

RP11-495P10.1通过调控APIP的表达影响 肝癌细胞的增殖

戚琪¹ 郭林池² 于晓光^{1*}

(¹哈尔滨医科大学基础医学院, 生物化学与分子生物学教研室, 哈尔滨 150081;

²宁夏回族自治区人民医院老年科, 宁夏 750000)

摘要 该文探讨了RP11-495P10.1通过调控APIP表达影响肝癌细胞增殖的过程。首先利用RNAi技术下调肝癌细胞中RP11-495P10.1的表达, 利用CCK-8和克隆形成实验检测细胞增殖, RNA-seq实验初步筛选下游的靶基因并利用qRT-PCR和Western blot进行鉴定; 然后利用生物信息学预测及肝癌组织芯片检测APIP的mRNA表达情况; 再利用RNAi技术干扰肝癌细胞中靶基因APIP的表达情况, 利用CCK-8和克隆形成实验检测细胞增殖, 同时利用Western blot检测增殖相关基因蛋白PCNA、CyclinD1的表达情况; 最后干扰RP11-495P10.1同时过表达APIP后检测细胞增殖。结果显示, 干扰RP11-495P10.1的表达后细胞增殖能力减弱, APIP是RP11-495P10.1的下游靶基因, 且APIP mRNA在肝癌组织中呈高表达, 干扰RP11-495P10.1后APIP的mRNA和蛋白的表达水平均下降; 而且干扰APIP的表达后细胞增殖能力也减弱, 同时PCNA、CyclinD1的表达水平也下降; 进一步过表达APIP可逆转干扰RP11-495P10.1对肝癌细胞增殖能力的抑制。总之, 该研究揭示了RP11-495P10.1能够通过调控靶基因APIP的表达进而影响肝癌细胞的增殖, 为肝癌的诊治提供了新的靶标。

关键词 肝癌; RP11-495P10.1; APIP; 细胞增殖

RP11-495P10.1 Affects the Proliferation of HCC Cells by Regulating the Expression of APIP

QI Qi¹, GUO Linchi², YU Xiaoguang^{1*}

(¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, Basic Medicine College, Harbin Medicine University, Harbin 150081, China;

²Department of Gerontology, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital, Ningxia 750000, China)

Abstract This study investigated the effect of RP11-495P10.1 on the proliferation of HCC cells by regulating the expression of APIP. Firstly, the expression of RP11-495P10.1 in HCC cells was down-regulated by RNAi technology, cells were detected by CCK-8 and colony formation assay, downstream target genes were screened by RNA-seq assay, and they were identified by qRT-PCR and Western blot. Secondly, the mRNA expression of APIP was detected by bioinformatics prediction and liver cancer tissue microarray. RNAi technology was used to interfere with the target gene APIP in HCC cells. Cell proliferation was detected by CCK-8 and colony formation assay. Meanwhile, the expression of proliferation-related genes protein PCNA and CyclinD1 was detected by Western blot. Finally, cell proliferation was detected after RP11-495P10.1 interfered with simultaneous APIP overexpressed.

收稿日期: 2022-05-08 接受日期: 2022-07-25

宁夏自然科学基金(批准号: 2021AAC03303)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18946137534, E-mail: yuxg@hrbmu.edu.cn

Received: May 8, 2022 Accepted: July 25, 2022

This work was supported by the Ningxia Natural Science Foundation (Grant No.2021AAC03303)

*Corresponding author. Tel: +86-18946137534, E-mail: yuxg@hrbmu.edu.cn

The results showed that the proliferation ability of cells was reduced after interfering with the expression of RP11-495P10.1, and *APIP* was the downstream target gene of RP11-495P10.1. In addition, *APIP* mRNA was highly expressed in HCC tissues, and the mRNA and protein expressions of *APIP* were decreased after interfering with RP11-495P10.1. What's more, cell proliferation and the expression of PCNA and CyclinD1 also decreased after the interference of *APIP* expression. Further overexpression of *APIP* could reverse the inhibitory effect of RP11-495P10.1 on the proliferation of HCC cells. In conclusion, this study revealed that RP11-495P10.1 could affect the proliferation of HCC cells by regulating the expression of the target gene *APIP*, providing a new target for the diagnosis and treatment of HCC.

Keywords hepatocellular carcinoma; RP11-495P10.1; *APIP*; cell proliferation

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的原发性肝癌类型, 在最新统计中肝癌已成为第六大最常见癌症和第三大癌症死亡原因^[1]。细胞稳态的失调导致细胞生长和增殖失控是肝癌的特征^[2]。因此, 进一步探索肝癌的发生发展对发现更有效的诊断方法和新的抗癌靶点具有重要意义。

研究表明, 多种疾病包括癌症的发生与非编码核糖核酸 (non-coding RNA, ncRNAs) 的失调有关^[3]。ncRNAs 包括长非编码核糖核酸 (long non-coding RNA, lncRNAs) 和微小核糖核酸 (microRNAs, miRNAs)。lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸且具有有限编码能力的转录本^[4]。虽然大多数 lncRNA 没有编码蛋白质的能力, 但它们的表达在不同组织和发育阶段依然具有特异性, 表明 lncRNA 具有重要的生物学作用^[5]。有大量研究报道称, lncRNAs 在肝癌的发生和发展中起着至关重要的作用。如 LINC00624 作为分子诱饵, 将 HDAC6-TRIM28-ZNF354C 转录辅抑制复合物隔离在特定基因组位点之外, 抑制了肝癌的生长和转移^[6]; lncRNA SNHG14 通过调节 miR-876-5p/SSR2 轴促进肝癌的进展^[7]; lncRNA SCRG1 作为 miR26a 的内部竞争 RNA 抑制 SKP2, 加速肝癌的进展^[8]。有研究报道, RP11-495P10.1 (又叫 AC245100.4、ENSG00000231551) 是一种与癌症密切相关的 lncRNA^[9]。有研究表明, RP11-495P10.1 能结合并调控 HSP90 伴侣的功能, 从而促进前列腺癌的发生发展^[10]; RP11-495P10.1 通过海绵化 miR-145-5p 发挥致癌作用, RP11-495P10.1 对前列腺癌细胞的增殖迁移有致癌作用^[11]。但是其在肝癌中如何发挥作用尚未见报道。

APIP (Apaf-1 interacting protein) 位于染色体 11p13^[12], 四个 *APIP* 分子在溶液中以四聚体形式存在, 其分子量为 104.4 kDa, 正好是单体的 26.1 kDa 的

四倍^[13]。有研究表明, *APIP* 加速了细胞周期和 EMT 导致前列腺癌细胞严重增殖和转移^[14]; *APIP* 通过与 ERBB3 相互作用来刺激胃细胞增殖和肿瘤发生^[12]; 然而 *APIP* 在非小细胞肺癌中作为抑癌基因表达水平下降^[15], 那么 *APIP* 在肝癌中如何发挥作用, 尚不明确。

综上所述, 本研究拟以肝癌细胞和组织为研究对象, 探究 RP11-495P10.1 在肝癌中的作用, 进一步筛选及鉴定其调控的下游靶基因, 并对靶基因的功能进行研究, 为肝癌的诊断和治疗提供新的靶标。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞系 人正常肝细胞系 HL-7702 和人肝癌细胞系 HepG2、Hep3B 购自中国科学院细胞库。

1.1.2 人肝癌/癌旁组织 cDNA 芯片 20 例肝癌及癌旁组织芯片购自上海天华生物科技有限公司, 所有标本均经病理诊断及哈尔滨医科大学基础医学院伦理委员会确认 (批准号: 2020-NZR-008)。

1.1.3 主要试剂 DMEM 培养基、RPMI 1640 培养基、OPTI-MEM 培养基和 FBS 购自美国 Hyclone 公司; 重组质粒 pcDNA3.1-*APIP* 和空质粒购自金唯智生物科技有限公司; Lipofectamine 3000 转染试剂购自美国 Invitrogen 公司; Trizol 和逆转录试剂盒购自日本 TaKaRa 公司; CCK-8 检测试剂购自 Dojindo 公司; 磷酸酶抑制剂购自上海碧云天生物技术有限公司; 蛋白酶抑制剂购自瑞士 Roche 公司; 青霉素-链霉素溶液、PBS 和 *APIP* 抗体购自生工生物工程 (上海) 股份有限公司; *APIP* 和 *GAPDH* 引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成; 蛋白 Marker 购自大连美仑生物技术有限公司; PCNA 抗体、CyclinD1 抗体及 HRP 标记的山羊抗小鼠或兔 IgG 二抗均购自上海碧云天生物技术有限公司; Tubulin 抗体购自北

京中杉金桥生物技术有限公司; *APIP*干扰片段及RP11-495P10.1干扰片段由苏州吉玛基因股份有限公司合成。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 肝癌细胞HepG2、Hep3B用含10% FBS、1%青霉素-链霉素溶液的DMEM培养基培养; 人正常肝细胞HL-7702用含10% FBS、1%青霉素-链霉素溶液的RPMI 1640培养基培养。再用胰蛋白酶消化传代, 大约每2天换1次液, 2~3天传代, 于37 °C、5% CO₂恒温培养箱中培养。

1.2.2 细胞转染 将肝癌细胞以每孔5.0×10⁵个铺于6孔板或小皿, 过夜培养, 细胞密度达到70%时进行干扰; 细胞密度达80%以上时进行过表达。按照Lipofectamine 3000说明书步骤分别转染si-RP11-495P10.1和NC或者si-APIP和NC, 24 h或者48 h后收集细胞进行后续实验; 以相同的方法转染重组质粒pcDNA3.1-APIP和空质粒。si-RP11-495P10.1、si-APIP和阴性对照的序列见表1。

1.2.3 CCK-8实验 将已经转染的肝癌细胞消化后, 稀释20倍计数, 以每孔4 000个细胞接种于96孔板内, 分别于24、48、72、96 h加入CCK-8检测试剂, 于37 °C、5% CO₂培养箱孵育2 h后, 在酶标仪波长为450 nm处读取各孔吸光度(*D*)值。

1.2.4 克隆形成实验 将已经转染的肝癌细胞消化后稀释20倍, 计数。按照200个/中皿的细胞浓度

接种于中皿中, 实验组和对照组均为每组3个中皿, 每3天换液1次, 培养10天左右, 倒置显微镜下观察当每细胞团有50个细胞左右时, 即可终止培养。室温下PBS清洗中皿2次, 并用多聚甲醛固定15 min, 0.1%结晶紫染色15 min, 流水冲洗干净后待干拍照, 通过ImageJ计数细胞团个数后, 以GraphPad Prism7进行统计学分析。

1.2.5 qRT-PCR Trizol法提取HL-7702、HepG2、Hep3B细胞中的总RNA, 取1 μg RNA逆转录成cDNA, 用qRT-PCR检测RP11-495P10.1、*APIP*的mRNA的表达水平; Trizol法提取阴性对照组、si-RP11-495P10.1的肝癌细胞HepG2、Hep3B中的总RNA, 取1 μg RNA逆转录成cDNA, 用qRT-PCR检测RP11-495P10.1、*APIP*的mRNA的表达水平; Trizol法提取阴性对照组、si-APIP的肝癌细胞HepG2、Hep3B中的总RNA, 取1 μg RNA逆转录成cDNA, 用qRT-PCR检测*APIP*的mRNA的表达水平, *GAPDH*作为内参。引物序列见表2。

1.2.6 Western blot 收取总蛋白质后以BCA法检测蛋白质浓度, 取60 μg的蛋白质经12%的SDS-PAGE分离然后在200 mA恒流下预冷转膜, 将蛋白质转至NC膜上。Western blot封闭液室温封闭15 min后加入一抗(*APIP*、*PCNA*、*CyclinD1*、*Tubulin*, 稀释比例均为1:1 000), 4 °C孵育过夜, TBST洗去游离抗体, 加入HRP标记的山羊抗小鼠或兔IgG二抗(1:1 000), 室

表1 小干扰RNA序列

Table 1 siRNA sequence

小干扰RNA	序列(5'→3')
siRNA	Sequence (5'→3')
Negative control	UUC UCC GAA CGU GUC ACG UTT
si-RP11-495P10.1 RNA	GUC CAG CUG UAU AAU GAA ATT
si-APIP RNA	GGA ACG AAU UCA GCC UGA ATT

表2 引物序列

Table 2 Primer sequences

基因名称	序列(5'→3')
Gene name	Sequence (5'→3')
RP11-495P10.1-forward	AGC AAT GCC TTC CTC TTT GA
RP11-495P10.1-reverse	AAG GGT CTC CTT CAG GTG CT
<i>APIP</i> -forward	GCA TGG CGA TGA AAT CTA CAT T
<i>APIP</i> -reverse	TAG AGT GGG TAT GAA TCA CTG C
<i>GAPDH</i> -forward	CAG CGA CAC CCA CTC CTC
<i>GAPDH</i> -reverse	TGA GGT CCA CCA CCC TGT

温孵育90 min, TBST洗膜3次, 每次10 min, 用ECL发光液显色。

1.2.7 统计学方法 所有实验均重复3次, 使用GraphPad Prism 7进行统计学分析, 实验数据均以平均值±标准差($\bar{x}\pm s$)。两组间数据比较采用t检验, 多组间数据比较采用方差分析, $P<0.05$ 表示差异显著且具有统计学意义。

2 结果

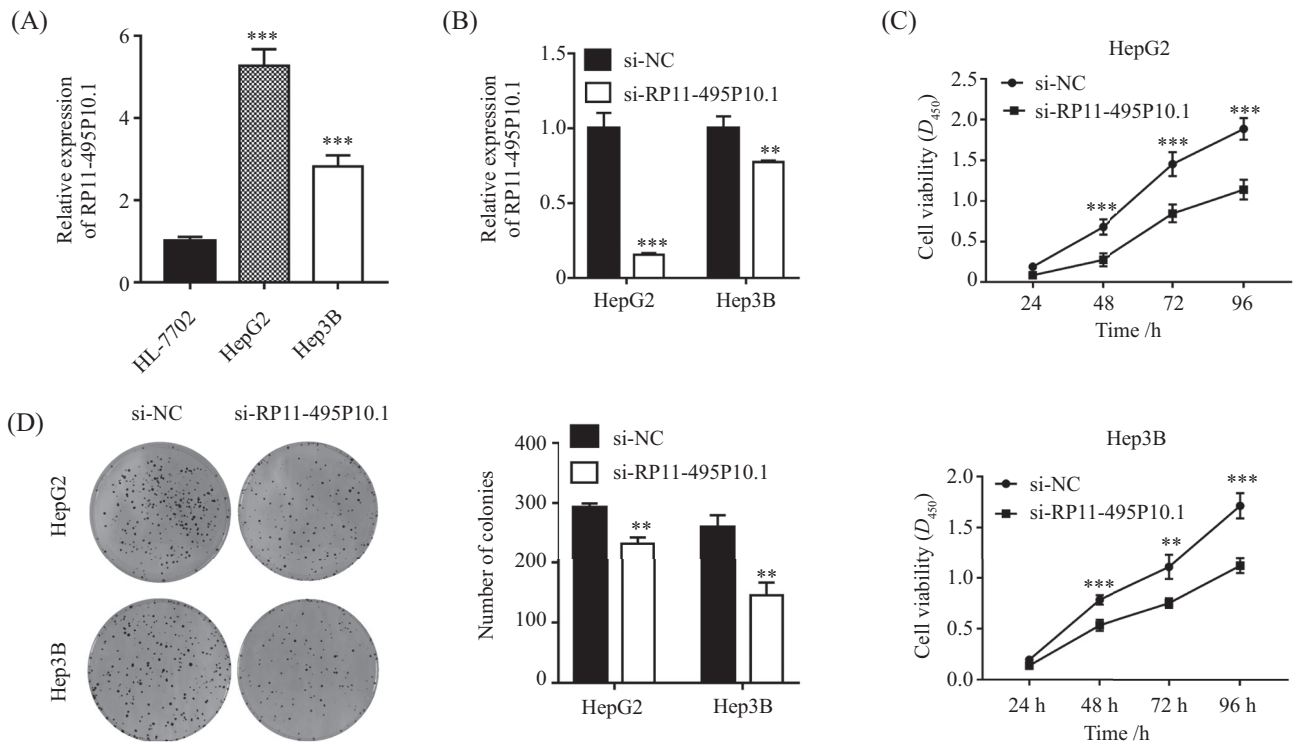
2.1 下调RP11-495P10.1可抑制肝癌细胞的增殖

qRT-PCR结果显示, RP11-495P10.1在肝癌细胞中的表达显著高于正常肝细胞(图1A); 在HepG2和Hep3B细胞中转染si-RP11-495P10.1后RP11-

495P10.1的mRNA表达水平显著低于对照组, 说明转染成功(图1B); CCK-8和克隆形成实验结果显示, 下调RP11-495P10.1的表达后, 细胞的增殖能力均显著低于对照组(图1C和图1D)。

2.2 RP11-495P10.1下游靶基因的筛选与确定

利用敲低RP11-495P10.1的HepG2细胞进行RNA-seq, 挖掘与RP11-495P10.1功能相关的基因, 通过数据分析得到核心基因有189个, 其中包括下调的基因*APIP*, 提示*APIP*可能是RP11-495P10.1的下游靶基因(表3); 进一步利用qRT-PCR和Western blot实验进行鉴定, 结果显示, 下调RP11-495P10.1的表达后, *APIP*的mRNA和蛋白表达水平与对照组相比均显著下降(图2A和图2B)。结果表明*APIP*是RP11-



A: 通过qRT-PCR检测RP11-495P10.1在HL-7702和肝癌细胞中的表达; B: 通过qRT-PCR检测RP11-495P10.1干扰效率; C、D: 通过CCK-8和克隆形成实验检测HepG2和Hep3B细胞的增殖情况。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, 与si-NC组比较。

A: the expression of RP11-495P10.1 in HL-7702 and HCC cells was detected by qRT-PCR; B: the interference efficiency of RP11-495P10.1 was detected by qRT-PCR; C,D: the cell proliferation of HepG2 and Hep3B cells was detected by CCK-8 and clone formation assay. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ vs si-NC group.

图1 下调RP11-495P10.1可抑制肝癌细胞的增殖

Fig.1 Downregulation of RP11-495P10.1 inhibits the proliferation of hepatocellular cells

表3 筛选RP11-495P10.1下游靶基因

Table 3 Screen of the downstream target genes of RP11-495P10.1

基因标记 Gene symbol	NC-expression	si-RP11-495P10.1-expression	log ₂ ratio (si-RP11-495P10.1)	Up/down	P
<i>APIP</i>	679.06	276.51	-1.248 752 014	Down	3.47×10^{-37}

495P10.1的下游靶基因。

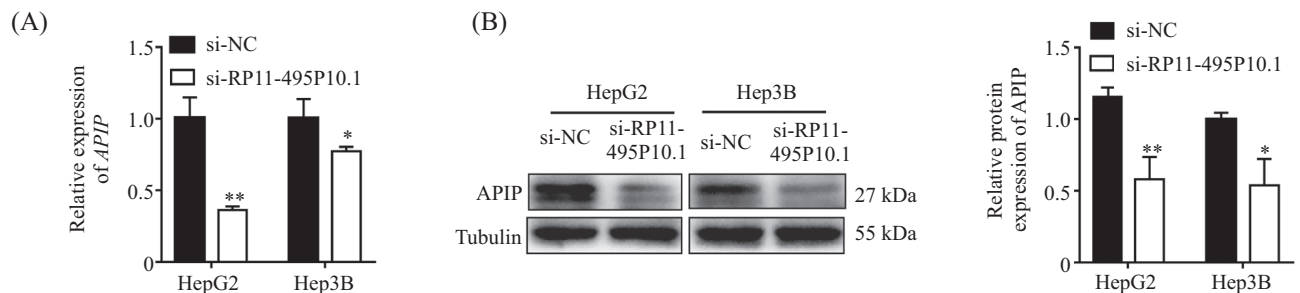
2.3 APIP在肝癌组织和细胞中呈高表达

利用TCGA数据库预测了基于个体肝癌分期、样本类型、肿瘤分级方面与APIP的相关性。结果显示,与癌旁组织相比,APIP在肝癌组织中呈高表达;APIP与个体肝癌分期、分级均显著相关(图3A~图3C);利用20例癌旁组织标本和20例肝癌组织标本,qRT-PCR实验结果显示,与癌旁组织相比,APIP mRNA在肝癌组织标本中呈高表达(图3D);qRT-

PCR、Western blot实验检测HepG2和Hep3B细胞中APIP的表达情况,结果显示,APIP的mRNA和蛋白表达水平均高于对照组(图3E和图3F)。

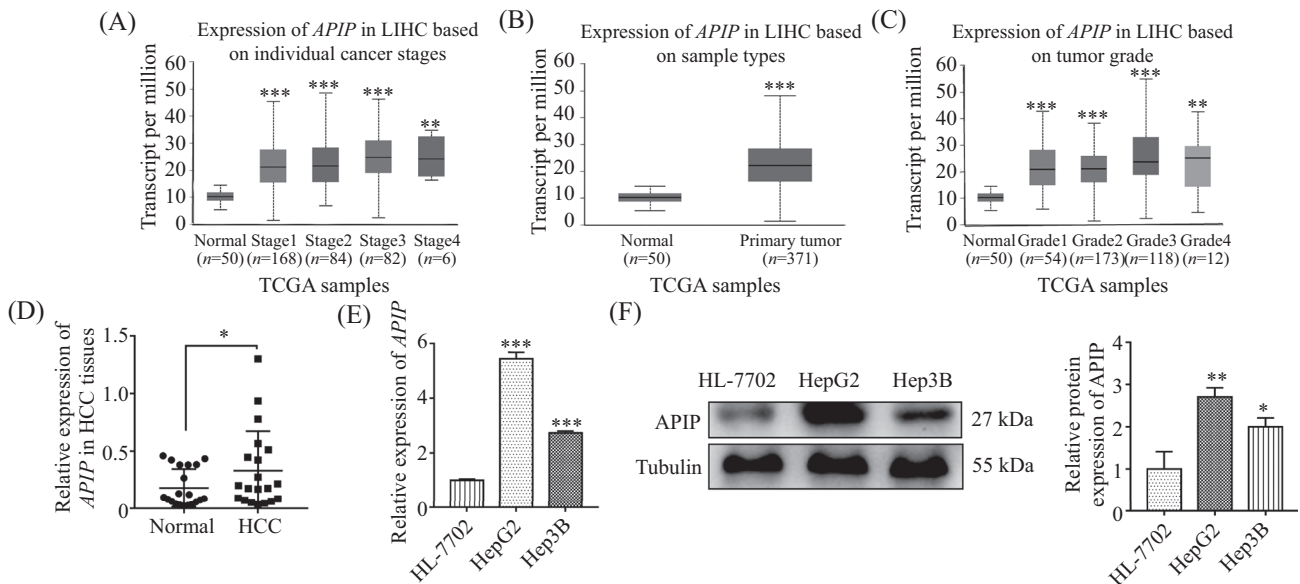
2.4 下调APIP抑制肝癌细胞的增殖

qRT-PCR和Western blot结果显示,转染APIP的干扰片段后HepG2和Hep3B细胞APIP的mRNA和蛋白表达水平均低于对照组,说明APIP干扰片段转染成功(图4A和图4B)。下调APIP的表达后,CCK-8、克隆形成实验结果显示,细胞增殖能力显著低于对



A、B: qRT-PCR和Western blot检测APIP在HepG2和Hep3B细胞中的干扰效果。 $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$,与si-NC组比较。
A,B: the interference effect of APIP in HepG2 and Hep3B cells was detected by qRT-PCR and Western blot. $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$ vs si-NC group.

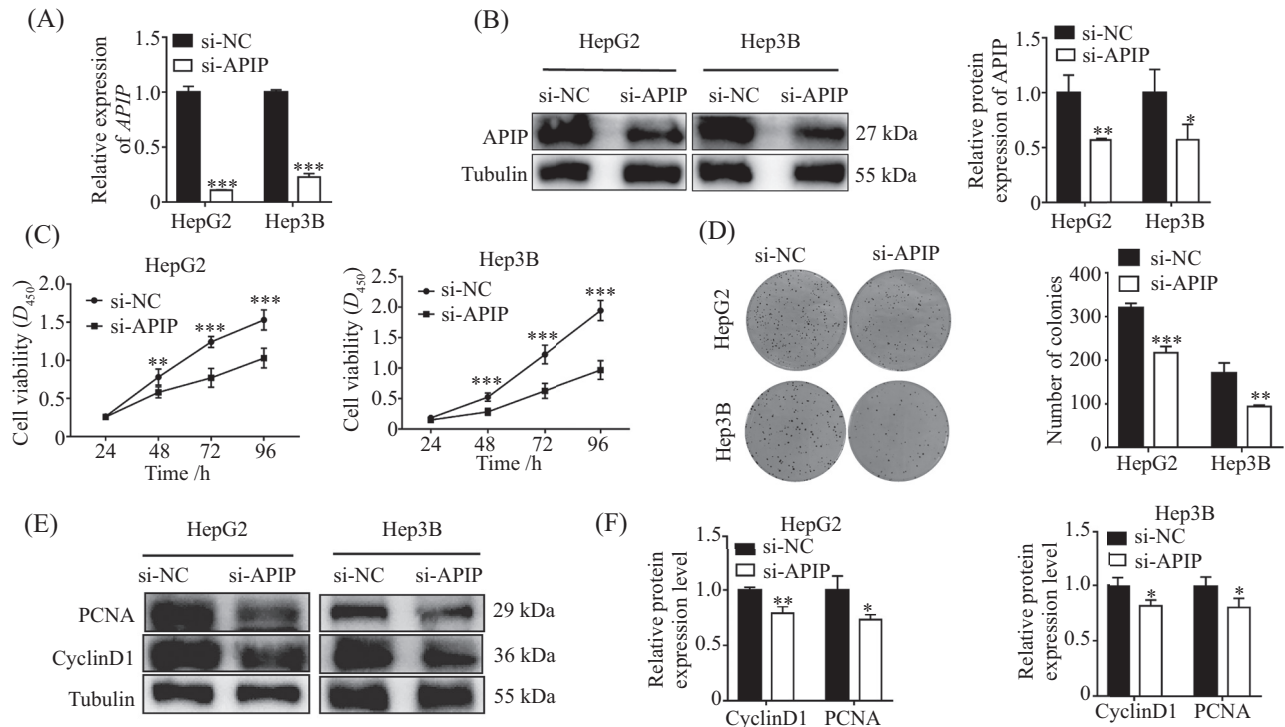
图2 RP11-495P10.1下游靶基因的筛选与确定
Fig.2 Screening and identification of RP11-495P10.1 downstream targeting



A~C: 生物信息分析肝癌分期、样本类型、肿瘤分级与APIP的相关性; D: 通过qRT-PCR检测APIP在20例癌旁组织和20例肝癌组织中的表达情况; $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$,与normal组比较。E、F: 通过qRT-PCR和Western blot检测APIP在HepG2和Hep3B细胞中的表达情况; $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$,与HL-7702细胞组比较。

A~C: the correlation between liver cancer stage, sample type, tumor grade, and APIP was analyzed by bioinformatics; D: the expression of APIP in 20 paracancer tissues and 20 HCC tissues was detected by qRT-PCR; $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$ vs normal group. E,F: APIP expression in HepG2 and Hep3B cells was detected by qRT-PCR and Western blot; $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$ vs HL-7702 group.

图3 APIP在肝癌组织和细胞中呈高表达
Fig.3 APIP is highly expressed in liver cancer tissues and cells



A、B: 通过qRT-PCR和Western blot检测AIP1在HepG2和Hep3B细胞中的表达情况; C、D: 通过CCK-8实验和克隆形成实验检测HepG2和Hep3B细胞的增殖能力; E、F: 通过Western blot测定增殖相关基因蛋白CyclinD1和PCNA在HepG2和Hep3B细胞中的蛋白表达水平。 $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$, 与si-NC组比较。

A,B: AIP1 expression in HepG2 and Hep3B cells was detected by qRT-PCR and Western blot; C,D: the cell proliferation of HepG2 and Hep3B cells was detected by CCK-8 and clone formation assay; E,F: CyclinD1 and PCNA expression on protein level were measured by Western blot in HepG2 and Hep3B cells. $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$ vs si-NC group.

图4 下调AIP1抑制肝癌细胞的增殖

Fig.4 Down-regulation of AIP1 inhibits the proliferation of HCC cells

对照组(图4C和图4D); Western blot实验结果显示, 增殖相关蛋白CyclinD1、PCNA的表达水平也显著低于对照组(图4E和图4F)。

2.5 RP11-495P10.1通过调控AIP1的表达对肝癌细胞增殖的影响

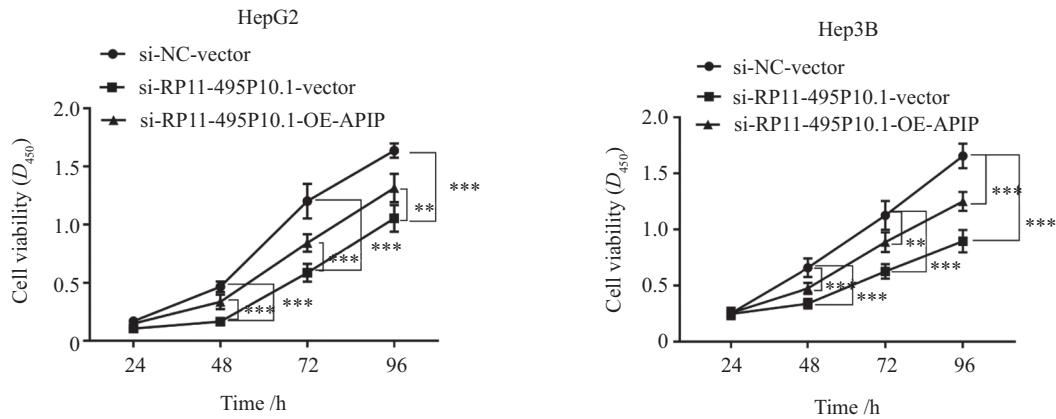
CCK-8结果显示, 过表达AIP1可逆转干扰RP11-495P10.1对肝癌细胞增殖能力的抑制(图5)。表明RP11-495P10.1能够通过调控AIP1的表达影响肝癌细胞增殖。

3 讨论

全世界大多数的原发性肝癌是肝细胞癌(HCC), 肝癌是全球第六大最常见的恶性肿瘤, 也是第三大癌症相关死亡原因, 仅中国就占病例和死亡总数的50%^[16]。越来越多的证据表明, 异常表达的lncRNA可能在肝癌中发挥关键作用^[17-18]。尽管已经发现了越来越多的新转录本, 但大多数lncRNA在肝癌中的功能仍然未可知。近年来, 许

多研究表明, lncRNAs与许多生物学进程如细胞周期^[19]、增殖^[20]、凋亡^[21]等, 密切相关, 因此对lncRNA的深入研究可能为肝癌的诊治提供新的策略。有研究报道, RP11-495P10.1可促进前列腺癌的增殖和迁移, 并促进其发展^[10-11], 但在肝癌中的作用尚未见报道。在这篇研究中, 我们以肝癌细胞为研究对象, 探讨了RP11-495P10.1对肝癌增殖的影响, 我们发现下调RP11-495P10.1的表达后, CCK-8和克隆形成实验均显示肝癌细胞增殖能力减弱。因此, RP11-495P10.1可能通过促进肝癌细胞增殖影响肝癌的进展。

有研究报道, 异常的lncRNA可以转化细胞, 扰乱参与稳态维持的基因的表达, 近年来, lncRNA因其在病理生理条件(如肿瘤发生、细胞存活、凋亡改变)中的作用, 而受到广泛关注, lncRNA已被证明是重要的中介分子^[22], 那么寻找其下游靶点能为肝癌治疗提供新的策略。我们通过RNA-seq挖掘与RP11-495P10.1功能相关的基因, 得到核心基因有



利用CCK-8实验检测RP11-495P10.1通过调控APIP的表达对肝癌细胞增殖的影响。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

The effects of RP11-495P10.1 on the proliferation of HCC cells by regulating the expression of APIP were detected by CCK-8 assay. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

图5 RP11-495P10.1通过调控APIP的表达对肝癌细胞增殖的影响

Fig.5 Effect of RP11-495P10.1 on the proliferation of hepatoma cells by regulating the expression of APIP

189个,其中包括下调的基因APIP。为了验证APIP是RP11-495P10.1的下游靶基因,利用qRT-PCR和Western blot检测在下调RP11-495P10.1的肝癌细胞中APIP的mRNA和蛋白的表达情况,实验结果表明APIP的mRNA和蛋白表达水平均降低,证实了RP11-495P10.1的下游靶基因为APIP。研究发现APIP作为一种致癌基因,在一些癌症,如前列腺癌、胃癌^[12,14]中异常表达,同时APIP也是抗凋亡的基因,能促进癌症的发展^[23],但对肝癌的影响尚未有报道。为研究APIP在肝癌中的作用,在本研究中,我们通过生物信息预测,并利用肝癌cDNA组织芯片及肝癌细胞,通过qRT-PCR和Western blot检测,结果显示APIP在肝癌组织和细胞中均呈高表达;同时利用CCK-8、克隆形成实验和Western blot实验,结果显示,在干扰APIP后肝癌细胞增殖能力显著减弱,增殖相关基因表达水平下降;最后,本课题利用挽救实验,结果表明过表达APIP可逆转干扰RP11-495P10.1对肝癌细胞增殖能力的抑制。

综上所述,RP11-495P10.1可以通过调控APIP的表达影响肝癌细胞的增殖;下调APIP的表达能抑制肝癌细胞的增殖能力,但RP11-495P10.1如何调控APIP的表达及APIP影响肝癌细胞增殖能力的机制尚不完全清楚,还需进一步研究。同时该课题的研究将为肝癌的诊断和治疗提供新的治疗策略。

参考文献 (References)

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics

2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-49.

[2] SONDERGAARD J N, SOMMERAUER C, ATANASOAI I, et al. CCT3-LINC00326 axis regulates hepatocarcinogenic lipid metabolism [J]. Gut, 2022, 71(10): 12.

[3] PU F F, SHI D Y, CHEN T, et al. SP1-induced long non-coding RNA SNHG6 facilitates the carcinogenesis of chondrosarcoma through inhibiting KLF6 by recruiting EZH2 [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1): 59.

[4] STATELLO L, GUO C J, CHEN L L, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 22(2): 96-118.

[5] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNC-cation: lncRNA localization and function [J]. J Cell Biol, 2021, 220(2): e202009045.

[6] LI Z, LU X, LIU Y, et al. Gain of LINC00624 enhances liver cancer progression by disrupting the HDAC6-TRIM28-ZNF354C corepressor complex [J]. Hepatology, 2020, 73(5): 1764-82.

[7] LIAO Z, ZHANG H, SU C, et al. Long noncoding RNA SNHG14 promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating miR-876-5p/SSR2 axis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 36.

[8] HU J J, ZHOU C, LUO X, et al. Linc-SCRG1 accelerates progression of hepatocellular carcinoma as a ceRNA of miR26a to derepress SKP2 [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 26.

[9] LIU Y, ZHANG R, ZHAO N, et al. A comparative analysis reveals the dosage sensitivity and regulatory patterns of lncRNA in prostate cancer [J]. Mol Biosyst, 2016, 12(10): 3176-85.

[10] CUI R J L C, LIN P, ET AL. LncRNA AC245100.4 binds HSP90 to promote the proliferation of prostate cancer [J]. Epigenomics, 2020, 12(15): 1257-71.

[11] XIE H, ZHAO J, WAN J, et al. Long noncoding RNA AC245100.4 promotes prostate cancer tumorigenesis via the microRNA1455p/RBBP5 axis [J]. Oncol Rep, 2021, 45(2): 619-29.

[12] OKUDA T, TAKI T, NISHIDA K, et al. Molecular heterogeneity in the novel fusion gene APIP-FGFR2: diversity of genomic

- breakpoints in gastric cancer with high-level amplifications at 11p13 and 10q26 [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(1): 215-21.
- [13] KANG W, HONG S H, LEE H M, et al. Structural and biochemical basis for the inhibition of cell death by APIP, a methionine salvage enzyme [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(1): E54-61.
- [14] WANG N, LI R, JIA H, et al. Apaf-1 interacting protein, a new target of microRNA-146a-3p, promotes prostate cancer cell development via the ERK1/2 pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(7): 1156-68.
- [15] MORAVCIKOVA E, KREPELA E, PROCHAZKA J, et al. Down-regulated expression of apoptosis-associated genes APIP and UACA in non-small cell lung carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(6): 2111-21.
- [16] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 589-604.
- [17] XUE C, GU X, BAO Z, et al. The mechanism underlying the ncRNA dysregulation pattern in hepatocellular carcinoma and its tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 847728.
- [18] KHASHKHASHI MOGHADAM S, BAKHSHINEJAD B, KHALAFIZADEH A, et al. Non-coding RNA-associated competitive endogenous RNA regulatory networks: novel diagnostic and therapeutic opportunities for hepatocellular carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(2): 287-305.
- [19] BENCIVENGA D, STAMPONE E, VASTANTE A, et al. An unanticipated modulation of cyclin-dependent kinase inhibitors: the role of long non-coding RNAs [J]. *Cells*, 2022, 11(8): 1346.
- [20] GUO Y, WANG Y, MA Y, et al. Upregulation of lncRNA SUMO1P3 promotes proliferation, invasion and drug resistance in gastric cancer through interacting with the CNBP protein [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(10): 6006-16.
- [21] HUANG X, MA C, HUANG W, et al. Environmental BPDE induced human trophoblast cell apoptosis by up-regulating lnc-HZ01/p53 positive feedback loop [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 237: 113564.
- [22] OLMEDO-SUAREZ M A, RAMIREZ-DIAZ I, PEREZ-GONZALEZ A, et al. Epigenetic regulation in exposome-induced tumorigenesis: emerging roles of ncRNAs [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 513.
- [23] CHO D H, HONG Y M, LEE H J, et al. Induced inhibition of ischemic/hypoxic injury by APIP, a novel Apaf-1-interacting protein [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(38): 39942-50.