

• 论 著 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.002

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210203.1731.015.html>(2021-02-04)

长链非编码 RNA LINC00520 调控 IGF2BP1 介导肺腺癌细胞对紫杉醇化疗耐药的影响^{*}

刘海君,赵俊刚[△]

(中国医科大学附属盛京医院胸外科,沈阳 110004)

[摘要] **目的** 观察长链非编码 RNA LINC00520 对肺腺癌(LUAD)增殖、凋亡和对紫杉醇化疗耐药的影响,并探讨其机制。**方法** 实时荧光聚合酶链反应(RT-PCR)检测人支气管上皮细胞株(BEAS-2B)和 LUAD 细胞中 LINC00520 的表达水平;生物信息学分析获取 LINC00520 相关结合蛋白;在 LUAD 中抑制 LINC00520 表达后,RT-PCR、Western blot 检测胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 1(IGF2BP1)的表达水平;在 LUAD 细胞中抑制 LINC00520 后,再过表达 IGF2BP1,应用 CCK-8 和 Annexin V/PI 双染评估细胞增殖和凋亡,以及对紫杉醇治疗的影响。**结果** 与 BEAS-2B 相比,LUAD 细胞中 LINC00520 的表达水平明显升高($P<0.05$);IGF2BP1 是 LINC00520 潜在的结合蛋白;抑制 LINC00520 表达后 LUAD 细胞中 IGF2BP1 的表达下调;LUAD 细胞敲降 LINC00520 后,细胞增殖减少、凋亡增多,紫杉醇化疗敏感性增加($P<0.05$),而过表达 IGF2BP1 后上述表现明显恢复($P<0.05$)。**结论** LINC00520 可通过上调 IGF2BP1 的表达促进 LUAD 细胞紫杉醇化疗耐药。

[关键词] 肺腺肿瘤; LINC00520;胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 1;细胞增殖;细胞凋亡;化疗药物;耐药性;紫杉醇

[中图法分类号] R734.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)08-1266-06

LINC00520 mediates drug resistance of lung adenocarcinoma cells to paclitaxel chemotherapy by regulating IGF2BP1^{*}

LIU Haijun,ZHAO Jungang[△]

(Department of Thoracic Surgery,Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University,Shenyang,Liaoning 110004,China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of long non-coding RNA LINC00520 on the proliferation, apoptosis and paclitaxel chemotherapy resistance of lung adenocarcinoma (LUAD), and to investigate its mechanism. **Methods** The expression of LINC00520 in bronchial epithelial cell line(BEAS-2B) and LUAD cells was detected by real-time fluorescent quantitative PCR (RT-PCR);the bioinformatics analysis was performed to obtain the LINC00520 associated binding protein;the expression level of IGF2BP1 after inhibiting LINC00520 expression in LUAD cells was examined by RT-PCR and Western-blot;the cellular proliferation, apoptosis and effect on paclitaxel treatment after inhibiting LINC00520 and overexpressing IGF2BP1 were examined by CCK-8 and Annexin V/PI double staining. **Results** The expression level of LINC00520 in LUAD cells was significantly increased as compared with those in BEAS-2B cells ($P<0.05$). IGF2BP1 was a potential binding protein of LINC00520. After inhibiting LINC00520 expression,the IGF2BP1 expression in LUAD cells;after LUAD cells knocking down LINC00520,the cellular proliferation was decreased,apoptosis was enhanced and the paclitaxel chemotherapy was sensitive ($P<0.05$),while overexpressing IGF2BP1,the above phenotype was significantly recovered ($P<0.05$). **Conclusion** LINC00520 promotes the paclitaxel chemotherapy resistance of LUAD cells by upregulating the expression of IGF2BP1.

[Key words] LUAD;LINC00520;IGF2BP1;cellular proliferation;apoptosis;chemoresistance

^{*} 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(20170540562)。

作者简介:刘海君(1989—),住院医师,硕士,主要从事胸外科疾病的临床诊治及基础研究。

[△] 通信作者,E-mail:770883184@qq.com。

肺癌是最常见且恶性程度高的呼吸系统恶性肿瘤,每年在世界各地造成大量人员死亡^[1]。肺腺癌(LUAD)是非小细胞肺癌(NSCLC)的主要类型^[2]。近几十年来,虽然通过药物治疗,如紫杉醇、多西紫杉醇、吉西他滨等,部分提高了 LUAD 患者的生存率,但由于肿瘤侵袭转移和化疗耐药,LUAD 患者的 5 年生存率仍不容乐观^[3]。因此,探索 LUAD 的耐药机制,阐明关键调控靶点之间的相互作用,开发有效的治疗方法,寻找改善和逆转肿瘤耐药的重要途径,是人们面临的严峻挑战。

长链非编码 RNA(lncRNAs)是一簇长度超过 200 个核苷酸,且不具备编码蛋白能力的非编码 RNA。因其可在表观遗传、转录、转录后等维度对基因表达进行调控,近 10 年来备受关注^[4]。此外,异常表达的 lncRNA 通常在调控包括 LUAD 在内的恶性肿瘤中发挥关键作用;lncRNA XIST 调节结直肠癌细胞上皮-间质转化,促进侵袭转移^[5];lncRNA CRNDE/PRC2 通过调控 p21 的表达参与 LUAD 的放疗耐药^[6];lncRNA SNHG15 通过稳定转录因子 Slug 的表达而促进结肠癌的发生^[7]。

本研究通过观察 lncRNA LINC00520 在 LUAD 细胞中过表达,并参与 LUAD 细胞的恶性增殖、逃避凋亡和化疗耐药,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料来源

1.1.1 细胞标本

人 LUAD 细胞株 H1975、A549、Calu-3、PC-9 和人支气管上皮细胞株 BEAS-2B 均取自中国医科大学附属盛京医院中心实验室。所有细胞系均在含 10% 胎牛血清(Hyclone,通用生命科学,美国)的 DMEM 培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium, sigma, 美国)中培养,另加 100 mg/mL 链霉素和 100 mg/mL 青霉素(Thermo Fisher Scientific,美国)。培养条件为 37℃,5% CO₂。本研究使用的细胞在复苏后均经过 2~4 次传代。

1.1.2 组织标本

组织标本来源于 2019 年 1—12 月于中国医科大学附属盛京医院进行治疗的 40 例 LUAD 患者。所有患者均诊断明确,并行根治性切除术。留取肿瘤组织(避免明显钙化或坏死部分)及配对癌旁组织(距肿瘤边缘 3 cm 以上),放入冻存管并保存于液氮中,备用。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及转染

设计并合成 2 种以 LINC00520 为靶点的小干扰 RNA(siRNA;Oligobio,中国),并设置阴性乱序对照序列 siRNA(si-NC)。基于 pcDNA3.1 质粒(Invitrogen,美国)构建胰岛素样生长因子 II mRNA 结合蛋白 1(IGF2BP1)过表达质粒载体。细胞接种于六孔板,密度 2×10^5 /孔,并置于 37℃ 培养条件 24 h。随

后,细胞于含 10% 胎牛血清、不含抗生素的 DMEM 培养基中转染相应载体 48 h。收集细胞进行相关实验。

1.2.2 实时荧光聚合酶链反应(RT-PCR)

从 4 个 LUAD 细胞系、BEAS-2B 细胞系及转染细胞中分离得到总 RNA。在 mRNA 表达检测中,使用 Super RT cDNA 合成试剂盒(日本)将 RNA 模板反转录为 cDNA。采用特异性引物对 mRNA 进行 RT-PCR 检测。选择 U6 作为管家基因。7500 Fast Real-Time PCR System(Applied Biosystems, USA)进行扩增,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算相对表达量,重复 3 次。LINC00520 的上游引物序列为 5'-AGAGATTGGT-GGCAAGGA-3',下游引物序列为 5'-GATGAGT-GAGTCGCTGAG-3';IGF2BP1 的上游引物序列为 5'-GCCTCTCCTCCTAATATACTG-3',下游引物序列为 5'-ATGTTGCGGTTGTCTTGT-3';U6 的上游引物序列为 5'-TTATGGGTCCTAGCCTGAC-3',下游引物序列为 5'-CACTATTGCGGGCTGC-3'。

1.2.3 Western blot

提取总蛋白,经 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE;Beyotime,中国)。随后,转移到硝基纤维素膜(Millipore,美国)。室温下用 5% 脱脂牛奶封闭膜 1 h,然后与 IGF2BP1(1:1 000, Proteintech,美国)和 β -actin(1:5 000, Proteintech, 美国)孵育过夜。膜洗涤 3 次,二抗(1:2 000, Proteintech, USA)室温孵育 1 h,显影成像,ImageJ 分析条带灰度值。

1.2.4 CCK-8

采用细胞计数 Kit-8(CCK-8,Dojindo,日本)测定 H1975、A549 的体外增殖能力。根据说明书进行操作,所有细胞以 1.0×10^3 /孔种植于 96 孔板中,重复 3 次。酶标仪(Bio-Rad, Hercules, 美国)评估每个孔的吸光度(OD)。

1.2.5 细胞生存分析

细胞处理后,接种于 96 孔板,浓度 3×10^3 /孔。每孔加入不同浓度的紫杉醇(0.25、0.5、1.0、5.0、10.0 μ mol/L)及空白对照,设 3 个复孔,继续培养 72 h,使用 CCK-8 试验检测药物治疗后的细胞存活率。利用酶标仪(Bio-Rad, Hercules, 美国)在 450 nm 处读取 OD 值,并绘制生长曲线。按照处理组 OD₄₅₀/对照组 OD₄₅₀×100% 计算细胞抑制率,并计算药物处理时细胞的半抑制浓度(IC₅₀s)。

1.2.6 细胞凋亡

采用 Annexin V-FITC 和碘化丙啶(PI)染色,探讨 LINC00520 和 IGF2BP1 对 LUAD 细胞的凋亡作用。用 6 孔板种植 LUAD 细胞(2×10^5 /孔)。将 si-LINC00520 和 IGF2BP1 过表达质粒分别在 37℃ 条件下分别添加到 6 孔板中 12 h。细胞收获后用磷酸盐缓冲液(PBS)清洗。用 300 mol/L 结合缓冲液复苏细胞。在室温遮光条件下添加 5 μ L Annexin V-FITC

和 10 μ L PI。流式细胞仪检测细胞凋亡。

1.2.7 生物信息学预测

使用 starbase 3.0(<http://starbase.sysu.edu.cn/>)数据库^[8]预测可能与 LINC00520 发生相互作用的 RNA 结合蛋白(RBP)。采用基于 TCGA(The Cancer Genome Atlas)临床资料的 GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)数据库^[9]对生存进行预测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。所有实验数据重复 3 次,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

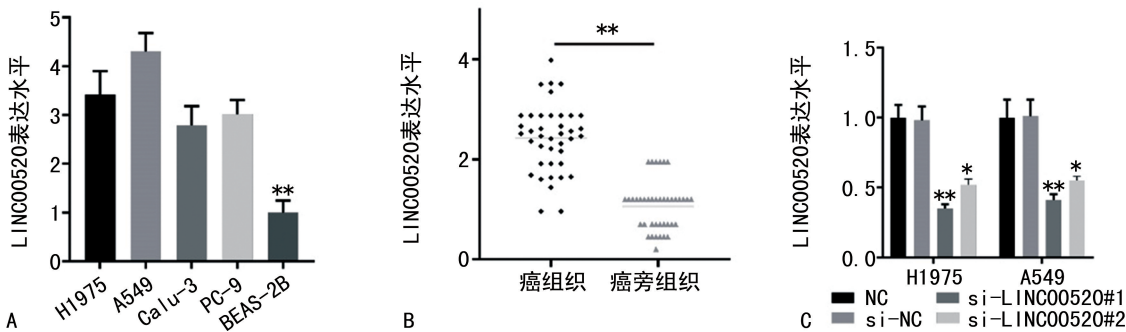
2.1 LINC00520 在肺腺癌细胞中过表达

采用 RT-PCR 在人 LUAD 细胞株 H1975、A549、Calu-3、PC-9 和人支气管上皮细胞株 BEAS-2B 中检测 LINC00520 的表达。在 H1975、A549、Calu-3、PC-9 中 LINC0263 的相对表达量分别为 3.42 ± 0.49 、 4.30 ± 0.39 、 2.79 ± 0.40 、 3.02 ± 0.29 ,均高于 LINC00520 在 BEAS-2B 中的表达水平 1.00 ± 0.25 ($P < 0.05$,图 1A)。选取 LINC00520 表达量最高的 H1975、A549 细胞进行后续实验。LINC00520 在 LUAD 组织中的表达量平均值为 2.43 ± 0.88 ,而在癌旁组织中表达为 1.06 ± 0.32 ,差异有统计学意义

($P < 0.01$,图 1B)。分别将 LINC00520 的干扰序列 si-LINC00520 # 1、si-LINC00520 # 2 及无义序列 si-NC 转染入 H1975、A549 细胞。RT-PCR 检测干扰序列对 LINC00520 表达的影响,结果显示,在 siRNA 序列的作用下 LUAD 细胞中 LINC00520 的表达量明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$,图 1C),且 si-LINC00520 # 1 具有更高的沉默效率,选取 si-LINC00520 # 1 进行后续研究。

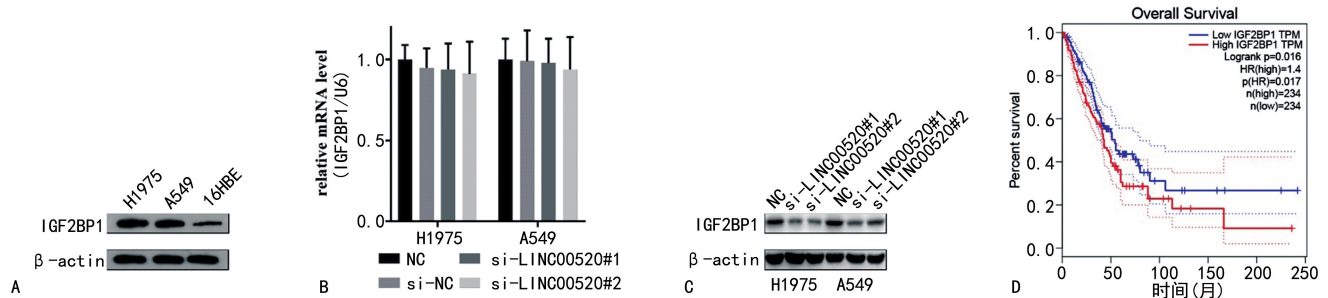
2.2 LINC00520 在 LUAD 细胞中促进 IGF2BP1 表达

Starbase 3.0 数据库显示,LINC00520 可同蛋白 IGF2BP1 相互作用。Western blot 显示,IGF2BP1 在 H1975、A549 中的蛋白表达量明显高于 16HBE($P < 0.05$,图 2A)。而在抑制 LINC00520 的表达后,RT-PCR 显示,LUAD 中 IGF2BP1 的 mRNA 表达无明显变化($P > 0.05$,图 2B)。但 Western blot 证实,随着 LINC00520 的表达下降,IGF2BP1 的蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$,图 2C)。提示 LINC00520 对 IGF2BP1 调控的影响主要在转录后水平。利用 GEPIA 数据库评估了 IGF2BP1 在 LUAD 中的临床意义。提示 IGF2BP1 过表达组的总生存时间(OS)更短(图 2D, $P = 0.016$)。



A:LINC00520 在 LUAD 细胞中过表达;B:LINC00520 在癌组织和癌旁组织中差异表达;C:LINC00520 的 siRNA 能够抑制 LINC02163 的表达(*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$)。

图 1 LINC00520 在细胞和组织中的表达情况



A:IGF2BP1 在 LUAD 细胞中过表达;B:LINC00520 的 siRNA 不能够抑制 IGF2BP1 mRNA 的表达;C:LINC00520 的 siRNA 能够抑制 IGF2BP1 蛋白的表达;D:IGF2BP1 高表达,总生存时间缩短。

图 2 IGF2BP1 在 LUAD 细胞中的表达及其与预后的相关性

2.3 LINC00520 和 IGF2BP1 对 LUAD 细胞增殖的影响

采用 CCK-8 细胞增殖检测试验评估 LINC00520 和 IGF2BP1 对细胞增殖的影响。在 H1975 中抑制

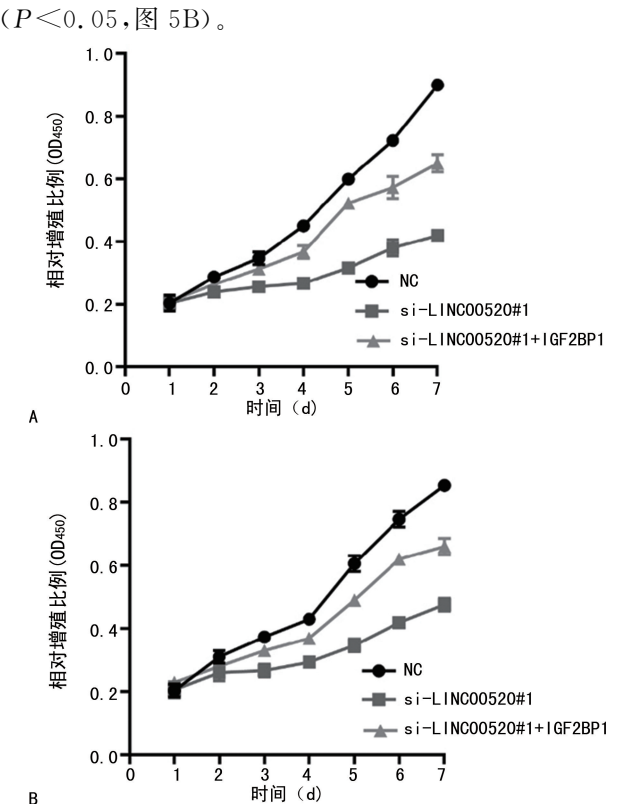
LINC00520 的表达后,细胞增殖减少,而过表达 IGF2BP1 后细胞增殖增加($P<0.05$,图 3A)。同样,在 A549 中也得到相似的结论,在抑制 LINC00520 后,细胞增殖减少,而过表达 IGF2BP1 后细胞增殖增加($P<0.05$,图 3B)。

2.4 LINC00520 和 IGF2BP1 影响 LUAD 的细胞凋亡

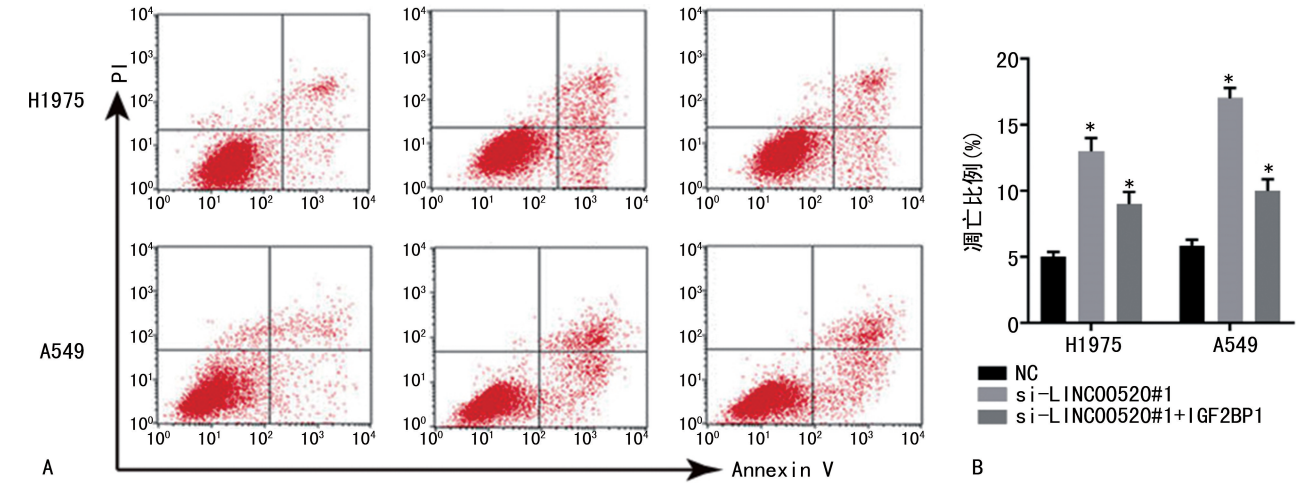
Annexin V/PI 双染显示, H1975 细胞在抑制 LINC00520 的表达后, Annexin V 阳性细胞明显增加,细胞凋亡增加;而在此基础上过表达 IGF2BP1,细胞凋亡比例减少($P<0.05$,图 4A)。在 A549 细胞中也得到同样的结论($P<0.05$,图 4B)。

2.5 LINC00520 和 IGF2BP1 对 LUAD 细胞紫杉醇耐药的影响

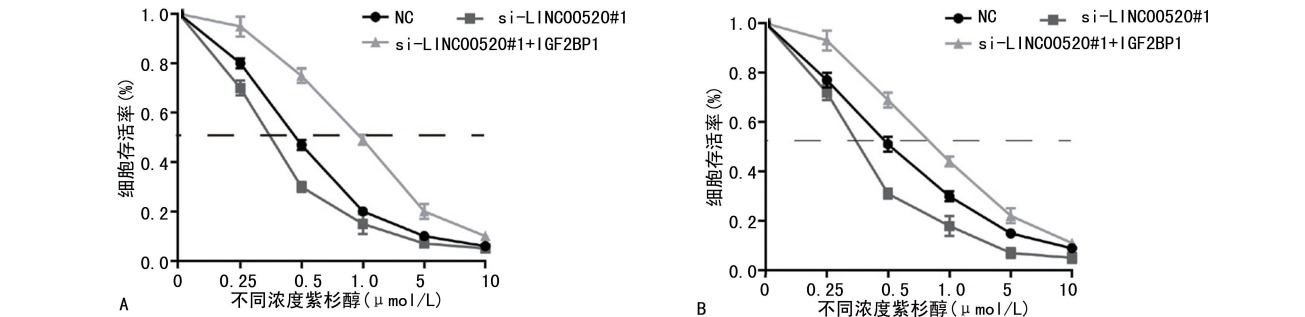
将 H1975 和 A549 细胞经 si-LINC00520、IGF2BP1、不同浓度的紫杉醇及 CCK8 试剂染色处理后,在 450 nm 处读取吸光度,计算存活率,确定细胞的 IC₅₀ 值。未处理的 H1975 细胞, IC₅₀ 值为 $(0.98\pm0.06)\mu\text{mol/L}$ 。在抑制 LINC00520 后, IC₅₀ 值降至 $(0.39\pm0.05)\mu\text{mol/L}$ 。在此基础上过表达 IGF2BP1, IC₅₀ 值升至 $(0.54\pm0.04)\mu\text{mol/L}$ ($P<0.05$,图 5A)。同样,在 A549 细胞中,抑制 LINC00520 表达后 IC₅₀ 值下降,而过表达 IGF2BP1 后 IC₅₀ 值升高



A: H1975 细胞; B: A549 细胞。
图 3 LINC00520 和 IGF2BP1 对细胞增殖的影响



A: 流式细胞术检测凋亡; B: 统计分析结果 (*: $P<0.05$, 与 NC 组比较)。
图 4 LINC00520 和 IGF2BP1 对细胞凋亡的影响



A: H1975 细胞; B: A549 细胞。
图 5 不同浓度紫杉醇对 LUAD 细胞存活率的影响

3 讨 论

中国是肺癌的高发区域^[10]。因此,迫切需要发现临床危险因素及相关预后生物标志物,从而开发新的精确治疗方法。以往的研究几乎都是关注蛋白质编码基因对疾病致病性的影响^[11]。高通量转录组测序的进展显示,lncRNAs 在各种癌症中广泛差异性表达^[12-13]。有证据表明,曾被视为“垃圾 RNA”的 lncRNAs 在癌症的发生发展过程中发挥着不同的作用:lncRNAs 在染色质、转录和转录后水平调控基因的表达,参与多种疾病的生物学过程。在包括 LUAD 在内的多种癌症中,lncRNAs 作为癌基因或肿瘤抑制因子,调节细胞凋亡的逃逸、肿瘤转移和血管生成^[4,14]。

LINC00520 位于 14 号染色体 55781134—55796674,是一种不具备蛋白质编码能力的 lncRNA。目前 LINC00520 的具体功能尚不清楚,但已有研究报道,LINC00520 通过 miR-125b-5p/EIF5A2 轴诱导恶性黑色素瘤的增殖和转移^[15]。LINC00520 也可通过竞争内源性 RNA 机制调控 HSP27 和 Sphk2 的表达,促进结肠癌^[16]和甲状腺乳头状癌^[17]的发生和发展。LINC00520 通过下调 EGFR 诱导 PI3K/Akt 信号通路失活,从而阻止皮肤鳞状细胞癌的进展^[18]。这些研究表明,LINC00520 可能是癌症发展过程中的促癌因素。

本研究在 LUAD 细胞中检测了 LINC00520 的表达,RT-PCR 结果显示,LINC00520 在多种 LUAD 细胞中过表达,而在 LUAD 细胞中沉默 LINC00520 后可显著抑制细胞增殖并诱导凋亡,同时参与 LUAD 的紫杉醇耐药。这些结果也证明了 LINC00520 的促癌作用。本研究进一步对 LINC00520 可能影响 LUAD 增殖、凋亡的机制进行了探讨。lncRNA 一方面可以通过碱基互补配对原则同核苷酸序列结合影响转录及转录后调控,也可以通过与蛋白质相互作用影响蛋白的功能。本研究通过相关数据库预测及验证的方式,发现并证明 LINC00520 影响 LUAD 化疗耐药可能是通过 IGF2BP1 实现的。

IGF2BP1 是 IGF2 mRNA 结合蛋白家族的成员,该家族包括 IGF2BP1、IGF2BP2 和 IGF2BP3^[19]。IGF2BP1 是一种胎儿蛋白,在成人器官和组织中含量较低,但在肿瘤组织中表达升高^[20],并参与多种肿瘤的发生发展^[21-22]。与许多 RBP 不同的是,IGF2BP1 主要位于细胞质中,可与 IGF2、c-Myc、Gli 等的 mRNA 发生结合^[23]。IGF2BP1 通过参与其靶 mRNA 的转录调控参与肿瘤发生,诱导肿瘤的增殖、迁移、代谢和形态改变^[24-25]。本研究发现,在抑制 LINC00520 的表达后,IGF2BP1 蛋白表达下降,而 mRNA 表达不变,证明 LINC00520 对 IGF2BP1 的影响主要发生在转录后水平。在细胞功能实验中发现,下调 LINC00520 的表达后,细胞增殖能力下降、细胞凋亡增加,细胞的化疗敏感性增强,而在过表达 IGF2BP1

后,被削弱的恶性表型恢复,提示 LINC00520 对 LUAD 紫杉醇的耐药作用是通过 IGF2BP1 实现的。

综上所述,LINC00520 在 LUAD 细胞中过表达,促进 LUAD 的增殖和化疗耐药并抑制凋亡,而该功能可能是 LINC00520 通过调控 IGF2BP1 的表达而实现的。但其发生的分子生物学机制,仍需在后续研究中进一步探讨,该系列研究的顺利实施,有望为 LUAD 的靶向治疗提供有效的靶点。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] ZAPPA C, MOUSA S A. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances [J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, 5(3): 288-300.
- [3] GIULIANI J, BONETTI A. Pharmacologic costs of tyrosine kinase inhibitors in first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations: a review of pivotal phase iii randomized controlled trials[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(2): 91-94.
- [4] ANASTASIADOU E, JACOB L S, SLACK F J. Non-coding RNA networks in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(1): 5-18.
- [5] WANG R, CHEN D Q, HUANG J Y, et al. Acquisition of radioresistance in docetaxel-resistant human lung adenocarcinoma cells is linked with dysregulation of miR-451/c-Myc-survivin/rad-51 signaling[J]. Oncotarget, 2014, 5(15): 6113-6129.
- [6] ZHANG M, GAO C, YANG Y, et al. Long non-coding RNA CRNDE/PRC2 participated in the radiotherapy resistance of human lung adenocarcinoma through targeting p21 expression [J]. Oncol Res, 2018, 26(8): 1245-1255.
- [7] JIANG H, LI T, QU Y, et al. Long non-coding RNA SNHG15 interacts with and stabilizes transcription factor Slug and promotes colon cancer progression [J]. Cancer Lett, 2018, 425(1): 78-87.
- [8] LI J H, LIU S, ZHOU H, et al. starBase v2.0: decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data [J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(1): D92-97.
- [9] TANG Z, LI C, KANG B, et al. GEPIA: a web

- server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1):W98-102.
- [10] NOSAKI K, YAMANAKA T, HAMADA A, et al. Erlotinib for Non-small cell lung cancer with leptomeningeal metastases: a phase II study (LOGIK1101)[J]. *Oncologist*, 2020, 25(12):e1869-1878.
- [11] YANG B, RAO W, LUO H, et al. Relapse-Related molecular signature in early stage lung adenocarcinomas based on BER, STING pathway and TILs[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(10):3493-3502.
- [12] ZHANG S, ZHENG F, ZHANG L, et al. LncRNA HOTAIR-mediated MTHFR methylation inhibits 5-fluorouracil sensitivity in esophageal cancer cells[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):131.
- [13] XU J, YANG R, HUA X, et al. lncRNA SNHG1 promotes basal bladder cancer invasion via interaction with PP2A catalytic subunit and induction of autophagy[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21(3):354-366.
- [14] KHORSHIDI A, DHALI WAL P, YANG B B. Noncoding RNAs in Tumor Angiogenesis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 927(2):217-241.
- [15] LUAN W, DING Y, YUAN H, et al. Long non-coding RNA LINC00520 promotes the proliferation and metastasis of malignant melanoma by inducing the miR-125b-5p/EIF5A2 axis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):96.
- [16] JIN X H, HONG Y G, LI P, et al. Long non-coding RNA LINC00520 accelerates the progression of colorectal cancer by serving as a competing endogenous RNA of microRNA-577 to increase HSP27 expression[J]. *Hum Cell*, 2020, 33(3):683-694.
- [17] SUN Y, SHI T, MA Y, et al. Long noncoding RNA LINC00520 accelerates progression of papillary thyroid carcinoma by serving as a competing endogenous RNA of microRNA-577 to increase Sphk2 expression[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(7):787-800.
- [18] MEI X L, ZHONG S. Long noncoding RNA LINC00520 prevents the progression of cutaneous squamous cell carcinoma through the inactivation of the PI3K/Akt signaling pathway by downregulating EGFR[J]. *Chin Med J*, 2019, 132(4):454-465.
- [19] NIELSEN J, CHRISTIANSEN J, LYKKE-ANDERSEN J, et al. A family of insulin-like growth factor II mRNA-binding proteins represses translation in late development[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(2):1262-1270.
- [20] LEDERER M, BLEY N, SCHLEIFER C, et al. The role of the oncofetal IGF2 mRNA-binding protein 3 (IGF2BP3) in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 29(1):3-12.
- [21] GAO T, LIU X, HE B, et al. Long non-coding RNA 91H regulates IGF2 expression by interacting with IGF2BP2 and promotes tumorigenesis in colorectal cancer [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1):664-671.
- [22] HUANG W, DONG S, CHA Y, et al. SNHG11 promotes cell proliferation in colorectal cancer by forming a positive regulatory loop with c-Myc[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(4):985-992.
- [23] YANG H, FU G, LIU F, et al. LncRNA THOR promotes tongue squamous cell carcinomas by stabilizing IGF2BP1 downstream targets [J]. *Biochimie*, 2019, 165(1):9-18.
- [24] HÄMMERLE M, GUTSCHNER T, UCKELMANN H, et al. Posttranscriptional destabilization of the liver-specific long noncoding RNA HULC by the IGF2 mRNA-binding protein 1 (IGF2BP1)[J]. *Hepatology*, 2013, 58(5):1703-1712.
- [25] WANG R J, LI J W, BAO B H, et al. MicroRNA-873 (miRNA-873) inhibits glioblastoma tumorigenesis and metastasis by suppressing the expression of IGF2BP1[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(14):8938-8948.