

DOI: 10.13376/j.cblls/2016087

文章编号: 1004-0374(2016)06-0680-06



葛峰, 博士, 中科院“百人计划”研究员。主要以功能蛋白质组学为手段和特色, 研究非编码 RNA 与蛋白质的功能调控网络。建立了完整的从发现、验证、生物信息学分析以及功能研究的基于功能蛋白质组学的技术方法和研究路线, 从动态和整体的角度阐明细胞或生物体非编码 RNA 的蛋白质调控网络和分子作用机制, 揭示了多个肿瘤相关非编码 RNA (microRNA-21、HOTAIR) 的蛋白质调控网络, 并发现了新的分子调控机制, 为非编码 RNA 的研究提供了有效可靠的研究手段。近年来在 *PNAS*、*Plant Cell*、*Molecular & Cellular Proteomics*、*Journal of Proteome Research* 等国际重要期刊发表 SCI 论文 40 多篇。先后主持了科技部 973、国家自然科学基金、中科院先导专项 B 等多项国家和省部级项目。

## 长链非编码 RNA HOTAIR 在细胞增殖中的作用机制

吴英<sup>1,3</sup>, 熊倩<sup>1,2</sup>, 葛峰<sup>1\*</sup>

(1 中国科学院水生生物研究所藻类生物学重点实验室, 武汉 430072; 2 中国科学院水生生物研究所淡水生态与生物技术国家重点实验室, 武汉 430072; 3 中国科学院大学, 北京 100049)

**摘要:** HOTAIR 全称 HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense RNA), 是首条被发现以反式作用调控基因表达的长链非编码 RNA (lncRNA)。HOTAIR 在多种癌细胞和肿瘤组织中都呈现高表达。HOTAIR 的高表达能促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 而细胞的无限增殖与癌症的发生发展密切相关。现将论述 HOTAIR 的发现、结构、功能, 并将针对 HOTAIR 对细胞增殖的影响及其作用机制进行综述。

**关键词:** 长链非编码 RNA; HOX transcript antisense RNA (HOTAIR); 肿瘤; 细胞增殖

**中图分类号:** Q253; Q522; R730.231 **文献标志码:** A

## The role of long non-coding RNA HOTAIR in cell proliferation

WU Ying<sup>1,3</sup>, XIONG Qian<sup>1,2</sup>, GE Feng<sup>1\*</sup>

(1 Key Laboratory of Algal Biology, Institute of Hydrobiology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430072, China; 2 State Key Laboratory of Freshwater Ecology and Biotechnology, Institute of Hydrobiology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430072, China; 3 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** HOX transcript antisense RNA (HOTAIR) is the first long non-coding RNA (lncRNA) which was found to have regulatory functions of reverse transcription. HOTAIR was up-regulated in various human carcinoma cells and cancer tissues. Overexpression of HOTAIR can promote tumor cell proliferation, migration and invasion. And the abnormal of cell proliferation is closely related to the development of cancer. Here, we overview the discovery, structure, functions of HOTAIR and especially the mechanism of its effects on tumor cell proliferation.

**Key words:** long non-coding RNA; HOX transcript antisense RNA (HOTAIR); carcinoma; cell proliferation

收稿日期: 2016-03-01

基金项目: 淡水生态与生物技术国家重点实验室开放基金(2015FB10); 国家自然科学基金面上项目(31370746); 国家自然科学基金青年基金项目(21207153)

\*通信作者: E-mail: gefeng@ihb.ac.cn; Tel: 027-68780500

长链非编码RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 是一类转录本长度在 200~1 000 nt 之间的 RNA, 它们不具备蛋白质编码能力, 种类繁多, 功能十分丰富, 并且对细胞的生理活动有着多种多样的调控作用, 主要表现在表观遗传学调控、转录调控和转录后调控等多个层面上<sup>[1]</sup>。随着研究的深入, 越来越多的文章报道 lncRNA 与人类的疾病存在紧密的联系<sup>[2-4]</sup>。在目前已经发现的超过 3 万种 lncRNA 中, 功能较为明确的不足 200 种, 其中 40% 都与癌症有关<sup>[5]</sup>。HOX 转录反义 RNA (HOX antisense intergenic RNA, HOTAIR) 是第一个被发现的具有反式作用的 lncRNA<sup>[6-8]</sup>。近年来的研究表明, HOTAIR 在多种癌细胞中都扮演着致癌分子的角色, 如乳腺癌<sup>[9]</sup>、肝癌<sup>[10-11]</sup>、结肠癌<sup>[12]</sup>、食管鳞状细胞癌<sup>[13]</sup>、胰腺癌<sup>[14]</sup>、非小细胞性肺癌<sup>[15]</sup>、宫颈癌<sup>[16]</sup>等, 因此, HOTAIR 的表达水平是否发生异常可以作为诊断标记和治疗这些癌症的潜在靶标。HOTAIR 参与基因的表观遗传学调控, 并且通过与多梳抑制蛋白复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 的相互作用在多种细胞通路中扮演着重要角色, 是目前为止功能和机制研究得较为明确的 lncRNA<sup>[17]</sup>。因此, 本文就 HOTAIR 的发现、结构、功能及其在影响细胞增殖方面的机制进行综述。

## 1 长链非编码RNA HOTAIR概述

### 1.1 HOTAIR的发现

HOX 基因最早是在研究果蝇的同形异位现象时被发现, 在进化上, 是一类高度保守的 DNA 序列, 其作为编码转录因子的调节基因, 控制着胚胎干细胞的发育和分化, 在胚胎发育过程中发挥着重要作用<sup>[18]</sup>。目前已鉴定的哺乳类动物的 HOX 基因主要分为 A、B、C、D 共 4 簇, 分别位于 7 (HOXA)、17 (HOXB)、12 (HOXC) 和 2 (HOXD) 等 4 条染色体上。HOTAIR 于 2007 年首次被 Rinn 等<sup>[6]</sup>利用高分辨率微阵列技术在研究人成纤维细胞的 HOX 基因时意外发现, 对 HOX 基因簇转录过来的数百条非编码 RNA 分析, 在 12 号染色体的 HOXC 基因座意外发现了一条以反式作用调控基因表达的 lncRNA, 命名为 HOTAIR (HOX transcript antisense RNA)。

### 1.2 HOTAIR的序列进化

HOTAIR, 定位于 12 号染色体 HOXC11 和 HOXC12 之间的 12q13.13, 长度约为 2.2 nt<sup>[6,19]</sup>, 因此也被称为基因间长链非编码 RNA (long intergenic non-coding RNA, lincRNA)。许多 ncRNA, 如 microRNAs

的序列在植物或动物等许多不同物种之间的进化是非常保守的, 但是 HOTAIR 的序列进化保守性似乎不是这样。He 等<sup>[20]</sup>运用生物信息学分析技术对 10 种哺乳动物 (包括人在内) 和 3 种非哺乳脊椎动物进行了 HOTAIR 基因序列比对分析, 结果发现, 在不同种属间 HOTAIR 基因序列存在很大差异; 在同种属中, 其基因序列也存在着差异, 且以人类为代表的部分哺乳类脊椎动物中 HOTAIR 基因基本包含有 6 个外显子, 不同外显子拼接也会产生不同的转录本, 目前在 Ensembl 上可查到人类 HOTAIR 有 5 个转录本, 其中 5 个为短外显子, 1 个为长外显子。外显子 3、4、5 相比外显子 1、2 更保守, 也就是说外显子 1、2 的进化速度明显更快, 而外显子 6 则是最不保守的, 在某些物种中甚至没有外显子 6。值得一提的是, 哺乳类脊椎动物中 HOTAIR 的基因序列在进化速度上也明显快于毗邻的 HOXC 基因<sup>[20]</sup>。综上所述: HOTAIR 可以被认为是一类不编码任何蛋白质、仅存在于哺乳动物中、序列保守性差的一类长链非编码 RNA 分子。

### 1.3 HOTAIR的结构与功能

HOTAIR 基因转录产生 RNA, 经过一系列的转录后加工, 形成具有独特的二级结构的 lncRNA 分子。HOTAIR 具有两个活性结构域, 其中 5' 端可招募结合多梳蛋白抑制复合物 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2), 3' 端能与组蛋白去甲基化酶复合物 (lysine specific demethylase 1, LSD1)、RE1-沉默转录因子 (RE1-silencing transcription factor, REST) 以及 REST 共抑制蛋白 (CoREST) 结合<sup>[21]</sup>。PRC2 复合物由 H3K27 组蛋白甲基化转移酶 EZH2, 以及核心元件 SUZ12、EED 3 部分组成, 其中 EZH2 在甲基转移过程中扮演着主要角色, EED 则可以调节 EZH2 靶向目标基因的亲和性从而调节 PRC2 功能的特异性<sup>[22]</sup>。因而, HOTAIR 作为分子支架将这两个蛋白质复合体招募到靶基因上, 两者协同调控靶基因染色质上组蛋白的修饰状态, 从而使另一基因座 HOXD 上长约 40 kb 的序列转录沉默<sup>[17]</sup>, 其后 Li 等<sup>[23]</sup>构建了 HOTAIR 敲除小鼠, 发现当完全敲除 HOTAIR 后, 会解除先前对 HOXD 基因座的抑制作用, 同时会导致同源异型转换现象和小鼠骨骼发育的畸形, 进一步证明了 HOTAIR 对 HOXD 的调控作用, 通过这种机制 HOTAIR 可以调控成百上千个基因的表达。同时 Srinivas 等<sup>[24]</sup>指出在 HOTAIR 的二级结构中那些能与蛋白结合的基序具有进化保守性。HOTAIR 虽然主要是通过 PRC2 复合体来调

控基因的表达,但是它也可以在不依赖于 PRC2 复合物的情况下行使其功能,如参与信号通路的调控<sup>[25]</sup>,介导蛋白质的泛素化降解<sup>[26]</sup>和作为竞争性内源性 RNA (competitive endogenous RNAs, ceRNAs) 参与 microRNA 的调控<sup>[27-30]</sup>。

## 2 HOTAIR与细胞增殖

目前报道的 HOTAIR 在细胞致瘤方面的机制有很多,就不一一列举,下面我们主要探讨一下 HOTAIR 与细胞增殖方面的研究。

### 2.1 HOTAIR与肿瘤细胞的增殖

#### 2.1.1 作为竞争性内源性RNA (ceRNA)调控肿瘤细胞的增殖

HOTAIR 调控肿瘤细胞增殖的机制之一就是作为竞争性内源性 RNA 来调控相关 microRNA 的表达。Liu 等<sup>[27]</sup>证实 HOTAIR 是 miR-331-3p 和 miR-124 的靶标之一,它可以作为竞争性内源 RNA,通过“RNA 海绵”作用吸附细胞内 miR-331-3p 和 miR-124,调控其在细胞中的表达水平。文章还指出,在 BGC-823 细胞中过表达 miR-331-3p 和 miR-124 可以促进胃癌细胞的增殖,同时,HER2 也是 miR-331-3p 的众多靶基因之一。Western Blot 实验结果显示,在 BGC-823 细胞系中过表达 miR-331-3p 或敲降 HOTAIR 后都能显著降低 HER2 蛋白的表达水平<sup>[27]</sup>。HER2 可以编码跨膜蛋白, Lee 等<sup>[31]</sup>在研究胃癌内 HER2 的异质性在临床研究中的重要性时就指出,HER2 具有致癌作用以及和抗癌药物产生抗性相关。所有这些结果提示上调 HOTAIR 的表达后, HOTAIR 可以通过吸附细胞内 miR-331-3p,从而上调 HER2 的表达,进而增加癌细胞的增殖能力<sup>[27]</sup>。

Tang 等<sup>[28]</sup>则发现,在卵巢癌细胞 SKOV3 中 HOTAIR 可以作为 MAPK1 的内源竞争性 RNA 与之竞争 miR-1、miR-214-3p 和 miR-330-5p,进而上调 MAPK1 的表达。而之前就有研究报道,MAPK 信号通路中包含的一些关键信号组分和磷酸化事件在肿瘤的发生发展中都起着重要的作用,这些活化的激酶向细胞外传递着调节细胞生长、分化、增殖、凋亡和迁移的信号,MAPK 信号通路的改变与人类癌症的发生有关,并且其可以作为癌症治疗的潜在靶标之一<sup>[32]</sup>。所以, Tang 等<sup>[28]</sup>证实, HOTAIR 通过吸附 miR-1、miR-214-3p 和 miR-330-5p 上调 MAPK1 的表达,从而提高卵巢癌细胞 SKOV3 的增殖、迁移和侵袭能力。

Dong 等<sup>[29]</sup>报道在卵巢癌细胞中, HOTAIR 和

PIK3R3 都是高表达的,且都有和 miR-214、miR-217 相互作用的靶点,文中认为 HOTAIR 可以通过充当 PIK3R3 的竞争性内源性 RNA,竞争吸附 miR-214 和 miR-217,上调 PIK3R3 在细胞内的表达水平,进而促进卵巢癌细胞 SKOV3 的增殖、迁移和侵袭。2014 年, Li 等<sup>[33]</sup>报道, PI3K/AKT/mTor 信号通路在人类癌症细胞的生长、增殖和转移等方面都扮演着重要的角色。PIK3R3 在多种肿瘤细胞中都呈高表达,所以,临床研究证明其可以作为卵巢癌治疗的潜在靶标<sup>[34]</sup>。

HOTAIR 还可以作为原癌基因 *c-Myc* 的作用靶点。Ma 等<sup>[30]</sup>发现,在胆囊癌组织中, HOTAIR 的表达水平和 *c-Myc* 的表达水平呈现正相关的关系而与 miRNA-130a 的表达水平负相关,在 HOTAIR 的序列上有 miRNA-130a 的结合位点且 *c-Myc* 的表达水平也与 miRNA-130a 负相关。原癌基因 *c-Myc* 作为目前研究得最为广泛的癌基因之一,其基因的过度表达可以促进细胞增殖,抑制细胞分化,与癌症发生发展关系密切<sup>[35]</sup>。所以,该课题成员认为,在胆囊癌肿中 *c-Myc* 可以通过一个假想的 *c-Myc* 的靶点应答元件直接靶向 HOTAIR,而占据 miRNA-130a 与 HOTAIR 结合的位置,以一种类似“竞争性内源性 RNA”的作用机制来促进胆囊癌细胞的增殖<sup>[30]</sup>。

#### 2.1.2 HOTAIR与microRNA共同调控肿瘤细胞增殖

众所周知, microRNAs (miRNAs) 在基因进化过程中高度保守,是基因表达的重要调节剂,参与多种生物学过程的调控,包括细胞周期、细胞凋亡、细胞增殖、细胞分化和个体发育,同时, miRNAs 的错误调节常常与各种疾病(包括癌症)的发生关系密切<sup>[36]</sup>。Chiyomaru 等<sup>[37]</sup>发现,在肾癌细胞中 HOTAIR 的表达与 miR-141 的表达呈负相关, HOTAIR 高表达可以促进癌细胞的增殖和侵袭,而 miR-141 可以抑制人类细胞的癌变。他们进一步证明, miR-141 可以通过一种序列特异性方式结合到 HOTAIR 上,抑制 HOTAIR 在细胞内的表达水平,从而降低癌细胞的增殖和肿瘤的侵袭,而这种结合需要依赖于 Argonaute2 (Ago2) 的参与,且免疫沉淀实验也证明在 Ago2-complex 中可以发现 HOTAIR 和 miR-141 之间存在相互作用<sup>[37]</sup>。所以,他们认为 miR-141 通过与 HOTAIR 之间的序列特异性结合,将 Ago2 带到 HOTAIR 的序列上,并将其切割,进而降低肿瘤细胞的增殖能力<sup>[37]</sup>。

miRNA 还可以和 HOTAIR 协同表达来促进细胞的增殖。Niinuma 等<sup>[38]</sup>发现在胃肠道间质瘤中,

高表达的 miR-196a 往往会与癌细胞的转移、预后效果差相关,且进一步研究发现,miR-196a 的基因位于 HOX 基因簇上,过表达 miR-196a 后,HOXC 基因和 HOTAIR 的表达量也会相应的上调,所以,他们认为在胃肠道间质瘤中 miR-196a 可以与 HOTAIR 协同表达,促进细胞的增殖和癌变,同时,miR-196a 和 HOTAIR 的表达水平可以一起作为癌细胞的生物标记和潜在治疗靶标<sup>[38]</sup>。

### 2.1.3 HOTAIR通过调控p21基因的表达来调控肿瘤细胞的增殖

越来越多的研究证明,HOTAIR 还可以通过下调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂家族中的 p21 蛋白的表达水平来调控肿瘤细胞或癌组织的增殖速度。Liu 等<sup>[39]</sup>首先发现,HOTAIR 在人肺腺癌细胞 A549/DDP (有顺铂抗性)中的表达量远远高于人肺腺癌细胞 A549 (无顺铂抗性),于是便检测了 p21 蛋白在人肺腺癌细胞 A549 和 A549/DDP 中的表达量,发现高表达 HOTAIR 的 A549/DDP 细胞中 p21 蛋白的表达水平远远低于低表达 HOTAIR 的 A549 细胞中 p21 蛋白的表达水平,且与癌组织中 HOTAIR 和 p21 蛋白的变化水平一致,即可认为 HOTAIR 可以通过下调 p21 蛋白的表达来提高人肺腺癌细胞对抗癌药物顺铂的耐受性。而 p21 蛋白是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂家族中的一员,位于 p53 基因的下游,过表达 p53 蛋白就能激活 p21 基因使其迅速表达,从而导致细胞周期阻滞在 G<sub>1</sub> 检查点,进一步影响细胞的增殖<sup>[40]</sup>。

Li 等<sup>[16]</sup>在对宫颈癌的研究中也发现,原代宫颈癌细胞中高表达的 HOTAIR 往往与 p21 的低表达和宫颈癌细胞在化疗中产生抗辐射性关系紧密,且敲降 HeLa 细胞中 HOTAIR 的表达水平后,p21 蛋白在细胞内的表达水平会上调,HeLa 细胞的抗化疗辐射性降低;同时,在体外实验中,稳定敲降 HOTAIR 的表达量后会显著抑制肿瘤的生长,增加其在化疗中的敏感性。他们认为 HOTAIR 主要是通过抑制 p21 的表达,促进宫颈癌细胞的增殖进而降低其对化疗的敏感性<sup>[16]</sup>。Wu 等<sup>[41]</sup>发现,当用 siRNA 敲降肾癌细胞中 HOTAIR 的表达量时,将显著抑制肾癌细胞的增殖能力和致瘤性,同时,细胞周期相关基因 p53、p21 以及 p16 在 mRNA 水平和蛋白质水平上都显著上调,且 HOTAIR 招募 EZH2 蛋白和结合到组蛋白 H3 第 27 位,使其三甲甲基化 (H3K27me3) 的能力有所降低。

HOTAIR 还可以通过增加抑癌基因 PTEN 启动

子的甲基化率来沉默 PTEN 基因,降低其在细胞内的表达水平,而且 PTEN 基因作为 AKT 信号通路上游重要的抑癌基因,可以阻止 Akt 通路的活化<sup>[42]</sup>。因此,我们可以认为当敲降 HOTAIR 的表达后可以解除其对 PTEN 基因的抑制作用,进而阻止 Akt 通路的活化,消除 Akt 蛋白对 p53 和 p21 蛋白的抑制,上调 p53 和 p21 蛋白的表达,使细胞阻滞在 G<sub>1</sub> 期,并抑制肿瘤细胞的增殖。

### 2.1.4 HOTAIR通过调控p14和p16信号通路来调控肿瘤细胞的增殖

据报道, microRNA-218 (miR-218) 在许多癌症中都表现出抑癌作用,如膀胱癌<sup>[43]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[44]</sup>、神经胶质瘤<sup>[45]</sup>、胃癌<sup>[46]</sup>等。Fu 等<sup>[47]</sup>在对人类肝癌细胞的研究中发现,敲降 HOTAIR 的表达会导致 miR-218 在肝癌细胞中的表达水平显著上升;反之,敲降 miR-218 的表达水平后则 HOTAIR 的表达水平将显著上升,即 HOTAIR 可以负调控肝癌细胞中 miR-218 的表达。通过生物信息学预测和实验验证发现,miR-218 在肝癌细胞中的靶基因为原癌基因 *Bmi-1*<sup>[47]</sup>,且有研究表明肿瘤抑制因子 P16Ink4a 和 P14ARF 是 *Bmi-1* 的主要作用靶标<sup>[48-49]</sup>。同时,HOTAIR 结合的 PRC2 中关键组分 EZH2 的表达与 HOTAIR 的表达呈正相关,所以,Fu 等<sup>[47]</sup>认为 HOTAIR 可以通过招募 PRC2,靶向 miR-218 基因并抑制其表达,激活原癌基因 *Bmi-1*,从而抑制 p14 和 p16 信号通路表达,促进癌细胞的增殖。

### 2.1.5 其他调控机制

HOTAIR 还可以通过其他作用机制来调控肿瘤细胞的增殖。Zhou 等<sup>[50]</sup>研究发现,在低氧条件下,非小细胞肺癌中 HOTAIR 的表达水平较正常条件明显升高,且进一步证明在 HOTAIR 的启动子上存在低氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 的应答元件序列 (hypoxia-responsive elements, HREs),敲降或者阻滞 HIF-1 $\alpha$  的表达都将抑制 HOTAIR 在低氧条件下的表达。所以,他们认为 HIF-1 $\alpha$  可以作为 HOTAIR 表达的激活因子,促进低氧条件下非小细胞肺癌中 HOTAIR 的表达水平,进而促进缺氧癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[50]</sup>。

Pastori 等<sup>[51]</sup>在研究胶质母细胞瘤时发现,在过表达 HOTAIR 的同时给予 IBET-151 进行治疗,将解除 IBET-151 作为溴区结构域蛋白抑制剂的抗增殖活性。IBET-151 的溴区结构域蛋白的靶点之一是 BRD4, HOTAIR 的启动子区结合 BRD4,与 IBET-151 竞争溴区结构域蛋白的结合靶点,从而促

进胶质母细胞瘤的增殖<sup>[51]</sup>。

## 2.2 HOTAIR与非肿瘤细胞的增殖

本实验室在检测 HOTAIR 在不同细胞系中的表达量时发现, 其在非肿瘤细胞——人胚胎肾细胞 HEK293T 中呈高表达, 且后期通过敲降 HOTAIR 在 293T 细胞中的表达后, 利用 Western Blot 分析其中一些肿瘤相关蛋白的表达水平, 发现其变化趋势与敲降宫颈癌细胞 HeLa 和肝癌细胞 HepG2 中的 HOTAIR 后产生的变化一致。同时, 我们还发现 HOTAIR 的表达量与细胞的增殖速度存在正相关的关系, 即增殖速度越快, HOTAIR 的表达量越高。所以, 我们猜测 HOTAIR 可能主要通过调控细胞的增殖速度来实现其致癌作用(本部分研究内容尚未发表, 具体的作用机制尚在研究当中)。

## 3 展望

HOTAIR 在表观遗传学调控、转录调控和转录后调控以及癌症的发生与发展中都发挥着重要的调控作用, 但是对于其生物学功能机制还是存在很多盲点, 有待深入挖掘。根据目前的文献报道, HOTAIR 在不同肿瘤细胞中的作用机制似乎不尽相同, 这是因为 HOTAIR 在不同肿瘤细胞中的确存在不同的调控机制, 还是 HOTAIR 在不同的肿瘤细胞中存在一种通用的调控机制, 只是这个途径较为复杂, 还未被完全揭示, 有待深入研究。本综述主要探讨了 HOTAIR 调控细胞增殖的作用机制, 虽然已经有了很多层面的报道, 但是仍尚未清晰阐明。本实验室的研究也发现, HOTAIR 在一些非肿瘤细胞中的表达量也非常高, 且 HOTAIR 的表达量的高低与细胞的增殖速度呈正相关, 因此, 我们猜想 HOTAIR 对细胞增殖的调控不仅仅局限在肿瘤细胞中, 而有可能是一种在不同的组织细胞中都存在的普遍调控机制, 这还有待我们去深入地研究和验证。相信如果能通过更深入的研究找到 HOTAIR 在不同组织细胞中的共同调控机制, 将为肿瘤治疗提供重要的理论依据。

### [参 考 文 献]

- [1] Mercer TR, Dingler ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet*, 2009, 10: 155-9
- [2] Zhang A, Xu M, Mo YY. Role of the lncRNA-p53 regulatory network in cancer. *J Mol Cell Biol*, 2014, 6: 181-91
- [3] Kornfeld JW, Bruning JC. Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs. *Front Genet*, 2014, 5: 57
- [4] Wilkinson B, Campbell DB. Contribution of long noncoding RNAs to autism spectrum disorder risk. *Int Rev Neurobiol*, 2013, 113: 35-9
- [5] Chen G, Wang Z, Wang D, et al. LncRNADisease: a database for long-non-coding RNA-associated diseases. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41: D983-6
- [6] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell*, 2007, 129: 1311-23
- [7] Wan Y, Chang HY. HOTAIR flight of noncoding RNAs in cancer metastasis. *Cell Cycle*, 2010, 9: 3391-2
- [8] Shah N, Sukumar S. The Hox genes and their roles in oncogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10: 361-71
- [9] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, 2010, 464: 1071-6
- [10] Yang Z, Zhou L, Wu LM, et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18: 1243-50
- [11] Ishibashi M, Kogo R, Shibata K, et al. Clinical significance of the expression of long non-coding RNA HOTAIR in primary hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*, 2013, 29: 946-50
- [12] Kogo R, Shimamura T, Mimori K, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res*, 2011, 71: 6320-6
- [13] Lv XB, Lian GY, Wang HR, et al. Long noncoding RNA HOTAIR is a prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma progression and survival. *PLoS One*, 2013, 8: e63516
- [14] Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, et al. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene*, 2013, 32: 1616-25
- [15] Nakagawa T, Endo H, Yokoyama M, et al. Large noncoding RNA HOTAIR enhances aggressive biological behavior and is associated with short disease-free survival in human non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436: 319-24
- [16] Li J, Wang Y, Dong R, et al. HOTAIR enhanced aggressive biological behaviors and induced radio-resistance via inhibiting p21 in cervical cancer. *Tumour Biol*, 2015, 36: 3611-9
- [17] Spemann A, van Lohuizen M. Polycomb silencers control cell fate, development and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 846-56
- [18] Grier DG, Thompson A, Kwasniewska A, et al. The pathophysiology of HOX genes and their role in cancer. *J Pathol*, 2005, 205: 154-71
- [19] Khalil AM, Guttman M, Huarte M, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 11667-72

- [20] He S, Liu S, Zhu H. The sequence, structure and evolutionary features of HOTAIR in mammals. *BMC Evol Biol*, 2011, 11: 102
- [21] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 2010, 329: 689-93
- [22] Wu H, Zeng H, Dong A, et al. Structure of the catalytic domain of EZH2 reveals conformational plasticity in cofactor and substrate binding sites and explains oncogenic mutations. *PLoS One*, 2013, 8: e83737
- [23] Li L, Liu B, Wapinski OL, et al. Targeted disruption of Hotaair leads to homeotic transformation and gene derepression. *Cell Rep*, 2013, 5: 3-12
- [24] Somarowthu S, Legiewicz M, Chillon I, et al. HOTAIR Forms an Intricate and Modular Secondary Structure. *Mol Cell*, 2015, 58: 353-61
- [25] Ge XS, Ma HJ, Zheng XH, et al. HOTAIR, a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma, inhibits WIF-1 expression and activates Wnt pathway. *Cancer Sci*, 2013, 104: 1675-82
- [26] Yoon JH, Abdelmohsen K, Kim J, et al. Scaffold function of long non-coding RNA HOTAIR in protein ubiquitination. *Nat Commun*, 2013, 4: 2939
- [27] Liu XH, Sun M, Nie FQ, et al. Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Mol Cancer*, 2014, 13: 92
- [28] Tang Y, Huang H, Guo H, et al. HOTAIR interacting with MAPK1 regulates ovarian cancer skov3 cell proliferation, migration, and invasion. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1856-63
- [29] Dong LJ, Hu LN. HOTAIR promotes proliferation, migration, and invasion of ovarian cancer SKOV3 cells through regulating PIK3R3. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 325-31
- [30] Ma MZ, Li CX, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA HOTAIR, a *c-Myc* activated driver of malignancy, negatively regulates miRNA-130a in gallbladder cancer. *Mol Cancer*, 2014, 13: 156
- [31] Lee HE, Park KU, Yoo SB, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer. *Eur J Cancer*, 2013, 49: 1448-57
- [32] Santarpia L, Lippman SM, El-Naggar AK. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16: 103-19
- [33] Li HX, Zeng JF, Shen K. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway as a therapeutic target for ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290: 1067-78
- [34] Zhang L, Huang J, Yang N, et al. Integrative genomic analysis of phosphatidylinositol 3'-kinase family identifies PIK3R3 as a potential therapeutic target in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res*, 2007, 13: 5314-21
- [35] Amati B, Brooks MW, Levy N, et al. Oncogenic activity of the C-Myc protein requires dimerization with max. *Cell*, 1993, 72: 233-45
- [36] Bhan A, Mandal SS. LncRNA HOTAIR: a master regulator of chromatin dynamics and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1856: 151-64
- [37] Chiyomaru T, Fukuhara S, Saini S, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is targeted and regulated by miR-141 in human cancer cells. *J Biol Chem*, 2014, 289: 12550-65
- [38] Niinuma T, Suzuki H, Nojima M, et al. Upregulation of miR-196a and HOTAIR drive malignant character in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res*, 2012, 72: 1126-36
- [39] Liu ZL, Sun M, Lu KH, et al. The long noncoding RNA HOTAIR contributes to cisplatin resistance of human lung adenocarcinoma cells via downregulation of p21(WAF1/CIP1) expression. *PLoS One*, 2013, 8: e77293
- [40] Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 400-14
- [41] Wu YH, Liu JF, Zheng Y, et al. Suppressed expression of long non-coding RNA HOTAIR inhibits proliferation and tumorigenicity of renal carcinoma cells. *Tumor Biol*, 2014, 35: 11887-94
- [42] Li DD, Feng JP, Wu TY, et al. Long intergenic noncoding RNA HOTAIR is overexpressed and regulates PTEN methylation in laryngeal squamous cell carcinoma. *Am J Pathol*, 2013, 182: 64-70
- [43] Tatarano S, Chiyomaru T, Kawakami K, et al. miR-218 on the genomic loss region of chromosome 4p15.31 functions as a tumor suppressor in bladder cancer. *Int J Oncol*, 2011, 39: 13-21
- [44] Wu DW, Cheng YW, Wang J, et al. Paxillin predicts survival and relapse in non-small cell lung cancer by microRNA-218 targeting. *Cancer Res*, 2010, 70: 10392-401
- [45] Song L, Huang Q, Chen K, et al. miR-218 inhibits the invasive ability of glioma cells by direct downregulation of IKK- $\beta$ . *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402: 135-40
- [46] Tie J, Pan Y, Zhao L, et al. MiR-218 inhibits invasion and metastasis of gastric cancer by targeting the Robo1 receptor. *PLoS Genet*, 2010, 6: e1000879
- [47] Fu WM, Zhu X, Wang WM, et al. Hotaair mediates hepatocarcinogenesis through suppressing miRNA-218 expression and activating P14 and P16 signaling. *J Hepatol*, 2015, 63: 886-95
- [48] Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature*, 2003, 423: 255-60
- [49] Jacobs JLL, Kieboom K, Marino S, et al. The oncogene and Polycomb-group gene *bmi-1* regulates cell proliferation and senescence through the *ink4a* locus. *Nature*, 1999, 397: 164-8
- [50] Zhou CX, Ye LC, Jiang C, et al. Long noncoding RNA HOTAIR, a hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  activated driver of malignancy, enhances hypoxic cancer cell proliferation, migration, and invasion in non-small cell lung cancer. *Tumor Biol*, 2015, 36: 9179-88
- [51] Pastori C, Kapranov P, Penas C, et al. The Bromodomain protein BRD4 controls HOTAIR, a long noncoding RNA essential for glioblastoma proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 8326-31