

长链非编码 RNA 在食管鳞状细胞癌中调控转录、翻译及翻译后修饰的相关机制研究进展

宗煜煜, 陈琳徽, 罗鹏飞, 江拥军*

永州市中心医院 肿瘤科, 湖南 永州 425000

【摘要】 食管癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,发病率和死亡率均较高,且整体预后较差。食管癌病理类型主要有鳞状细胞癌和腺癌两种,西方国家以腺癌为主,我国与其相反,主要为食管鳞状细胞癌。由于早期症状不典型以及缺乏特异的肿瘤标志物,许多患者在中晚期才确诊,治疗效果欠佳,导致5年生存率仍非常低。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, LncRNA)与食管癌的发生发展密不可分,当务之急是需要深入探索 LncRNA 在食管癌中的作用,开发出更多的治疗靶点以提高其5年生存率。基于此,本文着重阐述了 LncRNA 在食管鳞状细胞癌中的作用机制,明确其如何调节食管鳞状细胞癌的发生发展,探讨它作为诊断和预后生物标志物的潜在临床价值,为临床治疗提供思路。

【关键词】 食管鳞状细胞癌; 长链非编码 RNA; 转录; 翻译; 生物标志物; 作用机制

Research progress on the mechanisms of transcription, translation and post-translation modification of long non-coding RNA in esophageal squamous cell carcinoma

Zong Yuyu, Chen Linhui, Luo Pengfei, Jiang Yongjun*

Department of Oncology, the Central Hospital of Yongzhou, Yongzhou 425000, Hunan, China

*Corresponding author: Jiang Yongjun, E-mail: 894693810@qq.com

【Abstract】 Esophageal cancer is a common malignant digestive tract tumors, with high morbidity and mortality, and poor prognosis. There are two main pathological types of esophageal cancer: squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Adenocarcinoma is the main pathological type in Western countries, while esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is the main pathological type in China. Due to the atypical early symptoms and lack of specific tumor markers in the early stage, many patients are diagnosed in the middle and late stages, and the treatment effect is poor, resulting in a very low five-year survival rate. Long non-coding RNA (LncRNA) is closely related to the occurrence and development of esophageal cancer. Therefore, it is urgent for us to explore the role of LncRNA in esophageal cancer and develop more therapeutic targets to improve its five-year survival rate. Based on this, this article focuses on the mechanism of LncRNA in ESCC, clarify how it regulates the occurrence and development of ESCC, explore its potential clinical value as a diagnostic and prognostic biomarker, and provide ideas for clinical treatment.

【Key words】 Esophageal squamous cell carcinoma; Long non-coding RNA; Transcription; Translation; Biomarker; Mechanism

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是基因组中一个庞大的家族, 占非编码 RNA 的 76% 以上, 它是一种长度超过 200 nt 且不能编码蛋白质的内源性细胞 RNA, 参与包括肿瘤在

内的多种疾病的调控, 是目前研究的热点之一^[1-2]。最初认为, LncRNA 是转录“噪音”, 因为与信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 相比, 它的表达水平相对较低, 且缺乏蛋白质编码能力, 但后来发现 LncRNA 在转录和表观遗传等水平上均参与了基因调控的过程^[3]。到目前为止, 越来越多的证据表明异常表达的 LncRNA 在表观遗传等水平上调节

基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划项目 (202202085648)

* 通信作者: 江拥军, E-mail: 894693810@qq.com

基因表达,从而产生促癌或抑癌的作用,进而对癌症患者的生存和预后产生重大影响^[4-5]。据报道,一些 LncRNA 具有小开放阅读框,它可以编码小肽来调节多种信号通路,这也意味着 LncRNA 有可能成为各种癌症的生物标志物和治疗靶点^[5-6]。

食管癌(esophageal cancer, EC)是一种常见的消化道恶性肿瘤,发病率和死亡率均较高。近些年,各种联合治疗方法的快速发展明显提高了 EC 的治疗效果,但目前 EC 的早期诊断策略缺乏,许多患者在中晚期才确诊,导致患者的生存获益有限^[7-9]。在 EC 的发生和发展过程中发现了许多 LncRNA 的异常表达,其中一些甚至可以在体液中被检测到,这提示 LncRNA 有可能成为潜在的生物标志物^[10]。在我国,EC 的病理类型以食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)为主,故本文着重综述了 LncRNA 在 ESCC 中的主要作用机制,探讨它作为诊断和预后生物标志物的潜在临床价值,更好地为临床治疗提供新思路。

1 LncRNA 在食管鳞状细胞癌中的作用机制

现已证明 LncRNA 在人体的多种病理生理过程中发挥着重要作用,如通过表观遗传、转录及转录后蛋白修饰等层次来调控基因表达,从而促进或抑制癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移等^[11]。

1.1 表观遗传学修饰

表观遗传学在癌症的发生和进展中起着重要作用,其中就包括 EC^[12-15]。表观遗传学指的是不受初级 DNA 序列改变所影响的基因表达的可遗传改变,主要包括:DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑等方面^[16-17]。

1.1.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是表观遗传修饰最重要以及最广泛的作用方式之一,已被证实在 EC 发生发展的多步骤中发挥重要作用^[18-19]。部分 LncRNA 通过招募或调节 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMT)的表达参与了 ESCC 中 DNA 甲基化的调控。例如,过表达的 *LINC00261* 可通过将 DNMT 招募到二氢嘧啶脱氢酶的启动子中导致其活性降低,从而抑制细胞增殖和抗凋亡能力,同时过表达的 *LINC00261* 也可通过直接增强二氢嘧啶脱氢酶的启动子甲基化达到相同的效果^[20]。

肺癌相关转录物 1(lung cancer associated transcript 1, *LUCAT1*)最初是在肺癌细胞株中发现

的,因其在吸烟的肺癌患者的癌细胞中异常高表达而被命名为吸烟和癌症相关的长链非编码 RNA1(smoke and cancer associated long non-coding RNA1, *SCAL1*)。它位于人体 5 号染色体(5q14.3),与多种恶性肿瘤相关,例如非小细胞肺癌、肾透明细胞癌、结直肠癌和卵巢癌等。它在 ESCC 组织中显著高表达,并与 ESCC 患者的生存率息息相关,高表达患者的生存率明显低于低表达患者^[21]。*LUCAT1* 沉默可加速细胞凋亡,同时抑制 ESCC 细胞的增殖、迁移和侵袭。其可能机制是 *LUCAT1* 可通过表观遗传调节因子调节 DNMT 的泛素化和稳定性来正向调控 DNMT 蛋白水平,而高表达的 DNMT 可介导 DNA 的甲基化并以此参与肿瘤的发生发展。*LUCAT1* 也可通过调节 DNA 甲基化抑制肿瘤抑制因子的表达,从而促进 ESCC 的发展^[21]。

1.1.2 组蛋白修饰

关于 LncRNA 和组蛋白修饰物(包括组蛋白甲基转移酶和乙酰转移酶)之间的相互作用,如今已经出现了许多令人信服的证据。其中,组蛋白甲基化就是一个主要的表观遗传过程。在 ESCC 中有许多 LncRNA 可以通过与染色质调控酶特别是 *Zeste* 同源增强子 2(enhancer of *Zeste* homolog2, *EZH2*)的相互作用,改变 ESCC 中组蛋白甲基化的状态^[22]。例如,*DUXAP10* 位于人类染色体 14q11.2,长度为 2398 nt,它可与 *EZH2* 相互作用,并将 *EZH2* 引入 *p21* 的启动子,通过 *EZH2* 调节组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸二甲甲基化(biomethylated lysine 4 of histone H3, *H3K4me2*)的去甲基化,从而导致 *p21* 表达下调^[23]。*LINC01296* 在 ESCC 中也是通过调节组蛋白甲基化来发挥作用的,它通过招募 *EZH2*,抑制目的基因 *KLF2* 的表达,从而增强 ESCC 细胞的增殖和侵袭能力^[14]。

组蛋白乙酰化是通过开放染色质构象的形成与转录激活相关的另一个主要事件,是迄今为止研究最为广泛的一种组蛋白修饰^[24]。组蛋白的异常乙酰化,特别是低乙酰化已被证明可以影响 EC 的病理生物学行为^[25]。例如,癌症易感性候选基因 9(cancer susceptibility candidate 9, *CASC9*)位于人染色体 8q21.13,在多种肿瘤组织中异常高表达,具有促癌作用,能够促进肿瘤细胞的增殖和迁移。研究发现 *CASC9* 是组蛋白乙酰化的调节因子,在 ESCC 组织中高度表达,与 ESCC 预后相关,其可能的机制是 *CASC9* 可以与一种介导染色质乙酰

化的转录共激活因子 CREB 结合蛋白(CREB binding protein, CBP) 结合, *CASC9* 通过增强层粘连蛋白亚基 $\gamma 2$ (laminin subunit $\gamma 2$, LAMC2)启动子中 CBP 和组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸乙酰化的富集来上调 LAMC2 的表达, 从而促进 ESCC 的转移^[26]。Liang 等^[27]研究表明 *LINC00460* 在 ESCC 中表达上调, 与 TNM 分期、淋巴结转移和 ESCC 患者不良预后呈正相关。敲除 *LINC00460* 可抑制 ESCC 细胞生长, 诱导 ESCC 细胞凋亡。*LINC00460* 启动子可以与转录共激活因子 CBP/P300 结合诱导组蛋白 H3 乙酰化从而激活 *LINC00460* 的转录, 进而促进 *LINC00460* 的表达。

1.1.3 染色质重塑

除了 DNA 甲基化和组蛋白修饰外, 许多 LncRNA 还可以与核小体动员复合体结合, 调节染色质结构, 从而调节基因表达。例如, LncRNA *NMR* 主要位于细胞核, 在 ESCC 中显著过表达, 与 ESCC 患者的肿瘤转移和较低生存率相关, 是 ESCC 肿瘤转移和耐药的关键调控因子。研究发现, *NMR* 可以与 ATP 依赖性染色质重构的染色质调控因子溴结构域 PHD 指状转录因子(bromodomain phd-finger transcription factor, BPTF)相互作用, 通过将 BPTF 招募到染色质的特定位点, 激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)1/2 上调 *MMP3* 和 *MMP10* 的表达, 从而促进 ESCC 细胞的迁移和侵袭^[28]。

1.2 转录后调控

许多 LncRNA 也存在于细胞质中, 它们可以在转录后水平调节基因表达。这些细胞质中的 LncRNA 可能与 RNA 结合蛋白或其他 RNA 相互作用, 从而改变效应 RNA 在细胞质中的命运, 主要通过 mRNA 剪接、竞争内源性 RNA(competes for endogenous RNA, ceRNA)、蛋白质修饰等完成转录后调控。

1.2.1 选择性剪接

选择性剪接(alternative splicing, AS)是真核生物中常见的一种调控过程, 它是将不同组合的多个外显子连接起来从而调节前体 mRNA 的转录后处理, 最终产生源自单个基因的多种具有不同生物功能和表型的蛋白质^[29]。这是一种非常有效的方法。例如, LncRNA-*uc002yug.2* 在 ESCC 组织中表达显著增加, 其被证明可以促进细胞核内选择性剪接因子与运动相关转录因子(runt-related

transcription factor 1, RUNX1)结合, 产生比其他 2 种亚型(RUNX1b 和 RUNX1c)更多的 RUNX1a(RUNX1 的抑制剂), 导致 RUNX1 表达减少进而间接降低促进细胞增殖的 CCAAT 增强子结合蛋白 α 的 mRNA 水平^[30]。因此, LncRNA-*uc002yug.2* 可能通过 RUNX1 的选择性剪接调节 ESCC 细胞的增殖和肿瘤生长。然而, 尽管人们已经发现大量与 EC 相关的差异表达的 LncRNA, 但 LncRNA 对选择性剪接的贡献及其临床意义很少被探索, 这需要未来深入研究。

1.2.2 竞争内源性 RNA

ceRNA 假说是一种关于通过转录后过程调节基因表达的新理论。微小 RNA(microRNA, miRNA)结合位点存在于许多转录本上, 包括各种各样的 LncRNA。这些 LncRNA 和其他含有 miRNA 结合位点的 RNA 转录本可以通过竞争性结合相同的 miRNA 从而相互作用和调节, 导致特定基因的差异表达。这种现象被定义为 ceRNA 或天然 miRNA 海绵, 是一种不可或缺的调控模式, 它在 ESCC 中经常发生^[31]。

微小 RNA-145(microRNA-145, miR-145)位于 5 号染色体上, 因其对多种癌症的进展和转移具有抑制作用而被广泛研究。最近有一项研究报告了 LncRNA *ROR* 可以作为 miR-145 的天然 miRNA 海绵与 miR-145 竞争性结合, 负向调控靶基因 *FSCN1* 的表达, 从而促进 ESCC 细胞的转移和侵袭^[32]。另一个与 miR-145 相关的 LncRNA 是 *ErbB4-IR*。其过表达通过竞争性结合 miR-145 改变 ESCC 细胞增殖和凋亡能力^[33]。

HOX 转录反义 RNA(HOX transcript antisense RNA, *HOTAIR*)一直是 LncRNA 家族中备受关注的成员之一。它最初是作为乳腺癌肿瘤侵袭和转移的调节因子被发现的, 位于人 12 号染色体上, 全长约 2158 nt。*HOTAIR* 在 ESCC 组织中异常高表达, 且其高表达与肿瘤直径、TNM 分期有关, 而与患者性别、年龄等无关^[34-36]。它被证明在 EC 中具有多种 ceRNA 调控作用。Ren 等^[37]实验证明沉默 *HOTAIR* 表达后, ESCC 细胞中细胞周期素 D1(cyclinD1, CCND1)表达明显下降, 而 miR-1 表达则升高从而促进肿瘤细胞的凋亡。进一步的实验表明过表达的 *HOTAIR* 可直接结合 miR-1 并作为内源性海绵抑制 miR-1 表达, 从而正向调节 CCND1 的表达, 进而促进 ESCC 的发生发展。Ma

等^[38]报道,*HOTAIR*作为*miR-125*和*miR-143*的分子海绵来上调己糖激酶2(hexokinase2, HK2)的表达,而*miR-125*和*miR-143*都是通过靶向HK2的3'非翻译区来调控HK2的表达,过表达的HK2在促进肿瘤生长和转移中发挥关键作用。

综上所述,这些研究表明在ESCC中存在一个由多种LncRNA和miRNA组成的复杂调控网络。要在ESCC中构建综合的ceRNA串扰网络则需要更大规模的研究,而这对于筛选候选生物标志物和潜在的治疗靶点具有重要意义。

1.3 蛋白质修饰

除了上述的mRNA选择性剪接和ceRNA以外,与ESCC相关的LncRNA还可作用于蛋白质,包括调节蛋白质的活性和功能、调节蛋白质-蛋白质相互作用或指导蛋白质在细胞中的定位。

*EZR*参与细胞迁移和癌症的多个方面^[39-40]。*EZR*反义RNA1(*EZR* antisense RNA 1,*EZR-AS1*)不仅是RNA聚合酶II复合物中的一部分,还可与其相互作用。Zhang等^[41]实验显示,*EZR-AS1*在ESCC组织中异常高表达,可与RNA聚合酶II形成复合物以激活*EZR*的转录,从而正向调节*EZR*的表达来促进肿瘤细胞迁移。进一步的实验表明*EZR-AS1*可将SET结构域及MYND结构域蛋白3(SET and MYND domain-containing protein3, SMYD3)招募到ESCC细胞中*EZR*启动子下游富含GC区域的结合位点,导致SMYD3局部累积,*EZR-AS1*与SMYD3的相互作用进一步增强*EZR*转录和表达,从而促进ESCC细胞的迁移。

核因子e2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor2, NRF2)是一种具有细胞抗氧化能力的核转录因子,它的过度激活被证明与ESCC的耐药和预后较差有关^[42]。研究表明,LncRNA *TUG1*在不改变相应mRNA表达的前提下通过直接结合NRF2蛋白使其上调,从而赋予EC细胞化疗耐药性,同时*TUG1*过表达介导的化学抗性可被NRF2中和抗体有效逆转,这些都强调了*TUG1*对NRF2蛋白原致癌基因的积极调节作用^[43]。

泛素-蛋白酶体系统是细胞内蛋白质降解的主要途径之一,与ESCC相关的LncRNA通常需要保护蛋白质不受蛋白酶体降解,以此来达到稳定蛋白质的目的。例如,LncRNA *AGPG*最近被证明在ESCC中可以通过阻止细胞周期后期促进复合物/循环体介导的泛素化,来结合并稳定磷酸果糖

激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶3(phosphofructokinase-2/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3)^[44]。因此,PFKFB3在癌细胞中累积,导致糖酵解和细胞增殖的促进,从而促进ESCC细胞的增殖。

LncRNA *CASC2*中间的1300 nt区域可以与细胞因子信号转导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)结合。二者相互作用抑制了ESCC中SOCS1的泛素化过程,阻止了蛋白酶体介导的SOCS1降解,从而抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[45]。由此可见,LncRNA可以直接与蛋白质复合物结合改变其亚细胞定位,并且通过这种作用模式,与ESCC相关的LncRNA可将转录因子或表观遗传修饰因子招募到基因组的特定区域,从而增强转录活性。

1.4 相分离

细胞内的相分离是大分子物质在多种作用力下形成独特液相的一种生物现象^[46]。相分离包括液-液相分离和聚合物-聚合物分离两种形式,其中以液-液相分离最为主要。Liu等^[47]研究发现,与巨噬细胞相关的LncRNA *MALR*,可以促进ESCC的进展。肿瘤相关巨噬细胞介导的肿瘤坏死因子 α 分泌可驱动ESCC细胞中*MALR*的上调。机制上,高表达的*MALR*可以结合白介素增强子结合因子3(interleukin enhancer-binding factor 3, ILF3)的dsRBD1结构域,提高ILF3蛋白的稳定性和促进ILF3介导的液-液相分离,从而通过阻止缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF1 α)的mRNA降解来增强其稳定性。综上,*MALR*高表达与HIF1 α 靶基因表达呈正相关,激活HIF1 α 信号通路可以促进有氧糖酵解活性,促进血管生成,并提示ESCC患者预后不良。

2 总结

随着科研技术的高速发展,大量的LncRNA被发现。它们参与表观遗传调控、染色质重塑和基因表达调控等多种过程。例如,一些LncRNA可作为“分子海绵”来调控下游的miRNA,而另一些LncRNA则作为影响效应蛋白表达的表观遗传调控因子,或作为蛋白质伴侣来影响蛋白质功能。同时还发现包括癌症在内的许多人类疾病都与LncRNA的失调有关,ESCC也不例外,有大量证据表明异常表达的LncRNA参与了ESCC发生和进展的调控,且可能有助于ESCC的早期诊断、预后

和治疗。

本文主要综述了 LncRNA 的生物学功能和作用机制,异常表达的 LncRNA 通过相关基因或信号通路影响 ESCC 细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移,为 ESCC 的诊断、耐药和预后评价提供了新的思路。但目前关于 LncRNA 的研究还不够深入。未来我们需要不断地探索,使得 LncRNA 在 ESCC 中的作用机制越来越完整和准确。LncRNA 有望成为 ESCC 新的诊断、耐药和预后指标,甚至有可能成为 ESCC 的分子生物学治疗靶点,提高其 5 年生存率,延长总生存期,为 ESCC 患者带来希望。

参考文献

- [1] IYER MK, NIKNAFS YS, MALIK R, et al. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(3):199–208.
- [2] OKAZAKI Y, FURUNO M, KASUKAWA T, et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs [J]. *Nature*, 2002, 420(6915):563–573.
- [3] PONJAVIC J, PONTING CP, LUNTER G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs [J]. *Genome Res*, 2007, 17(5): 556–565.
- [4] SLACK FJ, CHINNAIYAN AM. The Role of Non-coding RNAs in Oncology[J]. *Cell*, 2019, 179(5):1033–1055.
- [5] DONG D, MU Z, ZHAO C, et al. ZFAS1: a novel tumor-related long non-coding RNA [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18:125.
- [6] CHEN Y, LONG W, YANG L, et al. Functional Peptides Encoded by Long Non-Coding RNAs in Gastrointestinal Cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:777374.
- [7] 黄锐, 张允清, 张伟. 小剂量阿帕替尼联合同步放疗治疗老年食管癌的安全性评价及近期疗效[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(1):85–89.
- [8] 杨家璇, 高麟芮, 肖泽芬, 等. 放射治疗在食管癌综合治疗中的作用进展[J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2023, 9(2):1–10.
- [9] 毛友生, 高树庚, 李印, 等. 中国食管癌研究热点和展望[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(4): 307–311.
- [10] PARDINI B, SABO AA, BIROLO G, et al. Noncoding RNAs in Extracellular Fluids as Cancer Biomarkers: The New Frontier of Liquid Biopsies [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8):1170.
- [11] TIAN S, YESSELMAN JD, CORDERO P, et al. Primerize: automated primer assembly for transcribing non-coding RNA domains[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(W1):W522–526.
- [12] ESTELLER M. Epigenetic changes in cancer[J]. *F1000 Biol Rep*, 2011, 3:9.
- [13] RASTGOO N, ABDI J, HOU J, et al. Role of epigenetics-microRNA axis in drug resistance of multiple myeloma[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):121.
- [14] WANG L, MENG D, WANG Y, et al. Long non-coding RNA LINC01296 promotes esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation and invasion by epigenetic suppression of KLF2[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(10): 2020–2029.
- [15] LIN D, WANG M, KOEFFLER HP. Genomic and Epigenomic Aberrations in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Implications for Patients [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(2):374–389.
- [16] BIRD A. DNA methylation patterns and epigenetic memory[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(1):6–21.
- [17] LV J, HU L, ZHUO W, et al. Epigenetic alternations and cancer chemotherapy response [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(4):673–684.
- [18] MEISSNER A, MIKKELSEN TS, GU H, et al. Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells [J]. *Nature*, 2008, 454 (7205):766–770.
- [19] ALIPOUR S, NOURI M, SAKHINIA E, et al. Epigenetic alterations in chronic disease focusing on Behcet's disease: Review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 526–533.
- [20] LIN K, JIANG H, ZHUANG S, et al. Long noncoding RNA LINC00261 induces chemosensitization to 5-fluorouracil by mediating methylation-dependent repression of DPYD in human esophageal cancer [J]. *FASEB J*, 2019, 33(2):1972–1988.
- [21] YOON J, YOU B, PARK C, et al. The long noncoding RNA LUCAT1 promotes tumorigenesis by controlling ubiquitination and stability of DNA methyltransferase 1 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2018, 417:47–57.
- [22] KHALIL AM, GUTTMAN M, HUARTE M, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (28):11667–11672.
- [23] WANG Z, REN B, HUANG J, et al. LncRNA DUXAP10 modulates cell proliferation in esophageal squamous cell

- carcinoma through epigenetically silencing p21 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(11):998–1005.
- [24] BAYLIN SB, JONES PA. A decade of exploring the cancer epigenome—biological and translational implications [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(10):726–734.
- [25] SCHIZAS D, MASTORAKI A, NAAR L, et al. Concept of histone deacetylases in cancer: Reflections on esophageal carcinogenesis and treatment [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(41):4635–4642.
- [26] 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.
- [27] LIANG Y, WU Y, CHEN X, et al. A novel long noncoding RNA linc00460 up-regulated by CBP/P300 promotes carcinogenesis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(5).
- [28] LI Y, LI J, LUO M, et al. Novel long noncoding RNA NMR promotes tumor progression via NSUN2 and BPTF in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2018, 430:57–66.
- [29] ULE J, BLENCOWE BJ. Alternative Splicing Regulatory Networks: Functions, Mechanisms, and Evolution [J]. *Mol Cell*, 2019, 76(2):329–345.
- [30] WU H, ZHENG J, DENG J, et al. LincRNA-uc002yug.2 involves in alternative splicing of RUNX1 and serves as a predictor for esophageal cancer and prognosis [J]. *Oncogene*, 2015, 34(36):4723–4734.
- [31] TAY Y, RINN J, PANDOLFI PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition [J]. *Nature*, 2014, 505(7483):344–352.
- [32] SHANG M, WANG X, ZHANG Y, et al. LincRNA-ROR promotes metastasis and invasion of esophageal squamous cell carcinoma by regulating miR-145/FSCN1 [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:639–649.
- [33] ZHANG Y, ZHANG L, WANG R, et al. LncRNA Erbb4-IR promotes esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) by downregulating miR-145 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10):17566–17572.
- [34] LI X, WU Z, MEI Q, et al. Long non-coding RNA HOTAIR, a driver of malignancy, predicts negative prognosis and exhibits oncogenic activity in oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(8):2266–2278.
- [35] WANG W, WU D, HE X, et al. CCL18-induced HOTAIR upregulation promotes malignant progression in esophageal squamous cell carcinoma through the miR-130a-5p-ZEB1 axis [J]. *Cancer Lett*, 2019, 460:18–28.
- [36] WANG A, TAN P, ZHUANG Y, et al. Down-regulation of long non-coding RNA HOTAIR inhibits invasion and migration of oesophageal cancer cells via up-regulation of microRNA-204 [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10):6595–6610.
- [37] REN K, LI Y, LU H, et al. Long Noncoding RNA HOTAIR Controls Cell Cycle by Functioning as a Competing Endogenous RNA in Esophageal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Transl Oncol*, 2016, 9(6):489–497.
- [38] MA J, FAN Y, FENG T, et al. HOTAIR regulates HK2 expression by binding endogenous miR-125 and miR-143 in oesophageal squamous cell carcinoma progression [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49):86410–86422.
- [39] BRETSCHER A, EDWARDS K, FEHON RG. ERM proteins and merlin: integrators at the cell cortex [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(8):586–599.
- [40] FIEVET B, LOUVARD D, ARPIN M. ERM proteins in epithelial cell organization and functions [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1773(5):653–660.
- [41] ZHANG X, HUANG G, XIE Y, et al. The interaction of lncRNA EZR-AS1 with SMYD3 maintains overexpression of EZR in ESCC cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(4):1793–1809.
- [42] MA S, PAIBOONRUNGRUAN C, YAN T, et al. Targeted therapy of esophageal squamous cell carcinoma: the NRF2 signaling pathway as target [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1434(1):164–172.
- [43] ZHANG Z, XIONG R, LI C, et al. LncRNA TUG1 promotes cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma cells by regulating Nrf2 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(8):826–833.
- [44] LIU J, LIU Z, WU Q, et al. Long noncoding RNA AGPG regulates PFKFB3-mediated tumor glycolytic reprogramming [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1507.
- [45] SUN K, ZHANG G. Long noncoding RNA CASC2 suppresses esophageal squamous cell carcinoma progression by increasing SOCS1 expression [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9:90.
- [46] SHIN Y, BRANGWYNNE CP. Liquid phase condensation in cell physiology and disease [J]. *Science*, 2017, 357(6357).
- [47] LIU J, LIU Z, LI J, et al. The Macrophage-Associated LncRNA MALR Facilitates ILF3 Liquid-Liquid Phase Separation to Promote HIF1alpha Signaling in Esophageal Cancer [J]. *Cancer Res*, 2023, 83(9):1476–1489.