

LncRNA HOTAIR 在泌尿系肿瘤中的研究进展

万邦贝, 吕蔡

中南大学湘雅医学院附属海口医院泌尿外科, 海南 海口 570208

摘要: LncRNA HOTAIR 是长链非编码 RNA 的成员之一,其在多种肿瘤中高表达并且通过多种机制来调控肿瘤的生长,从而发挥致癌作用。本文对 HOTAIR 在泌尿系肿瘤的发生、发展、治疗以及耐药等方面的作用作一综述,为 HOTAIR 的进一步研究提供参考依据。

关键词: HOX 转录反义 RNA; 长链非编码 RNA; 膀胱癌; 前列腺癌; 肾癌; 泌尿系统肿瘤

中图分类号: R 737 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)07-1002-03

长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA),是一种长度大于 200 个核苷酸的 RNA,因其缺乏完整的开放阅读框架,所以不具有编码蛋白的功能^[1-2]。根据 lncRNA 在基因组的位置不同可分为正义 lncRNA、反义 lncRNA、双向 lncRNA、基因间 lncRNA 以及基因内 lncRNA 共 5 大类型^[3]。研究发现其在人体中的表达失调与肿瘤的发生发展密切相关,并具有多种作用机制,如干扰特定基因的表达、染色质修饰、组蛋白修饰、调节相应蛋白活性、作为小分子 RNA 的前体或 miRNA 海绵等^[4-6]。膀胱癌、前列腺癌、肾癌是泌尿系统三大肿瘤,发病率和死亡率逐年攀升^[7]。现就 lncRNA HOTAIR 在泌尿系肿瘤中的研究进展作一综述。

1 HOTAIR 概述

HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR),在 2007 年首次被发现并命名,其位于人类染色体 12q13.13,长度约为 2.2 千个核苷酸,其不编码蛋白质^[8]。它是由 RNA 聚合酶 II 从 HOXC (homeobox C) 基因簇的反义链转录而来,并被帽化和聚腺苷酸化修饰。人类 HOTAIR 基因共有 6 个外显子被 5 个内含子分隔,研究显示 HOTAIR 基因含有 1 个启动子和 18 个增强子, HOTAIR 启动子含有许多转录因子的结合位点,包括被激活的雌激素-雌激素受体复合物靶向的雌激素应答元件 (EREs)。其他的转录因子(如 AP1、Sp1、NF- κ B、HREs、SRC 家族蛋白等)也可结合到 HOTAIR 的启动子上,因此, HOTAIR 可以参与雌激素信号传导和依赖雌激素的癌症转化^[9]。HOTAIR 在多种癌组织及细胞中高表达,是一种具有癌基因作用的 lncRNA^[10]。如促进癌细胞增殖、侵袭、迁移、耐药、上皮间质转化以及肿瘤的生长、转移并抑制癌细胞凋亡等。近年来,研究表明 HOTAIR 通过多种机制来发挥其生物学功能,包括:(1)与特定蛋白质相互作用调节下游基因的表达^[11];(2)与表观调控因子相互作用,下调靶基因的表达^[12];(3)通过模块拼接方式连接组蛋白甲基化酶和去甲基化酶或调节基因启动子的三甲基化来调控基因的表达^[13-14];(4)通过修饰染色质结构在基因调控中发

挥重要作用^[15-16];(5)作为 miRNA 海绵与 miRNA 直接结合并影响其功能^[17-18];(6)作为 miRNA 的下游靶基因受 miRNA 调控^[19]。

2 HOTAIR 与泌尿系肿瘤

2.1 HOTAIR 与膀胱癌 膀胱癌(bladder cancer)是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,2018 年一份全球癌症报告显示,全球每年估计有 54.9 万新发病例和 20 万死亡人数,男性的发病率(9.6/10 万)和死亡率(3.2/10 万)是女性的 4 倍^[20]。研究发现 HOTAIR 在膀胱癌组织及细胞中高表达,且其高表达与患者更差的预后以及复发明显相关^[21]。miR-205 是具有抑癌作用的 miRNA,在膀胱癌中 HOTAIR 可以招募 PRC2 和 LSD1 蛋白来调节 miR-205 的启动子区 H3K27 和 H3K4 三甲基化,从而调节 miR-205 表达并促进膀胱癌细胞增殖^[22]。Yan 等^[23]对 110 例 Ta/T1 期患者的癌组织检测发现, HOTAIR 在膀胱癌组织中高表达并与组织学分级、复发率呈正相关,因此认为 HOTAIR 的表达水平可作为 Ta/T1 期膀胱癌患者复发的独立预后因素。此外, Berrondo 等^[24]报道 HOTAIR 还可影响膀胱癌细胞的上皮间质转化,沉默 HOTAIR 的表达不仅可以抑制膀胱癌细胞的迁移、侵袭,还可以抑制 ZEB1、TWIST1、MMP1、SNAIL 等转录因子表达并促进 E-cadherin 和 Vimentin 的表达从而抑制癌细胞上皮间质转化。阿霉素是膀胱癌常用的化疗药物之一,有研究报道 HOTAIR 可以抑制膀胱癌细胞对阿霉素的敏感性,在加入阿霉素的癌细胞中 HOTAIR 过表达可以减少癌细胞凋亡及 cleave-PARP 蛋白的表达,而敲低 HOTAIR 则可逆转这种作用,因此认为 HOTAIR 可能是通过细胞凋亡通路来调节膀胱癌细胞对阿霉素的敏感性^[25]。

2.2 HOTAIR 与前列腺癌 前列腺癌(prostate cancer),是老年男性常见的恶性肿瘤之一,不同国家和种族的发病率差别很大,在 2018 年全球前列腺癌的新发病例约为 130 万,死亡人数约 39.5 万^[20],因此,了解前列腺癌的发生发展及药物抵抗机制将有利于对前列腺癌治疗的研究,从而降低其发病率和死亡率。研究表明 HOTAIR 可通过多种机制来促进前列腺癌

的进展, HOTAIR 在前列腺癌组织及细胞中高表达并调控癌细胞的侵袭性及细胞周期^[26]。在前列腺癌中 miR-193a 是一种具有抑癌作用的 miRNA, HOTAIR 与 miR-193a 具有结合位点, 可以负向调节 miR-193a 表达, 通过与 EZH2 相互作用介导 miR-193a 启动子区 H3K27 三甲基化, 从而促进前列腺癌细胞迁移、侵袭并抑制凋亡^[27]。在前列腺癌去势抵抗方面, HOTAIR 在去势抵抗前列腺癌中高表达, HOTAIR 通过与雄激素受体 (AR) 蛋白直接相互作用, 阻止了 AR 泛素化和降解, 并且 HOTAIR 还可以增强 AR 的转录活动, 从而诱导前列腺癌细胞发生去势抵抗^[28]。前列腺癌去势抵抗除了与 AR 信号相关外还与神经内分泌分化相关, 抑制元素 1 沉默转录因子 (REST) 是神经内分泌分化的关键调节者之一, 而 HOTAIR 是 REST 的下游靶向 lncRNA, 研究发现, REST 调节前列腺癌的神经内分泌分化就是通过调节 HOTAIR 表达实现的, 因此, HOTAIR 的表达水平也前列腺癌发生神经内分泌分化的一个关键因素^[29]。在药物治疗方面, 研究发现重楼皂苷 I (PPI) 具有抗癌作用, 在去势抵抗前列腺癌中 PPI 能明显抑制癌细胞的生长和诱导癌细胞 G0/G1 期阻滞, 分子机制研究表明, PPI 是通过抑制 p56 和 HOTAIR 进而抑制下游靶基因 MUC1 的表达以及发挥抗癌作用, 而过表达 HOTAIR、p65 或 MUC1 则可逆转 PPI 的抗癌作用^[30]。

2.3 HOTAIR 与肾癌 肾癌 (renal cell carcinoma) 也是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一, 近年由于人群中吸烟、肥胖以及高血压等危险因素的增加, 其发病率也正逐年上升, 随着影像学技术的发展以及人们对体检的重视, 目前发现早期肾癌约占新发病例的 60% ~ 70% 以上^[31]。研究表明 HOTAIR 在肾癌中表达升高, 与肾癌分级、淋巴结转移、肺转移以及预后显著相关, HOTAIR 通过上调 IGF2BP2 表达而促进肾癌细胞的迁移及侵袭^[32]。miR-124 是肾癌中重要的抑癌因子, HOTAIR 可作为 miR-124 海绵, 与 miR-124 直接结合并上调靶基因 ST8SIA4 表达, 促进肾癌细胞的增殖、迁移及侵袭^[33]。Hong 等^[34] 研究报道在肾癌中 HOTAIR 表达与 miR-217 呈负相关, HOTAIR 作为 miR-217 的 ceRNA 上调 HIF-1 α 表达, 通过 miR-217/HIF-1 α 通路促进肾癌细胞增殖、迁移、上皮间质转化并抑制凋亡。miR-203 是肾癌的重要抑癌因子, RIP 实验证实 miR-203 与 HOTAIR 特定位点结合, 通过下调 HOTAIR 表达, 抑制肾癌细胞发生上皮间质转化^[19], 因此 miR-203/HOTAIR 通路有望成为未来肾癌治疗的一个新靶点。

3 结 语

HOTAIR 表达水平与泌尿系三大肿瘤的组织学分级、转移、预后等明显相关, HOTAIR 可以通过多种机制调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、凋亡、耐药等生物学活性。目前, HOTAIR 在肿瘤发生发展中的作用仍未完全阐明, 通过对 HOTAIR 作用机制的深入研究有望为泌尿系肿瘤的治疗提供一个新方向。

参 考 文 献

[1] Guttman M, Amit I, Garber M, et al. Chromatin signature reveals over

a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals [J]. *Nature*, 2009, 458 (7235) : 223 - 227.

- [2] Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer; a long non-coding RNA point of view [J]. *RNA Biol*, 2012, 9 (6) : 703 - 719.
- [3] Zhang Q, Su M, Lu GM, et al. The complexity of bladder cancer; long noncoding RNAs are on the stage [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12 (1) : 101.
- [4] Huang QH, Yan JC, Agami R. Long non-coding RNAs in metastasis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2018, 37 (1) : 75 - 81.
- [5] Achour C, Aguiló F. Long non-coding RNA and Polycomb; an intricate partnership in cancer biology [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23 : 2106 - 2132.
- [6] Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world [J]. *Genes Dev*, 2009, 23 (13) : 1494 - 1504.
- [7] Pang C, Guan YY, Li HB, et al. Urologic cancer in China [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46 (6) : 497 - 501.
- [8] 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.
- [9] Pawłowska E, Szczepanska J, Blasiak J. The long noncoding RNA HOTAIR in breast cancer; does autophagy play a role? [J]. *IJMS*, 2017, 18 (11) : 2317.
- [10] Wu X, Cao X, Chen F. WITHDRAWN: LncRNA-HOTAIR activates tumor cell proliferation and migration by suppressing MiR-326 in cervical cancer [J]. *Oncol Res*, 2017, Aug 31. [Epub ahead of print].
- [11] Xue X, Yang YA, Zhang A, et al. LncRNA HOTAIR enhances ER signaling and confers tamoxifen resistance in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2016, 35 (21) : 2746-2755.
- [12] Bhan A, Mandal SS. LncRNA HOTAIR; a master regulator of chromatin dynamics and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1856 (1) : 151 - 164.
- [13] 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.
- [14] Jiang YH, Li ZH, Zheng SY, et al. The long non-coding RNA HOTAIR affects the radiosensitivity of pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating the expression of Wnt inhibitory factor 1 [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (3) : 3957 - 3967.
- [15] Khalil AM, Guttman M, Huarte M, et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (28) : 11667 - 11672.
- [16] 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.
- [17] Yang T, He XJ, Chen A, et al. LncRNA HOTAIR contributes to the malignancy of hepatocellular carcinoma by enhancing epithelial-mesenchymal transition via sponging miR-23b-3p from ZEB1 [J]. *Gene*, 2018, 670 : 114 - 122.
- [18] Li CH, Xiao ZG, Tong JH, et al. EZH2 coupled with HOTAIR to silence MicroRNA-34a by the induction of heterochromatin formation in human pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2017,

- 140(1):120-129.
- [19] Dasgupta P, Kulkarni P, Majid S, et al. MicroRNA-203 inhibits long noncoding RNA HOTAIR and regulates tumorigenesis through epithelial-to-mesenchymal transition pathway in renal cell carcinoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(5):1061-1069.
- [20] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [21] Martínez-Fernández M, Feber A, Dueñas M, et al. Analysis of the Polycomb-related lncRNAs HOTAIR and ANRIL in bladder cancer [J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 7:109.
- [22] Sun X, Du P, Yuan W, et al. Long non-coding RNA HOTAIR regulates cyclin J via inhibition of microRNA-205 expression in bladder cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6:e1907.
- [23] Yan TH, Lu SW, Huang YQ, et al. Upregulation of the long noncoding RNA HOTAIR predicts recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(10):10249-10257.
- [24] Berrondo C, Flax J, Kucherov V, et al. Expression of the long noncoding RNA HOTAIR correlates with disease progression in bladder cancer and is contained in bladder cancer patient urinary exosomes [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0147236.
- [25] Shang C, Guo Y, Zhang H, et al. Long noncoding RNA HOTAIR is a prognostic biomarker and inhibits chemosensitivity to doxorubicin in bladder transitional cell carcinoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 77(3):507-513.
- [26] Zhu Y, Yu RK, Ji AF, et al. Effects of long non-coding RNA-HOTAIR on the cell cycle and invasiveness of prostate cancer [J]. *National Journal of Andrology*, 2015, 21(9):792-796.
- [27] Ling ZX, Wang XY, Tao T, et al. Involvement of aberrantly activated HOTAIR/EZH2/miR-193a feedback loop in progression of prostate cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):159.
- [28] Zhang AL, Zhao JC, Kim J, et al. LncRNA HOTAIR enhances the androgen-receptor-mediated transcriptional program and drives castration-resistant prostate cancer [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(1):209-221.
- [29] Chang YT, Lin TP, Tang JT, et al. HOTAIR is a REST-regulated lncRNA that promotes neuroendocrine differentiation in castration resistant prostate cancer [J]. *Cancer Lett*, 2018, 433:43-52.
- [30] Xiang ST, Zou PL, Wu JJ, et al. Crosstalk of NF- κ B/P65 and LncRNA HOTAIR-mediated repression of MUC1 expression contribute to synergistic inhibition of castration-resistant prostate cancer by polyphyllin 1-Enzalutamide combination treatment [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2):759-773.
- [31] Ward RD, Tanaka H, Campbell SC, et al. 2017 AUA renal mass and localized renal cancer guidelines: imaging implications [J]. *Radiographics*, 2018, 38(7):2021-2033.
- [32] Katayama H, Tamai K, Shibuya R, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cell migration by upregulating insulin growth factor-binding protein 2 in renal cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):12016.
- [33] Pan Y, Wu YJ, Hu JL, et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes renal cell carcinoma malignancy through alpha-2,8-sialyltransferase 4 by sponging microRNA-124 [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(6):e12507.
- [34] Hong Q, Li O, Zheng W, et al. LncRNA HOTAIR regulates HIF-1 α /AXL signaling through inhibition of miR-217 in renal cell carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5):e2772.

收稿日期:2019-02-16 编辑:王国品

(上接第 1001 页)

- [27] Totté E, Hendrickx L, Pauwels M, et al. Weight reduction by means of intragastric device: experience with the bioenterics intragastric balloon [J]. *Obes Surg*, 2001, 11(4):519-523.
- [28] Genco A, Bruni T, Doldi SB, et al. BioEnterics intragastric balloon; the italian experience with 2,515 patients [J]. *Obes Surg*, 2005, 15(8):1161-1164.
- [29] Puglisi F, Capuano P, Veneziani N, et al. Tachyarrhythmia due to atrial fibrillation in an intragastric balloon carrier: coincidence or consequence? [J]. *Obes Surg*, 2005, 15(5):716-718.
- [30] Kim J, Azagury D, Eisenberg D, et al. ASMBs position statement on prevention, detection, and treatment of gastrointestinal leak after gastric bypass and sleeve gastrectomy, including the roles of imaging, surgical exploration, and nonoperative management [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2015, 11(4):739-748.
- [31] Mathus-Vliegen EM, Tytgat GN. Intragastric balloon for treatment-resistant obesity: safety, tolerance, and efficacy of 1-year balloon treatment followed by a 1-year balloon-free follow-up [J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 61(1):19-27.
- [32] Loffredo A, Cappuccio M, De Luca M, et al. Three years experience with the new intragastric balloon, and a preoperative test for success with restrictive surgery [J]. *Obes Surg*, 2001, 11(3):330-333.
- [33] Rodríguez-Hermosa JI, Roig-García J, Gironès-Vilà J, et al. Gastric necrosis: a possible complication of the use of the intragastric balloon in a patient previously submitted to nissen fundoplication [J]. *Obes Surg*, 2009, 19(10):1456-1459.
- [34] Spyropoulos C, Katsakoulis E, Mead N, et al. Intragastric balloon for high-risk super-obese patients: a prospective analysis of efficacy [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2007, 3(1):78-83.
- [35] Martin CK, Bellanger DE, Rau KK, et al. Safety of the Ullorex oral intragastric balloon for the treatment of obesity [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2007, 1(4):574-581.
- [36] Do TN, Ho KY, Phee SJ. A magnetic soft endoscopic capsule-inflated intragastric balloon for weight management [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:39486.

收稿日期:2019-01-03 编辑:王国品