

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.20.004

长链非编码 RNA H1 通过调控 EZH2 对口腔鳞癌
细胞增殖和侵袭的影响*

徐 怡¹,董伟杰²

(1.浙江省台州市第一人民医院口腔科 318020;2.浙江省嘉兴市第一医院口腔科 314000)

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA H1 通过调控 EZH2 对口腔鳞癌细胞增殖和侵袭的影响。**方法** 设 SCC15 癌细胞组、LncRNA H1 inhibitor 组、LncRNA H1 mimics 组(LncRNA H1 过表达载体、LncRNA H1 低表达载体转染人口腔 SCC15 癌细胞细胞),上述各组设 6 个平行样,培养 72 h。培养结束后,测定癌细胞活力、细胞克隆形成数、细胞凋亡水平、细胞周期、LncRNA H1、EZH2 mRNA 水平及 EZH2 蛋白水平。**结果** LncRNA H1 inhibitor 组 OD 值、存活率、单克隆形成数目、LncRNA H1、EZH2 mRNA 和蛋白水平低于 SCC15 癌细胞组($P<0.05$),LncRNA H1 mimics 组 OD 值、存活率、单克隆形成数目、LncRNA H1、EZH2 mRNA 和蛋白水平高于 SCC15 癌细胞组、LncRNA H1 inhibitor 组($P<0.05$);LncRNA H1 inhibitor 组凋亡率、G₁ 期高于 SCC15 癌细胞组($P<0.05$),LncRNA H1 mimics 组凋亡率、G₁ 期低于 SCC15 癌细胞组、LncRNA H1 inhibitor 组($P<0.05$)。**结论** LncRNA H1 能够促进 SCC15 癌细胞增殖及侵袭;其机制与 LncRNA H1 促进 EZH2 的表达有关。

[关键词] 长链非编码 RNA H1;EZH2;口腔鳞癌;增殖;侵袭
[中图法分类号] R78 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)20-3342-05

Effects of long-chain non-coding RNA H1 on proliferation and invasion of oral
squamous cell carcinoma cells by regulating EZH2*

XU Yi¹,DONG Weijie²

(1. Department of Stomatology, Taizhou Municipal First People's Hospital,
Taizhou, Zhejiang 318020, China; 2. Department of Stomatology, Jiaxing
Municipal First Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of long-chain non-coding RNA H1 on the proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells by regulating EZH2. **Methods** The SCC15 cancer cells group, LncRNA H1 inhibitor group, LncRNA H1 mimics group (LncRNA H1 overexpression vector, LncRNA H1 low expression vector) were transfected into human oral SCC15 cancer cell, and each of the above groups was set up with 6 parallel samples and cultured for 72 h. After the culture end, the cancer cell viability, cell clone formation number, apoptosis level, cell cycle, LncRNA H1, EZH2 mRNA levels and EZH2 protein level were determined. **Results** OD value, survival rate, number of monoclonal formation, LncRNA H1, EZH2 mRNA and protein levels in the LncRNA H1 inhibitor group were lower than those in the SCC15 cancer cell group ($P<0.05$). OD value, survival rate, number of monoclonal formation, LncRNA H1, EZH2 mRNA and protein levels in the LncRNA H1 mimics group were higher than those in the SCC15 cancer cell group and the LncRNA H1 inhibitor group ($P<0.05$). The apoptotic rate and G₁ phase in the LncRNA H1 inhibitor group were higher than those in the SCC15 cancer cells group ($P<0.05$). The apoptotic rate and G₁ phase in the LncRNA H1 mimics group were lower than those in the SCC15 cancer cells group and the LncRNA H1 inhibitor group ($P<0.05$). **Conclusion** LncRNA H1 can promote the proliferation and invasion of SCC15 cancer cells. Its mechanism is related to LncRNA H1 promoting EZH2 expression.

[Key words] long-chain non-coding RNA H1; EZH2; quality of life; oral squamous cell carcinoma; proliferation; invasion.

口腔鳞状细胞癌(OSCC)是最常见的癌症类型之一,尽管在诊断和治疗方面取得了长足的进步,但

* 基金项目:浙江省医药卫生科研基金项目(2017KY650)。 作者简介:徐怡(1984—),主治医师,硕士,主要从事口腔医学研究。

OSCC 患者的 5 年生存率在过去的几十年中并没有提高,并且仍然低于 50%^[1-2]。长的非编码 RNA(lncRNA),参与细胞生物学过程和人类疾病的发病机制^[3-4]。lncRNA 在肿瘤发生中起重要作用,其异常表达赋予肿瘤起始,癌细胞生长和凋亡,化学抗性,侵袭和转移的作用^[5]。lncRNA H1 促进肺癌转移;通过 MEG3 控制肝癌细胞的生长和凋亡;调节食管腺癌细胞的增殖和迁移。此外,研究表明,lncRNA H1 通过调节胰腺癌中的同源盒基因(HOX)A13 来促进吉西他滨耐药性;研究还报道 lncRNA lncRNA H1 通过调节 SCLC 中的 HOXA1 甲基化来影响化学耐药性^[6-7]。糖原合酶激酶(GSK)-3 β 通过 zeste 同源物 2 (EZH2) 增强 lncRNA H1 的表达,表明对 lncRNA H1 的抑制作用可能是 OSCC 治疗的潜在靶标^[8-9]。本研究拟探讨长链非编码 RNA H1 通过调控 EZH2 对口腔鳞癌细胞增殖和侵袭的影响,为口腔鳞状细胞癌的治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

胎牛血清(美国 Sigma 公司)、L-谷氨酰胺(美国 Sigma 公司)、CCK-8 试剂(中国碧云天生物技术科技公司)、MK3-酶标仪(美国热电公司)、磷酸盐缓冲液(PBS,中国赛默飞世)、结晶紫(中国天津化工公司)、膜联蛋白 V-FITC 和碘化丙啶(PI,美国 Trevigen Inc 公司)、FACSCanto II;流式细胞仪(美国 BD Biosciences 公司)、TRIeasy 试剂盒(中国 Invitrogen 公司)、RNeasy FFPE 试剂盒(德国 Qiagen 公司)、Prime Script RT 试剂盒(中国 TIANGEN 公司)、在 FX-96 酶标仪(美国热电公司)、RIPA 裂解缓冲液(美国 Sigma-Aldrich 公司)、Bicin Chonicnic Acid(美国 Sigma-Aldrich 公司)、蛋白质测定试剂盒(美国 Pierce 公司)、聚偏氟乙烯膜(美国 Millipore 公司)。EZH2 (1 : 1 000,美国 Cell Signaling Technology 公司), β -肌动蛋白(1 : 2 000,美国 Cell Signaling Technology 公司)、偶联辣根过氧化物酶(HRP)二抗(1 : 10 000;美国 Santa Cruz Biotechnology 公司)、ECL 检测试剂(美国 GE 公司)。

1.2 细胞复苏培养及其分组设计

人口腔 SCC15 癌细胞购自美国典型培养物保藏中心,并维持在含有 10% 胎牛血清和 20% L-谷氨酰胺的 RPMI1640 培养基中在 37 °C 和 5% CO₂ 的培养箱中培养。设 SCC15 癌细胞组、LncRNA H1 inhibitor 组、LncRNA H1 mimics 组,SCC15 癌细胞组的派样方法如前所述,LncRNA 载体,包括 LncRNA H1 过表达载体(LncRNA H1 mimics),LncRNA H1 低表达载体(LncRNA H1 inhibitor 组)购自购自中国 GenePharma 公司;其载体序列分别为:5'-GGA AUG CAG CUG AAA GAU UTT-3'(正向)和 5'-AAU CUU UCA GCU GCA UUC CTT-3'(反向);5'-AGA ACC CAU UUU CUA CUC AGA GTT-3'(正向)和

5'-CUG AGU AGA AAA UUG GUU CUT T-3'(反向);由 Sangon Biotech 公司合成(上海)。根据制造商的说明书(Thermo Fisher Scientific),使用 Lipofectamine 2000,用上述载体转染人口腔 SCC15 癌细胞细胞。以上各组细胞每孔设 6 个平行样,培养 72 h。

1.3 癌细胞活力及细胞克隆形成数测定

各组细胞培养结束后,将细胞接种到 96 孔板中,每孔约 5×10^3 个细胞,将 10 μ L CCK-8 试剂孵育 2 h 后,MK3-酶标仪(美国热电)测量 450 nm 处的吸光度(OD 值)。各组细胞培养结束后,将细胞接种到六孔板接种(200 细胞/孔)。然后,将细胞在 37 °C 下于 5% CO₂ 的培养箱中进行培养。2 周后,去除培养基,并用 PBS 冲洗细胞 3 遍。接下来,将细胞用 4% 多聚甲醛固定,然后用 0.1% 结晶紫染色。通过目测检查细胞克隆形成数。

1.4 癌细胞凋亡及细胞周期测定

为了进行细胞凋亡分析,将癌细胞用膜联蛋白 V-FITC 和碘化丙啶(PI)染色,然后在 FACSCanto II;流式细胞仪用双标记进行分析。为了进行细胞周期分析,将细胞重悬于 PBS 中,在 37 °C 下用含 RNase A 的 PI 染色 30 min,并通过流式细胞仪进行分析。所有测定均分 3 份进行。

1.5 癌细胞 LncRNA H1、EZH2 mRNA 水平测定

根据制造商的说明,使用 TRIeasy 试剂盒,RNeasy FFPE 试剂盒从细胞中提取总 RNA。根据 Prime Script RT 试剂盒,在 42 °C 进行 15 min 的逆转录反应,然后在 95 °C 进行 3 分钟的 cDNA 合成。在 FX-96 酶标仪进行定量实时 PCR。引物是由上海 Sangon 生物技术有限公司设计的。引物如下:LncRNA H1:正向 5'-TAG CAG TTC CCC AAT CCT TG-3';反向:5'-CAC AAA TTC CCA TCA TTC CC-3';EZH2:正向 5'-AGG CAG TCA CAG ACG GAT TT-3';反向:5'-GAG CTT CCC ATC CTT CCT ATA G-3';GAPDH,正向:5'-GTGTAGACTT-GTGACTGTG-3' 和 反向:5'-CCTGTGATCGT-TCGTCTGTGACT-3'。反应条件为 95 °C 3 min,然后进行 40 个循环,95 °C 30 s 和 60 °C 30 s。通过 Delta-delta CT 方法($2^{-\Delta\Delta Ct}$)方法分析 LncRNA H1、EZH2 相对表达,GAPDH 用作内源对照。LncRNA H1、EZH2 的相对基因表达水平使用比较 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 确定。

1.6 癌细胞 EZH2 蛋白水平测定

使用放射免疫沉淀测定法(RIPA)裂解缓冲液从细胞中提取总蛋白质,并使用 Bicin Chonicnic Acid 蛋白质测定试剂盒进行定量。将总计 40 μ g 的蛋白质进行 10% SDS-PAGE 处理,然后转移到聚偏氟乙烯膜上。将聚偏氟乙烯膜与 EZH2(1 : 1 000), β -肌动蛋白(1 : 2 000)孵育。在 TBST 中洗涤 3 次后,将膜与 HRP 的二抗(1 : 10 000)在室温下放置 2 h,并用 TBST 洗涤 3 次。蛋白条带通过 ECL 检测试剂可视

化。蛋白质片段的强度用 Quantity One 软件定量。

1.7 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件对数据进行录入、统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析比较,多重比较采用 LSD-*t* 检验;检验水准 α 为 0.05,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 SCC15 癌细胞 OD 值、存活率比较

LncRNA H1 inhibitor 组 OD 值、存活率低于 SCC15 癌细胞组 ($P < 0.05$),LncRNA H1 mimics 组 OD 值、存活率高于 SCC15 癌细胞组、LncRNA H1 inhibitor 组 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组 SCC15 癌细胞 OD 值、存活率比较($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	OD 值	存活率(%)
SCC15 癌细胞组	0.79 ± 0.08	79.59 ± 9.54
LncRNA H1 inhibitor 组	0.53 ± 0.05^a	56.65 ± 9.65^a
LncRNA H1 mimics 组	0.83 ± 0.04^{ab}	89.29 ± 5.54^{ab}

^a: $P < 0.05$,与 SCC15 癌细胞组相比;^b: $P < 0.05$,与 LncRNA H1 mimics 组相比。

2.2 各组 SCC15 癌细胞单克隆形成数目比较

LncRNA H1 inhibitor 组单克隆形成数目 (55.96 ± 7.58) 个低于 SCC15 癌细胞组 (86.96 ± 8.54) 个,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),LncRNA H1 mimics 组单克隆形成数目 (196.52 ± 9.74) 个高于

SCC15 癌细胞组 (86.96 ± 8.54) 个、LncRNA H1 inhibitor 组 (55.96 ± 7.58) 个,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。

2.3 各组 SCC15 癌细胞凋亡率比较

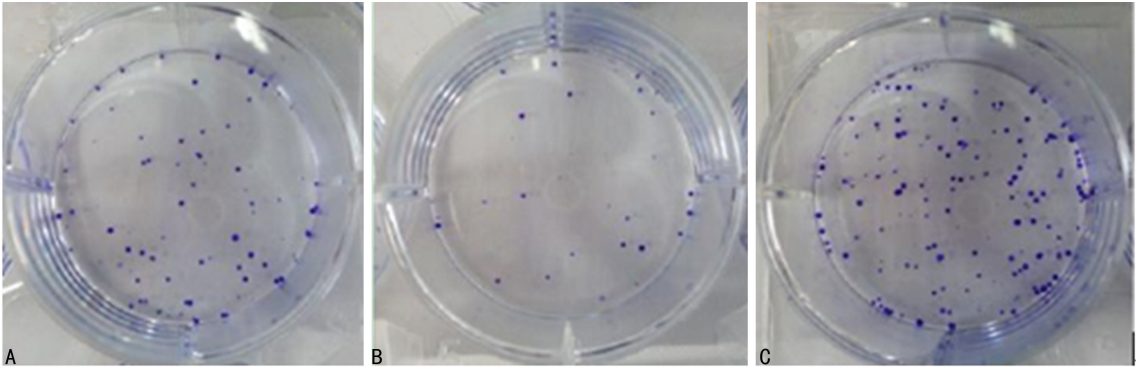
LncRNA H1 inhibitor 组凋亡率 (36.40 ± 2.87)% 高于 SCC15 癌细胞组 (19.00 ± 2.54)%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),LncRNA H1 mimics 组单凋亡率 (5.18 ± 2.12)% 低于 SCC15 癌细胞组 (19.00 ± 2.54)%,LncRNA H1 inhibitor 组 (36.40 ± 2.87)%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。

2.4 各组 SCC15 癌细胞 G₁ 期比较

LncRNA H1 inhibitor 组 G₁ 期 (66.38 ± 0.95)% 高于 SCC15 癌细胞组 (64.66 ± 1.06)%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),LncRNA H1 mimics 组 G₁ 期 (59.02 ± 0.84)% 低于 SCC15 癌细胞组 (64.66 ± 1.06)%、LncRNA H1 inhibitor 组 (66.38 ± 0.95)%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 3。

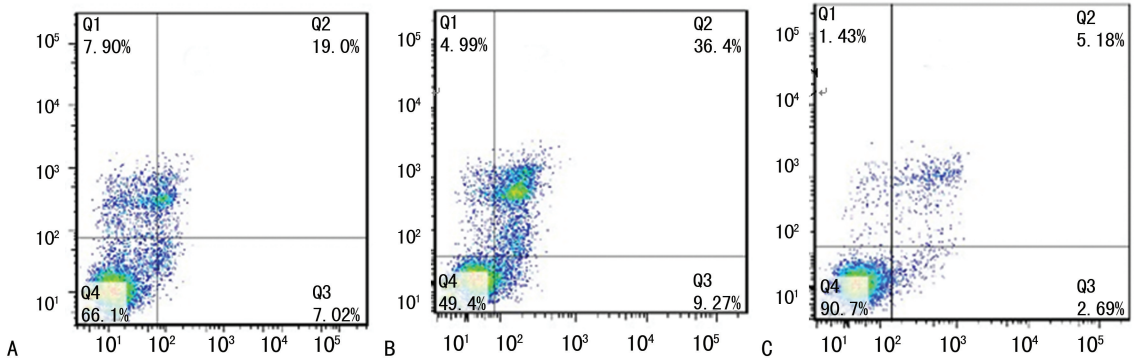
2.5 各组 SCC15 癌细胞 LncRNA H1、EZH2 mRNA 表达水平比较

LncRNA H1 inhibitor 组 LncRNA H1、EZH2 mRNA 水平低于 SCC15 癌细胞组 ($P < 0.05$),LncRNA H1 mimics 组 LncRNA H1、EZH2 mRNA 高于 SCC15 癌细胞组、LncRNA H1 inhibitor 组 ($P < 0.05$),见表 2。



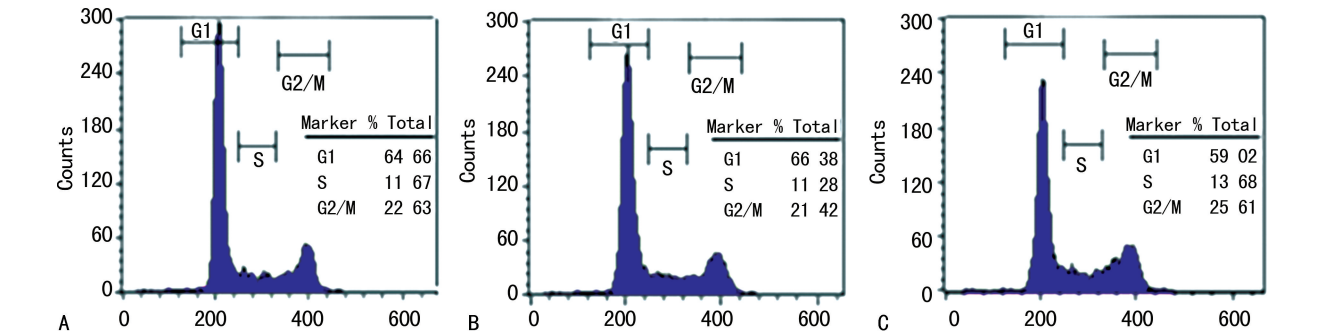
A:SCC15 癌细胞组;B:LncRNA H1 mimics 组;C:LncRNA H1 inhibitor 组。

图 1 各组 SCC15 癌细胞克隆形成数目比较



A:SCC15 癌细胞组;B:LncRNA H1 mimics 组;C:LncRNA H1 inhibitor 组。

图 2 各组 SCC15 癌细胞凋亡率的表达



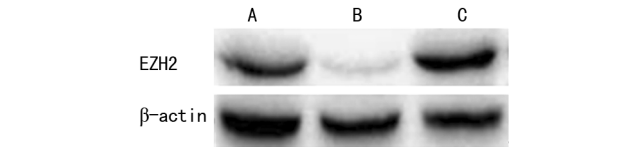
A:SCC15 癌细胞组;B:LncRNA H1 mimics 组;C:LncRNA H1 inhibitor 组。
图 3 各组 SCC15 癌细胞 G₁ 期比较

表 2 各组 SCC15 癌细胞 LncRNA H1、EZH2 mRNA 表达水平比较(n=6, $\bar{x}\pm s$)

组别	LncRNA H1 mRNA	EZH2 mRNA
SCC15 癌细胞组	4.96±0.18	4.64±0.43
LncRNA H1 inhibitor 组	2.59±0.21 ^a	2.96±0.48 ^a
LncRNA H1 mimics 组	6.63±0.25 ^{ab}	5.85±0.42 ^{ab}

^a:P<0.05,与 SCC15 癌细胞组相比;^b:P<0.05,与 LncRNA H1 mimics 组相比。

2.6 各组 SCC15 癌细胞 EZH2 蛋白表达水平比较
LncRNA H1 inhibitor 组 EZH2 蛋白表达水平(3.69±0.36)低于 SCC15 癌细胞组(6.59±0.58),差异有统计学意义(P<0.05),LncRNA H1 mimics 组 EZH2 蛋白表达水平(8.42±0.29)高于 SCC15 癌细胞组(6.59±0.58)、LncRNA H1 inhibitor 组(3.69±0.36),差异有统计学意义(P<0.05),见图 4。



A:SCC15 癌细胞组;B:LncRNA H1 mimics 组;C:LncRNA H1 inhibitor 组。

图 4 各组 SCC15 癌细胞 EZH2 蛋白比较

3 讨论

位于染色体 22q12 的 H1lncRNA 最初被鉴定为由牛磺酸上调的转录物。最近,越来越多的证据表明 LncRNA H1 是骨肉瘤患者生存的阴性预后因素,并且 LncRNA H1 的高表达与膀胱和食道癌细胞的增殖和转移增强有关^[10]。研究发现 LncRNA H1 可以被 p53 诱导,然后与 PRC2 结合,并在细胞周期调控中发挥关键作用;LncRNA H1 可以通过与 PRC2 结合来调控基因表达^[11]。例如,LncRNA H1 可以通过与 PRC2 结合来调节 HOXB7 的表达,然后影响人非小细胞肺癌的细胞增殖。在胃癌中,LncRNA H1 通过与 PRC2 结合而在表观遗传上沉默 p57,从而调节细胞增殖。据报道 LncRNA H1 转录反义 RNA (HOTAIR)在 OSCC 中被上调,并且其表达与 OSCC 的转移和预后不良有关^[12]。转移相关的肺腺癌转录本 1(MALAT1)是另一种报道的 lncRNA,它通过调

节 β -catenin 和 NF- κ B 途径的激活,促进 OSCC 中上皮间质转化(EMT)介导的转移,研究已证实 LncRNA H1 可促进 MALAT1 的表达^[13]。本次研究结果显示,LncRNA H1 inhibitor 组 OD 值、存活率、单克隆形成数目低于 SCC15 癌细胞组,LncRNA H1 mimics 组 OD 值、存活率、单克隆形成数目高于 SCC15 癌细胞组、LncRNA H1 inhibitor 组;LncRNA H1 inhibitor 组凋亡率、G₁ 期高于 SCC15 癌细胞组,LncRNA H1 mimics 组单凋亡率、G₁ 期低于 SCC15 癌细胞组、LncRNA H1 inhibitor 组。这说明敲除 LncRNA H1 可以抑制 SCC15 癌细胞增殖,诱导细胞凋亡,将细胞阻滞在 G₀/G₁ 期,同时也说明 LncRNA H1 能够促进 SCC15 癌细胞增殖及侵袭。

大量证据表明,LncRNA H1 与癌症的侵袭和转移有关。在食管鳞状细胞癌(ESCC)中,LncRNA H1 被证明上调并促进细胞增殖和转移;LncRNA H1 在胆管癌(CCA)中预后不良,LncRNA H1 增强了细胞迁移;并通过影响 EMT 进行入侵。LncRNA H1 还可以激活 Wnt/ β -catenin 信号传导,从而影响膀胱癌的细胞增殖和转移。研究表明 LncRNA H1 通过靶向 EZH2 在各种类型的癌症中发挥重要作用,例如 LncRNA H1 在人类透明细胞肾细胞癌(ccRCC)中作为抑癌 LncRNA,诱导 SN-12 细胞衰老。通过下调 EZH2 表达^[14];研究表明,在非小细胞肺癌中,LncRNA H1 通过抑制 EZH2 抑制肿瘤生长^[15]。最近的一项研究确定 EZH2 是骨肉瘤细胞中 LncRNA H1 的靶标。本次研究结果显示,LncRNA H1 inhibitor 组 LncRNA H1,EZH2 mRNA 和蛋白表达水平低于 SCC15 癌细胞组,LncRNA H1 mimics 组 LncRNA H1,EZH2 mRNA 和蛋白表达水平高于 SCC15 癌细胞组、LncRNA H1 inhibitor 组。这与上述讨论一致,同时也证实了 LncRNA H1 可调节 EZH2 的表达,而抑制或增强 LncRNA H1 的表达则导致 OSCC 细胞中 EZH2 的抑制或增强。这说明 EZH2 很可能是 LncRNA H1 调控的靶位点。此外,研究发现 LncRNA H1 通过与 miR-630 相互作用调节 EZH2 表达,并促进鼻咽癌中的细胞侵袭^[16]。因此,据推测,H19 还可通过使 LncRNA H1 过表达而充当 ceRNA 来调节 EZH2 表达。在肝癌细胞中,研究发现,LN-

CRNA H1 的异位表达降低了肝癌细胞中 E-cadherin 和 ZEB1 的表达,并增加了波形蛋白和 N-cadherin 的表达,这表明 LNCRNA H1 可能通过诱导 ZEB1 促进肝癌细胞侵袭^[17-18]。这与本次研究结果一致。

综上所述,LncRNA H1 能够促进 SCC15 癌细胞增殖及侵袭;其机制与 LncRNA H1 促进 EZH2 的表达有关。

参考文献

[1] FANG C Y, WU C Z, CHEN P N, et al. Anti-metastatic potentials of salvianolic acid A on oral squamous cell carcinoma by targeting MMP-2 and the c-Raf/MEK/ERK pathway[J]. Environ Toxicol, 2018, 33(5): 545-554.

[2] CHANG S M, HU W W. Long non-coding RNA MALAT1 promotes oral squamous cell carcinoma development via microRNA-125b/STAT 3 axis[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(4): 3384-3396.

[3] PENG W X, KOIRALA P, MO Y Y. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer [J]. Oncogene, 2017, 36(41): 5661-5667.

[4] XIONG H, NI Z, HE J, et al. LncRNA HULC triggers autophagy via stabilizing Sirt1 and attenuates the chemosensitivity of HCC cells[J]. Oncogene, 2017, 36(25): 3528-3540.

[5] LI C, WANG S, XING Z, et al. A ROR1-HER3-lncRNA signalling axis modulates the Hippo-YAP pathway to regulate bone metastasis[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(2): 106-119.

[6] LI Q, DONG C, CUI J, et al. Over-expressed lncRNA HOTAIRM1 promotes tumor growth and invasion through up-regulating HOXA1 and sequestering G9a/EZH2/Dnmts away from the HOXA1 gene in glioblastoma multiforme [J]. J Exper Clin Cancer Res, 2018, 37(2): 265.

[7] TIAN X, MA J, WANG T, et al. Long Non-Coding RNA HOXA Transcript Antisense RNA Myeloid-Specific 1-HOXA1 Axis Down-regulates the Immunosuppressive Activity of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Lung Cancer[J]. Front Immunol, 2018, 9(4): 473.

[8] ZHU M, CHEN Q, LIU X, et al. lncRNA H19/miR-675 axis represses prostate cancer metastasis by targeting TGFBI[J]. Febs J, 2015, 281(16): 3766-3775.

[9] 韩奕能. 长链非编码 RNA 与口腔癌研究进展

[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(9): 1450-1456.

[10] ZHANG A, ZHAO J, KIM J, et al. LncRNA HOTAIR enhances the androgen-receptor-mediated transcriptional program and drives castration-resistant prostate cancer[J]. Cell Rep, 2015, 13(1): 209-221.

[11] HU G, GUPTA S K, TROSKA T P, et al. Long non-coding RNA profile in mantle cell lymphoma identifies a functional lncRNA ROR1-AS1 associated with EZH2/PRC2 complex[J]. Oncotarget, 2017, 8(46): 80223-80234.

[12] GUO Q Y, WANG H, WANG Y. LncRNA H19 polymorphisms associated with the risk of OSCC in Chinese population [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(17): 3770-3774.

[13] XIANG J F, YIN Q F, CHEN T, et al. Human colorectal cancer-specific CCAT1-L lncRNA regulates long-range chromatin interactions at the MYC locus[J]. Cell Res, 2014, 24(5): 513-531.

[14] BECA F, KENSLER K, GLASS B, et al. EZH2 protein expression in normal breast epithelium and risk of breast cancer: results from the nurses' health studies [J]. Breast Cancer Res, 2017, 19(1): 21.

[15] GÖLLNER S, OELLERICH T, AGRAWALSINGH S, et al. Loss of the histone methyltransferase EZH2 induces resistance to multiple drugs in acute myeloid leukemia[J]. Nat Med, 2017, 23(1): 69-78.

[16] ZHANG J J, CHEN J T, HUA L, et al. miR-98 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation via targeting EZH2 and suppressing Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Biomed pharmacother, 2017, 85(4): 472-478.

[17] WANG Z Q, CAI Q, HU L, et al. Long noncoding RNA UCA1 induced by SP1 promotes cell proliferation via recruiting EZH2 and activating AKT pathway in gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(6): e2839.

[18] LIU D, LI Y, LUO G, et al. LncRNA SPRY4-IT1 sponges miR-101-3p to promote proliferation and metastasis of bladder cancer cells through up-regulating EZH2[J]. Cancer Lett, 2017, 388(3): 281-291.