

长链非编码 RNA 与宫颈癌相关性研究进展

罗丽芳, 陈秀玮

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是长度>200 个核苷酸(nt)且无蛋白质编码功能的 RNA。近几年研究报道,长链非编码 RNA 似乎是各种过程中的关键调节剂,并且对肿瘤的发生有严重影响。全文探讨 lncRNAs、MALAT1、HOTAIR、CCHE1、BLACAT1、EBIC、ANRIL、SNHG16、NEAT1 和 SNHG20 在宫颈癌发生发展中的作用。

关键词:lncRNA; 宫颈癌; 临床诊断; 生物标志物

中图分类号:R737.33 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)03-0171-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B001

Progress on Long Non-Coding RNA in Cervical Cancer

LUO Li-fang, CHEN Xiu-wei

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Long non-coding RNAs(lncRNAs) are a group of RNA longer than 200 nucleotides without protein coding function. In recent years, studies have indicated that lncRNAs are a key regulator in various biological process and has a considerable impact on the occurrence of tumors. This article reviews the research progress on the roles of lncRNAs MALAT1, HOTAIR, CCHE1, BLACAT1, EBIC, ANRIL, SNHG16, NEAT1, and SNHG20 in the occurrence and development of cervical cancer.

Subject words: long non-coding RNA; cervical cancer; clinical diagnosis; biomarker

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤,占全世界女性癌症相关死亡的10%~15%^[1]。研究显示,转移和复发是宫颈癌发病和死亡的根源。综合证据显示,宫颈癌早期(I~II期)的生存率和治疗率分别高达80%~90%和60%,但在癌症发展到晚期或复发后,预后较差。近年来研究发现许多长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在包括宫颈癌在内的许多癌症中发挥调控分子生物学功能的作用。本文通过概述 lncRNA 来源和功能,强调 lncRNA 在宫颈癌中的作用,总结 lncRNA 在宫颈癌中的分子机制。

1 lncRNA 概述

1.1 lncRNA 生物起源与功能

lncRNA 是长度为 200 个核苷酸(nt)的 RNA,通

常由 RNA 聚合酶 II 转录,具有丰富的 mRNAs 结构特征,由 poly(a)尾巴、5'-cap 和启动子结构组成,需要保守的开放阅读域^[2]。一些研究表明,lncRNA 没有编码蛋白质的能力,只能局限于细胞核和细胞质。lncRNA 作为细胞过程的调节因子,以多种方式发挥作用:(1)信号 lncRNA 在细胞的生理过程中发挥信号分子的作用;(2)诱导 lncRNA 与其靶点相互结合,并阻碍其在细胞核或细胞质中发挥相应作用;(3)引导 lncRNA 首先连接到特定的蛋白,然后引导核糖核酸蛋白复合物到特定的位置;(4)支架 lncRNA 具有不同的部分,能够招募不同的效应器^[3]。尽管 lncRNA 在细胞生长、存活、迁移、侵袭、分化等多种细胞过程中发挥作用,但 lncRNA 在人类疾病和癌症中的生物学功能和分子机制仍未得到明确的揭示。近年来测序技术的发展,证实了 lncRNA 在真核生物中的普遍存在,并逐步阐明了其作用机制和基本的生物学功能。lncRNA 的合成分为五类:(1)有义链合成;(2)反义链合成;(3)双向合成;(4)内含子合成;(5)基因间合成^[4]。根据研究显示,lncRNA 在

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81772274)

通信作者:陈秀玮,科室副主任,主任医师,博士;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院妇一科,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号(150081);E-mail:chenxiuwei1023@163.com

收稿日期:2019-05-06; **修回日期:**2019-07-03

基因印迹、剂量补偿、配子发生等生理过程中起着重要作用^[3]。

1.2 lncRNA 与宫颈癌的关系

研究表明 lncRNA 在宫颈癌的发生发展过程中起着关键作用, lncRNA 失调可导致包括癌症在内的各种疾病的发生。Du 等^[5]检测了多种 lncRNA 在多种肿瘤中的表达情况, 区分了 lncRNA 的临床情况及其与各种癌症的关系。lncRNA 失调与各种癌症类型的预后、转移和复发有关。研究表明, 某些 lncRNA 失调会影响与肿瘤发生相关的不同过程, 包括细胞生长和增殖。肿瘤细胞的生长增强和基质侵袭源于一些具有原癌功能的 lncRNA 正常细胞中的过表达。另一方面, 致癌 lncRNA 过表达也通过染色质环化等过程导致肿瘤细胞的增殖和转移。

2 宫颈癌发生相关 lncRNA

2.1 MALAT1

肺腺癌转移相关转录子 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 位于 11q13 号染色体上, 全长约 8708 个核苷酸。郭等^[6]研究报道 MALAT1 的下调限制了细胞迁移能力, 抑制体内宫颈癌肿瘤细胞的生长, 说明 MALAT1 在宫颈癌转移中起着至关重要的作用。并且发现通过 MALAT1/miR-124/RBG2 信号通路, MALAT1 在一定程度上促进细胞运动^[7]。郭等学者还提出 MALAT1 通过宫颈癌中 Snail 过表达加速上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 增强侵袭和转移, 而 MALAT1 在宫颈癌中参与细胞凋亡是通过影响 caspase-3、caspase-8、Bax、Bcl-2 和 Bcl-xL 表达, 阐明了 MALAT1 在宫颈癌生物学中的重要作用^[8]。一方面, MALAT1 通过调节 miR-145 表达抑制宫颈癌细胞凋亡, 促进细胞集落形成和细胞周期调控^[8]。另一方面, MALAT1 通过 MALAT1/miR-124/RBG2 信号通路部分促进细胞增殖和侵袭^[7]。MALAT1 在宫颈癌、肝癌、结直肠癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤中都有过表达^[9]。由于 HPV 感染, MALAT1 过表达常在宫颈癌中检测到^[10]。有一种观点认为 MALAT1 通过调控参与 EMT 的蛋白表达来修饰 (EMT), 包括 E-钙黏蛋白 (E-cadherin)、ZO-1、 β -连环蛋白 (β -catenin)、波形蛋白 (Vimentin, VIM) 和 snail^[11]。MALAT1 能够通

过抑制 CaSki 细胞中细胞周期调控分子 cyclinD1、cyclin E、CDK6 表达, 促进宫颈癌细胞增殖, 从而抑制细胞周期转变^[10]。因此, MALAT1 可能作为宫颈癌的预后标志物, 成为治疗宫颈癌的一个靶点。

2.2 HOTAIR

HOX 基因的反义基因间 RNA (HOX antisense intergenic RNA, HOTAIR) 位于人类 12q13 染色体上, 位于哺乳动物 HOXC 基因簇上, 能够转录 2158 个核苷酸。HOTAIR 在乳腺癌、肺癌、胃癌、胰腺癌、肝癌等多种人类恶性肿瘤中均有过表达, 与肿瘤的侵袭、转移及预后不良有关^[12]。研究表明, HOTAIR 过表达促进细胞增殖和细胞周期进展, 促进迁移和侵袭, 抑制细胞死亡。另一方面, HOTAIR 低表达减缓了细胞增殖, 抑制了细胞周期, 减少了迁移和侵袭, 促进了细胞死亡。HOTAIR 还与淋巴管腔侵犯和淋巴结转移有关。Kim 等^[13]研究表明 VEGF 和 MMP-9 以及 EMT 相关基因的上调与 HOTAIR 共同增强宫颈癌的肿瘤侵袭性。HOTAIR 作为一种较长的基因间 lncRNA (lincRNA), 对癌症的大多数生物过程具有至关重要的影响, 并且可以用作肿瘤治疗中的可能靶点。因此, 其有可能使用 HOTAIR 作为一个可能的诊断目标, 也作为一个独立的生存预测; 还有可能通过 HOTAIR 上调 VEGF、MMP-9 和 EMT 相关基因, 降低 E-cadherin 表达, 同时增加 β -catenin、Vimentin、Snail 和 Twist 表达, 从而加速肿瘤的侵袭^[13]。各种研究表明, HOTAIR 可作为一种新的评估复发和预后的标志物, 也为宫颈癌的靶向治疗提供了一个值得关注的目标。

2.3 CCHE1

CCHE1 (cervical carcinoma high-expressed 1) 位于人类 1019 号染色体上, 其在宫颈癌组织中被检测到过表达, 它通过增加增殖细胞核抗原 (PCNA) 的水平来促进宫颈癌细胞增殖^[14]。CCHE1 在宫颈癌增殖过程中发挥着重要作用, 在宫颈癌中具有作为潜在的预后生物标志物的作用。Peng 等^[15]研究发现 CCHE1 在肝细胞癌组织中的过表达与肿瘤数量、肿瘤大小、TNM 分期有关。Yang 等^[14]通过生存分析发现 CCHE1 过表达的宫颈癌患者有较低的总体生存率; 并且通过生化 RNA 提取技术实验确认了 CCHE1 与 PCNA 的物理相关性, 其增加 PCNA 表达。研究表明, CCHE1 作为宫颈癌的预后因子, 具有与 PCNA

mRNA 物理相关和增强 PCNA 表达的能力,并且在过表达时导致宫颈癌细胞增殖增强。总之,CCHE1 是宫颈癌预后的关键生物标志物,是宫颈癌治疗的有力目标。

2.4 BLACAT1

BLACAT1 (bladder cancer associated transcript 1) 是一种新型的 lncRNA,与多种癌症有关。Shan 等^[16]发现 BLACAT1 下调,抑制 ME180 和 C33A 细胞的增殖和转移,BLACAT1 上调与 FIGO 分期、远处转移、组织学分级较差具有良好的一致性。现有资料表明,BLACAT1 升高的患者生存率和无进展生存率较 BLACAT1 降低患者短。单因素和多因素生存评估显示 BLACAT1 可作为宫颈癌预后的潜在生物学标志物^[17]。MTT 和 Transwell 分析研究表明,BLACAT1 降低显著性抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭。Wnt 信号通路是一类信号转导通路,它包含多种不同的蛋白,是细胞在不同组织中增殖分化所必需的因子。众所周知,Wnt/ β -catenin 通路在一些特定类型的肿瘤中调节细胞增殖、迁移和入侵。Wnt/ β -catenin 通路的操作导致增强和促进不同的癌症,并且揭示许多 lncRNA 在 Wnt/ β -catenin 通路中具有调节剂的作用^[18]。多项研究已经证实 BLACAT1 敲低导致 β -catenin 低表达。

2.5 EBIC

EBIC (EZH2-binding lncRNA in cervical cancer) 又称 lncRNATI17313,位于染色体 16q 上,能够转录 1201bp 核苷酸,并编码 RP11-144N1.1^[19]。EBIC 通过与 Zeste 同源物增强子 (EZH2) 的相关性,具有抑制 E-cadherin 的作用,并作为启动子将 EZH2 招募到 E-cadherin 的启动子区域。EBIC 和 EZH2 可能是组蛋白 H3 的赖氨酸 27 的三甲基化 (H3K27me3) 程序的两个统一区段。在宫颈癌组织和细胞系中特别报道了 EBIC 表达水平的增强。在体外,敲低实验结果显示,EBIC 下调可防止宫颈癌细胞迁移和侵袭。研究显示 EBIC 可通过与 EZH2 共同作为致癌基因发挥作用。此外,EBIC 与 EZH2 相关性也为 EZH2 的精细调节机制提供了指导。宫颈癌中通常出现 E-cadherin 表达减少,并与 HPV 癌蛋白 E6 和 E7 相关^[20]。研究表明,使用 EZH2 抑制剂治疗可导致上皮标志物 E-cadherin 水平升高,而 N-cadherin 和 Vimentin 等间质标志物水平下降^[21]。此外,EZH2 的下调和未改变

形式的 EBIC 也可以促进 E-cadherin 的表达。EBIC 与 EZH2 相关性表明,EBIC 在基因表达的表观遗传学调控中起着不可或缺的作用。EBIC 可通过与 EZH2 相关导致宫颈癌细胞的侵袭发展,然后抑制 E-cadherin 的表达。这些研究结果提示 EBIC 可能在诱导 EZH2 进入靶基因中起辅助作用。

2.6 ANRIL

细胞周期激酶抑制因子 4 基因座中反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 基因编码 3834 个核苷酸 RNA,包含 19 个位于 INK4BARF-INK4A 基因簇反义方向的外显子^[22]。RNA 聚合酶 II 负责转录 ANRIL。ANRIL 具有许多线性亚型,编码在一个遗传区域内,表现出与多种癌症相关的人类疾病。而 ANRIL 的表达及其在宫颈癌中的作用尚不清楚。在 ANRIL 和 SUZ12 (PRC2 的一个亚基) 之间形成了一个界面,该界面能够征募表达肿瘤抑制基因 p15 的抑制复合物^[23]。ANRIL 上调与促进 FIGO 分期和淋巴结转移有关。与 ANRIL 低表达的患者相比,ANRIL 在宫颈癌中表达上调的患者总体生存率较低。研究显示,ANRIL 是 miR-186 的靶向因子,而在宫颈癌细胞系中 MiR-186 的表达下调。ANRIL/miR-186 轴在宫颈癌发生过程中起着关键作用^[22]。根据所获得的证据,ANRIL 在宫颈癌中过表达。此外,ANRIL 过表达导致 PI3K/Akt 通路失活。因此,ANRIL 可作为宫颈癌诊断和治疗的新靶点。

2.7 SNHG16

小核仁 RNA 宿主基因 16 (small nucleolar RNA host gene 16, SNHG16) 是一种新型的 lncRNA,在多种癌症中作为致癌基因被检测到^[24]。既往研究显示 SNHG16 在宫颈癌中过表达,通过靶向 miR-216-5p/ZEB1 信号通路参与宫颈癌的迁移侵袭。SNHG16 在乳腺癌、结肠癌等多种癌症中的致癌作用已被报道^[25];其在宫颈癌中的表达模式、生物学功能及基本机制尚不清楚。SNHG16 增强与肿瘤体积增大、促进 FIGO 分期、淋巴结转移、分化程度低具有相关性。SNHG16 可以通过 miR-216-5p 和调控靶基因 ZEB1 作为 ceRNA。分子机制实验表明,SNHG16 作为 miR-216-5p 的分子海绵起调节 ZEB1 靶基因的作用,导致宫颈癌的发生^[26]。

2.8 NEAT1

长链非编码 RNA 核富集转录体 1 (nuclear en-

riched abundant transcript 1, NEAT1) 位于 11 号染色体(11q13.1)上,由 RNA 聚合酶 II (pol II)转录,广泛表达于各种哺乳动物细胞中。NEAT1 有两种类型:一种是带 poly(a) 尾的 NEAT1_1 的 3.7 knt 亚型,另一种是 NEAT1-2 的 23 knt 亚型^[27]。NEAT1 是多种乳腺癌细胞系以及部分实体肿瘤中 HIF 的转录靶点,可促进细胞增殖,减少细胞凋亡^[28]。Zhang 等^[29]研究表明,NEAT1 通过促进增殖和 EMT 过程,并与乳腺癌的进展密切相关。抑制 NEAT1 后, β -catenin 和 N-钙黏附蛋白(N-cadherin)水平降低,而 E-cadherin 被促进。NEAT1 升高作为 miR-218 的竞争内源性 RNA,促进细胞增殖和侵袭^[30]。NEAT1 表达上调可能与宫颈癌患者临床表现差、生存期短有关。NEAT1 通过靶向 miR-101 来促进宫颈癌的发生^[31]。

2.9 SNHG20

SNHG20(small nucleolar RNA host gene20) 位于 17q25.2 染色体上^[32]。如 He 等^[33]所述,增强的 SNHG20 通过 Wnt/ β -连环蛋白信号传导促进卵巢癌进展。而 SNHG20 在宫颈癌发生中的作用尚不清楚。根据 Guo 等^[32]的发现,SNHG20 可以作为 miRNA 在宫颈癌中发挥作用;表现 SNHG20 具有 miR-140-5p 的结合位点。SNHG20 下调增强宫颈癌细胞中 miR-140-5p 的表达水平,荧光素酶实验显示 miR-140-5p 可通过潜在的 miRNA 结合位点与 SNHG20 相互结合。qRT-PCR 检测结果显示,miR-140-5p 表达水平随着 SNHG20 在宫颈癌组织中的表达水平下降而下降^[32]。实验表明,抑制 SNHG20 可以抑制宫颈癌细胞在体内外增殖和侵袭,说明 SNHG20 可以作为一种致癌 lncRNA 促进宫颈癌的发生。研究还发现 SNHG20 通过 lncRNA-SNHG20/miR-140-5p/ADAM10 轴发展了宫颈癌细胞的增殖和侵袭^[32]。Guo 等^[32]发现 SNHG20 明显增强,且与肿瘤大小、FIGO 分期、淋巴结转移相关。此外,SNHG20 上调导致宫颈癌患者总体生存率较差。这些研究表明 SNHG20 在宫颈癌发生中具有重要作用,可以作为宫颈癌预后的潜在靶点和生物标志物。

lncRNA 异常表达与宫颈癌的恶性表型、侵袭转移和不良预后密切相关,可见 lncRNA 是宫颈癌判断预后的重要标志和潜在治疗靶点。目前关于 lncRNA 与宫颈癌关系的研究虽然取得一定进展,但尚未完全明确 lncRNA 参与宫颈癌发生发展的分子

机制。LncRNAs 作为可能的治疗靶点和预后标志物需要进一步的研究。我们相信随着 lncRNA 相关研究技术的不断完善,针对 lncRNA 在宫颈癌的早期诊断及靶向治疗方面会有更深层次的探索。

参考文献:

- [1] Ojesina AI, Lichtenstein L, Freeman SS, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas[J]. *Nature*, 2014, 506(7488):371-375.
- [2] Rashid F, Shah A, Shan G. Long non-coding RNAs in the cytoplasm[J]. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 2016, 14(2):73-80.
- [3] Chen L, Dzakah EE, Shan G. Targetable long non-coding RNAs in cancer treatments[J]. *Cancer Letters*, 2018, 418: 119-124.
- [4] He Y, Meng XM, Huang C, et al. Long noncoding RNAs: novel insights into hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer letters*, 2014, 344(1):20-27.
- [5] Du Z, Fei T, Verhaak RG, et al. Integrative genomic analyses reveal clinically relevant long noncoding RNAs in human cancer [J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2013, 20(7):908-913.
- [6] Guo F, Li Y, Liu Y, et al. Inhibition of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in CaSki human cervical cancer cells suppresses cell proliferation and invasion[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2010, 42(3):224-229.
- [7] Liu S, Song L, Zeng S, et al. MALAT1-miR-124-RBG2 axis is involved in growth and invasion of HR-HPV-positive cervical cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1):633-640.
- [8] Lu H, He Y, Lin L, et al. Long non-coding RNA MALAT1 modulates radiosensitivity of HR-HPV + cervical cancer via sponging miR-145[J]. *Tumour Biology*, 2016, 37(2): 1683-1691.
- [9] Zheng HT, Shi DB, Wang YW, et al. High expression of lncRNA MALAT1 suggests a biomarker of poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 3174-3181.
- [10] Jiang Y, Li Y, Fang S, et al. The role of MALAT1 correlates with HPV in cervical cancer [J]. *Oncology Letters*, 2014, 7(6):2135-2141.
- [11] Sun R, Qin C, Jiang B, et al. Down-regulation of MALAT1 inhibits cervical cancer cell invasion and metastasis by inhibition of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Molecular BioSystems*, 2016, 12(3):952-962.

- [12] Ishibashi M, Kogo R, Shibata K, et al. Clinical significance of the expression of long non-coding RNA HOTAIR in primary hepatocellular carcinoma[J]. *Oncology Reports*, 2013, 29(3):946–950.
- [13] Kim HJ, Lee DW, Yim GW, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2):521–530.
- [14] Yang M, Zhai X, Xia B, et al. Long noncoding RNA CCHE1 promotes cervical cancer cell proliferation via upregulating PCNA[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(10):7615–7622.
- [15] Peng W, Fan H. Long noncoding RNA CCHE1 indicates a poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes carcinogenesis via activation of the ERK/MAPK pathway [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 83:450–455.
- [16] Shan D, Shang Y, Hu T. Long noncoding RNA BLACAT1 promotes cell proliferation and invasion in human cervical cancer[J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(3):3490–3495.
- [17] Wang CH, Li YH, Tian HL, et al. Long non-coding RNA BLACAT1 promotes cell proliferation, migration and invasion in cervical cancer through activation of Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(10):3002–3009.
- [18] Christensen LL, True K, Hamilton MP, et al. SNHG16 is regulated by the Wnt pathway in colorectal cancer and affects genes involved in lipid metabolism[J]. *Molecular Oncology*, 2016, 10(8):1266–1282.
- [19] Sun N, Zhao Q, Zhang Q, et al. Long non coding RNA-E-BIC promotes tumor cell invasion by binding to EZH2 and repressing E-cadherin in cervical cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e100340.
- [20] D'Costa ZJ, Jolly C, Androphy EJ, et al. Transcriptional repression of E-cadherin by human papillomavirus type 16 E6[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e48954.
- [21] Ding M, Zhang H, Li Z, et al. The polycomb group protein enhancer of zeste 2 is a novel therapeutic target for cervical cancer[J]. *Clin Exp Pharmacol*, 2015, 42(5):458–464.
- [22] Zhang JJ, Wang DD, Du CX, et al. Long noncoding RNA ANRIL promotes cervical cancer development by acting as a Sponge of miR-186 [J]. *Oncology Research*, 2018, 26(3):345–352.
- [23] Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view [J]. *RNA Biology*, 2012, 9(6):703–719.
- [24] Zhu H, Zeng Y, Zhou CC, et al. SNHG16/miR-216-5p/ZEB1 signal pathway contributes to the tumorigenesis of cervical cancer cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 637:1–8.
- [25] Cai C, Huo Q, Wang X, et al. SNHG16 contributes to breast cancer cell migration by competitively binding miR-98 with E2F5 [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 485(2):272–278.
- [26] Ma J, Zhan Y, Xu Z, et al. ZEB1 induced miR-99b/let-7e/miR-125a cluster promotes invasion and metastasis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Letters*, 2017, 398:37–45.
- [27] Yu B, Shan G. Functions of long noncoding RNAs in the nucleus[J]. *Nucleus*, 2016, 7(2):155–166.
- [28] Choudhry H, Albukhari A, Morotti M, et al. Tumor hypoxia induces nuclear paraspeckle formation through HIF-2alpha dependent transcriptional activation of NEAT1 leading to cancer cell survival[J]. *Oncogene*, 2015, 34(34):4546.
- [29] Zhang M, Wu WB, Wang ZW, et al. lncRNA NEAT1 is closely related with progression of breast cancer via promoting proliferation and EMT [J]. *Euro Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5):1020–1026.
- [30] Zhao D, Zhang Y, Wang N, et al. NEAT1 negatively regulates miR-218 expression and promotes breast cancer progression[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 20(3):247–254.
- [31] Fu MC, Yuan LQ, Zhang T, et al. Nuclear paraspeckle assembly transcript 1 promotes the metastasis and epithelial-mesenchymal transition of hepatoblastoma cells by inhibiting miR-129-5p [J]. *Oncology Letters*, 2017, 14(5):5773–5778.
- [32] Guo H, Yang S, Li S, et al. LncRNA SNHG20 promotes cell proliferation and invasion via miR-140-5p-ADAM10 axis in cervical cancer[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 102:749–757.
- [33] He S, Zhao Y, Wang X, et al. Up-regulation of long non-coding RNA SNHG20 promotes ovarian cancer progression via Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Bioscience Reports*, 2018, 38(1):pii:BSR20170681.