

HOTAIR 与前列腺癌的研究进展

梁栋国¹, 王雅婷², 罗睿宇¹, 魏强¹ 综述 吕世栋¹ 审校

摘要 晚期前列腺癌的主要治疗手段为雄激素剥夺疗法 (ADT), 但随着治疗时间的延长, 绝大多数病例会对 ADT 产生耐受性, 发展成为去势抵抗型前列腺癌 (CRPC), CRPC 细胞可以在 ADT 下继续增殖, 给临床治疗带来严峻的挑战。近来研究显示, 细胞中的长链非编码 RNA (lncRNA) 在细胞增殖等各种生命活动中扮演着重要的角色。HOX 转录反义 RNA (HOTAIR) 是第一个被发现具有反式转录调控作用的长链非编码 RNA, 它在前列腺癌的侵袭转移以及 CRPC 的形成中起着至关重要的作用; 此外, lncRNA-HOTAIR 为雄激素剥夺下雄激素受体 (AR) 再活化的主要促进因素。进一步明确 lncRNA-HOTAIR 与 AR 再活化以及 CRPC 的形成三者之间的关系, 有利于加深对 CRPC 形成分子机制的认识, 为临床治疗 CRPC 提供新的分子靶点, 改善 CRPC 的治疗现状。该综述对近年来 HOTAIR 与前列腺癌侵袭转移、CRPC 形成的相关研究进展进行总结, 并对 HOTAIR 在前列腺癌中的治疗前景和意义进行了展望。

关键词 长链非编码 RNA; HOX 转录反义 RNA; 去势抵抗型前列腺癌; 雄激素受体再活化

中图分类号 R 34

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)01-0163-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.01.034

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是源自前列腺上皮的恶性肿瘤, 好发于中老年男性, 近年来有年轻化的趋势。前列腺癌发病率在欧美等发达国家位居所有肿瘤第一位, 死亡率居第二位, 仅次于肺癌^[1]。我国前列腺癌的发病率低于欧美, 但最近几年呈现上升趋势。前列腺癌的危险因素包括: 肥胖、高龄、遗传因素^[2]。激素敏感型前列腺癌 (hormone-sensitive prostate cancer, HSPC)、去势抵抗型前列腺癌

(castration resistance to prostate cancer, CRPC)、转移性去势抵抗型前列腺癌 (metastatic castrate-resistant prostate cancer, mCRPC) 为前列腺癌发展的三部曲。早期前列腺癌主要治疗手段包括手术切除、根治性放射疗法等, 但当发生转移, 则主要采用雄激素剥夺疗法 (androgen deprivation therapy, ADT) 和化疗。在大多数情况下, HSPC 会在 1~3 年内对 ADT 治疗产生耐受性, 发展成为 CRPC, 再进一步发展可发生侵袭转移。CRPC 可以在 ADT 下继续增殖, 而 mCRPC 更是提示患者预后不佳, 给临床治疗带来了巨大的挑战^[3]。CRPC 的形成可能与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 的扩增、突变、敏感性增加、来自肿瘤微环境中雄激素及类生长因子的活化有关; 长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNA) 是核苷酸数超过 200nt、缺少开放阅读编码框的一类 RNA, 包括正义 lncRNA、反义 lncRNA、双向 lncRNA、基因间 lncRNA 以及基因内 lncRNA 等, 其中, 近年研究显示, lncRNA 中的 HOX 转录反义 RNA 可能在 CRPC 的形成以及 PCa 的侵袭以及转移中扮演重要角色。

1 HOTAIR 概述

HOX 转录反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR) 是第一个被发现具有反式转录调控作用的 lncRNA, HOTAIR 基因包含 6 232 bp, 位于 12 号染色体的同源框 C (HOXC) 基因簇内并编码 2.2 kb lncRNA 分子, 借助 Suz-12 蛋白从 12 号染色体穿梭到 2 号染色体, 从而对 2 号染色体的基因产生影响^[4]。HOTAIR 可作为模式支架为至少两种不同的组蛋白修饰复合体提供结合面, 来选择性地聚集相关的组蛋白修饰酶, 从而确定靶基因组蛋白的修饰模式。研究显示, HOTAIR 同时促进与多梳蛋白抑制复合体 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 和组蛋白赖氨酸去甲基化酶 (lysine-specific demethylase 1, LSD1) 结合, 上调组蛋白 H3K27 甲基化水平, 封闭染色体, 进而沉默基因表达^[5]。Rinn 团队证实, HOTAIR 是 PRC2 沉默 HOXD 基因座的

2018-08-24 接收

基金项目: 广东省省级科技计划项目 (编号: 2016A020215122、2014A010107012)

作者单位: ¹ 南方医科大学第一临床医学院 (南方医院) 泌尿外科, 广州 510515

² 南方医科大学第二临床医学院 (珠江医院), 广州 510280

作者简介: 梁栋国, 男, 本科生;

吕世栋, 男, 博士, 责任作者, E-mail: lsd990@i.smu.edu.cn

必需条件^[6]。

目前表明 ,HOTAIR 参与多个恶性肿瘤的致病过程。首先 ,HOTAIR 在多种肿瘤中表达上调 ,且与疾病不良预后密切相关。Gupta et al^[7] 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 et al^[8] 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 et al^[9] 的研究也证实高表达 HOTAIR 的结肠癌细胞增殖能力增强。此外 ,在胃肠道肿瘤^[10]、胰腺癌^[11]、喉癌^[12]、鼻咽癌^[13] 及肺癌^[14] 等恶性肿瘤中 ,也显示 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 高表达可能在各类肿瘤的发生、转移侵袭中扮演重要角色 ,HOTAIR 可以作为一个新的肿瘤预后分子标记。

研究^[15] 表明 ,HOTAIR 与 PRC2 的结合 ,可增加 Wnt/ β -catenin 信号通路的关键抑制因子 WIF-1 启动子区域 H3K27 的甲基化程度 ,沉默 WIF-1 基因 ,从而激活 Wnt/ β -catenin 通路 ,引起细胞核内转录因子 β -catenin 积聚 ,进而调控 VEGF、MMP-7、cyclinD1 等下游基因的表达 ,诱导肿瘤血管形成、促进肿瘤侵袭与转移以及发生生长抑制逃逸。Li et al^[12] 发现 ,HOTAIR 通过增加 ATK 通路上游的抑癌基因 PTEN 启动子的甲基化率 ,沉默 PTEN 基因的表达 ,引起 Akt 通路的活化 ,使得 Akt 下游的 MMP-9 等基因表达上调 ,BAX、FOXO1 等基因表达下调 ,从而促进肿瘤侵袭与转移并减少细胞凋亡;此外 ,活化的 Akt 蛋白可抑制 p53 蛋白活性 ,进而促进 Bcl-2 表达、抑制 Bax 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- β 等抗血管生成因子的表达来诱导肿瘤的血管生成^[16]。活化的 Akt 还可以下调 p21 的表达 ,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^[17]。综上 ,HOTAIR 与 PRC2 的结合 ,会同时促进肿瘤细胞中组蛋白 H3K27 三甲基化 (histone H3 tri-methylated at lysine 27 ,H3K27me3) 形成 ,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。最

近研究^[18] 显示 ,HOTAIR 在 CRPC 中表达上调 ,并和 CRPC 的 AR 再活化关系密切 ,这提示 HOTAIR 可能在 CRPC 发生发展中起着至关重要的作用。

2 HOTAIR 与 PCa 的关系

2.1 HOTAIR 促进 PCa 增殖、侵袭与转移

使用小干扰 RNA 敲除 HOTAIR 后 ,与对照组相比 ,细胞增殖受到显著抑制;细胞凋亡检测表明敲除 HOTAIR 可以显著诱导细胞凋亡;细胞周期测定显示 ,在敲除 HOTAIR 后 ,停滞在 G2/M 期或者 S 期等细胞周期的细胞数量显著增加。HOTAIR 在晚期转移性 PCa 中高表达 ,当敲除 HOTAIR 后 ,前列腺癌细胞的增殖受到抑制 ,并发生凋亡 ,这提示 HOTAIR 在 PCa 细胞增殖起着重要的作用^[19]。

除此之外 ,研究还表明 ,HOTAIR 还可以促进 PCa 的转移与侵袭。前列腺癌微环境中的免疫细胞会影响 PCa 的进展 ,其相关机制可能涉及 HOTAIR 信号通路。前列腺癌细胞比正常前列腺上皮细胞更容易招募肥大细胞浸润 ,ADT 治疗后的前列腺癌招募效果更甚 ,浸润的肥大细胞可以增加前列腺癌的转移和侵袭。研究^[20] 显示 ,侵袭阶段 PCa 中的 lncRNA-HOTAIR 与 PRC2 复合物结合增加;在敲低 PCa 中 AR 基因的表达后 ,CD133 + 干/祖细胞群增加 ,这表明 PCa 中 CD133 + 干/祖细胞群增加可能与 AR 表达下调有关;此外 ,在 AR 低表达后 ,PCa 中的基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase 9 ,MMP9) 表达上调。由于 MMP9 是与 PCa 转移相关的基因 ,干/祖细胞具有较高的侵袭能力^[21] ,两者均可导致 PCa 细胞侵袭与转移能力的增强。总的来说 ,在招募肥大细胞的浸润后 ,PCa 的 lncRNA-HOTAIR 与 AR 基因 5 启动子区域结合 ,进而对 PRC2 复合物实施调节 ,从而减少 AR 转录。在 AR 转录受到抑制后 ,PCa 中的 MMP9 表达增加和(或) CD133 + 干/祖细胞群数量增加 ,从而增强 PCa 细胞的侵袭与转移能力。在这个过程中 ,lncRNA-HOTAIR 起着至关重要的作用。这些新发现提示 ,将来或许可以通过靶向抑制 lncRNA-HOTAIR 表达的方法 ,实现对 PCa 的有效治疗。

2.2 HOTAIR 促进 CRPC 进展

HSPC、CRPC、mCRPC 为前列腺癌发展三部曲 ,CRPC 可以不依赖雄激素而继续增殖 ,给临床治疗带来了巨大的挑战。近期研究^[22] 表明 ,HOTAIR 与 CRPC 进展具有密切

相关性。在雄激素剥夺的 PCa 细胞中进行细胞增殖测定,结果显示 HOTAIR 过度表达确实能够增加在雄激素缺乏环境下的 PCa 细胞的增殖,而敲低 HOTAIR 表达则消除了雄激素非依赖的细胞增殖。临床上,抗雄激素药物早期可以显著降低 PSA 的水平,但随着治疗时间的延长,在治疗后期,PSA 会逐渐上升。更为重要的发现是,在进行抗雄激素药物治疗后,前列腺癌细胞中的 HOTAIR 表达会逐渐增加。这些研究结果表明,HOTAIR 表达上调可能至少部分地解释抗雄治疗失败的原因,包括恩杂鲁胺(enzalutamide)耐药的产生,提示 HOTAIR 过表达或许可以促进 CRPC 的进展,为临床治疗 CRPC 提供新的思路。

3 HOTAIR 与雄激素受体(AR)的关系研究

雄激素信号通路在 PCa 的发生、去势抵抗以及侵袭迁移中起着重要的作用,近年来的研究显示 HOTAIR 与前列腺癌的去势抵抗以及侵袭迁移密切相关,明确 HOTAIR 与雄激素受体的关系,弄清去势抵抗环境中雄激素受体(AR)活化的机制,有助于从分子水平理解 PCa 的去势抵抗以及侵袭迁移的形成机制,从而为治疗 CRPC 提供新的分子靶点,推动 CRPC 治疗药物的实验研究和临床应用。

3.1 生理条件下雄激素抑制 HOTAIR 的表达 已知 AR 能够通过染色质环的介导作用实现与增强子的强结合以及与启动子的弱结合来调节靶基因^[22]。通过染色质免疫沉淀测序(chromatin immunoprecipitation sequencing, ChIP-seq)显示,在 HOTAIR 基因上游 46 kb 和下游的 66 kb 与 137 kb 分别有三个强 AR 结合位点。同时模体统计分析显示,HOTAIR 启动子上有三个雄激素反应元件(androgen response element, ARE),实验^[22]表明,AR 也可以与 HOTAIR 启动子结合。在 ChIP-qPCR 比较实验中,雄激素可显著促进 AR 与 HOTAIR 启动子的结合。说明 AR 能够与 HOTAIR 的增强子以及启动子结合,并且这种结合受到雄激素的正向调控。

进一步通过 HOTAIR 部分缺失的探针实验显示,HOTAIR 前 360 bp 的区域与 AR 蛋白的结合有关^[22];RNA pull down 等实验表明 AR 的 N-末端域(N-terminal domain, NTD)直接作用于 HOTAIR lncRNA 的 5' 末端,而与 AR 的 DNA 结合域(DNA-binding domain, DBD)以及配体结合域(ligand-bind-

ing domain, LBD) 无关^[22]。RNA 聚合酶 II ChIP-qPCR 显示,HOTAIR 和几种已知可以被 AR 抑制的基因的 RNA 聚合酶 II 占据率下降,但在 AR 激活的基因如 PSA 和 KLK2 的 RNA 聚合酶 II 占据率上升,这说明 HOTAIR 在转录水平受到雄激素的抑制作用;随后的 qRT-PCR 分析显示,LNCaP 细胞系中 HOTAIR 的表达对雄激素高度敏感并且受到雄激素的显著抑制。在其他的前列腺癌细胞系中,细胞接受了雄激素治疗后也出现了相似的 HOTAIR 表达受限的结果。而敲除 LNCaP 细胞系中的 AR 基因后,HOTAIR 的表达恢复;通过 RNA 衰变测定显示乙醇和雄激素处理的细胞中的 HOTAIR 降解的速率没有显著差异,排除了雄激素通过影响 RNA 稳定性从而抑制 HOTAIR 的作用机制。因此 HOTAIR 是一个在转录水平受到雄激素抑制的 lncRNA,这种抑制作用通过 AR 介导。

3.2 CRPC 中 HOTAIR 辅助 ADT 后雄激素轴的再活化

3.2.1 HOTAIR 在 CRPC 中表达升高 生理情况下,细胞中的 HOTAIR 表达会被雄激素所抑制。然而,在对 PCa 患者进行去势治疗后,由于体内雄激素水平的下降,HOTAIR 的抑制被解除,表达显著升高。通过对 PCa 细胞系进行 qRT-PCR 分析,可以观察到 HOTAIR 在 CRPC 细胞系模型如 LNCaP-abl 和 C4-2B 中急剧上调;重新分析了两个公开可用的数据集,结果显示与局限性 PCa 相比,HOTAIR 在转移性 CRPC 中显著上调;同时,根据生化复发将局部 PCa 分为两组,结果显示 HOTAIR 在复发性 PCa 患者中显著上调;在 PCa 组织微阵列中进行了 RNA 原位杂交后,表明 HOTAIR 表达在复发性 PCa 中的确明显强于非复发性 PCa^[22]。

3.2.2 HOTAIR 可以稳定 AR 蛋白并延缓 AR 降解

当细胞系中的 HOTAIR 过表达后,AR 蛋白水平也显著增加,但翻译 AR 蛋白的 mRNA 却并没有增加;将细胞中的 HOTAIR 基因敲除后,AR 蛋白降解加速,这说明 HOTAIR 与 AR 蛋白的稳定性相关。MDM2 是一种 E3 连接酶,通过作用于 AR 的 N-末端域,导致 AR 蛋白泛素化,进而被降解^[23]。实验证实,HOTAIR 的 5' 端与 AR 蛋白的 N-末端域结合,从而阻断 E3 连接酶 MDM2 与 AR 的相互作用,抑制了 AR 蛋白的泛素化和降解,从而稳定了 AR 蛋白。雄激素诱导的配体结合也有稳定 AR 蛋白的作

用^[24]。

3.2.3 HOTAIR 增强 AR 的转录活性 提取细胞核中游离以及与染色质结合的蛋白质组分,进行蛋白质印迹分析,结果显示 HOTAIR 的表达显著增加细胞核中 AR 的含量,并促进了 AR 与染色质上雄激素结合位点(AR-binding site, ARBS)的结合。使用位点特异性引物在几种已知的 AR 靶基因上进行 AR ChIP-qPCR,结果显示 HOTAIR 过表达能增加 PSA、TMPRSS2、FKBP5、OPRK1 和 MET 等 AR 诱导基因的增强子 AR 的招募^[25];与 AR 诱导基因增强子招募 AR 增加一致,qRT-PCR 也证明了 HOTAIR 可以增加 AR 诱导基因的表达,而降低 AR 抑制基因的表达;此外, RNA 干扰敲除 AR 可以完全消除 HOTAIR 诱导的 AR 靶基因的表达。这些结果表明 HOTAIR 可以促进 AR-染色质的结合并增强 AR 的转录活性。

3.2.4 HOTAIR 驱动雄激素非依赖性的 AR 染色体定位 蛋白质印迹分析显示,即使在缺乏雄激素的情况下,HOTAIR 的表达仍能显著增加 LNCaP 细胞核中的 AR 含量;基因组浏览器视图证实,HOTAIR 的过表达促进 TMPRSS2、FKBP5、PSA 和 KLK2 等 AR 靶基因的增强子处 AR 的结合;此外,ChIP-qPCR 也证实,即使是在缺少雄激素的条件下,HOTAIR 的过表达也能明显促进 AR 蛋白与靶基因的结合。最重要的是,在 C4-2B 细胞中进行 HOTAIR 敲除后,AR 与靶基因结合的数量极大减少,这表明 HOTAIR 是 CRPC 细胞中雄激素非依赖性 AR 活化的必需条件^[22]。综上所述,HOTAIR 的表达在诱导和维持雄激素非依赖性 AR 的活化以及 AR 在染色体定位中起决定性作用,这从分子机制上增加了人们对 CRPC 形成的认识,明晰了人们对 HOTAIR 与雄激素非依赖性 AR 的活化以及 CRPC 形成这三者之间的关系,为临床有效改善 CRPC 的治疗提供新的思路 and 手段。

3.2.5 HOTAIR 在 ADT 下诱导启动 AR 的转录程序 70% HOTAIR 介导的 AR 结合位点与雄激素介导的 AR 结合位点重叠,这支持 HOTAIR 不是重编程 AR 而是主要增加 AR 活性。AR ChIP-seq 的热图分析结果证实,在 ADT 条件下,HOTAIR 过表达诱导的 AR 结合谱与雄激素刺激的 AR 结合谱极为相似;并且 HOTAIR 与雄激素在介导 AR 与染色体结合最大化上显示出协同作用;此外,Treeview 热图

分析表明,大部分 HOTAIR 诱导基因也同时受雄激素诱导,而 HOTAIR 抑制基因也受雄激素抑制;基因富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)以及 qRT-PCR 均证实,雄激素诱导基因受 HOTAIR 诱导表达显著上调,而雄激素抑制基因则受 HOTAIR 抑制表达下调^[22];ChIP-qPCR 分析也显示,敲除 HOTAIR 阻断了雄激素介导的 AR 活化;实时荧光定量 PCR 检测同样显示,敲除 HOTAIR 抑制了 AR 转录活性,这都说明 HOTAIR 是在 ADT 下 AR 与靶基因结合的必需条件。

总的来说,生理条件下的雄激素可以抑制 HOTAIR 基因的表达;当在低雄激素环境中,如在 ADT 下,随着雄激素抑制作用的解除,HOTAIR 基因会过表达,活化的 HOTAIR 可稳定 AR 蛋白,延缓 AR 降解,增强 AR 的转录活性,促进 AR 的活化,从而在 ADT 环境下促进 CRPC 的形成、进展。

4 展望

在 ADT 后,HOTAIR 在 PCa 中高表达,并增强 PCa 的侵袭与转移以及促进 CRPC 形成,因此 HOTAIR 或许可以成为预测 CRPC 形成的有效指标^[26-27]。早期监测 PCa 中的 HOTAIR 表达水平,可能可以及早发现 CRPC 形成的趋势,并及早进行临床干预,阻断 CRPC 的形成。不过,在早期发现 CRPC 形成的趋势后,如何有效阻断 CRPC 的形成仍是一个亟需解决的难题,这需要更进一步的研究和探索。无论如何,这给临床医师以及研究者提供一个新思路:或许可以通过早期监测 PCa 中的 HOTAIR 表达水平,早期预测干预以阻断 CRPC 的形成,而不是等到 CRPC 已经形成后。此外,HOTAIR 是低雄性激素环境下 AR 再活化的主要驱动因素,可以促进 AR 与靶基因的结合,增强 AR 的转录活性,从而导致 PCa 可以不依赖雄性激素而继续增殖,促进 CRPC 的形成。这加深了人们对 CRPC 形成分子机制的认识,为临床治疗 CRPC 提供新的分子靶点,推动相关药物的研究,从而为改善目前 CRPC 的治疗现状带来新的希望。HOTAIR 还促进 PCa 的侵袭与转移,HOTAIR 也可能成为延缓甚至阻止 PCa 侵袭迁移的新靶点。

参考文献

[1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68: 7-30.

- [2] Hankey B F, Feuer E J, Clegg L X, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer—part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(12): 1017–24.
- [3] Seruga B, Ocana A, Tannock I F. Drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol* 2011, 8(1): 12–23.
- [4] Petherick A. Genetics: the production line [J]. *Nature* 2008, 454(7208): 1042–5.
- [5] Shi Y, Lan F, Matson C, et al. Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1 [J]. *Cell*, 2004, 119(7): 941–53.
- [6] Rinn J L, Kertesz M, Wang J K, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by non-coding RNAs [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1311–23.
- [7] Gupta R A, Shah N, Wang K C, et al. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis [J]. *Nature* 2010, 464(7291): 1071–6.
- [8] 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 [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(5): 1243–50.
- [9] Kogo R, Shimamura T, Mimori K, et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates poly-comb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers [J]. *Cancer Res* 2011, 71(20): 6320–6.
- [10] Niinuma T, Suzuki H, Nojima M, et al. Upregulation of miR-196a and HOTAIR drive malignant character in gastrointestinal stromal tumors [J]. *Cancer Res*, 2012, 72(5): 1126–36.
- [11] Kim K, Jutooru I, Chadalapaka G, et al. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits prooncogenic activity in pancreatic cancer [J]. *Oncogene*, 2013, 32(13): 1616–25.
- [12] 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]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1): 64–70.
- [13] Nie Y, Liu X, Qu S, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker for nasopharyngeal carcinoma progression and survival [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(4): 458–64.
- [14] 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]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1): 35.
- [15] 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 [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(12): 1675.
- [16] 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]. *J Mol Med (Berl)*, 2007, 85(11): 1175–86.
- [17] 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 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77293.
- [18] Shafi A A, Yen A E, Weigel N L. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140(3): 223–38.
- [19] 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.
- [20] Tsai M C, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes [J]. *Science*, 2010, 329(5992): 689–93.
- [21] Li L, Dang Q, Xie H, et al. Infiltrating mast cells enhance prostate cancer invasion via altering LncRNA-HOTAIR/PRC2-androgen receptor (AR)-MMP9 signals and increased stem/progenitor cell population [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(16): 14179–90.
- [22] Zhang A, Zhao J C, 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): 209–21.
- [23] Lin H K, Wang L, Hu Y C, et al. Phosphorylation-dependent ubiquitylation and degradation of androgen receptor by Akt require Mdm2 E3 ligase [J]. *EMBO J*, 2002, 21(15): 4037–48.
- [24] Zhou Z X, Lane M V, Kempainen J A, et al. Specificity of ligand-dependent androgen receptor stabilization: receptor domain interactions influence ligand dissociation and receptor stability [J]. *Mol Endocrinol*, 1995, 9(2): 208–18.
- [25] Kawamura S, Sato I, Wada T, et al. Plasma membrane-associated sialidase (NEU3) regulates progression of prostate cancer to androgen-independent growth through modulation of androgen receptor signaling [J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 170–9.
- [26] 朱意, 虞日考, 纪阿林, 等. 长链非编码RNA-HOTAIR对前列腺癌细胞周期和侵袭影响的实验研究 [J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(9): 792–6.
- [27] Taheri M, Habibi M, Noroozi R, et al. HOTAIR genetic variants are associated with prostate cancer and benign prostate hyperplasia in an Iranian population [J]. *Gene*, 2017, 613: 20–4.