

食管鳞癌发生发展相关长链非编码RNA的研究进展

谢剑君 (广东医科大学基础医学院, 广东东莞 523808)



专家简介: 广东医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教授, 博士, 博士/ 硕士研究生导师, 博士后合作导师。广东省自然科学基金杰出青年基金获得者, 广东省“千百十人才工程”省级培养对象(第六批)。现为中国生物化学与分子生物学会教学专业委员会青年委员、中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会青年委员、广东省生物化学与分子生物学会理事、广东省抗癌协会肿瘤转移专业委员会委员、广东省医学教育协会生物化学与分子生物学委员会常务委员、核心期刊《癌变·畸变·突变》编委,《Frontiers in oncology》《Frontiers in genetics》和《Experimental and Therapeutic Medicine》特约编委。主要研究领域为肿瘤分子生物学, 其中以食管癌等鳞状细胞癌的发病机制为主要研究方向。2005年至今, SCI 收录论文 50 余篇, 其中以第一作者或通信作者(含并列通信)身份发表 20 余篇, 同时获国家发明专利 4 项。作为负责人, 承担了包括国家自然科学基金项目(3 项)、广东省自然科学基金杰出青年基金和教育部霍英东基金会青年基金等在内的课题 10 余项; 作为研究生导师, 累计培养博士生 5 人, 硕士生 18 人。E-mail: xiej0816@gdmu.edu.cn

摘要: 长链非编码RNA 指包括食管癌在内的许多人类肿瘤发展过程中重要的调控分子, 可以通过染色质重构、改变组蛋白修饰以及与转录因子结合等方式调控肿瘤相关基因的表达。长链非编码RNA 具有作为食管癌诊断和预后的新生物标志物的临床应用潜力, 有望成为食管癌的潜在治疗靶点。该文就长链非编码RNA 在食管癌中的调控及分子作用机制进行综述。

关键词: 食管癌; 长链非编码RNA; 转录调控; 转录后调控; 表观遗传修饰

中图分类号: R 735

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 04-0361-06

Research progress on the occurrence and development of esophageal squamous cell carcinoma, and long-chain noncoding RNA

XIE Jian-jun (Basic Medical Sciences, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China)

Abstract: Long non-coding RNAs (LncRNAs) are important regulatory molecules in the development and progression of many human cancers, including esophageal cancer (EC). Accumulating evidence has demonstrated that LncRNAs may regulate gene expression through chromatin remodeling, recruitment histone-modifying complexes to chromatin or combination with transcription factors, and through post-transcriptional processing based on the interaction with RNAs or proteins. Here, we focus on introducing the modes of regulatory mechanisms and functional roles of LncRNAs in EC. Moreover, LncRNAs have clinical application potential to be served as novel diagnostic and prognostic biomarkers and promising therapeutic target for EC treatment.

Key words: esophageal cancer; long non-coding RNA; transcriptional regulation; post-transcriptional regulation; epigenetic modification

食管癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 食管鳞状细胞癌 (Esophageal Squamous Cell Carcinoma, ESCC) 是主要的组织亚型, 在食管癌中占比超过 95%, 在我

国尤为突出^[1]。虽然术前新辅助化疗、手术切除和术后放疗、靶向治疗等新型治疗方法在临床上广泛应用, 但这些基于减瘤或杀死肿瘤细胞的治疗方法在改善患

收稿日期: 2023-07-09

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81871921), 广东省自然科学基金- 杰出青年项目(2019B151502059)

者整体临床疗效和预后均非常有限^[2]。食管鳞癌患者的5年生存率很低,约为20%^[3]。这是由于食管鳞癌患者早期缺乏明显症状,且无较高特异性的生物标记物,导致超过70%的食管鳞癌患者在中期或晚期才被诊断出来。因此,我们迫切需要对食管鳞癌的发病机制进行研究,并找到特异性和敏感性较高的诊断和预后预警分子及治疗靶点。

目前,越来越多的证据表明,长链非编码RNA(Long Non-coding RNA, LncRNA)作为功能调控分子在食管癌的癌变过程中发挥着重要作用。随着高通量测序技术的发展,人类基因组计划数据显示,仅略多于1%的基因组编码蛋白质,而其余的基因组最初被认为是“垃圾DNA”,其序列被转录成非编码RNA,没有蛋白质编码潜能。其中,76%的非编码RNA长度大于200个核苷酸,因此定义为长链非编码RNA^[4]。大量的LncRNAs具有前所未有的功能潜力。近年来的许多研究表明,LncRNAs作为癌基因或抑癌基因,在肿瘤发生发展过程中通过转录和转录后的方式调控基因表达发挥重大作用。然而,关于食管鳞癌中LncRNAs的研究尚处于起步阶段,LncRNAs介导食管鳞癌发病的机制目前尚不清楚。因此,只有充分了解LncRNAs在食管鳞癌中的生理病理功能,才能找到更好的诊断和预后的生物标志物及新的治疗靶点。LncRNAs通过转录和转录后调控发挥其功能,它们的功能通常由其亚细胞定位和/或二级结构决定^[5]。一方面,LncRNAs通过参与组蛋白修饰和DNA甲基化在表观遗传和转录水平调控靶基因;它们可能与转录因子(transcription factor, TFs)或DNA结合区结合,影响TFs与靶基因启动子区结合,从而促进或阻断TFs介导的转录^[6]。另一方面,LncRNAs可能在转录后发挥调控作用,稳定RNA和蛋白质,调节mRNA选择性剪切,介导蛋白修饰,作为ceRNA(competing endogenous RNAs),以及调节RNA和蛋白质亚细胞定位等^[7-8]。在此,我们从转录和转录后水平对LncRNAs在食管癌中的分子机制进行了总结,分析LncRNAs参与食管鳞癌进展的不同调控机制,并且总结了LncRNAs在食管鳞癌中作为早期诊断和预后的生物标志物及治疗分子靶点的潜在临床应用。

1 LncRNA在食管鳞癌相关基因转录调控中的作用

基因转录的第一步是将染色质状态从抑制状态转变为激活状态,从而利于DNA与转录因子的结合。在这些改变中,染色质修饰对于调节不同的染色质状

态,激活或抑制基因活性是重要的。其中,LncRNAs可能通过参与DNA甲基化、组蛋白修饰和染色质结构改变来调控基因表达^[8]。

DNA甲基化是哺乳动物中最常见的表观遗传修饰之一,与基因沉默相关。DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs),包括DNMT1、DNMT3和DNMT3b。在S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)存在的情况下,DNMTs催化并维持DNA的从头甲基化,SAM作为甲基供体(CH₃),促进CH₃在CpG二核苷酸中转移到碳5位置上(5C)^[9-11]。Feinberg等^[12]报道了在癌症中出现基因整体DNA低甲基化和局部DNA高甲基化。在肿瘤发生过程中,DNA甲基化与LncRNAs的表达改变有关。谷胱甘肽S转移酶Pi基因(Glutathione S-transferase Pi Gene, GSTP1)在解毒和抗氧化损伤中发挥重要调控作用,LINC01419可与GSTP1启动子区结合,导致GSTP1甲基化而表达抑制,从而降低ESCC细胞对5-FU的化学敏感性^[13]。

LncRNAs作为向导将组蛋白修饰酶招募到特定的基因组区域,如启动子和增强子,并调节染色质修饰。组蛋白修饰是调节染色质结构的最重要的调控机制之一,它影响DNA复制、DNA修复和基因转录等分子过程,参与细胞周期、细胞生长和凋亡等多种细胞功能。肿瘤易感性候选9(Cancer Susceptibility Candidate 9, CASC9)是ESCC中上调最显著的LncRNAs之一。Wu等^[14]研究发现,LncRNA CASC9可能通过招募EZH2,即多梳抑制复合体2(Repressive Complex 2, PRC2)的亚基,抑制程序性细胞死亡因子4(Programmed Cell Death 4, PDCD4)的表达,从而促进ESCC细胞增殖,这是因为EZH2可能改变PDCD启动子的H3K27me₃水平。除了EZH2的招募外,CASC9还通过富集层粘连蛋白γ2(Laminin Gamma 2, LAMC2)启动子区域的H3K27ac和转录共激活因子Creb结合蛋白(Creb-binding Protein, CBP),调节LAMC2的过表达。通过激活FAK-PI3K/Akt信号通路,促进ESCC细胞增殖和转移,促进上皮-间质转化(Epithelial-to-mesenchymal Transition, EMT)^[15]。这些发现提示了CASC9作为诊断和预后的生物标志物的潜力。

此外,LncRNAs也可以作为支架,为至少两种不同的组蛋白或非组蛋白复合物的组装提供结合表面,并诱导表观遗传修饰复合物到特定的基因位点^[16]。Nissan等^[17]最先发现了LncRNA结肠癌相关转录-1(Colon Cancer-associated Transcript-1, CCAT1),它在

结直肠癌组织中高表达,但在正常组织或细胞中不表达。几年后,Zhang等^[18]提出CCAT1的表达显著增加与ESCC的不良预后相关。值得注意的是,机制研究表明,CCAT1可以作为结合组蛋白甲基化酶PRC2和SUV39H1的支架,调节RTK信号拮抗剂(SPRY4)启动子附近的组蛋白甲基化,从而抑制癌细胞增殖和迁移。

LINC00941作为一种新型LncRNA,在ESCC中也显著上调,其上调与患者不良结局相关,促进ESCC中的细胞增殖、干性、迁移和侵袭等。在机制上,SOX2可以直接与LINC00941形成正反馈促进ESCC发生^[19]。更详细地说,转录因子SOX2可以直接与LINC00941的启动子区结合并激活其转录;LINC00941将白细胞介素增强因子2(Interleukin Enhancer Binding Factor 2, ILF2)和Y盒结合蛋白2(Y-box Binding Protein 1, YBX1)募集到SOX2的启动子区域,导致SOX2转录上调;此外,LINC00941可以促进ILF2和YBX1对SOX2 mRNA的结合能力,进一步稳定SOX2 mRNA。因此,LINC00941通过在转录和转录后水平上形成LINC00941-ILF2/YBX1-SOX2正反馈环来加速ESCC的进展,LINC00941成为癌症发展的重要因素,并可能是ESCC的预后和治疗靶点。从该描述可以看出,转录因子在肿瘤发生中起着重要的作用,LncRNAs与转录因子结合形成复合物,参与基因的转录调控。

2 LncRNA在食管鳞癌相关基因的转录后调控中的作用

除了染色质修饰外,LncRNAs已被证明与RNA和蛋白质相互作用,以调节几种影响分子表达水平和活性的机制,包括RNA转录、mRNA选择性剪接(Alternative Splicing, AS)、蛋白质稳定性和蛋白质翻译后修饰等。

AS是真核生物中普遍存在的一种调节机制,它通过连接多个不同组合的外显子来调节mRNA前体(mRNA precursors, pre-mRNAs)的转录后加工过程,从而使单个基因编码出具有不同功能和/或定位的多个蛋白质异构体^[20]。虽然许多报道表明LncRNAs在基因AS中发挥重要作用,但其机制尚未明了。因此,探索剪接因子和剪接事件在肿瘤发生中的作用,将从分子水平上治疗食管癌提供新的途径。

LncRNAs可能通过影响RNA结合蛋白(RNA binding proteins, RBPs)与相应结合位点的相互作用来调控靶前mRNA的AS^[21]。富含丝氨酸和精氨

酸的剪接因子1(Serine/Arginine Splicing Factor 1, SRSF1)介导的AS事件是癌症中最重要的分子标志。在ESCC中,LncRNA DGCR5可以直接与SRSF1结合以增加其稳定性,从而刺激选择性剪接事件^[22]。有报道表明,在几种人类癌症中,原肌球蛋白(Tropomyosins, TPMs)的下调导致了癌细胞运动、侵袭和EMT的增强。原肌球蛋白构成了一个细胞骨架蛋白家族,可结合并稳定肌动蛋白微丝。在人类细胞中,至少有7种TPM1亚型是通过AS产生的^[23]。Huang等^[24]在细胞核中发现了一个之前未被鉴定的LncRNA,命名为TPM1-AS,是从TPM1的第4个内含子区域逆转录而来。他们证明,TPM1-AS通过与RNA结合基序蛋白4(RNA-binding motif protein 4, RBM4)相互作用,抑制TPM1包含外显子2a,减少TPM1变体V2和V7的产生,从而减少丝状蛋白(filopodium)的形成,减弱食管癌细胞迁移^[24]。到目前为止,LncRNAs对AS的贡献及其临床意义的研究还很有限,需要进一步深入研究。

参与选择性剪切是许多LncRNAs的主要功能之一,除此之外,LncRNAs可以通过调节RBPs泛素化,在转录后水平维持蛋白表达水平,并且蛋白泛素化的调节可能是LncRNAs在翻译后水平控制蛋白水平的常见机制。科研人员建立顺铂抵抗的ESCC细胞系,随后进行全转录组测序发现LncRNA HCP5在耐药ESCC细胞系显著上调^[25]。在机制上,HCP5与UTP3小亚基加工体组分相互作用,阻止E3泛素连接酶TRIM29介导的UTP3泛素化降解,随后UTP3招募c-Myc激活囊泡相关膜蛋白3(vesicle-associated membrane protein 3, VAMP3)的表达,活化的VAMP3抑制半胱天冬酶依赖性细胞凋亡,最终导致化疗耐药。相应地,HCP5/UTP3/c-Myc/VAMP3轴在化疗耐药患者中的表达水平显著高于化疗敏感患者,这提示HCP5可能是癌症治疗的化学敏感性靶点。除参与蛋白泛素化,有文献发现HCP5能够直接增强“阅读蛋白”YTHDF1与N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)依赖的HK2 mRNA,从而提高HK2稳定性,最终促进ESCC细胞糖酵解和恶性进展^[26]。

LncRNA和RBPs相互作用介导的调节机制在多种肿瘤中得到了很好的记录及验证。LncRNAs不仅通过影响选择性剪切、RBPs稳定性、亚细胞定位等机制参与影响食管鳞癌细胞增殖分裂、迁移和转移等,现在越来越多文献提示LncRNA还依赖m6A影响mRNA的转录后调控,反过来m6A则参与调控LncRNA,在食

管鳞癌中发挥重要的作用^[27-28]。m6A 是发生在腺苷 N6 位的甲基化,是真核 mRNA 中最常见的化学修饰之一,通过影响 m6A 对 mRNA 分子的修饰水平,调节失调的 m6A 调节因子影响 mRNA 的稳定性和翻译效率,以及与肿瘤相关的生物学过程,如细胞增殖和转移等,参与癌症发展。

LINCO0278 是一个 Y 染色体-连锁 lncRNA,它在男性 ESCC 中下调,吸烟减少了 LINCO0278 的 m6A 修饰和阴阳 1 结合微肽 [Yin Yang 1 (YY1)-binding micropeptide, YY1BM] 翻译^[29]。YY1BM 是 LINCO0278 编码一种功能性微肽,全基因组研究表明,在脊椎动物的 lncRNAs 中可能编码了数百种功能性微肽^[30-31]。在蛋白质注释中,主要由于难以识别 RNA 转录本中的功能性小开放阅读框 (open reading frame, ORF),因此微蛋白质组学在基因注释中往往被忽视。随着测序技术的提高,越来越多的研究表明,一些 lncRNAs 的某些 ORF 在特定的条件下,通常可以编码成真实存在的不到 100 个氨基酸的小肽。然而,ESCC 与 lncRNA 编码的微肽之间的关系尚不清楚。关于 LINCO0278 的研究解释了功能性微肽 YY1BM 抑制了 YY1 与雄激素受体的相互作用,YY1BM 下调可显著上调 eEF2K 表达,抑制细胞凋亡,使 ESCC 细胞更适应营养剥夺。

近年来竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNAs) 被认为是一种调节基因表达的新模式。在该模型中,编码 RNA 和 ncRNA 通过共享 miRNA 响应元件 (miRNA response elements, MREs) 相互作用^[32]。MiRNAs 是一类长度为 21~23 nt 的小非编码 RNA,通过形成一种称为 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complexes, RISCs) 的效应核糖核蛋白复合体广泛参与基因表达的转录后调控^[33-34]。实验证实,ceRNAs 也被称为天然 miRNA 海绵,在 lncRNAs 和 mRNAs 的调控中发挥着不可或缺的作用,在食管癌中很常见^[35]。SLC2A1-AS1 在食管鳞癌组织和细胞中高表达,其高表达与食管鳞癌患者的 TNM 分期、淋巴结转移和不良预后相关,SLC2A1-AS1 作为 ceRNA 海绵吸附 miR-378a-3p,导致 ESCC 细胞中 Glut1 过表达,促进 ESCC 细胞体内外生长、迁移和侵袭,抑制凋亡,导致 EMT 进展和糖酵解增加^[36]。长期以来认为癌细胞采用糖酵解方式低效率地消耗大量葡萄糖以维持自身的快速增殖 (Warburg 效应),但近来发表在 Nature 杂志上的一个研究发现真正大量消耗葡萄糖的其实是肿瘤微环境中的免疫细胞,而癌

细胞则可能以谷氨酰胺作为主要的营养来源^[37]。有学者研究发现: lncRNA-LET 靶向 miR-106b-5p 和 miR-93-5p,由于 SOCS4 是两种 miRNA 的下游靶标,抑癌 lncRNA-LET 在 ESCC 细胞系内下调诱导 SOCS4 表达降低,从而影响 ESCC 细胞糖酵解和谷氨酰胺分解,逆转 miR-106b-5p 和 miR-93-5p 在癌症进展中的功能^[38]。综上所述,这些关于 ceRNA 串扰网络的发现表明, RNA 靶向疗法,如 siRNA 和反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASOs),是食管癌治疗的潜在靶标。

3 超级增强子调控 lncRNAs

食管鳞癌中 lncRNA 在参与调控其他基因转录和转录后修饰的同时,本身的转录水平也受到了其他调控元件如超级增强子的调控。超级增强子是一种具有转录活性的大型增强子簇,由多个相邻的增强子串联组成,被高密度的转录因子 (Transcription Factor, TF)、辅因子、H3K27ac 和 H3K4me1 等表观修饰标记共同占据该 DNA 区域,驱动细胞/组织特异性基因的表达^[39]。近年来,超级增强子在肿瘤相关研究领域中已成为前沿热点。越来越多的研究人员通过研究超级增强子在食管癌的作用机制,发现超级增强子通过调控致癌 lncRNAs 的异常表达,从而影响食管癌的进展。LINCO1503 是位于 9 号染色体上的一个超增强因子驱动的 lncRNA,首次在食管和头颈部 SCCs 中被发现^[40]。LINCO1503 在鳞状细胞癌中的高表达与患者更短的生存时间相关。功能缺失实验表明, LINCO1503 促进 ESCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。机制研究表明, LINCO1503 通过胞浆中的双特异性蛋白磷酸酶 6 (dual specificity protein phosphatase 6, DUSP6) 降低 ERK2 去磷酸化,从而激活 ERK 信号通路。此外, LINCO1503 阻断了 ErbB3 结合蛋白 1 (ErbB3-binding protein 1, EBP1) 与 PI3K P85 亚基的相互作用,从而激活 Akt 信号转导。

一些 lncRNAs 受到超级增强子的调控,影响了增殖相关的信号通路,从而导致了肿瘤的限制增殖。CCAT1 在大肠癌细胞中位于超级增强子区域中,并与 CTCF 蛋白相互作用,以维持 MYC 启动子及其增强子之间的染色质环,从而导致 MYC 的表达升高^[41]。Jiang 等^[42]发现 CCAT1 在食管鳞癌中通过与转录因子 (TP63 和 SOX2) 和 DNA 分子 (EGFR 的超级增强子区域) 相互作用来调节 EGFR 表达,从而激活 MEK/ERK1/2 和 PI3K/AKT 信号通路。因此, CCAT1 可能

作为一种新的诊断标志物和有潜能的治疗靶点。其中, TP63 和 SOX2 是鳞状细胞癌的核心转录因子, 它们也与超级增强子本身相关联。肿瘤转移过程中, 也受到超级增强子调控的 LncRNAs 的调节。如 LINC00094 可通过被超级增强子激活转录, 促进食管鳞癌细胞复发和转移^[43]。研究发现, 受到超级增强子调控的 LncRNAs 在促进肿瘤恶性进展等病理过程中发挥重要的作用^[44]。

4 小结及展望

许多 LncRNAs 由于种类繁多、分布广泛, 其功能仍需进一步研究。LncRNAs 参与了许多细胞过程, 包括胚胎干细胞的多能性、细胞周期调节和疾病(如癌症)。综上所述, 我们了解到 LncRNAs 的异常表达可能以致癌或抑癌的方式通过转录或转录后的调控机制调控食管癌的发生、发展。此外, LncRNAs 作为肿瘤生物标志物在诊断和预后以及作为食管癌的治疗靶点具有潜在的临床应用价值。

虽然 LncRNAs 在肿瘤发生中发挥重要作用, 但其功能及其在癌症中的结构与功能关系尚不清楚。越来越多的研究发现, 大多数的 LncRNAs 不仅通过单一机制决定下游靶基因的转录, 还通过许多其他新的调控机制。因此, 在未来的研究中, 我们应该更深入地了解 LncRNAs 与其他参与肿瘤分子之间的相互作用, 这将有助于阐明食管癌的病因, 为食管癌的诊断、治疗和评价提供指导。

参考文献:

- [1] ABNET C C, ARNOLD M, WEI W Q. Epidemiology of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2): 360-373.
- [2] PUHR H C, PRAGER G W, ILHAN-MUTLU A. How we treat esophageal squamous cell carcinoma [J]. *ESMO Open*, 2023, 8(1): 100789.
- [3] QIU L, YUE J, DING L, et al. Cancer-associated fibroblasts: An emerging target against esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2022, 546: 215860.
- [4] JIN K, WANG S, ZHANG Y, et al. Long non-coding RNA PVT1 interacts with MYC and its downstream molecules to synergistically promote tumorigenesis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(21): 4275-4289.
- [5] ROBINSON E K, COVARRUBIAS S, CARPENTER S. The how and why of lncRNA function: An innate immune perspective [J]. *Bba-gene Regul Mech*, 2020, 1863(4): 194419.
- [6] LIU C Y, ZHANG Y H, LI R B, et al. LncRNA CAIF inhibits autophagy and attenuates myocardial infarction by blocking p53-mediated myocardium transcription [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 29.
- [7] RASHID F, SHAH A, SHAN G. Long non-coding RNAs in the cytoplasm [J]. *GPB*, 2016, 14(2): 73-80.
- [8] SCHMITT A M, CHANG H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 452-463.
- [9] SODA K. Polyamine metabolism and gene methylation in conjunction with one-carbon metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3016.
- [10] CHEN Z, ZHANG Y. Role of mammalian DNA methyltransferases in development [J]. *Annual Rev Biochemistry*, 2020, 89: 135-158.
- [11] XIAO Y, SU M, OU W, et al. Involvement of noncoding RNAs in epigenetic modifications of esophageal cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109192.
- [12] FEINBERG A P, VOGELSTEIN B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts [J]. *Nature*, 1983, 301(5895): 89-92.
- [13] CHEN J L, LIN Z X, QIN Y S, et al. Overexpression of long noncoding RNA LINC01419 in esophageal squamous cell carcinoma and its relation to the sensitivity to 5-fluorouracil by mediating GSTP1 methylation [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919838958.
- [14] WU Y, HU L, LIANG Y, et al. Up-regulation of lncRNA CASC9 promotes esophageal squamous cell carcinoma growth by negatively regulating PDCD4 expression through EZH2 [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 150.
- [15] LIANG Y, CHEN X, WU Y, et al. LncRNA CASC9 promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis through upregulating LAMC2 expression by interacting with the CREB-binding protein [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(11): 1980-1995.
- [16] TSAI M C, MANOR O, WAN Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes [J]. *Science*, 2010, 329(5992): 689-693.
- [17] NISSAN A, STOJADINOVIC A, MITRANI-ROSENBAUM S, et al. Colon cancer associated transcript-1: A novel RNA expressed in malignant and pre-malignant human tissues [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(7): 1598-1606.
- [18] ZHANG E, HAN L, YIN D, et al. H3K27 acetylation activated-long non-coding RNA CCAT1 affects cell proliferation and migration by regulating SPRY4 and HOXB13 expression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(6): 3086-3101.
- [19] LU J T, YAN Z Y, XU T X, et al. Reciprocal regulation of LINC00941 and SOX2 promotes progression of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1): 72.
- [20] BARALLE F E, GIUDICE J. Alternative splicing as a regulator of development and tissue identity [J]. *Nat Rev Mol*

- Cell Biol, 2017, 18(7): 437-451.
- [21] LUAN S, YANG Y, ZHOU Y, et al. The emerging role of long noncoding RNAs in esophageal carcinoma: From underlying mechanisms to clinical implications [J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78: 3403-3422.
- [22] LI Y, CHEN B, JIANG X, et al. A Wnt-induced lncRNA-DG-CR5 splicing switch drives tumor-promoting inflammation in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cell Rep, 2023, 42(6): 112542.
- [23] ZARE M, JAZII F R, SOHEILI Z S, et al. Downregulation of tropomyosin-1 in squamous cell carcinoma of esophagus, the role of Ras signaling and methylation [J]. Mol Carcinogen, 2012, 51(10): 796-806.
- [24] HUANG G W, ZHANG Y L, LIAO L D, et al. Natural anti-sense transcript TPM1-AS regulates the alternative splicing of tropomyosin I through an interaction with RNA-binding motif protein 4 [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 90: 59-67.
- [25] CRISTÓBAL I, SANTOS A, ROJO F, et al. A complex microRNA regulatory network may control the HCP5/UTP3/c-Myc/VAMP3 signaling axis [J]. Mol Ther, 2023, 31(4): 922-923.
- [26] WANG Y, YU Z, SHI W, et al. HLA complex P5 upregulation is correlated with poor prognosis and tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 9301-9311.
- [27] LU S, DING X, WANG Y, et al. The relationship between the network of non-coding RNAs-molecular targets and N6-methyladenosine modification in colorectal cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 772542.
- [28] YAO Z T, YANG Y M, SUN M M, et al. New insights into the interplay between long non-coding RNAs and RNA-binding proteins in cancer [J]. Cancer Commun(London, England), 2022, 42(2): 117-140.
- [29] WU S, ZHANG L, DENG J, et al. A novel micropeptide encoded by Y-linked LINC00278 links cigarette smoking and AR signaling in male esophageal squamous cell carcinoma [J]. Cancer Res, 2020, 80(13): 2790-2803.
- [30] ANDREWS S J, ROTHNAGEL J A. Emerging evidence for functional peptides encoded by short open reading frames [J]. Nat Rev Genet, 2014, 15(3): 193-204.
- [31] BAZZINI A A, JOHNSTONE T G, CHRISTIANO R, et al. Identification of small ORFs in vertebrates using ribosome footprinting and evolutionary conservation [J]. EMBO J, 2014, 33(9): 981-993.
- [32] HUANG X, ZHOU X, HU Q, et al. Advances in esophageal cancer: A new perspective on pathogenesis associated with long non-coding RNAs [J]. Cancer Lett, 2018, 413: 94-101.
- [33] KAWAMATA T, TOMARI Y. Making RISC [J]. Trends Biochem Sci, 2010, 35(7): 368-376.
- [34] VOINNET O. Origin, biogenesis, and activity of plant microRNAs [J]. Cell, 2009, 136(4): 669-687.
- [35] ZHAO R, LI F Q, TIAN L L, et al. Comprehensive analysis of the whole coding and non-coding RNA transcriptome expression profiles and construction of the circRNA-lncRNA co-regulated ceRNA network in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Funct Integr Genomic, 2019, 19(1): 109-121.
- [36] LIU H, ZHANG Q, SONG Y, et al. Long non-coding RNA SLC2A1-AS1 induced by GLI3 promotes aerobic glycolysis and progression in esophageal squamous cell carcinoma by sponging miR-378a-3p to enhance Glut1 expression [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 287.
- [37] WENG H, HUANG F, YU Z, et al. The m(6)A reader IGF2BP2 regulates glutamine metabolism and represents a therapeutic target in acute myeloid leukemia [J]. Cancer Cell, 2022, 40(12): 1566-1582.
- [38] SU X, XUE C, XIE C, et al. lncRNA-LET regulates glycolysis and glutamine decomposition of esophageal squamous cell carcinoma through miR-93-5p/miR-106b-5p/SOCS4 [J]. Front Oncol, 2022, 12: 897751.
- [39] 吴志强, 米泽云. 超级增强子在肿瘤研究中的进展 [J]. 遗传, 2019, 41(1): 41-51.
- [40] XIE J J, JIANG Y Y, JIANG Y, et al. Super-enhancer-driven long non-coding RNA LINC01503, regulated by TP63, is over-expressed and oncogenic in squamous cell carcinoma [J]. Gastroenterology, 2018, 154(8): 2137-2151.
- [41] 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.
- [42] JIANG Y, JIANG Y Y, XIE J J, et al. Co-activation of super-enhancer-driven CCAT1 by TP63 and SOX2 promotes squamous cancer progression [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3619.
- [43] WANG Q Y, PENG L, CHEN Y, et al. Characterization of super-enhancer-associated functional lncRNAs acting as ceRNAs in ESCC [J]. Mol Oncol, 2020, 14(9): 2203-2230.
- [44] PENG L, JIANG B, YUAN X, et al. Super-enhancer-associated long noncoding RNA HCCL5 is activated by ZEB1 and promotes the malignancy of hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Res, 2019, 79(3): 572-584.