

长链非编码 RNA 在舌癌细胞上皮间质转化过程中的调节作用

郑文, 郭良

(中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要:舌癌恶性程度高, 浸润性较强, 易早期发生淋巴结转移。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)是生物胚胎发育中的基础过程, 在肿瘤细胞的迁移与侵袭过程中发挥关键作用。长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) 是一类参与多种生物学进程的非编码 RNA, 部分 lncRNA 在恶性肿瘤的发生发展过程中异常表达, 并通过多种方式参与调节肿瘤细胞的 EMT。全文就近年来 lncRNA 在舌癌细胞 EMT 过程中的调节作用作一综述。

关键词:舌肿瘤; 长链非编码 RNA; 上皮间质转化

中图分类号: R739.86 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)01-0062-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.01.B013

Regulatory Role of Long Non-coding RNA in the Epithelial-Mesenchymal Transformation of Tongue Cancer

ZHENG Wen, GUO Liang

(The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Tongue cancer is a highly malignant tumor with strong invasion and early lymph node metastasis. Epithelial-mesenchymal transformation (EMT) is a fundamental process in embryonic development and plays a key role in the migration and invasion of tumor cells. Long non-coding RNA (lncRNA) is a kind of non-coding RNA involved in various biological processes. Some lncRNAs are abnormally expressed in the development and progression of malignant tumors, and participate in the regulation of tumor cell EMT through various pathways. In this article, the recent progress on the regulatory role of lncRNA in the EMT process of tongue cancer cells is reviewed.

Subject words: tongue cancer; long non-coding RNA; epithelial-mesenchymal transformation

舌癌的发病率在口腔恶性肿瘤中占首位, 其恶性程度高, 预后较差。侵袭性及早期淋巴结转移是影响舌癌预后的关键性因素^[1]。上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transformation, EMT)在肿瘤细胞的侵袭及迁移过程中均发挥着重要作用。EMT 是生物胚胎发育进程中的重要细胞程序, 其特征是细胞上皮表型的丧失和间充质表型的获得。EMT 发生能促进细胞运动, 是肿瘤细胞侵袭及迁移的关键环节^[2]。

2001 年人类基因组测序时发现用于蛋白质编码的基因大约只有 1.5%, 其余基因都不具备编码蛋

白质的功能, 其转录物被称为非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA), 长链非编码 RNA (lncRNA) 是 ncRNA 家族中的重要成员, 其长度为 200nt~10kb^[3]。lncRNA 由于缺少有意义的开放阅读框 (open reading frame, ORF), 故不参与蛋白质的编码功能。近年来, 随着分子生物学技术的迅猛发展, 我们对 lncRNA 的生物学功能有了全新的认识, 主流观点认为 lncRNA 主要在三个不同水平对基因表达程序进行调控^[4-5]: (1) 表观遗传学方面: lncRNA 可与 DNA 或染色质复合物直接相互作用影响基因表达的正确执行, 如通过调控基因启动子区 EGP 岛甲基化水平影响相关基因的表达或募集染色质修饰复合体至靶向位置影响基因的催化活性; (2) 转录水平: lncRNA 可

通信作者: 郭良, 主任, 主任医师, 本科; 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)头颈外科, 浙江省杭州市拱墅区半山东南路 1 号 (310022); E-mail: 1720830580@qq.com
收稿日期: 2020-09-04; **修回日期:** 2020-11-02

与 RNA 产物相互作用正反馈调控邻近基因的转录,也可与转录因子结合干扰基因的正常转录;(3)在转录后水平 lncRNA 的高阶结构可增加信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的稳定性或对微小 RNA (microRNA, miRNA) 发挥竞争性抑制作用进而影响基因表达^[6]。本文就近年来 lncRNA 在舌癌 EMT 过程中的调节作用作一综述。

1 EMT 与肿瘤侵袭转移

EMT 由众多调节因子经过各种调节信号通路导致细胞上皮特性消失而表达间充质表型的细胞转化过程。在相关研究中,通常用转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 诱导细胞的 EMT^[7]。EMT 的典型特征是上皮细胞标志物如 E-钙黏蛋白 (E-cadherin)、细胞角蛋白 (cytokeratins)、层黏连蛋白 (laminin)、紧密连接蛋白 (ZO-1) 等的表达下调,同时伴随 N-钙黏蛋白 (N-cadherin)、 β -连环蛋白 (β -catenin)、波形蛋白 (vimentin) 等间充质标志物表达的升高。其中,EMT 发生的标志性事件是 E-cadherin 表达下降以及 N-cadherin 表达上调。现已有大量研究证实 EMT 与乳腺癌^[8]、胰腺癌^[9]、肝癌^[10]、头颈鳞癌^[11]等多种恶性肿瘤的侵袭转移相关,且 EMT 与多种恶性肿瘤的不良预后紧密相关。EMT 的发生由肿瘤细胞和肿瘤环境之间的相互作用诱导产生的,在这复杂的过程中存在许多相关的信号通路,如在 PI3K/AKT 信号通路中,PI3K 激活导致 PIP2 磷酸化并转化为 PIP3,AKT 与 PIP3 在细胞膜的特定位置结合进而被磷酸化激活,活化的 AKT 使得 EMT 过程中的关键转录因子 snail 在细胞核中累积,Snail 抑制 E-cadherin 编码基因 CDH1,下调 E-cadherin 表达水平,进而发动 EMT 使得肿瘤细胞的黏附力下降,运动活性增加,并逐渐获得间充质表型,促使肿瘤发生侵袭及转移^[12-13];当 Wnt 信号缺失时, β -catenin 被磷酸化后泛素化降解,而当 Wnt 信号激活后启动级联反应形成的一系列复合物影响 β -catenin 的稳定性及降解过程,导致 β -catenin 在细胞质中累积,进而发生核转位并在细胞核内与 T 细胞因子及淋巴样增强因子 (T-cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 组成复合体,后者促进 EMT 关键转录因子 TWIST、Snail 等表达,从而促进肿瘤

细胞的 EMT 及侵袭转移^[14-15]。

2 长链非编码 RNA 对舌癌细胞上皮间质转化的调节作用

研究表明长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是恶性肿瘤细胞上皮间质转化过程中的重要调节因子。Lei 等^[16]研究发现 lncRNA TUG1 可通过调节 miR-145/ZEB1 影响下游信号通路逆转甲状腺癌细胞上皮间质转化及抑制甲状腺癌细胞的增殖、迁移等;Zhang 等^[17]研究表明,在乳腺癌细胞中, lncRNA NEAT1 表达抑制可下调乳腺癌细胞中 β -catenin 及 N-cad 表达,同时上调 E-cad 表达水平,进而影响乳腺癌细胞的侵袭及迁移。Zhang 等^[18]研究发现 lncRNA CPS1-IT 通过抑制缺氧诱导的自噬抑制大肠癌细胞的 EMT 及转移行为。

在舌癌细胞中, lncRNA 影响 EMT 过程的具体机制主要可以分为 3 类: lncRNA 顺式或反式直接影响舌癌细胞中 EMT 相关基因的转录翻译,调节 EMT 过程中关键蛋白的表达水平; lncRNA 作为竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 结合 microRNA (miRNA), 以拮抗 miRNA 靶向基因的方式调节舌癌细胞中 EMT 进程; lncRNA 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路和 NF- κ B 等信号通路调节舌癌细胞的 EMT。

2.1 lncRNA 直接影响 EMT 关键蛋白的表达从而调节 EMT

在细胞发生 EMT 的过程中, lncRNA 可通过调节 β -catenin、E-cadherin 等上皮标志物及 Vimentin、N-cadherin 等间充质标志物的表达诱导上皮细胞失去极性,导致细胞与细胞之间的黏附力减弱,细胞的运动活性增强,从而促进癌细胞的侵袭及迁移。

小核仁 RNA 宿主基因 6 (small nucleolar RNA host gene 6, SNHG6) 已被证明与多种恶性肿瘤关系密切,最先由 Chang 等^[19]在肝癌细胞中发现,且其表达水平明显高于正常肝细胞。Zhao 等^[20]利用 q-PCR 检测 SNHG6 在舌癌组织及正常组织、正常舌上皮细胞及癌细胞中的表达,分析了 SNHG6 表达与舌癌临床病理特征的相关性,并构建 SNHG6 干扰质粒,转染舌癌细胞 (Tca1183),观察 SNHG6 敲低后对舌癌细胞生物学行为的影响。该研究表明,与正常

组织及正常舌上皮细胞相比, SNHG6 在舌癌组织及舌癌细胞中的表达明显升高; 且 SNHG6 在舌癌组织中的表达与年龄、性别无关, 与组织分化程度、临床分期及淋巴结转移相关。下调 SNHG6 在 Tca1183 细胞中显著性抑制细胞活力及增殖, 此外下调 SNHG6 可通过诱导 β -catenin 及 E-Cadherin 蛋白表达, 抑制 N-cadherin 及 Vimentin 蛋白表达, 抑制 Tca1183 细胞的 EMT。因此, 该研究证实 SNHG6 在舌癌中高表达, 且干扰 SNHG6 表达可抑制舌癌细胞的增殖及 EMT。

Liu 等^[21]研究发现 Notch 通路抑制剂 DAPT 可以抑制舌癌细胞的侵袭及转移, 同时发现在 DAPT 的作用过程中, lncRNA KAT14 表达显著性增高, 表明其潜在的分子机制可能是 DAPT 通过影响 lncRNA KAT14 表达, 进而调节舌癌细胞的 EMT。反之, 该实验结果表明抑制 lncRNA KAT14 表达可下调 E-cadherin, 上调 N-cadherin、Vimentin、Snail 等的表达, 促进舌癌细胞 EMT 的发生, 而 DAPT 的作用则可明显逆转这一现象。通过该项研究成果, 我们可推测 lncRNA KAT14 可能是潜在的抑癌基因之一, 也为舌癌的治疗策略提供了一条新的思路。

学者 Wang 等^[22]发现了“HOXA 远端转录本”(HOXA transcript at the distal tip, HOTTIP)。Mu 等^[23]的研究表明 HOTTIP shRNA 能够抑制舌鳞状细胞癌细胞 TSCCA 和 TCA8113 的增殖, 使细胞周期阻滞在 G₁ 期。同时, 在 HOTTIP 表达沉默的细胞中, E-cadherin 表达增高, 舌癌细胞的上皮-间充质转化能力减弱, 迁移及侵袭受到抑制, 研究结果提示 HOTTIP 可能在舌鳞状细胞癌生长增殖和 EMT 进程及侵袭迁移中发挥了重要的调节作用。

2.2 lncRNA 作为 ceRNA 参与 microRNA 调节轴影响舌癌细胞的 EMT

miRNA 是一类由内源基因编码的长度约 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子, miRNA 可以通过结合 mRNA 导致基因沉默在转录后水平调节基因表达。ceRNA 可以与 mRNA 竞争性结合 miRNA, 从而影响 miRNA 导致的基因沉默。某些 lncRNA 序列中含有与 miRNA 结合的位点, 在 EMT 等细胞分子生物学行为中发挥类似 ceRNA 的调节作用。

lncRNA ADAMTS9-AS2 是含凝血酶敏感素基序的去整合素金属蛋白酶 9 (a disintegrin and metallo-

proteinase with thrombospondin motif 9, ADAMTS9) 基因的反义 RNA, 已被报道在多种恶性肿瘤中发挥重要的生物学作用^[24-26]。Li 等^[27]研究表明 ADAMTS9-AS2 在淋巴结转移的舌鳞癌组织中的表达显著性上升, 并与不良预后密切相关。此外, 在舌鳞癌细胞中下调 ADAMTS9-AS2 的表达可抑制癌细胞的迁移与侵袭, 并逆转 TGF- β 1 诱导的 EMT 进程。在分子机制方面, 该研究利用生物信息学工具分析了 lncRNA ADAMTS9-AS2 的结合位点, 指出 miR-600 与其直接相互作用, 进一步影响下游信号分子 EZH2 (zeste homolog 2) 增强子的表达, 而 EZH2 已被多项研究证实与 EMT 中 E-cadherin 表达相关, 参与调控肿瘤细胞的 EMT 进程。此项研究表明 lncRNA ADAMTS9-AS2 通过 miR-600/EZH2 调节轴促进了舌癌细胞的增殖、EMT 进程及侵袭迁移。

lncRNA 尿路上皮癌胚抗原 1 (urothelial cancer-associated 1, UCA1) 属人内源性逆转录病毒 H 家族中的一员^[28]。最近研究表明 UCA1 在多种肿瘤中高表达, 如胃癌^[29]、口腔鳞癌^[30]、肺癌^[31]等。Zhang 等^[7]的研究显示 UCA1 在舌癌组织及细胞系中过表达, 且 UCA1 过表达与舌癌患者预后不良相关。在该实验中, UCA1 表达沉默可导致 Vimentin 表达下降, E-cadherin 表达增加, 从而逆转 TGF- β 1 诱导的舌癌细胞 EMT 进程, 削弱舌癌细胞的侵袭转移能力。在分子机制方面, 该研究认为 UCA1 可以直接与 miR-124 结合, 相互负向调控, 而 miR-124 抑制剂可通过调节下游 mRNA Jagged 1 (JAG1) 的表达和 Notch 信号通路促进癌细胞中 TGF- β 1 诱导的 EMT 及其侵袭, 此外, 抑制 miR-124 表达同时也会削弱 UCA1 沉默对 EMT 的调节效果。

H19 是人类最早发现的 lncRNA 之一, 可通过剪切生成 miRNA-675^[32]。研究显示, H19 在多种恶性肿瘤中呈高表达, 且与肿瘤转移及预后密切相关^[33-34]。Zhang 等^[35]的一项研究表明, 与匹配正常组织相比, 舌鳞癌组织中 H19 表达上调, 且与 WHO 级别、淋巴结转移和预后不良紧密相关。该研究表明 H19 表达沉默上调了 ZO-1 及 E-Cadherin 表达, 并下调 N-Cadherin、Vimentin、Snail1、Twist1 和 ZEB1 的表达, 抑制舌癌细胞 EMT 进程从而减弱舌癌细胞的侵袭及迁移。在机制方面, 该研究结果证实 H19 可作为 ceRNA 竞争性 miRNA let-7a 相结合, 导致 miRNA

let-7a 的靶向基因 HMGA2 表达增加,而 HMGA2 正是肿瘤细胞 EMT 及迁移侵袭调控的关键因子。值得关注的是,miRNA let-7a 表达下降反之也可削弱 H19 表达沉默对舌癌细胞 EMT 的影响。这些发现揭示了 H19/miRNA let-7a/HMGA2/EMT 调节轴在舌癌细胞中发挥的重要作用。

lncRNA KCNQ1 重叠转录物 1(KCNQ1 opposite strand /antisense transcript 1,KCNQ1OT1) 参与肿瘤的增殖、侵袭、转移和抗凋亡等过程,并在不同肿瘤中分别起促癌或抑癌作用。Qiao 等^[36]发现 KCNQ1OT1 在顺铂耐药的舌癌组织及细胞中表达上调,抑制 KCNQ1OT1 的表达可以降低顺铂耐药性舌癌细胞 CAL27 和 SCC9 的存活率和增殖,同时上调 EMT 的标志蛋白 E-cadherin,下调间叶细胞标志物 N-cadherin 和 Vimentin,进而抑制 CAL27 和 SCC9 的迁移及侵袭。在机制方面,通过 StarBase 3.0 数据库推测 miR-124-3p 与 KCNQ1OT1 之间可能存在结合位点,并通过双荧光素酶报告基因实验得以验证。实验证实,沉默 KCNQ1OT1 可下调 miR-124-3p 的直接作用靶点 TRIM14 的表达,而下调 TRIM14 表达同样可以抑制顺铂耐药性舌癌细胞 CAL27 和 SCC9 的存活率、增殖、迁移、侵袭和 EMT。因此, KCNQ1OT1 可通过影响 miR-124-3p 的靶向基因 TRIM14 的表达调节舌癌细胞的 EMT 及其恶性生物学行为,该结果为抑制舌癌顺铂耐药和开发新的诊断和治疗手段提供了新的思路。

2.3 lncRNA 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路或 NF- κ B 信号通路调节舌癌细胞的 EMT

众所周知,Wnt/ β -catenin 信号通路在癌细胞的增殖、分化、EMT 中发挥重要作用。当 Wnt 配体与跨膜受体结合时,Wnt 信号启动, β -catenin 在细胞核中聚集,形成 β -catenin/TCF/LEF 转录复合体,进而激活 Wnt 靶基因并促进 EMT 进程。越来越多的研究表明 lncRNA 可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节癌细胞的 EMT。

肺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1,MALAT1) 位于人染色体 11q13,其表达受抑癌基因 p53 调控^[37]。目前有研究证实 MALAT1 与舌癌细胞的凋亡及 EMT 相关。Liang 等^[38]利用 qPCR 分析舌鳞状细胞癌组织中 MALAT1 的表达,然后利用质粒转染的方法抑制或

上调 MALAT1 表达,同时分析舌癌细胞的迁移、侵袭、凋亡行为及 EMT 关键蛋白的表达,结果表明在舌鳞状细胞癌组织中,MALAT1 高表达与淋巴结转移相关。在机制方面,该作者联合使用 Wnt/ β -catenin 信号通路经典抑制剂 DKK1 发现,沉默 MALAT1 表达可显著性上调 E-cadherin 表达,下调 Vimentin 及细胞核中 β -catenin 的表达,过表达 MALAT1 则情况相反,此外,DKK1 的作用可逆转 MALAT1 过表达对 EMT 及 Wnt/ β -catenin 信号通路影响。根据实验结果推测 MALAT1 正是通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导舌癌细胞 EMT 进程的发生,进而促进舌癌细胞的迁移及侵袭等。

肌动蛋白纤维相关蛋白 1-反义 RNA1(actin filament-associated protein 1-antisense RNA1,AFAP1-AS1) 是从 AFAP1 编码基因位点的反义 DNA 链衍生而来^[39],在多种恶性肿瘤组织中表达上调^[40-41]。Wang 等^[42]观察了 103 对舌鳞状细胞癌组织及相对应的癌旁组织中 AFAP1-AS1 的表达情况,并沉默舌鳞癌细胞中 AFAP1-AS1 的表达,借此观察 AFAP1-AS1 对舌鳞癌细胞在体内体外的侵袭迁移凋亡及 EMT 的变化情况。研究结果表明舌鳞癌组织中 AFAP1-AS1 表达显著性增高,且 AFAP1-AS1 高表达的患者总生存期较短。ShRNA 介导的 AFAP1-AS1 表达沉默减弱了舌鳞癌细胞的增殖、侵袭能力。在分子机制研究中,实验结果表明沉默 AFAP1-AS1 的表达可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路中 p-AKT、p-GSK3 β 及 β -catenin 总水平的表达,同时抑制 EMT 相关基因(SLUG,SNAIL1,VIM,CADN,ZEB1,ZEB2,SMAD2 和 TWIST1)的表达,从而在体内外减弱舌鳞癌细胞的侵袭及迁移能力。该研究分析了 lncRNA AFAP1-AS1 在舌癌组织的表达及在舌癌细胞 EMT 中发挥的重要调节作用,揭示了 lncRNA AFAP1-AS1 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节舌癌细胞 EMT,进而影响舌癌细胞恶性生物学行为。

2006 年,Ishii 等^[43]在进行全基因组关联分析时发现 12q12.1 为心血管疾病的危险区,且发现 1 个与心肌梗死存在密切关系的 lncRNA,并命名为心肌梗死转录本 (myocardial infarction association transcript,MIAT)。近来诸项研究表明 MIAT 与肝癌^[44]、胃癌^[45]、乳腺癌^[46]等多种恶性肿瘤的发生发展有关。Zhong 等^[47]利用荧光定量 PCR 技术检测了 116

例舌鳞癌组织及癌旁组织、血清中 MIAT 的表达情况,并分析了舌癌细胞中 MIAT 表达的变化与细胞 EMT 及侵袭的关联性,研究结果表明,与癌旁组织相比,舌癌组织中 MIAT 表达水平升高,且与血清中表达水平呈显著性正相关。舌癌组织及血清中 MIAT 水平与颈部淋巴结转移和舌癌患者组织学分级相关,且生存分析结果表明 MIAT 高表达提示舌癌患者预后不良。此外,体外研究表明 MIAT 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路调控 EMT 标志物表达,诱导舌癌细胞发生侵袭及迁移行为。

在 lncRNA 对舌癌细胞 EMT 调控中涉及的主要信号通路除 Wnt/ β -catenin 外,也有报道表明 lncRNA 通过 NF- κ B 信号通路调控舌癌细胞的 EMT 进程。NKILA 是一个与 NF- κ B 相互作用的 lncRNA (NF-kappaB interacting lncRNA, NKILA)。NKILA 的基因表达受 NF- κ B 调控,直接掩盖 I κ B 的磷酸化位点,抑制 IKK 诱导的 I κ B 磷酸化和 NF- κ B 活化。Huang 等^[48]发现 NKILA 在舌癌组织中表达下调,且其低表达与肿瘤转移及舌癌患者预后不良相关。此外,研究表明 NKILA 抑制 I κ B α 的磷酸化和 NF- κ B 的激活及逆转舌癌细胞 EMT 进程,从而抑制舌癌细胞的侵袭迁移及凋亡。这些结果表明 NKILA 是目前较为少见的抑癌 lncRNA 之一,也是舌癌患者生存期的预测因子和舌癌的潜在治疗靶点。

3 展 望

近年来 lncRNA 在肿瘤领域的研究得到了越来越多的关注,许多癌症相关的 lncRNA 通过多种机制调节不同肿瘤类型的特定靶点。lncRNA 与肿瘤细胞 EMT 的关系在近年来的研究中也逐渐揭示,在舌恶性肿瘤中,很多 lncRNA 被证实可促进癌细胞 EMT (如 MALAT1、AFAP1-AS1 等),也存在少部分 lncRNA 抑制癌细胞 EMT 进程 (如 NKILA),除提示舌癌患者预后、影响舌癌细胞侵袭迁移及凋亡外,还有研究在化疗耐药的舌癌细胞株中发现新型 lncRNA (CILA1)可调节舌癌细胞的化疗敏感性^[49]。

尽管多项研究表明 lncRNA 可作为舌癌患者预后评估的潜在指标及舌癌治疗的潜在靶点,但 lncRNA 对舌癌细胞 EMT 作用的具体机制尚不十分明确,多数研究缺乏可靠的体内实验及稳定的

lncRNA 敲除细胞系。lncRNA 与癌细胞 EMT 的相互作用在人体恶性肿瘤中既存在共性,也存在异质性,我们应该深入研究寻找其特定的作用靶点为临床靶向治疗提供理论依据,从而为舌癌的诊断、治疗及预后提供帮助。

我们相信,通过研究的不断深入和展开, lncRNA 在舌癌细胞上皮间质转化过程中的作用及机制会被彻底揭示,而 lncRNA 也有望为肿瘤的精准治疗指出新的方向。

参考文献:

- [1] Yoshida S, Nagatsuka H, Nakano K, et al. Significance of PD-L1 expression in tongue cancer development[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(14):1723-1730.
- [2] De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(2):97-110.
- [3] Fang XY, Pan HF, Leng RX, et al. Long noncoding RNAs: novel insights into gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B):357-366.
- [4] Peng WX, Koirala P, Mo YY. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(41):5661-5667.
- [5] Marchese FP, Raimondi I, Huarte M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function[J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1):206.
- [6] Ren C, Li X, Wang T, et al. Functions and mechanisms of long noncoding RNAs in ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(4):566-569.
- [7] Zhang TH, Liang LZ, Liu XL, et al. LncRNA UCA1/miR-124 axis modulates TGF β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and invasion of tongue cancer cells through JAG1/Notch signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6):10495-10504.
- [8] Wang Y, Zhou BP. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer progression and metastasis[J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(9):603-611.
- [9] Zhou P, Li B, Liu F, et al. The epithelial to mesenchymal transition (EMT) and cancer stem cells: implication for treatment resistance in pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1):52.
- [10] Fabregat I, Caballero-Díaz D. Transforming growth factor- β -induced cell plasticity in liver fibrosis and hepatocarcinogenesis[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:357.
- [11] Yang CX, Sedhom W, Song J, et al. The role of microRNAs in recurrence and metastasis of head and neck squa-

- mous cell carcinoma[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(3):395.
- [12] Huang HN, Huang WC, Lin CH, et al. Chromosome 20q13.2 ZNF217 locus amplification correlates with decreased E-cadherin expression in ovarian clear cell carcinoma with PI3K-Akt pathway alterations[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(11):2318–2325.
- [13] Karimi RM, Soltani A, Soleimani A, et al. Role of AKT and mTOR signaling pathways in the induction of epithelial-mesenchymal transition(EMT) process[J]. *Biochimie*, 2019, 165:229–234.
- [14] Lei Y, Chen L, Zhang G, et al. MicroRNAs target the Wnt/ β catenin signaling pathway to regulate epithelial mesenchymal transition in cancer (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(4):1299–1313.
- [15] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6):985–999.
- [16] Lei H, Gao Y, Xu X. LncRNA TUG1 influences papillary thyroid cancer cell proliferation, migration and EMT formation through targeting miR-145 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2017, 49(7):588–597.
- [17] Zhang M, Wu WB, Wang ZW, et al. LncRNA NEAT1 is closely related with progression of breast cancer via promoting proliferation and EMT[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5):1020–1026.
- [18] Zhang W, Yuan W, Song J, et al. LncRNA CPS1-IT1 suppresses EMT and metastasis of colorectal cancer by inhibiting hypoxia-induced autophagy through inactivation of HIF-1 α [J]. *Biochimie*, 2018, 144:21–27.
- [19] Chang L, Yuan Y, Li C, et al. Upregulation of SNHG6 regulates ZEB1 expression by competitively binding miR-101-3p and interacting with UPF1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2016, 383(2):183–194.
- [20] 赵焱, 王金铃, 马锴. 敲低核仁小RNA宿主基因(SNHG6)抑制舌癌细胞的增殖及上皮间质转化[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(9):806–811.
- Zhao Y, Wang JL, Ma K. Knockdown of lncRNA SNHG6 inhibites the proliferation and epithelial mesenchymal transition in tongue cancer cells[J]. *Chinese Journal of cellular and Molecular Immunology*, 2018, 34(9):806–811.
- [21] Liu F, Chu HX, Han JS, et al. Inhibitory effect of the Notch pathway-inhibitor DAPT on invasion and metastasis of tongue cancer via lncRNA-KAT14 regulation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1):189–199.
- [22] Wang KC, Yang YW, Liu B, et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression[J]. *Nature*, 2011, 472(7341):120–124.
- [23] Mu M, Li Y, Zhan Y, et al. Knockdown of HOXA transcript at the distal tip suppresses the growth and invasion and induces apoptosis of oral tongue squamous carcinoma cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:8033–8044.
- [24] Yao J, Zhou B, Zhang J, et al. A new tumor suppressor LncRNA ADAMTS9-AS2 is regulated by DNMT1 and inhibits migration of glioma cells[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8):7935–7944.
- [25] Liu C, Yang Z, Deng Z, et al. Upregulated lncRNA ADAMTS9-AS2 suppresses progression of lung cancer through inhibition of miR-223-3p and promotion of TGF- β 3[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(6):536–546.
- [26] Wang A, Jin C, Li H, et al. LncRNA ADAMTS9-AS2 regulates ovarian cancer progression by targeting miR-182-5p/FOXF2 signaling pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt B):1705–1713.
- [27] Li Y, Wan Q, Wang W, et al. LncRNA ADAMTS9-AS2 promotes tongue squamous cell carcinoma proliferation, migration and EMT via the miR-600/EZH2 axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112:108719.
- [28] Wang XS, Zhang Z, Wang HC, et al. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16):4851–4858.
- [29] Gong P, Qiao F, Wu H, et al. LncRNA UCA1 promotes tumor metastasis by inducing miR-203/ZEB2 axis in gastric cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(12):1158.
- [30] Fang Z, Zhao J, Xie W, et al. LncRNA UCA1 promotes proliferation and cisplatin resistance of oral squamous cell carcinoma by sunppressing miR-184 expression[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(12):2897–2908.
- [31] Nie W, Ge HJ, Yang XQ, et al. LncRNA-UCA1 exerts oncogenic functions in non-small cell lung cancer by targeting miR-193a-3p[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(1):99–106.
- [32] Raveh E, Matouk I J, Gilon M, et al. The H19 Long non-coding RNA in cancer initiation, progression and metastasis- a proposed unifying theory[J]. *Mol Cancer*, 2015, 14:184.
- [33] Liu FT, Pan H, Xia GF, et al. Prognostic and clinicopathological significance of long noncoding RNA H19 overexpression in human solid tumors:evidence from a meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50):83177–83186.
- [34] Liu Y, He A, Liu B, et al. Potential role of lncRNA H19 as a cancer biomarker in human cancers detection and diagnosis;a pooled analysis based on 1585 subjects [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:9056458.
- [35] Zhang DM, Lin ZY, Yang ZH, et al. lncRNA H19 promotes tongue squamous cell carcinoma progression through β -catenin/GSK3 β /EMT signaling via association with EZH2[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(7):3474–3486.
- [36] Qiao CY, Qiao TY, Jin H, et al. LncRNA KCNQ1OT1 contributes to the cisplatin resistance of tongue cancer

- through the KCNQ10T1/miR-124-3p/TRIM14 axis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(1):200–212.
- [37] Jin Y, Feng SJ, Qiu S, et al. LncRNA MALAT1 promotes proliferation and metastasis in epithelial ovarian cancer via the PI3K-AKT pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(14):3176–3184.
- [38] Liang J, Liang L, Ouyang K, et al. MALAT1 induces tongue cancer cells' EMT and inhibits apoptosis through Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. J Oral Pathol Med, 2017, 46(2):98–105.
- [39] Wang F, Ni H, Sun F, et al. Overexpression of lncRNA AFAP1-AS1 correlates with poor prognosis and promotes tumorigenesis in colorectal cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 81:152–159.
- [40] Ma D, Chen C, Wu J, et al. Up-regulated lncRNA AFAP1-AS1 indicates a poor prognosis and promotes carcinogenesis of breast cancer[J]. Breast Cancer, 2019, 26(1):74–83.
- [41] Ma F, Wang SH, Cai Q, et al. Overexpression of lncRNA AFAP1-AS1 predicts poor prognosis and promotes cells proliferation and invasion in gallbladder cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84:1249–1255.
- [42] Wang ZY, Hu M, Dai MH, et al. Upregulation of the long non-coding RNA AFAP1-AS1 affects the proliferation, invasion and survival of tongue squamous cell carcinoma via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1):3.
- [43] Ishii N, Ozaki K, Sato H, et al. Identification of a novel non-coding RNA, MIAT, that confers risk of myocardial infarction[J]. J Hum Genet, 2006, 51(12):1087–1099.
- [44] Huang X, Gao Y, Qin J, et al. lncRNA MIAT promotes proliferation and invasion of HCC cells via sponging miR-214[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 314(5):G559–G565.
- [45] Li Y, Wang K, Wei Y, et al. lncRNA-MIAT regulates cell biological behaviors in gastric cancer through a mechanism involving the miR-29a-3p/HDAC4 axis[J]. Oncol Rep, 2017, 38(6):3465–3472.
- [46] Luan T, Zhang X, Wang S, et al. Long non-coding RNA MIAT promotes breast cancer progression and functions as ceRNA to regulate DUSP7 expression by sponging miR-155-5p[J]. Oncotarget, 2017, 8(44):76153–76164.
- [47] Zhong W, Xu Z, Wen S, et al. Long non-coding RNA myocardial infarction associated transcript promotes epithelial-mesenchymal transition and is an independent risk factor for poor prognosis of tongue squamous cell carcinoma[J]. J Oral Pathol Med, 2019, 48(8):720–727.
- [48] Huang W, Cui X, Chen J, et al. Long non-coding RNA NKILA inhibits migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma cells via suppressing epithelial-mesenchymal transition[J]. Oncotarget, 2016, 7(38):62520–62532.
- [49] Lin Z, Sun L, Xie S, et al. Chemotherapy-induced long non-coding RNA 1 promotes metastasis and chemoresistance of TSCC via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Mol Ther, 2018, 26(6):1494–1508.

《肿瘤学杂志》作者/通信作者校对文稿须知

作者/通信作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通信作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通信作者等信息,务必确认无误。

4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

6. 校对完毕请作者/通信作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

7. 由于出版周期的限制,如作者/通信作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。