

长链非编码RNA RUNX1-IT1在恶性肿瘤中的研究进展

高登山, 曹智红, 张 秩, 李水琴*

西安医学院第一附属医院康复科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月26日

摘 要

长链非编码RNA在调节基因表达水平上发挥重要的作用, 广泛参与人类疾病的进展。LncRNA RUNX1-IT1被发现在多种疾病中处于失调状态, 如肝癌、结直肠癌、肺癌及子宫内膜癌等。本综述总结近些年LncRNA RUNX1-IT1相关研究, 试图揭示其在疾病中的进展机制, 为进一步研究提供参考。

关键词

长链非编码RNA, RUNX1-IT1, 恶性肿瘤

The Research Progress of LncRNA RUNX1-IT1 in Malignant Tumors

Dengshan Gao, Zhihong Cao, Zhi Zhang, Shuiqin Li*

Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 26th, 2024

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) play a pivotal role in the modulation of gene expression levels, exerting a profound influence on the progression of human diseases. LncRNA RUNX1-IT1 has been observed to be dysregulated in various pathological conditions, including hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, lung cancer, and endometrial carcinoma, among others. This comprehensive review aims to synthesize recent research pertaining to LncRNA RUNX1-IT1, endeavoring to elucidate its mechanistic contributions to disease progression, thus offering valuable insights for future investigations.

*通讯作者。

文章引用: 高登山, 曹智红, 张秩, 李水琴. 长链非编码 RNA RUNX1-IT1 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1432-1437. DOI: 10.12677/acm.2024.141206

Keywords

LncRNA, RUNX1-IT1, Malignancy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在过去几十年中,人们对非编码基因组及其对细胞的功能影响的了解快速发展。长链非编码 RNA (LncRNAs)是非编码 RNA 中的一类,其长度超过 200 个核苷酸,编码蛋白质的潜力很少[1]。LncRNAs 占非编码 RNA 的 80%,并在许多重要的生物过程中被鉴定为调节性非编码 RNA。例如,lncRNA CASC11 在结直肠癌中表达上调,并通过与 hnRNP-k 相互作用促进生长和转移。同样,lnc-GNAT1-1 与结直肠癌的增殖和转移过程呈负相关。其他许多重要的 lncRNA 也被证实可以调节 CRC 的生长和转移,影响其预后,如 lncRNA H19、lncRNA HOTAIR、lncRNA-NNT-AS1、lncRNA LINC01133、lncRNA CCAT1 等[2]。与 mRNA 表达相比更具细胞类型特异性,导致 lncRNA 可能是茎样特征的关键调节剂[3]。例如,lncRNA BRM 已被认为在维持肝癌干性方面具有重要作用,lncRNA BRM 直接与 BRM 结合,导致 BRM 嵌入的 BAF 转变为 BRG1 嵌入的 BAF,然后 BRG1 嵌入的 BAF 通过 KLF4 依赖性 Yap 激活调节肝脏 CSC 的自我更新[4]。lncRNA MAPKAPK5-AS1 被发现在多种疾病中处于失调状态,如肝细胞癌、结直肠癌、肺癌及类风湿性关节炎等[5]。lncRNA RUNX1-IT1 被发现在多种疾病中起重要作用,本文综述总结近些年 lncRNA RUNX1-IT1 相关研究,试图揭示其在疾病中的机制,为进一步研究提供参考。

2. LncRNA RUNX1-IT1 的结构和功能

Runt 结构域转录因子(RUNX)家族主要由 RUNX1、RUNX2、RUNX 组成,这三种因子的功能略有不同,RUNX1 在造血和造血功能中起着至关重要的作用。此外,RUNX1 也被报道在许多癌症中作为肿瘤因子,RUNX1 在实体瘤中发挥重要作用,其异常表达与癌症进展密切相关,如胃癌、肺腺癌[6]。lncRNA RUNX1-IT1 是 RUNX1 的内含子转录本 1,也被称为 21 号染色体开放阅读框 96 (C21orf96),RUNX1 基因是参与肿瘤发生发展的重要转录因子。核定位的 lncRNA 可以通过引导和招募组蛋白修饰酶或转录因子到特定的基因组位点来发挥顺式和反式调节作用,从而导致肿瘤抑制因子失活或癌基因激活[7]。lncRNA RUNX1-IT1 的顺式调控,通过 RNA ISH 证实 lncRNA RUNX1-IT1 定位于细胞核,并通过激活 RUNX1 转录来上调 RUNX1 mRNA 表达。lncRNA RUNX1-IT1 与 RUNX1 蛋白特异性结合,这表明它可作为跨调节分子参与更广泛的调节功能[8]。在胰腺癌中,lncRNA RUNX1-IT1 增强了 RUNX1 基因的转录,表明它可能作为顺式调控 RNA 参与 RUNX1 的上游调控[9]。

3. LncRNA RUNX1-IT1 调控肿瘤和其他疾病发生发展机制

RUNX1 作为一种促癌基因,促进胰腺癌细胞增殖和原位肝转移。RNA-seq 分析显示 RUNX1 参与多种肿瘤相关通路,如 TNF、mTOR 和粘着斑,其下游靶标涉及增殖、凋亡、侵袭和上皮间质转化(EMT)。对 lncRNA RUNX1-IT1 和 RUNX1 下游调控网络的综合分析表明,C-FOS 可能是 RUNX1 和 lncRNA RUNX1-IT1 的共同靶点。C-FOS 是激活蛋白(AP)-1 复合体的成员,作为其他癌基因的重要效应子。进一

步的临床分析显示胰腺癌组织中 C-FOS 及靶点的表达与 lncRNA RUNX1-IT1/RUNX1 的表达显著相关。lncRNA RUNX1-IT1 阻碍肝癌细胞增殖、抑制肝癌细胞侵袭、促进肝癌细胞凋亡并诱导肝癌细胞周期停滞, lncRNA RUNX1-IT1 还通过充当 miR-632 的分子海绵来调节 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而抑制 HCC 中的干性特征并阻止 EMT 进展。缺氧驱动的 HDAC3 降低了 lncRNA RUNX1-IT1 的表达水平, 并减少了 GSK-3 β 的磷酸化, 并且缺氧驱动的 HDAC3 可能影响 lncRNA RUNX1-IT1 启动子区的组蛋白乙酰化水平, 从而进一步调节 lncRNA RUNX1-IT1 的表达。RUNX1-IT1 直接与 IGF2BP1 结合并促进 IGF2BP1 的 LLPS 缩合物形成, 导致 IGF2BP1 与 GPX4 mRNA 的结合增加, 抑制 GPX4 mRNA 的衰减, 升高的 GPX4 阻断了脂质过氧化和铁死亡, 从而促进乳腺癌肿瘤发生。lncRNA RUNX1-IT1 能够通过识别 m6A 基序与 IGF2BP1 蛋白(一种 mRNA 的稳定剂)结合[10]。IGF2BP1 的沉默阻断了 lncRNA RUNX1-IT1 过度表达引起的 GPX4 表达增加, 暗示 IGF2BP1 是 lncRNA RUNX1-IT1 介导的 GPX4 调节所必需的。lncRNA RUNX1-IT1 与 IGF2BP1 位于液滴中, 并且 lncRNA RUNX1-IT1 以剂量依赖的方式促进 IGF2BP1 LLPS 的形成[11]。

4. 不同肿瘤和疾病中 lncRNA MAPKAPK5-AS1 的研究进展

4.1. lncRNA RUNX1-IT1 与肝癌

肝细胞癌(HCC)是最常见的恶性肿瘤之一, 也是全球癌症相关死亡的第三大原因。流行病学数据显示, 全球肝癌新发病例数为 841,000 例, 死亡人数为 782,000 例, 其中中国约占新发病例数和死亡总数的 50%。尽管过去几十年医疗技术不断进步, 但由于高复发率和异质性, 肝癌患者的 5 年生存率仍然<30%, 因此, 迫切需要探索肝细胞癌致瘤性的详细分子机制, 并发现更有效的肝细胞癌治疗靶点。Sun 等人[12]验证了 lncRNA RUNX1-IT1 的表达在 HCC 样本和 HCC 细胞系中降低, 并且验证了 RUNX1-IT1 在肿瘤中表达下调是与 HCC 患者生存较差的预测因子。另外, 通过细胞功能学实验发现 lncRNA RUNX1-IT1 阻碍肝癌细胞增殖、抑制肝癌细胞侵袭、促进肝癌细胞凋亡并诱导肝癌细胞周期停滞。lncRNA RUNX1-IT1 还通过充当 miR-632 的分子海绵来调节 Wnt/ β -catenin 信号通路, 从而抑制 HCC 中的干特征并阻止 EMT。几乎所有实体瘤中都存在缺氧微环境, 肝癌也不例外, 研究发现原发性 HCC 标本中 HIF-1 α 的水平与 lncRNA RUNX1-IT1 的表达呈负相关, 并且 HCC 组织中 RUNX1-IT1 的抑制表达与 HCC 转移相关, 并且证实了缺氧驱动的 HDAC3 降低了 lncRNA RUNX1-IT1 的表达水平, 并减少了 GSK-3 β 的磷酸化。因此, lncRNA RUNX1-IT1 作为缺氧调节剂, 可能作为征服 HCC 的潜在治疗靶点。

4.2. lncRNA RUNX1-IT1 与结直肠癌

在世界范围内, 结直肠癌是癌症死亡的主要原因之一, 在我国, 结直肠癌是导致癌症发病率和死亡率的五大主要原因之一[13]。手术仍然是早期结直肠癌治疗的主要选择, 然而患者通常被诊断是已是晚期, 部分病例在诊断时甚至出现转移, 因此手术的治疗效果往往不佳[14]。因此, 早期诊断结直肠癌需要识别生物标志物, 特别是与生长和转移相关的标志物, 这将有助于改善患者的预后。一个队列研究包含 2 年 59 例接受结直肠癌治疗性手术的患者, 其胃癌组织中 lncRNA RUNX1-IT1 的表达降低。与正常结肠上皮细胞相比, HCT116、RKO 和 LOVO 细胞中 lncRNA RUNX1-IT1 的表达明显下降。单因素分析发现 pN 类别(P = 0.001)和淋巴结转移(P = 0.008)与结直肠癌患者的预后显著相关。为了研究 lncRNA RUNX1-IT1 在结直肠癌细胞中的功能, 通过慢病毒在 HCT-116 细胞和 RKO 细胞中过表达 lncRNA RUNX1-IT1, 并使用 siRNA 进行了功能缺失检测。随后通过 CCK-8 增殖实验检测 HCT-116 细胞和 RKO 细胞的增殖能力, 过表达 lncRNA RUNX1-IT1 可显著抑制 lncRNA RUNX1-IT1 组的增殖。此外, 敲除 lncRNARUNX1-IT1 后, HCT116 细胞和 RKO 细胞的增殖均得到了改善。免疫印迹结果显示, PCNA 和 Ki67 在 lncRNA RUNX1-IT1

过表达细胞中表达下调,而在 si-RUNX1-IT1 细胞中表达上调。Transwell 实验表明 LncRNA RUNX1-IT1 可抑制结直肠癌细胞迁移,流式细胞术检测发现过表达 LncRNA RUNX1-IT1 促进结直肠癌细胞凋亡比例明显增加[15]。表明 LncRNA RUNX1-IT1 可能作为一种潜在的生物标志物,有望成为未来治疗 CRC 的治疗靶点。

4.3. LncRNA RUNX1-IT1 与乳腺癌

2020 年约有 230 万患者被确诊为乳腺癌,全球有 68.5 万人死于乳腺癌。乳腺癌是乳腺上皮细胞在多种致癌物质作用下不受控制地增殖的现象,增加乳腺癌风险的因素包括年龄增加、肥胖、酗酒、乳腺癌家族史、辐射暴露、妇科病史(月经初潮年龄、初孕等)、吸烟和绝经后激素治疗等[16]。疾病早期常表现为乳房肿块、乳头溢液、腋窝淋巴结肿大等症状;而到了晚期,癌细胞可能会远处转移,出现多脏器病变,直接威胁患者的生命。乳腺癌的发病机制复杂,目前对乳腺癌的确切病因仍知之甚少。深入研究乳腺癌发生、发展的潜在机制,可能会发现新的治疗靶点,为临床治疗带来新思路。王等人[17]通过分析 TCGA 数据库和 11 个含有乳腺癌和正常组织之间 LncRNA 差异表达的 GEO 表达谱,发现 RUNX1-IT1 在乳腺癌组织中显著上调,Kaplan-Meier 生存曲线所示 RUNX1-IT1 高的乳腺癌患者表现出较差的预后。细胞功能实验 CCK-8 检测结果显示,RUNX1-IT1 的沉默抑制了细胞活力,通过将细胞注射到 NOD/SCID 小鼠腹部乳腺脂肪垫中建立原位移植模型,结果显示当 RUNX1-IT1 耗尽后,肿瘤体积和重量减少,与对照组相比,在 RUNX1-IT1 沉默组中观察到较少的 PCNA (增殖标志物)水平。体内模型表明 RUNX1-IT1 是铁死亡标记物 PTGS2 的负调节因子,T47D 和 MDA-MB-231 细胞中 GPX4 过表达几乎完全抵消了敲低 RUNX1-IT1 引起的 GSH 减少和 MDA 和脂质 ROS 增加,RUNX1-IT1 通过与 IGF2BP1 结合来增加 GPX4 mRNA 的稳定性。RUNX1-IT1 通过调节 IGF2BP1/GPX4 轴来抑制铁死亡,从而促进乳腺癌肿瘤发生,为乳腺癌提供了潜在的预后标志物和治疗靶点。

4.4. LncRNA RUNX1-IT1 与胃癌

胃癌是死亡率和发病率均高的一种常见恶性肿瘤,是全球健康的沉重负担。2018 年,胃癌共新增病例 1,033,701 例,占有癌症病例的 5.7%,由于其侵袭性,胃癌占同年所有癌症死亡病例的 8.2%。尽管约 70% 的局部胃癌患者可存活 5 年,但经常观察到远距离转移,如肺、脑、骨,导致 5 年生存率低于 30% [18]。导致胃癌的主要原因包括幽门螺杆菌感染、吸烟和长期胃炎症等。已发现多种分子基因参与了胃癌的发生和进展,且某些分子基因是靶向治疗胃癌的潜在靶点。有研究[9]表明,通过 RT-qPCR 检测 62 例胃癌组织中 RUNX1-IT1 和 miR-20a (前体和成熟 miRNA)的表达,发现在胃癌中 RUNX1-IT1 显著下调($P < 0.001$)。成熟的 miR-20a 和 miR-20a 前体在胃癌组织中上调。线性回归方法分析表明,RUNX1-IT1 和 miR-20a 在胃癌组织中呈显著负相关。进行 RNA-RNA 相互作用预测发现 RUNX1-IT1 和 miR-20a 前体可能相互结合,Transwell 实验表明过表达 RUNX1-IT1 导致胃癌细胞运动减少,而过表达 miR-20a 导致胃癌细胞迁移增加。此外,在过表达 RUNX1-IT1 后,则降低了 miR-20a 对细胞迁移的增强作用。综上所述,RUNX1-IT1 在胃癌中表达上调,它抑制 miR-20a 的成熟从而抑制细胞的侵袭和迁移,可能是治疗胃癌的一个有效的潜在分子标志物。

4.5. LncRNA RUNX1-IT1 与胰腺癌

胰腺癌治疗效果极差,5 年生存率仅约 7%,胰腺癌已成为最难治疗、预后最差的恶性肿瘤之一,预计到 2030 年其死亡率将成为第二高的恶性肿瘤[19]。胰腺癌患者总体预后较差,主要是由于早期远处转移、诊断较晚以及临床治疗无效。最近的研究表明许多 LncRNA 在胰腺癌中失调,有研究表明[8]通过比较胰腺癌基因微阵列,发现 LncRNA RUNX1-IT1 在胰腺癌中过表达,并且 qRT-PCR 评估胰腺癌组织和癌

旁组织和原位杂交分析组织微阵列,发现 lncRNA RUNX1-IT1 在胰腺癌中表达升高。根据临床 175 例胰腺癌患者数据,分析显示胰腺癌患者中 RUNX1-IT1 表达与肿瘤分化程度($P = 0.005$)、淋巴结侵犯($P = 0.001$)和临床分期($P = 0.007$)呈正相关。通过 CCK-8 实验和 Edu 实验,敲低 lncRNA RUNX1-IT1 抑制了胰腺癌细胞增殖;通过 Transwell 实验发现敲低 lncRNA RUNX1-IT1 显著降低了胰腺癌细胞的迁移和侵袭。使用 CRISPR-Cas9 慢病毒系统成功构建了 RUNX1-IT1 敲除(通过 sgRNA)并对照 PANC-1 细胞,将稳定转染的 PANC-1 细胞注射到裸鼠远端胰腺组织中发现 RUNX1-IT1 敲除 PANC-1 细胞组的 5 只小鼠均发现少量肝内转移,而对照 PANC-1 细胞组则观察到广泛的肝内转移。RUNX1-IT1 是从 RUNX1 基因的内含子转录而来,RUNX1 基因是参与肿瘤发生发展的重要转录因子,敲低 RUNX1 抑制胰腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。RUNX1-IT1 通过将 RUNX1 招募到 C-FOS 启动子来诱导 C-FOS 表达。lncRNA RUNX1-IT1 是一种致癌因子,通过调节 RUNX1 并将其招募到 C-FOS 基因启动子来促进胰腺癌进展。新发现的 RUNX1-IT1/RUNX1/C-FOS 轴可能成为胰腺癌的有希望的治疗靶点。

4.6. lncRNA RUNX1-IT1 与子宫内膜癌

子宫内膜癌是一种起源于子宫内膜的恶性肿瘤,主要发生在 55 岁以上的女性。在发展中国家,子宫内膜癌是最常见的妇科肿瘤类型,且发病率不断增加,我国子宫内膜癌患者约占所有子宫内膜癌病例的 12% [20]。据估计,超过 95% 的局部子宫内膜癌患者可以存活 5 年。然而,子宫内膜癌患者常见远处转移,如膀胱、直肠、卵巢和阴道,由于缺乏有效的治疗策略,远处转移子宫内膜癌患者的 5 年总生存率低于 20% [21]。因此,需要新的疗法来进一步提高患者的生存率。Liang 等[22]研究表明,lncRNA RUNX1-IT1 在子宫内膜癌中显著下调,且与成熟 miR-21 呈负相关性。双荧光素酶报告基因检测显示,与对照组相比,miR-21 组的荧光素酶活性水平显著降低,表明 lncRNA RUNX1-IT1 与 miR-21 存在直接相互作用,lncRNA RUNX1-IT1 的过表达导致成熟 miR-21 显著下调,并且通过 CCK-8 细胞实验验证过表达 lncRNA RUNX1-IT1 降低了子宫内膜癌细胞的增殖,减弱了 miR-21 的过度表达在促进细胞增殖中的作用。Transwell 实验和细胞凋亡实验数据显示,lncRNA RUNX1-IT1 的过表达并不影响 RL95-2 和 HEC-1-A 细胞的侵袭、迁移和凋亡。总之,RUNX1-IT1 在 EC 中下调,可能抑制 miR-21 的成熟,从而抑制子宫内膜癌细胞增殖,为治疗子宫内膜癌提供潜在治疗分子靶点。

5. 结论

lncRNA 在基因表达水平的调节中发挥着重要的作用,参与大部分生物过程,如表观遗传调控、转录调控和转录后调控等。lncRNA RUNX1-IT1 是 RUNX1 的内含子转录本 1,也被称为 21 号染色体开放阅读框 96 (C21orf96),RUNX1 基因是参与肿瘤发生发展的重要转录因子。核定位的 lncRNA 可以通过引导和招募组蛋白修饰酶或转录因子到特定的基因组位点来发挥顺式和反式调节作用,从而导致肿瘤抑制因子失活或癌基因激活。lncRNA RUNX1-IT1 与 RUNX1 蛋白特异性结合,这表明它可作为跨调节分子参与更广泛的调节功能。lncRNA RUNX1-IT1 被发现在多种疾病中处于失调状态,如肝癌、结直肠癌、肺癌及子宫内膜癌等。应探索 lncRNA RUNX1-IT1 在不同疾病中的发生发展机制,且与其它因素通过何种途径或联系互相影响并作用来发挥效应,促进其对疾病的理解。还应进一步探索通过对 lncRNA RUNX1-IT1 的分子干预,开发出新的诊断和治疗方式,为恶性肿瘤的治疗提供更多可能性。

参考文献

- [1] Chen, S.P., Zhu, G.Q., Xing, X.X., *et al.* (2022) lncRNA USP2-AS1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Growth by Enhancing YBX1-Mediated HIF1 α Protein Translation under Hypoxia. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 882372. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.882372>

- [2] Long, F., Lin, Z., Li, L., *et al.* (2021) Comprehensive Landscape and Future Perspectives of Circular RNAs in Colorectal Cancer. *Molecular Cancer*, **20**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01318-6>
- [3] Tan, Y.T., Lin, J.F., Li, T., *et al.* (2021) LncRNA-Mediated Posttranslational Modifications and Reprogramming of Energy Metabolism in Cancer. *Cancer Communications*, **41**, 109-120. <https://doi.org/10.1002/cac2.12108>
- [4] Zhu, P., Wang, Y., Wu, J., *et al.* (2016) LncBRM Initiates YAP1 Signalling Activation to Drive Self-Renewal of Liver Cancer Stem Cells. *Nature Communications*, **7**, Article No. 13608. <https://doi.org/10.1038/ncomms13608>
- [5] 超陈, 吴平平, 刘钱伟, 等. 长链非编码 RNA MAPKAPK5-AS1 在恶性肿瘤及其他疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 10241-10248.
- [6] Xin, C., Huang, B., Chen, M., *et al.* (2022) Construction and Validation of an Immune-Related LncRNA Prognostic Model for Hepatocellular Carcinoma. *Cytokine*, **156**, Article ID: 155923. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155923>
- [7] Li, X. and Fu, X.D. (2019) Chromatin-Associated RNAs as Facilitators of Functional Genomic Interactions. *Nature Reviews Genetics*, **20**, 503-519. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0135-1>
- [8] Liu, S., Zhang, J., Yin, L., *et al.* (2020) The lncRNA RUNX1-IT1 Regulates C-FOS Transcription by Interacting with RUNX1 in the Process of Pancreatic Cancer Proliferation, Migration and Invasion. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 412. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2617-7>
- [9] Bao, L., Du, B., Guo, Y., *et al.* (2023) LncRNA RUNX1-IT1 Is Downregulated in Gastric Cancer and Suppresses the Maturation of miR-20a by Binding to Its Precursor. *Histology & Histopathology*, **38**, 1321-1326.
- [10] Jiang, X., Liu, B., Nie, Z., *et al.* (2021) The Role of m6A Modification in the Biological Functions and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00450-x>
- [11] Huang, D.Q., Mathurin, P., Cortez-Pinto, H. and Loomba, R. (2023) Global Epidemiology of Alcohol-Associated Cirrhosis and HCC: Trends, Projections and Risk Factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **20**, 37-49. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00688-6>
- [12] Sun, L., Wang, L., Chen, T., *et al.* (2020) LncRNA RUNX1-IT1 Which Is Downregulated by Hypoxia-Driven Histone Deacetylase 3 Represses Proliferation and Cancer Stem-Like Properties in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 95. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2274-x>
- [13] Xi, Y. and Xu, P. (2021) Global Colorectal Cancer Burden in 2020 and Projections to 2040. *Translational Oncology*, **14**, Article ID: 101174. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>
- [14] Elangovan, A., Skeans, J., Landsman, M., *et al.* (2021) Colorectal Cancer, Age, and Obesity-Related Comorbidities: A Large Database Study. *Digestive Diseases and Sciences*, **66**, 3156-3163. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06602-x>
- [15] Shi, J., Zhong, X., Song, Y., *et al.* (2019) Long Non-Coding RNA RUNX1-IT1 Plays a Tumour-Suppressive Role in Colorectal Cancer by Inhibiting Cell Proliferation and Migration. *Cell Biochemistry and Function*, **37**, 11-20. <https://doi.org/10.1002/cbf.3368>
- [16] Thakur, P., Seam, R.K., Gupta, M.K., *et al.* (2017) Breast Cancer Risk Factor Evaluation in a Western Himalayan State: A Case-Control Study and Comparison with the Western World. *South Asian Journal of Cancer*, **6**, 106-109. https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_157_16
- [17] Wang, S., Wang, Y., Li, Q., *et al.* (2023) RUNX1-IT1 Favors Breast Cancer Carcinogenesis through Regulation of IGF2BP1/GPX4 Axis. *Discover Oncology*, **14**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1007/s12672-023-00652-z>
- [18] (2020) Erratum: Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 313. <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
- [19] Klein, A.P. (2021) Pancreatic Cancer Epidemiology: Understanding the Role of Lifestyle and Inherited Risk Factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 493-502. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x>
- [20] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [21] Gray, E., Ulrich, M., Epp, A., *et al.* (2023) SGN-B7H4V, an Investigational Vedotin ADC Directed to the Immune Checkpoint Ligand B7-H4, Shows Promising Activity in Preclinical Models. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **11**, e007572. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-007572>
- [22] Liang, M., Wang, H., Liu, C., Lei, T. and Min, J. (2020) LncRNA RUNX1-IT1 Is Downregulated in Endometrial Cancer and Binds to miR-21 Precursor to Suppress Its Maturation. *Cancer Management and Research*, **12**, 13451-13459. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S272165>