the specific-expressing and loss of imprinting of H19 gene in uterine cervical cancer[J]. Modern Medicine Journal of China,2008,(11):31–33. [邱剑萍. 宫颈癌中 H19 基因的特异表达模式及印记缺失分析[J]. 中国现代医药杂志,2008,(11):31–33.]
[22] Cardoso LC,Tenorio CJ,Pereira HS,et al. Constitutional and somatic methylation status of DMRH19 and KvDMR in Wilms tumor patients[J]. Genet Mol Biol,2012,35(4):714–724.
[23] Guillaud-Bataille M,Ragazzon B,de Reynies A,et al. IGF2 promotes growth of adrenocortical carcinoma cells, but its overexpression does not modify phenotypic and molecular features of adrenocortical carcinoma [J]. PLoS One,2014,9(8):e103744.
[24] Hao Y,Crenshaw T,Moulton T,et al. Tumour-suppressor activity of H19 RNA [J]. Nature,1993,365 (6448):764–767.
[25] Rump P,Zeegers MPA,van Essen AJ. Tumor risk in Beckwith-Wiedemann syndrome:A review and meta-analysis[J]. Am J Med Genet A,2005,136A(1):95–104.
[26] Zhang L,Yang F,Yuan JH,et al. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma [J]. Carcinogenesis,2013,34(3):577–586.
[27] Lv J,Ma L,Chen XL,et al. Downregulation of LncRNAH19 and MiR–675 promotes migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through AKT/GSK-3beta/Cdc25A signaling pathway [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci,2014,34(3):363–369.
[28] He D,Wang J,Zhang C,et al. Down-regulation of miR-675-5p contributes to tumor progression and development by targeting pro-tumorigenic GPR55 in non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer,2015,14(1):73.
[29] Zhang EB,Han L,Yin DD,et al. c-Myc-induced,long, noncoding H19 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. Med Oncol,2014,31(5):914.
[30] Barsyte-Lovejoy D,Lau SK,Boutros PC,et al. The c-Myc oncogene directly induces the H19 noncoding RNA by allele-specific binding to potentiate tumorigenesis[J]. Cancer Res,2006,66(10):5330–5337.
[31] Yang F,Bi J,Xue X,et al. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells[J]. FEBS J,2012,279(17):3159–3165.
[32] Dugimont T,Montpellier C,Adriaenssens E,et al. The H19 TATA-less promoter is efficiently repressed by wild-type tumor suppressor gene product p53 [J]. Oncogene,1998,16(18):2395–2401.
[33] Luo M,Li Z,Wang W,et al. Upregulated H19 contributes to bladder cancer cell proliferation by regulating ID2 expression[J]. FEBS J,2013,280(7):1709–1716.
[34] Wang L,Cai Y,Zhao X,et al. Down-regulated long non-coding RNA H19 inhibits carcinogenesis of renal cell carcinoma[J]. Neoplasma,2015,62(3):412–418.
[35] Berteaux N,Lottin S,Monte D,et al. H19 mRNA-like noncoding RNA promotes breast cancer cell proliferation through positive control by E2F1 [J]. J Biol Chem,2005,280(33):29625–29636.
[36] Lottin S,Adriaenssens E,Dupressoir T,et al. Overexpression of an ectopic H19 gene enhances the tumorigenic properties of breast cancer cells [J]. Carcinogenesis,2002,23(11):1885–1895.
[37] Hernandez JM,Elahi A,Clark CW,et al. miR-675 Mediates downregulation of Twist1 and Rb in AFP-secreting hepatocellular carcinoma [J]. Ann Surg Oncol,2013,20(S3):625–635.
[38] Lv J,Yu Y,Li S,et al. Aflatoxin B1 promotes cell growth and invasion in hepatocellular carcinoma HepG2 cells through H19 and E2F1 [J]. Asian Pac J Cancer Prev,2014,15(6):2565–2570.
[39] Ma C,Nong K,Zhu H,et al. H19 promotes pancreatic cancer metastasis by derepressing let-7′s suppression on its target HMGA2-mediated EMT [J]. Tumour Biol,2014,35(9):9163–9169.
[40] Arita T,Ichikawa D,Konishi H,et al. Circulating long non-coding RNAs in plasma of patients with gastric cancer[J]. Anticancer Res,2013,33(8):3185–3193.
[41] Ohana P,Bibi O,Matouk I,et al. Use of H19 regulatory

sequences for targeted gene therapy in cancer [J]. Int J Cancer,2002,98(5):645-650.

[42] Amit D,Hochberg A. Development of targeted therapy for a broad spectrum of cancers (pancreatic cancer,ovarian cancer,glioblastoma and HCC) mediated by a double promoter plasmid expressing diphtheria toxin under the control of H19 and IGF2-P4 regulatory sequences [J]. Int J Clin Exp Med,2012,5(4):296-305.

[43] Ohana P,Schachter P,Ayesh B,et al. Regulatory sequences of H19 and IGF2 genes in DNA-based therapy of colorectal rat liver metastases[J]. J Gene Med,2005,7(3):366-374.

[44] Mizrahi A,Czerniak A,Levy T,et al. Development of targeted therapy for ovarian cancer mediated by a plasmid expressing diphtheria toxin under the control of H19 regulatory sequences[J]. J Transl Med,2009,7:69.

[45] Mizrahi A,Czerniak A,Ohana P,et al. Treatment of ovarian cancer ascites by intra-peritoneal injection of diphtheria toxin A chain-H19 vector:a case report[J]. J Med Case Rep,2010,4:228.

[46] Mizrahi A,Hochberg A,Amiur S,et al. Targeting diphtheria toxin and TNF alpha expression in ovarian tumors using the H19 regulatory sequences[J]. Int J Clin Exp Med,2010,3(4):270-282.

[47] Sidi AA,Ohana P,Benjamin S,et al. Phase Ⅰ/Ⅱ marker lesion study of intravesical BC-819 DNA plasmid in H19 over expressing superficial bladder cancer refractory to bacillus Calmette-Guerin [J]. J Urol,2008,180 (6):2379-2383.

[48] Scaiewicz V,Sorin V,Fellig Y,et al. Use of H19 gene regulatory sequences in DNA-based therapy for pancreatic cancer[J]. J Oncol,2010,2010:178174.

[49] Feigenberg T,Gofrit ON,Pizov G,et al. Expression of the h19 oncofetal gene in premalignant lesions of cervical cancer:a potential targeting approach for development of nonsurgical treatment of high-risk lesions [J]. ISRN Obstet Gynecol,2013,2013:137509.

[50] Medrzycki M,Zhang Y,Zhang W,et al. Histone h1.3 suppresses h19 noncoding RNA expression and cell growth of ovarian cancer cells[J]. Cancer Res,2014,74(22):6463-6473.

[51] Novak KR,Grbesa I,Ivkic M,et al. Curcumin downregulates H19 gene transcription in tumor cells[J]. J Cell Biochem,2008,104(5):1781-1792.

《肿瘤学杂志》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击"作者登录",登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击"作者登录",获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②作者投稿无学术不端行为承诺书(本处理系统中下载后填写);③文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,我刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。**《肿瘤学杂志》网址:http://www.chinaoncology.cn** 如有任何问题,请与编辑部联系! 联系电话:0571-88122280。