

刘浪,王海存,刘广麟,等. 肿瘤中 HAGLR 反义长链非编码 RNA 的表达与机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(5): 102-106.

Liu L, Wang HC, Liu GL, et al. Expression and regulatory mechanisms of HAGLR opposite-strand long non-coding RNA in tumors [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(5): 102-106.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.05.015

# 肿瘤中 HAGLR 反义长链非编码 RNA 的表达与机制研究

刘浪,王海存,刘广麟,高欣,赵俞乔,姜兴明\*

(哈尔滨医科大学附属第二医院,肝胆胰外科,哈尔滨 150086)

**【摘要】** 长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA。随着研究不断深入,越来越多的证据表明 lncRNA 广泛参与调控机体病理生理过程,影响着人类疾病与肿瘤的发生发展。HAGLR 反义长链非编码 RNA(HAGLR opposite strand long non-coding RNA, lncRNA HAGLROS)在诸多肿瘤中呈异常高表达,对肿瘤的恶性生物学行为起重要的调控作用。本文就 lncRNA HAGLROS 在肿瘤中的表达与调控机制做一简要综述。

**【关键词】** 长链非编码 RNA; HAGLROS; 肿瘤; 表达; 调节机制

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 05-0102-05

## Expression and regulatory mechanisms of HAGLR opposite-strand long non-coding RNA in tumors

LIU Lang, WANG Haicun, LIU Guanglin, GAO Xin, ZHAO Yuqiao, JIANG Xingming\*

(Department of HPB Surgery, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

**【Abstract】** Long noncoding RNAs (lncRNAs) are a group of noncoding RNAs of more than 200 nucleotides in length. Accumulating research has unearthed increasing evidence that lncRNA was widely involved in the regulation of pathophysiological processes and affect the establishment and progression of human diseases including cancers. HAGLR opposite-strand lncRNA is highly expressed in many tumors, playing important roles in regulating tumors' malignant behaviors. This paper reviews the expression and mechanisms of action of the HAGLR opposite-strand lncRNA in tumors.

**【Keywords】** long noncoding RNA; HAGLROS; tumor; expression; regulatory mechanism

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA, 由于在转录本上缺乏开放阅读框和保守密码子, lncRNA 基本不具有编码蛋白的能力<sup>[1-3]</sup>。随着

研究的深入, 越来越多的证据表明 lncRNA 参与调节染色质重塑、转录后调控、蛋白质翻译和组蛋白乙酰化等生物学过程。既往研究显示 lncRNA 可作为致癌基因或抑癌基因, 影响肿瘤的发生和发

**【基金项目】** 黑龙江省自然科学基金 (LH2020H058); 湖北陈孝平科技发展基金 (CXPJH12000002-2020015); 国家自然科学基金 (81602088)。

**【作者简介】** 刘浪 (1995—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 非编码 RNA 与肝胆胰肿瘤的研究。E-mail: antienusi@126.com

**【通信作者】** 姜兴明 (1986—), 男, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 非编码 RNA 与肝胆胰肿瘤的研究。

E-mail: xmjiang@hrbmu.edu.cn

展<sup>[4-13]</sup>; HAGLR 反义长链非编码 RNA (HAGLR opposite strand long non-coding RNA, lncRNA HAGLROS) 被证实有多种人类恶性肿瘤中起重要调控作用, 可作为临床诊治的潜在标志物和患者的预后评估指标。

## 1 HAGLROS 概述

HAGLROS 是新发现的长度为 699 个核苷酸的长链非编码 RNA, 主要定位于细胞质。研究表明 HAGLROS 过表达可通过抑制 mTOR 介导的 P13K/Akt/mTOR 信号通路调控细胞自噬从而促进帕金森氏病的进展; HAGLROS 可靶向 miR-20a-5p 调控高糖诱导的心肌细胞的增殖与凋亡; 在脂多糖引发的肺炎细胞中, HAGLROS 还可通过 miR-100/NF- $\kappa$ B 轴调控细胞自噬进而加重炎症损伤<sup>[14-16]</sup>。此外, 研究显示 HAGLROS 在胃癌、肝癌和结直肠癌等诸多恶性肿瘤中呈异常高表达并且存在不同的分子调控机制, 探明 HAGLROS 在肿瘤中的作用机制将为疾病早期诊断与临床治疗提供新的思路。

## 2 HAGLROS 与肿瘤

### 2.1 HAGLROS 与胃癌

Chen 等<sup>[17]</sup>对 84 例胃癌患者肿瘤组织与癌旁正常组织进行实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测发现 HAGLROS 在肿瘤组织中表达更高; 数据分析显示 HAGLROS 表达水平与癌肿浸润深度、TNM 分期及淋巴结转移密切相关, 并且高水平表达的 HAGLROS 往往提示预后不良。体外细胞学实验结果显示: 利用小干扰 RNA 外源性沉默胃癌细胞中 HAGLROS 的表达后, 肿瘤细胞的增殖和侵袭迁移能力显著下降。随后该实验团队通过生物信息学预测发现 HAGLROS 与 miR-100-5p 及 miR-100-5p 与自噬抑制因子哺乳动物雷帕霉素靶点 (mechanistic target of rapamycin kinase, mTOR) 间存靶向在结合位点; 载体构建及双荧光素酶报告基因检测 (luciferase) 实验证实 HAGLROS 可作为竞争性内源 RNA 吸附 miR-100-5p 来阻断 miR-100-5p 对下游基因 mTOR 3'-UTR 的靶向作用, 进而上调肿瘤细胞内 mTOR 的表达 (mTOR 蛋白可以形成 mTORC1 复合体, 通过调控自噬相关基因表达来抑制细胞自噬)。进一步的实验结果显示: 下调胃癌肿瘤细胞内 HAGLROS 的表达后 mTORC1 活性明显

下降且细胞内自噬抑制因子 p62 表达水平降低。上述实验结果提示: 过表达的 HAGLROS 通过内源性竞争吸附 miR-100-5p, 促进下游靶基因 mTOR 的表达及复合体 mTORC1 的形成, 从而抑制细胞自噬来促进胃癌肿瘤的发生发展。

### 2.2 HAGLROS 与肝细胞癌

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 复发率高且预后较差; 手术切除作为目前最有效的治疗方法仍存在复发和转移的风险<sup>[18-20]</sup>。为探索新的分子诊断标记物和治疗靶点, Wei 等<sup>[21]</sup>对 68 例 HCC 患者肿瘤组织及癌旁正常组织进行定量检测及临床病理学数据分析后发现: 肿瘤组织中 HAGLROS 的表达水平明显更高, 并且 HAGLROS 的表达水平越高, 患者的术后生存时间越短; 同时 HAGLROS 的表达水平与癌肿分化程度和肿瘤分期存在显著的相关性。深入研究发现: 外源性沉默肿瘤细胞 (Huh7、MHCC94H 和 HepG2. 2. 15) 内 HAGLROS 的表达可抑制 HCC 的细胞活力, 减弱肿瘤细胞的侵袭和迁移; 与此同时细胞内 caspase-3 等凋亡相关蛋白表达水平明显降低, 并且细胞的自噬能力显著增强。随后的机制研究结果显示: HAGLROS 与 miR-5905 及 miR-5905 与有自噬抑制效应的自噬相关因子 12 (autophagy related 12, ATG12)<sup>[22]</sup> 存在相同结合位点; 且过表达的 HAGLROS 可部分逆转过表达 miR-5905 导致的 HCC 肿瘤细胞内 ATG12 的表达降低。该团队的研究结果提示: 过表达的 HAGLROS 可通过 miR-5905/ATG12 轴抑制 HCC 肿瘤细胞发生自噬从而发挥促癌作用。

### 2.3 HAGLROS 与肝内胆管癌

肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 是常见的肝胆系统恶性肿瘤, 脂质异常积累被认为是影响 ICC 发生发展的重要因素, 虽然目前肝内胆管癌患者的诊断和治疗取得了一定进展, 但晚期患者的预后仍不尽如人意<sup>[23-25]</sup>。Ma 等<sup>[26]</sup>对 ICC 患者肿瘤组织及癌旁正常组织进行 qRT-PCR 检测发现 HAGLROS 在肿瘤组织中呈异常高表达。体外细胞学实验结果显示: 外源性下调 QBC939 细胞内 HAGLROS 的表达后肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移能力明显减弱, 同时 QBC939 细胞中 mTOR 通路相关蛋白水平下降且自噬蛋白荧光强度显著升高; 当 HAGLROS 过表达后, QBC939 细胞内脂质积累增加 (TG、LDL-C 和 TC 水平明显上升)。上述实验结果

提示:异常高表达的 HAGLROS 通过激活 mTOR 信号通路来抑制细胞自噬,来对 ICC 肿瘤细胞的恶性生物学行为发挥促进作用,并且还可通过增加肿瘤 ICC 细胞内脂质积累来促进肿瘤的发生发展。此外,单多变量和 Kaplan-Meier 分析以及 ROC 曲线分析结果表明 HAGLROS 可作为肝内胆管癌患者独立预后的危险因素,对 ICC 患者的早期诊断及临床治疗预后评估具有一定的辅助作用。

#### 2.4 HAGLROS 与结直肠癌

对 78 例结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 患者肿瘤组织与癌旁正常组织的定量检测及临床病理学数据分析结果显示:HAGLROS 在 CRC 肿瘤组织中表达更高;HAGLROS 异常高表达提示癌肿恶性程度高且患者术后生存时间短。Zheng 等<sup>[27]</sup>的实验团队对此展开研究发现:外源性下调肿瘤细胞内 HAGLROS 的表达后,CRC 细胞的增殖、侵袭和迁移能力明显减弱;并且低表达的 HAGLROS 对 CRC 细胞自噬有明显的促进作用。机制研究结果显示:生物信息学预测 HAGLROS 与 miR-100 和 miR-100 与有促癌效应的自噬相关因子 5 (autophagy related, ATG5) 存在靶向作用关系;luciferase 实验结果证实 HAGLROS 能够靶向结合 miR-100,同时 miR-100 与 ATG5 也存在靶向位点;并且对肿瘤细胞转染 miR-100 mimics 后可部分截制过表达 HAGLROS 对 ATG5 表达的调控作用(高表达的 ATG5 可通过激活 mTOR 通路抑制细胞发生自噬,进而促进结直肠癌的发生发展<sup>[28-33]</sup>)及对肿瘤细胞恶性生物学行为的促进作用。由此可见,过表达的 HAGLROS 通过 miR-100/ATG5 轴来激活 mTOR 通路,抑制结直肠癌肿瘤细胞的自噬进而发挥促癌作用。

#### 2.5 HAGLROS 与骨肉瘤

在骨肉瘤 (osteosarcoma, OS) 的研究中,Wu 等<sup>[34]</sup>通过对 193 例 OS 患者肿瘤组织与癌旁正常组织进行 qRT-PCR 检测发现 HAGLROS 在肿瘤组织中的表达明显更高。随后收集 OS 患者临床病理学数据并建立分析模型:HAGLROS 高表达与 OS 癌肿分化程度、TNM 分期和远处转移密切相关;Kaplan-Meier 生存曲线显示 HAGLROS 高表达患者的 5 年总生存期更短;多变量及 Cox 回归模型分析结果表明 HAGLROS 可作为骨肉瘤患者独立预后的独立危险因素,提示 HAGLROS 可作为骨肉瘤潜在的治疗靶点及预后评估标志物。此外,Zhou 等<sup>[35]</sup>同样发现:HAGLROS 在 CRC 肿瘤组织和肿瘤细胞内表达

明显高于正常组织和细胞;外源性下调骨肉瘤细胞中 HAGLROS 的表达后,肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力明显受抑。并且随后的生物信息学预测及验证实验结果表明:HAGLROS 可内源性竞争吸附 miR-152 来阻断 miR-152 对下游促癌因子 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1 (Rho associated coiled-coil containing protein kinase 1, ROCK1) 的靶向作用,从而上调 ROCK1 的表达来增强骨肉瘤的恶性生物学行为。

#### 2.6 HAGLROS 与非小细胞肺癌

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 作为肺癌的主要亚型,近年来发病率有明显上升的趋势<sup>[36-37]</sup>。Wang 等<sup>[38]</sup>对 NSCLC 组织样本的 qRT-PCR 检测及患者临床病理学数据分析结果显示:非小细胞肺癌肿瘤组织中 HAGLROS 的表达更高;高表达 HAGLROS 患者癌肿的恶性程度相对更高并且总体术后生存时间更短。细胞功能学实验结果显示:外源性沉默 A549 细胞内 HAGLROS 后,肿瘤细胞增殖、侵袭和迁移能力明显减弱。为了探究 HAGLROS 在 NSCLC 中的作用机制,该团队借助生物信息学预测及双荧光素酶报告基因检测实验发现:野生型 HAGLROS 载体与 miR-152 mimics 共转染后细胞内荧光素强度明显降低,证实 HAGLROS 与 miR-152 存在靶向作用关系。进一步验证实验结果表明:转染 miR-152 mimics 后,过表达的 HAGLROS 对肿瘤细胞 A549 恶性生物学行为的促进作用被部分逆转。后续的研究中 Chen 等<sup>[39]</sup>同样发现:HAGLROS 在 NSCLC 肿瘤组织中表达更高;转染特异性 siRNA 干扰 A549 细胞内 HAGLROS 表达后,肿瘤细胞的恶性生物学行为受到明显抑制。随后利用数据库进行相关性分析、构建非小细胞肺癌 HAGLROS 表达网络以及对其靶基因功能的分析结果显示:非小细胞肺癌中 HAGLROS 通过调控目的基因的表达进而参与剪切体、DNA 复制、细胞周期和染色体分离的调控。综上所述:过表达的 HAGLROS 通过多种调控途径促进非小细胞肺癌的发生发展,并可能成为 NSCLC 临床治疗的潜在靶点,对 NSCLC 患者的诊断及预后评估有一定的指导意义。

#### 2.7 HAGLROS 与卵巢癌

卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是女性常见的恶性肿瘤之一,由于进展无明显症状多数患者在确诊时已处于晚期,目前手术切除和化疗是卵巢癌的主要

治疗方法但患者预后均不理想<sup>[40-42]</sup>。为了探索卵巢癌发生发展的分子机制, Yang 等<sup>[43]</sup>使用 GEPIA 数据库分析并对患者肿瘤组织进行定量检测发现 HAGLROS 在卵巢癌组织中表达明显更高; 患者临床病理学数据的分析结果表明, HAGLROS 高表达组患者的总生存时间显著降低并且 HAGLROS 表达水平与肿瘤分期、癌肿浸润深度及远处转移密切相关。进一步的研究指出 HAGLROS 与 miR-100 间存在靶向作用: 生物信息学预测提示 HAGLROS 与 miR-100 存在结合位点; TCGA 数据库统计 371 例 OS 肿瘤样本中 miR-100 与 HAGLROS 表达呈负相关。随后实验人员对 miR-100 目的基因进行预测和功能分析: miR-100 下游靶基因主要参与调控细胞分解代谢、蛋白多糖生物合成及蛋白酶体泛素降解过程的正向调控; 并且目的基因主要富集于 MAPK 以及调控干细胞多能性的信号通路中; 此外, PPI 网络揭示 mTOR 与锌和环指 2 (zinc and ring finger 2, ZNF2) 为枢纽基因。上述实验结果指出: HAGLROS 可作为卵巢癌诊断与评估预后的生物学标记物; 过表达的 HAGLROS 可与 miR-100 直接结合来促进 mTOR 和 ZNF2 的表达, 激活 mTOR 通路从而促进卵巢癌的发生发展。

### 3 展望

在肿瘤之外的研究中, lncRNA HAGLROS 被证实可通过调控多种信号通路, 例如: P13K/Akt/mTOR 信号通路和 NF- $\kappa$ B 信号通路等影响细胞自噬从而调控疾病的进展。这些结果为肿瘤中 lncRNA HAGLROS 效应的研究提供了新的思路。随着研究的深入, lncRNA HAGLROS 作为新发现的在诸多恶性肿瘤中呈异常高表达的 lncRNA, 不仅可通过 mTOR 信号通路以及 MAPK 信号通路调控肿瘤细胞的自噬过程, 还能借助内源性竞争机制结合下游 miRNA 来调控靶基因的表达, 对肿瘤的增殖、迁移侵袭和自噬等过程产生影响。此外, 诸多临床数据分析结果也提示 lncRNA HAGLROS 对肿瘤的诊断及患者预后评估有一定的辅助作用, 其因此有成为肿瘤诊疗新的生物学标志物的潜力。进一步挖掘 lncRNA HAGLROS 在肿瘤发生发展中的作用及具体调控机制, 将有助于为患者的诊断与治疗提供新的方向。

#### 参考文献:

[1] Peng ZX, Liu CH, Wu MH. New insights into long noncoding

- RNAs and their roles in glioma [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 61.
- [2] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition [J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 344-352.
- [3] Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease [J]. *Cell*, 2013, 152(6): 1298-1307.
- [4] Jiang XM, Li JL, Wang WN, et al. AR-induced ZEB1-AS1 represents poor prognosis in cholangiocarcinoma and facilitates tumor stemness, proliferation and invasion through mediating miR-133b/HOXB8 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(2): 1237-1255.
- [5] Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development [J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(1): 7-21.
- [6] 赵俞乔, 苏志雷, 崔云甫, 等. 恶性肿瘤中 HOTAIRM1 的调控作用及机制 [J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(2): 262-266.
- [7] Feretzaki M, Pospisilova M, Valador Fernandes R, et al. RAD51-dependent recruitment of TERRA lncRNA to telomeres through R-loops [J]. *Nature*, 2020, 587(7833): 303-308.
- [8] Wang WN, Li X, Guan CH, et al. LncRNA PCAT6 promotes the proliferation, migration and invasion of pancreatic ductal adenocarcinoma via regulating miR-185-5p/CBX2 axis [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(9): 153074.
- [9] Marchese FP, Raimondi I, Huarte M. The multidimensional mechanisms of long noncoding RNA function [J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1): 206.
- [10] Lyu Y, Bai L, Qin C. Long noncoding RNAs in neurodevelopment and Parkinson's disease [J]. *Animal Model Exp Med*, 2019, 2(4): 239-251.
- [11] 黄小荣, 黄衍恒, 叶霖, 等. 巨噬细胞条件性 Atg5 基因敲除小鼠的构建及鉴定 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(6): 770-775.
- [12] Robinson EK, Covarrubias S, Carpenter S. The how and why of lncRNA function: an innate immune perspective [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(4): 194419.
- [13] Yang Z, Jiang S, Shang JJ, et al. LncRNA: shedding light on mechanisms and opportunities in fibrosis and aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 52: 17-31.
- [14] Peng T, Liu XY, Wang JT, et al. Long noncoding RNA HAGLROS regulates apoptosis and autophagy in Parkinson's disease via regulating miR-100/ATG10 axis and PI3K/Akt/mTOR pathway activation [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2764-2774.
- [15] 刘晓东, 刘晓琴, 党宏伟, 等. HAGLROS 靶向 miR-20a-5p 调控高糖诱导的心肌细胞增殖和凋亡 [J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(12): 2159-2165.
- [16] Liu MH, Han T, Shi SM, et al. Long noncoding RNA HAGLROS regulates cell apoptosis and autophagy in lipopolysaccharides-induced WI-38 cells via modulating miR-

- 100/NF- $\kappa$ B axis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(3): 589-596.
- [17] Chen JF, Wu P, Xia R, et al. STAT3-induced lncRNA HAGLROS overexpression contributes to the malignant progression of gastric cancer cells via mTOR signal-mediated inhibition of autophagy [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 6.
- [18] 陈婷婷, 单杉, 李南, 等.  $\beta$ -arrestin2 基因敲除对小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(1): 40-46.
- [19] Chen BH, Deng SC, Ge TY, et al. Live cell imaging and proteomic profiling of endogenous NEAT1 lncRNA by CRISPR/Cas9-mediated knock-in [J]. *Protein Cell*, 2020, 11(9): 641-660.
- [20] García-Venzor A, Mandujano-Tinoco EA, Lizarraga F, et al. Microenvironment-regulated lncRNA-HAL is able to promote stemness in breast cancer cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(12): 118523.
- [21] Wei HM, Hu J, Pu J, et al. Long noncoding RNA HAGLROS promotes cell proliferation, inhibits apoptosis and enhances autophagy via regulating miR-5095/ATG12 axis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 72-80.
- [22] Fahmy AM, Labonté P. The autophagy elongation complex (ATG5-12/16L1) positively regulates HCV replication and is required for wild-type membranous web formation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 40351.
- [23] 关沧海, 赵俞乔, 史文广, 等. 恶性肿瘤中小核仁 RNA 宿主基因 3 的表达及作用研究 [J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(6): 638-643.
- [24] Peng PH, Chieh-Yu Lai J, Hsu KW, et al. Hypoxia-induced lncRNA RP11-390F4.3 promotes epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis through upregulating EMT regulators [J]. *Cancer Lett*, 2020, 483: 35-45.
- [25] Sun W, Shen NM, Fu SL. Involvement of lncRNA-mediated signaling pathway in the development of cervical cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(9): 3672-3687.
- [26] Ma J, Feng JF, Zhou X. Long non-coding RNA HAGLROS regulates lipid metabolism reprogramming in intrahepatic cholangiocarcinoma via the mTOR signaling pathway [J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, 115: 104466.
- [27] Zheng YS, Tan KL, Huang HP. Long noncoding RNA HAGLROS regulates apoptosis and autophagy in colorectal cancer cells via sponging miR-100 to target ATG5 expression [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3922-3933.
- [28] 黄艺滢, 白琳, 雷雪裴, 等. 肿瘤坏死因子受体超家族成员 4 (TNFRSF4) 敲除和人源化小鼠模型的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(2): 137-144.
- [29] An Y, Zhang Z, Shang Y, et al. miR-23b-3p regulates the chemoresistance of gastric cancer cells by targeting ATG12 and HMGB2 [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(5): e1766.
- [30] Hu JL, He GY, Lan XL, et al. Inhibition of ATG12-mediated autophagy by miR-214 enhances radiosensitivity in colorectal cancer [J]. *Oncogenesis*, 2018, 7(2): 16.
- [31] Li W, Zhang G, Wang HL, et al. Analysis of expression of cyclin E, p27kip1 and Ki67 protein in colorectal cancer tissues and its value for diagnosis, treatment and prognosis of disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(23): 4874-4879.
- [32] Kang MR, Kim MS, Oh JE, et al. Frameshift mutations of autophagy-related genes ATG2B, ATG5, ATG9B and ATG12 in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability [J]. *J Pathol*, 2009, 217(5): 702-706.
- [33] Cho DH, Jo YK, Kim SC, et al. Down-regulated expression of ATG5 in colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(9): 4091-4096.
- [34] Wu PF, Dai ZT, Liu WD, et al. Elevated long noncoding RNA HAGLROS expression correlates with clinical progression and prognosis in osteosarcoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1428-1433.
- [35] Zhou KF, Xu J, Yin XF, et al. Long noncoding RNA HAGLROS promotes cell invasion and metastasis by sponging miR-152 and upregulating ROCK1 expression in Osteosarcoma [J]. *Comput Math Methods Med*, 2020, 2020: 7236245.
- [36] 杨雨晴, 李洋洋, 程旭, 等. 长链非编码 RNA HAGLROS 对非小细胞肺癌 A549 细胞迁移和侵袭能力的影响 [J]. *北华大学学报(自然科学版)*, 2020, 21(5): 608-612.
- [37] Wang J, Zhang YX, Li QJ, et al. Influenza virus exploits an interferon-independent lncRNA to preserve viral RNA synthesis through stabilizing viral RNA polymerase PB1 [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(11): 3295-3304.
- [38] Wang WL, Yu DJ, Zhong M. LncRNA HAGLROS accelerates the progression of lung carcinoma via sponging microRNA-152 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(15): 6531-6538.
- [39] Chen Y, Shen TL, Ding XP, et al. HAGLROS is overexpressed and promotes non-small cell lung cancer migration and invasion [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(9): 1058-1067.
- [40] Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(4): 280-304.
- [41] Lv DZ, Xu K, Jin XY, et al. LncSpA: LncRNA spatial atlas of expression across normal and cancer tissues. [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(10): 2067-2071.
- [42] Choi SW, Kim HW, Nam JW. The small peptide world in long noncoding RNAs [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(5): 1853-1864.
- [43] Yang MQ, Zhai ZS, Zhang YF, et al. Clinical significance and oncogene function of long noncoding RNA HAGLROS overexpression in ovarian cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(3): 703-710.