

LncRNA HOTAIR 与肺癌相关性的研究进展

贾艳云, 苏冬菊, 邵路

(哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 长链非编码 RNA (lncRNAs) 控制着几乎所有的生物过程, lncRNA HOX 转录反义 RNA (HOTAIR) 通过其相关蛋白来抑制基因表达。HOTAIR 增加肺癌细胞的增殖、侵袭、转移及耐药能力, 其在肺癌中的高表达与肺癌的转移及不良预后相关。全文回顾长链非编码 RNA HOTAIR 介导的肺癌侵袭性表现的分子机制, 并且讨论了 HOTAIR 在肺癌诊断和治疗方面的潜力。

关键词: lncRNA; 肺癌; HOTAIR; 侵袭; 转移

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)01-0001-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.01.B001

Research Progress on Correlation Between LncRNA HOTAIR and Lung Cancer

JIA Yan-yun, SU Dong-ju, SHAO Lu

(The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: Long non-coding RNAs (lncRNAs) dominate almost all biological processes. lncRNA HOX transcript antisense RNA (HOTAIR) represses gene expression through its protein partners. HOTAIR promotes proliferation, invasion, metastasis, and drug resistance of lung cancer cells, and the expression of HOTAIR is elevated in lung cancer and associates with metastasis and poor prognosis. Here we review the molecular mechanisms underlying HOTAIR-mediated aggressive phenotypes of lung cancer, and the potential application of HOTAIR in diagnosis and treatment of lung cancer is also discussed.

Subject words: lncRNA; lung cancer; HOTAIR; invasion; metastasis

肺癌是癌症导致死亡的最主要原因, 约占全部癌症死亡中的 19.4%。2012 年全球新增肺癌病例达 182 万^[1]。根据其病理分型可将肺癌分为小细胞肺癌 (SCLC) 和非小细胞肺癌 (NSCLC)。其中小细胞肺癌约占 20%, 是来自于呼吸道上皮中具有内分泌功能的 Kulchitsky 细胞^[2], 恶性度较高; 非小细胞肺癌包括鳞癌、腺癌和大细胞癌, 约占肺癌的 80%。尽管近年来在肺癌的早期诊断、治疗等方面取得了进展, 但是其结局仍不容乐观^[3]。随着基因芯片和生物信息学的不断发展, lncRNA 逐渐进入人们视线, 并且与肺癌的发病机制密切相关。

在 Endcode 项目中人们惊奇地发现在人类基因

基金项目: 黑龙江省青年科学基金项目 (QC2011C047); 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (12511z014)

通讯作者: 苏冬菊, 副主任医师, 博士; 哈尔滨医科大学附属第二医院呼吸一科, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路 240 号 (150001); E-mail: hysdj@126.com

收稿日期: 2017-05-31; **修回日期:** 2017-07-27

组中, 虽然只有不到 3% 的基因被编码成为蛋白质, 但是有 87.3% 的基因都在积极转录^[4], 其中未被翻译成蛋白质的 RNA 就被称作为非编码 RNA (ncRNA)。在 ncRNA 中又根据其转录本的长度分为: 小于 200bp 的小 ncRNA 和大于 200bp 的长链 ncRNA (lncRNA)。不同功能的小 ncRNA 又可以进一步细分为微小 RNA (microRNA), 与 piwi 互作的 RNA, 小干扰 RNA (siRNA), 转运 RNA 和一些核糖体 RNA^[5]。miRNA 已经被证明与毒物和化学致癌的机制有关^[6], 并且有靶向基因调控的功能。然而, 高达 70% 的哺乳动物基因组的非编码区被转录成 lncRNA^[7], 其调节着几乎所有的生物过程, 如基因表达、RNA 剪接和配体-受体结合, 并介导着呼吸系统良性、恶性疾病的发病机制^[8]。通过基因表达微阵列分析和肺部肿瘤组织与配对肿瘤相邻组织中大量的 RNA 测序分析已经证实有数百个 lncRNA 与肺癌相关^[9,10], 这些

lncRNA 调节着肺癌的关键细胞过程,如增殖、侵袭和耐药能力,而且,这些 lncRNA 的失调表达与肺癌患者的转移和预后相关。本文将对 lncRNA HOTAIR 调节肺癌的分子机制作一综述。

1 HOTAIR 结构特点

HOTAIR 是由 Howard Chang 团队发现的一种 lncRNA, 是一个从 6449bp 的基因转录出并由 6 个外显子组成的 2364bp RNA, 位于染色体 12q13.13, 是同源基因盒 C (HOXC) 的一个调节区域^[11], HOTAIR 可以动员一种转录共同抑制因子——多梳蛋白抑制复合物 (PRC2), 以抑制同源基因盒 D (HOXD)^[12]。位于 HOTAIR 5' 端的 89bp 片段与 PRC2 结合, 3' 端的 646bp 片段与 LSD1/CoREST/REST 复合物结合^[13,14], PRC2 中包含 EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2), 它是通过组蛋白 H3 Lys27 三甲基化 (H3K27me3) 来标记转录抑制基因的一种组蛋白甲基转移酶^[14]。HOTAIR 与基因组中富含 GA 的序列结合, 而使 PRC2 和 H3K27me3 在细胞核中占据广泛的结构域^[15]。LSD1/CoREST/REST 复合物含有赖氨酸特异性去甲基酶 1 (LSD1) 它是一种通过二甲基组蛋白 H3 Lys4 (H3K4me2) 去甲基化而使基因表达失活的组蛋白去甲基酶, 这种组蛋白修饰对转录激活至关重要^[16]。作为 PRC2 和 LSD1/CoREST/REST 的桥梁支架, HOTAIR 通过增加 H3K27me3 与减少目标启动子的三甲基组蛋白 H3 Lys4 (H3K4me3) 来抑制基因表达^[14]。实验显示敲除小鼠的 HOTAIR 基因会导致 HOXD 簇的去抑制, 同时引起 HOXD 启动子中 H3K27me3 所占比例的减少和 H3K4me3 增加, 最终导致 HOTAIR 介导的 PRC2 和 LSD1 聚集消失^[17]。HOTAIR 通过调节 HOXD 启动子相关蛋白的组蛋白修饰来抑制基因表达, 当然这种抑制作用也可能出现在抑癌基因上, 从而打破了原癌基因与抑癌基因之间平衡的相互制约的关系, 进而导致肿瘤发生, 并且这也有可能成为肿瘤治疗的新靶点。

人类 HOTAIR 基因会通过选择性剪接转录成若干变体, 一项使用靶向 RNA 捕捉和测序的研究确定了 6 个主要的 HOTAIR 变体, 并提出了一个剪接位点, 当有活性时可以消除 PRC 结合区域^[18], 也就使 HOTAIR 失去了抑制基因表达的作用。因此, 确

定 HOTAIR 的选择性剪接在何种生理或病理环境中都被调节, 以及剪接变体是否因其不同的结构而发挥不同的功能是非常有意义的。

2 HOTAIR 在肺癌中的表达

HOTAIR 在 SCLC 和 NSCLC 患者的肿瘤组织中的表达明显高于相邻非肿瘤组织^[19-21]。在 SCLC 中 HOTAIR 的表达升高与淋巴细胞浸润和复发有关^[21], 在 NSCLC 中, HOTAIR 表达升高与肺腺癌 (LAC) 和鳞状细胞癌 (SCC) 患者的淋巴结转移和生存率差相关^[19,20], 然而肺癌中 HOTAIR 的升高表达是否由遗传突变引起, 如扩增、缺失或点突变仍然不得而知。

肿瘤细胞中 HOTAIR 上调的一个新机制是通过致癌基因对 HOTAIR 的直接转录激活, 例如: 在胆囊癌细胞中 HOTAIR 由癌基因 Myc 通过位于人 HOTAIR 基因的转录起始点上游 1053bp 处的 E-box 转录激活^[22]。人类 HOTAIR 基因在肿瘤中的转录上调还涉及表观遗传学机制, 在乳腺癌组织中发现位于 HOXC12 和 HOTAIR 之间的基因间 CpG 岛中增加的 DNA 甲基化与 HOTAIR 的表达呈正相关, 该作者提出甲基化的基因间 CpG 岛作为屏障阻碍抑制性异染色质从 HOXC12 基因扩散到相邻 HOTAIR 基因^[23], 因而参与 HOTAIR 在肿瘤中的高表达。

与蛋白质编码基因相似, lncRNA 以碱基配对的形式出现在 microRNAs 的靶基因中。miR-326 已被证明是肺癌抑制因子, 肺癌中 miR-326 对 HOTAIR 呈负相调节^[24]; 在前列腺癌细胞 HOTAIR 转录物中含有 miR-34a 的靶位点, miR-34a 可以抑制 HOTAIR 的表达^[25]; 还有研究发现在肾癌细胞 HOTAIR 转录本的外显子 6 中有 miR-141 的靶位点, 同样 miR-141 也会抑制 HOTAIR 的表达, 值得注意的是, miR-141 是 miR-200 家族的成员, miR-200 家族是抑制上皮-间质转化 (EMT) 中最有效的 miRNA 之一^[26], 这可能也是 HOTAIR 促进肿瘤病理过程的原因。总之, 肿瘤抑制性 miRNA 介导的 HOTAIR 抑制虽然有些是在其他癌症类型中发现的, 值得在肺癌中进行进一步研究, 因为 miR-34 和 miR-141 也是肺癌的关键肿瘤抑制因子^[27,28], 并且这种抑制作用可能是相互的, miRNA 抑制 HOTAIR 的同时, 自身也会被 HOTAIR 所抑制, 而导致肿瘤的发生。

3 肺癌中 HOTAIR 的功能

HOTAIR 的表达升高与肺癌患者的侵袭、转移和生存率差相关,在肺癌细胞中,HOTAIR 调节着对分化、增殖和侵袭至关重要的基因和信号通路^[19,20]。HOTAIR 受调控基因中的 HOXA5,由于其在肺部发育和肿瘤发生中的确定作用而特别有意义^[29],有趣的是,HOXA5 也被另一个 HOX 簇衍生的非编码 RNA (miR-196a) 下调,miR-196a 表达与肺癌中的 HOXA5 呈负相关^[30]。HOTAIR 和 miR-196a 协同抑制 HOXA5 的表达,从而促进肺部肿瘤发生过程中肺上皮细胞的去分化。另一个 HOTAIR 抑制的基因 p21WAF1/CIP1,是其介导 DNA 损伤后 p53 诱导的生长停滞和凋亡,HOTAIR 促进肺腺癌细胞增殖、迁移,并通过抑制 p21WAF1/CIP13 使其对顺铂耐药^[31,32]。因此 HOTAIR 可以促进肺癌细胞的去分化和增殖。

除了促进增殖外,HOTAIR 还通过促进 EMT 介导肺癌细胞的侵袭性表型。EMT 被定义为一系列事件,通过这些事件上皮细胞失去许多上皮特征并获得典型的间充质细胞的性质,而导致癌细胞的侵袭和转移^[33]。在 EMT 期间,HOTAIR 通过 EZH2 过表达抑制 SCLC 细胞中上皮细胞特征细胞的黏附相关基因表达^[21]。HOTAIR 也可以通过组蛋白修饰来介导 EMT,相关研究表明在肾细胞癌中 HOTAIR 是组蛋白脱甲基酶 JMJD3 的正向调节因子促进其靶基因 Snail 上调,而 Snail 在促进 EMT 中有重要作用^[34]。HOTAIR 还通过抑制 EMT 抑制剂来介导 EMT,例如 Wnt 抑制因子 1 (WIF-1)^[35]和磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN)^[36]。除抑制 EMT 抑制剂外,HOTAIR 还调节 EMT 效应物的表达,例如,HOTAIR 是基质金属蛋白酶表达时必需的,而这种酶可以分解细胞外基质为肺癌细胞提供侵袭途径^[20]。总之,HOTAIR 促进 EMT 相关的基因表达,促进肿瘤细胞的侵袭。

HOTAIR 介导的肿瘤调节,其主要机制是 HOTAIR 的表达升高将 PRC2 介导的基因抑制从癌基因转移到抑癌基因^[37],PRC2 的组分在肺癌中过表达,并在肺癌中发挥致癌作用,在对肺癌的 HOTAIR 相关基因的研究中也支持这一机制。另一种 PRC2 组分 SUZ12 通过抑制 E2F1,ROCK1 和 ROBO1 来促进 NSCLC 细胞的增殖和转移^[38]。除 PRC2 外,HOTAIR 还可以通过 LSD1 介导肺癌细胞增殖和

EMT,其过度表达与 SCLC 和 NSCLC 患者的总体生存期缩短有关^[39]。

HOTAIR 还可以通过与 E3 泛素连接酶及其相应底物的相互作用来潜在地调控肺癌。一方面,E3 泛素连接酶 Dzip3 及其底物 Ataxin-1 可以通过它们各自的 RNA 结合结构域结合到 HOTAIR 的~1,028 - 1,272bp 区域;另一方面,E3 泛素连接酶 Mex3b 及其底物 Snurportin-1 分别在两个相距甚远的~125-250bp 和~1142-1272bp 区域与 HOTAIR 结合^[40]。因此,HOTAIR 作为纽带,促进结合的 E3 泛素连接酶及其相应的底物相互作用,而导致 Ataxin-1 和 Snurportin-1 的蛋白水解,防止细胞衰老、凋亡^[40]。HuR 似乎与 Ataxin-1、Snurportin-1 竞争 HOTAIR 中相同的区域,因此 HOTAIR 与 HuR 结合时处于失活状态^[40]。HOTAIR 的失活和其介导的蛋白水解的相互作用在细胞衰老中起一定作用,HOTAIR 介导的这种衰老调节在肺癌中可能是非常重要的。此外,HOTAIR 介导的泛素化和降解 Ataxin-1 对肺癌特别有意义的,因为 Ataxin-1 对于肺泡发育是必不可少的^[41]。因此,HOTAIR 可以通过两种不同的机制促进肺上皮细胞的去分化,即 HOXA5 的转录抑制和泛素介导的 Ataxin-1 的蛋白水解。

4 HOTAIR 在肺癌中的临床潜力

HOTAIR 可以作为肺癌的生物标志物进行探索,因为其在肺癌组织中的表达升高与肺癌的转移、耐药性和生存率差相关。HOTAIR 作为生物标志物的可行性得益于 lncRNA 在体液中的稳定性和可测量性,从而适合通过非侵入性方式进行测量^[42,43]。HOTAIR 作为生物标志物的能力,与肺癌的其他一些关键调节剂结合测量时会进一步增强,例如,外源性 miR-21 和 HOTAIR 的组合测量在区分喉鳞状细胞癌与良性息肉方面比单独测量时的敏感度和特异性更高^[44]。另外一种增加 HOTAIR 的预测能力方法是同时测量 HOTAIR 及其相关蛋白,例如 EZH2,如乳腺癌研究中 HOTAIR 和 PRC2 的同时升高与患者生存率差的相关性高于单独的标志物升高^[45]。

HOTAIR 同时也有潜力成为一个新的治疗靶点,因为抑制 HOTAIR 在肺癌裸鼠模型中表现出有效的抗肿瘤能力^[24]。此外,PRC2 的抑制剂在 NSCLC

和 SCLC 的临床前模型中也表现出令人信服的抗肿瘤功效^[46]。HOTAIR 作为治疗靶标的另一个吸引力来自于其在肺癌细胞中参与对化疗药物耐药的关键作用^[31], 有研究表明 HOTAIR 可通过调节 HOXA1 甲基化来调节 SCLC 的化疗耐药性^[47]。传统化疗药物与 HOTAIR 抑制剂的结合可能会克服耐药性, 增加肺癌细胞对化疗药物的敏感性, 增加细胞凋亡和细胞周期停滞。

HOTAIR 已经成为肺癌的新型调节因子, 在肺癌细胞的增殖、侵袭、转移、耐药等方面都有着非常重要的意义。然而, HOTAIR 临床潜力的实现需要我們进一步研究 HOTAIR 在肺癌中的肿瘤促进作用的分子机制。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):E359-E386.
- [2] Puglisi M, Dolly S, Faria A, et al. Treatment options for small cell lung cancer – do we have more choice? [J]. *British Journal of Cancer*, 2010, 102(4):629–638.
- [3] Chheang S, Brown K. Lung cancer staging: clinical and radiologic perspectives[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2013, 30(2):99–113.
- [4] Djebali S, Davis CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells[J]. *Nature*, 2012, 489(7414):101–108.
- [5] Enfield KS, Pikor LA, Martinez VD, et al. Mechanistic roles of noncoding RNAs in lung cancer biology and their clinical implications [J]. *Genetics Research International*, 2012, 2012(2):737416.
- [6] Izzotti A, Pulliero A. The effects of environmental chemical carcinogens on the microRNA machinery [J]. *International Journal of Hygiene & Environmental Health*, 2014, 217(6):601–627.
- [7] Yang Q, Zhang S, Liu H, et al. Oncogenic role of long noncoding RNA AF118081 in anti-benzo[a]pyrene-trans-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide-transformed 16HBE cells [J]. *Toxicology Letters*, 2014, 229(3):430–439.
- [8] Booton R. Emerging role of microRNAs and long noncoding RNAs in respiratory disease[J]. *Chest*, 2014, 146(1):193–204.
- [9] Yang J, Lin J, Liu T, et al. Analysis of lncRNA expression profiles in non-small cell lung cancers (NSCLC) and their clinical subtypes[J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2):110–115.
- [10] Xu G, Chen J, Pan Q, et al. Long noncoding RNA expression profiles of lung adenocarcinoma ascertained by microarray analysis[J]. *Plos One*, 2014, 9(8):e104044.
- [11] Yang F, Bi J, Xue X, et al. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells[J]. *FEBS J*, 2012, 279(17):3159–3165.
- [12] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2007, 129(7):1311–1323.
- [13] Wu L, Murat P, Matakinkovic D, et al. Binding interactions between long noncoding RNA HOTAIR and PRC2 proteins[J]. *Biochemistry*, 2013, 52(52):9519–9527.
- [14] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes[J]. *Science*, 2010, 329(5992):689–693.
- [15] Chu C, Qu K, Zhong FL, et al. Genomic maps of long noncoding RNA occupancy reveal principles of RNA-chromatin interactions[J]. *Molecular Cell*, 2011, 44(4):667–678.
- [16] Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1 [J]. *Cell*, 2004, 119(7):941–953.
- [17] Li L, Liu B, Wapinski O L, et al. Targeted disruption of Hota1r leads to homeotic transformation and gene de-repression[J]. *Cell Reports*, 2013, 5(1):3–12.
- [18] Mercer TR, Gerhardt DJ, Dinger ME, et al. Targeted RNA sequencing reveals the deep complexity of the human transcriptome[J]. *Nature Biotechnology*, 2012, 30(1):99–104.
- [19] Yan Z, Xiang W, Nguyen HT, et al. Induction of long intergenic non-coding RNA HOTAIR in lung cancer cells by type I collagen [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2013, 6:35.
- [20] Zhao W, An Y, Liang Y. Role of HOTAIR long noncoding RNA in metastatic progression of lung cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(13):1930–1936.
- [21] Ono H, Motoi N, Nagano H, et al. Long noncoding RNA HOTAIR is relevant to cellular proliferation, invasiveness, and clinical relapse in small-cell lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2014, 3(3):632–642.
- [22] 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[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:156.
- [23] 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[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(3):875–883.

- [24] Rong W, Chen X, Xu T, et al. MiR-326 regulates cell proliferation and migration in lung cancer by targeting phox2a and is regulated by HOTAIR[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2016, 6(2): 173–186.
- [25] Chiyomaru T, Yamamura S, Fukuhara S, et al. Genistein inhibits prostate cancer cell growth by targeting miR-34a and oncogenic HOTAIR[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70372.
- [26] 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]. *J Biol Chem*, 2014, 289(18): 12550–12565.
- [27] Kasinski AL, Slack FJ. miRNA-34 prevents cancer initiation and progression in a therapeutically resistant K-ras and p53-induced mouse model of lung adenocarcinomas [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(21): 5576–5587.
- [28] Baffa R, Fassan M, Volinia S, et al. MicroRNA expression profiling of human metastatic cancers identifies cancer gene targets[J]. *Journal of Pathology*, 2009, 219(2): 214–221.
- [29] Yu X, Li Z. Long non-coding RNA HOTAIR: a novel oncogene (Review) [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 12(4): 5611–5618.
- [30] Liu XH, Liu ZL, Sun M, et al. The long non-coding RNA HOTAIR indicates a poor prognosis and promotes metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 464.
- [31] Liu Z, Ming S, Lu K, et al. The long noncoding RNA HOTAIR contributes to cisplatin resistance of human lung adenocarcinoma cells via downregulation of p21WAF1/CIP1 expression[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77293.
- [32] Yi L, Bairu W, Xinlu L, et al. Epigenetic silencing of p21 by long non-coding RNA HOTAIR is involved in the cell cycle disorder induced by cigarette smoke extract[J]. *Toxicology Letters*, 2016, 240(1): 60–67.
- [33] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5): 871–890.
- [34] Xia M, Yao L, Zhang Q, et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes metastasis of renal cell carcinoma by up-regulating histone H3K27 demethylase JMJD3 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19795–19802.
- [35] 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 [J]. *Cancer Science*, 2013, 104(12): 1675–1682.
- [36] Li D, Feng J, Wu T, et al. Long intergenic noncoding RNA HOTAIR is overexpressed and regulates pten, methylation in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *American Journal of Pathology*, 2013, 182(1): 64–70.
- [37] Gupta RA, Shah N, Wang KC, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis[J]. *Nature*, 2010, 464(7291): 1071–1076.
- [38] Liu C, Shi X, Wang L, et al. SUZ12 is involved in progression of non-small cell lung cancer by promoting cell proliferation and metastasis [J]. *Tumor Biology*, 2014, 35(6): 6073–6082.
- [39] Hayami S, Kelly JD, Cho HS, et al. Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers [J]. *International Journal of Cancer Journal International Du Cancer*, 2011, 128(3): 574–586.
- [40] Yoon JH, Abdelmohsen K, Kim J, et al. Scaffold function of long non-coding RNA HOTAIR in protein ubiquitination[J]. *Nature Communications*, 2013, 4: 2939.
- [41] Lee Y, Fryer J, Kang H, et al. ATXN1 protein family and CIC regulate extracellular matrix remodeling and lung alveolarization[J]. *Developmental Cell*, 2011, 21(4): 746–757.
- [42] Zhang H, Chen Z, Wang X, et al. Long non-coding RNA: a new player in cancer[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2013, 6: 37.
- [43] Wang W, He X, Zheng Z, et al. Serum HOTAIR as a novel diagnostic biomarker for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16(1): 75.
- [44] Wang J, Zhou Y, Lu J, et al. Combined detection of serum exosomal miR-21 and HOTAIR as diagnostic and prognostic biomarkers for laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Medical Oncology*, 2014, 31(9): 148.
- [45] Chisholm KM, Wan Y, Li R, et al. Detection of long non-coding RNA in archival tissue: correlation with polycomb protein expression in primary and metastatic breast carcinoma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47998.
- [46] Sato T, Kaneda A, Tsuji S, et al. PRC2 overexpression and PRC2-target gene repression relating to poorer prognosis in small cell lung cancer[J]. *Scientific Reports*, 2013, 3: 1911.
- [47] Fang S, Gao H, Tong Y, et al. Long noncoding RNA-HOTAIR affects chemoresistance by regulating HOXA1 methylation in small cell lung cancer cells[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(1): 60–68.