

## Long-noncoding RNA LBX2-AS1 Targets miR-491-5p/PKM2 To Regulate Aerobic Glycolysis Levels During Esophageal Cancer Development

Miao WANG<sup>1</sup>, Huan CHEN<sup>2</sup>, Jing JIN<sup>3</sup>, Yu WANG<sup>4</sup>,  
Haoyang PENG<sup>2</sup>, Hongyan WANG<sup>1\*</sup> & Junmin ZHAO<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Thoracic Surgery, Fourth Hospital of Hebei Medical University  
12 Health Road, Shijiazhuang 050000, China

<sup>2</sup> Department of Ultrasound, Fourth Hospital of Hebei Medical University  
12 Health Road, Shijiazhuang 050000, China

<sup>3</sup> Cancer Institute, Fourth Hospital of Hebei Medical University  
12 Health Road, Shijiazhuang 050000, China

<sup>4</sup> Department of Tumor Immunotherapy, Fourth Hospital of Hebei Medical University  
12 Health Road, Shijiazhuang 050000, China

**SUMMARY.** Long-noncoding RNA (lncRNA), particularly LBX2-AS1, plays important roles in the occurrence and development of cancer. Aerobic glycolysis is important in the uncontrolled growth of tumor cells. However, the molecular mechanisms of its involvement remain controversial and have not been widely studied in esophageal cancer. Here, we examined the effects of knockdown of lncRNA LBX2-AS1 on the level of aerobic glycolysis and esophageal cancer progression. The esophageal cancer cell lines KYSE-150 and KYSE170, along with si-LBX2-AS1, which shows stable expression and a high knockdown efficiency, were used to examine the effects of knocking down lncRNA LBX2-AS1 on the activity, proliferation, metastasis, and aerobic glycolysis levels of cells. The LBX2-AS1 signaling pathway involved in promoting esophageal cancer was evaluated using quantitative reverse transcription-PCR and western blotting. The results demonstrated that knockdown of lncRNA LBX2-AS1 inhibited the proliferation, metastasis, and glycolytic effects of esophageal squamous carcinoma cells, as confirmed based on the expression of a key metastatic protein (N-cadherin) and key glycolytic enzymes (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and pyruvate kinase M2). Knockdown of LBX2-AS1 promoted the inhibitory effect of miR-491-5p on pyruvate kinase M2, thereby inhibiting the growth of esophageal cancer cells. In summary, knockdown of lncRNA LBX2-AS1 can target miR-491-5p/pyruvate kinase M2 to reduce glycolysis levels and inhibit the development of esophageal cancer. This lncRNA shows potential as a targeted agent for treating esophageal cancer.

**RESUMEN.** El ARN no codificante largo (lncRNA), particularmente LBX2-AS1, juega un papel importante en la aparición y el desarrollo del cáncer. La glucólisis aeróbica es importante en el crecimiento descontrolado de las células tumorales. Sin embargo, los mecanismos moleculares de su implicación siguen siendo controvertidos y no se han estudiado ampliamente en el cáncer de esófago. Aquí, examinamos los efectos de la eliminación de lncRNA LBX2-AS1 en el nivel de glucólisis aeróbica y la progresión del cáncer de esófago. Las líneas celulares de cáncer de esófago KYSE-150 y KYSE170, junto con si-LBX2-AS1, que muestra una expresión estable y una alta eficiencia de eliminación, se utilizaron para examinar los efectos de la eliminación de lncRNA LBX2-AS1 en la actividad, proliferación, metástasis, y los niveles de glucólisis aeróbica de las células. La vía de señalización LBX2-AS1 implicada en la promoción del cáncer de esófago se evaluó mediante PCR de transcripción inversa cuantitativa y transferencia Western. Los resultados demostraron que la eliminación de lncRNA LBX2-AS1 inhibió la proliferación, la metástasis y los efectos glucolíticos de las células de carcinoma escamoso esofágico, como se confirmó en base a la expresión de una proteína metastásica clave (N-cadherina) y enzimas glucolíticas clave (factor inducible por hipoxia). -1 $\alpha$  y piruvato quinasa M2). La eliminación de LBX2-AS1 promovió el efecto inhibitorio de miR-491-5p sobre la piruvato quinasa M2, inhibiendo así el crecimiento de las células de cáncer de esófago. En resumen, la eliminación de lncRNA LBX2-AS1 puede apuntar a miR-491-5p/piruvato quinasa M2 para reducir los niveles de glucólisis e inhibir el desarrollo de cáncer de esófago. Este lncRNA muestra potencial como agente dirigido para tratar el cáncer de esófago.

**KEY WORDS:** aerobic glycolysis, esophageal squamous cell carcinoma, long-noncoding RNA LBX2-AS1, pyruvate kinase M2.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: doctorc@hebm.edu.cn