

## 长链非编码 RNA HOTAIR 在恶性肿瘤中的研究进展\*

李雨薇<sup>1, 2)\*\*</sup> 王裕民<sup>1, 2)\*\*</sup> 张雪莹<sup>1, 2)</sup> 薛丹<sup>1, 2)</sup> 邝彪<sup>1, 2)</sup> 潘序雅<sup>1, 2)</sup> 荆益州<sup>2)</sup>  
 李小玲<sup>1, 2)</sup> 周鸣<sup>1, 2)</sup> 熊炜<sup>1, 2, 3)</sup> 曾朝阳<sup>1, 2, 3)\*\*\*</sup> 李桂源<sup>1, 2, 3)\*\*\*</sup>

<sup>1)</sup> 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南省肿瘤医院, 长沙 410013;

<sup>2)</sup> 中南大学肿瘤研究所, 卫生部癌变原理重点实验室及教育部癌变与侵袭原理重点实验室, 长沙 410078;

<sup>3)</sup> 中南大学湘雅三医院疾病基因组研究中心, 湖南省非可控性炎症与肿瘤重点实验室, 长沙 410013)

**摘要** 长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNA) 与恶性肿瘤的发生发展密切相关. HOX 转录反义 RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是第一个被发现具有反式调控作用的 lncRNA. 目前发现 HOTAIR 在多种肿瘤中表达上调, 且 HOTAIR 的高表达与不良预后密切相关. 研究发现 HOTAIR 可通过与甲基化酶复合体 PRC2 共同作用, 调控组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的三甲基化(histone H3 tri-methylated at lysine 27, H3K27me3), 从而影响 WIF1、PTEN、p21 等基因的表达, 并通过这些基因调控 Wnt、Akt 及 p53 等信号通路, 从而在肿瘤的细胞周期、凋亡、血管生成、侵袭与转移等过程中发挥重要功能. 进一步研究 HOTAIR 在肿瘤中的作用机制, 对深入了解恶性肿瘤的病因发病学具有重要理论意义, 同时, HOTAIR 作为分子标记或者潜在的靶点, 在恶性肿瘤的早期诊断、疗效判断、预后预测, 乃至基因治疗等方面也将具有广阔的临床应用前景.

**关键词** 长链非编码 RNA, HOTAIR, 肿瘤

**学科分类号** Q78

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2014.0230

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, lncRNAs)是一类转录本长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNAs<sup>[1]</sup>, 近年来的研究发现, lncRNA 在染色质修饰、X 染色体失活、转录、翻译、基因印记、剂量补偿效应、蛋白质的活性调控及 RNA 的可变剪切调控等过程中发挥着重要的调节作用<sup>[2]</sup>, 在恶性肿瘤的治疗和诊断中有着重要的潜在应用前景<sup>[3-6]</sup>. 中国科研工作者在 lncRNA 领域做出了突出贡献, 2014 年 4 月 18 日, *Science* 发表了我国工程院院士曹雪涛课题组关于 lncRNA 在树突状细胞分化发育与功能调控方面的研究论文, 研究者鉴定出一个在树突状细胞特异表达的 lncRNA——lnc-DC, 并发现了一种新的 lncRNA 作用模式<sup>[7]</sup>.

HOX 转录反义 RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)是第一个被发现具有反式作用(trans-acting)的 lncRNA 基因<sup>[8-10]</sup>, 定位于人类染色

体 12q13.13 区域 HOX 基因家族 HOXC11 基因的反义链, 长 6 232 bp, 编码 2.2 kb 长链非编码 RNA 分子, 包括 6 个外显子(图 1)<sup>[11]</sup>. HOTAIR 与 HOXC 基因簇共表达. 中国科学家 He 等<sup>[11]</sup>通过研究发现, HOTAIR 基因序列除特定的区域外, 总体上保守性较差, 进化速度比位于其附近的 HOXC 基因簇更快. 人类 HOX 基因家族分为四个亚家

\* 国家级大学生创新创业项目(201310533063), 中南大学校级大学生创新创业项目(CY14283, CY14284), 中南大学本科生自由探索项目(2282014bks197)和湖南省自然科学基金(14JJ1010, 2015JJ1022)资助项目.

\*\* 共同第一作者.

\*\*\* 通讯联系人. Tel: 0731-84805383

曾朝阳. E-mail: zengzhaoyang@csu.edu.cn

李桂源. E-mail: lgy@csu.edu.cn

收稿日期: 2014-10-24, 接受日期: 2014-12-03

族: HOXA、HOXB、HOXC、HOXD, 分别成簇分布于 7p15 ~ 14、17q21 ~ 22、12q12 ~ 13、2q31 ~ 32 等染色体区段. HOX 基因家族编码的蛋白均具有一个由 61 个氨基酸组成的保守的 homeobox 同源结构域, 它们不仅与人类的胚胎发育密切相关, 而且在成人各器官和组织建成中起着关键的调节作用<sup>[12]</sup>.

Rinn 等<sup>[8]</sup>首次在人成纤维细胞中发现了 HOTAIR, 它虽然定位于 HOXC 基因簇的反义链,

却对 HOXD 簇基因起着调节作用. 随后的研究表明, HOTAIR 的 5' 或 3' 端序列可以分别与 PRC2<sup>[13]</sup> 和组蛋白去甲基化酶 LSD1/CoREST/REST 复合物<sup>[13]</sup> 结合, 并介导这 2 种复合体结合到特定的基因组位点, 分别使染色体组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化(histone H3 tri-methylated at lysine 27, H3K27me3)和组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸二甲基化(histone H3 dimethyl Lys4, H3K4me2), 继而使该染色体区段处于封闭状态, 沉默目的基因的表达<sup>[8]</sup>.

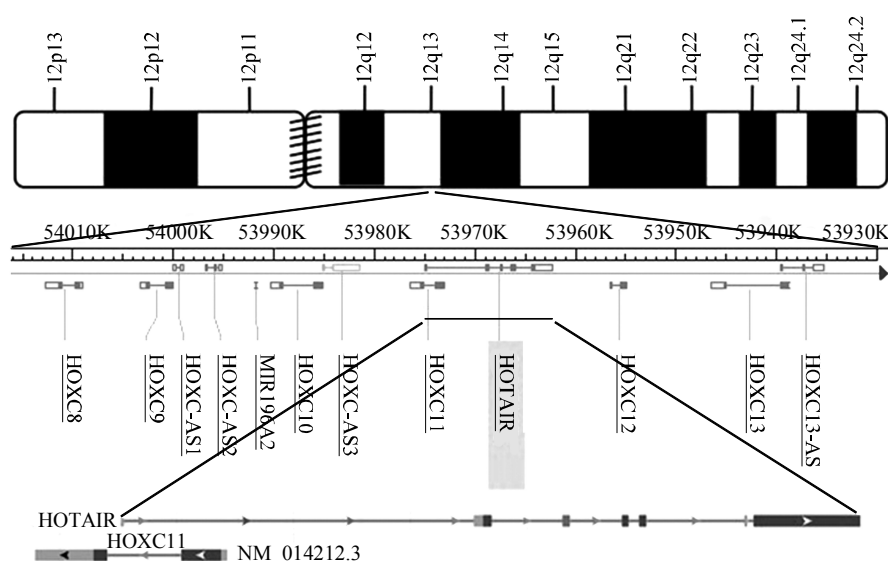


Fig. 1 The location of HOTAIR on the human chromosome 12

图 1 HOTAIR 在人 12 号染色体上的定位

## 1 HOTAIR 在多种肿瘤中表达上调且与不良预后相关

Rinn 等<sup>[8]</sup>首次在人成纤维细胞中发现 HOTAIR 基因后, 紧随其后, Gupta 等<sup>[14]</sup>发现在乳腺癌的原发灶和转移灶组织标本中 HOTAIR 表达均升高. Yang 等<sup>[15]</sup>的研究发现 HOTAIR 的高表达与肝癌的转移和复发以及肝癌细胞的耐药性密切相关. Kogo 等<sup>[16]</sup>的研究也证实高表达 HOTAIR 的结肠癌细胞增殖能力增强. 除此之外, 目前已有多个独立的研究小组利用 RT-PCR 以及原位杂交等技术对多种肿瘤组织及正常对照样本中 HOTAIR 的表达水平进行

检测<sup>[14-32]</sup>, 发现 HOTAIR 在多种常见恶性肿瘤中的表达均明显上调(表 1).

对 HOTAIR 在多种恶性肿瘤中高表达的原因进行深入研究后发现, HOTAIR 的表达上调与 IRF1、OPN、c-myc 等基因密切相关. 转录因子 c-myc 可以直接与 HOTAIR 上游的启动子区域结合, 从而显著地上调 HOTAIR 的表达<sup>[33]</sup>; OPN 可以通过激活 Akt 通路, 活化 CD44, 抑制 IRF1 基因的表达, 减弱 IRF1 对 HOTAIR 基因启动子活性的抑制, 从而上调 HOTAIR 的表达<sup>[34]</sup>. 此外, 位于 HOTAIR 基因第 2 内含子中的 SNP rs920778 位点具有增强子活性, 可以上调 HOTAIR 的表达<sup>[35]</sup>(图 2).

Table 1 HOTAIR is up-regulated in a variety of tumors

表1 HOTAIR 在多种肿瘤中表达上调

| 研究小组                       | 肿瘤类型     | 样本数(正常 / 肿瘤)  | HOTAIR 上调百分比 / % |
|----------------------------|----------|---------------|------------------|
| Gupta 等 <sup>[14]</sup>    | 乳腺癌      | 138 (6/132)   | 33.3             |
| Yang 等 <sup>[15]</sup>     | 肝细胞癌     | 100 (50/50)   | 53.3             |
| Kogo 等 <sup>[16]</sup>     | 结直肠癌     | 132 (32/100)  | 20.0             |
| Lu 等 <sup>[17]</sup>       | 乳腺癌      | 584 (292/292) | 33.2             |
| Niinuma 等 <sup>[18]</sup>  | 胃肠癌      | 32 (10/22)    | 28.2             |
| Chen 等 <sup>[19]</sup>     | 食道癌      | 156 (78/78)   | 34.6             |
| Li 等 <sup>[20]</sup>       | 食道癌      | 156 (56/100)  | 30.0             |
| Ge 等 <sup>[21]</sup>       | 食道癌      | 274 (137/137) | 65.7             |
| Lv 等 <sup>[22]</sup>       | 食道癌      | 186 (93/93)   | 52.7             |
| Xu 等 <sup>[23]</sup>       | 胃癌       | 166 (83/83)   | 67.5             |
| Endo 等 <sup>[24]</sup>     | 胃癌       | 136 (68/68)   | 63.2             |
| Sorensen 等 <sup>[25]</sup> | 乳腺癌      | 328 (164/164) | 48.2             |
| Kim 等 <sup>[26]</sup>      | 胰腺癌      | 204 (102/102) | 13.7             |
| Nakagawa 等 <sup>[27]</sup> | 非小细胞性肺癌  | 154 (77/77)   | 22.0             |
| Liu 等 <sup>[28]</sup>      | 非小细胞性肺癌  | 84 (42/42)    | 50.0             |
| Li 等 <sup>[29]</sup>       | 喉癌       | 144 (72/72)   | 45.8             |
| Nie 等 <sup>[30]</sup>      | 鼻咽癌      | 160 (11/149)  | 56.9             |
| Zhang 等 <sup>[31]</sup>    | 间充质神经胶质瘤 | 94 (5/89)     | 49.4             |
| He 等 <sup>[32]</sup>       | 子宫内膜癌    | 175 (30/145)  | 42.8             |

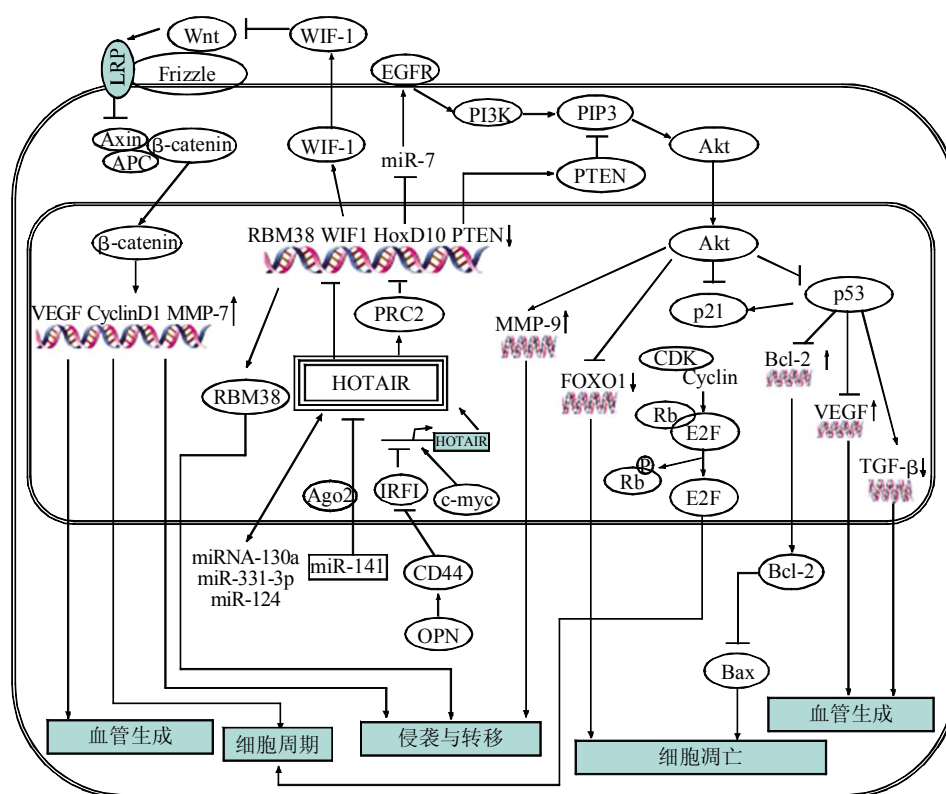


Fig. 2 The mechanism of HOTAIR in cancer progression

图2 HOTAIR 在肿瘤发生发展过程中的作用机制

鉴于 HOTAIR 在多种肿瘤中表达上调, 人们进一步统计了 HOTAIR 的表达与恶性肿瘤的临床病理特征及预后等资料的关系. Geng 等<sup>[36]</sup>和 Ishibashi 等<sup>[37]</sup>证实 HOTAIR 表达水平和肝癌转移显著相关. 此外, 在胃肠肿瘤<sup>[16, 18, 38]</sup>、胰腺癌<sup>[26]</sup>、喉

癌<sup>[29]</sup>、鼻咽癌<sup>[30]</sup>及肺癌<sup>[39]</sup>等恶性肿瘤中, 也发现 HOTAIR 的表达水平与上述恶性肿瘤的临床分期以及淋巴转移等有明显的关联, 多组数据表明 HOTAIR 高表达的患者预后不佳. 这提示 HOTAIR 可以作为一个新的肿瘤预后分子标记(表 2).

**Table 2 High expression of HOTAIR is a poor prognosis factor in multiple types of cancer**

**表 2 HOTAIR 的高表达与多种肿瘤的不良预后相关**

| 研究小组                                   | 肿瘤类型     | 病例数 | HR(hazard ratio)(95% CI*) |
|----------------------------------------|----------|-----|---------------------------|
| 总生存时间(OS, Overall Survival)            |          |     |                           |
| Gupta 等 <sup>[14]</sup>                | 乳腺癌      | 132 | 3.31 (1.64, 6.72)         |
| Kogo 等 <sup>[16]</sup>                 | 结直肠癌     | 100 | 5.62 (1.53, 19.57)        |
| Niinuma 等 <sup>[18]</sup>              | 胃癌       | 39  | 9.00 (1.20, 68.90)        |
| Chen 等 <sup>[19]</sup>                 | 食道癌      | 78  | 2.40 (1.35, 4.28)         |
| Ge 等 <sup>[21]</sup>                   | 食道癌      | 137 | 3.16 (1.53, 6.52)         |
| Lv 等 <sup>[22]</sup>                   | 食道癌      | 93  | 1.99 (1.23, 3.29)         |
| Xu 等 <sup>[23]</sup>                   | 胃癌       | 83  | 2.13 (1.00, 4.51)         |
| Kim 等 <sup>[26]</sup>                  | 胰腺癌      | 102 | 2.29 (1.18, 4.43)         |
| Li 等 <sup>[29]</sup>                   | 喉癌       | 72  | 2.86 (1.15, 7.07)         |
| Nie 等 <sup>[30]</sup>                  | 鼻咽癌      | 160 | 1.90 (1.13, 3.19)         |
| Zhang 等 <sup>[31]</sup>                | 间充质神经胶质瘤 | 89  | 2.93 (1.38, 6.22)         |
| 无复发生存时间(RFS, relapse-free survival)    |          |     |                           |
| Yang 等 <sup>[15]</sup>                 | 肝细胞性肝癌   | 110 | 3.56 (1.67, 7.63)         |
| 无转移生存时间(MFS, metastasis free survival) |          |     |                           |
| Gupta 等 <sup>[14]</sup>                | 乳腺癌      | 132 | 3.47 (1.64, 7.28)         |
| Ge 等 <sup>[21]</sup>                   | 食道癌      | 137 | 4.47 (1.99, 10.06)        |

\*Confidence interval, 置信区间.

## 2 HOTAIR 在肿瘤发生发展中的作用机制

随后, 多个课题组进一步探讨了 HOTAIR 在肿瘤发生发展中发挥生物学功能的分子机制, 发现在肿瘤细胞中 HOTAIR 可通过与 PRC2 的共同作用使组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化(H3K27me3)<sup>[14]</sup>, 导致目的基因表达下调, 从而调控 Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K 等信号通路, 并且可以和 microRNA(miRNA)相互作用, 进而影响了肿瘤的侵袭转移、逃避生长抑制、抵抗细胞凋亡等特性<sup>[40]</sup>, 这些可能就是导致患者更快死亡的重要原因.

### 2.1 HOTAIR 对 Wnt 信号通路的调控

Wnt 信号通路在调节细胞增殖迁移和控制肿瘤进展中起着重要的作用<sup>[41]</sup>, 由遗传和表观遗传改变引起 Wnt 信号通路的异常激活与多种类型肿瘤的发生相关<sup>[42-43]</sup>, 研究发现 HOTAIR 可通过 WIF-1 激

活 Wnt 通路促进肿瘤的发生与发展.

HOTAIR 在恶性肿瘤中表达上调, 可诱导 PRC2 复合物的重定位<sup>[14]</sup>, 增加了 WIF-1 启动子区域 H3K27 的甲基化程度, 从而通过表观遗传调控导致 WIF-1 基因沉默<sup>[21]</sup>. WIF-1 作为 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的一个关键抑制因子, 直接和细胞外 Wnt 配体结合, 抑制 Wnt 通路的激活. 因此 HOTAIR 诱导 WIF-1 表达下调将导致 Wnt 通路激活, 胞质中  $\beta$ -catenin APC/Axin1 降解复合物被破坏<sup>[44-45]</sup>,  $\beta$ -catenin 降解减少, 细胞核内  $\beta$ -catenin 增多,  $\beta$ -catenin 入核以后, 作为转录因子调控 VEGF、MMP-7、cyclinD1 等下游基因的表达, 诱导肿瘤血管的形成、促进侵袭与迁移以及逃避了生长抑制(图 2).

### 2.2 HOTAIR 对 Akt 信号通路的调控

HOTAIR 也可以通过激活 Akt 通路在肿瘤的发

生发展中发挥调控作用. Li 等<sup>[29]</sup>发现 HOTAIR 通过增加 PTEN 基因启动子的甲基化率沉默 PTEN 基因的表达. PTEN 作为 ATK 通路上游重要的抑癌基因, 可阻止 Akt 通路的活化, 从而阻断 Akt 调控的下游信号转导事件. HOTAIR 抑制 PTEN 的表达则激活了 Akt 通路, 使得 Akt 下游的 MMP-9 等基因表达上调, BAX、FOXO1 等基因表达下调, 促进肿瘤侵袭与转移并减少了细胞凋亡. 同时 Akt 的活化可以通过与 p53 通路<sup>[46-47]</sup>的交互作用(cross-talk)影响肿瘤的恶性表型(图 2).

### 2.3 HOTAIR 对 p53 等信号通路的调控

HOTAIR 抑制 PTEN 的表达, 激活 AKT 通路后, 活化的 Akt 蛋白也可以抑制 p53 蛋白活性, 进而促进 Bcl-2、抑制 Bax 的表达, 抵抗肿瘤细胞凋亡; HOTAIR 也可以通过 Akt 及 p53 上调 VEGF 等促血管生成因子并下调 TGF- $\beta$  等抗血管生成因子来实现诱导肿瘤的血管生成<sup>[48]</sup>. 此外, 活化的 Akt 还可以下调 p21 的表达<sup>[49]</sup>, 解除 p21 对一系列 Cyclin-CDK 复合物活性的抑制, 增加 Rb 蛋白的磷酸化, 进而增加 E2F 转录因子活性, 使细胞通过 G1 期, 促进肿瘤细胞的增殖(图 2).

### 2.4 HOTAIR 与 microRNA 的相互调控

HOTAIR 和 miRNA 通过形成 ceRNAs (competing endogenous RNAs)调控网络相互调控参与肿瘤的进展. HOTAIR 作为 miRNA 海绵(miRNA sponge)与 miR-331-3p 或 miR-124 结合<sup>[50]</sup>, 导致 HER2 等基因表达上调, 进而激活 Akt 信号通路, 促进肿瘤细胞的增殖和侵袭转移. HOTAIR 也可以和 miR-130a 结合<sup>[33]</sup>, 通过下调 miR-130a 导致 PTEN 等基因下调, 进而激活 Akt 信号通路影响肿瘤的恶性表型. 在上皮间质转化(EMT)过程中, miR-141 以特定的方式结合 HOTAIR 上的结合位点, 同时通过 Ago2 (Argonaute2) 复合体以依赖 miR-141 的方式剪切 HOTAIR, 进而抑制 HOTAIR 的功能<sup>[51]</sup>. 并且 miR-141 可以调控 HOTAIR 的靶基因如下调 snail 基因表达, 从而减弱肿瘤细胞的侵袭转移等能力. 同时 HOTAIR 也可以上调 miR-141 的靶基因 ZEB1. 此外 HOTAIR 通过下调 HoxD10, 间接导致 miR-7 的表达下调<sup>[20]</sup>, 使 EGFR 基因表达上调, 从而激活 Akt 信号通路, 促进肿瘤细胞的侵袭与转移<sup>[52]</sup>(图 2).

另外, Ding 等<sup>[53]</sup>还发现 HOTAIR 也可以通过下调 RBM38 促进肝癌细胞的侵袭与转移. 但目前 HOTAIR 通过 RBM38 促进细胞侵袭与转移的具体

作用机制尚有待深入研究(图 2).

## 3 展 望

尽管 HOTAIR 已经成为肿瘤研究领域的一个新的明星分子, 但对它发挥生物学功能机制的研究时间还比较短, 还有很多尚未明确的地方. 比如, 目前虽已发现 HOTAIR 可以通过组蛋白 H3K27me3 等方式进行表观遗传修饰, 导致了对 WIF-1、PTEN 等基因的表达调控, 并影响了 Wnt、Akt 等信号通路. 但组蛋白修饰的调控应当发生在全基因组的层面, 估计会有众多的基因受到其调控. 那么还有哪些下游基因受到 HOTAIR 的调控, 而这些基因又通过哪些下游分子和信号通路参与肿瘤的发生与发展, 还需要继续深入探索. 此外, 目前发现长链非编码 RNA 可以调控基因表达的方式有多种, 那么 HOTAIR 除了与 PRC2 共同作用参与表观遗传调控外, 是否还通过别的方式参与了下游基因的表达调控也有待进一步探索.

在临床应用方面, 尽管目前已在较大样本的临床活检标本中检测了 HOTAIR 的上调与多种肿瘤的复发、转移及预后密切相关, 提示 HOTAIR 可以作为一个新的潜在的肿瘤预后分子标记物, 如果能针对 HOTAIR 进一步研发相关的检测试剂盒, 提高检测的灵敏度和特异性, 特别是进一步大样本检测并验证肿瘤患者血清中 HOTAIR 的表达水平, 对于恶性肿瘤的临床早期诊断、预后预测等将具有重要的应用价值. HOTAIR 广泛参与了恶性肿瘤细胞增殖、凋亡、血管生成、侵袭转移等多种恶性表型的调控, 目前还发现 HOTAIR 可以增加肿瘤对化疗药物的耐药性<sup>[54]</sup>, 因此可以推测下调 HOTAIR 的表达水平可以作为肿瘤治疗的新的靶点. 目前, RNAi 干扰技术已经成功而广泛地应用于真核生物基因的靶向调控, 已有多家国际知名制药公司针对一些重要蛋白编码基因的 mRNA 研发 RNAi 技术, 将相应的 RNAi 核酸序列作为小分子药物应用于恶性肿瘤的靶向治疗, 并已经取得了较好的进展, 多条 RNAi 序列已进入了临床试验<sup>[55-56]</sup>. 鉴于 HOTAIR 在肿瘤发生发展中的重要作用, 可以预测, 进一步筛选靶向 HOTAIR 高度特异性的 RNAi 序列还有望通过临床前实验和临床试验, 应用于恶性肿瘤的靶向治疗. 总之, 通过对包括 HOTAIR 在内 lncRNAs 的深入研究, 将进一步拓展人们对恶性肿瘤病因发病学的认识, 并将为人类最终战胜恶性肿瘤提供重要的理论依据.

## 参 考 文 献

- [1] Kapranov P, Cheng J, Dike S, *et al.* RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science*, 2007, **316**(5830): 1484–1488
- [2] Mercer T R, Dinger M E, Mattick J S. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet*, 2009, **10**(3): 155–159
- [3] Zhang W, Huang C, Gong Z, *et al.* Expression of LINC00312, a long intergenic non-coding RNA, is negatively correlated with tumor size but positively correlated with lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *J Mol Histol*, 2013, **44**(5): 545–554
- [4] Gong Z, Zhang S, Zeng Z, *et al.* LOC401317, a p53-regulated long non-coding RNA, inhibits cell proliferation and induces apoptosis in nasopharyngeal carcinoma cell line HNE2. *Plos One*, 2014, **9**(11): e110674
- [5] Gong Z, Zhang S, Zhang W, *et al.* Long non-coding RNAs in cancer. *Sci China Life Sci*, 2012, **55**(12): 1120–1124
- [6] Tang K, Wei F, Bo H, *et al.* Cloning and functional characterization of a novel long non-coding RNA gene associated with hepatocellular carcinoma. *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(2): 153–162
- [7] Wang P, Xue Y, Han Y, *et al.* The STAT3-binding long noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science*, 2014, **344**(6181): 310–313
- [8] Rinn J L, Kertesz M, Wang J K, *et al.* Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell*, 2007, **129**(7): 1311–1323
- [9] Wan Y, Chang H Y. HOTAIR: Flight of noncoding RNAs in cancer metastasis. *Cell Cycle*, 2010, **9**(17): 3391–3392
- [10] Shah N, Sukumar S. The Hox genes and their roles in oncogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2010, **10**(5): 361–371
- [11] He S, Liu S, Zhu H. The sequence, structure and evolutionary features of HOTAIR in mammals. *BMC Evol Biol*, 2011, **11**: 102
- [12] Grier D G, Thompson A, Kwasniewska A, *et al.* The pathophysiology of HOX genes and their role in cancer. *J Pathol*, 2005, **205**(2): 154–171
- [13] Tsai M C, Manor O, Wan Y, *et al.* Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*, 2010, **329**(5992): 689–693
- [14] Gupta R A, Shah N, Wang K C, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*, 2010, **464**(7291): 1071–1076
- [15] Yang Z, Zhou L, Wu L M, *et al.* Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation. *Ann Surg Oncol*, 2011, **18**(5): 1243–1250
- [16] 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**(20): 6320–6326
- [17] Lu L, Zhu G, Zhang C, *et al.* Association of large noncoding RNA HOTAIR expression and its downstream intergenic CpG island methylation with survival in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, **136**(3): 875–883
- [18] 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**(5): 1126–1136
- [19] Chen F J, Sun M, Li S Q, *et al.* Upregulation of the long non-coding RNA HOTAIR promotes esophageal squamous cell carcinomametastasis and poor prognosis. *MolCarcinog*, 2013, **52**(11): 908–915
- [20] Li X, Wu Z, Mei Q, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR, a driver of malignancy, predicts negative prognosis and exhibits oncogenic activity in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2013, **109**(8): 2266–2278
- [21] Ge X S, Ma H J, Zheng X H, *et al.* HOTAIR, a prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma, inhibits WIF-1 expression and activates Wnt pathway. *Cancer Sci*, 2013, **104**(12): 1675–1682
- [22] Lv X B, Lian G Y, Wang H R, *et al.* Long noncoding RNA HOTAIR is a prognostic marker for esophageal squamous cell carcinoma progression and survival. *PLoS One*, 2013, **8**(5): e63516
- [23] Xu Z Y, Yu Q M, Du Y A, *et al.* Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR suppresses tumor invasion and reverses epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Int J BiolSci*, 2013, **9**(6): 587–597
- [24] Endo H, Shiroki T, Nakagawa T, *et al.* Enhanced expression of long non-coding RNA HOTAIR is associated with the development of gastric cancer. *PLoS One*, 2013, **8**(10): e77070
- [25] Sorensen K P, Thomassen M, Tan Q, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker of metastasis in estrogen receptor-positive primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, **142**(3): 529–536
- [26] 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**(13): 1616–1625
- [27] 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. *BiochemBiophys Res Commun*, 2013, **436**(2): 319–324
- [28] Liu X H, Liu Z L, Sun M, *et al.* The long non-coding RNA HOTAIR indicates a poor prognosis and promotes metastasis in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 2013, **13**: 464
- [29] Li D, Feng J, Wu T, *et al.* Long intergenic noncoding RNA HOTAIR is overexpressed and regulates PTEN methylation in laryngeal squamous cell carcinoma. *Am J Pathol*, 2013, **182**(1): 64–70
- [30] Nie Y, Liu X, Qu S, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker for nasopharyngeal carcinoma progression and survival. *Cancer Sci*, 2013, **104**(4): 458–464
- [31] Zhang J X, Han L, Bao Z S, *et al.* HOTAIR, a cell cycle-associated long noncoding RNA and a strong predictor of survival, is preferentially expressed in classical and mesenchymal glioma. *NeuroOncol*, 2013, **15**(12): 1595–1603
- [32] He X, Bao W, Li X, *et al.* The long non-coding RNA HOTAIR is

- upregulated in endometrial carcinoma and correlates with poor prognosis. *Int J Mol Med*, 2014, **33**(2): 325–332
- [33] Ma M Z, Li C X, 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
- [34] Yang G, Zhang S, Gao F, *et al.* Osteopontin enhances the expression of HOTAIR in cancer cells *via* IRF1. *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1839**(9): 837–848
- [35] Zhang X, Zhou L, Fu G, *et al.* The identification of an ESCC susceptibility SNP rs920778 that regulates the expression of lncRNA HOTAIR *via* a novel intronic enhancer. *Carcinogenesis*, 2014, **35**(9): 2062–2067
- [36] Geng Y J, Xie S L, Li Q, *et al.* Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression. *J Int Med Res*, 2011, **39**(6): 2119–2128
- [37] 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**(3): 946–950
- [38] Milhem M M, Knutson T, Yang S, *et al.* Correlation of MTDH/AEG-1 and HOTAIR Expression with Metastasis and Response to Treatment in Sarcoma Patients. *J Cancer Sci Ther*, 2011, **S5**(4)
- [39] Zhuang Y, Wang X, Nguyen H T, *et al.* Induction of long intergenic non-coding RNA HOTAIR in lung cancer cells by type I collagen. *J Hematol Oncol*, 2013, **6**: 35
- [40] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, **144**(5): 646–674
- [41] Zeng Z Y, Zhou Y H, Zhang W L, *et al.* Gene expression profiling of nasopharyngeal carcinoma reveals the abnormally regulated Wnt signaling pathway. *Hum Pathol*, 2007, **38**(1): 120–133
- [42] Nakajima M, Fukuchi M, Miyazaki T, *et al.* Reduced expression of Axin correlates with tumour progression of oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2003, **88**(11): 1734–1739
- [43] MacDonald B T, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*, 2009, **17**(1): 9–26
- [44] Hsieh J C, Kodjabachian L, Rebbert M L, *et al.* A new secreted protein that binds to Wnt proteins and inhibits their activities. *Nature*, 1999, **398**(6726): 431–436
- [45] Ying Y, Tao Q. Epigenetic disruption of the WNT/beta-catenin signaling pathway in human cancers. *Epigenetics*, 2009, **4**(5): 307–312
- [46] Xiong W, Wu X, Starnes S, *et al.* An analysis of the clinical and biologic significance of TP53 loss and the identification of potential novel transcriptional targets of TP53 in multiple myeloma. *Blood*, 2008, **112**(10): 4235–4246
- [47] Gong Z J, Huang H B, Xu K, *et al.* Advances in microRNAs and TP53 gene regulatory network. *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(12): 1133–1144
- [48] Teodoro J G, Evans S K, Green M R. Inhibition of tumor angiogenesis by p53: a new role for the guardian of the genome. *J Mol Med (Berl)*, 2007, **85**(11): 1175–1186
- [49] Liu Z, Sun M, Lu K, *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**(10): e77293
- [50] Liu X H, Sun M, Nie F Q, *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
- [51] 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**(18): 12550–12565
- [52] Zhang H, Cai K, Wang J, *et al.* MiR-7, inhibited indirectly by lincRNA HOTAIR, directly inhibits SETDB1 and reverses the EMT of breast cancer stem cells by downregulating the STAT3 pathway. *Stem Cells*, 2014
- [53] Ding C, Cheng S, Yang Z, *et al.* Long non-coding RNA HOTAIR promotes cell migration and invasion *via* down-regulation of RNA binding motif protein 38 in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Mol Sci*, 2014, **15**(3): 4060–4076
- [54] Bhan A, Hussain I, Ansari K I, *et al.* Bisphenol-A and diethylstilbestrol exposure induces the expression of breast cancer associated long noncoding RNA HOTAIR *in vitro* and *in vivo*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, **141**: 160–170
- [55] Castanotto D, Rossi J J. The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics. *Nature*, 2009, **457**(7228): 426–433
- [56] Eifler A C, Thaxton C S. Nanoparticle therapeutics: FDA approval, clinical trials, regulatory pathways, and case study//Biomedical Nanotechnology. Springer, 2011: 325–338

## Progress of Long Noncoding RNA HOTAIR in Human Cancer\*

LI Yu-Wei<sup>1,2)\*\*</sup>, WANG Yu-Min<sup>1,2)\*\*</sup>, ZHANG Xue-Ying<sup>1,2)</sup>, XUE Dan<sup>1,2)</sup>, KUANG Biao<sup>1,2)</sup>, PAN Xu-Ya<sup>1,2)</sup>,  
JING Yi-Zhou<sup>2)</sup>, LI Xiao-Ling<sup>1,2)</sup>, ZHOU Ming<sup>1,2)</sup>, XIONG Wei<sup>1,2,3)</sup>, ZENG Zhao-Yang<sup>1,2,3)\*\*\*</sup>, LI Gui-Yuan<sup>1,2,3)\*\*\*</sup>

<sup>(1)</sup> Hunan Provincial Tumor Hospital and The Affiliated Tumor Hospital of Xiangya Medical School, Central South University, Changsha 410013, China;

<sup>(2)</sup> Key Laboratory of Carcinogenesis of Ministry of Health and Key Laboratory of Carcinogenesis and Cancer Invasion of Ministry of Education, Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China;

<sup>(3)</sup> Hunan Key Laboratory of Nonresolving Inflammation and Cancer, Disease Genome Research Center, The Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

**Abstract** Long noncoding RNA (lncRNA) play important roles in cancer progression. HOX transcript antisense RNA (HOTAIR) was observed upregulated in a variety of tumors. Over-expression of HOTAIR is a poor prognostic factor. HOTAIR interacts with Polycomb Repressive complex 2 (PRC2), resulting in histone H3 tri-methylated at lysine27 (H3K27me3), which silences the expression of some down-stream genes, such as WIF-1, PTEN and p21, then mediated Wnt, Akt and p53 signaling pathways transduction. As a result, the properties of tumor, including invasion and metastasis, evading growth suppressors, resisting apoptosis and inducing angiogenesis would be affected. Thoroughly elucidate mechanisms of HOTAIR in cancer development will have important theoretical significance in cancer etiology and pathogenesis. As an important biomarker and potential target, HOTAIR may also has important clinical application in cancer's early diagnosis, therapeutic evaluation, prognosis, and even potential gene therapy.

**Key words** long noncoding RNA, HOTAIR, cancer

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2014.0230

---

\* This work was supported by grants from The National College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program of China (201310533063), The Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program of Central South University (CY14283, CY14284) , The Free Exploration Program of Central South University (2282014bks197), and The Natural Science Foundation of Hunan Province (14JJ1010, 2015JJ1022).

\*\*These authors contributed equally to this work.

\*\*\*Corresponding author. Tel: 86-731-84805383

ZENG Zhao-Yang. E-mail: zengzhaoyang@csu.edu.cn

LI Gui-Yuan. E-mail: lgy@csu.edu.cn

Received: October 24, 2014 Accepted: December 3, 2014