

The Role of Klf6 and Its Splice Variants in Tumor Metastasis

Xin Zhang Jian Huang*

Basic Medical College of Guilin Medical College, Guilin, Guangxi, 541000, China

Abstract

KLF6 is a tumor suppressor gene that is widely expressed in the human body and participates in biological processes such as proliferation, apoptosis, differentiation, development, and signal transduction. However, due to the loss of heterozygosity, somatic mutation and selective splicing in many tumors, the function of tumor suppressor genes is lost, and it plays a role in promoting the development and metastasis of tumors. This paper reviews the effects and mechanisms of wild-type KLF6, KLF6 splice variants and non-coding RNA on tumor metastasis.

Keywords

KLF6; splice variants; tumor metastasis

KLF6 及其剪切变体在肿瘤转移中的作用

张鑫 黄健*

桂林医学院基础医学院, 中国·广西 桂林 541000

摘要

KLF6 是一种在人体内广泛表达的抑癌基因, 参与增殖、凋亡、分化、发育和信号传导等生物学过程。但在多种肿瘤中由于杂合子缺失、体细胞突变及选择性剪切等方式失去抑癌基因的功能, 并对肿瘤的发展及转移起到促进作用, 论文就野生型 KLF6、KLF6 剪接变体及非编码 RNA 对肿瘤转移的作用及机制进行综述。

关键词

KLF6; 剪接变体; 肿瘤转移

1 引言

KLF6 是 KLF 家族的成员之一, 是一种广泛表达的核转录调控因子, 也称为 ZF9 (zinc finger factor9), 定位于人类染色体 10p, 全长约 7000bp, 含有 4 个外显子和 4 个内含子, 外显子长度分别为 218bp、574bp、124bp、525bp, 编码的 mRNA 全长为 1383bp, 突变常发生在第 2 和 3 外显子。KLF6 基因表达的蛋白质由 283 个氨基酸残基组成, 含有一个富含脯氨酸和丝氨酸的 NH₂- 末端转录激活域, 和其他 Kruppel 样因子一样, 它也有三个 COOH- 端 C2H2 锌指的结构域。KLF6 最初是从三个不同的组织中克隆并独立分离的, 分别是肝脏间充质星状细胞^[1]、胎盘细胞^[2]和慢性淋巴细胞白血病 (B-CLL) 患者的外周血淋巴细胞^[3]。研究发现, KLF6 通过调控胎盘糖蛋白^[2]、HIV-1LTR^[4]、角蛋白 -4 和角蛋白 -12^[5]、TGFβ1, TGFβ I 型和 TGFβ II 型受体^[6]、MMP-9^[7]、p21^[8] 和 E-cadherin^[9] 等基因的表达来影响细胞生长、细胞分化、细胞

粘附和内皮运动。作为一种肿瘤抑制基因, 在多种肿瘤如前列腺癌^[8]、肺癌^[10]、肝癌^[11]及肾透明细胞癌^[12]的组织细胞中表现出杂合子缺失及体细胞突变。KLF6 及其剪切变体可以通过影响包括肿瘤转移关键步骤 EMT 在内的多种途径, 对肿瘤的转移起到关键作用, 论文就 KLF6 及其剪切变体对肿瘤转移作用机制的研究及进展综述如下。

2 KLF6 基因剪切变异体的形成

mRNA 选择性剪接是产生蛋白质多样性的关键分子事件。通过这个过程, 单个基因的初级转录本 (前 mRNA) 的外显子可以不同的排列拼接, 从而产生结构和功能上不同的 mRNA 和蛋白质变体。因此, 一个基因可以产生多个蛋白产物, 这些蛋白产物可以显示不同的甚至相互拮抗的生物学功能^[13]。KLF6 基因内含子 1 中的单核苷酸多态性 (SNP) 增加了该基因的选择性剪接, KLF6 被交替剪接成生物活性异构体 KLF6-SV1、-SV2 和 -SV3。这些变体缺少 KLF6 激活

域的一部分和 / 或 DNA 结合域的一部分。特别是 KLF6-SV1 缺少所有三个锌指 DNA 结合域, 但保留了 KLF6 的 N 端激活域的大部分结构^[14]。结构激活域一般介导蛋白间的相互作用, KLF6-SV1 保留的大部分结构激活域也代表它具有部分 KLF 家族的特征性功能。

3 肿瘤转移与 EMT 的发生

肿瘤转移是指恶性肿瘤细胞从原发部位, 经淋巴道、血管或体腔等途径, 到达其他部位继续生长的这一过程。肿瘤在发生转移的过程中均不同程度的表现出上皮-间质转变 (EMT) 的特征^[15]。经典的 EMT 过程是在胚胎发育中发现的, 导致上皮细胞向具有间充质表型的细胞的转变, 该表型由典型的标记物如上皮标志物 E-cadherin 和间充质标记物 N-cadherin 及 Vimentin 来确定^[16]。现在所指的上皮间充质转化 (EMT) 是由所谓的 EMT 激活转录因子 (EMT-TF) Snail、TWIST 和 Zeb 家族执行的。EMT-TF 在肿瘤从起始、原发肿瘤生长、侵袭、扩散、转移到定植以及抵抗治疗的各个阶段都发挥着重要作用^[17]。基质金属蛋白酶降解 (MMPs) 和修饰细胞外基质 (ECM) 以及细胞-ECM 和细胞-细胞接触, 不仅促进细胞的运动和侵袭, 而且促进 EMT 的发生^[18]。

4 KLF6 基因异常与肿瘤转移

Qing Zhang 等人通过免疫组织化学的方法分别检测了 69 例手术切除的胃癌组织和相应的正常胃黏膜组织中 KLF6 的表达情况, 分析了 KLF6 在胃癌组织中的表达情况及其与临床病理特征之间的关联。研究结果显示, 69 例 (92.8%) 正常胃粘膜组织中, KLF6 的阳性表达为 64 例, 而胃癌组织中 KLF6 阳性表达仅有 23 例 (33.3%)。由此可知, 胃癌组织中 KLF6 的表达明显低于正常胃粘膜组织, 并且胃癌组织中 KLF6 表达的降低与组织学分化程度 ($P < 0.01$), TNM 分期 ($P < 0.05$), 淋巴结转移 ($P < 0.01$) 和远处转移 ($P < 0.05$) 显著相关^[19]。上述结果提示, KLF6 的表达缺失可以促进胃癌的侵袭转移能力。在肝癌中也观察到相似的现象, 研究发现 KLF6 在肝癌组织中的表达明显低于癌旁组织^[20], 并且在肝癌细胞中上调 KLF6 的表达会伴随 PCNA 和 MMP9 表达的降低, 以及肝癌细胞的侵袭转移能力的下降^[21]。KLF6 还可以通过调节 VAV3-RAC1 信号轴来限制 HCC 的转移能力^[22]。

在肾透明细胞癌中, Gao 等人通过体内及体外实验均证明下调 KLF6 表达后, 可显著上调 E2F1 的表达并促进其诱导的 EMT 过程, 进而引发肿瘤细胞的侵袭和转移^[23]。Jiang 等人研究显示, CBX4 与 HDAC1 结合后可以抑制 KLF6 的转录。而 KLF6 的异位表达或 CBX4-HDAC1 相互作用的破坏减弱了 CBX4 介导的 EMT 过程以及迁移能力^[24]。Hsu 等人在口腔癌组织中发现 KLF6 可以抑制基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 的活性, 并削弱间质标记物 (Snail、Vimentin) 的表达。该研究提示 KLF6 通过发挥抑癌基因的作用来预防口腔癌细胞的转移^[25]。

以上研究结果提示, KLF6 在多种肿瘤中以抑癌基因的形式, 通过多种途径抑制或减弱肿瘤细胞 EMT 过程, 从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。

5 KLF6 剪接变异体与肿瘤转移

自 2005 年在前列腺癌中发现 KLF6 的剪接变异体后, Narla 等人深入研究发现, 敲低前列腺癌中的 wtKLF6, 裸鼠的肿瘤大小可增加至两倍以上, 而 siRNA 介导的 KLF6-SV1 抑制则使肿瘤生长降低约 50%, 并下调多种与生长和血管生成相关的蛋白的表达^[26]。该课题组还进一步发现前列腺切除术后男性肿瘤细胞中 KLF6 基因的剪接变体表达增加, 而在激素难治性转移性前列腺癌的患者样本中, KLF6-SV1 的水平明显上调。体内试验发现 KLF6-SV1 过表达的前列腺癌细胞转移更快, 且淋巴结、骨骼和大脑的转移灶更多。至此也明确了 KLF6-SV1 具有生物活性, 可以拮抗正常 KLF6 的生长抑制及转移抑制的特性, 对 KLF6-SV1 的研究也逐渐增多^[27]。Hatami R 等人发现 KLF6-SV1 与 671 名淋巴结阴性乳腺癌患者队列中的转移潜力及低生存率相关。乳腺上皮细胞系中的 KLF6-SV1 过表达导致上皮到间充质样转化, 并在多个体内实验中引发侵袭性多器官转移性疾病。同时, 下调 KLF6-SV1 可恢复为上皮和侵入性较小的表型^[28]。

有研究表明, 在体外实验中, KLF6-SV1 可能通过调节 TWIST1 和 CCL-2 的表达来调节肺癌细胞的迁移。M2 巨噬细胞不影响 KLF6-SV1、TWIST1 和 CCL-2 的表达。共培养系统可以促进 A549 细胞的 EMT 过程。KLF6-SV1 的过表达促进 TWIST1 和 CCL2 的表达, 而 TWIST1 的表达上调可能促进 M2 巨噬细胞的浸润, 从而促进 EMT 参与肺癌细胞的转

移^[29]。在一项纳入79名患者的研究结果显示,非小细胞肺癌患者的KLF6-SV1的高表达与淋巴结及远处转移呈现正相关,且患者生存率低^[30]。Zhang等人发现通过siRNA沉默KLF6-SV1可改变E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、Snail1和Snail2的表达,进而抑制A549细胞的增殖、迁移和侵袭。KLF6-SV1的过表达诱导增殖、迁移、侵袭和相关蛋白表达显著增加。该研究也提示沉默KLF6-SV1的siRNA可能成为非小细胞肺癌强有力的基因治疗策略^[31]。

在胃癌患者的肿瘤样品和各种分化的胃癌细胞系中亦检测到KLF6-SV1的过表达。体外实验结果显示siRNA对KLF6-SV1的下调可以影响Ki67、血管内皮生长因子(VEGF)、E-cadherin的表达,进而抑制BGC-823和SGC-7901细胞增殖、迁移和侵袭。体内实验研究表明,KLF6-SV1 siRNA显著抑制BGC-823和SGC-7901细胞的致瘤性^[32]。

从以上研究结果中,可以发现KLF6和KLF6-SV1这两种拮抗异构体相对表达率的变化可能通过共同和独立的途径在肿瘤转移过程中以影响EMT等方式发挥重要作用。

6 KLF6 与非编码 RNA

非编码RNA是指不编码蛋白质的RNA,主要包括microRNAs(miRNAs)、circular RNAs(circRNAs)以及Long non-coding RNA(lncRNAs),他们参与人类细胞中约60%的转录过程,在肿瘤发生发展中起到重要的调控作用^[33]。

miRNAs通常通过与特定靶基因的mRNA结合并使其沉默或降解而发挥作用。Wang K等人在体外实验中通过生物信息学和荧光素酶报告基因检测,证实miR-4262靶向肿瘤抑制基因KLF6 mRNA的3'-UTR区,并通过抑制KLF6调节人乳腺癌细胞的增殖和侵袭^[34]。而在胃癌中,KLF6被确定为胃癌中miR-18b的直接靶基因。KLF6敲低部分取消了miR-18b抑制对胃癌细胞增殖和侵袭的影响。因此,miR-18b/KLF6靶向治疗可能为胃癌患者提供新的治疗方法^[35]。有研究表明,miR-543通过靶向KLF6促进ccRCC细胞的增殖和侵袭,提示miR-543可以作为ccRCC的潜在治疗靶标^[36]。

circRNA往往以miRNA海绵的方式通过竞争性结合miRNA影响肿瘤的生物功能。Han等人的研究发现甲状腺癌组织中circ-ABCB10的表达明显高于癌旁组织。在体外实验中,当circ-ABCB10沉默后,KLF6表达升高,甲状腺癌细

胞的生长能力被显著抑制;当circ-ABCB10过表达后,KLF6表达下降,甲状腺癌细胞的生长能力显著提高^[37]。这提示,circ-ABCB10通过靶向KLF6显著增强了甲状腺癌的增殖和侵袭。在卵巢癌细胞中,Zhao等人的研究显示KLF6的表达水平与circ-SMAD7表达水平呈负相关。当敲除circ-SMAD7后,会发现KLF6的mRNA和蛋白质表达均得到显著促进^[38]。

lncRNA既可以直接与蛋白结合,也可以调控mRNA的翻译过程,还可以通过调节miRNA来影响肿瘤发展。有研究显示LINC00703可能通过调节miR-181a/KLF6轴抑制胃癌细胞的迁移能力^[39]。miR-181a是KLF6的调节剂。Shi等人通过生物信息学分析,确定新的lncRNA CR749391是miR-181a的潜在调控因子。随后在胃癌(GC)细胞中进行的实验表明,CR749391与miR-181a相互作用以调节KLF6的表达,促进细胞活力,迁移和侵袭,并赋予其对凋亡的抗性^[40]。Guo等人的研究发现,在卵巢癌细胞中敲低LncRNA OR3A4后,Kruppel样因子6(KLF6)的mRNA和蛋白质表达显著上调,并且细胞的侵袭转移能力下降^[41]。同样,Liu等人在卵巢癌细胞中将LncRNA PCAT-1沉默后,KLF6mRNA和KLF6蛋白表达增强,且细胞的增殖,迁移和侵袭受到抑制。除此之外,还发现在卵巢癌组织中,KLF6表达水平与PCAT-1表达水平呈负相关^[42]。由此可见,多种非编码RNA在不同肿瘤内通过调控KLF6蛋白的表达对肿瘤细胞的侵袭转移能力进行调节,这也为肿瘤的靶向治疗提供了新的思路。

7 展望

KLF6作为抑癌基因参与肿瘤的侵袭及转移过程主要通过选择剪接变体KLF6-SV1发挥重要作用,但对其具体作用机制还不十分清楚。目前的研究显示,以KLF6为靶标的非编码RNA以及KLF6-SV1有可能成为肿瘤治疗的新的策略而KLF6及其剪切变体、以及上游的非编码RNA如何通过KLF6调控肿瘤的侵袭和转移能力还未可知。明确KLF6及其剪切变体在各种肿瘤中的作用及可能的机制将为肿瘤治疗提供一个新的方向。

参考文献

- [1] Kim Y, Ratzu V, Choi S G, et al. Transcriptional activation of transforming growth factor beta1 and its receptors by the Kruppel-like factor Zf9/core promoter-binding protein and Sp1. Potential

- mechanisms for autocrine fibrogenesis in response to injury[J]. *J. Biol. Chem.*, 1998, 273: 33750–8.
- [2] Koritschoner N P, Bocco J L, Panzetta–Dutari G M, et al. A novel human zinc finger protein that interacts with the core promoter element of a TATA box–less gene[J]. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272: 9573–80.
- [3] Rouby S E, Rao P H, Newcomb E W. Assignment of the Human B–Cell–Derived (BCD1) Proto–oncogene to 10p14–p15. [J]. *Genomics*, 1997, 43(3): 0–397.
- [4] Zhao J L, Austen K F, Lam B K. Cell–specific transcription of leukotriene C(4) synthase involves a Kruppel–like transcription factor and Sp1[J]. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275: 8903–10.
- [5] Chiambaretta Frédéric, Blanchon Loïc, Rabier Bénédicte, et al. Regulation of corneal keratin–12 gene expression by the human Kruppel–like trans– cription factor 6 [J]. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2002, 43: 3422–9.
- [6] Kojima S, Hayashi S, Shimokado K, et al. Transcriptional activation of urokinase by the Kruppel–like factor Zf9/COPEB activates latent TGF– β 1 in vascular endothelial cells[J]. *Blood*, 2000, 95: 1309–16.
- [7] Das Amitava, Fernandez–Zapico Martin E, Cao Sheng, et al. Disruption of an SP2/KLF6 repression complex by SHP is required for farnesoid X receptor–induced endothelial cell migration[J]. *J. Biol. Chem.*, 2006, 281: 39105–13.
- [8] Narla G, Heath K E, Reeves H L, et al. KLF6, a candidate tumor suppressor gene mutated in prostate cancer[J]. *Science*, 2001, 294: 2563–6.
- [9] DiFeo Analisa, Narla Goutham, Hirshfeld Jennifer, et al. Roles of KLF6 and KLF6–SV1 in ovarian cancer progression and intraperitoneal dissemination[J]. *Clin. Cancer Res.*, 2006, 12: 3730–9.
- [10] Spinola Monica, Leoni Vera P, Galvan Antonella, et al. Genome–wide single nucleotide polymorphism analysis of lung cancer risk detects the KLF6 gene[J]. *Cancer Lett.*, 2007, 251: 311–6.
- [11] Bureau Christophe, Hanoun Naima, Torrisani Jérôme, et al. Expression and Function of Kruppel Like–Factors (KLF) in Carcinogenesis[J]. *Curr. Genomics*, 2009, 10: 353–60.
- [12] Gao Yu, Li Hongzhao, Ma Xin, et al. KLF6 Suppresses Metastasis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma via Transcriptional Repression of E2F1[J]. *Cancer Res.*, 2017, 77: 330–342.
- [13] Shin Chanseok, Manley James L. Cell signalling and the control of pre–mRNA splicing[J]. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2004, 5: 727–38.
- [14] Narla Goutham, Difeo Analisa, Reeves Helen L, et al. A germline DNA polymorphism enhances alternative splicing of the KLF6 tumor suppressor gene and is associated with increased prostate cancer risk[J]. *Cancer Res.*, 2005, 65: 1213–22.
- [15] Pastushenko Ievgenia, Blanpain Cédric. EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis[J]. *Trends Cell Biol.*, 2019, 29: 212–226.
- [16] Lamouille Samy, Xu Jian, Derynck Rik. Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. [J]. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2014, 15: 178–96.
- [17] Brabletz T, Kalluri R, Nieto M A, et al. EMT in cancer[J]. *Nature reviews. Cancer*, 2018, 18(2): 128–134.
- [18] Nisticò Paola, Bissell Mina J, Radisky Derek C. Epithelial–mesenchymal transition: general principles and pathological relevance with special emphasis on the role of matrix metalloproteinases[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4:134.
- [19] Zhang Qing, Tan Xiao–ping, Yuan Yue–sha, et al. Decreased expression of KLF6 and its significance in gastric carcinoma[J]. *Med. Oncol.*, 2010, 27: 1295–302.
- [20] Kong Ling–Min, Yao Li, Lu Ning, et al. Interaction of KLF6 and Sp1 regulates basigin–2 expression mediated proliferation, invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 27975–87.
- [21] Wen Pei–Hao, Wang Dong–Yu, Zhang Jia–Kai, et al. Kruppel–like factor 6 suppresses growth and invasion of hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29: 666–675.
- [22] Ahronian L G, Zhu L J, Chen Y–W, et al. A novel KLF6–Rho GTPase axis regulates hepatocellular carcinoma cell migration and dissemination[J]. *Oncogene*, 2016, 35: 4653–62.
- [23] Gao Yu, Li Hongzhao, Ma Xin et al. KLF6 Suppresses Metastasis of Clear Cell Renal Cell Carcinoma via Transcriptional Repression of E2F1. [J]. *Cancer Res.*, 2017, 77: 330–342.

- [24] Jiang Nan, Niu Gang, Pan Ying-Hua, et al. CBX4 transcriptionally suppresses KLF6 via interaction with HDAC1 to exert oncogenic activities in clear cell renal cell carcinoma[J]. *EBioMedicine*, 2020, 53: 102692.
- [25] Hsu Li-Sung, Huang Ren-Hung, Lai Hung-Wen, et al. KLF6 inhibited oral cancer migration and invasion via downregulation of mesenchymal markers and inhibition of MMP-9 activities[J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14: 530-535.
- [26] Narla Goutham, DiFeo Analisa, Yao Shen, et al. Targeted inhibition of the KLF6 splice variant, KLF6 SV1, suppresses prostate cancer cell growth and spread[J]. *Cancer Res.*, 2005, 65: 5761-8.
- [27] Narla Goutham, DiFeo Analisa, Fernandez Yolanda, et al. KLF6-SV1 overexpression accelerates human and mouse prostate cancer progression and metastasis[J]. *J. Clin. Invest.*, 2008, 118: 2711-21.
- [28] Hatami Raheleh, Sieuwerts Anieta M, Izadmehr Sudeh, et al. KLF6-SV1 drives breast cancer metastasis and is associated with poor survival[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5: 169ra12.
- [29] Wang Jian, Wang Xiao, Wang Yawei, et al. Krüppel like factor 6 splice variant 1 (KLF6-SV1) overexpression recruits macrophages to participate in lung cancer metastasis by up-regulating TWIST1 [J]. *Cancer Biol. Ther.*, 2019, 20: 680-691.
- [30] Tejero Rut, Navarro Alfons, Campayo Marc et al. miR-141 and miR-200c as markers of overall survival in early stage non-small cell lung cancer adenocarcinoma[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9: e101899.
- [31] Zhang Nan, Yan Qian-Qian, Lu Lu et al. The KLF6 splice variant KLF6-SV1 promotes proliferation and invasion of non-small cell lung cancer by up-regulating PI3K-AKT signaling pathway[J]. *J Cancer*, 2019, 10: 5324-5331.
- [32] Chen Hui, Chen Lili, Sun Lingyu, et al. A small interfering RNA targeting the KLF6 splice variant, KLF6-SV1, as gene therapy for gastric cancer. [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14: 339-52.
- [33] Anastasiadou Eleni, Jacob Leni S, Slack Frank J. Non-coding RNA networks in cancer[J]. *Nat. Rev. Cancer*, 2018, 18: 5-18.
- [34] Wang Ke, Ren Yu, Liu Yang, et al. miR-4262 Promotes Proliferation and Invasion of Human Breast Cancer Cells Through Directly Targeting KLF6 and KLF15. [J]. *Oncol. Res.*, 2017, 25: 277-283.
- [35] Luo Dongming, Chen Junqiang, Huang Shifeng, et al. MicroRNA-18b acts as an oncogene in gastric cancer by directly targeting Krüppel-like factor 6[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19: 1926-1934.
- [36] Yang Fan, Ma Jianjun, Tang Qisheng, et al. MicroRNA-543 promotes the proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells by targeting Krüppel-like factor 6[J]. *Biomed. Pharmacother.*, 2018, 97: 616-623.
- [37] Han X-T, Jiang J-Q, Li M-Z, et al. Circular RNA circ-ABC10 promotes the proliferation and invasion of thyroid cancer by targeting KLF6[J]. *wEur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24: 1271-1277.
- [38] Zhao Y, Qin X-P, Lang Y-P, et al. Circular RNA circ-SMAD7 promoted ovarian cancer cell proliferation and metastasis by suppressing KLF6[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 5603-5610.
- [39] Yang Haiyang, Peng Minqi, Li Yanjiao, et al. LINC00703 Acts as a Tumor Suppressor via Regulating miR-181a/KLF6 Axis in Gastric Cancer[J]. *J Gastric Cancer*, 2019, 19: 460-472.
- [40] Shi Shengli, Li Defeng, Li Yingfei, et al. LncRNA CR749391 acts as a tumor suppressor to upregulate KLF6 expression via interacting with miR-181a in gastric cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19: 569-578.
- [41] Guo F-F, Jiang M-M, Hong L-L et al. Long non-coding RNA OR3A4 promotes metastasis of ovarian cancer via inhibiting KLF6[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 2360-2365.
- [42] Li Y, Hou C-Z, Dong Y-L, et al. Long noncoding RNA LINP1 promoted proliferation and invasion of ovarian cancer via inhibiting KLF6[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24: 36-42.