

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.11.002

## LINC00472 参与 TGF- $\beta$ 1 诱导的 HK-2 细胞系纤维化和上皮间充质转化\*

徐超亮<sup>1</sup> 陈磊<sup>1</sup> 李登<sup>1</sup> 陈飞腾<sup>1</sup> 徐子杰<sup>1</sup> 邵怡<sup>1</sup> 沙明磊<sup>2</sup>

(1 上海交通大学附属上海市第一人民医院泌尿外科 上海 200080;

2 上海交通大学附属上海市第一人民医院老年科 上海 200080)

**摘要 目的:** 探讨长链非编码 RNA LINC00472 在肾纤维化细胞模型中的表达及其在 TGF- $\beta$ 1 诱导的肾小管上皮细胞纤维化和上皮间充质转化(EMT)中的功能作用。**方法:** 使用重组人 TGF- $\beta$ 1 诱导人肾小管上皮细胞(HK-2)纤维化和 EMT, 采用实时荧光定量 PCR 法检测细胞中纤维化相关基因和 LINC00472 的 mRNA 表达水平, 通过 Western blot 免疫印迹法检测细胞中纤维化相关基因的蛋白表达水平, 通过划痕实验评估 LINC00472 表达对 HK-2 细胞迁移能力的影响。**结果:** TGF- $\beta$ 1 能成功诱导 HK-2 细胞发生纤维化和 EMT, 并剂量和时间依赖性地抑制 LINC00472 的表达 ( $P < 0.05$ )。抑制 LINC00472 进一步促进 TGF- $\beta$ 1 诱导的 Fibronectin 和 Vimentin 上调, 以及 E-cadherin 下调 ( $P < 0.05$ ); 而过表达 LINC00472 则能逆转 TGF- $\beta$ 1 对纤维化相关基因的诱导作用 ( $P < 0.05$ )。此外, 抑制 LINC00472 能进一步增强 TGF- $\beta$ 1 诱导的 HK-2 细胞迁移 ( $P < 0.05$ ), 而上调 LINC00472 则使细胞迁移受到抑制 ( $P < 0.05$ )。**结论:** LINC00472 在 TGF- $\beta$ 1 诱导的肾纤维化细胞模型中呈低表达, 其表达水平的降低能促进细胞纤维化和 EMT 过程。

**关键词:** 肾纤维化; 上皮间充质转化; 慢性肾脏病; 长链非编码 RNA

**中图分类号:** R-33; R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)11-2007-05

## LINC00472 is Involved in TGF- $\beta$ 1-induced Renal Fibrosis and Epithelial-mesenchymal Transition in HK-2 Cells\*

XU Chao-liang<sup>1</sup>, CHEN Lei<sup>1</sup>, LI Deng<sup>1</sup>, CHEN Fei-teng<sup>1</sup>, XU Zi-jie<sup>1</sup>, SHAO Yi<sup>1</sup>, SHA Ming-lei<sup>2</sup>

(1 Department of Urology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200080, China;

2 Department of Geriatric, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200080, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the expression of long non-coding RNA LINC00472 in an in vitro model of renal fibrosis and functional roles in renal fibrosis and tubular epithelial-mesenchymal transition (EMT). **Methods:** Recombinant human TGF- $\beta$ 1 were used to induce fibrosis and EMT of human renal tubular epithelial cells (HK-2). The mRNA expression levels of fibrosis-related genes and LINC00472 were measured by quantitative real-time PCR analysis, and the protein expression levels of fibrosis-related genes were detected by Western blot analysis. Wound healing assay was carried out to evaluate the impact of LINC00472 expression on HK-2 cells migration. **Results:** TGF- $\beta$ 1 successfully induced fibrosis and EMT of HK-2 cells, and inhibited LINC00472 expression in a dose- and time-dependent manner ( $P < 0.05$ ). LINC00472 knockdown further enhanced TGF- $\beta$ 1-induced upregulation of Fibronectin and Vimentin, and downregulation of E-cadherin ( $P < 0.05$ ), whereas LINC00472 overexpression significantly reversed the induction of fibrosis-related genes by TGF- $\beta$ 1 ( $P < 0.05$ ). Furthermore, LINC00472 inhibition further promoted TGF- $\beta$ 1-induced cell migration ( $P < 0.05$ ), while LINC00472 upregulation hindered cell migration ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** LINC00472 is low-expressed in TGF- $\beta$ 1-induced in vitro model of renal fibrosis, and its downregulation aggravates fibrosis and EMT of renal tubular cells.

**Key words:** Renal fibrosis; Epithelial-mesenchymal transition; Chronic kidney disease; Long non-coding RNAs

**Chinese Library Classification (CLC):** R-33; R692 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2021)11-2007-05

### 前言

肾间质纤维化以肌成纤维细胞产生的细胞外基质在肾间质内的过度积聚为特征, 是所有慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)进展至终末期肾病的共同途径, 因而如何预防和

逆转肾纤维化是 CKD 治疗的关键<sup>[1-3]</sup>。上皮-间充质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞转分化为间质细胞的过程, 近十余年来被认为是肾纤维化时肌成纤维细胞产生的可能机制之一, 且转分化的肾小管上皮能通过分泌细胞因子介导肌成纤维细胞的增殖与炎症反应<sup>[4,5]</sup>。因此, 以 EMT 为治

\* 基金项目: 上海市浦江人才计划项目(2020PJD046); 上海市卫生健康委员会科研项目(202040071)

作者简介: 徐超亮(1994-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 肾纤维化, 电话: 18868106084, E-mail: xclbjp@163.com

△ 通讯作者: 沙明磊(1978-), 女, 硕士, 主治医师, 主要研究方向: 肾纤维化, E-mail: leileisy@163.com

(收稿日期: 2020-11-23 接受日期: 2020-12-18)

疗靶点有望延缓肾纤维化及 CKD 进展。

长链非编码 RNA (Long non-coding RNAs, lncRNAs) 是一类长度大于 200 个碱基的 RNA 分子, 在包括纤维化在内的多种疾病中发挥信号传递、分子诱饵、分子导向和分子支架等重要作用<sup>[6]</sup>。这其中, 位于 6 号染色体的 LINC00472 近年来受到关注。LINC00472 首先被发现与乳腺癌的生物学行为和临床结局存在相关性<sup>[7]</sup>, 此后陆续有研究表明其在结直肠癌、肝细胞癌、骨肉瘤等癌症中均能发挥抑制性调节作用<sup>[8-10]</sup>, 并发现其能通过抑制 EMT 过程阻止肿瘤细胞的迁移和侵袭, 这提示 LINC00472 也可能在其他疾病中调控 EMT<sup>[11,12]</sup>。然而其在肾纤维化和肾小管 EMT 中的作用尚未被明确阐明。

本研究通过转化生长因子- $\beta$ 1 (Transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 诱导人肾小管上皮细胞系 HK-2 发生纤维化和 EMT, 通过检测敲减 / 过表达 LINC00472 对纤维化和 EMT 标志物的表达水平及细胞迁移能力的影响, 探索 LINC00472 在肾纤维化和肾小管 EMT 中的功能作用, 为寻找新的 CKD 治疗靶点提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

人肾小管上皮细胞系 HK-2 由中国科学院上海细胞库提供; 胎牛血清、DMEM 培养基、0.25 % 胰酶及青霉素 / 链霉素 (Penicillin/streptomycin, PS) 购自美国 Gibco 公司; 重组人 TGF- $\beta$ 1 购自美国 Peprotech 公司; RNA 提取试剂盒购自上海奕杉生物科技有限公司; 逆转录试剂盒及实时荧光定量 PCR (Quantitative real-time PCR, qRT-PCR) 试剂盒购自日本 Takara 公司; 荧光定量 PCR 引物购自上海生工生物工程股份有限公司; 小干扰 RNA (Small interfering RNA, siRNA) 购自上海吉玛制药技术有限公司; pcDNA3.1-LINC00472 质粒购自上海吉凯基因科技有限公司; Lipofectamine3000 购自美国 Invitrogen 公司; RIPA 裂解液及 BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; PVDF 膜购自德国 Millipore 公司; 快速转膜液购自苏州新赛美生物科技有限公司; 兔抗 Fibronectin 单克隆抗体、兔抗 E-cadherin 单克隆抗体、兔抗 Vimentin 单克隆抗体及兔抗 GAPDH 单克隆抗体购自英国 Abcam 公司; 荧光定量 PCR 仪购自美国 Applied Biosystems 公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养** HK-2 细胞用含 10 % 胎牛血清和 1 % PS 的 DMEM 培养基培养, 在 37 °C、5 % CO<sub>2</sub> 环境的培养箱中进行孵育, 每 2 天更换培养基 1 次。当细胞汇合度达到 70 % 以上时进行传代。

**1.2.2 实验分组及处理** 将 HK-2 细胞接种至 6 孔板中, 当细胞汇合度达到 50-70 % 时, 使用 lipofectamin3000 转染试剂分别转染 siRNA-control (siNC), siRNA-LINC00472 (siLINC00472)、pcDNA3.1-vector (oeNC)、pcDNA3.1-LINC00472 (oeLINC00472), 培养 24 h 后更换无血清培养基进行饥饿处理, 24 h 后加入 10 ng·mL<sup>-1</sup> 的重组人 TGF- $\beta$ 1 或 PBS, 诱导 48 h 后收集细胞用于 qRT-PCR、Western blot 免疫印迹及划痕实验。探究敲减 LINC00472 对 TGF- $\beta$ 1 诱导的肾小管上皮细胞纤维化的影响时, 实验分为 4 组: siNC+PBS 组、siLINC00472+PBS 组、

siNC+TGF- $\beta$ 1 组、siLINC00472+TGF- $\beta$ 1 组; 探究过表达 LINC00472 对 TGF- $\beta$ 1 诱导的肾小管上皮细胞纤维化的影响时, 实验分为 4 组: oeNC+PBS 组、oeLINC00472+PBS 组、oeNC+TGF- $\beta$ 1 组、oeLINC00472+TGF- $\beta$ 1 组。所有实验进行至少 3 次独立重复。

**1.2.3 qRT-PCR 测定 HK-2 细胞中 LINC00472 和纤维化相关基因表达变化** 使用 RNA 提取试剂盒提取各组细胞的总 RNA 后, 用 PrimeScript RT Master Mix 试剂盒进行逆转录得到 cDNA 溶液。逆转录体系为: 2  $\mu$ L 的 5 $\times$  PrimeScript RT Master Mix, 500 ng 的总 RNA, RNase Free dH<sub>2</sub>O 将反应体系补足至 10  $\mu$ L。逆转录条件为: 37 °C 15 min, 85 °C 5 s。使用 SYBR Premix Ex Taq II 试剂盒进行 qRT-PCR。反应体系为: 5  $\mu$ L 的 SYBR Premix Ex Taq II, 0.4  $\mu$ L 的 Forward Primer, 0.4  $\mu$ L 的 Reverse Primer, 0.2  $\mu$ L 的 ROX Reference Dye II, 1  $\mu$ L 的 cDNA 溶液, 3  $\mu$ L 的 dH<sub>2</sub>O。反应条件为: 95 °C 30 s; 95 °C 5 s, 60 °C 34 s, 循环 40 次。使用 GAPDH 作为内参, 根据 2<sup>- $\Delta$ CT</sup> 法计算目的基因的相对表达水平。本实验所用引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

Table 1 Primer sequences used in qRT-PCR

Gene		Primer sequences (5'-3')
LINC00472	Sense	GGCTCAGGTGCTGTCTCTTC
	Antisense	ACAGCTGCCATCCTTAAGCC
FN1	Sense	AGGAAGCCGAGGTTTAACTG
	Antisense	AGGACGCTCATAAGTGTCACC
E-cadherin	Sense	CGAGAGCTACACGTTACGG
	Antisense	GGGTGTCGAGGGAAAATAGG
Vimentin	Sense	AGTCCACTGAGTACCGGAGAC
	Antisense	CATTTACGCATCTGGCGTTC
GAPDH	Sense	ACAACCTTGGTATCGTGGAAGG
	Antisense	GCCATCACGCCACAGTTTC

**1.2.4 Western blot 免疫印迹法测定 HK-2 细胞中纤维化相关蛋白的表达变化** PBS 清洗培养板中的细胞 3 次后, 使用添加蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液提取总蛋白。使用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒检测各组蛋白浓度。加入 1/4 体积的 5 $\times$  上样缓冲液后金属浴 5 min 使蛋白样品充分变性。进行 SDS- 聚丙烯酰胺凝胶电泳使蛋白分离, 以 80 V 电压使蛋白样品通过上层胶后, 调整电压至 120 V 使蛋白在下层胶中充分分离。恒流 400 mA 40 min 将蛋白以湿转法转印至 PVDF 膜。5 % 脱脂奶粉室温封闭 1 h 后, 一抗 4 °C 摇动孵育过夜。TBST 清洗后, 辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 1.5 h。TBST 再次洗膜后, 使用 ECL 显色试剂盒进行显色并曝光显影。使用 GAPDH 作为内参, 采用 Image J 软件对条带灰度值进行半定量分析, 计算目的蛋白的相对表达水平。

**1.2.5 划痕实验** 将生长状态良好的转染后细胞以相同数量重新接种至 6 孔板中。待细胞生长至汇合后, 用 1 mL 移液器吸头在各孔中央产生垂直线性划痕, PBS 清洗 3 次后, 更换无血清培养基。分别于划痕后 0 h、48 h 拍摄图像, 观察细胞迁移和

划痕愈合情况, 并采用 Image-Pro Plus 软件对划痕面积进行分析, 计算细胞迁移率。

### 1.3 统计学分析

本实验采用 SPSS 20.0 版本软件对数据进行统计学分析。所有计量数据均采用平均值±标准差的形式表示。两组间差异采用不配对双尾 t 检验, 多组间差异比较采用单因素方差分析。P<0.05 被认为具有统计学意义。每组实验重复至少 3 次。

## 2 结果

### 2.1 TGF-β1 对 HK-2 细胞内 LINC00472 表达的影响

qRT-PCR 结果显示, 使用 10 ng·mL<sup>-1</sup> 的重组人 TGF-β1

对 HK-2 细胞进行 48 h 诱导后, 纤维化标志物纤连蛋白(Fibronectin, FN)和间质细胞标志物波形蛋白(Vimentin)的 mRNA 水平显著上升 (P<0.01), 而上皮细胞标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的 mRNA 水平显著下调 (P<0.01), 表明 TGF-β1 成功诱导 HK-2 细胞纤维化和 EMT。分别使用 5 ng·mL<sup>-1</sup>、10 ng·mL<sup>-1</sup>、20 ng·mL<sup>-1</sup> 的 TGF-β1 对 HK-2 细胞进行 48h 诱导后, LINC00472 的表达水平呈剂量依赖性降低; 使用 10 ng·mL<sup>-1</sup> 的 TGF-β1 对 HK-2 细胞分别进行 24 h、48 h、72 h 诱导后, LINC00472 的表达水平呈时间依赖性下降, 提示 LINC00472 可能在纤维化过程中发挥抑制性作用, 提示 LINC00472 可能在纤维化过程中发挥抑制性作用如图 1。

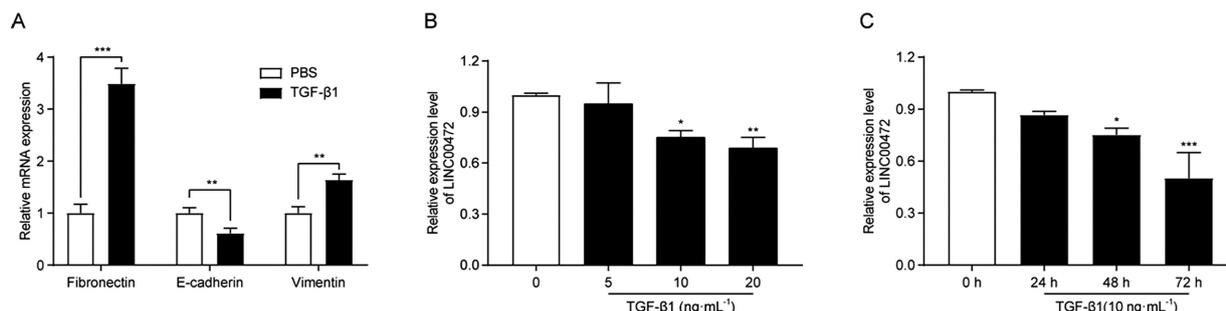


图 1 TGF-β 1 对纤维化相关基因和 LINC00472 表达的影响

Fig.1 TGF-β 1 affected mRNA expressions of fibrosis-related genes and LINC00472.

Note: Data were shown as  $\bar{x} \pm SD$ . \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, compared with PBS group.

### 2.2 抑制 LINC00472 对 TGF-β1 诱导 HK-2 细胞纤维化和 EMT 的影响

qRT-PCR 结果表明, siLINC00472 显著抑制 HK-2 细胞中的 LINC00472 表达水平 (P<0.0001), 且能够进一步促进

TGF-β1 对 LINC00472 的抑制作用 (P<0.05)。相较于 siNC+TGF-β1 组, siLINC00472+TGF-β1 组中 FN (P<0.05)、vimentin (P<0.01) 的 mRNA 水平显著上升, 而 E-cadherin 的 mRNA 水平显著下降 (P<0.0001)。Western blot 免疫印迹结果进一步在蛋

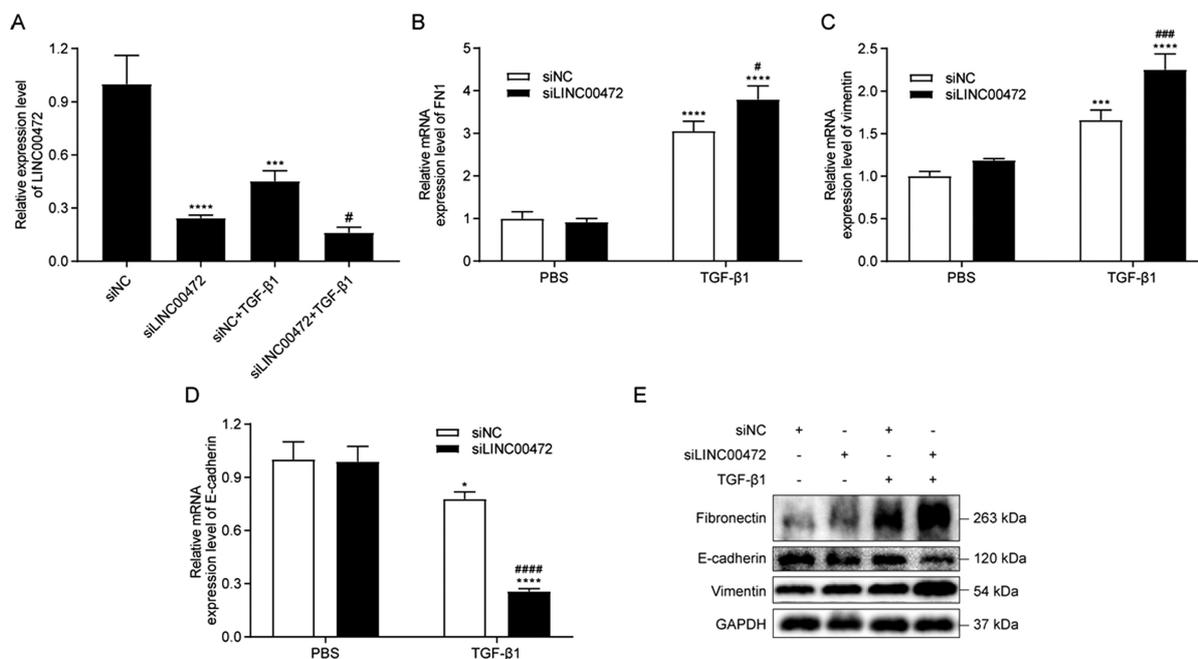


图 2 抑制 LINC00472 对纤维化和 EMT 标志物表达的影响

Fig.2 LINC00472 inhibition affected expressions of fibrosis-related genes. (A-D) mRNA expressions of LINC00472 and fibrosis-related genes in siNC, siLINC00472, siNC+TGF-β1 and siLINC00472+TGF-β1 groups. (E) Protein expressions of fibrosis-related genes in each group.

Note: Data were shown as  $\bar{x} \pm SD$ . \*P<0.05, \*\*\*P<0.001, \*\*\*\*P<0.0001, compared with siNC group; #P<0.05, ###P<0.001, \*\*\*\*P<0.0001, compared with siNC+TGF-β1 group.

白水平证实了 siLINC00472 对纤维化相关基因表达的影响,提示抑制 LINC00472 能够进一步加重 TGF-β1 对 HK-2 细胞纤维化和 EMT 的诱导。见图 2。

### 2.3 过表达 LINC00472 对 TGF-β1 诱导 HK-2 细胞纤维化和 EMT 的影响

qRT-PCR 结果显示,oeLINC00472 显著增加 HK-2 细胞中 LINC00472 的表达水平 ( $P<0.01$ ), 且能够逆转 TGF-β1 对

LINC00472 的抑制作用,其差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。相较于 oeNC+TGF-β1 组,oeLINC00472+TGF-β1 组中 FN( $P<0.05$ )、vimentin( $P<0.05$ )的 mRNA 水平显著降低,而 E-cadherin 的 mRNA 水平显著增加( $P<0.05$ )。Western blot 免疫印迹分析进一步验证了 oeLINC00472 对纤维化相关基因蛋白表达的影响,提示过表达 LINC00472 能够逆转 TGF-β1 对 HK-2 细胞纤维化和 EMT 的诱导。见图 3。

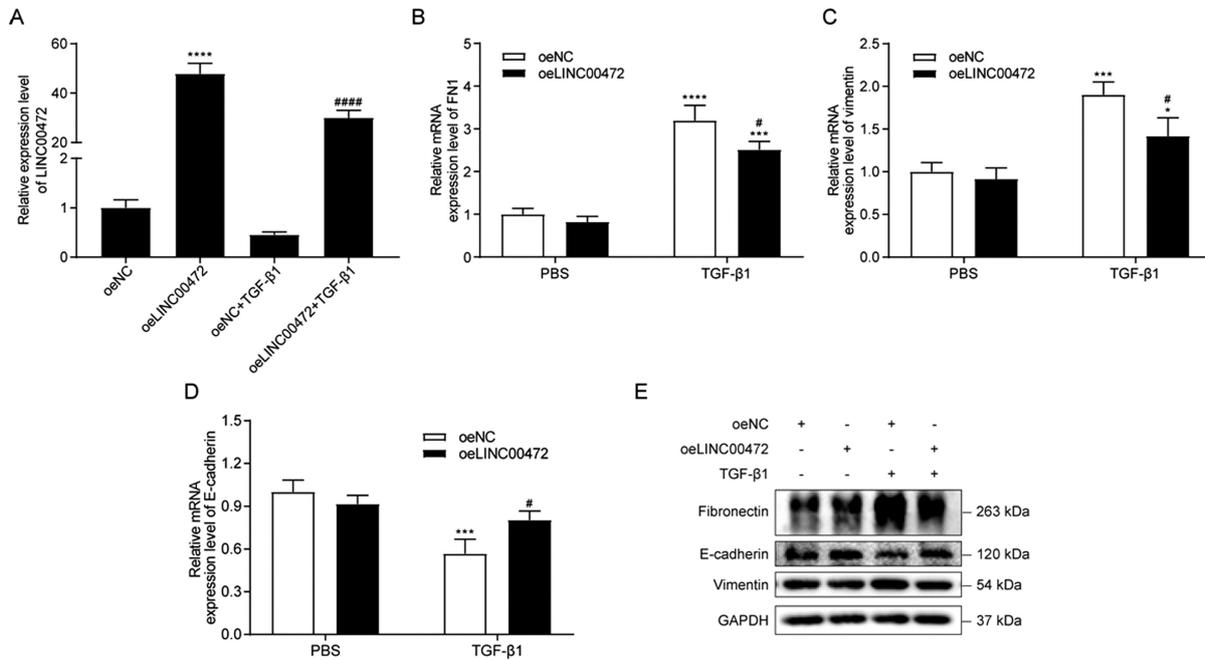


图 3 过表达 LINC00472 对纤维化和 EMT 标志物表达的影响

Fig.3 LINC00472 overexpression affected expressions of fibrosis-related genes. (A-D) mRNA expressions of LINC00472 and fibrosis-related genes in oeNC, oeLINC00472, oeNC+TGF-β1 and oeLINC00472+TGF-β1 groups. (E) Protein expressions of fibrosis-related genes in each group.

Note: Data were shown as  $\bar{x}\pm SD$ . \*\*\* $P<0.001$ , \*\*\*\* $P<0.0001$ , compared with oeNC group; # $P<0.05$ , #### $P<0.0001$ , compared with oeNC+TGF-β1 group.

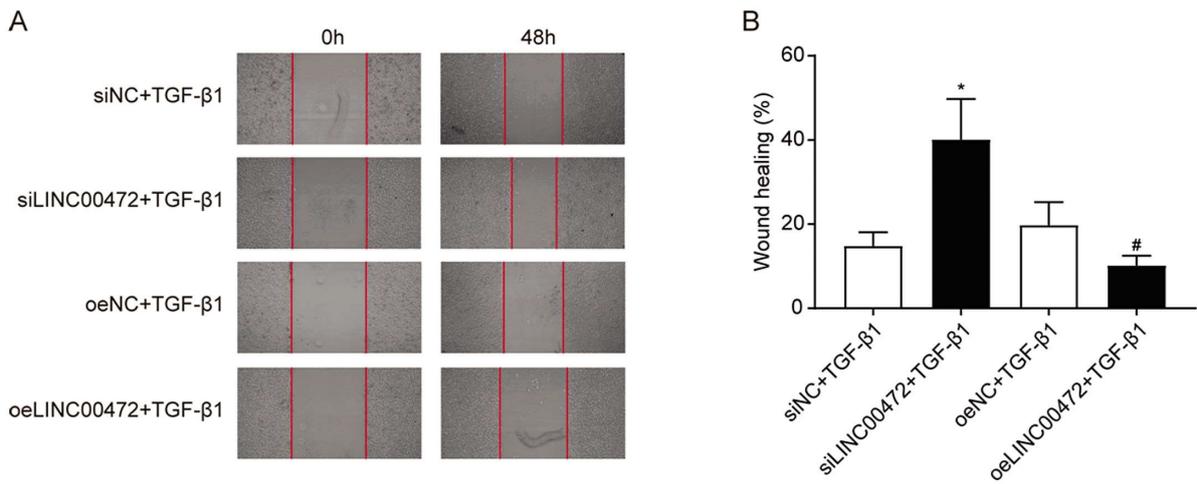


图 4 LINC00472 对 HK-2 细胞迁移能力的影响

Fig.4 LINC00472 affected the migration capacity of HK-2 cells. (A) The migration capacity of HK-2 cells was determined by wound healing test.

(B) Quantitative analysis of wound healing test.

Note: Data were shown as  $\bar{x}\pm SD$ . \* $P<0.05$ , compared with siNC+TGF-β1 group; # $P<0.05$ , compared with oeNC+TGF-β1 group.

### 2.4 LINC00472 对 HK-2 细胞迁移能力的影响

通过划痕实验检测 TGF-β1 诱导后 HK-2 细胞的迁移能力。结果表明,相较于 siNC+TGF-β1 组,siLINC00472+TGF-β1

组的迁移率显著增加 ( $P<0.05$ ); 而与 oeNC+TGF-β1 组相比,oeLINC00472+TGF-β1 组的迁移能力受到抑制,其差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 4。

### 3 讨论

LncRNA 作为具有丰富功能的一类非编码 RNA 之一, 在 CKD 中的作用机制研究目前尚处于起步阶段, 且主要聚焦于作为 CKD 终末阶段的肾纤维化过程中<sup>[13-15]</sup>。研究发现, lnc-TSI 能通过结合人肾小管上皮细胞中的 SMAD3 蛋白阻断其与 TGF- $\beta$  I 型受体的相互作用, 从而抑制 TGF- $\beta$ 1 介导的 SMAD3 蛋白磷酸化及下游促纤维化信号的活化<sup>[16]</sup>。在小鼠肾小管上皮细胞系以及单侧输尿管结扎 (Unilateral ureteral obstruction, UUO) 小鼠模型中的研究结果表明, TGF- $\beta$ 1 诱导上调的 lncRNA Erbb4-IR 能通过结合并抑制 TGF- $\beta$ 1 下游的抑制性蛋白 SMAD7 的转录, 进而促进肾纤维化过程<sup>[17]</sup>。EMT 作为肾纤维化的重要机制之一, 同样已被发现受到多种 lncRNAs 的调控。研究表明, Livin 蛋白能借由 lncRNA-ATB 介导肾小管上皮细胞 EMT 及纤维化<sup>[18]</sup>。而 lncRNA NEAT1 和 MIAT 则均能通过内源竞争性 RNA (Competing endogenous RNA, ceRNA) 机制, 调节肾纤维化中的 EMT 过程<sup>[19,20]</sup>。越来越多的研究已经表明 LINC00472 在多种癌症中作为抑癌基因发挥作用<sup>[7-10]</sup>, 并且在非小细胞肺癌中发现其同样能通过 ceRNA 机制抑制肿瘤细胞 EMT<sup>[11]</sup>。然而, LINC00472 在肾纤维化中的功能及其对 TGF- $\beta$ 1 诱导的肾纤维化体外细胞模型的 EMT 过程的影响, 仍然缺乏文献报道。

本研究结果显示在 TGF- $\beta$ 1 诱导的 HK-2 细胞纤维化和 EMT 模型中, LINC00472 的表达水平呈剂量和时间依赖性下降, 提示 LINC00472 可能在肾纤维化过程中同样发挥抑制性作用。进一步的功能研究表明, 在 HK-2 细胞中敲减 LINC00472 能加剧 TGF- $\beta$ 1 所诱导的纤维化程度, 而过表达 LINC00472 则能明显改善细胞纤维化。另外, 通过检测 EMT 标志物表达和 TGF- $\beta$ 1 诱导后的细胞迁移能力发现, 抑制 LINC00472 表达能进一步促进 TGF- $\beta$ 1 诱导的肾小管 EMT, 而过表达 LINC00472 则能有效逆转这一过程。我们下一步的研究将重点聚焦于挖掘 LINC00472 调节肾纤维化和肾小管 EMT 的具体分子机制, 并在动物模型中验证其对肾纤维化过程的调节作用。

综上所述, LINC00472 在 TGF- $\beta$ 1 诱导的肾纤维化体外细胞模型中呈低表达, 其表达水平的降低能促进细胞纤维化和 EMT 过程。因此, 恢复 LINC00472 表达可能延缓或逆转肾纤维化进展, 有望成为 CKD 治疗的新型分子靶点。

#### 参考文献(References)

- [1] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158765
- [2] Humphreys BD. Mechanisms of Renal Fibrosis[J]. Annu Rev Physiol, 2018, 80: 309-326
- [3] Ben Salem C, Slim R, Fathallah N. Fibrosis--A Common Pathway to Organ Injury and Failure[J]. N Engl J Med, 2015, 373(1): 95
- [4] Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney

- fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(2): 212-222
- [5] Lovisa S, LeBleu VS, Tampe B, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition induces cell cycle arrest and parenchymal damage in renal fibrosis[J]. Nat Med, 2015, 21(9): 998-1009
- [6] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs[J]. Mol Cell, 2011, 43(6): 904-914
- [7] Shen Y, Katsaros D, Loo LW, et al. Prognostic and predictive values of long non-coding RNA LINC00472 in breast cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(11): 8579-8592
- [8] Ye Y, Yang S, Han Y, et al. Linc00472 suppresses proliferation and promotes apoptosis through elevating PDCD4 expression by sponging miR-196a in colorectal cancer [J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(6): 1523-1533
- [9] Chen C, Zheng Q, Kang W, et al. Long non-coding RNA LINC00472 suppresses hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion through miR-93-5p/PDCD4 pathway [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2019, 43(4): 436-445
- [10] Zhang J, Zhang J, Zhang D, et al. Down-regulation of LINC00472 promotes osteosarcoma tumorigenesis by reducing FOXO1 expressions via miR-300[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 100
- [11] Zou A, Liu X, Mai Z, et al. LINC00472 Acts as a Tumor Suppressor in NSCLC through KLLN-Mediated p53-Signaling Pathway via MicroRNA-149-3p and MicroRNA-4270[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 17: 563-577
- [12] Cheng JT, Wang L, Wang H, et al. Insights into Biological Role of LncRNAs in Epithelial-Mesenchymal Transition [J]. Cells, 2019, 8(10)
- [13] Van der Hauwaert C, Glowacki F, Pottier N, et al. Non-Coding RNAs as New Therapeutic Targets in the Context of Renal Fibrosis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8): 1977
- [14] Jung HJ, Kim HJ, Park KK. Potential Roles of Long Noncoding RNAs as Therapeutic Targets in Renal Fibrosis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2698
- [15] Chen H, Fan Y, Jing H, et al. Emerging role of lncRNAs in renal fibrosis[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 692: 108530
- [16] Wang P, Luo ML, Song E, et al. Long noncoding RNA lnc-TSI inhibits renal fibrogenesis by negatively regulating the TGF- $\beta$ /Smad3 pathway[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(462): eaat2039
- [17] Feng M, Tang PM, Huang XR, et al. TGF-beta Mediates Renal Fibrosis via the Smad3-ErbB4-IR Long Noncoding RNA Axis[J]. Mol Ther, 2018, 26(1): 148-161
- [18] Zhou J, Jiang H. Livin is involved in TGF-beta1-induced renal tubular epithelial-mesenchymal transition through lncRNA-ATB [J]. Ann Transl Med, 2019, 7(18): 463
- [19] Yang YL, Xue M, Jia YJ, et al. Long noncoding RNA NEAT1 is involved in the protective effect of Klotho on renal tubular epithelial cells in diabetic kidney disease through the ERK1/2 signaling pathway[J]. Exp Mol Med, 2020, 52(2): 266-280
- [20] Wang Z, Zhang B, Chen Z, et al. The long noncoding RNA myocardial infarction-associated transcript modulates the epithelial-mesenchymal transition in renal interstitial fibrosis[J]. Life Sci, 2020, 241: 117187