

LncTUG1 通过靶向 miR-212-3p 对口腔鳞状细胞癌细胞 NK 细胞杀伤敏感性的影响

王培¹, 汤春波², 李斌¹, 傅宗云¹

(1.东南大学附属中大医院 口腔科,江苏 南京 210009;

2.江苏省口腔医院 口腔种植科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨长链非编码 RNA(Lnc)牛磺酸调节基因 1(taurine up-regulated gene 1, TUG1)对口腔鳞状细胞癌细胞自然杀伤细胞(nature killer cell, NK)杀伤敏感性的影响。方法:以口腔鳞状细胞癌细胞作为体外实验对象,转染 TUG1 siRNA,利用 qRT-PCR、MTT、流式细胞术、LDH 方法,分别检测 TUG1 表达量、细胞增殖、细胞凋亡和 NK 细胞杀伤率。利用生物信息学软件预测 TUG1 与 miR-212-3p 靶向互补结合,构建荧光素酶报告载体,鉴定靶向关系。在口腔鳞状细胞癌细胞中共转染 TUG1 siRNA 和 miR-212-3p 抑制剂,评估 miR-212-3p 抑制剂对 TUG1 siRNA 影响口腔鳞状细胞癌细胞增殖凋亡和 NK 细胞杀伤敏感性的影响。采用 SPSS 21.0 软件包对实验数据进行统计学分析。结果:TUG1 siRNA 可显著降低口腔鳞状细胞癌细胞中 TUG1 的表达水平($P=0.000$),降低细胞增殖能力($P=0.001$),促进细胞凋亡($P=0.000$),增加 NK 细胞杀伤率($P<0.01$)。TUG1 siRNA 靶向提高 miR-212-3p 表达量。miR-212-3p 抑制剂可逆转 TUG1 siRNA 对口腔鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡和 NK 细胞杀伤率的影响。结论:下调 TUG1 可靶向负调控 miR-212-3p,抑制口腔鳞状细胞癌细胞增殖并诱导凋亡,提高 NK 细胞杀伤敏感性。

[关键词] 口腔鳞状细胞癌;NK 细胞杀伤敏感性;miR-212-3p;TUG1

[中图分类号] R739.8

[文献标志码] A

DOI: 10.19439/j.sjos.2019.06.002

Effect of LncTUG1 on NK cell killing sensitivity in oral squamous cell carcinoma cells by targeting miR-212-3p

WANG Pei¹, TANG Chun-bo², LI Bin¹, FU Zong-yun¹. (1.Department of Stomatology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009; 2.Department of Dental Implantation, Jiangsu Stomatological Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China)

[Abstract] PURPOSE: To investigate the effect of LncTUG1 on NK cell killing sensitivity in oral squamous cell carcinoma cells. **METHODS:** Oral squamous cell carcinoma cells were used as experimental objects *in vitro*. TUG1 siRNA was transfected, the expression of TUG1, cell proliferation, cell apoptosis and NK cell killing rate were detected by qRT-PCR, MTT, flow cytometry and LDH. Bioinformatics software was used to predict that TUG1 and miR-212-3p will target and complement each other, so luciferase reporter vector was constructed and the targeting relationship was identified. TUG1 siRNA and miR-212-3p inhibitor were co-transfected into oral squamous cell carcinoma cells, the effects of miR-212-3p inhibitor on TUG1 siRNA on proliferation, apoptosis and NK cell killing sensitivity of oral squamous cell carcinoma cells were evaluated. The data were analyzed with SPSS 21.0 software package. **RESULTS:** TUG1 siRNA could significantly reduce the expression of TUG1 in oral squamous cell carcinoma cells ($P=0.000$), decrease cell proliferation ($P=0.001$), promote cell apoptosis ($P=0.000$), increase the killing rate of NK cells ($P<0.01$). TUG1 siRNA targeted to increase the expression of miR-212-3p. miR-212-3p inhibitor could reverse the effects of TUG1 siRNA on proliferation, apoptosis and NK cell killing rate of oral squamous cell carcinoma cells. **CONCLUSIONS:** Down-regulation of TUG1 targeting and negative regulation of miR-212-3p inhibits proliferation, induces apoptosis and improves NK cell killing sensitivity of oral squamous cell carcinoma cells.

[收稿日期] 2019-04-30;[修回日期] 2019-06-13

[基金项目] 国家自然科学基金(81470778)

[作者简介] 王培(1991-),男,硕士,住院医师

[通信作者] 王培, E-mail:1173792604@qq.com

©2019 年版权归《上海口腔医学》编辑部所有

[Key words] Oral squamous cell carcinoma; NK cell killing sensitivity; Mi-212-3p; TUG1

Shanghai J Stomatol, 2019, 28(6): 567-571.

口腔癌常见的细胞来源为鳞状细胞,在口腔癌中的比例超过 90%^[1]。基因靶向治疗、生物治疗是除了传统口腔癌治疗方法外具有较好前景的新型疗法^[2]。自然杀伤细胞(nature killer cell, NK)过继免疫治疗是肿瘤免疫治疗的常见途径,具有毒性低、患者耐受性好等优点。提高肿瘤细胞 NK 细胞杀伤敏感性,是目前肿瘤免疫治疗中的热点^[3]。牛磺酸调节基因 1(taurine up-regulated gene 1, TUG1)是一个与肿瘤有关的 LncRNA,在几乎所有肿瘤组织中均异常过表达。日前发现,下调 TUG1 表达可以抑制胃癌、乳腺癌、膀胱癌的恶性进展;靶向 TUG1,可能是提高肿瘤患者生存时间的有效途径^[4-6]。目前对于 TUG1 在口腔鳞状细胞癌(以下简称鳞癌)细胞增殖、凋亡和 NK 细胞杀伤敏感性中的作用尚不清楚。本研究以口腔鳞癌细胞 SCC15 为体外研究对象,通过 siRNA 下调细胞中 TUG1 表达水平,探讨 TUG1 在口腔鳞癌细胞 NK 细胞杀伤敏感性中的作用和机制,旨在为靶向基因治疗和提高免疫治疗口腔鳞癌的疗效提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

口腔鳞癌细胞 SCC15 购自中国医学科学院肿瘤细胞库。分离自人外周血单个核细胞的 NK 细胞由江苏省口腔疾病研究重点实验室分离、分选并保存。siRNA control 和 TUG1 siRNA 由广州辉骏生物科技有限公司构建。Lipofectamine2000 购自美国 Invitrogen 公司, CytoTox96non-radioactive cytotoxicity assay 购自美国 Promega 公司, miR-212-3p mimics、mimics control、野生型(WT)荧光素酶报告载体、突变型(MUT)荧光素酶报告载体、miR-212-3p inhibitor、inhibitor control 均由上海吉玛制药技术有限公司构建,引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

1.2 细胞转染

将 SCC15 接种到 12 孔板内,置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。细胞汇合度为 60%时,以 Lipofectamine 2000 将 siRNA control 和 TUG1 siRNA 转染至细胞内,具体步骤参照试剂盒说明书,6 h

后,换液继续培养。将转染 siRNA control 和 TUG1 siRNA 后的 SCC15 记为 si-NC 和 si-TUG1,将未转染的细胞记为 Control。

1.3 qRT-PCR 检测 TUG1 siRNA 对 SCC15 中 TUG1 表达的影响

取 Control、si-NC、si-TUG1 细胞,继续培养 48 h,用 Trizol 法提取细胞中的总 RNA,根据 cDNA 合成试剂盒反转录,用 SYBR 进行荧光定量 PCR。PCR 体系为:0.6 μL 20×Super Green 染料,2.0 μL cDNA,0.3 μL Cap Taq (5 U/μL),10 μL 2×PCR Buffer for Super Green,0.4 μL 上、下游引物,6.3 μL 去离子水。引物序列 -TUG1 正义:5'-CTGAAGAAAG GCAACATC-3',反义:5'-GTAGGCTACTACAGGA TTTG-3';GAPDH 正义:5'-GGAGCGAGATCCC TCCAAAAT-3',反义:5'-GGCTGTTGTCATACTTC TCATGG-3'。PCR 程序为:94℃变性 15 s,58℃退火 15 s,72℃延伸 20 s。GAPDH 为参照,按照 2^{-ΔΔCT} 法计算 TUG1 表达量。

1.4 LDH 法测定 TUG1 siRNA 对 SCC15 NK 细胞杀伤敏感性的影响

取 Control、si-NC、si-TUG1 细胞,继续培养 48 h。效应细胞为 NK 细胞,Control、si-NC、si-TUG1 细胞为靶细胞,设置不同的效靶比(分别为 5:1、10:1、20:1)。取相应的细胞,加至反应板中,均匀混合,置于室温环境中,以 250 g 离心 4 min,使效靶细胞充分结合孵育;4 h 后,用 CytoTox96non-radioactive cytotoxicity assay 检测 NK 细胞对 LSC 细胞的杀伤作用,计算杀伤率。最后以酶标仪检测 450 nm 的 A 值。杀伤率=100%×(实验组 A 值-靶细胞自然释放组 A 值-效应细胞自然释放组 A 值)/(靶细胞最大释放组 A 值-靶细胞自然释放组 A 值)。

1.5 MTT 法检测 TUG1 siRNA 对 SCC15 细胞增殖的影响

取 Control、si-NC、si-TUG1 细胞,分别接种至 96 孔板中,每孔添加 3000 个细胞。继续培养 48 h 后,将培养板从培养箱内取出。添加 MTT 溶液至 96 孔板内,每孔 20 μL;常规方法孵育培养 4 h 后,将孔内的液体分别吸除,继续添加 DMSO 各 150 μL,震荡反应 10 min 后,将培养板置于酶标仪中,调整

波长为 570 nm,检测每孔的 A 值。

1.6 流式细胞术检测 TUG1 siRNA 对 SCC15 细胞凋亡的影响

取 Control,si-NC,si-TUG1 细胞,继续培养 48 h,添加 PBS,将细胞密度调整到 10^6 个细胞/mL。吸取 1 mL,以 1000 g 离心 10 min,取细胞沉淀,继续添加 300 μ L Binding Buffer,混合均匀后,分别加入 PI、AnnexinV-FITC,置于流式细胞仪中检测细胞凋亡。

1.7 TUG1 靶向关系预测和鉴定

以 starbase 预测 TUG1 与 miR-212-3p 有靶向结合位点,将 TUG1 结合位点突变,构建突变型(MUT)荧光素酶报告载体,同时构建野生型(WT)荧光素酶报告载体,分别与 miR-212-3p mimics 和 mimics control 共转染至 SCC15 细胞中。培养 48 h 后,检测荧光素酶活性变化,步骤同荧光素酶活性检测。转染步骤同 Lipofectamine2000。

取 Control,si-NC,si-TUG1 细胞,继续培养 48 h,以 qRT-PCR 检测细胞中 miR-212-3p 的表达变化,评估 TUG1 对 miR-212-3p 的表达调控作用。引物:miR-212-3p,正义 5'-GGTAACAGTCTCCAGTCA-3',反义 5'-GCAATTGCACTGGATACG-3';内参为 U6,正义 5'-CTCGCTTCGGCAGCACATATACT-3',反义 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGT-3'。其余步骤同 1.3。

1.8 miR-212-3p 抑制物逆转下调 TUG1 对 SCC15 细胞增殖、凋亡和 NK 细胞杀伤敏感性的影响

在 SCC15 细胞中共转染 miR-212-3p 抑制物、TUG1 siRNA 和抑制物 control、TUG1 siRNA,转染试剂用 Lipofectamine2000,分别记为 si-TUG1+Anti-miR-212-3、si-TUG1+Anti-NC。按照 1.3 中 qRT-PCR 法、1.4 中 LDH 法、1.5 中 MTT 法、1.6 中流式细胞术分别检测细胞中 miR-212-3p 表达量、NK 细胞

杀伤敏感性、细胞增殖、细胞凋亡变化。

1.9 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件包对实验数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组比较用 *t* 检验,多组差异比较用单因素方差分析,组间比较用 LSD *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TUG1 siRNA 抑制 SCC15 细胞中 TUG1 的表达

TUG1 siRNA 处理后的 SCC15 细胞中,TUG1 表达量降低(图 1)。

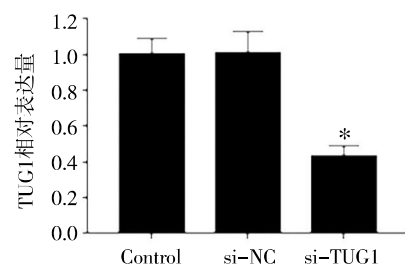


图 1 TUG1 siRNA 下调 SCC15 细胞中 TUG1 的表达水平。与 si-NC 相比,* $P < 0.05$

Figure 1 TUG1 siRNA down-regulated the expression of TUG1 in SCC15. Compared with si-NC,* $P < 0.05$

2.2 下调 TUG1 对 SCC15 增殖、凋亡和 NK 细胞杀伤敏感性的影响

下调 TUG1 后,SCC15 细胞增殖能力降低,细胞凋亡率升高,NK 细胞杀伤率增加(图 2、表 1)。

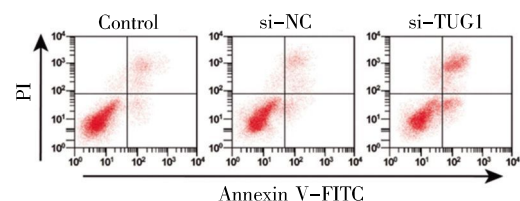


图 2 流式细胞术检测下调 TUG1 对 SCC15 凋亡的影响

Figure 2 Effect of TUG1 down-regulation on apoptosis of SCC15 by flow cytometry

表 1 下调 TUG1 对 SCC15 细胞增殖、凋亡和 NK 细胞杀伤敏感性的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Downregulation of TUG1 on proliferation, apoptosis and NK cell killing sensitivity of SCC15 ($\bar{x} \pm s$)

组别	A_{570} 值	凋亡率(%)	杀伤率(%)		
			效靶比 5:1	效靶比 10:1	效靶比 20:1
Control	0.56 \pm 0.04	2.36 \pm 0.14	13.24 \pm 1.36	16.93 \pm 1.94	22.94 \pm 3.25
si-NC	0.55 \pm 0.05	2.58 \pm 0.17	12.32 \pm 1.84	15.80 \pm 1.47	24.81 \pm 2.84
si-TUG1	0.34 \pm 0.03*	18.69 \pm 1.64*	18.36 \pm 1.20*	26.32 \pm 1.64*	46.20 \pm 4.61*
F 值	27.780	288.293	14.279	34.847	37.690
P 值	0.001	0.000	0.005	0.001	0.000

注:与 si-NC 相比,* $P < 0.05$

2.3 TUG1 靶向调控 miR-212-3p

TUG1 与 miR-212-3p 靶向结合位点见图 3, WT 荧光素酶报告载体和 miR-212-3p mimics 共转染后,细胞荧光素酶活性降低(表 2)。

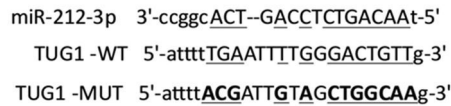


图 3 利用生物信息学软件预测 TUG1 与 miR-212-3p 互补结合位点
Figure 3 Bioinformatics software was used to predict complementary binding sites between TUG1 and microRNA-212-3p
表 2 荧光素酶报告系统鉴定靶向关系($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Luciferase reporting system for identification of targeting relationship ($\bar{x} \pm s$)

组别	荧光素酶活性	
	WT	MUT
miR-NC	1.00±0.09	1.00±0.10
miR-212-3p	0.32±0.05*	0.99±0.12
t 值	11.440	0.111
P 值	0.000	0.917

注:与 miR-NC 相比,* $P < 0.05$

2.4 下调 TUG1 促进 SCC15 细胞中 miR-212-3p 的表达

下调 TUG1 后,SCC15 细胞中 miR-212-3p 表达量升高(表 3)。

表 3 下调 TUG1 促进 SCC 15 细胞中 miR-212-3p 表达($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Down-regulated TUG1 promoted expression of microRNA-212-3p in SCC 15 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-212-3p
Control	1.00±0.11
si-NC	0.99±0.09
si-TUG1	1.89±0.13*
F 值	64.779
P 值	0.000

注:与 si-NC 相比,* $P < 0.05$

2.5 下调 miR-212-3p 逆转 TUG1 siRNA 对 SCC 15 细胞增殖、凋亡和 NK 细胞杀伤敏感性的影响

表 4 下调 miR-212-3p 逆转 TUG1 siRNA 对 SCC15 增殖、凋亡和 NK 细胞杀伤敏感性的影响($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Effect of downregulation of microRNA-212-3p on proliferation, apoptosis and NK cell killing sensitivity of SCC 15 by reversing TUG1 siRNA ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-212-3p	A_{570} 值	凋亡率(%)	杀伤率(%)		
				效靶比 5:1	效靶比 10:1	效靶比 20:1
si-TUG1+Anti-NC	1.00±0.07	0.32±0.02	17.36±1.20	19.78±1.17	25.94±2.35	47.69±4.81
si-TUG1+Anti-miR-212-3p	0.47±0.05*	0.45±0.04*	12.03±1.12*	11.45±1.36*	18.02±2.13*	36.10±3.26*
t 值	10.671	5.035	5.624	8.042	4.325	3.455
P 值	0.000	0.007	0.005	0.001	0.012	0.026

注:与 si-TUG1+Anti-NC 相比,* $P < 0.05$

miR-212-3p inhibitor、TUG1 siRNA 共转染可以抑制 SCC15 细胞中 miR-212-3p 表达,提高细胞增殖能力,减少细胞凋亡,降低 NK 细胞杀伤率(图 4、表 4)。

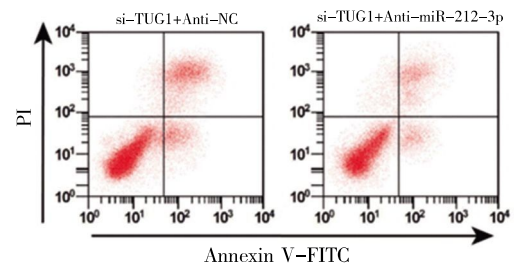


图 4 流式细胞术检测下调 miR-212-3p 和 TUG1 对 SCC15 凋亡的影响
Figure 4 Flow cytometry was used to determine the effect of down-regulation of microRNA-212-3p and TUG1 on apoptosis of SCC15

3 讨论

LncRNA 是不具备编码蛋白质功能、长度大于 200 bp、广泛存在于哺乳动物体内的基因转录组成员,一直被认为是基因组的“转录噪音”^[7]。在后续的研究中,人们逐渐发现,LncRNA 不仅参与正常生命体的生理活动,还与人类的疾病发生有关,其在肿瘤中的作用受到广泛关注^[8]。TUG1 是目前发现的在人体内广泛存在的 LncRNA,其基因定位于 22q12.2 染色体,不仅参与视网膜、血管内皮、胰岛功能维持等过程,还与肿瘤的进展有关^[9]。在食管鳞癌、膀胱癌、骨肉瘤等肿瘤中均发现,TUG1 高表达与肿瘤细胞恶性增殖有关;TUG1 表达水平越高,肿瘤的恶性程度也越高^[10-12]。在口腔癌的研究显示,TUG1 高表达可以促进肿瘤细胞增殖^[13]。本实验发现,下调 TUG1 后,口腔鳞癌细胞的增殖能力降低,细胞凋亡率升高,说明下调 TUG1 可以抑制口腔鳞癌细胞的恶性表型。

免疫治疗是近年来重新受到关注的肿瘤治疗手段之一^[14]。NK 细胞是肿瘤免疫治疗中重要的效应细

胞,其属于人体免疫系统,可以通过细胞毒性作用,杀伤恶变的细胞^[15]。在人体免疫系统中,NK 细胞是抵抗肿瘤的第一道免疫防线,可有效杀伤肿瘤细胞^[16]。本实验显示,在口腔鳞癌细胞中,下调 TUG1 可以提高 NK 细胞的杀伤作用,提示靶向下调 TUG1,可能是提高肿瘤免疫治疗的有效方法。

目前对 LncRNA 生物学功能的发挥机制尚不清楚,LncRNA 通过影响 miRNA 的表达而发挥调控功能,是现阶段发现的 LncRNA 的调控机制之一^[17-18]。本实验发现,TUG1 可以靶向负调控 miR-212-3p 的表达,并且 miR-212-3p 下调可以逆转下调 TUG1 对口腔鳞癌细胞增殖、凋亡和 NK 细胞杀伤敏感性的作用,提示下调 TUG1 可以通过调控 miR-212-3p 而影响口腔鳞癌细胞增殖、凋亡和 NK 细胞杀伤敏感性。之前的研究报道显示,TUG1 可以通过靶向作用于 miR-212-3p,从而影响骨肉瘤细胞的恶性表型^[19]。miR-212-3p 在肿瘤组织中低表达,过表达 miR-212-3p 可以抑制肿瘤细胞增殖^[20]。本实验发现,下调 TUG1 可以提高口腔鳞癌细胞中 miR-212-3p 的表达,抑制细胞增殖,与之前的研究报道相符。

总之,下调 TUG1 可能是治疗口腔鳞癌的有效途径。靶向抑制 TUG1 可以提高口腔鳞癌 NK 细胞杀伤敏感性,TUG1 可能是基因治疗和提高肿瘤免疫治疗的有效靶点。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:王培负责实验操作、论文撰写、数据整理及统计分析;汤春波、李斌负责指导研究及经费支持;傅宗云负责论文修改。

[参考文献]

- [1] Satgunaseelan L, Gupta R, Madore J, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression in oral squamous cell carcinoma is associated with an inflammatory phenotype [J]. Pathology, 2016, 48(6): 574-580.
- [2] Jiang C, Yuan F, Wang J, et al. Oral squamous cell carcinoma suppressed antitumor immunity through induction of PD-L1 expression on tumor-associated macrophages [J]. Immunobiology, 2016, 222(4): 651-657.
- [3] Lasfar A, de laTorre A, Abushahba W, et al. Concerted action of IFN- α and IFN- λ induces local NK cell immunity and halts cancer growth [J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49259-49267.
- [4] Zhang E, He X, Yin D, et al. Increased expression of long noncoding RNA TUG1 predicts a poor prognosis of gastric cancer and regulates cell proliferation by epigenetically silencing of p57 [J]. Cell Death Dis, 2016, 7: e2109.
- [5] Li T, Liu Y, Xiao H, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes cell proliferation and metastasis in human breast cancer [J]. Breast Cancer, 2016, 24(4): 535-543.
- [6] Iliev R, Kleinova R, Juracek J, et al. Overexpression of long non-coding RNA TUG1 predicts poor prognosis and promotes cancer cell proliferation and migration in high-grade muscle-invasive bladder cancer [J]. Tumour Biol, 2016, 37(10): 13385-13390.
- [7] Yang S, Ning Q, Zhang G, et al. Construction of differential mRNA-lncRNA crosstalk networks based on ceRNA hypothesis uncover key roles of lncRNAs implicated in esophageal squamous cell carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(52): 85728-85740.
- [8] Qiu M, Feng D, Zhang H, et al. Comprehensive analysis of lncRNA expression profiles and identification of functional lncRNAs in lung adenocarcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 16012-16022.
- [9] Lu Z, Pannunzio NR, Greisman HA, et al. Convergent BCL6 and lncRNA promoters demarcate the major breakpoint region for BCL6 translocations [J]. Blood, 2015, 126(14): 1730-1731.
- [10] Jiang H, Hu X, Zhang H, et al. Down-regulation of LncRNA TUG1 enhances radiosensitivity in bladder cancer *via* suppressing HMGB1 expression [J]. Radiat Oncol, 2017, 12(1): 65.
- [11] Xu Y, Wang J, Qiu M, et al. Upregulation of the long noncoding RNA TUG1 promotes proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma [J]. Tumour Biol, 2015, 36(3): 1643-1651.
- [12] Zhang Q, Geng PL, Yin P, et al. Down-regulation of Long Non-coding RNA TUG1 inhibits osteosarcoma cell proliferation and promotes apoptosis [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(4): 2311-2315.
- [13] Yan G, Wang X, Yang M, et al. Long non-coding RNA TUG1 promotes progression of oral squamous cell carcinoma through upregulating FMNL2 by sponging miR-219 [J]. Am J Cancer Res, 2017, 7(9): 1899-1912.
- [14] Zhang G, Zhao H, Wu J, et al. Adoptive immunotherapy for non-small cell lung cancer by NK and cytotoxic T lymphocytes mixed effector cells: Retrospective clinical observation [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 21(2): 396-405.
- [15] Bellora F, Castriconi R, Dondoro A, et al. TLR activation of tumor-associated macrophages from ovarian cancer patients triggers cytolytic activity of NK cells [J]. Eur J Immunol, 2014, 44(6): 1814-1822.
- [16] Wang Z, Zhu J, Gu H, et al. The clinical significance of abnormal Tim-3 expression on NK cells from patients with gastric cancer [J]. Immunol Invest, 2015, 44(6): 578-589.
- [17] Wang P, Chen D, Ma H, et al. LncRNA SNHG12 contributes to multidrug resistance through activating the MAPK/Slug pathway by sponging miR-181a in non-small cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(48): 84086-84101.
- [18] Li Z, Dong M, Fan D, et al. LncRNA ANCR down-regulation promotes TGF- β -induced EMT and metastasis in breast cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(40): 67329-67343.
- [19] Li H, Tian G, Tian F, et al. Long non coding RNA TUG1 promotes osteosarcoma cell proliferation and invasion through inhibition of microRNA 212 3p expression [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2): 779-787.
- [20] Xia L, Li D, Lin C, et al. Comparative study of joint bioinformatics analysis of underlying potential of 'neurimmiR', miR-212-3P/miR-132-3P, being involved in epilepsy and its emerging role in human cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(25): 40668-40682.