

长链非编码RNA-HOTAIR对恶性肿瘤放疗敏感性的研究

肖雪玲, 赵化荣*

新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月11日; 发布日期: 2023年2月21日

摘要

放射抵抗及肿瘤细胞对放射线不敏感使得放射治疗在恶性肿瘤治疗中的有效性大大降低。已有研究表明在肺癌、乳腺癌、宫颈癌、胰腺癌等恶性肿瘤中存在不同程度水平的HOTAIR表达水平升高, 进一步研究发现HOTAIR在肿瘤生长、增殖、转移、侵袭等过程中也扮演着重要角色, 同时也影响恶性肿瘤放疗的敏感性, 对放射线敏感性差及放疗抵抗的恶性肿瘤组织及细胞中表现出HOTAIR表达升高的趋势, 诸多研究证明恶性肿瘤中HOTAIR表达升高与放射抵抗相关, 因此明确部分患者对放射治疗抵抗的分子机制尤为重要, 增加肿瘤的放疗敏感性, 对提高患者的治疗效果, 具有重要的临床意义。

关键词

长链非编码RNA, HOTAIR, 放疗敏感性

Study on the Sensitivity of Long Non-Coding RNA-HOTAIR to Radiotherapy for Malignant Tumors

Xueling Xiao, Huarong Zhao*

Tumor Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 11th, 2023; published: Feb. 21st, 2023

Abstract

Radiation resistance and insensitivity of tumor cells to radiation greatly reduce the effectiveness of radiotherapy in the treatment of malignant tumors. Existing studies have shown that HOTAIR ex-
*通讯作者。

pression level increases at different levels in malignant tumors such as lung cancer, breast cancer, cervical cancer and pancreatic cancer. Further studies have found that HOTAIR also plays an important role in tumor growth, proliferation, metastasis, invasion and other processes, and also affects the sensitivity of radiotherapy for malignant tumors. Malignant tumor tissues and cells with poor sensitivity to radiation and resistance to radiotherapy show a trend of increased HOTAIR expression, and many studies have proved that the increased HOTAIR expression in malignant tumors is related to radiation resistance. Therefore, it is particularly important to identify the molecular mechanism of some patients' resistance to radiotherapy, so as to increase the radiotherapy sensitivity of tumors and improve the therapeutic effect of patients. It has important clinical significance.

Keywords

Long Non-Coding RNA, HOTAIR, Radiotherapy Sensitivity

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近几年来, 长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, LncRNAs) 作为基因调控网络的重要组成部分受到广泛关注, 其是指长度大于 200 nt、不编码蛋白的 RNA, 研究显示超过 90% 的哺乳动物基因组被转录为非编码 RNA, 只有不到约 2% 的基因参与蛋白质编码, 主要是以 RNA 的形式在多种层面(表观遗传学、转录水平、转录后水平)上调控基因的表达, 在个体发育及肿瘤发生、发展过程中起着重要的作用[1] [2]。HOX 反义中间体 RNA (HOTAIR) 位于同源异构体 C (HOXC) 基因簇内的染色体上的 lncRNA, 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 6232 bp, 编码 2.2 kb 长链非编码 RNA 分子, 包括 6 个外显子, HOTAIR 与 HOXC 基因簇共表达, 最初被发现为 HOXD 基因的阻遏物, 其生物学作用是通过募集一系列复杂蛋白复合体实现对下游靶标癌基因和抑癌基因的调控[3]。HOTAIR 是第 1 个被发现以反义转录方式调控基因表达的 LncRNA, 有研究证实, 在食管癌[4]、肺癌[5]、乳腺癌[6]等多种恶性肿瘤中高表达, 且 HOTAIR 表达越高对放射线越抗拒[7], 通过下调 HOTAIR 的表达可增加肿瘤细胞的放射敏感性。

2. HOTAIR 引起放疗抵抗可能相关机制

2.1. HOTAIR 通过肿瘤代谢参与放射敏感性

缺氧是肿瘤细胞辐射抵抗的重要因素。同时, 越来越多的研究表明, 低氧导致辐射诱导的 DNA 链断裂减少[8]。低氧刺激可能通过改变细胞死亡/存活信号通路和 DNA 损伤修复途径而导致细胞对辐射敏感性下降[9]。研究显示宫颈癌组织及细胞中 HOTAIR 表达显著增高, 通过下调 HOTAIR 的表达并予体外移植瘤连续四次 X 射线照射总剂量为 10.8 Gy 后, 与单纯照射组相比, 肿瘤体积明显缩小, 通过上调 HOTAIR 在宫颈癌细胞中的表达并予 2 Gy X 射线照射, 进一步发现可增加 HIF-1 α (缺氧诱导因子 1 α) 的表达, 增加细胞活力及抑制细胞凋亡, 从而诱导子宫颈癌细胞放疗抵抗[10]。

2.2. HOTAIR 通过调节细胞凋亡参与放射敏感性

研究证实肿瘤细胞表现出放射抵抗其凋亡机制受到抑制[11]。有研究发现在肝癌 HCCLM3 细胞中

HOTAIR 高表达可靶向负调控发挥抑癌作用的 miR-761 的表达, 抑制肝癌 HCCLM3 细胞凋亡蛋白 Bax、C-Caspase-3 表达, 细胞存活分数升高, 抑制细胞凋亡, 降低肝癌细胞放射敏感性[12]。有研究显示 HOTAIR 在大肠癌组织及细胞系中高表达, HOTAIR 基因敲除可显著增加辐射诱导的大肠癌 CCL244 细胞凋亡, 表现为促凋亡蛋白 Bax 水平显著升高, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平显著降低, 同时使细胞在 G0/G1 期阻滞从而抑制细胞增殖, 使得 CCL244 细胞对辐射增敏[13]。原等人研究显示, HOTAIR 在放射抵抗的胶质瘤 U87R 细胞中高表达, 通过下调 U87R 细胞中 HOTAIR 的表达后可抑制细胞增殖及诱导细胞凋亡, 进一步研究发现上调 miR-17-5p 的水平也可增加胶质瘤 U87R 细胞的凋亡, 双荧光素酶报告分析显示 HOTAIR 可以靶向抑制 miR-17-5p 的表达, 通过下调 miR-17-5p 的表达可以逆转下调 HOTAIR 对 U87R 细胞放射增敏和促进放射诱导的细胞凋亡, 提示下调 HOTAIR 的表达可增加胶质瘤放射敏感性可能与调节 miR-17-5p 的表达有关[14]。以上研究表明 HOTAIR 过表达可通过抑制细胞的凋亡而引起放疗抵抗和(或)放射敏感性降低。

2.3. HOTAIR 通过调节肿瘤细胞周期参与放射敏感性

不同细胞周期中的肿瘤细胞对射线的敏感性存在差异, S 期细胞对射线敏感性最差, 这可能与 DNA 染色质的形态有关, M 期细胞染色质结构疏松使 DNA 易受到射线打击, 而 S 期细胞内致密的染色体结构有利于保护 DNA 免受辐射损害[15]。放射治疗中对放疗敏感的细胞被清除, 引起癌细胞群中细胞周期再分布, 使敏感细胞增加。有研究发现在乳腺癌细胞中 HOTAIR 表达增高, 且经过辐射后 HOTAIR 在乳腺癌细胞中高表达可靶向抑制 miR-218 的表达, 从而降低了辐射诱导的细胞凋亡和凋亡蛋白 Bax、Caspase-3 的表达及辐射诱导的 DNA 损伤, 表现为 G2/M 期阻滞的细胞减少, 降低放射敏感性[16]。HOTAIR 在经放射后的宫颈癌 C33A 细胞中高表达可下调 p21 (细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1) 的水平, 促进了更多的宫颈癌 C33A 细胞进入 S 期, 使得对辐射的抵抗力增强, 而经照射后 HOTAIR 低表达的宫颈癌 Hela 细胞中 p21 表达升高, 使得宫颈癌 Hela 细胞 G1 期阻滞, Ki-67 下降, 结果表明, HOTAIR 通过下调 p21 的表达促进细胞周期进而诱导细胞产生放射抗性[17]。以上说明 HOTAIR 通过调节肿瘤细胞周期从而降低细胞放射敏感性和(或)引起放射抵抗。

2.4. HOTAIR 通过调节 EMT 过程参与放射敏感性

上皮间充质转换(EMT)产生具有干细胞性质的细胞[18]。肿瘤干细胞(CSCs)是一种自我更新的干细胞样癌细胞, 是肿瘤内唯一能够广泛增殖、参与转移形成和促进化疗或放射抵抗的细胞亚群[19]。EMT 的重要标志是 E-cadherin 的表达缺失及钙黏蛋白的表达增加[20]。HOTAIR 可通过调节 EMT 和 CSCs 的生物标志物 SNAI 1、和 β -catenin 的表达从而参与肿瘤的进展, 已明确在食管鳞癌中 HOTAIR 表达水平高于正常组织及细胞[5], 给予 3 种食管鳞癌细胞不同剂量照射, 通过平板克隆实验显示出对放射敏感性的不同, qPCR 实验结果显示对放射敏感性越低的细胞则 HOTAIR 的表达越高, 提示 HOTAIR 可能成为食管癌放射敏感性的预测分子, 表达水平越高提示对放疗越抗拒; Da 等人的研究中将食管鳞癌 Eca 109 细胞用 X 线重复照射总剂量 60 Gy 剂量建立放射抵抗模型, 发现放射抵抗细胞中 HOTAIR 的表达明显高于未经照射的细胞, 且与未经过照射的相比, 细胞增殖及集落形成率明显增加, 细胞凋亡受到抑制, 具体机制可能与 HOTAIR 靶向抑制 miR34a 的表达, 解除 miR34a 对靶基因 snail 表达的抑制, 导致间质标志物(如波形蛋白 vimentin、N-钙黏素)表达减少, 而上皮标志物(E-cadherin 和闭合小带蛋白-1)表达增多, 从而启动 EMT 过程[21], 增强细胞增殖及集落形成率, 降低细胞凋亡率, 从而参与放射抵抗。

2.5. HOTAIR 通过调节细胞自噬参与放射敏感性

研究表明, 放疗诱发的自噬可以清除放疗产生的受损细胞器及蛋白质, 肿瘤细胞通过自噬来抵抗这

些损伤以保持其生存稳定性, 从而形成一种放射耐受机制[22] [23], 研究表明, 抑制乳腺癌细胞、鼻咽癌细胞、食管癌细胞、肺癌细胞等癌细胞的自噬作用, 可提高肿瘤细胞的辐射敏感性[24] [25] [26] [27]。研究发现大肠癌组织中 HOTAIR 表达高于正常组织, 在接受过照射的大肠癌 SW 480 和 HCT 116 细胞中 HOTAIR 高表达可靶向下调 miR-93 的表达, miR-93 是细胞自噬的负调节因子可与自噬相关复合物 ATG 12 的 3'-UTR 结合下调其表达[28], 从而抑制细胞自噬, 减弱细胞活力, 促进细胞凋亡, 以上说明 HOTAIR 可通过下调 miR-93 的表达从而解除 miR-93 介导的自噬抑制来降低结直肠细胞的放射敏感性[29]。研究显示 HOTAIR 在胰腺癌组织中表达明显高于正常组织, HOTAIR 可靶向促进 ATG7 (自噬相关基因 7) 的表达, 下调其 HOTAIR 水平并给予雷帕霉素(自噬激活剂)处理后再给予 4 Gy X 射线照射, 相比较未给予雷帕霉素处理组, 细胞存活率明显增加, 细胞凋亡明显减少, 进一步说明在胰腺癌中 HOTAIR 可能通过上调自噬相关基因 Atg7 的表达而促进自噬的发生从而降低细胞放射敏感性[30]。

2.6. HOTAIR 通过调节信号通路来影响细胞放射敏感性

1) PI3K/Akt 信号通路是细胞内信号转导的主要通路之一, 此信号通路异常激活在肿瘤细胞恶性增殖、转移及放化疗抵抗中起重要作用, 为不良预后指标[31]。实验发现在乳腺癌 MDA-MB 231 细胞中通过上调 HOTAIR 的表达并联合照射后, 相比较单纯照射组, 发现 HOXD10 的表达水平下降, 而通过下调 HOTAIR 的表达可上调 HOXD10 的表达, 导致细胞增殖率明显下降、细胞凋亡明显增加, 此外 HOTAIR 高表达可下调 p-BAD 的蛋白水平, 而加入 PI3K 抑制剂后 p-AKT 的水平随之变化, 在体外实验可进一步发现移植瘤的 Ki-67 明显下降, 增加放射敏感性, 表明 HOTAIR 参与放射敏感性的可能机制是通过下调 HOXD 10 的表达和/或激活 PI3K/AKT-BAD 信号通路而增强放射抵抗[7]。分析显示喉癌组织中 HOTAIR 水平显著高于癌旁组织, 在喉癌 Hep-2 细胞中 HOTAIR 高表达使得 PTEN 启动子甲基化, 从而激活 PI3K/Akt 信号通路, 抑制细胞凋亡, 降低细胞放射敏感性[32]。

2) 近年研究均表明 HOTAIR 高表达与放疗抵抗相关, 在宫颈癌[33]、肺癌[15]、胰腺癌[34]中 HOTAIR 表达上调能够促进 WIF-1 启动子区域组蛋白 H2K27 的甲基化, 进而抑制 WIF-1 的表达, WIF-1 是 Wnt/B-catenin 信号通路的抑制剂, 它与 Wnt 蛋白结合可导致 B-catenin 的降解, 解除了 WIF-1 对 Wnt/ β -catenin 信号通路的抑制, 而 Wnt/B-catenin 信号通路的激活可增加肿瘤细胞对 X 线照射后细胞存活率, 增强细胞增殖能力, 以上说明 HOTAIR 可通过抑制 WIF-1 的表达从而激活 Wnt/B-catenin 信号通路从而降低放射敏感性[35]。

2.7. HOTAIR 通过调节肿瘤微环境参与放射敏感性

Zhang 等人研究发现在乳腺癌组织中 HOTAIR 表达高于癌旁组织, 给予乳腺癌 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞照射后发现 HOTAIR 明显增高, 进一步研究显示 HOTAIR 的表达与 HSPA1A 表达水平呈正相关, HSPA1A (热休克蛋白 1A)是应激蛋白家族中主要应激诱导因子并且在乳腺癌组织中高表达, 且已有研究表明 HSPA1A 参与消除致命性氧化应激及线粒体氧化应激, 荧光素酶报告基因显示 HSPA1A 与 miR-449b-5p 之间有结合位点, 且 miR-449b-5p 与 HSPA1A 及 HOTAIR 的表达呈负相关, 以上表明 HOTAIR 过表达可能是通过降低发挥抑癌作用的 miR-449b-5p 表达水平, 从而间接升高 HSPA1A 水平, 增强乳腺癌细胞在辐射应激下的生长, 显著提高细胞增殖率, 从而导致乳腺癌细胞放射抵抗[36]。

3. 结论

综上所述, HOTAIR 可通过调节细胞的代谢、细胞增殖、细胞凋亡、细胞自噬、EMT 过程及参与相关信号通路来影响细胞放射敏感性, 其具体机制方面仍不清楚, 且 HOTAIR 关于参与放射抵抗和(或)降

低肿瘤细胞对射线敏感性方面的报道较少, 这或许为恶性肿瘤放射治疗方面可提供临床新的判断指标和治疗靶点。

参考文献

- [1] 杨果, 骆文龙. HOT 转录反义 RNA 在头颈肿瘤研究进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 42(3): 140-143.
- [2] Yan, T.H., Lu, S.W., Huang, Y.Q., *et al.* (2014) Upregulation of the Long Non-Coding RNA HOTAIR Predicts Recurrence in Stage T1 Bladder Cancer. *Tumor Biology*, **35**, 10249-10257. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2344-8>
- [3] 邱华章, 许鲁宁. HOTAIR 在肿瘤的发展及治疗中的作用[J]. 海峡药学, 2022, 34(5): 6-9.
- [4] 叶婷, 李皓, 陈瑞, 等. 不同放射敏感性食管癌细胞株长链非编码 RNA HOTAIR 表达水平的分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(6): 636-640.
- [5] Chen, J., Shen, Z., Zheng, Y., *et al.* (2015) Radiotherapy Induced Lewis Lung Cancer Cell Apoptosis via Inactivating Beta-Catenin Mediated by Upregulated HOTAIR. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 7878-7886.
- [6] Zhou, Y., Wang, C.Q., Liu, X., *et al.* (2017) Long Non-Coding RNA HOTAIR Enhances Radioresistance in MDA-MB231 Breast Cancer Cells. *Oncology Letters*, **13**, 1143-1148. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.5587>
- [7] Impicciatore, G., Sancilio, S., Miscia, S. and Di Pietro, R. (2010) Nutlins and Ionizing Radiation in Cancer Therapy. *Current Pharmaceutical Design*, **16**, 1427-1442. <https://doi.org/10.2174/138161210791033932>
- [8] Brown, J.M. and Wilson, W.R. (2004) Exploiting Tumor Hypoxia in Cancer Treatment. *Nature Reviews Cancer*, **4**, 437-447. <https://doi.org/10.1038/nrc1367>
- [9] Harada, H. and Hiraoka, M. (2010) Hypoxia-Inducible Factor 1 in Tumor Radioresistance. *Current Signal Transduction Therapy*, **5**, 188-196. <https://doi.org/10.2174/157436210791920229>
- [10] Li, N., Meng, D.-D., Gao, L., *et al.* (2018) Overexpression of HOTAIR Leads to Radioresistance of Human Cervical Cancer via Promoting HIF-1 α Expression. *Radiation Oncology*, **13**, 210. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1153-4>
- [11] Lefranc, F., Facchini, V. and Kiss, R. (2007) Proautophagic Drugs: A Novel Means to Combat Apoptosis-Resistant Cancers, with a Special Emphasis on Glioblastomas. *Oncologist*, **12**, 1395-1403. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-12-1395>
- [12] 翟金俊, 杜贤荣, 李彩霞. LncRNA HOTAIR 对肝癌细胞 HCCLM3 放射敏感性的影响[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(18): 1419-1425. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20190928-02130>
- [13] 李鸣鹤, 李守森, 张伟, 等. 沉默长链非编码 RNA HOTAIR 对直肠腺癌细胞放射敏感性的影响[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(12): 1097-1100.
- [14] 原高明, 孟晓锋, 郭孝龙, 等. 沉默 lncRNA HOTAIR 上调 miR-17-5p 表达增加 U87R 细胞放射敏感性[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2021, 30(1): 90-94. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn113030-20190510-00173>
- [15] Ewing, D. (1998) The Oxygen Fixation Hypothesis: A Reevaluation. *American Journal of Clinical Oncology*, **21**, 355-361. <https://doi.org/10.1097/0000421-199808000-00008>
- [16] Hu, X.G., Ding, D., Zhang, J.Y., *et al.* (2019) Knockdown of LncRNA HOTAIR Sensitizes Breast Cancer Cells to Ionizing Radiation through Activating miR-218. *Bioscience Reports*, **39**, BSR20181038. <https://doi.org/10.1042/BSR20181038>
- [17] Jing, L., Yuan, W., Ruofan D, *et al.* (2015) HOTAIR Enhanced Aggressive Biological Behaviors and Induced Radio-Resistance via Inhibiting p21 in Cervical Cancer. *Tumor Biology*, **365**, 3611-3619. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2998-2>
- [18] Yang, J. and Weinberg, R.A. (2008) Epithelial-Mesenchymal Transition: At the Crossroads of Development and Tumor Metastasis. *Developmental Cell*, **14**, 818-829. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.05.009>
- [19] Brabletz, T., Jung, A., Spaderna, S., Hlubek, F. and Kirchner, T. (2005) Opinion: Migrating Cancer Stem Cells—An Integrated Concept of Malignant Tumour Progression. *Nature Reviews Cancer*, **5**, 744-749. <https://doi.org/10.1038/nrc1694>
- [20] Gao, D., Vahdat, L.T., Wong, S., Chang, J.C. and Mittal, V. (2012) Microenvironmental Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transitions in Cancer. *Cancer Research*, **72**, 4883-4889. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-1223>
- [21] Liu, Y.-W., Sun, M., Xia, R., *et al.* (2015) LincHOTAIR Epigenetically Silences miR34a by Binding to PRC2 to Promote the Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Human Gastric Cancer. *Cell Death & Disease*, **6**, e1802. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.150>

- [22] Daido, S., Yamamoto, A., Fujiwara, K., *et al.* (2005) Inhibition of the DNA—Dependent Protein Kinase Catalytic Subunit Radiosensitizes Malignant Glioma Cells by Inducing Autophagy. *Cancer Research*, **65**, 4368-4375. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-4202>
- [23] Chatterjee, S., Willis, N., Locks, S.M., *et al.* (2011) Dosimetric and Radiobiological Comparison of Helical Tomotherapy, Forward-Planned Intensity-Modulated Radiotherapy and Two-Phase Conformal Plans for Radical Radiotherapy Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *British Journal of Radiology*, **84**, 1083. <https://doi.org/10.1259/bjr/53812025>
- [24] Wang, Y., Yin, W. and Zhu, X. (2014) Blocked Autophagy Enhances Radiosensitivity of Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line CNE-2 *in Vitro*. *Acta Oto-Laryngologica*, **134**, 105-110. <https://doi.org/10.3109/00016489.2013.844365>
- [25] Chen, Y., Li, X., Guo, L., *et al.* (2015) Combining Radiation with Autophagy Inhibition Enhances Suppression of Tumor Growth and Angiogenesis in Esophageal Cancer. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 1645-1652. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3623>
- [26] Han, M.W., Lee, J.C., Choi, J.Y., *et al.* (2014) Autophagy Inhibition Can Overcome Radioresistance in Breast Cancer Cells through Suppression of TAK1 Activation. *Anticancer Research*, **34**, 1449-1455.
- [27] Schaaf, M.B., Jutten, B., Keulers, T.G., *et al.* (2015) Canonical Autophagy Does Not Contribute to Cellular Radioresistance. *Radiotherapy and Oncology*, **114**, 406-412. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.02.019>
- [28] Kaihui, L. (2012) Regulatory Role of miR-93 in Autophagy Induction. Doctoral Dissertation, National University of Singapore, Singapore.
- [29] Liu, Y.Q., Chen, X.J., Chen, X.L., *et al.* (2020) Long Non-Coding RNA HOTAIR Knockdown Enhances Radiosensitivity through Regulating microRNA-93/ATG12 Axis in Colorectal Cancer. *Cell Death & Disease*, **11**, 175. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2268-8>
- [30] Wu, C.L., Yang, L., Qi, X., *et al.* (2018) Inhibition of Long Non-Coding RNA HOTAIR Enhances Radiosensitivity via Regulating Autophagy in Pancreatic Cancer. *Cancer Management and Research*, **10**, 5261-5271. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S174066>
- [31] Gupta, A.K., McKenna, W.G., Weber, C.N., *et al.* (2002) Local Recurrence in Head and Neck Cancer: Relationship to Radiation Resistance and Signal Transduction. *Clinical Cancer Research*, **8**, 885-892.
- [32] Li, D., *et al.* (2013) Long Intergenic Noncoding RNA HOTAIR Is Overexpressed and Regulates PTEN Methylation in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *The American Journal of Pathology*, **182**, 64-70. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.08.042>
- [33] Guo, X.G., Xiao, H.Q., Guo, S.H., *et al.* (2019) Long Noncoding RNA HOTAIR Knockdown Inhibits Autophagy and Epithelial-Mesenchymal Transition through the Wnt Signaling Pathway in Radioresistant Human Cervical Cancer HeLa Cells. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 3478-3489. <https://doi.org/10.1002/jcp.26828>
- [34] Chen, J., Shen, Z., Zheng, Y., *et al.* (2015) Radiotherapy Induced Lewis Lung Cancer Cell Apoptosis via Inactivating Beta-Catenin Mediated by Upregulated HOTAIR. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 7878-7886.
- [35] Jiang, Y., Li, Z., Zheng, S., *et al.* (2016) The Long Non-Coding RNA HOTAIR Affects the Radiosensitivity of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by Regulating the Expression of Wnt Inhibitory Factor 1. *Tumor Biology*, **37**, 3957-3967. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4234-0>
- [36] Wang, G.Y., Li, Z.W., Zhao, Q., *et al.* (2014) LincRNA-p21 Enhances the Sensitivity of Radiotherapy for Human Colorectal Cancer by Targeting the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Oncology Reports*, **31**, 1839-1845. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3047>
- [37] Zhang, S.Q., Wang, B., Xiao, H.W., *et al.* (2020) LncRNA HOTAIR Enhances Breast Cancer Radioresistance through Facilitating HSPA1A Expression via Sequestering miR-449b-5p. *Thorac Cancer*, **11**, 1801-1816. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13450>