

鲁首男,战铁翔,苏志雷,等. HOXA11-AS 在恶性肿瘤中的表达及作用研究[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(2): 111-115.
Lu SN, Zhan TX, Su ZL, et al. Recent progress in research on the expression and effects of HOXA11-AS in malignant tumors [J].
Chin J Comp Med, 2019, 29(2): 111-115.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.02.019

HOXA11-AS 在恶性肿瘤中的表达及作用研究

鲁首男,战铁翔,苏志雷,符 稳,郇 升,姜兴明*

(哈尔滨医科大学附属第二医院胆胰外科,哈尔滨 150086)

【摘要】 长链非编码 RNA HOXA11 反义 RNA(HOXA11-AS)是一种近年来发现的 lncRNA。最早使用探针在小鼠胚胎 cDNA 文库中发现 HOXA11-AS,随后在人宫颈癌、胃癌及神经胶质瘤等恶性肿瘤细胞中相继被学者发现并在其中发挥重要作用。HOXA11-AS 能够通过 miRNA 和 EZH2 蛋白等相互作用促进肿瘤的增殖、转移等恶性生物学行为,被认为是致癌性 lncRNA。HOXA11-AS 的发现为肿瘤的防治提供了新的思路。

【关键词】 长链非编码 RNA;HOXA11-AS;恶性肿瘤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】**1671-7856(2019)02-0111-05

Recent progress in research on the expression and effects of HOXA11-AS in malignant tumors

LU Shouan, ZHAN Tiexiang, SU Zhilei, FU Wen, TAI Sheng, JIANG Xingming*

(Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin 150086, China)

【Abstract】 The long noncoding RNA HOXA11 antisense RNA (HOXA11-AS) was recently discovered in a mouse embryo cDNA library using the probe from the sense HOXA11 cDNA sequence. Since then, it has been found to play important roles in human cervical cancer, gastric cancer, and gliomas. HOXA11-AS can promote tumor malignancy (i.e., proliferation and metastasis) by interacting with various miRNAs and proteins such as EZH2, providing new potential routes for the potential treatment of cancers.

【Keywords】 lncRNA; HOXA11-AS; malignant tumor

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是长度大于 200 个核苷酸的一类非编码 RNA^[1-4]。LncRNA 可以通过调控染色质状态和基因活性、调控基因表达和调控细胞核域结构等途径在肿瘤的发生发展中起重要作用^[5-6]。尽管手术技术、放化疗方案和靶向药物等治疗方法有了很大的改进,但癌症仍然是一个严重的全球公共卫生问

题^[7]。因此,为了更好地控制癌症,寻找用于早期诊断和预后的新型生物标志物是必要的。长链非编码 RNA HOXA11 反义 RNA(HOXA11-AS)是近年来被发现的能够促进肿瘤增殖与转移的 lncRNA,并且与肿瘤的侵袭能力和预后密切相关^[8-9]。本文简要综述 lncRNA HOXA11-AS 在恶性肿瘤中的研究现状。

【基金项目】 国家自然科学基金(81602088);中国博士后科学基金(2017M621305);黑龙江省博士后科学基金(LBH-Z16096);黑龙江省卫生计生委科研课题(2016-049);哈尔滨医科大学创新科学研究基金(2016LCZX09)。

【作者简介】 鲁首男(1993—),硕士研究生,研究方向:非编码 RNA 与肿瘤。E-mail: hmufarmer@126.com

【通信作者】 姜兴明,副主任医师,硕士生导师,研究方向:肝胆胰肿瘤与非编码 RNA。E-mail: xmjiang@hrbmu.edu.cn

1 HOXA11-AS 概述

长链非编码 RNA HOXA11 反义 RNA (lncRNA HOXA11-AS) (也称为 HOXA11S, HOXA-AS5, HOXA11AS, HOXA11-AS1 或 NCRNA00076), 是位于染色体 7p15.2 上的长度为 3885nt 的同源盒 (HOX) 家族基因的成员^[10-11]。HOXA11-AS 在小鼠胚胎 cDNA 文库中首次被发现^[12-13]。随着研究的深入, lncRNA HOXA11-AS 相继在人宫颈癌细胞、神经胶质瘤细胞等恶性肿瘤细胞中被发现, 并且表示 HOXA11-AS 的表达水平与肿瘤的进展和预后密切相关。近年来研究发现 HOXA11-AS 在肿瘤细胞的基因调控和细胞周期进展等方面都发挥着重要作用。

2 HOXA11-AS 与恶性肿瘤

2.1 HOXA11-AS 与神经胶质瘤

研究发现 HOXA11-AS 与神经胶质瘤的生长与转移有着密切的关系。有学者认为 HOXA11-AS 能够成为神经胶质瘤分级与分型的标志物。在高级别神经胶质瘤 (III-IV 级) 组织中的 HOXA11-AS 表达水平显著高于低级别神经胶质瘤 (I-II 级) 组织; 在神经胶质瘤分型中经典亚型和间充质亚型中的 HOXA11-AS 表达水平也明显高于神经亚型和前体亚型。在预后方面, HOXA11-AS 的表达水平与胶质瘤患者的生存率显著相关, 并且经过统计学分析表示 HOXA11-AS 是神经胶质瘤的独立预后因子。有学者发现 HOXA11-AS 可以通过改变细胞周期相关蛋白的表达来调节细胞周期进程。HOXA11-AS 的过表达能够上调细胞周期 G1/S 转换所需的细胞周期素依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinases 4, CDK4)、CDK2、Cyclin D1 和 Cyclin E, 而抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 p16、p21 和 p27 被下调。进行进一步细胞实验发现 HOXA11-AS 能够通过 2 种不同的途径调节细胞周期。Cui 等^[14]提出 HOXA11-AS/miR-140-5p 轴能够对胶质瘤的生长进行调节。MiR-140-5p 直接作用于 HOXA11-AS 3'-非翻译区 (untranslated region, UTR) 直接调节 HOXA11-AS 的表达, 并与 HOXA11-AS 表达呈负相关。外源性下调 HOXA11-AS 表达能够抑制肿瘤细胞的增殖、凋亡以及正常细胞周期的进行, 而使用 miR-140-5p 抑制剂后可使 HOXA11-AS 的表达恢复正常并且解除对细胞增殖、细胞凋亡和细胞周期阻滞的抑制作用。另一条途径是通过调节 miR-214-3p/果蝇 zeste

基因增强子同源物 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 轴来促进神经胶质瘤的细胞生长和转移。低表达的 HOXA11-AS 对神经胶质瘤细胞生长的抑制作用可通过抑制 miR-214-3p 的表达得到部分恢复, 并且抑制 miR-214-3p 的表达很大程度上消除了 HOXA11-AS 的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 在肿瘤细胞中诱导的迁移和侵袭的抑制作用。过表达 miR-214-3p 显著降低神经胶质瘤细胞中 EZH2 的 mRNA 和蛋白质表达水平, 并且 EZH2 的表达与胶质瘤组织中 HOXA11-AS 的表达呈正相关, 与 miR-214-3p 的表达呈负相关。这些证据表明 HOXA11-AS 可以通过 miR-214-3p 在胶质瘤中调节 EZH2 的表达从而促进神经胶质瘤的细胞生长和转移^[15-16]。Zhang 等^[17]研究发现: HOXA11-AS 能够调控胶质瘤肿瘤细胞的干细胞特性, 外源性过表达 HOXA11-AS 能够促进肿瘤细胞的成球能力并上调干细胞特性相关转录因子 Oct4/Sox17/Sox2 的表达; 体内实验中沉默 HOXA11-AS 后裸鼠移植瘤的生长受到抑制, 并且肿瘤干细胞标志物的表达也呈下降趋势。Yang 等^[18]也得到了与上述相似的实验结果, 并进一步指出胶质瘤中 HOXA11-AS 通过负向抑制 miR-124-3p 的表达来调控肿瘤细胞的恶性生物学行为能力。

2.2 HOXA11-AS 与胃癌

HOXA11-AS 在胃癌 (gastric cancer, GC) 中同样起着重要作用。统计学研究发现 GC 患者中较高的 HOXA11-AS 表达水平与肿瘤大小、肿瘤的分化程度、病理分期和淋巴结转移呈正相关, 且 HOXA11-AS 高表达组 3 年总生存率和无进展生存率都低于低表达组^[19]。通过动物实验, Liu 等^[20]发现 HOXA11-AS 低表达组收集的肿瘤组织具有较少的 Ki-67 阳性细胞, 而 HOXA11-AS 过表达组具有更多的 Ki-67 阳性细胞。这表示 HOXA11-AS 的上调能够促进肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。在细胞实验中, Sun 等^[21]发现 HOXA11-AS 可以同时结合多梳抑制复合体 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) 等, 并在转录水平上调节蛋白酶丝氨酸 8 (protease serine 8, PRSS8) 和 kruppel 样因子 2 (Kruppel-like factor 2, KLF2)。HOXA11-AS 同时也作为细胞质中 miR-1297 的竞争性内源 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA), 并且与 miR-1297 结合来促进其对 EZH2 mRNA 的抑制, 导致 EZH2 蛋白水平升高。随后 EZH2 蛋白能够进入细

胞核,HOXA11-AS 可以进一步募集 EZH2 蛋白来抑制 PRSS8 和 KLF2 的转录。减少的 PRSS8 蛋白可以进一步刺激 β -连环蛋白(β -catenin)增多。该反馈环将导致 PRSS8 和 KLF2 的丧失以及 β -catenin 的持续高表达,其最终促进 GC 细胞增殖和侵袭。另外有研究发现 HOXA11-AS 能够影响细胞周期,用 si-HOXA11-AS 转染的肿瘤细胞在 G1/G0 期有明显的细胞周期停滞,但其具体机制尚不清楚有待进一步阐明。

2.3 HOXA11-AS 与结直肠癌

最近研究证实,HOXA11-AS 与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的侵袭和转移有着密切的关系。HOXA11-AS 过表达能显著加速细胞迁移,且 HOXA11-AS siRNA 转染至肿瘤细胞后能够显著减少细胞迁移。进一步研究发现,在结直肠癌细胞中 miR-125a-5p 能够直接结合 HOXA11-AS,HOXA11-AS 的过表达显著降低结直肠癌细胞中 miR-125a-5p 的表达,而 miR-125a-5p 能够靶向调节蛋白精氨酸脱亚氨酶 2(protein-arginine deiminase 2, PADI2)的表达,二者同样呈负相关关系。这就表示 HOXA11-AS 的过表达能够显著降低结直肠癌细胞中 miR-125a-5p 的表达从而提高 PADI2 的表达,三者有着密切的关联。进一步实验证实,PADI2 siRNA 转染能显著减少细胞迁移并降低肿瘤细胞的侵袭能力^[22-23]。综上,通过 HOXA11-AS/miR-125a-5p/PADI2 调控网络能够调节结直肠癌的转移及侵袭能力,这为治疗和预防结直肠癌转移找到了新的治疗靶点。另外,HOXA11-AS 与 CRC 患者的淋巴结转移、TNM 分期、肿瘤大小和 CEA 水平同样显著相关。但具体的调节机制尚不明确,需要进一步研究。

2.4 HOXA11-AS 与非小细胞肺癌

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的一类肿瘤。有趣的是,在 NSCLC 中 HOXA11-AS 对肿瘤的促癌作用同样存在。HOXA11-AS 在 NSCLC 组织中显著上调,是正常组织的 2.38 倍,并且 HOXA11-AS 的水平与 NSCLC 患者的预后呈正相关^[24]。目前已知的促进 NSCLC 侵袭及转移的途径有两条,第一条途径是通过 HOXA11-AS 的过度表达抑制非小细胞肺癌中的 miR-200b 促进细胞上皮间质化(epithelial mesenchymal transition, EMT)。HOXA11-AS 过表达时,能与细胞中的与 EZH2 和 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase 1, DNMT1)相互作用来抑制

miR-200b 的表达从而促进细胞的 EMT 过程,直接表现为锌指 E-盒结合同源异形盒 1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)、ZEB2、Snail 和 N-钙粘蛋白(N-cadherin)的 mRNA 和蛋白表达显著升高,而 E-cadherin 表达下降^[25];第二条途径是 HOXA11-AS 过表达能够降低 miR-124 的表达,从而使转录因子 Sp1 的水平升高^[26]。而 Sp1 的水平高低与肿瘤细胞的侵袭能力呈正相关,这表示 HOXA11-AS 能够通过该途径提高肿瘤细胞的侵袭能力。另外有研究报道称 HOXA11-AS 与 miR-642b 相互作用也能影响 NSCLC 的生长,但具体调节方式与途径尚不清晰^[27]。

2.5 HOXA11-AS 与肝细胞癌

近年来有研究发现 HOXA11-AS 同样能够促进肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展。体外实验发现,HOXA11-AS 在 HCC 组织中的表达水平明显升高,高于正常组织表达一倍以上,且高 HOXA11-AS 表达的患者总体生存时间显著短于低表达的患者,而 HOXA11-AS 降低可显著抑制 HCC 细胞的肿瘤形成能力。进一步实验提示,HOXA11-AS 能够携带 PRC2 到大肿瘤抑制激酶 1(large tumor suppressor kinase 1, LATS1)启动子区域以抑制其转录,从而抑制 HCC 细胞增殖并促进细胞周期进展至 G1/G0 期以及凋亡^[28]。Zhan 等^[29]认为 HOXA11-AS 抑制 miR-214-3p 的表达同样能够促进 HCC 细胞的增殖与侵袭能力,并且 HOXA11-AS 的过表达会促进 EMT 相关蛋白的过表达从而促进肿瘤的增殖与转移。另外 Liu 等^[30]发现,HOXA11-AS 能将 EZH2 募集到双特异性蛋白磷酸酶 5(dual specificity protein phosphatase 5, DUSP5)的启动子上并抑制 DUSP5 的转录。而 DUSP5 是一种肿瘤抑制因子,它的转录抑制能够促进肿瘤的增殖,这为抑制 HCC 肿瘤生长提供一种新的思路。

2.6 HOXA11-AS 与肾癌

Yang 等^[31]的研究发现,HOXA11-AS 在肾癌肿瘤组织和肿瘤细胞系中呈异常上调表达,并且 HOXA11-AS 的表达水平与肾癌的临床晚期分期、肿瘤分期以及淋巴结转移密切相关。细胞实验中,外源性转染 siRNA 下调 HOXA11-AS 表达后能够抑制肿瘤细胞增殖和侵袭能力、阻滞细胞周期,EMT 标志蛋白 ZEB1、Snail1、N-cadherin 的表达下降。进一步的机制研究证实,肾癌中 HOXA11-AS 通过内源性海绵吸附 miR-146b-5p,阻断 miR-146b-5p 与其下

游靶基因基质金属蛋白酶 16 (matrix metalloproteinase 16, MMP16) 的 3'-UTR 结合, 进而上调 MMP16 的表达来促进肿瘤细胞的侵袭能力 (HOXA11-AS/miR-146b-5p/MMP16 调控轴)。后续的体内实验也证实, 下调 HOXA11-AS 的表达后, 肾癌肿瘤细胞在体内的增殖能力受到明显抑制。

2.7 HOXA11-AS 与其他恶性肿瘤

HOXA11-AS 在其他肿瘤中同样存在高表达, 但在不同的肿瘤中发挥不同作用的机制。Richards 等^[32] 认为单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 能够影响 HOXA11-AS 抑制卵巢癌的生长; Kim 等^[33] 的实验研究证实 HOXA11-AS 在宫颈癌中呈异常高表达, 过表达的 HOXA11-AS 能够促进宫颈癌肿瘤细胞的增殖与侵袭转移能力, 并调控肿瘤细胞的细胞干性及上皮间质化过程, 同时 HOXA11-AS 可以作为宫颈癌患者整体生存的独立评估因素; 骨肉瘤中发现: HOXA11-AS 能够通过 HOXA11-AS/miR-124-3p/ROCK1 信号传导轴的相互作用促进骨肉瘤细胞的增殖^[34-35]; Li 等^[36] 研究发现 HOXA11-AS 通过调节 EMT 过程参与乳腺癌细胞的侵袭和转移; Lu 等^[37] 研究认为 HOXA11-AS 可能通过抑制 p21 表达和扩增 miR-124 来提高眼色素层黑色素瘤细胞的增殖和侵袭能力。Sun 等^[38] 的研究证实 HOXA11-AS 在食管鳞癌肿瘤组织和肿瘤细胞中均呈上调表达, 其表达水平与肿瘤的组织学分级和淋巴结转移密切相关, 低表达 HOXA11-AS 组患者的中位生存时间和中为无病生存时间均更长, 并且 HOXA11-AS 的表达可以作为食管鳞癌患者预后的独立危险因素。此外, HOXA11-AS 在头颈部鳞癌中同样为上调表达, 并且与患者的总体生存率和无病生存率相关; 外源性沉默 HOXA11-AS 表达后肿瘤细胞的迁移能力明显下降^[39]。Zhao 等^[40] 研究发现 HOXA11-AS 在顺铂耐药的肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 细胞内的表达明显升高, 外源性抑制 HOXA11-AS 的表达后 LUAD 细胞的增殖和迁移能力下降、细胞凋亡增加、EMT 过程受到阻滞, 并且能够提高 LUAD 细胞对顺铂的敏感性; 该研究团队进一步指出 HOXA11-AS 是通过调控 miR-454-3p/信号转导与转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 轴来促进 LUAD 细胞的顺铂耐药。

3 总结与展望

近年来 lncRNA 已成为近代遗传研究的新热

点, 越来越多的研究已经发现 lncRNA 在各种癌症类型中的失调, 并且 lncRNAs 的异常表达实际上参与了癌症发展的各个阶段, 包括癌症的发生, 发展和转移。目前对于 HOXA11-AS 的认识有了很大的进步; 现今认为 HOXA11-AS 能够对大多数肿瘤都有促癌作用, 如神经胶质瘤、胃癌和非小细胞肺癌等, 且作用机制与靶点不尽相同。但总体来说, 对于 HOXA11-AS 的作用机制尚处于早期阶段, 很多详细深入的研究尚需继续进行, 如 HOXA11-AS 对于喉鳞状细胞癌的促癌机制尚不明确、HOXA11-AS 与肿瘤化疗耐药及患者治疗后的反应关系研究等。但随着研究的深入, 研究方法及技术的不断进步, 终将探明 HOXA11-AS 对肿瘤增殖与转移的作用机制, HOXA11-AS 也具有很大潜力能够成为疾病预防、诊断及治疗的新靶点。

参考文献:

- [1] Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, et al. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(11): 828-851.
- [2] 贡时雨, 范慧敏, 张旭敏, 等. lncRNA 在心衰衰竭预后判断和治疗中的潜力研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(2): 102-105.
- [3] 罗文浩, 张培东. ciRS-7 在心血管类疾病中的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(4): 127-130.
- [4] 刘萍, 赵海苹, 罗玉敏. MicroRNA-424 在肿瘤发生中的作用和机制研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(5): 529-534.
- [5] Gómezmaldonado L, Tiana M, Roche O, et al. EFNA3 long noncoding RNAs induced by hypoxia promote metastatic dissemination [J]. *Oncogene*, 2014, 34(20): 2609-2620.
- [6] 刘丽云, 龚健, 徐晋珩, 等. 长链非编码 RNA CCAT1 对人乳头状甲状腺癌侵袭和迁移能力的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(7): 81-86.
- [7] Siegel RL, Miller KD. *Cancer Statistics, 2017* [J]. *Ca-Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [8] Mu S, Ai L, Fan F, et al. Prognostic and clinicopathological significance of long noncoding RNA HOXA11-AS expression in human solid tumors: a meta-analysis [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 1.
- [9] Li N, Yang ML, Shi K, et al. Long non-coding RNA HOXA11-AS in human cancer: A meta-analysis [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 474: 165-170.
- [10] Zhang Y, He RQ, Dang YW, et al. Comprehensive analysis of the long noncoding RNA HOXA11-AS gene interaction regulatory network in NSCLC cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2016, 16: 89.
- [11] Xue JY, Huang C, Wang W, et al. HOXA11-AS: a novel regulator in human cancer proliferation and metastasis [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 4387-4393.
- [12] Chau YM, Pando S, Taylor HS. HOXA11 silencing and

- endogenous HOXA11 antisense ribonucleic acid in the uterine endometrium [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2002, 87(6): 2674-2680.
- [13] Lu SN, Jiang XM, Su ZL, et al. The role of the long non-coding RNA HOXA11-AS in promoting proliferation and metastasis of malignant tumors [J]. *Cell Biol Int*, 2018. [Epub ahead of print]
- [14] Cui Y, Yi L, Zhao JZ, et al. Long noncoding RNA HOXA11-AS functions as miRNA sponge to promote the glioma tumorigenesis through targeting miR-140-5p [J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(10): 822-828.
- [15] Xu C, He T, Li Z, et al. Regulation of HOXA11-AS/miR-214-3p/EZH2 axis on the growth, migration and invasion of glioma cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1504-1513.
- [16] Wang Q, Zhang J, Liu Y, et al. A novel cell cycle-associated lncRNA, HOXA11-AS, is transcribed from the 5-prime end of the HOXA transcript and is a biomarker of progression in glioma [J]. *Cancer Lett*, 2016, 373(2): 251-259.
- [17] Zhang ZX, Zhou JH, Zhang JX, et al. Downregulation of lncRNA-HOXA11-AS modulates proliferation and stemness in glioma cells [J]. *Chinese Neurosurgical Journal*, 2017, 3(4): 198-204.
- [18] Yang JX, Liu B, Yang BY, et al. Long non-coding RNA homeobox (HOX) A11-AS promotes malignant progression of glioma by targeting miR-124-3p [J]. *Neoplasma*, 2018, 65(4): 505-514.
- [19] 高健伟, 李鹰飞, 徐豪明, 等. HOXA11-AS 在胃癌中的表达及其功能研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(12): 1331-1335.
- [20] Liu Z, Chen Z, Fan R, et al. Over-expressed long noncoding RNA HOXA11-AS promotes cell cycle progression and metastasis in gastric cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 82.
- [21] Sun M, Nie F, Wang Y, et al. LncRNA HOXA11-AS promotes proliferation and invasion of gastric cancer by scaffolding the chromatin modification factors PRC2, LSD1, and DNMT1 [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(21): 6299-6310.
- [22] Li T, Xu C, Cai B, et al. Expression and clinicopathological significance of the lncRNA HOXA11-AS in colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 4155-4160.
- [23] Chen D, Sun Q, Zhang L, et al. The lncRNA HOXA11-AS functions as a competing endogenous RNA to regulate PADI2 expression by sponging miR-125a-5p in liver metastasis of colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 70642-70652.
- [24] Zhang Y, Chen W, Gan T, et al. Clinical significance and effect of lncRNA HOXA11-AS in NSCLC: a study based on bioinformatics, in vitro and in vivo verification [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5567.
- [25] Chen JH, Zhou LY, Xu S, et al. Overexpression of lncRNA HOXA11-AS promotes cell epithelial-mesenchymal transition by repressing miR-200b in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 64.
- [26] Yu WJ, Peng WD, Jiang H, et al. LncRNA HOXA11-AS promotes proliferation and invasion by targeting miR-124 in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(10): 1010428317721440.
- [27] Zhang Y, Luo J, Wang X, et al. A comprehensive analysis of the predicted targets of miR-642b-3p associated with the long non-coding RNA HOXA11-AS in NSCLC cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6147-6160.
- [28] Yu J, Hong JF, Kang J, et al. Promotion of LncRNA HOXA11-AS on the proliferation of hepatocellular carcinoma by regulating the expression of LATS1 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2017, 21(15): 3402-3411.
- [29] Zhan MX, He K, Xiao J, et al. LncRNA HOXA11-AS promotes hepatocellular carcinoma progression by repressing miR-214-3p [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(8): 3758-3767.
- [30] Liu B, Li J, Liu X, et al. Long non-coding RNA HOXA11-AS promotes the proliferation HCC cells by epigenetically silencing DUSP5 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65): 109509-109521.
- [31] Yang FQ, Zhang JQ, Jin JJ, et al. HOXA11-AS promotes the growth and invasion of renal cancer by sponging miR-146b-5p to upregulate MMP16 expression [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9611-9619.
- [32] Richards EJ, Jennifer PW, Yajuan L, et al. A functional variant in HOXA11-AS, a novel long non-coding RNA, inhibits the oncogenic phenotype of epithelial ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(33): 34745-34757.
- [33] Kim HJ, Eoh KJ, Kim LK, et al. The long noncoding RNA HOXA11 antisense induces tumor progression and stemness maintenance in cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(50): 83001-83016.
- [34] Cui MX, Wang JY, Li QJ, et al. Long non-coding RNA HOXA11-AS functions as a competing endogenous RNA to regulate ROCK1 expression by sponging miR-124-3p in osteosarcoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 437-444.
- [35] 张鸿程, 宋广元, 谈伟健, 等. lncRNA HOXA11-AS 对骨肉瘤细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(5): 497-502.
- [36] Li WL, Jia GT, Qu YW, et al. Long Non-Coding RNA (LncRNA) HOXA11-AS promotes breast cancer invasion and metastasis by regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. *Med Sci Monitor*, 2017, 23: 3393-3403.
- [37] Lu QK, Zhao N, Zha GP, et al. LncRNA HOXA11-AS exerts oncogenic functions by repressing p21 and miR-124 in uveal melanoma [J]. *DNA Cell Biol*, 2017, 36(10): 837-844.
- [38] 孙晓燕, 王晓飞, 崔渊博, 等. 长链非编码 RNA HOXA11-AS 在食管鳞癌中的表达及意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(3): 186-190.
- [39] Qu LM, Jin M, Yang LK, et al. Expression of long non-coding RNA HOXA11-AS is correlated with progression of laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(2): 573-580.
- [40] Zhao X, Li X, Zhou L, et al. LncRNA HOXA11-AS drives cisplatin-resistance of human LUAD cells via modulating miR-454-3p/Stat3 [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(10): 3068-3079.