

网络出版时间: 2019-5-30 10:50 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20190527.1648.002.html>

## 长链非编码 RNA uc002ktr.3 在肺鳞癌顺铂耐药中的作用研究

王琪, 罗朋, 王保龙

**摘要** 目的 研究肺鳞癌顺铂敏感和耐受组织中长链非编码 RNA 的表达差异, 探讨长链非编码 RNA uc002ktr.3 在肺鳞癌顺铂耐药中的作用。方法 利用 Arraystar lncRNA 芯片技术检测顺铂敏感和耐药的肺鳞癌组织中 lncRNAs; 通过 siRNA 干扰技术降低肺鳞癌 SK-MES-1 细胞中 uc002ktr.3 表达, CCK-8 法检测细胞半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 的变化, Western blot 法检测 SK-MES-1 细胞中 Zeb1 和 E-cadherin 蛋白变化, 流式细胞仪检测细胞凋亡变化。结果 聚类分析顺铂耐药和敏感的肺鳞癌组织中长链非编码 RNA 表达谱显示, 共有 1 220 个 lncRNAs 存在差异性表达 (差异倍数  $> 2.0$ ); CCK-8 实验表明, 干扰 uc002ktr.3 的 SK-MES-1 组相对于阴性对照 (siRNA-NC) 组的  $IC_{50}$  显著降低; Western blot 证实, 干扰 uc002ktr.3 可显著降低 SK-MES-1 细胞中 Zeb1 蛋白表达而增加 E-cadherin 蛋白; 凋亡检测结果显示, 在相同剂量顺铂药物作用下, 干扰 uc002ktr.3 后 SK-MES-1 细胞凋亡率显著高于 siRNA-NC 组。结论 长链非编码 RNA uc002ktr.3 在肺鳞癌顺铂耐药组织中表达显著升高, 干扰 uc002ktr.3 表达可明显增加肺鳞癌顺铂药物敏感性, uc002ktr.3 可作为治疗肺鳞癌顺铂耐药的重要分子靶标。

**关键词** 长链非编码 RNA; uc002ktr.3; 肺鳞癌; 顺铂; 耐药  
中图分类号 R 734.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)06-0869-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.06.008

2019-01-17 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 1708085QH220); 安徽省科技攻关项目(编号: 1604a0802072)

作者单位: 安徽医科大学附属安徽省立医院检验科, 合肥 230001

作者简介: 王琪, 女, 硕士研究生;

王保龙, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: wbl196555@163.com

肺癌是全球发生率和死亡率很高的常见恶性肿瘤之一, 居各种癌症死亡之首<sup>[1]</sup>。肺鳞癌是非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)常见的病理类型。与肺腺癌相比, 其发病机制的研究和治疗进展明显滞后<sup>[2]</sup>。目前铂类为基础的化疗仍然是肺鳞癌主要的治疗手段之一, 但目前化疗失败的主要原因是其耐药性的产生<sup>[3]</sup>。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) 是一类转录本长度超过 200 nt 的 RNA, 由于缺乏明显的开放阅读框, 无蛋白质编码功能, 曾一度被认为是基因组在进化过程中转录所产生的“噪音”, 不具备任何生物学功能<sup>[4]</sup>。现已证实 lncRNAs 与细胞周期、信号转导以及细胞凋亡等途径密切相关进而介导肿瘤的发生、发展、转移和药物耐受等<sup>[5]</sup>。前期本课题组通过肺鳞癌患者来源的肿瘤移植瘤(patient derived tumor xenograft, PDX)模型筛选出肺鳞癌顺铂相对耐药和敏感的组织<sup>[6]</sup>, 为鉴定 lncRNAs 在肺鳞癌顺铂耐药中的调控作用, 该研究拟检测肺鳞癌顺铂相对耐药和敏感的组织中 lncRNAs 表达谱, 采用小干扰 RNA 技术(siRNA)下调长链非编码 RNA uc002ktr.3 的表达, 研究 uc002ktr.3 对肺鳞癌顺铂耐受性的影响及机制, 为肺鳞癌诊断和治疗提供新的靶标。

### 1 材料与方法

**1.1 材料** 肺鳞癌 SK-MES-1 细胞株(中国科学院上海生命科学研究院); 胎牛血清(美国 Gibco 公司); DMEM 高糖培养基、0.25% 胰酶(南京 Wisent 公司); TRIzol 试剂、Lipofectamine 2000(美国 Invitro-

decarboxylase(HDC)-Cre mice. Then the projections of histaminergic TMN neurons were detected by the hrGFP fluorescence in the brain slices. **Results** The hrGFP-positive neurons were co-localized with the HDC immunoreactivity neurons, which were presented in the TMN in the mouse brain. The histaminergic TMN neurons innervated almost all central nervous system, including cerebral cortex, caudate-putman, nucleus accumbens, septal nucleus, basal forebrain, lateral hypothalamus, amygdala, bed nuclei of the stria terminalis, thalamus, periaqueductal gray and parabrachial nucleus. **Conclusion** The specific pathways of histaminergic TMN neurons are clarified, which may provide the foundation to reveal the neuronal circuits of histaminergic system in the regulation of wakefulness, mood and other behaviors.

**Key words** histaminergic neurons; tuberomammillary nucleus; mouse; hrGFP

gen 公司); uc002ktr. 3-siRNA 及其阴性对照 siRNA-NC(上海吉玛科技有限公司合成); 荧光定量 PCR 检测试剂盒(日本 Takara 公司); Quick Amp Labeling Kit 荧光标记 RNA 试剂盒(美国 Agilent 公司); 总 RNA 提取纯化试剂盒 RNeasy Mini Kit(美国 Qiagen 公司); 长链非编码 RNA 引物(安徽通用生物公司合成); 顺铂、CCK8 检测试剂盒(美国 Sigma 公司);  $\beta$ -actin、GAPDH、Zeb1 和 E-cadherin 抗体(美国 Proteintech 公司); Annexin V/PI 法细胞凋亡检测试剂盒、细胞总蛋白提取试剂盒(南京 Vazyme Biotech 公司)。

## 1.2 方法

**1.2.1 细胞培养** 用 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基培养细胞 SK-MES-1 细胞, 培养箱环境: 37 °C、5% CO<sub>2</sub>。待培养瓶内细胞生长达 90% 融合度时进行传代, 取对数生长期的细胞进行后续实验, 整个培养过程中不加抗生素。

**1.2.2 lncRNA 基因芯片检测及数据分析** 抽提样品的总 RNA, 质检合格的 RNA 进行纯化。RNA 样本通过 Quick Amp Labeling Kit 进行标记, 杂交后清洗、甩干。通过 RNeasy Mini Kit 纯化标记的 cRNA。用芯片扫描仪采集杂交后的图像, 使用 Agilent Feature Extraction 软件(v11.0.1.1) 处理相关数据。设定 Fold Change  $\geq 2$  为数据筛选的标准, 获取 lncRNAs 的差异表达谱。将表达基因或者差异基因数据做聚类分析, 通过聚类热图(heatmap) 直观地展现基因在不同样本中的表达情况。

**1.2.3 细胞瞬时转染** 用胰蛋白酶消化对数生长期的 SK-MES-1 细胞, 按照 40% ~ 60% 密度将细胞接种于 6 孔板, 培养 24 h 后进行转染。按照 Lipofectamine 2000 转染试剂说明进行操作, 将 3 条 uc002ktr. 3-siRNA 基因序列和 siRNA-NC 序列分别转染于 SK-MES-1 细胞中。转染 24 h 后, 用 TRIzol 试剂收集细胞并提取细胞总 RNA, 通过 qRT-PCR 验证 uc002ktr. 3 转染后的干扰效果。

**1.2.4 CCK-8 检测体外顺铂药物敏感性变化** 将 uc002ktr. 3-siRNA 和 siRNA-NC 分别转染 SK-MES-1 细胞 24 h 后, 胰蛋白酶消化, 以  $3 \times 10^4$  /孔密度接种细胞于 96 孔板中。24 h 后更换含不同终浓度的顺铂培养基, 分别以 0、2、4、6、8、16  $\mu\text{mol/L}$  的浓度进行加药, 以不加药的一组为阴性对照( NC) 组, 平行设置 5 个复孔。37 °C 孵育 48 h 后, 每孔加入 10  $\mu\text{l}$  的 CCK-8, 温箱继续培养 4 h 后, 自动酶标仪测定 490 nm 处的吸光度( A) 值。通过细胞的生长抑制率( %) 公式, 最终由软件计算出半数抑制浓度( half

inhibition concentration, IC<sub>50</sub>) 值。

**1.2.5 Annexin V FITC/PI 法检测细胞凋亡率** 以  $3 \times 10^5$  /孔接种细胞于 6 孔板中, 将 uc002ktr. 3 siRNA 和 NC 分别转染 SK-MES-1 细胞, 转染 24 h 后, 加入终浓度为 20  $\mu\text{mol/L}$  的顺铂。12 h 后收集细胞, PBS 洗涤细胞 3 次, 按 Vazyme 凋亡检测试剂盒操作说明采用 Annexin V FITC/PI 法双染, 在 1 h 内上流式细胞仪检测, 检测试验组和对照组细胞的凋亡率变化。通过公式计算细胞的细胞凋亡率( %) = (细胞早期凋亡数 + 细胞晚期凋亡数) /总细胞数  $\times 100\%$ 。

**1.2.6 Western blot 检测转染后细胞 Zeb1 及 E-cadherin 蛋白表达变化** 将 uc002ktr. 3-siRNA 和 siRNA-NC 分别转染 SK-MES-1 细胞, 作用 72 h 后加入细胞裂解液裂解细胞, 提取总蛋白, 二辛可酸法( BCA 法) 进行蛋白定量。以同等质量的蛋白上样并进行 SDS-PAGE 电泳, 电转移分离后的蛋白质至硝酸纤维素( NC) 膜上, 电转 90 min 后用 10% 脱脂牛奶室温封闭 3 h, 再分别加入 Zeb1( 1 : 1 000)、E-cadherin( 1 : 1 000) 和 GAPDH( 1 : 6 000) 抗体, 4 °C 孵育过夜。TBST 洗膜 5 次, 每次 6 min。加入二抗( 1 : 6 000 稀释), 室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min。进行 ECL 增强化学发光检测, 以 GAPDH 作为内参, 分析 Zeb1 和 E-cadherin 蛋白表达情况。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 软件进行分析, 以上实验均重复 3 次, 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  来表示。多组间比较采用单因素方差分析( One-way analysis of variances, ANOVA); *t* 检验用于两组独立样本均值的比较。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 相对耐药和敏感肺鳞癌组织中 lncRNA 的差异表达** 前期通过构建 PDTXs, 课题组筛选出顺铂相对耐药和敏感的肺鳞癌组织。本研究分别选取耐药和敏感的肺鳞癌组织各 2 例, 根据 lncRNAs 在不同样本中的差异表达水平进行聚类分析发现, 相对于顺铂敏感组, 耐药组中差异表达上调 2 倍的 lncRNAs 有 644 个, 表达下调 2 倍的 lncRNAs 有 576 个。系统树状热图显示样本差异上调变化最大的前 20 个 lncRNAs 和下调变化最大的前 20 个 lncRNAs( 图 1)。其中每列代表一个样本, R 组代表顺铂耐受, S 组代表顺铂敏感。每行代表一个 lncRNAs, 红色代表高表达, 绿色代表低表达。最终选取 lncRNA

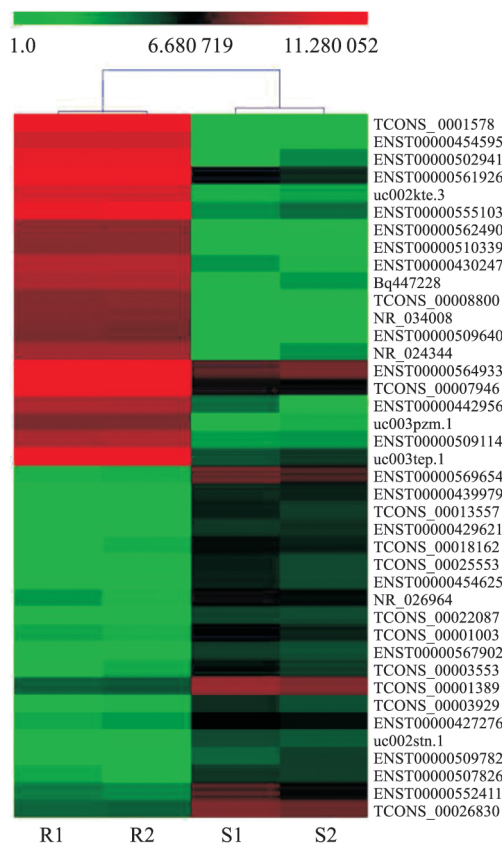


图1 顺铂敏感和耐药肺鳞癌组织中 lncRNA 的差异表达

uc002ktr.3 作为研究对象,芯片结果提示其在耐受组中表达显著上调。

**2.2 干扰 uc002ktr.3 后肺鳞癌细胞顺铂敏感性变化** 为进一步验证 uc002ktr.3 在肺鳞癌顺铂药物耐受性中所发挥的作用,首先通过 siRNA 干扰肺鳞癌 SK-MES-1 细胞中 uc002ktr.3 的表达,并由 qRT-PCR 检测基因干扰效率。3 条 siRNA (siRNA-1、siRNA-2 和 siRNA-3 基因序列) 分别转染细胞后,与 siRNA-NC 组相比,uc002ktr.3 表达水平分别下降至 (0.59 ± 0.07)、(0.51 ± 0.05) 和 (0.64 ± 0.08),差异有统

计学意义 ( $F = 61.691, P < 0.01$ ),见图 2A。选取干扰效果最好的 siRNA-2 序列用于后续实验。通过转染 siRNA 降低 SK-MES-1 中的 uc002ktr.3 表达水平,利用 CCK-8 法检测 uc002ktr.3-siRNA 组与 siRNA-NC 组对顺铂药物敏感性变化。uc002ktr.3-siRNA 组与 siRNA-NC 组对顺铂药物 IC<sub>50</sub> 分别为 (7.4 ± 1.6) μmol/L 和 (16.0 ± 3.5) μmol/L,差异有统计学意义 ( $t = -3.982, P < 0.01$ ),见图 2B,结果提示降低 uc002ktr.3 可增加肺鳞癌细胞对顺铂的敏感性。

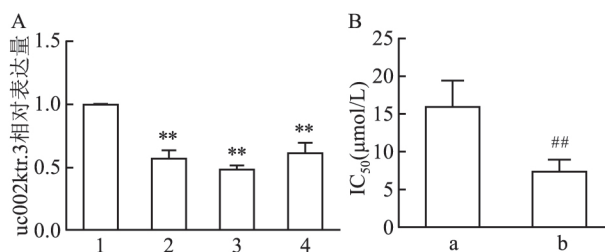


图2 干扰 uc002ktr.3 对 SK-MES-1 细胞顺铂敏感性的影响

A: 3 条 siRNA 干扰 SK-MES-1 细胞后 uc002ktr.3 的相对表达水平; 1: siRNA-NC 组; 2: siRNA-1 序列组; 3: siRNA-2 序列组; 4: siRNA-3 序列组; 与 siRNA-NC 组比较: \*\*  $P < 0.01$ ; B: uc002ktr.3-siRNA-2 序列对 SK-MES-1 细胞顺铂 IC<sub>50</sub> 的影响; a: siRNA-NC 组; b: uc002ktr.3-siRNA 组; 与 siRNA-NC 组比较: ##  $P < 0.01$

**2.3 干扰 uc002ktr.3 后顺铂诱导肺鳞癌细胞凋亡率的变化** 流式细胞术 (FCM 法) 检测发现,在相同剂量顺铂药物 (20 μmol/L) 的诱导下,干扰了 uc002ktr.3 的 SK-MES-1 细胞凋亡率 (39.93 ± 2.03) % 显著高于 siRNA-NC 组 (20.63 ± 1.90) %,差异有统计学意义 ( $t = 18.24, P < 0.001$ ),见图 3。这表明干扰 uc002ktr.3 表达可增加顺铂诱导的细胞凋亡,从而增加肺鳞癌细胞对顺铂药物的化疗敏感性。

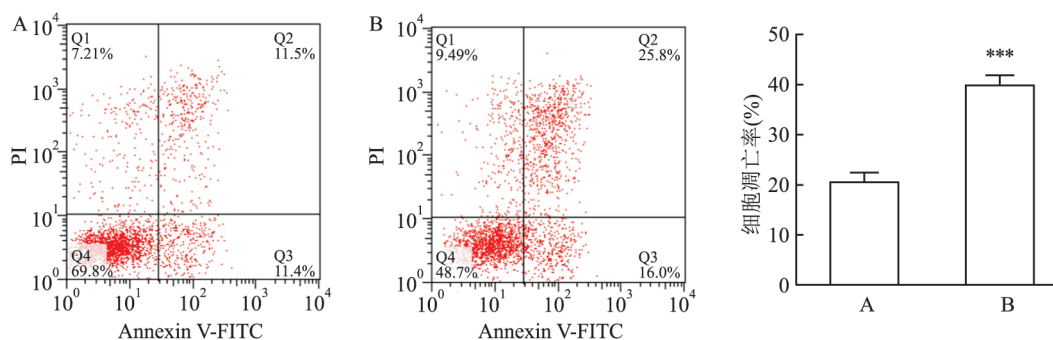


图3 干扰 uc002ktr.3 后流式细胞仪检测顺铂对细胞凋亡的影响

A: siRNA-NC 组; B: uc002ktr.3-siRNA 组; 与 siRNA-NC 组比较: \*\*\*  $P < 0.001$

**2.4 干扰 uc002ktr. 3 后 Zeb1 和 E-cadherin 蛋白表达的变化** Western blot 结果证实 ,通过 siRNA 降低 SK-MES-1 细胞 uc002ktr. 3 的表达水平后 ,相对于 siRNA-NC 组 Zeb1 蛋白表达显著降低而 E-cadherin 蛋白表达显著增加 ( $t = -12.84, P < 0.01$ ;  $t = 7.20, P < 0.01$ ) ,见图 4 ,说明高表达的 uc002ktr. 3 可能通过上皮间质转化 ( Epithelial-mesenchymal transition , EMT) 进而促进肺鳞癌细胞耐药表型产生。

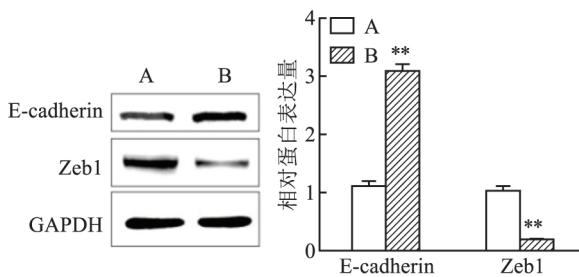


图 4 Western blot 法检测 SK-MES-1 细胞中 Zeb1 和 E-cadherin 蛋白的表达

A: siRNA-NC 组; B: uc002ktr. 3-siRNA 组; 与 siRNA-NC 组比较:

\*\*  $P < 0.01$

### 3 讨论

目前 肺腺癌的靶向治疗已取得显著进展 ,但由于肺鳞癌缺乏有效的分子靶标 ,以铂类药物为基础的化疗仍然是其治疗的主要手段 ,然而耐药却大大阻碍了肺鳞癌的治疗疗效<sup>[7]</sup>。顺铂抗肿瘤作用主要是通过作用于细胞的 DNA 链 ,造成 DNA 不可逆性的损伤<sup>[8]</sup>。在顺铂诱导肿瘤细胞发生凋亡受到抑制时 ,细胞对顺铂的敏感性下降 ,继而发生肿瘤细胞顺铂耐药。近来研究<sup>[9-10]</sup>表明 ,大量化疗药物顺铂、卡铂、紫杉醇和长春瑞滨等耐药都与 EMT 密切相关 ,EMT 是上皮来源恶性肿瘤获得侵袭转移能力的重要生物学过程 ,目前已经成为肿瘤侵袭转移及治疗抵抗研究领域的热点。在 EMT 进程中 ,最主要的生物标记分子 E-cadherin 表达会减少 ,另外还涉及其他分子标记物的表达变化 ,如波形蛋白 ( Vimentin) 、神经钙粘素 ( N-cadherin , N-cad) 、 $\beta$ -联蛋白 (  $\beta$ -catenin) 及 Zeb1 蛋白等<sup>[11]</sup>。通过 EMT ,上皮细胞失去与基底膜的连接等上皮表型 ,获得了较高的侵袭转移和抗凋亡等间质表型。Luo et al<sup>[12]</sup> 发现 ,lncRNA H19 能激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路 ,影响 EMT 进程 ,从而促进膀胱癌细胞的侵袭转移。

随着高通量测序、基因芯片等技术的兴起 ,研究发现 lncRNAs 的差异表达水平与恶性肿瘤耐药密切相关。高表达的人母系表达基因 ( maternally expressed gene 3 ,MEG3) 与肿瘤耐药密切相关 ,过表达的 MEG3 能通过活化 p53 ,抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中相关蛋白表达水平 ,从而诱导细胞凋亡 ,改善 NSCLC 患者的化疗敏感性<sup>[13]</sup>。长链非编码 RNA GAS5 ( growth arrest-specific transcript 5 ,GAS5) 具有肿瘤抑制功能 ,高水平的 GAS5 能通过调节抑制细胞的自我吞噬 ,诱导细胞凋亡 ,来充分发挥抑癌基因的作用<sup>[14]</sup>。但是 ,目前相关的 lncRNAs 的研究尚在探索阶段 ,亟需进一步了解 lncRNAs 在肺鳞癌的功能和机制 ,为临床诊治肺鳞癌患者提供更多的帮助。

为了探究 lncRNA 在肺鳞癌顺铂耐药中的分子机制 ,课题组前期利用已经构建好的肺鳞癌 PDTX 模型 ,成功筛选出了顺铂敏感和耐受的肺鳞癌移植瘤组织。本研究进一步通过对顺铂敏感和耐受的肺鳞癌组织中 lncRNAs 的表达谱进行分析 ,共有 1 220 个 lncRNAs 存在差异性表达 ( 差异倍数  $> 2.0$ ) ,相对于顺铂敏感组 ,耐药组中差异表达上调 2 倍的 lncRNAs 有 644 个 ,选取了 lncRNA uc002ktr. 3 作为研究对象。为进一步明确 uc002ktr. 3 在肺鳞癌顺铂耐药中的作用 ,采用 siRNA 技术干扰 uc002ktr. 3 表达 ,通过 CCK-8 实验证实了降低 uc002ktr. 3 表达增加 SK-MES-1 对顺铂的敏感性。在相同剂量顺铂药物的诱导下 ,流式细胞术结果表明这种耐药性与化疗药物诱导的凋亡相关 ,降低 uc002ktr. 3 表达后 ,细胞凋亡比率显著增高。此外 ,降低 uc002ktr. 3 表达 ,Western blot 结果发现 EMT 相关蛋白 Zeb1 表达下降 ,E-cadherin 表达显著增高 ,表明 uc002ktr. 3 可能通过诱导 EMT 形成 ,进而影响肺鳞癌细胞顺铂耐药性。然而 ,uc002ktr. 3 诱导 EMT、促进肺鳞癌耐药的具体机制 ,尚有待进一步深入探索研究。

### 参考文献

[1] Siegel R , Naishadham D , Jemal A. Cancer statistics , 2013 [J]. CA Cancer J Clin , 2013 , 63( 1) : 11 - 30.

[2] Gandara D R , Hammerman P S , Sos M L , et al. Squamous cell lung cancer: from tumor genomics to cancer therapeutics [J]. Clin Cancer Res , 2015 , 21( 10) : 2236 - 43.

[3] Chen Z J , Le H B , Zhang Y K , et al. Lung resistance protein and multidrug resistance protein in non-small cell lung cancer and their clinical significance [J]. J Int Med Res , 2011 , 39( 5) : 1693 - 700.

- [4] Guttman M, Rinn J. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs [J]. *Nature* 2012, 482: 339–46.
- [5] Biagio R, Clelia M, Luca P, et al. Long noncoding RNAs: new insights into non-small cell lung cancer biology, diagnosis and therapy [J]. *Med Oncol*, 2016, 33(18): 1–12.
- [6] Keenan J, Murphy L, Henry M, et al. Proteomic analysis of multidrug-resistance mechanisms in adriamycin-resistant variants of DLKP, a squamous lung cancer cell line [J]. *Proteomics*, 2009, 9(6): 1556–66.
- [7] Yao Y, Han F C, Shan B B. Clinical research of drug resistance test in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Chin J Clinicians*, 2014, 8(11): 2142–5.
- [8] Previati M, Lanzoni I, Corbacella E, et al. RNA expression induced by cisplatin in an organ of Corti-derived immortalized cell line [J]. *Hear Res*, 2004, 196(1): 8–18.
- [9] Cornelison R, Llaneza D C, Landen C N. Emerging therapeutics to overcome chemoresistance in epithelial ovarian cancer: a mini-review [J]. *Int J Mol Sci* 2017, 18(10): 1–20.
- [10] Begemann D, Anastos H, Kyprianou N. Cell death under epithelial-mesenchymal transition control in prostate cancer therapeutic response [J]. *Int J Urol* 2018, 25(4): 318–26.
- [11] Yeung K T, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(1): 28–39.
- [12] Luo M, Li Z, Wang W, et al. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression [J]. *Cancer Lett* 2013, 333(2): 213–21.
- [13] Xia Y, He Z, Liu B, et al. Downregulation of Meg3 enhances cisplatin resistance of lung cancer cells through activation of the WNT/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 4530–7.
- [14] Zhang N, Yang G Q, Shao X M, et al. GAS5 modulated autophagy is a mechanism modulating cisplatin sensitivity in NSCLC cells [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016, 20: 2271–7.

## The role of long non-coding RNA uc002ktr.3 on drug resistance to cisplatin in lung squamous cancer

Wang Qi, Luo Peng, Wang Baolong

(Dept of Clinical Laboratory, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

**Abstract Objective** To investigate the differential expression of long non-coding RNA (lncRNA) in cisplatin sensitive and resistant tissues of lung squamous cancer, and to explore the role of long non-coding RNA uc002ktr.3 in cisplatin resistance of lung squamous cancer. **Methods** LncRNAs in lung squamous carcinoma with cisplatin sensitivity and cisplatin resistance were detected by Arraystar lncRNA chip technology. SiRNA transfection was applied to knockdown uc002ktr.3 expression in SK-MES-1. The drug sensitivity ( $IC_{50}$ ) of SK-MES-1 were detected by CCK-8 assay; the protein expression of Zeb1 and E-cadherin were detected by Western blot and apoptosis rates were detected by flow cytometry. **Results** A total of 1220 lncRNAs were differentially expressed in cisplatin resistant compared with cisplatin sensitive lung squamous cancer (Fold change > 2.0). The CCK-8 assay and Western blot results showed that knockdown of uc002ktr.3 in SK-MES-1 could significantly reduce the drug sensitivity ( $IC_{50}$ ) and the expression of Zeb1 protein, however, the expression of E-cadherin protein was dramatically increased, comparing with negative control (siRNA-NC) group. Flow cytometry analysis showed that, treatment with the same dose of cisplatin, knockdown of uc002ktr.3 in SK-MES-1 could significantly increased apoptosis rates compared with negative control (siRNA-NC) group. **Conclusion** Long non-coding RNA uc002ktr.3 is significantly up-regulated in lung squamous cancer with cisplatin resistance. Our findings indicate that the decrease of uc002ktr.3 can significantly improve the cell susceptibility to cisplatin. These findings provide new vision and implications for targeted therapy of lung squamous cancer.

**Key words** lncRNA; uc002ktr.3; lung squamous cancer; cisplatin; resistance