

# 胃癌中长非编码RNA调节网络的研究进展

朱银银 艾合麦提江·库尔班 沈钰杰 沈凡含 廖奇\*

(宁波大学医学院预防医学系, 浙江省病理生理重点实验室, 宁波 315211)

**摘要** 长非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于200 nt、因缺少完整的阅读编码框而不编码蛋白质的功能性RNA分子。胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 其发病率仅次于肺癌, 居我国第二位。越来越多的证据表明, lncRNA在转录、转录后和表观遗传水平调控基因的表达及稳定性, 参与肿瘤的发生和发展, 对于评估癌前病变的发生、判断化疗的疗效和胃癌的预后具有重要意义。该文就近年来关于lncRNA调节网络对胃癌发生发展机制的作用研究进展作一综述。

**关键词** 长非编码RNA; 胃癌; 调节网络

## Progress of Long Non-coding RNA Regulatory Network in Gastric Cancer

Zhu Yinyin, Aihemaitijiang·Kuerban, Shen Zhengjie, Shen Fanhan, Liao Qi\*

(Department of Preventative Medicine, Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology,  
Medicine School of Ningbo University, Ningbo 315211, China)

**Abstract** Long non-coding RNA (lncRNA) is a kind of functional molecule with length usually more than 200 nt. It can not encode proteins because of lacking a complete reading frame. Gastric cancer (GC) is one of common malignant tumors in our country, whose incidence rate accounts the seconds in all kinds of cancer. More and more accumulated evidences verify that lncRNA participates in the initial and development of GC by regulating gene expression and stability on transcript, post-transcriptional and epigenetic level. It has been already reported that a large number of lncRNA in GC is important in estimating pathological change before cancer, evaluating the curative effect of chemotherapy and prognosis of GC. In this review, we mainly introduce the recent progress of lncRNA regulatory network affects the occurrence and development of GC.

**Keywords** long non-coding RNA (lncRNA); gastric cancer (GC); regulatory network

胃癌(gastric cancer, GC)是最普遍的恶性肿瘤之一, 在世界范围内是第三大常见肿瘤。2013年, 中国恶性肿瘤发病约占全球恶性肿瘤发病的21.8%, 而胃癌发病占全球比例高达50.5%<sup>[1]</sup>。虽然在过去的几十年中, 研究者在促进胃癌早期诊断与治疗方面已经做出了巨大的努力, 但预后状况仍不理想, 胃癌发病的分子机制还没有完全了解<sup>[2]</sup>。目前, 研究人员

已在胃癌中发现了大量的蛋白质编码基因。比如抑癌基因P53<sup>[3]</sup>及促癌基因MYC(MYC proto-oncogene)<sup>[4]</sup>, 它们在胃癌的发生、发展中起着重要的作用。近年来, 长非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)作为蛋白质编码基因重要的调节者, 也被发现在胃癌的演变及发展阶段中起着不可忽视的作用。lncRNA是一类长度大于200 nt的非编码RNA, 不编

收稿日期: 2017-05-23 接受日期: 2017-07-10

国家自然科学基金(批准号: 31301084)、宁波环境有害因素的预防与控制科技创新团队(批准号: 2016C51001)和宁波大学王宽诚教育基金资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0574-87600757, E-mail: liaoqi@nbu.edu.cn

Received: May 23, 2017 Accepted: July 10, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31301084), Ningbo Scientific Innovation Team for Environmental Hazardous Factor Control and Prevention (Grant No.2016C51001) and K.C.Wong Magna Fund in Ningbo University

\*Corresponding author. Tel: +86-574-87600757, E-mail: liaoqi@nbu.edu.cn

网络出版时间: 2017-09-08 16:33:04

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170908.1633.004.html>

码蛋白质,具有广泛的生物学功能,包括转录调控和蛋白质活性调控等<sup>[5-6]</sup>。随着测序技术和生物技术的发展,越来越多的lncRNA在人和其他物种中被鉴定<sup>[7]</sup>,其中有一部分lncRNA已被证实与癌症有关,如*H19*、肺腺癌转移相关基因2(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 2, *MALAT2*)、*HULC* (highly up-regulated in liver cancer)等<sup>[8]</sup>。

在胃癌中,lncRNA参与调节基因的形式多种多样,其差异性表达影响胃癌细胞的增殖、凋亡、转移和侵袭等多种生物过程,有些lncRNA甚至可以作为胃癌诊断、预后的生物标记<sup>[9]</sup>。本文就近年来所发现的胃癌相关lncRNA在参与如miRNA调节、转录因子调节、RNA结合蛋白调节以及表观遗传修饰生物调节机制中如何影响胃癌的发生和发展作一综述。

## 1 lncRNA参与miRNA调节

miRNA是一类长度为21~23 bp的单链小分子RNA,这些小分子在基因表达调控中有着广泛的作用。miRNA可以通过序列部分互补的方式与靶mRNA结合,从而抑制靶mRNA的翻译,影响其蛋白质的合成。研究表明,miRNA也可以与lncRNA相互调控,并且形式更加多样化,参与胃癌的发生、发展<sup>[10]</sup>。调节形式主要分为以下四类。

### 1.1 lncRNA作为miRNA的宿主基因

lncRNA与mRNA类似,不仅转录本长度较长,而且具有外显子和内含子,有些lncRNA的内含子可以产生短的非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)如miRNA。因此,lncRNA可以作为miRNA的宿主基因,*H19*就是其中一个重要的miRNA宿主基因。据发现,*H19*为miR-675的宿主基因,在胃癌中,*H19*的过度表达直接促进miR-675的表达,从而间接调节miR-675的靶基因——*CALN1*(calneuron 1),最终促进胃癌细胞的转移<sup>[11]</sup>。此外,miR-770由lncRNA *MEG3*的内含子转录而成,其与宿主基因均在胃癌中低表达,可以抑制胃癌细胞的增殖和侵袭<sup>[12]</sup>。

### 1.2 miRNA调控lncRNA的表达

由于多数lncRNA的结构与mRNA相似,提示miRNA也可以以类似调控mRNA的方式调控lncRNA。如lncRNA *SNHG5*在胃癌中差异表达,具有miR-32的结合位点。miR-32可以抑制核仁小RNA宿主基因5(small nucleolar RNA host gene 5, *SNHG5*)的表达水平,并且是Ago(Argonaute)蛋白质依赖的,提示

*SNHG5*是miR-32的靶基因之一<sup>[13]</sup>。

此外,miRNA与lncRNA的调节有时候是相互的。比如,lncRNA *MALAT1*在胃癌中高表达,Zhang等<sup>[14]</sup>发现,*MALAT1*具有miR-202的结合位点,且miR-202可以抑制*MALAT1*的表达;反过来,*MALAT1*也可以下调miR-202的表达,互为负反馈关系。可见,miRNA和lncRNA的相互调节在胃癌中具有重要作用。

### 1.3 lncRNA调控miRNA的表达

一方面,lncRNA可以直接与miRNA的部分序列相互结合,从而影响miRNA的表达。如同源转录物反义RNA(homeobox transcript antisense RNA, *HOTAIR*),由12号染色体HOXC(homeobox C cluster)基因簇产生。大量研究表明,*HOTAIR*与多种癌症的恶化有关,包括原发/转移性乳腺癌细胞、肝癌细胞和大肠癌细胞。在胃癌中,*HOTAIR*的高表达与胃癌患者临床病理特征显著相关,特别是肿瘤的浸润深度、淋巴结转移、血管侵犯、淋巴管侵犯及TNM期(国际通用肿瘤分期系统),是一个促癌基因<sup>[15]</sup>。在胃癌中,*HOTAIR*可以直接结合miR-126并抑制其表达,从而促进miR-126的靶基因,如血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, *VEGFA*)、磷脂酰肌醇-3激酶调节亚基2(phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 2, *PIK3R2*)等的表达,激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/多药耐药相关蛋白1(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/multidrug resistance protein 1, PI3K/AKT/MRP1)通路,最终促进细胞周期G<sub>1</sub>/S的过渡<sup>[16]</sup>。

另一方面,lncRNA也可以间接调节miRNA的表达。比如,lncRNA *ANRIL*可以通过与组蛋白修饰复合物多梳抑制复合物2(polycomb repressive complex 2, PRC2)结合,募集到miRNA miR-99a/miR-449a的启动子区域,从而使其发生组蛋白H3的第27个氨基酸上三甲基化(H3K27me3)修饰,下调miRNA的表达<sup>[17]</sup>。

### 1.4 lncRNA作为ceRNA调节其他RNA的表达

lncRNA与mRNA都可以与miRNA以序列部分互补的方式相互结合,导致lncRNA与mRNA竞争性结合miRNA的作用机制,从而互相影响和调节,这类lncRNA也称为竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)。例如,Zhao等<sup>[13]</sup>研究发现,*SNHG5*包含一个miR-32的结合位点,敲除这个结合位点可以消除对miR-32的响应能力;同时,转录因子*KLF4*(Kruppel-like factor 4)也是miR-32的靶基因,

因此, *SNHG5*通过与*KLF4*竞争性结合miR-32的结合位点, 调节*KLF4*的表达, 从而影响胃癌细胞的增殖和转移。此外, Peng等<sup>[18]</sup>研究表明, lncRNA *MEG3*对HGC-27和MGC-803细胞增殖、迁移、侵袭和细胞凋亡均有影响。通过荧光素酶报告基因分析和免疫印迹分析发现, miR-181a在胃癌中影响*MEG3*的表达, 且*MEG3*作为ceRNA, 上调B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, *bcl-2*)的表达, 从而抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 促进细胞凋亡。人类*PVT1*(plasma-cytoma variant translocation gene 1)基因又名浆细胞瘤多样异位基因1, 其转录产物属于基因间的lncRNA, 它与小鼠的*Pvt1*基因转录产物同源。lncRNA *PVT1*(*Pvt1* oncogene)通过负调节miR-186的表达进而抑制mRNA低氧诱导因子-1 $\alpha$ 亚基(hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的表达, 从而抑制胃癌细胞的表达<sup>[19]</sup>。

miRNA与lncRNA利用多种调节方式一起参与胃癌的生物过程。例如, lncRNA *CCAT1*(coloncancer-associated transcript 1)是一个高度保守的lncRNA。研究表明, *CCAT1*在胃癌中调节miR-490的表达, 反过来, miR-490又可以抑制*CCAT1*的表达, 从而形成负反馈调节网络。在胃癌中, *CCAT1*表达显著上调, 而miR-490表达沉默, 从而抑制胃癌细胞的迁移。此外, miR-490可以直接结合到广泛表达的异构核糖家庭的一员mRNA hnRNPA1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1)的3'UTR来抑制其翻译, 该基因所编码的蛋白在选择性剪接的调控中起着关键的作用。hnRNPA1在胃癌中表达同样显著上调, miR-490和hnRNPA1表达呈负相关, 而hnRNPA1和*CCAT1*表达呈正相关, *CCAT1*/miR-490/hnRNPA1所形成的通路促进胃癌细胞的迁移, 在胃癌中可能是一个潜在的诊断和治疗研究方向<sup>[20]</sup>。可见, lncRNA与miRNA、mRNA一起在胃癌中参与复杂的调节网络。

## 2 lncRNA与转录因子的调节

lncRNA与转录因子之间的相互调控在胃癌的发生、发展中同样发挥着十分重要的作用, 包括以下两个方面。

### 2.1 lncRNA影响转录因子的调节功能

lncRNA影响转录因子的调节主要通过蛋白质的相互作用方式。如*Snail*(Snail蛋白结构中在2个区域——羧基末端的DNA结合区和氨基末

端的调节区, 其羧基末端高度保守, 含4个锌指结构)是控制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和细胞运动性的主要转录因子之一, 而*HOTAIR*是胃癌中重要的lncRNA之一。研究表明, *HOTAIR*通过调节*Snail*, 影响其靶基因的表达, 从而逆转EMT的过程<sup>[21]</sup>。

### 2.2 转录因子调节lncRNA的表达

转录因子也可以以类似调节miRNA和mRNA的方式调节lncRNA的表达, 主要通过影响lncRNA基因启动子活性的方式来实现。Zhang等<sup>[22]</sup>利用公开的lncRNA表达谱数据与综合分析, 筛选出胃癌相关lncRNA *LINC00668*。进一步的实验研究表明, *LINC00668*在体外和体内均明显抑制癌细胞的增殖, 且*E2F1*(E2F transcription factor 1)作为细胞周期调节因子, 可以激活*LINC00668*的表达。此外, Qi等<sup>[23]</sup>利用生物信息学分析和实验发现, lncRNA *AGAP2-ASI*(*AGAP2* antisense RNA 1)在胃癌组织和细胞系中高表达, 促进胃癌细胞的生长和侵袭, 且表达水平与胃癌预后和总生存期有关, 是一个潜在的诊断标志物。进一步研究表明, *AGAP2-ASI*在胃癌细胞中的高表达由转录因子*Sp1*(transcription factor Sp1)激活。

同样地, lncRNA参与转录因子的调节也可以是多种形式并存的, 它们之间形成反馈调节网络, 从而参与胃癌重要的生物过程。例如, lncRNA *PVT1*的高表达与预后差有关。研究表明, 转录因子*FOXMI*(forkhead box m1)一方面可以直接与*PVT1*结合, 促进*FOXMI*的表达; 另一方面, *FOXMI*同时结合到*PVT1*的启动子区域, 也促进*PVT1*的表达, 它们之间形成正反馈网络, 最终促进胃癌的发生<sup>[24]</sup>。

## 3 lncRNA与RNA结合蛋白的相互作用

lncRNA除了可以与转录因子相互调节外, 与RNA结合蛋白同样可以直接相互作用、相互影响。例如, Yu等<sup>[25]</sup>发现, *LINC00261*在胃癌组织中明显下调。体外功能实验研究表明, *LINC00261*抑制细胞侵袭是通过抑制上皮-间质转化(EMT)的异位表达进行。*Slug*是*Slug*基因的表达产物, 是侵袭促进因子。Yu等<sup>[25]</sup>发现, *Slug*作为一个RNA结合蛋白, 结合*LINC00261*, 影响*Slug*蛋白质的稳定性, 从而抑制*Slug*的促癌作用。进一步研究表明, *LINC00261*可能通过增强一种在进化上非常保守的丝氨酸/苏氨酸



激酶——糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )和Slug之间的相互作用而导致Slug降解。lncRNA *AFI47447*可以通过直接结合黏蛋白2(mucin 2, *MUC2*)抑制此蛋白的表达,从而降低幽门螺杆菌感染引起的胃癌细胞的增殖与侵袭<sup>[26]</sup>。

反之,lncRNA与RNA结合蛋白的相互作用也会影响lncRNA的活性或表达。例如,在神经母细胞瘤中,N-myc蛋白质可以调控多种非编码RNA的表达,比如调控LINC00467等<sup>[27]</sup>。但到目前为止,在胃癌中尚未有相关的报道。

#### 4 lncRNA参与表观遗传修饰的调节

表观遗传是指基因的表达不依赖于DNA序列的变化,而是依赖于核苷酸的甲基化及组蛋白的化学修饰,在胃癌的变化过程中具有重要的作用和应用价值。DNA甲基化是目前胃癌中研究最多的表观遗传学修饰,当基因启动子区上未发生甲基化时,基因转录活性增强,而当其发生甲基化后,基因的表达受到抑制。如在胃癌中,miR-148a通过调节DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1),增加lncRNA *MEG3*上的DNA甲基化水平,导致*MEG3*在胃癌中表达下调,从而促进胃癌细胞的增殖,与胃癌预后性差有关<sup>[28]</sup>。在BGC823胃癌细胞系中,组蛋白H3赖氨酸残基9位乙酰化(H3K9Ac)可以增强蛋白编码基因ATP酶H/K运输 $\beta$ 亚基(ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting beta subunit, *ATP4B*)对TSA(trichostatin A)的作用,并且,相对于肝癌和胰腺癌的癌细胞,*ATP4B*抑制胃癌细胞归因于基因的DNA甲基化和*ATP4B*组蛋白乙酰化的相互作用。可见,lncRNA的表观遗传修饰在胃癌中的重要作用<sup>[29]</sup>。

另一方面,lncRNA也可以调节其他靶基因的表观遗传修饰。例如,lncRNA *DUXAP8*通过募集具有组蛋白甲基转移酶活性、对X染色体的失活有作用的多梳抑制复合物2(PRC2)至靶基因——酪蛋白激酶相互作用蛋白1基因(pleckstrin homology domain containing O1, *PLEKH01*,又名*CKIP-1*)上,使其发生组蛋白修饰,从而抑制靶基因的表达,最终促进胃癌细胞的增殖和迁移<sup>[30]</sup>。

#### 5 总结与展望

胃癌的高发病率和死亡率意味着深入研究和探明其发生、发展的分子作用机制具有极大的临

床意义。胃癌的发生、发展是一个多基因紊乱和相互作用的复杂过程,lncRNA作为生物调节网络的重要参与者,在胃癌的发生、发展过程中起着重要的作用。

lncRNA参与基因的调节过程错综复杂,不仅相互作用的分子类型多样,而且作用机制也是变化无穷。除本文介绍的几种形式之外,lncRNA影响生物过程的方式还有遗传学的调节,如突变、基因拷贝数变化等,其中,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态性。SNP是人类可遗传的变异中最常见的一种,如*HOTAIR*上的SNP rs4759314在中国人群中可以作为胃癌潜在的生物标记物<sup>[31]</sup>;或者作为反义链影响其顺式基因的表达,比如反义链*KRT7-AS*(*KRT7 antisense RNA 1*)通过RNA-RNA杂交的方式在转录水平和转录后水平上调其顺式基因*KRT7*的表达,从而促进胃癌细胞的增殖和迁移<sup>[32]</sup>。

尽管目前关于lncRNA在胃癌的功能和调节机制上已有大量的报道,但仍然有一些lncRNA的具体作用机制尚不明确,无论对于生物学家还是生物信息学家来说仍需进一步深入探索和研究。随着分子生物学技术和高通量技术的进一步发展,将会有更多功能性的lncRNA被发现和证实,从而为临床上诸多亟待解决的问题提供更多的新思路。

#### 参考文献 (References)

- 1 陈万青,郑荣寿,张思维,曾红梅,邹小农,赫捷. 2013年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤(Chen Wanqing, Zheng Rongshou, Zhang Siwei, Zeng Hongmei, Zou Xiaonong, He Jie. The incidence of malignant tumors China 2013 and death analysis. *China Cancer*) 2017; 26(1): 1-7.
- 2 Deng K, Wang H, Guo X, Xia J. The cross talk between long, non-coding RNAs and microRNAs in gastric cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2016; 48(2): 111-6.
- 3 Kim SH, Choi SI, Won KY, Lim SJ. Distinctive interrelation of p53 with SCO2, COX, and TIGAR in human gastric cancer. *Pathol Res Pract* 2016; 212(10): 904-10.
- 4 Khaleghian M, Shakoobi A, Razavi AE, Azimi C. Relationship of amplification and expression of the C-MYC gene with survival among gastric cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(16): 7061-9.
- 5 Fang XY, Pan HF, Leng RX, Ye DQ. Long noncoding RNAs: Novel insights into gastric cancer. *Cancer Lett* 2015; 356(2 Pt B): 357-66.
- 6 Chen WK, Yu XH, Yang W, Wang C, He WS, Yan YG, et al. lncRNAs: Novel players in intervertebral disc degeneration and

- osteoarthritis. *Cell Prolif* 2017; doi: 10.1111/cpr.12313.
- 7 Tang Y, Cheung BB, Atmadibrata B, Marshall GM, Dinger ME, Liu PY, *et al.* The regulatory role of long noncoding RNAs in cancer. *Cancer Lett* 2017; 391: 12-9.
- 8 Sun W, Yang Y, Xu C, Xie Y, Guo J. Roles of long noncoding RNAs in gastric cancer and their clinical applications. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142(11): 2231-7.
- 9 Zhao J, Liu Y, Huang G, Cui P, Zhang W, Zhang Y. Long non-coding RNAs in gastric cancer: versatile mechanisms and potential for clinical translation. *Am J Cancer Res* 2015; 5(3): 907-27.
- 10 Bayoumi AS, Sayed A, Broskova Z, Teoh JP, Wilson J, Su H, *et al.* Crosstalk between long noncoding RNAs and microRNAs in health and disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17(3): 356.
- 11 Li H, Yu B, Li J, Su L, Yan M, Zhu Z, *et al.* Overexpression of lncRNA H19 enhances carcinogenesis and metastasis of gastric cancer. *Oncotarget* 2014; 5(8): 2318-29.
- 12 Guo W, Dong Z, Liu S, Qiao Y, Kuang G, Guo Y, *et al.* Promoter hypermethylation-mediated downregulation of miR-770 and its host gene MEG3, a long non-coding RNA, in the development of gastric cardia adenocarcinoma. *Mol Carcinog* 2017; 56(8): 1924-34.
- 13 Zhao L, Han T, Li Y, Sun J, Zhang S, Liu Y, *et al.* The lncRNA SNHG5/miR-32 axis regulates gastric cancer cell proliferation and migration by targeting KLF4. *FASEB J* 2017; 31(3): 893-903.
- 14 Zhang Y, Chen Z, Li MJ, Guo HY, Jing NC. Long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 regulates the expression of Gli2 by miR-202 to strengthen gastric cancer progression. *Biomed Pharmacother* 2017; 85: 264-71.
- 15 Liu FT, Qiu C, Luo HL, Zhang Y, Xia GF, Hao TF, *et al.* The association of HOTAIR expression with clinicopathological features and prognosis in gastric cancer patients. *Panminerva Med* 2016; 58(2): 167-74.
- 16 Ma T, Wang RP, Zou X. Dioscin inhibits gastric tumor growth through regulating the expression level of lncRNA HOTAIR. *BMC Complement Altern Med* 2016; 16(1): 383.
- 17 Zhang EB, Kong R, Yin DD, You LH, Sun M, Han L, *et al.* Long noncoding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumor growth by epigenetically silencing of miR-99a/miR-449a. *Oncotarget* 2014; 5(8): 2276-92.
- 18 Peng W, Si S, Zhang Q, Li C, Zhao F, Wang F, *et al.* Long non-coding RNA MEG3 functions as a competing endogenous RNA to regulate gastric cancer progression. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 79.
- 19 Huang T, Liu HW, Chen JQ, Wang SH, Hao LQ, Liu M, *et al.* The long noncoding RNA PVT1 functions as a competing endogenous RNA by sponging miR-186 in gastric cancer. *Biomed Pharmacother* 2017; 88: 302-8.
- 20 Zhou B, Wang Y, Jiang J, Jiang H, Song J, Han T, *et al.* The long noncoding RNA colon cancer-associated transcript-1/miR-490 axis regulates gastric cancer cell migration by targeting hnRNPA1. *IUBMB Life* 2016; 68(3): 201-10.
- 21 Xu ZY, Yu QM, Du YA, Yang LT, Dong RZ, Huang L, *et al.* Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR suppresses tumor invasion and reverses epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Int J Biol Sci* 2013; 9(6): 587-97.
- 22 Zhang E, Yin D, Han L, He X, Si X, Chen W, *et al.* E2F1-induced upregulation of long noncoding RNA LINC00668 predicts a poor prognosis of gastric cancer and promotes cell proliferation through epigenetically silencing of CKIs. *Oncotarget* 2016; 7(17): 23212-26.
- 23 Qi F, Liu X, Wu H, Yu X, Wei C, Huang X, *et al.* Long noncoding AGAP2-AS1 is activated by SP1 and promotes cell proliferation and invasion in gastric cancer. *J Hematol Oncol* 2017; 10(1): 48.
- 24 Xu MD, Wang Y, Weng W, Wei P, Qi P, Zhang Q, *et al.* A positive feedback loop of lncRNA-PVT1 and FOXM1 facilitates gastric cancer growth and invasion. *Clin Cancer Res* 2017; 23(8): 2071-80.
- 25 Yu Y, Li L, Zheng Z, Chen S, Chen E, Hu Y. Long non-coding RNA linc00261 suppresses gastric cancer progression via promoting Slug degradation. *J Cell Mol Med* 2017; 21(5): 955-67.
- 26 Zhou X, Chen H, Zhu L, Hao B, Zhang W, Hua J, *et al.* Helicobacter pylori infection related long noncoding RNA (lncRNA) AF147447 inhibits gastric cancer proliferation and invasion by targeting MUC2 and up-regulating miR-34c. *Oncotarget* 2016; 7(50): 82770-82.
- 27 Atmadibrata B, Liu PY, Sokolowski N, Zhang L, Wong M, Tee AE, *et al.* The novel long noncoding RNA linc00467 promotes cell survival but is down-regulated by N-Myc. *PLoS One* 2014; 9(2): e88112.
- 28 Yan J, Guo X, Xia J, Shan T, Gu C, Liang Z, *et al.* MiR-148a regulates MEG3 in gastric cancer by targeting DNA methyltransferase 1. *Med Oncol* 2014; 31(3): 879.
- 29 Lin S, Lin B, Wang X, Pan Y, Xu Q, He JS, *et al.* Silencing of ATP4B of ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting beta subunit by intragenic epigenetic alteration in human gastric cancer cells. *Oncol Res* 2017; 25(3): 317-29.
- 30 Ma HW, Xie M, Sun M, Chen TY, Jin RR, Ma TS, *et al.* The pseudogene derived long noncoding RNA DUXAP8 promotes gastric cancer cell proliferation and migration via epigenetically silencing PLEKHO1 expression. *Oncotarget* 2016; doi: 10.18632/oncotarget.11075.
- 31 Du M, Wang W, Jin H, Wang Q, Ge Y, Lu J, *et al.* The association analysis of lncRNA HOTAIR genetic variants and gastric cancer risk in a Chinese population. *Oncotarget* 2015; 6(31): 31255-62.
- 32 Huang B, Song JH, Cheng Y, Abraham JM, Ibrahim S, Sun Z, *et al.* Long non-coding antisense RNA KRT7-AS is activated in gastric cancers and supports cancer cell progression by increasing KRT7 expression. *Oncogene* 2016; 35(37): 4927-36.