

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.09.011

· 临床研究 ·

## lncRNA 00707 通过 miR-613 调控胃癌 MGC-803、SGC-7901 细胞的恶性生物学行为

吕海栋<sup>a</sup>, 周堤侠<sup>a</sup>, 祁玉娟<sup>b</sup> (青海省人民医院 a. 肿瘤外科; b. 肿瘤内科, 青海 西宁 810007)

**[摘要]** **目的:** 探讨长链非编码 RNA 00707 (lncRNA 00707) 和微小 RNA-613 (miR-613) 对胃癌细胞增殖和转移的调控作用及其相关机制。 **方法:** 收集 2014 年 1 月至 2018 年 6 月青海省人民医院肿瘤外科 89 例原发性胃癌组织及癌旁组织标本以及胃癌 MGC-803、SGC-790、BGC-823 细胞, 采用 qPCR 实验检测胃癌组织和细胞系中 lncRNA 00707、miR-613 的表达水平。分别建立 lncRNA 00707 低表达和过表达细胞模型, 采用 CCK-8 实验检测 MGC-803、SGC-7901 细胞增殖能力, Transwell 法检测 MGC-803、SGC-7901 细胞迁移和侵袭能力。用双荧光素酶基因报告实验验证 lncRNA 00707 与 miR-613 的靶向关系。 **结果:** 与癌旁组织相比, 胃癌组织中 lncRNA 00707 呈明显高表达 ( $P < 0.01$ ), lncRNA 00707 表达水平与 WHO 分期呈正相关 ( $P < 0.05$ ); 与正常细胞系 GES-1 相比, 胃癌细胞系中 lncRNA 00707 表达明显上调 ( $P < 0.05$ )。敲低 lncRNA 00707 可明显抑制 SGC-7901 细胞的增殖、侵袭和迁移能力 (均  $P < 0.05$ ); lncRNA 00707 过表达可明显提高 MGC-803 细胞的增殖和迁移能力 ( $P < 0.05$ )。与阴性对照组相比, lncRNA 00707 过表达显著降低了 miR-613 荧光素酶报告载体的荧光素酶活性, 而下调 MGC-803 和 SCG-7901 细胞中 lncRNA 00707, miR-613 的表达显著增加 (均  $P < 0.01$ )。 **结论:** lncRNA 00707 在胃癌组织和细胞系中发挥促癌效应, 其可以通过抑制 miR-613 而促进胃癌 MGC-803 和 SCG-7901 细胞的增殖和转移。

**[关键词]** 长链非编码 RNA 00707; 微小 RNA-613; 胃癌; MGC-803 细胞; SCG-7901 细胞; 增殖; 迁移

**[中图分类号]** R739.1; R735.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)09-0999-07

## lncRNA 00707 regulates malignant biological behavior of gastric cancer MGC-803 and SGC-7901 cells via miR-613

LYU Haidong<sup>a</sup>, ZHOU Dixia<sup>a</sup>, QI Yujuan<sup>b</sup> (a. Department of Surgical Oncology; b. Interinal Medicine-Oncology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai, China)

**[Abstract] Objective:** To investigate the role of long chain non-coding RNA 00707 (lncRNA 00707) and micro RNA-613 (miR-613) in regulating the proliferation and metastasis of gastric cancer cells and its underlying mechanisms. **Methods:** Eighty-nine pairs of primary gastric cancer tissues and corresponding paracancerous tissues were collected from the Department of Surgical Oncology, Qinghai Provincial People's Hospital during January 2014 and June 2018 for this study. The expressions of lncRNA 00707 and miR-613 in gastric cancer tissues and cells were detected by qPCR. The lncRNA 00707 low expression and over-expression models of MGC-803 and SGC-7901 cells were established; The proliferation of gastric cancer cells was monitored by CCK-8 assay, and Transwell assay was performed to determine the migration and invasion of gastric cancer cells. Dual luciferase gene reporter assay was adopted to validate the relationship between lncRNA 00707 and miR-613. **Results:** Compared with paracancerous tissues and normal cell line GES-1, the expression of lncRNA 00707 was significantly up-regulated in cancer tissues and cell lines, and the expression of lncRNA 00707 was positively correlated with WHO stage (all  $P < 0.05$ ). Down-regulation of lncRNA 00707 significantly inhibited the proliferation and migration of SGC-7901 cells, while over-expression of lncRNA 00707 exerted the opposite effect (all  $P < 0.05$ ). Compared with negative control group, lncRNA 00707 over-expression significantly reduced the luciferase activity of miR-613; in the contrary, the luciferase activity of miR-613 was significantly increased in MGC-803 and SGC-7901 cells with lncRNA 00707 knockdown (all  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** lncRNA 00707 facilitates the proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by inhibiting the function of miR-613, which exerts a protumorigenic effect in gastric cancer.

**[Key words]** long chain non-coding RNA (lncRNA 00707); miR-613; gastric carcinoma; MGC-803 cell; SCG-7901 cell; proliferation; metastasis

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(9): 999-1005. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.09.011]

**[基金项目]** 青海省科技计划资助项目 (No. 2017-ZJ-907)。Project supported by the Science and Technology of Qinghai Province (No. 2017-ZJ-907)

**[作者简介]** 吕海栋 (1977-), 男, 副主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤治疗的研究, E-mail: lvhaid@126.com

**[通信作者]** 祁玉娟 (QI Yujuan, corresponding author), 博士, 主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤治疗的研究, E-mail: chunxia8385@163.com

胃癌作为最常见的恶性肿瘤之一,是全球第三大癌症死亡原因<sup>[1]</sup>。随着现代医学水平的提高,胃癌患者的生存率显著提高<sup>[2]</sup>。然而,早期胃癌缺乏典型症状,相当一部分胃癌患者被明确诊断时已发生转移,目前对其缺乏根治性方法<sup>[3]</sup>。即使经过化疗,也仍有较高的病死率<sup>[4-5]</sup>。近年来研究<sup>[6-7]</sup>发现,非编码RNA与胃癌的发生、发展、侵袭、转移密切相关,在胃癌的诊断与治疗方面具有潜在的重大意义。长链非编码RNA(long-chain non-coding RNA, lncRNA)和微小RNA(microRNA, miRNA)同属于非编码RNA,其异常表达及相互作用在肿瘤的发生和发展过程中发挥重要作用,可能是肿瘤新的治疗靶点<sup>[8]</sup>。有研究<sup>[9-10]</sup>发现, lncRNA 00707通过作用于miR-206增加CDK14促进肝细胞癌进展,同时, lncRNA 00707可以激活ERK/JNK/AKT通路促进肝细胞癌进展。此外,有研究<sup>[11]</sup>表明,miR-613通过靶向ATOH1促进结肠癌细胞增殖、侵袭和迁移。然而,目前关于lncRNA 00707和miR-613的表达与胃癌关系的研究较少。本研究拟检测lncRNA 00707在胃癌组织和细胞中的表达水平,同时探究其对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用及下游机制,以期为临床上治疗胃癌提供新的实验依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 组织标本、细胞系及主要试剂

收集2014年1月至2018年6月青海省人民医院肿瘤外科89例原发性胃癌组织及癌旁组织标本。其中男38例、女61例,年龄(60.25±6.21)岁。肿瘤分化程度依据Edmondson-Steiner分级标准确定。肿瘤分期参照美国肿瘤研究联合委员会(AJCC)第7版分期系统的标准。所有患者在采集标本前均未接受术前抗肿瘤治疗。组织样本的收集和使用征得患者同意并签署知情同意书,并获得青海省人民医院伦理委员会的批准。手术切除后,在-80℃下立即用液氮保存组织样本。

人胃癌细胞系MGC-803、SGC-7901、BGC-823及人胃黏膜上皮细胞株GES-1购自中国科学院上海细胞库。

TRIzol购自美国Invitrogen公司,DMEM和胎牛血清购自美国Biological Industries公司,CCK-8试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司,Transwell小室购自美国Corning公司,Annexin V-FITC双染细胞凋亡检测试剂盒购自上海贝博生物有限公司,双荧光素酶检测试剂盒购自Promega公司, RNA提取试剂盒和定量PCR试剂盒SYBR premix Ex Taq™购自日本TaKaRa公司。

### 1.2 细胞培养

所有细胞在10%胎牛血清、1%青霉素和链霉素、RPMI-1640培养基下培养,置于5% CO<sub>2</sub>、37℃培养箱中,每隔3 d换液1次,待细胞铺满培养瓶底进行传代。以下所有试验均取处于对数生长期的细胞。

### 1.3 细胞转染

使用PBS缓冲液将SGC-7901细胞清洗干净,重复3次,胰酶消化细胞2 min,转移至无菌15 ml离心管,离心并计数细胞,以每孔4×10<sup>5</sup>个细胞接种于6孔板中,使汇合度达70%左右,使用无血清培养基按3 μl/L进行稀释转染试剂,37℃孵育20 min,用无血清培养基分别将si-lncRNA 00707和对照组按50 μmol/L浓度稀释,常温下孵育5 min,最后与转染试剂等体积分别混匀,37℃培养箱继续培养。12 h后,观察转染细胞状态,并将无血清培养基更换为完全培养基,继续培养,继续培养48 h后,提取细胞RNA,验证转染效率。同样方法把过表达lncRNA 00707和对照组转染到胃癌细胞系MGC-803中。lncRNA 00707敲除质粒和过表达质粒由GenePharma公司设计整合。空白质粒作为对照。根据协议用脂质体3000转染细胞MGC-803、SGC-7901。实验分为NC组、si-lncRNA 00707组、lncRNA 00707组、lncRNA 00707+miR-613 mimics组。用Geneticin选出稳定转染的细胞。

### 1.4 qPCR实验检测胃癌组织及细胞中lncRNA 00707和miR-613的表达

所有RNA均根据使用说明用TRIzol试剂提取。用TaqMan miR-613 MicroRNA kits扩增miR-613。然后用SuperScript First Strand cDNA System逆转录为cDNA。用SYBR Premix Ex Taq kit在ABI Step One real-time PCR system上进行qRT-PCR分析。qPCR反应条件:95℃预变性10 min,95℃ 15 s,60℃ 15 s,45个循环,获取荧光信号温度为60℃。以GAPDH为检测lncRNA 00707表达水平内参,以U6为检测miR-613的内参。引物序列:lncRNA 00707 F为5'-TCACATCTGTGAAAAGAGTGCT-3',R为5'-CTGGACTGTGAGTACCAGGC-3'; miR-613 F为5'-GTGAGTGC GTTTCCAAGTGT-3',R为5'-TGAGTGGCAAAGAAGGAACAT-3'; GAPDH F为5'-GAGTCAACGGATTTGGTCTCGT-3',R为5'-TTGATTTTGGAGGGATCTCG-3'; U6 F为5'-TTGTCTGATCTGGCACATATAC-3',R为5'-AAA AATATGGAGCGCTTACG-3'。采用2<sup>-ΔΔCt</sup>法进行计算lncRNA 00707和miR-613的表达水平。实验重复3次。

### 1.5 CCK-8实验检测胃癌MGC-803、SGC-7901细胞

### 增殖能力

联合组转染细胞根据试剂盒说明书,然加入 10  $\mu$ l 增强 CCK-8 试剂,在 37  $^{\circ}$ C 下孵育 1 h。在 450 nm 处测定光密度(D)值。实验重复3次。

### 1.6 Transwell实验检测胃癌MGC-803、SCG-7901细胞迁移和侵袭

联合组转染细胞接种到Transwell的小室内( $2.5 \times 10^4$ 细胞/孔),小室内细胞重悬在无血清的培养基中,而小室底部是含有20%血清的培养基。对于迁移实验,小室的内部不加Matrigel,而侵袭实验是预先在小室的内部铺上一层Matrigel模拟细胞外基质(Matrigel的终浓度为2 mg/ml,用不含血清的培养液稀释后,每个小室滴加40  $\mu$ l,在37  $^{\circ}$ C放置30 min到1 h至胶凝)。待细胞迁移和侵袭24 h后,将小室取出,甲醛和乙酸混合液固定15 min后,PBS清洗,然后用结晶紫进行染色,染色后用1 $\times$ PBS冲洗,最后用棉签将小室内的细胞擦掉,在显微镜下对发生侵袭和迁移的细胞进行计数。

### 1.7 双荧光素酶基因报告实验验证miR-20a与TGF- $\beta$ 2的靶向结合

用双荧光素酶报告分析系统实施荧光素酶报告基因检测实验。野生型lncRNA 00707及突变型lncRNA 00707的目的片段被构建并整合入pGL3 vector以构建pGL3-lncRNA 00707-wild type (lncRNA 00707-Wt)和pGL3-lncRNA 00707-mutant (lncRNA 00707-Mut) reporter vector。将lncRNA 00707-Wt或lncRNA 00707-Mut与miR-613 mimics或阴性对照物共转染GES-1细胞。转染48 h后,移去细胞培养板中的培养液,用洗涤

液进行洗涤,弃去洗涤液后在孔中加入1 $\times$ 细胞裂解液裂解细胞。室温下振荡器上振荡5~10 min,移入离心管中3 000 $\times$ g离心5 min,弃上清。按照双荧光素酶报告基因试剂盒说明书,用酶标仪检测萤火虫和海肾荧光值,并以海肾荧光值作为内参。实验重复3次。

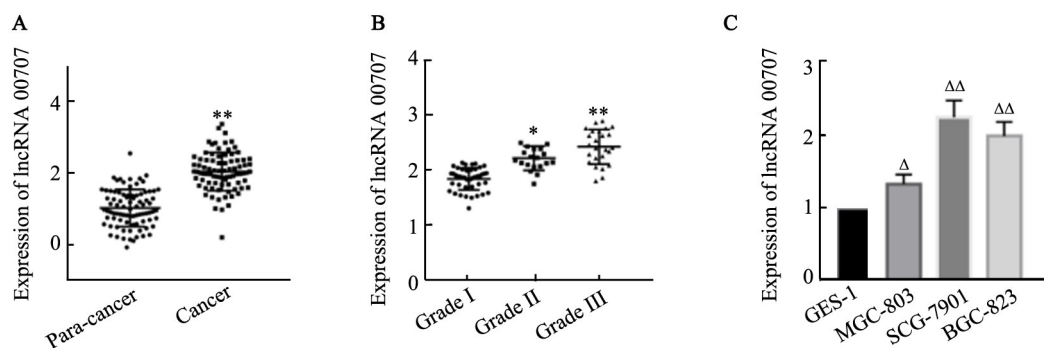
### 1.8 统计学处理

采用SPSS22.0统计学软件,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本t检验和近似t检验;多组间的均数比较采用单因素方差分析,组内的两两比较采用SNK-q检验;以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 lncRNA 00707在胃癌组织和细胞系中呈明显高表达

qPCR实验检测结果显示,与癌旁组织相比,胃癌组织中lncRNA 00707呈明显高表达( $P < 0.01$ ,图1A);当89例胃癌标本按WHO分期分层时,lncRNA 00707表达水平与WHO分期呈正相关( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ,图1B);与正常细胞系GES-1相比,胃癌细胞系中lncRNA 00707表达明显上调( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ,图1C)。为了进一步检测lncRNA 00707的表达水平与胃癌患者临床病理标之间的相关性,按照中位数方法将患者分为lncRNA 00707高表达组和lncRNA 00707低表达组。结果显示,高表达lncRNA 00707与肿瘤体积大、出现淋巴结转移、肿瘤分期高显著相关( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ,表1)。



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs Para-cancer or Grade I group;  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs GES-1 group

A: The expression of lncRNA 00707 in gastric cancer tissues and para-cancer tissues; B: The expression of lncRNA 00707 in different stages of gastric cancer group; C: the expression of lncRNA 00707 in gastric mucosal epithelial cell lines and gastric cancer cell lines

图1 lncRNA 00707在胃癌组织和细胞系中的表达

Fig. 1 Expression of lncRNA 00707 in gastric cancer tissues and cell lines

### 2.2 敲减lncRNA 00707抑制胃癌SGC-7901细胞增殖、迁移及侵袭

CCK-8实验检测结果显示,敲减lncRNA 00707

可明显抑制SGC-7901细胞的增殖能力( $P < 0.05$ ,图2A)。Transwell实验检测结果显示,lncRNA 00707敲减明显降低SGC-7901细胞迁移( $P < 0.05$ ,图2B)和侵

袭能力( $P < 0.05$ , 图 2C)。上述结果表明, 下调 lncRNA 00707 的表达对胃癌细胞增殖和转移有明显的抑制作用。

### 2.3 过表达 lncRNA 00707 促进胃癌 MGC-803 细胞增殖、迁移及侵袭

CCK-8 实验检测, lncRNA 00707 过表达可明显提高 MGC-803 细胞的增殖能力( $P < 0.05$ , 图 3A)。Transwell 实验检测结果显示, lncRNA 00707 的过表达明显提高 MGC-803 细胞迁移能力( $P < 0.05$ , 图 3B)与细胞侵袭( $P < 0.05$ , 图 3C)。以上结果表明, lncRNA 00707 过表达对胃癌细胞增殖、迁移及侵袭有明显的促进作用。

### 2.4 lncRNA 00707 直接靶向作用于 miR-613

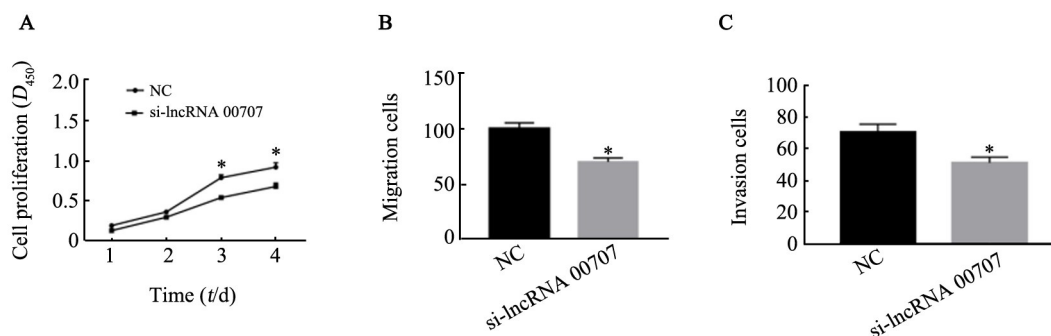
通过 Starbase 数据库中检索 lncRNA 00707 潜在的目标基因, 结果(图 4A)显示, lncRNA 00707 包含 miR-613 的保守目标位点。qPCR 实验检测胃癌组织中 lncRNA 00707 和 miR-613 的表达相关性, 结果(图 4B)显示, lncRNA 00707 和 miR-613 之间呈明显负向调控关系( $P < 0.05$ )。为进一步验证 lncRNA 00707 与 miR-613 的直接结合, 双荧光素酶报告实验验证结果(图 4C)显示, 与阴性对照组相比, lncRNA 00707 过表达显著降低了 miR-613 荧光素酶报告载体的荧光素酶活性( $P < 0.05$ ), 而 miR-613 过表达对 lncRNA 00707-Mut 的荧光素酶活性没有显著影响( $P > 0.05$ ), 表明 miR-613 是 lncRNA 00707 的靶向 miRNA。此外, 下调胃癌细胞 MGC-803 和 SCG-7901 的 lncRNA 00707

后, miR-613 的表达显著增加( $P < 0.01$ , 图 4D), 进一步证实了 lncRNA 00707 和 miR-613 之间的靶向调控关系。

表 1 胃癌患者组织中 lncRNA 00707 的表达与临床病理特征的关系

Tab.1 Correlations of lncRNA 00707 in gastric tissues with clinicopathological features

| Clinical Parameters  | LncRNA 00707 expression level |                       | P     |
|----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------|
|                      | High expression (n=44)        | Low expression (n=45) |       |
| Age (t/a)            |                               |                       | 0.461 |
| >60                  | 25                            | 29                    |       |
| ≤60                  | 19                            | 16                    |       |
| Gender               |                               |                       | 0.220 |
| Male                 | 30                            | 25                    |       |
| Female               | 14                            | 20                    |       |
| Tumor size(d/cm)     |                               |                       | 0.002 |
| >5                   | 30                            | 16                    |       |
| ≤5                   | 14                            | 29                    |       |
| Lymphatic metastasis |                               |                       | 0.044 |
| Negative             | 27                            | 18                    |       |
| Positive             | 17                            | 27                    |       |
| TNM stage            |                               |                       | 0.012 |
| I                    | 10                            | 23                    |       |
| II                   | 11                            | 9                     |       |
| III                  | 23                            | 13                    |       |



\* $P < 0.05$  vs NC group

图 2 低表达 lncRNA 00707 对 SGC-7901 细胞增殖(A)、迁移(B)和侵袭(C)的影响

Fig.2 Effects of low expression of lncRNA 00707 on proliferation(A), migration (B) and invasion (C) of SGC-7901 cells

### 2.5 lncRNA 00707 通过靶向 miR-613 调控胃癌细胞增殖和迁移

CCK-8 实验检测结果(图 5A、B)显示, miR-613 模拟物的转染降低了 SCG-7901 细胞增殖能力, 而 lncRNA 00707 的过表达抑制了 miR-613 的作用

( $P < 0.05$ )。Transwell 实验检测结果(图 5C)显示, miR-613 模拟物的转染降低了 SCG-7901 细胞迁移能力, 但这种作用可被 lncRNA 00707 的过表达抵消( $P < 0.05$ )。上述结果表明, lncRNA 00707 可以通过调节 miR-613 影响胃癌的进展。

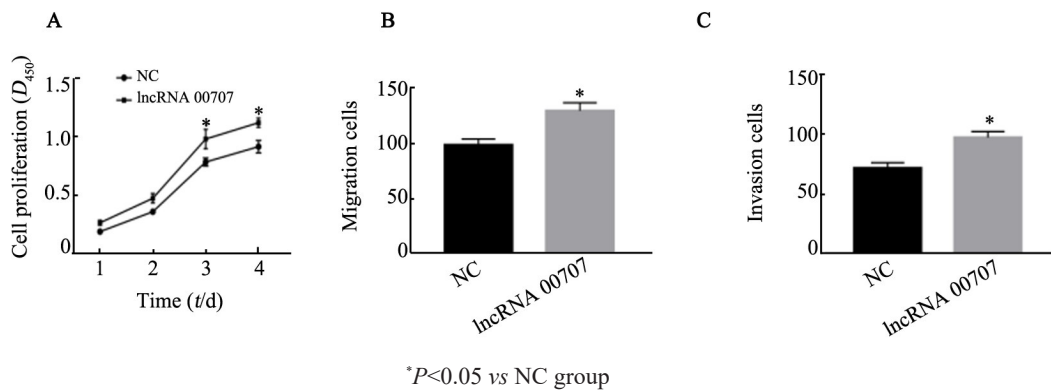
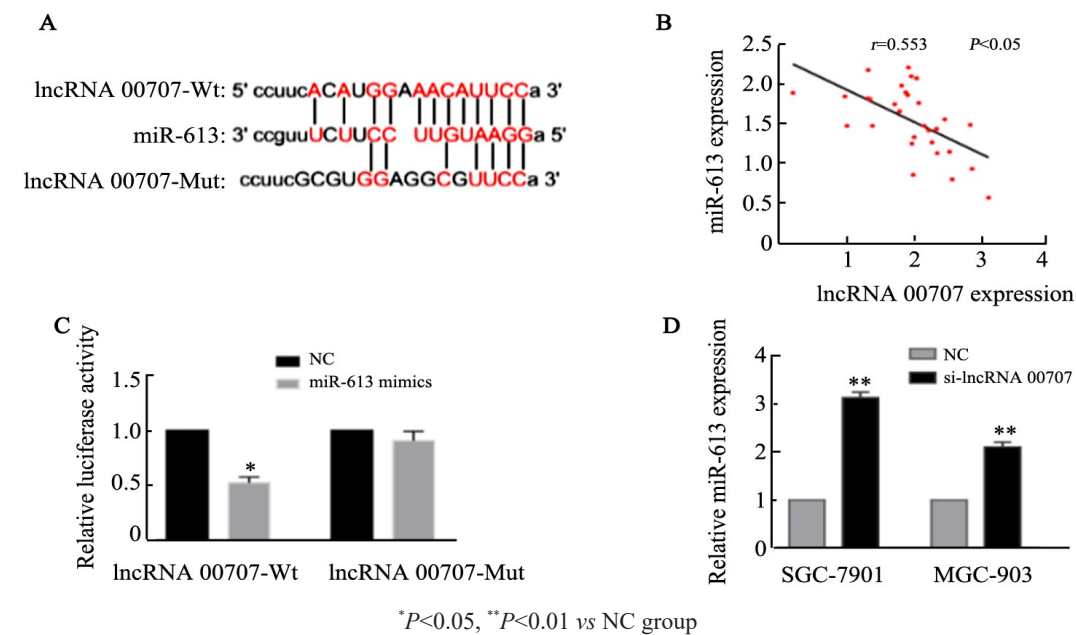


图3 过表达 lncRNA 00707 对 MGC-803 细胞增殖(A)、迁移(B)和侵袭(C)的影响

Fig.3 Effects of overexpression of lncRNA 00707 on proliferation(A), migration (B) and invasion (C) of MGC-803 cells



A: Complementary pairing of lncRNA 00707 and miR-613 bases; B: The correlation between expression of lncRNA 00707 and miR-613 in gastric cancer; C: Detection of targeting relationship between lncRNA 00707 and miR-613 by dual luciferase reporting test; D: Effect of interfering with the expression of lncRNA 00707 on the expression of miRNA-613 in gastric cancer cells

图4 lncRNA 00707 与 miR-613 在胃癌组织和细胞中的表达特点及相关性

Fig.4 The expression characteristics and correlation of lncRNA 00707 and miR-613 in gastric cancer tissues and cells

### 3 讨论

lncRNA 是一类定位于细胞核或细胞质中的单链 RNA, 其碱基序列长度大于 200 nt。lncRNA 虽不参与蛋白质的表达, 但在表观遗传学、转录及转录后等多种层面调控基因的表达<sup>[13]</sup>。例如, lncRNA MDC1-AS 通过 MDC1 依赖机制抑制胃癌细胞的增殖和转移<sup>[14]</sup>, lncRNA GNAT1-1 通过 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白途径抑制胃癌细胞增殖和侵袭<sup>[15]</sup>。此外, 有研究<sup>[16]</sup>发现, lncRNA 00707 在肝癌组织和细胞中发挥促癌效应, 其可以通过抑制 miR-206 的功能而促进肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭。然而目前没有研究充分证实 lncRNA

00707 和胃癌的关系。本课题集中研究了 lncRNA 00707 在胃癌细胞中的作用及其潜在机制, 观察到 lncRNA 00707 在胃癌组织中表达显著高于邻近正常组织, 其上调与晚期恶性肿瘤指标的升高正相关。上调或下调的功能实验用于探索 lncRNA 00707 对胃癌细胞生物学行为的作用, 数据显示 lncRNA 00707 过表达对 SGC-7901 和 MGC-803 细胞的增殖、转移有明显的促进作用。此外, 低表达 lncRNA 00707 对 SGC-7901 和 MGC-803 细胞的增殖、转移有明显的抑制作用, 提示 lncRNA 00707 在胃癌的发展过程中发挥促癌效应。

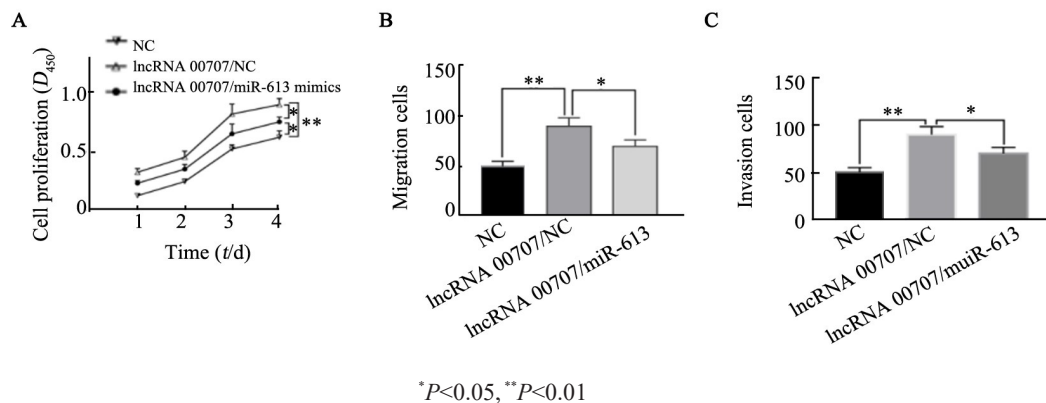


图5 lncRNA 00707和miR-613对SGC-7901细胞增殖(A)、迁移(B)和侵袭(C)的影响

Fig. 5 Effects of lncRNA 00707 and miR-613 on proliferation (A), migration (B) and invasion (C) of SGC-7901 cells

作为内源性非编码RNA, mi-RNA是胃癌形成、转移中起作用的重要因素之一,其通过基因调控参与许多生物学过程(如细胞增殖、分化、凋亡、侵袭和发育)<sup>[17]</sup>。例如,有研究<sup>[18]</sup>发现,miRNA-96-5p通过靶向Fox1抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和转移,而HU等<sup>[19]</sup>研究发现,miR-532通过靶向NKD1促进胃癌的迁移和侵袭。此外,miR-613是已被证实的具有抑癌效应的miRNA,在包括骨肉瘤、甲状腺乳头状癌等癌症中起抑癌的作用。有研究<sup>[20]</sup>发现,miR-613抑制趋化因子受体4(CXCR4)而抑制的骨肉瘤生长和肺转移。同时,miR-613通过调控鞘氨醇激酶2从而抑制甲状腺乳头状癌的增殖、迁移和侵袭<sup>[21]</sup>,而在胃癌中,miR-613通过抑制脑源性神经营养因子(BDNF)抑制胃癌的扩散、迁移和入侵<sup>[22]</sup>,表明miR-613在肿瘤中发挥抑癌效应。本研究也发现,相较于癌旁组织,miR-613在胃癌组织中表达下调,也提示miR-613在胃癌的发展过程中发挥抑癌效应。

有研究<sup>[23]</sup>发现,lncRNA通过与miRNA完全结合产生ceRNA或在转录后水平促进蛋白质稳定来调节胃癌的发生和发展。为进一步研究lncRNA 00707调控胃癌生长的下游分子机制,本研究通过生物信息学分析发现,miR-613是lncRNA 00707作用的靶点,且miR-613和lncRNA 00707在胃癌组织中的表达存在负相关关系,且在胃癌细胞中,过表达lncRNA 00707抑制了细胞内miR-613的表达。此外,miR-613模拟物的转染抵消了lncRNA 00707对促进胃癌细胞增殖、迁移的效应。以上研究表明,miR-613在胃癌细胞中发挥抑癌效应,且lncRNA 00707可以通过靶向抑制胃癌细胞中miR-613而发挥促癌效应。

综上所述,lncRNA 00707可以促进胃癌的增殖、迁移和侵袭,可以作为胃癌诊断和治疗的潜在标志物;此外,miR-613在胃癌细胞中发挥抑癌效应,而

lncRNA 00707可以通过靶向抑制miR-613发挥促癌效应。总之,本研究探究了胃癌发展过程中的新的机制,也为胃癌的诊断和治疗提供了新的实验依据。

#### [参考文献]

- [1] DANIYAL M, AHMAD S, AHMAD M, et al. Risk factors and epidemiology of gastric cancer in Pakistan[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(12): 4821-4824. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.12.4821.
- [2] GOTODA T. Endoscopic resection of early gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2007, 10(1): 1-11. DOI: 10.1007/s10120-006-0408-1.
- [3] Van C E, SAGAERT X, TOPAL B, et al. Gastric cancer[J]. J Nat Cancer Instit, 2016, 57(1): 2654-2664.
- [4] FINKE J, ENGELHARDT R. Chemotherapy for advanced gastric cancer [J]. Digest Surg, 2010, 11(2): 118-120. DOI: 10.1002/14651858.cd004064.pub2.
- [5] YI J H, LEE J, LEE J, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum[J/OL]. Br J Cancer, 2012, 106(9): 1469-1474[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3341944/>. DOI: 10.1038/bjc.2012.100.
- [6] NICOLOSO M S, SPIZZO R S, MASAYOSHI R, et al. MicroRNAs-the micro steering wheel of tumour metastases[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(4): 293-302.
- [7] UEDA T, VOLINIA S, OKUMURA H, et al. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 136-146. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70343-2.
- [8] LEI K C, LIANG X, GAO Y W, et al. Lnc-ATB contributes to gastric cancer growth through a MiR-141-3p/TGFβ2 feedback loop[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 484(3): 514-521. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.094.
- [9] TU J F, ZHAO Z W, XU M, et al. Lnc 00707 contributes to hepatocellular carcinoma progression via sponging miR-206 to increase CDK14[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 10615-10624. DOI: 10.1002/jcp.27737.

- [10] WANG J C, LUO Z J, YAO T W, et al. LINC00707 promotes hepatocellular carcinoma progression through activating ERK/JNK/AKT pathway signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6908-6916. DOI: 10.1002/jcp.27449.
- [11] YANG X X, ZHANG L, SONG X, et al. MicroRNA-613 promotes colon cancer cell proliferation, invasion and migration by targeting ATOH1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(4): 827-833. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.09.054.
- [12] FENG C, SHEN J M, LV P P, et al. Construction of implantation failure related lncRNA-mRNA network and identification of lncRNA biomarkers for predicting endometrial receptivity[J/OL]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(10): 1361-1377[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6097487/>. DOI: 10.7150/ijbs.25081.
- [13] CALEY D P, PINK R C, TRUJILLANO D, et al. Long noncoding RNAs, chromatin, and development[J]. *Sci World J*, 2010, 10: 90-102. DOI: 10.1100/tsw.2010.7.
- [14] QIN Y, ZHUANG S T, WEN J F, et al. Long non-coding RNA MDC1-AS inhibits human gastric cancer cell proliferation and metastasis through an MDC1-dependent mechanism[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 191-197[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763657/>. DOI: 10.3892/etm.2017.5370.
- [15] LIU L P, SHUAI T K, LI B, et al. Long non-coding RNA lnc-GNAT1-1 inhibits gastric cancer cell proliferation and invasion through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in helicobacter pylori infection [J]. *Mol Med Report*, 2018, 18(4): 4009-4015. DOI: 10.3892/mmr.2018.9405.
- [16] TU J F, ZHAO Z W, XU M, et al. LINC00707 contributes to hepatocellular carcinoma progression via sponging miR-206 to increase CDK14[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10615-10624. DOI: 10.1002/jcp.27737.
- [17] SHIN V Y, CHU K M. MiRNA as potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(30): 10432-10439[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130850/>. DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10432.
- [18] YANG X Y, LI N, DENG W Y, et al. MiRNA-96-5p inhibits the proliferation and migration of gastric cancer cells by targeting FoxQ1 [J]. *Chin J Oncol*, 2019, 41(3): 193-199. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.03.008.
- [19] HU S B, ZHENG Q C, WU H S, et al. MiR-532 promoted gastric cancer migration and invasion by targeting NKD1[J]. *Life Sci*, 2017, 177: 15-19. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.03.019.
- [20] ZHU Y, TANG L H, ZHAO S S, et al. CXCR4-mediated osteosarcoma growth and pulmonary metastasis is suppressed by MicroRNA-613[J/OL]. *Cancer Sci*, 2018, 109(8): 2412-2422[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113448/>. DOI: 10.1111/cas.13653.
- [21] QIU W W, YANG Z L, FAN Y B, et al. MicroRNA-613 inhibits cell growth, migration and invasion of papillary thyroid carcinoma by regulating SphK2[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39907-39915 [2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129980/>. DOI: 10.18632/oncotarget.9530.
- [22] DING D Y, HOU R Z, GAO Y J, et al. MiR-613 inhibits gastric cancer progression through repressing brain derived neurotrophic factor [J/OL]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1735-1741[2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774479/>. DOI: 10.3892/etm.2017.5546.
- [23] HAO N B, HE Y F, LI X Q, et al. The role of miRNA and lncRNA in gastric cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81572-81582 [2019-05-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655310/>. DOI: 10.18632/oncotarget.19197.

[收稿日期] 2019-06-15

[修回日期] 2019-08-02

[本文编辑] 王映红