

• 综 述 •

长链非编码 RNA 00461 在肿瘤中的研究进展*

黄 恺¹综述, 覃 决², 梁 骥³, 潘雨佳⁴, 魏 兵^{5△} 审校

- (1. 桂林医学院公共卫生学院, 广西 桂林 541001; 2. 桂林医学院附属医院, 广西 桂林 541001;
3. 桂林医学院检验学院, 广西 桂林 541001; 4. 桂林医学院基础医学院, 广西 桂林 541001;
5. 桂林医学院国际教育学院, 广西 桂林 541001)

[摘 要] 肿瘤因其发病率不断上升与死亡率居高不下已经成为威胁人类健康的主要疾病之一。长链非编码 RNAs(lncRNAs)参与细胞周期调控、表观遗传调控、计量补偿效应等众多生物学过程,并与包括消化系统肿瘤、呼吸系统肿瘤、生殖系统肿瘤等在内的诸多恶性肿瘤发生、发展密切相关。linc00461 是新近发现的一种 lncRNA,其在多种恶性肿瘤中异常表达并发挥重要作用。因此,该文着重介绍 linc00461 在肿瘤进展与耐药性中的作用机制,为肿瘤的诊断与治疗提供新的思路。

[关键词] 长链非编码 RNAs; linc00461; 肿瘤; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.09.022 中图法分类号:R730

文章编号:1009-5519(2023)09-1546-05

文献标识码:A

Research progress of long non-coding RNA 00461 in tumor*

HUANG Kai¹, QIN Yang², LIANG Gi³, PAN Yujia⁴, WEI Bing^{5△}

- (1. School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 2. Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 3. College of Laboratory, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 4. School of Basic Medical Sciences, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China;
5. College of International Education, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China)

[Abstract] Tumor has become one of the main diseases threatening human health because of its rising morbidity and high mortality. Long non-coding RNAs (lncRNAs) participates in many biological processes such as cell cycle regulation, epigenetic regulation and metrological compensation, and is closely related to the occurrence and development of many malignant tumors, including digestive system tumors, respiratory system tumors, reproductive system tumors and so on. The linc00461 is a newly discovered lncRNA, which is abnormally expressed and plays an important role in many kinds of malignant tumors. Therefore, this article focused on the mechanism of linc00461 in tumor progression and drug resistance, so as to provide new ideas for tumor diagnosis and treatment.

[Key words] Long non-coding RNAs; linc00461; Tumor; Review

肿瘤是最具有威胁的疾病之一,其发病率和死亡率在非传染性疾病中分别排名第一和第二。世界卫生组织发布的最新数据显示,全球每年有超过 1 500 万人罹患肿瘤,并且死亡率超过 50%^[1]。因此,探究肿瘤发生的分子机制,寻找有效的治疗靶点是当前肿瘤研究的关键问题。随着高通量测序技术的快速发展,人们对长链非编码 RNAs(lncRNAs)的认识逐渐加深,出现在大家视野中的 lncRNAs 数量也越来越多^[2]。lncRNAs 在许多疾病中,特别是在恶性肿

瘤的发生与发展中发挥至关重要的作用^[3]。一些 lncRNAs 不仅可以通过基因调控机制参与疾病的发生与发展,还可以通过充当内源性竞争 RNA(ceRNA)参与转录后调控^[4]。UCSC 数据库显示,linc00461 是位于人类第 5 号染色体上的基因间的 lncRNA,处于 MEF2C 和 TMEM161B 2 个基因之间。大量的研究表明,linc00461 在胃癌、肺癌、乳腺癌、肝细胞癌等多种肿瘤中表达异常并能够影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及耐药性。因此,本文将全面介绍 linc00461

* 基金项目:广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA297057);广西肿瘤免疫与微环境调控重点实验室开放课题(2202KF004)。

△ 通信作者,E-mail:conquer2012@163.com。

在各种肿瘤中所发挥的作用。

1 linc00461 在各种肿瘤中发挥的作用

1.1 肺癌 目前,肺癌是最常见、死亡率最高的原发性恶性肿瘤,非小细胞肺癌作为肺癌主要的组织学亚型,约占肺癌的 80%^[5]。WANG 等^[6]通过实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)技术检测肺癌组织及细胞系中 linc00461 的表达水平,并与邻近正常组织及细胞系进行比较,结果显示,linc00461 在肺癌组织和细胞系中的表达水平均高于邻近正常组织和细胞系,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。体外细胞研究发现,敲减 linc00461 基因可以抑制非小细胞肺癌的增殖与侵袭,进一步的异种肿瘤移植实验也证实,linc00461 基因敲除对肿瘤的生长与转移有明显的抑制作用^[7]。此外,该研究团队通过生物信息学预测工具发现 miR-518a-3p 有 linc00461 的结合位点,进一步的研究发现,miR-518a-3p 模拟物可显著抑制 linc00461-Wt 的荧光素酶活性,sh-linc00461 转染的非小细胞肺癌细胞 miR-518a-3p 的表达增加,且肿瘤的增殖与侵袭作用也受到了明显的抑制。上述细胞实验与生物信息学数据都提示 linc00461 表达上调可能参与了肿瘤细胞的发生。MENG 等^[8]通过分析 90 例非小细胞肺癌患者组织样本发现,linc00461 的表达水平与患者的预后及肿瘤的分期密切相关,linc00461 的表达水平越高则患者的预后就越差,第Ⅲ期与第Ⅳ期的患者组织中 linc00461 的表达水平高于第Ⅰ期与第Ⅱ期,提示 linc00461 可能在肺癌的发展中起一定作用。此外,在影响非小细胞肺癌预后的因素中不能忽视癌细胞的放射敏感性,放射敏感性越高患者的预后就越好,反之则越差。新近的一项研究发现,linc00461 表达水平较高的癌细胞相较于正常细胞放射敏感性更低,敲低 linc00461 可以提升肺腺癌细胞的放射敏感性^[9]。上述研究发认为 linc00461 作为肺腺癌放射治疗增敏剂提供了新依据。局限于样本量及相关机制方面的研究,linc00461 能否作为非小细胞肺癌的治疗靶点还有待深入探讨。

1.2 胃癌 胃癌在消化系统肿瘤的发病率中居首位,是严重影响人类健康的恶性肿瘤^[10]。由于我国早期胃癌的诊断率不理想,胃癌的预后较差,因此迫切需要一个新的治疗靶点与诊断标志物。研究人员在体外细胞实验观察到 linc00461 在胃癌细胞系 AGS 和 SGC-7901 中的表达明显高于正常细胞,这种差异性表达使得 linc00461 有望成为诊断胃癌的潜在靶点。此外,linc00461 的表达水平与胃癌的 TNM 分期及淋巴结转移呈正相关,与患者的预后水平呈负相关。linc00461 表达水平越高则提示预后越差及较高的淋巴结转移率,由此推断 linc00461 可能参与了胃

癌的病理进展过程。随后对 linc00461 促进胃癌细胞增殖的机制进行分析后发现,linc00461 下游靶基因蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 1(LSD1)在 AGS 和 SGC-7901 细胞系中过表达后,胃癌细胞的增殖能力显著上升,提示 LSD1 的表达水平与胃癌的进展密切相关^[11]。linc00461 在胃癌细胞系中的高表达及促进癌细胞增殖能力的结论还需要独立队列与前瞻性试验研究进一步验证。

1.3 肝细胞癌 肝细胞癌是发生于肝脏的一种恶性肿瘤,尽管手术、放疗和化疗已被广泛应用于肝癌的治疗,但由于肝癌的复发和侵袭性,肝癌患者的 5 年总生存率仍然很低^[12]。JI 等^[13]通过小鼠动物模型对肝细胞癌组织及细胞系中 linc00461 的表达变化情况进行体内与体外研究,结果表明,在肝细胞癌组织及细胞系中的表达水平较正常组织和细胞系显著升高,敲低 linc00461 可以显著减少肿瘤的体积与重量,说明 linc00461 能够影响癌细胞的增殖。此外,该研究人员发现,linc00461 表达水平较高的患者预示了较低的存活率,这提示 linc00461 的异常表达与肝细胞癌患者的预后密切相关。上述研究结果使得 linc00461 有望成为治疗肝细胞癌的新靶点。进一步的机制研究发现,linc00461 主要是通过调节 miR-149-5p/富含亮氨酸重复序列免疫球蛋白 2(LRIG2)轴来影响肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭。完全有理由相信上述调控机制仅仅是 linc00461 在肝细胞癌调控中的“冰山一角”,因此,有必要进一步研究 linc00461 在肝细胞癌中发挥的作用,更好地开发其在诊治肝细胞癌中的价值。

1.4 大肠癌 大肠癌作为一种常见癌症,在西方国家死亡率居第 2 位,在我国癌症死亡率中居第 5 位^[14]。寻找大肠癌新的治疗分子标志物将有利于治疗方案的优化与预后评价。lncRNAs 在恶性肿瘤的发生与发展过程中起着独一无二的作用,linc00461 作为 lncRNAs 中的一员也是如此。近期的一项关于 linc00461 的表达水平与大肠癌细胞活性之间关系的研究表明,linc00461 高表达的大肠癌细胞的增殖与侵袭能力较正常细胞显著增强,且二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)^[15]。细胞周期蛋白 D1(CCDN1)作为细胞周期过程中的关键调节因子,不仅能够调节细胞增殖还具有促进基因转录的功能。此外,随着对 CCDN1 研究的深入发现其与抗肿瘤治疗药物的敏感性也有相关性。QU 等^[16]在最近的一项研究中发现,在大肠癌细胞中过表达 linc00461 可以通过上调 CCDN1 的表达水平来降低大肠癌细胞的顺铂敏感性,从而影响大肠癌患者的治疗效果。尽管上述研究结果表明,linc00461 可能是治疗大肠癌的理想靶点,

但其功能和作用仍需大量临床队列中得到证实。

1.5 乳腺癌 乳腺癌作为女性最常见的疾病,在世界范围内广泛存在。据估计,全球每年约有 170 万新增患者,其中大约有 1/3 的患者死亡^[17]。多项研究结果表明,linc00461 在乳腺癌细胞中的表达水平较正常乳腺细胞高,并且 linc00461 表达水平越高的乳腺癌患者预后越差,提示 linc00461 的表达水平可能是影响乳腺癌患者预后的一个重要独立因素。该团队使用 edgeR 软件包进行筛选 DElncRNA 与 DEmiRNA 并根据 TargetScan、miRTarBase 与 miRDB 数据库的预测结果分析发现,linc00461 在乳腺癌细胞中的表达增加,这进一步地佐证了 linc00461 在乳腺癌细胞中的表达水平高于正常乳腺细胞^[18-19]。此外,乳腺癌死亡率居高不下的一个主要原因就是在治疗过程中耐药性的产生,最近一项关于乳腺癌耐药性研究发现,linc00461 在多西紫杉醇耐药细胞系(MCF-7-DTX)中的表达高于非耐药的乳腺癌细胞系(MCF-7),敲低 linc00461 后显著降低了 MCF-7-DTX 的细胞活力^[20]。上述研究结果提示,linc00461 有治疗或预防乳腺癌的潜能,可对其进行深入研究。

1.6 子宫内膜癌 子宫内膜癌是一种起源于子宫内膜的上皮性肿瘤,约占女性生殖系统恶性肿瘤的 20%^[21]。为了探索 linc00461 与子宫内膜癌的关系,WANG 等^[22]研究发现,linc00461 在子宫内膜癌组织中的表达明显高于其在正常组织中的表达,并且这种高水平表达与肿瘤分级和淋巴结转移相关,linc00461 的表达水平越高则提示发生淋巴结转移的可能性就越大。这种差异提示 linc00461 可能参与了子宫内膜癌病理过程,并且其可能是影响预后的一个因素。环氧化酶-2(COX-2)作为前列腺素合成过程中的重要限速酶,其可以通过多种调节机制来参与调控肿瘤的生长、浸润及血管生成。通过探究 linc00461 在促进子宫内膜癌的作用机制中发现,linc00461 可以通过和 miR-219-5P 竞争性结合,上调 COX-2 的表达水平,从而促进细胞的恶性表型,由于 linc00461 在子宫内膜癌作用机制方面的研究甚少,因此还需进一步探讨,开发 linc00461 在子宫内膜癌诊治方面的作用。

1.7 胶质瘤 胶质瘤是来源于神经系统胶质细胞和神经元细胞肿瘤的统称,是最常见的颅内恶性肿瘤。有研究发现,与正常脑组织相比,linc00461 在胶质瘤组织中的表达水平显著升高,且 linc00461 高表达组的患者预后更差^[23],推断 linc00461 的表达水平升高与胶质瘤预后相关。YANG 等^[24]研究发现,上调 linc00461 的表达能够促进胶质瘤细胞的增殖与侵袭能力,这提示 linc00461 可能在胶质瘤的进展中发挥重要作用。此外,linc00461 可上调胶质瘤细胞中水通

道蛋白 4(AQP4)的表达,且在 linc00461 表达下调的胶质瘤细胞中,AQP4 的表达水平明显降低,因此推测 AQP4 是 linc00461 调节胶质瘤细胞增殖与侵袭过程中的关键下游效应因子^[25]。以上研究可以为探索 linc00461 表达上调的肿瘤治疗新技术提供理论基础。

1.8 多发性骨髓瘤 多发性骨髓瘤是一种来源于浆细胞的恶性肿瘤,在我国的发病率约为 1/10 万^[26]。DENG 等^[27]对 linc00461 影响多发性骨髓瘤增殖能力进行研究后发现,linc00461 高表达的多发性骨髓瘤细胞的增殖活力更强,淋巴瘤瘤-2 蛋白(BCL-2)在多发性骨髓瘤细胞中的表达水平高于正常细胞,而敲除 BCL-2 可以大大缓解由 linc00461 过表达所引起的效应,提示 linc00461 可能是通过调节 BCL-2 的表达水平来影响多发性骨髓瘤的进展。以上研究结果表明,linc00461 在骨髓瘤的进展中具有重要作用,深入研究 linc00461 在骨髓瘤中的作用机制有利于改善骨髓瘤的诊治。

1.9 头颈部鳞状细胞癌 头颈部鳞状细胞癌是一种异质性恶性肿瘤,其发病率在所有恶性肿瘤中居第 6 位^[28]。GUAN 等^[29]研究发现,在头颈部鳞状细胞癌患者的组织中,linc00461 的表达水平高于邻近正常组织,且 linc00461 的表达水平与患者的预后水平呈负相关,这提示 linc00461 可能参与了头颈部鳞状细胞癌的进展并且有可能是影响其预后的因子。头颈部鳞状细胞癌的耐药性也是影响其治疗的一大因素,敲低 linc00461 后可以显著降低头颈部鳞状细胞癌的顺铂耐药性,从而提高患者的预后水平。此外,异种肿瘤移植模型实验证实,miR-195 作为 linc00461 的下游靶点其表达水平与小鼠体内的肿瘤大小呈负相关,体内肿瘤越大的小鼠 miR-195 的表达水平越低;机制研究证实,linc00461 是通过与 miR-195 结合来影响癌细胞的增殖、侵袭与耐药性^[29]。上述研究表明,linc00461 的表达水平不仅与癌细胞的增殖、侵袭与耐药性相关,还可以影响患者的预后,因此,linc00461 对于头颈部鳞状细胞癌是很有希望的治疗靶点。

1.10 肾细胞癌 肾细胞癌也简称肾癌,是起源于肾小管上皮的恶性肿瘤,发病率占肾脏恶性肿瘤的 80% 以上,且其发病率以每年大约 2% 的速度增长^[30-31]。因此,对其发病机制及耐药性的研究就显得尤为迫切。有研究人员探讨了 linc00461 在肾细胞癌中的表达水平和功能,并评估了 linc00461 在肾细胞癌中作为潜在治疗靶点的可能性^[32]。该研究发现较正常细胞,linc00461 在 OS-RC-2 细胞中的表达更高,并且其表达水平与 OS-RC-2 细胞增殖及侵袭能力呈正相关,linc00461 在正常细胞与 OS-RC-2 细胞中的表达差异使得其有望成为肾细胞癌新的诊断标志物。同时,其

体外研究发现,在 OS-RC-2 细胞中过表达 linc00461 可以增强癌细胞的舒尼替尼耐药性^[32],此外,研究通过 RNA 测序与 TCGA 数据库的综合分析发现, linc00461 可以通过调节 SALL1、METAP1 和 DCAF11 的表达水平影响患者的生存质量。虽然上述研究证明, linc00461 可能参与肾细胞癌的进展并影响其耐药性,但仍需要大量的研究来探索 linc00461 在肾细胞癌中的作用。近年来, lncRNAs 在肿瘤发生、发展过程中所起的作用逐渐受到重视,干预 lncRNAs 的表达,从而抑制肿瘤细胞的增殖与侵袭已经成为热点。 linc00461 在肾细胞中的异常表达与肾细胞癌的进展及耐药性密切相关,使得其有望成为诊治肾细胞癌的候选癌症指标。

2 小结与展望

近年来, linc00461 因其在肿瘤发生和发展中所起的作用而引起广泛关注。上述研究结果揭示了 linc00461 不仅可以作为内源性竞争 RNA 促进肺癌、胃癌与肝癌等肿瘤细胞的增殖与迁移,还可以影响大肠癌、乳腺癌等肿瘤细胞的耐药性,影响患者的预后。目前, linc00461 在肿瘤发生、发展过程中的调节功能尚未完全阐明,但是 linc00461 在肿瘤组织和正常组织中表达水平存在差异,因此可以利用 lncRNAs 家族表达存在高度组织特异性,对 linc00461 的表达情况和其调节因子的作用机制进行深入探索。如果能早日明确 linc00461 在肿瘤进展中所发挥的作用,将有助于开发新的靶点实现肿瘤的诊治。

参考文献

- [1] JIANG M C, NI J J, CUI W Y, et al. Emerging roles of lncRNA in cancer and therapeutic opportunities[J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(7): 1354-1366.
- [2] ZHAO H, SHI J, ZHANG Y, et al. LncTarD: A manually-curated database of experimentally-supported functional lncRNA-target regulations in human diseases[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(D1): D118-D126.
- [3] LIANG Y, SONG X, LI Y, et al. LncRNA BCRT1 promotes breast cancer progression by targeting miR-1303/PTBP3 axis [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 85.
- [4] SU M, XIAO Y, MA J, et al. Long non-coding RNAs in esophageal cancer: Molecular mechanisms, functions, and potential applications[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 118.
- [5] GENG J, YANG K. circCCND1 regulates oxidative stress and FGF9 to enhance chemoresistance of non-small cell lung cancer via sponging miR-187-3p[J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(5): 675-682.
- [6] WANG Z, LU Y, SHENG B, et al. Long-non-coding RNA LINC00461 promotes proliferation and invasion of nonsmall cell lung cancer cells via targeting miR-518a-3p/WDR1 pathway[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020; 1-8.
- [7] LI X, LIU J, LIU M, et al. The Lnc LINC00461/miR-30a-5p facilitates progression and malignancy in non-small cell lung cancer via regulating ZEB2 [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(7): 825-836.
- [8] MENG Q, LIU M, CHENG R. LINC00461/miR-4478/E2F1 feedback loop promotes non-small cell lung cancer cell proliferation and migration [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20191345.
- [9] HOU J, WANG Y, ZHANG H, et al. Silencing of LINC00461 enhances radiosensitivity of lung adenocarcinoma cells by down-regulating HOXA10 via microRNA-195[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5): 2879-2890.
- [10] KARIMI P, ISLAMI F, ANANDASABAPATHY S, et al. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(5): 700-713.
- [11] SHI X, YOU X, ZENG W C, et al. Knockdown of LINC00461 inhibits cell proliferation and induces apoptosis in gastric cancer by targeting LSD1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24): 10769-10775.
- [12] XIANG Y, HUANG Y, SUN H, et al. Deregulation of miR-520d-3p promotes hepatocellular carcinoma development via lncRNA MIAT regulation and EPHA2 signaling activation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1630-1639.
- [13] JI D, WANG Y, LI H, et al. Long non-coding RNA LINC00461/miR-149-5p/LRIG2 axis regulates hepatocellular carcinoma progression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(2): 176-181.
- [14] XU L, LI X, CAI M, et al. Increased expression of Solute carrier family 12 member 5 via gene amplification contributes to tumour progression and metastasis and associates with poor survival in colorectal cancer [J]. *Gut*, 2016, 65(4): 635-646.

- [15] YU H, MA J, CHEN J, et al. LncRNA LINC00461 promotes colorectal cancer progression via miRNA-323b-3p/NFIB axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:11119-11129.
- [16] QU W, HUANG W, YANG F, et al. Long non-coding RNA LINC00461 mediates cisplatin resistance of rectal cancer via miR-593-5p/CCND1 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109740.
- [17] FERLAY J, SOERIJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359-386.
- [18] DONG L, QIAN J, CHEN F, et al. LINC00461 promotes cell migration and invasion in breast cancer through miR-30a-5p/integrin $\beta 3$ axis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4):4851-4862.
- [19] ZHANG Q, JIN X, SHI W, et al. A long non-coding RNA LINC00461-dependent mechanism underlying breast cancer invasion and migration via the miR-144-3p/KPNA2 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:137.
- [20] ZHANG C, WANG J, ZHANG J, et al. LINC00461 overexpression can induce docetaxel resistance in breast cancer by interacting with miR-411-5p [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:5551-5562.
- [21] MCCLUGGAGE W G, MALPICA A, MATIAS-GUIU X, et al. The international society of gynecological pathologists (ISGyP) endometrial carcinoma project [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2019, 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S1-S2.
- [22] WANG Y, YIN L. LINC00461 promoted endometrial carcinoma growth and migration by targeting microRNA-219-5p/cyclooxygenase-2 signaling axis [J]. *Cell Transplant*, 2021, 30:1-15.
- [23] 杨亚丽. 长链非编码 RNA LINC00461 调控胶质瘤细胞的增殖和迁移 [D]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [24] YANG Y, REN M, SONG C, et al. LINC00461, a long non-coding RNA, is important for the proliferation and migration of glioma cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(48):84123-84139.
- [25] PENG Y, WU W, SHANG Z, et al. Inhibition of lncRNA LINC00461/miR-216a/aquaporin 4 pathway suppresses cell proliferation, migration, invasion, and chemoresistance in glioma [J]. *Open Life Sci*, 2020, 15(1):532-543.
- [26] SUN R, LIU W, ZHAO Y, et al. Exosomal circRNA as a novel potential therapeutic target for multiple myeloma-related myocardial damage [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):311.
- [27] DENG M, YUAN H, LIU S, et al. Exosome-transmitted LINC00461 promotes multiple myeloma cell proliferation and suppresses apoptosis by modulating microRNA/BCL-2 expression [J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(1):96-106.
- [28] SOLOMON B, YOUNG R J, RISCHIN D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2):228-240.
- [29] GUAN Y, GUAN A, CHEN L, et al. LINC00461 facilitates HNSCC development and reduces chemosensitivity by impairing miR-195-mediated inhibition of HOXA10 [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 21:74-86.
- [30] KUMAR A, KUMARI N, GUPTA V, et al. Renal cell carcinoma: Molecular aspects [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2018, 33(3):246-254.
- [31] WONG M, GOGGINS W, YIP B, et al. Incidence and mortality of kidney cancer: Temporal patterns and global trends in 39 countries [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15698.
- [32] CHEN Y, HE J, SU C, et al. LINC00461 affects the survival of patients with renal cell carcinoma by acting as a competing endogenous RNA for microRNA-942 [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(5):1924-1934.

(收稿日期:2022-07-10 修回日期:2023-03-26)