

与胃癌相关血清生物标志物研究进展

任芳芳¹, 张翔²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院检验科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月26日; 录用日期: 2022年4月20日; 发布日期: 2022年4月27日

摘要

胃癌(gastric carcinoma, GC)是一种普遍但异构疾病排名第五的最常见癌症之一, 流行于全球, 一直是世界上发病率、死亡率较高的常见肿瘤之一。被认为是最致命的胃肠道癌症。在全球范围内极大影响现代人健康。胃癌是复杂的异质性肿瘤, 具有生物学和遗传学多样性。通过传统的手术和化学放射疗法虽然能改善早期胃癌患者的预后, 然而一旦疾病传播到远处器官, 由于治疗手段的局限性, 导致临床结果不佳, 因此鉴定新型标志物对于延长患者生存期尤为重要, 随着分子标志物鉴定技术的研究进展和生物信息学以及功能基因组学的日益普及和增加, 可用的潜在治疗方案也在增加。生物标志物有许多潜在的临床应用, 包括筛选、评估风险、确定预后、监测复发和预测治疗。本文综述了近年来胃癌特异性生物标志物研究进展。

关键词

胃癌, 筛选, 肿瘤标志物, 分子生物

Advances in Serum Biomarkers Related to Gastric Cancer

Fangfang Ren¹, Xiang Zhang²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Laboratory Department, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 26th, 2022; accepted: Apr. 20th, 2022; published: Apr. 27th, 2022

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the fifth most common cancers. It is prevalent worldwide and has been one of the common tumors with high incidence of morbidity and mortality in the world. It's

任芳芳 Email: 1585933565@qq.com

文章引用: 任芳芳, 张翔. 与胃癌相关血清生物标志物研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 3421-3428.

DOI: 10.12677/acm.2022.124495

considered the deadliest gastrointestinal cancer. It greatly affects modern health around the world. Gastric cancer is a complex heterogeneous tumor with biological and genetic diversity. Although traditional surgery and chemoradiotherapy can improve the prognosis of patients with early gastric cancer, once the disease spreads to distant organs, due to the limitations of treatment methods, the clinical results are not good. Therefore, identification of novel markers is particularly important to prolong the survival of patients. With the development of molecular marker identification techniques and the increasing popularity and availability of bioinformatics and functional genomics, the potential therapeutic options available are also increasing. Biomarkers have many potential clinical applications, including screening, assessing risk, determining prognosis, monitoring relapse, and predicting treatment. This paper reviews the recent advances in the study of specific biomarkers for gastric cancer.

Keywords

Gastric Cancer, Screening, Tumor Markers, Molecular Biology

Copyright © 2022 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

胃癌是一种复杂异质性疾病,被认为是最致命的胃肠道癌症。也是与癌症相关性死亡的第二大诱因 [1], 据估计每年有 100 万例新发病例和 78.3 万人死亡, 占全球癌症死亡的 8.8% [2]。与各种不同的遗传和表观遗传事件发生级联反应致癌。毫无疑问, 胃癌在一直影响人们的生活水平, 并且随着人口增长和老龄化, 它已经成为中国的主要公共卫生问题。尽管检测方法和医学标准得到了改善, 但人们的 5 年生存率依然很低。到目前为止, 不同的分子已经被分析为 GC 患者的潜在生物标志物。然而, 还没有单一的基于血液的生物标志物在 GC 常规筛查中具有足够的敏感性或特异性 [3]。非侵入型诊断性标志物可以有助于早期识别胃癌和完善临床管理。不幸的是, 没有敏感和特异的筛选指标, 当前可用的方法受疾病性质所限制。传统的血清肿瘤学标志物如碳水化合物抗原 72-4 (CA72-4)、碳水化合物 19-9 (CA19-9) 和癌胚抗原 (CEA), 尽管在某些 GC 患者中浓度可能会增加, 但单个或联合 CA72-4、CA19-9 和 CEA 水平的总体敏感性仍不足以对 GC 筛查必要的鉴别能力 [4]。但是在协助诊断、监测动态过程, 并评估胃癌的预后作用上不应该被忽视 [5], 特别是在人口基数庞大的中国。尽管普通的肿瘤标志物已在临床实践中使用了几十年, 其有限的积极性、敏感性和特异性不符合临床应用的高需求。然而, 多年来, 也实现了新功能, 这表明依然可被认为是一种很有前途的肿瘤标志物。作为生物标志物, 传统的肿瘤标志物可以达到更好的敏感性 (SEN) 和特异性 (SPE), 当结合其它生物标记物, 选择合适的参考值, 可以提高检测技术, 识别风险阈值。作为一个预测性的生物标志物, 发现 CA72-4 水平升高是与预后显著相关的危险因素。有助于进一步评估治疗的有效性和精度。此外, CA72-4 可能诱发新型寡核苷酸适配子与肿瘤细胞反应, 提高曲妥珠单抗 her-2 阳性的 GC 的化疗功效。现对 GC 预后和治疗有极大帮助的候选肿瘤标志物的研究予以文献综述。

2. 新型相关肿瘤学标志物

2.1. 长链非编码 RNA

长链非编码 RNA (lncRNAs) 是超过 200 个核苷酸的 RNA 转录本, 缺乏蛋白质编码潜能, 而蛋白质编

码潜在在包括癌症发展在内的许多生物学过程中发挥着关键作用。有证据表明, lncRNAs 作为抑癌基因或致癌基因对癌细胞增殖、凋亡、侵袭或迁移发挥作用[6]。lncRNA 位于人类染色体 19p13.12 上, urothelial carcinoma associated 1 (UCA1) [7] [8], 是在膀胱癌中被发现的。一些研究表明, UCA1 在多种癌症中异常表达, 如大肠癌、子宫颈癌及胃癌[9], 且已被证实为一种致癌基因, 尽管之前的报道表明 UCA1 的高表达可能在 GC 的致病过程中发挥致癌作用并作为诊断和预后的生物标志物, 但 UCA1 在 GC 中的病理生理功能和详细的信号通路的精确性仍有待确定。外泌体可以作为细胞到细胞的介质, 通过传递 lncRNAs、microRNAs 和转录产物来调节肿瘤的增殖和转移 mRNA [10]。新出现的证据表明 lncRNA 可以和 miRNAs 通过转录后调控促进肿瘤发生[11]。据报道, UCA1 可以作为 GC 中 miR-495 或 miR-203 海绵调控 PRL-3 或 ZEB2 的表达[12] [13] [14]。然而 UCA1-miRNA 在 GC 中的沟通仍有待进一步研究。通过研究发现, 血清外泌体 UCA1 在 GC 中过表达, 且 UCA1 在 GC 中的表达高于癌旁正常组织。此外, UCA1-miR145-MYO6 通路在 GC 细胞增殖和凋亡中起重要作用, 经研究表明, UCA1 可以相互作用并作为 miR-145 的海绵来调控 MYO6 的表达。可能是一个有价值的潜在治疗靶点。最新研究表 lncRNALINC00629 在胃癌的发生机制中有潜在作用。且 lncRNA 在其中起作用。经大量研究核实, 确定了 LINC00629 在胃癌中的作用, 并阐明其机制。LINC00629 存在三种表达式, microRNA-196b-5p (miR-196b- 5p)和水通道蛋白 4 (AQP4) 在临床胃癌中的表达检测了 LINC00629 表达量最低的细胞系。此外, LINC00629、miR-196b-5p 和 AQP4 之间的相互作用被确认。LINC00629、miR-196b-5p 和 AQP4 在胃癌中的表达通过 5-乙炔基-2'脱氧尿苷 6 和 Transwell 检测来评价胃癌细胞的生物学行为[15]。在胃癌中, LINC00629 和 AQP4 的表达量为 miR-196b-5p 表达上调。LINC00629 增殖, 过表达后胃癌细胞的侵袭、迁移减少。LINC00629 竞争性地与 miR-196b-5p 结合, miR-196b-5p 或 AQP4 上调在体外能抑制胃癌的发展。此外, LINC00629 过度抑制移植瘤在体内的生长。综上所述 LINC00629 与 miR-196-5P 竞争性结合可上调 AQP4 表达, 抑制胃癌进展, 了解这种机制有助于改善胃癌的治疗。

2.2. 微小 RNA

MicroRNAs (miRNAs, miRs)是 20~22 个核苷酸长度的小型非编码 RNA, MicroRNAs 作为一种后转录调控因子, 通过与靶 mRNA 的 3'untranslate region (UTR)结合来调控基因表达, 从而导致 mRNA 的切割或抑制其翻译[16]。考虑到靶基因的多样性, miRNA 可能参与多种生物过程的调控。事实上, 之前的研究表明, miRNAs 介导了包括细胞凋亡、细胞侵袭和分化在内的多种病理过程。miRNA 的异常表达水平在癌症的发展中是至关重要的, 并已证明参与 GC 发生的多个步骤。最近的证据表明, miRNAs 在 GC 的风险评估、预防、早期诊断和预后方面具有很好的作用。miRNA 的表达谱正成为展示不同肿瘤类型和癌症中基因活性的重要工具。miRNAs 参与调节多种 miRNA 表达, 可以调节各种生理活动和病理反应[17], 从而为疾病的严重程度和预后提供重要的见解。对 miRNAs 的研究揭示了一种新的基因表达调控层, 它影响许多生物系统, 包括免疫系统。免疫系统细胞表达了 100 多种不同的 miRNAs 并且有可能影响分子途径控制先天和适应性免疫反应[18] [19]。通过一系列研究, 鉴别出 miRNAs 在 GC 中表达的差异性, 确定其与临床变量和假定目标基因的相关性, 并评估其影响免疫结果反应的潜力。miRNAs 已经引起了科学界的广泛关注, 在多种生物过程中, mRNA 是 ncRNA 中具有重要作用的独特亚群。miRNA 通过基因表达[20]转录后调控, miRNAs 的失调可通过编码肿瘤抑制基因的 mRNA 靶点或致癌基因[21]影响癌变。由于其独特的生物成因, microRNA 非常稳定, 从不同的生物材料易于重复提取, 包括组织, 血液, 粪便, 唾液, 腹水甚至是石蜡包埋块[22] [23]。由于这些特性, miRNA 作为生物标记物在 GC 广泛探索中有巨大的潜力。两种转录因子 HNF4 γ 和 NR2F2 的相互作用以及它们分别被 miR-30 和 miR-194 协同调控, 可能代表了一个在肠化生发展中负责肠转录本表达调控的 miRNA 相关网络[24]。GC 中 miRNA 研究的另一

个发展领域与 miRNA 基因的单核苷酸多态性分析有关(SNPs)。miRNA 序列变化可能导致表达差异, 并修改 miRNAs 的调节功能[25] [26]。到目前为止, 两者都是基因编码前体 miRNA 序列[27] [28]的目的基因, miRNA 结合区域的变化在癌症研究中得到了广泛的探索。GC 中研究最多的 SNPs 与 miR-27a, miR-146a, miR-421, miR-449a 相关; miR-196a-2, miR-492 和 miR-608 [29]。虽然已经提出了一些在 GC 发展风险和 miRNA 相关的 SNPs 之间的关联, 但没有一种确定的关联准备应用于临床环境, 特别是 GC 筛查。miRNA 作为生物标记物已经显示了肿瘤组织中 miRNA 的变化, 经研究总结了不同种类的 miRNAs 作为非侵入性生物标志物的潜在价值。越来越多的证据表明, LINC02688 和 PP70801 在胃癌组织中表达明显下调, 与相邻的非肿瘤组织相比分别降低了 3.44 倍和 2.2 倍($p < 0.0001$), 有数据证实, 96%和 88%的患者 LINC02688 和 PP70801 的表达没有改变或降低。由于大多数胃癌患者的这两个 lncRNAs 表达水平较低, 因此在患者的临床病理特征与 LINC02688 和 PP70801 表达水平之间没有明显的相关性。此外 ROC 曲线分析表明这两个 lncRNAs 可作为区分肿瘤组织和邻近非肿瘤组织的良好预测性标志物。这两种新的肿瘤抑制非编码 RNA 甚至在胃腺癌早期阶段也可以作为诊断癌变事件的新的生物标志物。

最近的研究表明, microRNA 在许多类型的癌症中可能发挥致癌或抑癌的作用。已检测到 miR216-b 在许多癌症类型中均下调, 表明 miR216-b 可用作这些特定类型癌症的预后标志物[30]。但是, miR216-b 对胃癌的作用仍不清楚。通过研究发现, 与正常组织相比, 在癌组织中发现 miR216-b 显著下调, 并且在各种胃癌细胞系中 miR216-b 的水平降低。此外, miR216-b 过表达抑制胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭、细胞周期和凋亡[31]。经研究进一步证实, miR-216b 对胃癌细胞增殖和侵袭的抑制作用是由细胞周期蛋白 T2 介导的。细胞周期蛋白 T2 的过表达可逆转 miR-216b 模拟物的抗癌作用。该结果进一步丰富了 miR-216b 在胃癌发生、发展中的机制。总之, 某些特定的 RNA 参与了 GC 进展, 可以是有前途的早期诊断和胃癌筛查候选生物标志物[32]。

2.3. DNA 甲基化

胃癌的发病和进展是由不同因素引起的, 包括表观遗传, 遗传和环境风险。最重要的危险因素包括幽门螺旋杆菌感染引起的长期炎症免疫反应, 饮食风险如高盐摄入保存不良的食物, 不稳定的生活方式, 遗传等[33]。除了基因组 DNA 序列的改变和突变, 基因表达调节的其他机制是表观遗传改变。调控是可遗传和可逆的。因此, 了解表观遗传改变的机制对胃癌的诊断、治疗和预防是重要的。遗传和表观遗传改变有助于癌症的发生和发展。表观遗传变化主要包括 DNA 甲基化, 染色质重塑, 非编码 RNA 表达改变和组蛋白翻译后修饰。DNA 甲基化复制后修饰是 DNA 甲基转移酶(DNMT)介导的甲基化反应, 特别是发生在大多数哺乳动物的启动子。恶性肿瘤细胞的甲基化模式表现出明显改变, 包括基因组的低甲基化和局灶性高甲基化。DNA 低甲基化可能与基因组不稳定性相关, 而启动子高甲基化可能通过沉默基因发展为癌症, 胃癌的早期发现对患者的生存有重要的积极影响。研究表明, 在所有的癌症中, 如胃癌, 细胞增殖无法控制。基因甲基化是细胞增殖失控的重要原因。因为甲基化改变基因表达率, 使细胞周期调节, DNA 修复, 细胞粘附, 侵袭迁移、细胞凋亡及信号通路调控重要过程失活[34], 此外, CDO1 是人类癌症中推定的肿瘤抑癌基因, 其表达由启动子 DNA 甲基化沉默, 通过改性线粒体膜电位而达到功能性致癌[35], 这种致癌特征可以预测术后化疗在晚期胃癌中的疗效, 在致癌方面可用于确诊胃癌患者, 有研究证实, DNA 和组蛋白甲基化在抑制肿瘤基因灭活中起重要作用, 与 C-激酶结合的血清剥夺响应因子基因产物(SRBC), 被称为肿瘤抑制基因。参与凋亡、肿瘤化学化和 DNA 损伤反应, 并在各种癌症中被压抑, 其抑制肿瘤的机制基础对于癌症的治疗尤为重要。除了 DNA 甲基化外, 组蛋白甲基化在 SRBC 沉默中也发挥作用, 其抑制作用可以用于癌症的治疗, 可克服 SRBC 失活诱导的化学抑制剂。

3. 蛋白质及酶类相关肿瘤标志物

3.1. 胃蛋白酶原

胃蛋白酶原(Pepsinogen, PG), 是胃蛋白酶的失活前酶, 由胃粘膜产生。PG 主要有两个亚型, PGI 和 PGII。PGI 由胃底腺的胃主细胞和粘膜颈细胞分泌, PGII 由胃主细胞的胃底腺、幽门腺和布伦纳腺分泌[36]。血清 PG (sPG)水平主要受炎症、幽门螺旋杆菌和萎缩三个因素的影响[37]。在轻度至中度幽门螺旋杆菌相关性胃炎中, sPGI 和 sPGII 水平随着幽门螺旋杆菌诱导的胃腺刺激而升高, 而 sPGI/II 比值随着 sPGII 水平的显著升高而降低。然而, 当胃出现萎缩变化, sPGI 水平下降, sPG 水平保持稳定或较高[38], 导致 sPGI/PGII 比进一步下降。在 Urita 等人关于 PG 和肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)的相关性研究中, 较低的 sPGI 水平和 sPGI/II 比值与较高的 IM 频率有关[39]。众所周知, AG 和 IM 是胃癌的癌前病变, 据相关报道, 在根除幽门螺旋杆菌的随访中显示了 AG 和 IM 的可逆性。此外, 根除幽门螺旋杆菌可以防止胃癌和异时性胃癌, 可以改善肿瘤环境, 根除幽门螺旋杆菌后 AG 和 IM 恢复可减少异时性肿瘤(MGN)的发生。有研究表明, 不仅在对照组 PG 水平会发生变化, 在 GC 或发育不良的患者 PG 水平也会发生变化[40]。筛选早期的癌前胃疾病或胃癌的及时治疗, 对降低胃癌的发病率和死亡率有重要意义。胃镜和病理组织学活检仍然是胃疾病诊断的黄金标准。但对于胃窥镜筛选在胃疾病诊断中的应用却受到限制。近年来, 血清胃蛋白酶原已成为胃粘膜的“血清学活检”指标[41], 被用作胃疾病的筛选工具。miRNA 已经吸引了大量的科学关注, 很少有研究评估根除幽门螺旋后 sPG 水平的变化。有研究结果显示, 根除幽门螺旋杆菌后异性增生患者和对照组相比, 根除后 sPGI 显著降低, 并且 sPGI/PGII 比值显著增加, 并且在此期间 sPG 值的这种改善得以维持所有随访时间点。在根除后的 24 个月内, 异性增生组与对照组之间的 sPGI 和 sPGI/II 比例存在显著差异。但是, ≥ 24 个月的随访后, 这些 sPG 的值差异消失了。此外, 在根除之前直至根除后 < 24 个月之间, 这两组之间的肠化生等级存在显著差异。但是在尸体中进行 ≥ 24 个月随访后, 这些肠化生级别的差异消失了。结论: 根除幽门螺旋杆菌后长期随访, 异性增生的 sPG 值和肠化生等级与对照组相似, 这可能与异时性胃肿瘤的减少有关。此外, 有报道显示: 初始 sPG 测量与随后胃癌特异性死亡之间有长期关联性。如果可以使用生物标志物(例如 sPG)来识别高危人群, 并且该生物标志物还具有胃癌风险特异性, 那么内窥镜检测可以有效降低胃癌的死亡率。对高危人群筛查后结果显示 sPG 水平与胃癌相关性死亡风险显著关联, 相比之下, 与其它死亡原因(包括肿瘤性和非肿瘤性疾病)之间没有显著关联, 因此, sPG 测定可作为特异于胃癌死亡风险的生物标志物。

4. 外泌体相关肿瘤学标志物

尽管新的胃癌诊断策略不断改进, 临床验证和应用的转移相关生物标志物较少, 因此迫切需要发现新的胃癌转移相关生物标志物, 以预测胃癌不同部位转移的风险。外泌体为开发新的生物标志物提供了一个有前途的方法。起初, 研究证明外泌体主要为细胞间沟通的工具。此外, 外泌体富含生物成分, 如蛋白质、mRNA、miRNAs、环状 RNA、lncRNA, DNA, 脂质等[42] [43]。许多研究已经证明了外泌体在癌症转移中的关键作用[44] [45]。在一项研究中, 表达 EGFR 胃癌细胞来源的外泌体可以传递到肝脏, 并整合到肝基质细胞的膜中, 从而降低 miR-26a/b 的表达。肝细胞生长因子(HGF)被激活, 参与胃癌肝转移。有趣的是, EGFR 表达低的外泌体是无法调节肝脏 miR-26/HGF 通路, 提示外泌体 miRNAs 介导胃癌肝脏转移的新机制[44]。因此, 外泌体 miRNAs 有潜力成为评估癌症转移风险的工具。尽管上述研究取得了成果, 但这些研究仅揭示了与胃癌转移有关外泌体中有限的生物分子的表达。对患者血浆中胃癌源性外泌体中 miRNAs 的系统、综合分析的文献报道较少, 特别是在发现胃癌转移的新生物标志物方面。通过对不同转移类型胃癌患者的血浆外泌体进行富集, 并采用小 RNA 测序技术来识别典型的生物标志物,

探讨其临床价值。值得注意的是, 这是第一个筛选外泌体 miRNA 作为胃癌转移生物标志物的研究。

综上所述, 随着分子细胞学和表观遗传学的快速发展, 胃癌发生的生物机制和所涉及的信号通路已变得更加清晰, 极大促进了癌症研究的进展。新型肿瘤学标志物如 LncRNA、miRNA、外泌体的应用为胃癌的诊断、远处转移以及预后风险评估提供了新手段, 以便更好地指导临床实践。虽然与胃癌诊断相关的 UCA1-miR145-MYO6 通路和 miR-26/HGF 通路以及 T2 介导的 miRNA216b 生物机制的研究有了进展, 但所涉及的详细生物机制及精确性有待深入研究。用于诊断和监测胃癌以及个体化治疗靶点的生物标志物的研究为改善胃癌管理提供了很大希望。相信, 随着检测技术的不断提升, 分子生物学标志物将会有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Smyth, E.C., Nilsson, M., Grabsch, H.I., van Grieken, N.C. and Lordick, F. (2020) Gastric Cancer. *The Lancet*, **396**, 635-648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [3] Bornschein, J., Leja, M., Kupcinskis, J., Link, A., Weaver, J., Rugge, M. and Malfertheiner, P. (2014) Molecular Diagnostics in Gastric Cancer. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **19**, 312-338. <https://doi.org/10.2741/4210>
- [4] Shimada, H., Noie, T., Ohashi, M., Oba, K. and Takahashi, Y. (2014) Clinical Significance of Serum Tumor Markers for Gastric Cancer: A Systematic Review of Literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*, **17**, 26-33. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0259-5>
- [5] Amin, B.D. and Hoda, S.A. (2012) Minimal Metastatic Disease in Sentinel Lymphnodes in Breast Carcinoma: Some Modest Proposalsto Refine Criteria for "Isolate Tumor Cells". *Advances in Anatomic Pathology*, **13**, 185-189. <https://doi.org/10.1097/00125480-200607000-00005>
- [6] Kogo, R., Mimori, K., Tanaka, F., et al. (2011) Clinical Significance of miR-146a in Gastric Cancer Cases. *Clinical Cancer Research*, **17**, 4277-4284. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2866>
- [7] Xuan, W., Yu, H., Zhang, X. and Song, D. (2019) Crosstalk between the lncRNA UCA1 and MicroRNAs in Cancer. *FEBS Letters*, **593**, 1901-1914. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13470>
- [8] Ghafouri-Fard, S. and Taheri, M. (2019) UCA1 Long Non-Coding RNA: An Update on Its Roles in Malignant Behavior of Cancers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **120**, Article ID: 109459. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109459>
- [9] Yao, F., Wang, Q. and Wu, Q. (2019) The Prognostic Value and Mechanisms of lncRNA UCA1 in Human Cancer. *Cancer Management and Research*, **14**, 7685-7696. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S200436>
- [10] Bae, S., Brumbaugh, J. and Bonavida, B. (2018) Exosomes Derived from Cancerous and Non-Cancerous Cells Regulate the Antitumor Response in the Tumor Microenvironment. *Genes & Cancer*, **9**, 87-100. <https://doi.org/10.18632/genesandcancer.172>
- [11] Thomson, D.W. and Dinger, M.E. (2016) Endogenous MicroRNA Sponges: Evidence and Controversy. *Nature Reviews Genetics*, **17**, 272-283. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.20>
- [12] Ghafouri-Fard, S., Shoorei, H., Anamag, F.T. and Taheri, M. (2020) The Role of Non-Coding RNAs in Controlling Cell Cycle Related Proteins in Cancer Cells. *Frontiers in Oncology*, **30**, Article ID: 608975. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.608975>
- [13] Cao, Y., Xiong, J.B., Zhang, G.Y., Liu, Y., Jie, Z.G. and Li, Z.R. (2020) Long Noncoding RNA UCA1 Regulates PRL-3 Expression by Sponging MicroRNA-495 to Promote the Progression of Gastric Cancer. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **19**, 853-864. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.10.020>
- [14] Gong, P., Qiao, F., Wu, H., Cui, H., Li, Y., Zheng, Y., Zhou, M. and Fan, H. (2018) LncRNA UCA1 Promotes Tumor Metastasis by Inducing miR-203/ZEB2 Axis in Gastric Cancer. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 1158. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1170-0>
- [15] Lee, B., Hutchinson, R., Wong, H. L., Tie, J., Putoczki, T., Tran, B., et al. (2018) Emerging Biomarkers for Immunomodulatory Cancer Treatment of Upper Gastrointestinal, Pancreatic and Hepatic Cancers. *Seminars in Cancer Biology*, **52**, 241-252. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.009>
- [16] Bentwich, I., Avniel, A., Karov, Y., et al. (2005) Identification of Hundreds of Conserved and Nonconserved Human

- MicroRNAs. *Nature Genetics*, **37**, 766-770. <https://doi.org/10.1038/ng1590>
- [17] Bijnisdorp, I.V., Hodzic, J., Lagerweij, T., *et al.* (2016) miR-129-3p Controls Centrosome Number in Metastatic Prostate Cancer Cells by Repressing CP110. *Oncotarget*, **7**, 16676-16687. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7572>
- [18] Link, A., Kupcinskas, J., Wex, T. and Malfertheiner, P. (2012) Macro-Role of MicroRNA in Gastric Cancer. *Digestive Diseases*, **30**, 255-267. <https://doi.org/10.1159/000336919>
- [19] Link, A. and Goel, A. (2013) MicroRNA in Gastrointestinal Cancer: A Step Closer to Reality. *Advances in Clinical Chemistry*, **62**, 221-268. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800096-0.00006-8>
- [20] Lujambio, A. and Lowe, S.W. (2012) The Microcosmos of Cancer. *Nature*, **482**, 347-355. <https://doi.org/10.1038/nature10888>
- [21] McLean, M.H. and El-Omar, E.M. (2014) Genetics of Gastric Cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **11**, 664-674. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.143>
- [22] Link, A., Schirrmester, W., Langner, C., Varbanova, M., Bornschein, J., Wex, T. and Malfertheiner, P. (2015) Differential Expression of MicroRNAs in Preneoplastic Gastric Mucosa. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 8270. <https://doi.org/10.1038/srep08270>
- [23] Weber, J.A., Baxter, D.H., Zhang, S., Huang, D.Y., Huang, K.H., Lee, M.J., Galas, D.J. and Wang, K. (2010) The MicroRNA Spectrum in 12 Body Fluids. *Clin Chem*, **56**, 1733-1741. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147405>
- [24] Sousa, J.F., Nam, K.T., Petersen, C.P., Lee, H.J., Yang, H.K., Kim, W.H. and Goldenring, J.R. (2016) miR-30-HNF4 γ and miR-194-NR2F2 Regulatory Networks Contribute to the Upregulation of Metaplasia Markers in the Stomach. *Gut*, **65**, 914-924. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308759>
- [25] Mishra, P.J. and Bertino, J.R. (2009) MicroRNA Polymorphisms: The Future of Pharmacogenomics, Molecular Epidemiology and Individualized Medicine. *Pharmacogenomics*, **10**, 399-416. <https://doi.org/10.2217/14622416.10.3.399>
- [26] Liu, C., Rennie, W.A., Carmack, C.S., Kanoria, S., Cheng, J., Lu, J. and Ding, Y. (2014) Effects of Genetic Variations on MicroRNA: Target Interactions. *Nucleic Acids Research*, **42**, 9543-9552. <https://doi.org/10.1093/nar/gku675>
- [27] Kupcinskas, J., Bruzaite, I., Juzenas, S., Gyvyte, U., Jonaitis, L., Kiudelis, G., Skieceviciene, J., Leja, M., Pauzas, H., Tamelis, A., Pavalkis, D. and Kupcinskas, L. (2014) Lack of Association between miR-27a, miR-146a, miR-196a-2, miR-492 and miR-608 Gene Polymorphisms and Colorectal Cancer. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 5993. <https://doi.org/10.1038/srep05993>
- [28] Kupcinskas, J., Wex, T., Link, A., Leja, M., Bruzaite, I., Steponaitiene, R., Juzenas, S., Gyvyte, U., Ivanauskas, A., Ancans, G., Petrenkiene, V., Skieceviciene, J., Kupcinskas, L. and Malfertheiner, P. (2014) Gene Polymorphisms of MicroRNAs in *Helicobacter pylori*-Induced High Risk Atrophic Gastritis and Gastric Cancer. *PLoS ONE*, **9**, e87467. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087467>
- [29] Fu, B., Song, P., Lu, M., Wang, B. and Zhao, Q. (2014) The Association between miR-146a Gene rs2910164 Polymorphism and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **68**, 923-928. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.002>
- [30] Liu, S., Dong, H., Dai, H., Liu, D. and Wang, Z. (2018) MicroRNA-216b Regulated Proliferation and Invasion of Non-Small Cell Lung Cancer by Targeting SOX9. *Oncology Letters*, **15**, 10077-10083. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8573>
- [31] Wang, W., Guo, Z., Yu, H. and Fan, L. (2019) Mir-216b Inhibits Osteosarcoma Cell Proliferation, Migration, and Invasion by Targeting Forkhead Box M1. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 5435-5443. <https://doi.org/10.1002/jcb.27822>
- [32] Shao, Q., Zhang, P., Ma, Y., Lu, Z., Meng, J., Li, H., *et al.* (2018) Microrna-139-5p Affects Cisplatin Sensitivity in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Regulating the Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Gene*, **652**, 48-58. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.02.003>
- [33] Pfeifer, G.P. (2018) Defining Driver DNA Methylation Changes in Human Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 1166.
- [34] Eyvazi, S., Khamaneh, A.M., Tarhriz, V., Bandehpour, M., Hejazi, M.S., Sadat, A.T.E. and Sepehri, B. (2019) CpG Islands Methylation Analysis of CDH11, EphA5, and HS3ST2 Genes in Gastric Adenocarcinoma Patients. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **51**, 579-583. <https://doi.org/10.1007/s12029-019-00290-1>
- [35] Prabhu, A., Sarcar, B., Kahali, S., *et al.* (2014) Cysteine Catabolism: A Novel Metabolic Pathway Contributing to Glioblastoma Growth. *Cancer Research*, **74**, 787-796. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1423>
- [36] Miki, K. and Urita, Y. (2007) Using Serum Pepsinogens Wisely in a Clinical Practice. *Journal of Digestive Diseases*, **8**, 8-14. <https://doi.org/10.1111/j.1443-9573.2007.00278.x>
- [37] Pimanov, S.I., Makarenko, E.V., Voropaeva, A.V., Matveenko, M.E. and Voropaev, E.V. (2008) *Helicobacter pylori* Eradication Improves Gastric Histology and Decreases Serum Gastrin, Pepsinogen I and Pepsinogen II Levels in Pa-

- tients with Duodenal Ulcer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **23**, 1666-1671. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04983.x>
- [38] Nam, S.Y., Jeon, S.W., Lee, H.S., Kwon, Y.H., Park, H. and Choi, J.W. (2017) Long-Term Follow-Up of Pepsinogen I/II Ratio after Eradication of *Helicobacter pylori* in Patients Who Underwent Endoscopic Mucosal Resection for Gastric Cancer. *Digestive and Liver Disease*, **49**, 500-506. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.12.016>
- [39] Cho, J.H., Jeon, S.R., Kim, H.G., Jin, S.Y. and Park, S. (2017) The Serum Pepsinogen Levels for Risk Assessment of Gastric Neoplasms: New Proposal from a Case-Control Study in Korea. *Medicine*, **96**, e7603. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007603>
- [40] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [41] Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C.A., Gisbert, J.P., Kuipers, E.J., Axon, A.T., Bazzoli, F., Gasbarrini, A., Atherton, J., Graham, D.Y., Hunt, R., Moayyedi, P., Rokkas, T., Rugge, M., Selgrad, M., Suerbaum, S., Sugano, K. and El-Omar, E.M. (European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus Panel) (2017) Management of *Helicobacter pylori* Infection: The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, **66**, 6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
- [42] Li, W., *et al.* (2014) Role of Exosomal Proteins in Cancer Diagnosis. *Gastric Cancer*, **17**, 26-33.
- [43] Ruivo, C.F., *et al.* (2017) The Biology of Cancer Exosomes: Insights and New Perspectives. *Cancer Research*, **77**, 6480-6488. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0994>
- [44] Zhang, H., Deng, T., Liu, R., *et al.* (2017) Exosome-Delivered EGFR Regulates Liver Microenvironment to Promote Gastric Cancer Liver Metastasis. *Nature Communications*, **8**, Article ID: 15016. <https://doi.org/10.1038/ncomms15016>
- [45] Zhou, L., *et al.* (2017) The Biology, Function and Clinical Implications of Exosomes in Lung Cancer. *Cancer Letters*, **407**, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.08.003>