

HOTAIR在女性生殖系统疾病中的研究进展

柳絮¹, 杨三会², 刘琳琳², 刘涛², 孔潇丽¹, 王靖雯^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院生殖医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

摘要

长链非编码RNA (Long non-coding RNAs, LncRNAs)是一类长度大于200个核苷酸序列且不显著表达蛋白质的RNA。LncRNA种类繁多, 例如HOTAIR、H19、PVT1、RMRP、SNHG8、NRCP等。越来越多研究表明, LncRNA参与了多种肿瘤(乳腺癌、肺癌、胃癌、淋巴瘤和胶质母细胞瘤等)的调控。HOX转录物反义基因间核糖核酸(HOTAIR)是一种长约2.2 kb核苷酸调节反式基因表达的LncRNA, 是研究与人类疾病相关的最广泛的LncRNA之一。大量研究发现, HOTAIR在许多疾病的发生发展等方面都起到一定的作用, 尤其是在女性生殖系统疾病中的病理生理发展过程中起到了重要的作用, 例如卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、多囊卵巢综合征等疾病, 探讨HOTAIR在疾病中的作用机制, 为进一步预防和治疗女性生殖系统疾病提供了新的思路。本篇综述主要就HOTAIR在女性生殖系统疾病中的作用机制研究的最新进展进行阐述。

关键词

长非编码RNA, HOTAIR, 女性生殖系统疾病, 癌症

Research Progress of HOTAIR in Female Reproductive System Diseases

Xu Liu¹, Sanhui Yang², Linlin Liu², Tao Liu², Xiaoli Kong¹, Jingwen Wang^{2*}

¹School of Clinical Medicine of Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Reproductive Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 28th, 2023; accepted: Jun. 23rd, 2023; published: Jun. 30th, 2023

Abstract

Long non-coding RNAs (LncRNAs) are RNA with a length of more than 200 nucleotides and no sig-
*通讯作者。

文章引用: 柳絮, 杨三会, 刘琳琳, 刘涛, 孔潇丽, 王靖雯. HOTAIR 在女性生殖系统疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 10362-10368. DOI: 10.12677/acm.2023.1361451

nificant protein expression. There are many kinds of LncRNA, such as HOTAIR, H19, PVT1, RMRP, SNHG8, NRCP, etc. More and more studies show that LncRNA is involved in the regulation of a variety of tumors (breast cancer, lung cancer, stomach cancer, lymphoma, glioblastoma, etc.). HOX transcript antisense intergenic ribonucleic acid (HOTAIR) is an LncRNA with a length of approximately 2.2 kb that regulates the expression of trans genes. It is one of the most widely studied LncRNAs related to human diseases. A large number of studies have found that HOTAIR plays a certain role in the occurrence and development of many diseases, especially in the pathological and physiological development of female reproductive system diseases, such as ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, polycystic ovary syndrome, and other diseases. To explore the mechanism of HOTAIR's role in diseases, this provides new ideas for further prevention and treatment of female reproductive system diseases. This review mainly elaborates on the latest progress in the study of the mechanism of action of HOTAIR in female reproductive system diseases.

Keywords

Long Non-Coding RNA, HOTAIR, Female Reproductive System Diseases, Cancer

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. LncRNA 概述

众所周知, 身为遗传信息载体的 RNA 分为两大类, 一类是编码 RNA, 可表达蛋白质; 另一类是非编码 RNA, 不表达蛋白质。非编码 RNA 根据长度又分为长非编码 RNA (Long non-coding RNA, LncRNAs), 长度大于 200 个核苷酸序列和短非编码 RNA, 例如以小干扰 RNA (small interference RNA, siRNA), 微小 RNA (microRNA, miRNA), Piwi 相互作用 RNA (Piwi interacting RNA, piRNA), 长度小于 200 个核苷酸序列[1]。基因组中编码成蛋白质的部分仅占 2% [2], 虽然 LncRNA 不显著表达蛋白质, 但 LncRNA 可通过转录和转录后水平调节肿瘤的发生发展及其生物功能, 如肿瘤的血管生成、增殖、侵袭和转移[3]。近期研究表明, LncRNA 不仅与肿瘤侵袭、转移、增殖等有关, 还参与自身免疫系统疾病[4]、糖尿病[5]、神经退行性疾病[6]、心肌梗死[7] [8]、新生儿缺血缺氧性脑病[9]等疾病的调节。

2. HOTAIR 概述与功能机制

HOX 反义基因间 RNA (HOTAIR)作为最早被报道的调节反式基因表 LncRNA, 是一种具有 2.2 kb 个核苷酸的剪接和多腺苷酸化哺乳动物转录物, 影响哺乳动物胚胎发育[10]。已知人类 HOX 基因有 39 个, HOX 簇(A, B, C, D)分别位于 7p15、17p21、12q13 和 2q31 染色体[11]。已经被证实 HOTAIR 从某些部位确定成纤维细胞的染色质状态, 在肿瘤细胞中, HOTAIR 可以重新改变染色质状态, 通过改变基因的表达促进细胞的运动性和基质的侵袭性[12]。HOTAIR 可通过 TGF- β 1/Smad 通路促进子宫内膜纤维化, 又可介导组蛋白和 DNA 甲基化[13]、调节 MMP-2/MMP-9 和 CHEK1 [14]等的表达, 对肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和耐药性等多方面进行调控。

3. HOTAIR 与卵巢癌

卵巢癌(ovarian carcinoma, OC)是全球第七大常见恶性肿瘤, 是导致女性死亡率最高的恶性肿瘤, 并

且发病年龄越来越趋于年轻化[15]。

Dong LJ 等[16]发现 PI3KR3 在卵巢癌患者的样本中高度表达,而在正常卵巢的样本中表达并不显著。经过检测 HOTAIR 和 PIK3R3 在 SKOV3、OVCAR3 和 A2780 细胞中的表达水平发现,卵巢癌 SKOV3 和 OVCAR3 细胞中的 HOTAIR 和 PIK3R3 的基因表达水平高于在 A2780 细胞中的表达水平。进一步研究发现,沉默 HOTAIR 或 PIK3R3 可降低 SKOV3 细胞的增殖、转移和侵袭能力,并且 HOTAIR 和 PIK3R3 的相互作用是通过 miR-214 和 miR-217 调节卵巢癌细胞的生物学行为,因而认为 HOTAIR 其可作为卵巢癌的一种新的治疗靶点。Yang C 等人[17]发现 HOTAIR 不仅参与卵巢癌细胞的增殖、转移和侵袭,还参与卵巢癌细胞的上皮-间质转化(EMT)。通过体内实验研究发现,将 miR-200c 过表达的慢病毒载体转入卵巢癌 SKOV3 细胞系中,miR-200c 的过表达降低了卵巢癌细胞的侵袭性、致瘤能力,延长了裸鼠的生存期。其可能的作用机制是:上调的 miR-200c 引起 HOTAIR 的下调,进一步导致 E-钙黏蛋白的表达升高,而转录因子 snail 的表达下降。近几年研究表明[18][19],转录因子 snail 的表达可通过抑制 E-钙黏蛋白和其他上皮因子的转录而引起 EMT。上调的 miR-200c 和下调的 HOTAIR 可间接降低卵巢癌细胞 EMT 的进展,从而敲除 HOTAIR 有利于改善卵巢癌患者的预后。Wang J 等人[20]同样也发现 HOTAIR 的下调可通过抑制 EMT 从而降低卵巢癌细胞的增殖、转移。在体内实验中,qRT-PCR 分析说明在卵巢癌患者肿瘤切片中 HOTAIR 的表达水平高于实验中裸鼠 SKOV3 细胞,并观察到 E-钙黏蛋白表达明显增加,而波形蛋白的表达减少。体外实验进一步证实,沉默 HOTAIR 抑制了卵巢癌细胞的增殖和转移。因此,HOTAIR 的研究为今后卵巢癌的诊断、治疗和预后提供了新的靶点。

4. HOTAIR 与宫颈癌

宫颈癌(uterine cervix carcinoma)是全球女性癌症死亡第四大主要原因,2020 年新病例数达到 604,127 人,新死亡人数为 341,831 人[21]。宫颈癌的发生主要是人乳头瘤病毒 16 型和 18 型的感染。近期,对于宫颈癌的早期筛查,Forslund O 等人提出人乳头瘤病毒-mRNA 可作为 30 岁以上女性宫颈癌初级筛查手段[22]。同样,在我国由于年轻女性病毒感染时间短,可能会自发清除,还需进一步评估人乳头瘤病毒-mRNA 对年轻女性宫颈癌筛查的特异性和敏感性[23]。

最近研究发现 HOTAIR 具有多态性,能够改变染色质的状态引起不同癌症的发生[23]。Zhou Y 等人[24]就 HOTAIR 对人乳头瘤病毒 16 型阳性的宫颈癌细胞影响展开了研究,证实 HOTAIR 与人乳头瘤病毒 16 的表达在宫颈上皮细胞保持一致,敲除人乳头瘤病毒 16 型 E7 发现 HOTAIR 在 End1/E6E7 和 SiHa 细胞中的表达明显降低。starbase v2.0 数据库发现 miR-214-3p 5'端的 7bp 序列(CAGCAGG)与 HOTAIR 上的 1806~1813 序列完全互补,进行双荧光素酶分析得出 HOTAIR 和 miR-214-3p mim-ics 报告质粒共转染后,荧光素酶的活性下降了约 20%,证实 HOTAIR 可将这个位点作为 micro-RNA 反应元件起到抗 miR-214-3p 的作用,促进宫颈癌细胞的增殖同时抑制宫颈癌细胞的凋亡。并且还证实了 Wnt/ β -连环蛋白信号通路中的 β -连环蛋白能够促进宫颈癌细胞的增殖与转移。

5. HOTAIR 与子宫内膜癌

子宫内膜癌(endometrial carcinoma)或低级别的子宫内膜样癌(low-grade endometrioid carcinoma, LGEC)以高雌激素血症为特征,与子宫内膜增生、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)表达增加有关。子宫乳头状浆液性癌(uterine papillary serous carcinoma, UPSC)、透明细胞癌(clear cell carcinoma, CC)和高级别子宫内膜样癌(high-grade endometrial carcinoma, HGEC)在组织学上被认为是高危子宫内膜癌的主要类型[25]。

HOTAIR 是 HOXC 基因的产物,是一种肿瘤标志物,在不同种类肿瘤的转移和侵袭发挥着重要作用。Zhang XH 等人[26]采用 qRT-PCR 技术检测分析了 58 例子宫内膜癌组织和 22 例正常子宫内膜癌组织中

HOTAIR 的表达水平,发现子宫内膜癌患者组织中的 HOTAIR 表达水平明显高于正常的组织。流式细胞术分析显示,在子宫内膜癌细胞系(HEC-1A 和 Ishikawa 细胞系)中敲除 HOTAIR,将细胞周期停留在 G1 期;HOTAIR 的过表达,促进细胞从 G1 期向 S 期进展。裸鼠实验进一步证实了 HOTAIR 抑制了 PTEN 的表达,并通过激活 PI3K/Akt 通路来促进肿瘤细胞的增殖,抑制凋亡。大量研究结果表明 HOTAIR 可通过调节基质金属蛋白酶等相关蛋白的表达来促进多种肿瘤细胞的增殖和迁移。Li H 等人[27]也有同样的阐述,蛋白印迹分析表明,在转染 HOTAIR 的两种人胚胎干细胞系(HEC-6 和 ME-180)中 MMP-2 和 MMP-9 的表达明显增高,HOTAIR 可抑制 miR-152-3p,从而激活肿瘤启动子 LIN28B 并促进 LIN28B 表达,增强肿瘤细胞的侵袭和转移。Chi S 等人[28]观察到在 Ishikawa、HEC1A、HEC1B 和 AN3CA 细胞中 HOTAIR 和 PRB 的表达为负相关,并经过体内实验证实了 HOTAIR 的下调增强了子宫内膜癌对孕酮的敏感性。这为今后敲除 HOTAIR 作为靶向治疗子宫内膜癌提供了理论依据。

6. HOTAIR 与子宫肌瘤

子宫肌瘤(uterine leiomyoma, UL)起源于子宫平滑肌细胞,是最常见的子宫良性肿瘤。HOTAIR 是 HOXC 基因的产物,HOX 基因可影响子宫肌层和平滑肌瘤的生长和分化[29]。但 HOTAIR 对子宫肌瘤的作用知之甚少, Farzaneh F 等人[30]选择 152 名患有子宫肌瘤的女性和 182 名与之年龄匹配的健康女性进行病例对照研究,研究发现显性遗传中子宫肌瘤与 HOTAIR rs12826786 多态性相关,而与 HOTAIR rs4759314 和 rs1899663 多态性无关,但具体作用机制还不清楚,需要进一步研究证实。

7. HOTAIR 与子宫内膜异位症

子宫内膜异位症(endometriosis)是有活力的子宫内膜组织种植在子宫腔以外的器官[31],其发病机制尚不明确。子宫腔以外的病灶常见于腹腔、卵巢、子宫骶骨韧带、输卵管和膀胱等。除此之外,最近的临床研究发现,异位的内膜组织还可出现在胸腔,引起多房性气胸(女性月经期出现)[32];出现在胰腺,引起胰腺囊肿[33],子宫内膜异位症常以慢性盆腔痛、月经期疼痛并进行性加剧为主要临床表现,严重者还会引发不孕,是目前育龄期女性常见不孕原因之一。

子宫内膜异位症患者中 HOX 基因(A, B, C, D)四个簇中多个基因表达异常[34],为进一步研究,Chang CY 等人[35]利用等位基因和基因型分布说明,在 HOTAIR rs1838160 或 rs17720428 位点有遗传变异的人患有子宫内膜异位症的风险概率更高,此外,rs1838169 的 C-G 改变很有可能是决定子宫内膜敏感性的潜在遗传标记($p = 0.0174$, OR = 1.685295%, 置信区间: 1.1924~2.3816),差异具有统计学意义。rs1838169 和 rs17720428 之间的遗传替换会引起 HOTAIR 结构的热稳定性的变化,进一步证实了 HOTAIR 的癌症相关功能/致病单核苷酸多态性(SNPs)与子宫内膜异位症的发生具有相关性。同时,微阵列数据分析表明侵袭性子宫内膜异位症患者表达出更高的 HOTAIR 水平($p = 0.0009$);且 HOTAIR 可上调或下调 HOXD10 和 HOXA5 这两个靶点使病变扩散或转移到其他的组织器官,发挥其生物学功能。因此敲除 HOTAIR 可用于治疗子宫内膜异位症并且可抑制病变向其他组织器官侵犯。

8. HOTAIR 与多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄期女性以雄激素过多和排卵障碍为特征最常见的生殖内分泌疾病,月经失调、多毛、痤疮、肥胖和不孕为主要的临床表现,目前病因还不明确,大多研究认为受遗传因素、胰岛素抵抗、饮食和生活方式等影响。PCOS 还会引起糖尿病,血脂异常,腹部肥胖代谢综合征和心血管疾病等,严重危及女性身体健康[36]。

Jiang B 等人[37]使用 RT-qPCR 检测患有 PCOS 大鼠 HOTAIR 的表达水平异常,PCOS 组的 HOTAIR

表达水平高于正常对照组的表达水平, 进行血清检测发现, PCOS 组的雌激素(E)、雄激素(T)和黄体生成素(LH)水平升高, 而卵泡刺激素(FSH)水平下降, 说明 HOTAIR 水平的升高会引起机体内分泌的紊乱, 颗粒细胞的凋亡和卵巢功能的损伤。为此进一步研究证实了 HOTAIR 是通过与 miR-130a 竞争性结合进而增加了 IGF1 (胰岛素样生长因子 1) 的表达加重了内分泌的紊乱, 抑制颗粒细胞的增殖, 最终导致卵巢呈多囊样的改变。

9. HOTAIR 与卵巢早衰

卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)是指女性 40 岁以前出现闭经、性腺功能亢进和雌激素水平降低, 是早发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)的终末阶段[38]。HOTAIR 的多态性参与了 POI 的发生[39], 促进颗粒细胞的凋亡, 引起卵巢功能的损伤[37]。

Zhao W 等人[40] HOTAIR 通过激活 Notch 信号通路, 抑制卵巢细胞的凋亡, 并且证实了卵巢组织和血清样本中 HOTAIR 水平都可作为预测卵巢早衰的指标。生长激素又可以通过 Notch 信号通路抑制闭锁卵泡的产生、促进卵母细胞的成熟、升高雌激素水平[41]。颗粒细胞(ovarian granulosa cell, OGC)障碍直接影响卵巢的功能, 有研究证实环磷酸胺能够抑制颗粒细胞(OGC)的增殖, 促进 POF 的发生。

10. 小结

综上所述, 近几年, 对于 HOTAIR 的研究已经取得了很大进展, 探讨了 HOTAIR 通过调节多种信号分子来调节肿瘤的增殖、转移、侵袭等机制的研究, 更深层次说明了 HOTAIR 通过参与 EMT 促进肿瘤增殖、转移。值得注意的是, SNPs 也可进一步促进癌症的进展。除此之外, HOTAIR 还可引起女性机体内分泌的紊乱、抑制闭锁卵泡的形成和颗粒细胞的增殖进而导致女性不孕的发生, 但是目前的研究还很少, 有待进一步证实。总之, 积极开展有关 HOTAIR 的研究, 有望减少女性生殖系统多种疾病的发生发展, 从而提高女性的生存质量。

基金项目

济宁医学院教师扶持基金(JYFC2018FKJ104); 贺林院士新医学临床转化工作站科研基金(JYHL2018FMS03); 济宁市重点研发计划项目(2022YXNS043)。

参考文献

- [1] Bernstein, E. and Allis, C.D. (2005) RNA Meets Chromatin. *Genes & Development*, **19**, 1635-1655. <https://doi.org/10.1101/gad.1324305>
- [2] Jarroux, J., Morillon, A. and Pinskaya, M. (2017) History, Discovery, and Classification of lncRNAs. In: Rao, M.R.S., Ed., *Long Non Coding RNA Biology*, Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 1008, Springer, Berlin, 1-46. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5203-3_1
- [3] Zhao, W., Geng, D., Li, S., et al. (2018) LncRNA HOTAIR Influences Cell Growth, Migration, Invasion, and Apoptosis via the miR-20a-5p/HMGA2 Axis in Breast Cancer. *Cancer Medicine*, **7**, 842-855. <https://doi.org/10.1002/cam4.1353>
- [4] Xu, F., Jin, L., Jin, Y., et al. (2019) Long Noncoding RNAs in Autoimmune Diseases. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **107**, 468-475. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36562>
- [5] Sathishkumar, C., Prabu, P., Mohan, V., et al. (2018) Linking a Role of lncRNAs (Long Non-Coding RNAs) with Insulin Resistance, Accelerated Senescence, and Inflammation in Patients with Type 2 Diabetes. *Human Genomics*, **12**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0173-3>
- [6] Perry, R.B., Hezroni, H., Goldrich, M.J., et al. (2018) Regulation of Neuroregeneration by Long Noncoding RNAs. *Molecular Cell*, **72**, 553-567.e5. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.09.021>
- [7] Liu, C.Y., Zhang, Y.H., Li, R.B., et al. (2018) LncRNA CAIF Inhibits Autophagy and Attenuates Myocardial Infarction by Blocking p53-Mediated Myocardin Transcription. *Nature Communications*, **9**, Article No. 29.

- <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02280-y>
- [8] Sallam, T., Jones, M., Thomas, B.J., *et al.* (2018) Transcriptional Regulation of Macrophage Cholesterol Efflux and Atherogenesis by a Long Noncoding RNA. *Nature Medicine*, **24**, 304-312. <https://doi.org/10.1038/nm.4479>
- [9] Zhu, H., Wang, L., Chen, J., *et al.* (2020) Mechanisms Underlying Abnormal Expression of lncRNA H19 in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *American Journal of Perinatology*, **39**, 844-852. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718947>
- [10] He, S., Liu, S. and Zhu, H. (2011) The Sequence, Structure and Evolutionary Features of HOTAIR in Mammals. *BMC Evolutionary Biology*, **11**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-11-102>
- [11] Grier, D.G., Thompson, A., Kwasniewska, A., *et al.* (2005) The Pathophysiology of HOX Genes and Their Role in Cancer. *The Journal of Pathology*, **205**, 154-171. <https://doi.org/10.1002/path.1710>
- [12] Gupta, R.A., Shah, N., Wang, K.C., *et al.* (2010) Long Non-Coding RNA HOTAIR Reprograms Chromatin State to Promote Cancer Metastasis. *Nature*, **464**, 1071-1076. <https://doi.org/10.1038/nature08975>
- [13] Cheng, D., Deng, J., Zhang, B., *et al.* (2018) LncRNA HOTAIR Epigenetically Suppresses miR-122 Expression in Hepatocellular Carcinoma via DNA Methylation. *EBioMedicine*, **36**, 159-170. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.08.055>
- [14] Jiang, J., Wang, S., Wang, Z., *et al.* (2020) HOTAIR Promotes Paclitaxel Resistance by Regulating CHEK1 in Ovarian Cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **86**, 295-305. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04120-1>
- [15] Zhang, Y., Luo, G., Li, M., *et al.* (2019) Global Patterns and Trends in Ovarian Cancer Incidence: Age, Period and Birth Cohort Analysis. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 984. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6139-6>
- [16] Dong, L. and Hui, L. (2016) HOTAIR Promotes Proliferation, Migration, and Invasion of Ovarian Cancer SKOV3 Cells through Regulating PIK3R3. *Medical Science Monitor*, **22**, 325-331. <https://doi.org/10.12659/MSM.894913>
- [17] Yang, C., Li, H., Zhang, T., *et al.* (2020) miR-200c Overexpression Inhibits the Invasion and Tumorigenicity of Epithelial Ovarian Cancer Cells by Suppressing lncRNA HOTAIR in Mice. *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**, 1514-1523. <https://doi.org/10.1002/jcb.29387>
- [18] Hojo, N., Huisken, A.L., Wang, H., *et al.* (2018) Snail Knockdown Reverses Stemness and Inhibits Tumour Growth in Ovarian Cancer. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 8704. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27021-z>
- [19] Li, C.F., Chen, J.Y., Ho, Y.H., *et al.* (2019) Snail-Induced Claudin-11 Prompts Collective Migration for Tumour Progression. *Nature Cell Biology*, **21**, 251-262. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0268-z>
- [20] Wang, J., Chen, D., He, X., *et al.* (2015) Downregulated lincRNA HOTAIR Expression in Ovarian Cancer Stem Cells Decreases Its Tumorigenesis and Metastasis by Inhibiting Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cancer Cell International*, **15**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s12935-015-0174-4>
- [21] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [22] Forslund, O., Miriam Elfström, K., Lamin, H., *et al.* (2019) HPV-mRNA and HPV-DNA Detection in Samples Taken up to Seven Years before Severe Dysplasia of Cervix Uteri. *International Journal of Cancer*, **144**, 1073-1081. <https://doi.org/10.1002/ijc.31819>
- [23] Zhang, S.K., Guo, Z., Wang, P., *et al.* (2020) The Potential Benefits of HPV E6/E7 mRNA Test in Cervical Cancer Screening in China. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 533253. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.533253>
- [24] Zhou, Y., Wang, Y., Lin, M., *et al.* (2021) LncRNA HOTAIR Promotes Proliferation and Inhibits Apoptosis by Sponging miR-214-3p in HPV16 Positive Cervical Cancer Cells. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 400. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02103-7>
- [25] Liang, S. and Zhang, Y. (2021) Clinical Pathological Characteristics and Survival of High-Grade Endometrioid Carcinoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **47**, 3644-3651. <https://doi.org/10.1111/jog.14839>
- [26] Zhang, X.H., Hu, P., Xie, Y.Q., *et al.* (2019) Long Noncoding RNA HOTAIR Promotes Endometrial Carcinoma Cell Proliferation by Binding to PTEN via the Activating Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Signaling Pathway. *Molecular and Cellular Biology*, **39**, e00251-19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00251-19>
- [27] Li, H., Liu, D., Liu, L., *et al.* (2021) The Role of HOTAIR/miR-152-3p/LIN28B in Regulating the Progression of Endometrial Squamous Carcinoma. *Archives of Medical Science*, **17**, 434-448. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.89632>
- [28] Chi, S., Liu, Y., Zhou, X., *et al.* (2019) Knockdown of Long Non-Coding HOTAIR Enhances the Sensitivity to Progesterone in Endometrial Cancer by Epigenetic Regulation of Progesterone Receptor Isoform B. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **83**, 277-287. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3727-0>
- [29] Cermik, D., Arici, A. and Taylor, H.S. (2002) Coordinated Regulation of HOX Gene Expression in Myometrium and Uterine Leiomyoma. *Fertility and Sterility*, **78**, 979-984. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03366-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03366-6)

- [30] Farzaneh, F., Saravani, M., Esmailpoor, M., *et al.* (2019) Association of HOTAIR Gene Polymorphisms and Haplotypes with Uterine Leiomyoma Susceptibility in Southeast of Iran. *Molecular Biology Reports*, **46**, 4271-4277. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04881-w>
- [31] Christopher, F. (1927) Inguinal Endometriosis. *Annals of Surgery*, **86**, 918-921. <https://doi.org/10.1097/00000658-192712000-00014>
- [32] Staring, G., Monteiro, F., Barracha, I., *et al.* (2021) Multi-Loculated Catamenial Pneumothorax: A Rare Complication of Thoracic Endometriosis. *Cureus*, **13**, e17583. <https://doi.org/10.7759/cureus.17583>
- [33] Ludwig, C., Kopacz, A., Warren, M.L., *et al.* (2021) Symptomatic Pancreatic Body Endometrial Cyst Requiring en Bloc Distal Pancreatectomy. *BMJ Case Reports*, **14**, e244911. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244911>
- [34] Golestan Jahromi, M., Aflatoonian, R., Afsharian, P., *et al.* (2018) Altered Expression of 3 Paralogous HOX A-D Clusters in Endometriosis Disease: A Case-Control Study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, **16**, 549-556.
- [35] Chang, C.Y., Tseng, C.C., Lai, M.T., *et al.* (2021) Genetic Impacts on Thermostability of Onco-lncRNA HOTAIR during the Development and Progression of Endometriosis. *PLOS ONE*, **16**, e0248168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248168>
- [36] Anagnostis, P., Tarlatzis, B.C. and Kauffman, R.P. (2018) Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): Long-Term Metabolic Consequences. *Metabolism*, **86**, 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.016>
- [37] Jiang, B., Xue, M., Xu, D., *et al.* (2020) Down-Regulated lncRNA HOTAIR Alleviates Polycystic Ovaries Syndrome in Rats by Reducing Expression of Insulin-Like Growth Factor 1 via microRNA-130a. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 451-464. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14753>
- [38] Persani, L., Rossetti, R. and Cacciatore, C. (2010) Genes Involved in Human Premature Ovarian Failure. *Journal of Molecular Endocrinology*, **45**, 257-279. <https://doi.org/10.1677/JME-10-0070>
- [39] Cho, S.H., Kim, J.H., Park, H.W., *et al.* (2021) Associations between HOTAIR Polymorphisms rs4759314, rs920778, rs1899663, and rs7958904 and Risk of Primary Ovarian Insufficiency in Korean Women. *Maturitas*, **144**, 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.10.023>
- [40] Zhao, W. and Dong, L. (2018) Long Non-Coding RNA HOTAIR Overexpression Improves Premature Ovarian Failure by Upregulating Notch-1 Expression. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **16**, 4791-4795. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6750>
- [41] Liu, T.E., Wang, S., Zhang, L., *et al.* (2016) Growth Hormone Treatment of Premature Ovarian Failure in a Mouse Model via Stimulation of the Notch-1 Signaling Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **12**, 215-221. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3326>