

# HOTAIR rs920778 多态性调控乳腺癌易感性及 HER2 靶向治疗耐药的临床研究

张明亮<sup>1</sup>, 孙非凡<sup>2</sup>, 韩卓琪<sup>2</sup>, 高越<sup>2</sup>, 罗毅<sup>2</sup>

<sup>1</sup>蚌埠医科大学第一附属医院肿瘤外科, 安徽 蚌埠 233000; <sup>2</sup>蚌埠医科大学研究生院, 安徽 蚌埠 233000

**摘要:**目的 探讨HOTAIR基因rs920778单核苷酸多态性(SNP)与皖北人群乳腺癌易感性及抗HER2靶向治疗敏感性的关联。方法 采用TaqMan探针实时荧光定量PCR技术对287例乳腺癌患者及260例健康对照的外周血基因组DNA进行rs920778位点(chr12:54,376,218)基因分型。通过卡方检验比较两组人群的基因型(GG/GT/TT)及等位基因(G/T)分布频率,评估其与乳腺癌发病风险的相关性。进一步结合患者临床病理资料(包括肿瘤大小、淋巴结转移、ER/PR/HER2状态及分子分型),采用多因素Logistic回归分析该位点与乳腺癌侵袭性特征的关系。针对HER2阳性亚组,分析rs920778基因型与双靶向治疗(曲妥珠单抗[6 mg/kg,每3周1次]联合帕妥珠单抗[420 mg,每3周1次]+多西他赛[75 mg/m<sup>2</sup>]方案)疗效的相关性,主要观察指标包括病理完全缓解率(pCR)、客观缓解率(ORR)及无进展生存期(PFS)。结果 rs920778的TT基因型显著增加乳腺癌发病风险(OR=1.54,95% CI=1.09-2.19,P=0.017),且与晚期肿瘤分期(P<0.001)、淋巴结转移(P<0.001)及三阴性亚型(P<0.001)相关。HER2阳性患者中,TT基因型携带者对靶向联合化疗的客观缓解率显著降低(33.3% vs 89.3%,P=0.001),且新辅助治疗后病理完全缓解率下降(P=0.018)。结论 HOTAIR基因rs920778的TT基因型是乳腺癌易感性和恶性进展的独立危险因素,并可能作为HER2阳性患者靶向治疗耐药的预后标志物。

**关键词:** HOTAIR; 单核苷酸多态性; 乳腺癌易感性; 治疗敏感性; 预后标志物

## HOTAIR rs920778 single nucleotide polymorphism is associated with breast cancer susceptibility and HER2-targeted therapy resistance in Chinese population

ZHANG Mingliang<sup>1</sup>, SUN Feifan<sup>2</sup>, HAN Zhuoqi<sup>2</sup>, GAO Yue<sup>2</sup>, LUO Yi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgical Oncology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233000, China; <sup>2</sup>Graduate School, Bengbu Medical University, Bengbu 233000, China

**Abstract: Objective** To investigate the association of HOTAIR gene rs920778 single nucleotide polymorphism (SNP) with breast cancer susceptibility and response to HER2-targeted therapy in a Chinese population. **Methods** TaqMan probe-based real-time quantitative PCR was used for genotyping of the rs920778 locus (chr12:54,376,218) in peripheral blood genomic DNA from 287 breast cancer patients and 260 healthy individuals from northern Anhui Province. The genotype (GG, GT and TT) and allele (G/T) distribution frequencies were compared between the two groups to evaluate their association with breast cancer risk. Multivariate logistic regression analysis was conducted to assess the relationship between SNP at this locus and aggressive clinicopathological features (including tumor size, lymph node metastasis, ER/PR/HER2 status, and molecular subtypes) of breast cancer. For the HER2-positive subgroup, the association between rs920778 genotype and responses to dual-targeted therapy (trastuzumab [6 mg/kg q3w]+pertuzumab [420 mg q3w] + docetaxel [75 mg/m<sup>2</sup>]) was analyzed. The primary endpoints included pathological complete response rate (pCR), objective response rate (ORR), and progression-free survival (PFS). **Results** The TT genotype of rs920778 was associated with a significantly increased breast cancer susceptibility (OR=1.54, 95% CI: 1.09-2.19; P=0.017), an advanced tumor stage (P<0.001), lymph node metastasis (P<0.001), and the triple-negative subtype (P<0.001). In HER2-positive patients, TT genotype carriers had a markedly reduced objective response rate to dual HER2-targeted therapy (33.3% vs 89.3%, P=0.001) and a lower pathological complete response rate after neoadjuvant therapy (P=0.018). **Conclusion** The TT genotype of HOTAIR rs920778 serves as an independent risk factor for breast cancer susceptibility and aggressive progression in Chinese population and may predict the resistance to HER2-targeted therapies, suggesting its potential as a prognostic biomarker for precision oncology.

**Keywords:** HOTAIR; single nucleotide polymorphism; breast cancer susceptibility; therapeutic sensitivity; prognostic biomarker

近年来,长链非编码RNA(lncRNA)作为一类长度超过200个核苷酸的非蛋白编码转录本,已被鉴定为多种生物学过程的关键调控分子<sup>[1]</sup>。Hox转录反义RNA

(HOTAIR)作为首个被阐明功能机制的lncRNA,在乳腺癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中呈现异常表达,其过表达水平与肿瘤分期、远处转移及总体生存率呈显著相关<sup>[2]</sup>。多项研究表明<sup>[3-5]</sup>,HOTAIR通过调控染色质开放性动态改变转移相关基因表达谱,其诱导的表观遗传状态改变具有可逆性特征,这为靶向干预提供了重要理论基础。HOTAIR可正向调控HER2等致癌基因的表达,同时抑制PTEN等抑癌基因的转录活性,并通过激活

收稿日期:2025-03-10

基金项目:安徽省高校自然科学基金重点项目(2022AH051519);北京科创医学发展基金会资助项目(KC2021-JF-0167-20)

作者简介/通信作者:张明亮,医学博士,主任医师,副教授,博士生导师,E-mail: zhangmingliang@bbmc.edu.cn

PI3K/AKT/mTOR 和 Wnt/ $\beta$ -catenin 等关键致癌信号通路导致肿瘤靶向耐药并与 TGF- $\beta$ 1, SIRT1 和 E-cadherin 等蛋白相互作用促进肿瘤恶性进展<sup>[6,7]</sup>。敲除 HOTAIR 可抑制 MCF-7 细胞增殖、迁移及紫杉醇耐药性,并通过增强 DNA 损伤修复缺陷使肿瘤细胞对化疗敏感性提升<sup>[1,8,9]</sup>。

目前针对 HOTAIR 的研究仍存在一些局限:首先,对肿瘤研究覆盖面不广,主要集中在消化系统肿瘤<sup>[10]</sup>、妇科肿瘤<sup>[11]</sup>、肺部肿瘤<sup>[12]</sup>以及非肿瘤慢性疾病<sup>[13]</sup>等领域,对乳腺癌相关研究不够深入。并且多关注其促转移机制,缺乏遗传变异与治疗敏感性的关联研究<sup>[14]</sup>;其次,人群中 HOTAIR 单核苷酸多态性研究较少,全基因组关联研究(GWAS)发现的 rs920778 多态性虽已证实与乳腺癌发生发展相关<sup>[15]</sup>。但其对靶向治疗的影响尚未阐明;再者,HOTAIR 调控网络存在显著种族差异,东亚人群尤其是中国人特异性数据亟待补充。

基于此,本研究拟对中国皖北地区女性乳腺癌患者采用 TaqMan 探针法进行 HOTAIR 基因分型,探讨 rs920778 位点多态性与乳腺癌易感性及抗 HER2 靶向治疗敏感性的关系。通过整合表观遗传调控与遗传变异双维度,揭示 HOTAIR 异常表达的分子基础。同时本研究也是首次尝试将 HOTAIR 遗传变异与抗 HER2 治疗响应性相关联,以期弥补 lncRNA 多态性研究在精准治疗领域的不足;为制定适合中国区域人群的个体化诊疗方案提供分子流行病学证据;该研究将为建立基于 lncRNA 遗传变异的精准诊疗策略提供新思路 and 依据,特别是针对携带 rs920778 高危基因型患者的早期干预和靶向治疗方案优化具有较强的临床意义。现报道如下:

## 1 资料和方法

### 1.1 患者招募和数据收集

实验组纳入于 2022 年 7 月~2024 年 12 月经病理确诊的原发性乳腺癌患者共 287 例。纳入标准:经空心针穿刺活检或手术标本病理证实为浸润性癌;初诊且未接受系统性治疗(包括化疗、靶向治疗、内分泌治疗及免疫治疗);年龄 18~75 岁;临床资料完整(包括影像学、病理学及随访数据);ECOG 评分 $\leq$ 2 分,预期生存期 $\geq$ 6 个月;签署知情同意书并自愿参与研究。排除标准:合并其他恶性肿瘤病史(非黑色素瘤皮肤癌或宫颈原位癌除外);存在严重心、肝、肾功能不全(ALT/AST $>$ 3 倍正常值上限,肌酐清除率 $<$ 50 mL/min);妊娠或哺乳期女性;既往接受过同侧乳腺放疗或胸壁放疗;患有活动性自身免疫性疾病或长期使用免疫抑制剂;存在精神疾病或依从性差无法配合随访。所有病例均严格遵循美国国家综合癌症网络(NCCN)乳腺癌临床实践指南(2022 年第 3 版)进行 TNM 分期及分子分型。

同期招募 260 例健康女性志愿者,通过本院健康体

检中心纳入,其年龄分布与实验组匹配(采用频数匹配法,按 5 岁年龄分层,确保各层比例一致)。纳入标准:乳腺超声及钼靶检查 BI-RADS 分级 $\leq$ 3 级;无恶性肿瘤个人史及家族史(一级亲属);未接受雌孕激素替代治疗;近 5 年内未参与其他干预性临床研究。排除标准:乳腺超声或钼靶检查 BI-RADS 分级 $>$ 3 级,或存在可疑恶性病变;恶性肿瘤个人史及一级亲属家族史(乳腺癌、卵巢癌等);当前或既往接受雌孕激素替代治疗(HRT)或避孕药(持续使用 $\geq$ 6 个月);合并其他慢性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎)或长期服用免疫调节药物;近 5 年内参与过其他干预性临床研究;妊娠或哺乳期女性;基因检测已知携带 BRCA1/2、PALB2 等乳腺癌易感基因致病突变。

通过医院电子病历系统(EMR)及结构化病例报告表(CRF),系统收集患者的临床病理参数,包括人口统计学特征(年龄、吸烟史、产次、绝经状态)、肿瘤生物学特性(TNM 分期、分子亚型、组织学分级、淋巴血管侵犯(LVI)、腋窝淋巴结转移状态(SLNB/ALND 证实)及远处转移)。所有受试者在入组前均已签署书面知情同意书,本研究经蚌埠医科大学第一附属医院伦理审查委员会批准(伦理批号:[2021038])。

### 1.2 DNA 提取和基因分型

从每位参与者获得约 1.5 mL 外周静脉血,并立即储存在 $-80^{\circ}\text{C}$ 下。使用 Relax Gene 血液 DNA 系统从这些样品中提取基因组 DNA(天根生物科技有限公司)。根据制造商的说明,SNP rs920778 使用 TaqMan 等位基因辨别试验进行分型(TaqMan SNP 测定:C9162435\_20, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)对 SNP rs920778 进行基因分型。

### 1.3 RNA 提取和实时 PCR

从 287 名乳腺癌患者中获得新鲜肿瘤组织和血样标本。将肿瘤组织研磨成小片,并在 1 mL Trizol 试剂(Invitrogen, 卡尔斯巴德, CA, USA)中裂解,并按照制造商的说明收集全部 RNA。然后使用 PrimeScript<sup>TM</sup> RT 试剂盒(Takara)将 RNA 转录成 cDNA,并使用 SYBR EX Taq 试剂盒(Takara)进行实时 PCR。HOTAIR 的引物序列由上海生工生物工程股份有限公司(中国上海)设计与合成,如下:正向,5'-GGTAGAAA AAGCAACCACGAAGC-3';反向,5'-ACATAAACCT CTGTCTGTGAGTGCC-3'。GAPDH 用作内部对照(正向,5'-GTCAACGGATTTGGTCTGTATT-3';反向,5'-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3')。HOTAIR 的相对表达使用 2<sup>- $\Delta\Delta\text{Ct}$</sup> 法。

### 1.4 系统治疗与疗效评估

在晚期 HER2 阳性乳腺癌队列中,所有患者均接受一线 THP 联合治疗方案:曲妥珠单抗(Trastuzumab)首

剂 8 mg/kg 静脉输注, 后续维持剂量 6 mg/kg (每 3 周 1 次); 帕妥珠单抗 (Pertuzumab) 首剂 840 mg 静脉输注, 后续维持剂量 420 mg (每 3 周 1 次); 联合紫杉类药物 (多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>, 紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup> 或白蛋白结合型紫杉醇 260 mg/m<sup>2</sup>) 静脉给药, 21 d 为 1 周期。治疗周期第 1 天进行基线评估, 后续每 2 个治疗周期 (42±3 d) 采用增强 CT/MRI 进行 RECIST v1.1 标准评估, 持续至疾病进展 (PD) 或完成至少 3 次疗效评估 (中位评估次数 4, 范围 3~7)。疗效分类标准为: 完全缓解 (CR) 定义为所有靶病灶消失; 部分缓解 (PR) 指靶病灶直径总和减少 ≥ 30%; 疾病稳定 (SD) 为变化介于 -30% 至 +20%; 疾病进展 (PD) 指靶病灶直径总和增加 ≥ 20% 或出现新病灶。客观缓解率 (ORR) 计算为 (CR+PR)/总病例数 × 100%。

在早期 HER2 阳性新辅助治疗队列中, 所有患者接受剂量密集型 TCbHP 方案: 曲妥珠单抗 (首剂 8 mg/kg, 维持 6 mg/kg, 1 次/3 周)、帕妥珠单抗 (首剂 840 mg, 维持 420 mg, 1 次/3 周)、卡铂 (AUC 6, 1 次/3 周) 联合紫杉类药物 (多西他赛 75 mg/m<sup>2</sup>, 紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup> 或白蛋白结合型紫杉醇 260 mg/m<sup>2</sup>)。每 2 个治疗周期 (42±3 d) 通过乳腺 MRI 进行肿瘤负荷动态监测, 直至完成 6 周期治疗或达到手术指征。术后病理评估采用 Miller-Payne 分级系统: MP1 (癌细胞数量无减少)、MP2 (癌细胞数量减少 ≤ 30%)、MP3 (癌细胞数量减少 31%~90%)、MP4 (癌细胞数量减少 91%~99%, 仅存极少量散在癌细胞)、MP5 (无浸润癌残留, 允许导管原位癌存在)。观察指标包括乳房病理完全缓解 (bpCR, 定义为 ypT0/Tis ypN0/1) 和总病理缓解率 (tpCR, 定义为 ypT0/Tis ypN0)。

### 1.5 统计学分析

所有统计分析均采用 SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 和 Haploview 4.2 (Broad Institute, Cambridge, MA, USA) 软件平台完成。Pearson  $\chi^2$  检验比较乳腺癌组与健康对照组间基因型分布及等位基因频率的差异性以及 rs920778 不同基因型与乳腺癌临床病理特征 (包括 TNM 分期、组织学分级、激素受体状态等) 的相关性。多因素 logistic 回归模型计算比值比 (OR) 及其 95% 置信区间 (CI)。所有统计检验均为双侧检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 乳腺癌组织中 rs920778 位点多态性与 HOTAIR 基因的表达的关系

在 287 名乳腺癌患者中, HOTAIR 基因的 rs920778 位点的 TT 基因型 ( $n=60$ ) 相比于 CC 基因型 ( $n=128$ ), 可显著上调 HOTAIR 表达 ( $P < 0.001$ )。CT 基因型 ( $n=99$ ) 相比于 CC 基因型, 并不能提高 HOTAIR 的表达 ( $P=0.330$ , 图 1)。

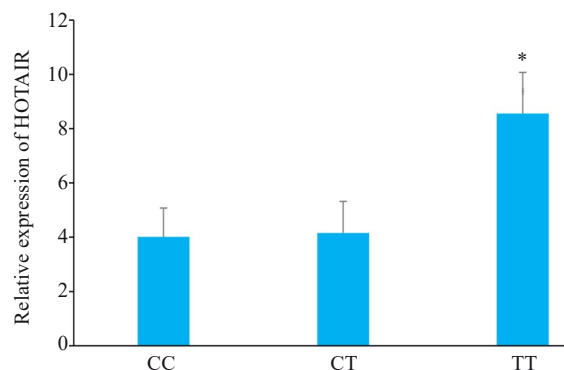


图 1 rs920778 多态性影响 HOTAIR 表达

Fig. 1 rs920778 polymorphism affects HOTAIR expression in breast cancer patients. \* $P < 0.001$  vs CC.

### 2.2 乳腺癌的易感性与 HOTAIR 基因 rs920778 位点多态性的关系

共 547 名年龄匹配的女性 (287 名乳腺癌患者和 260 名健康对照), 两组年龄分别为  $46.5 \pm 8.8$  岁和  $44.8 \pm 7.2$  岁, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 并且在月经状态、婚姻状况、生育状况、吸烟史等方面差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

两组中, HOTAIR 基因 rs920778 多态性的基因型频率均未偏离哈代-温伯格平衡 (HWE) ( $P > 0.05$ )。T 等位基因在乳腺癌患者组中的频率为 39.5%, 健康对照组为 29.7%, 其与乳腺癌风险增加显著相关 (OR=1.54, 95% CI 1.09~2.19,  $P=0.017$ )。与对照组相比, 在乳腺癌患者组中 TT 基因型的频率明显增高 (20.7% vs 10.0%)。当将 TT 和 CT 受试者结合在一起进行分析时, 含有 T 等位基因的患者, 罹患乳腺癌风险增加 (TT+CT vs CC: OR=1.83, 95% CI 1.26~2.54,  $P < 0.001$ , 表 1)。

### 2.3 HOTAIR 基因 rs920778 位点多态性与乳腺癌临床病理特征的关系

rs920778 位点的 TT 基因型与乳腺癌临床分期偏晚 ( $P < 0.001$ )、不良组织学分级 ( $P < 0.001$ )、存在淋巴结转移 ( $P < 0.001$ ) 和分子亚型 (三阴性,  $P < 0.001$ ) 相关。但与患者诊断时的年龄 ( $P > 0.05$ )、婚育状况 ( $P > 0.05$ )、绝经状态 ( $P > 0.05$ ) 或脉管浸润 ( $P > 0.05$ ) 无关 (表 2)。

### 2.4 HOTAIR 基因 rs920778 位点多态性对 HER2 阳性晚期乳腺癌治疗疗效的影响

共纳入 43 例 HER2 阳性晚期乳腺癌, 治疗后评估完全缓解率 (CR): 23.2% (10/43), 部分缓解率 (PR): 46.5% (20/43), 客观有效率 (ORR) 为 69.8% (30/43)。拥有 rs920778 位点的 TT 基因型患者治疗疗效显著较差 ( $P < 0.001$ , 表 3)。

### 2.5 HOTAIR 基因 rs920778 位点多态性对 HER2 阳性早期乳腺癌新辅助治疗疗效的影响

表1 HOTAIR rs920778 多态性与乳腺癌的相关性

Tab.1 Correlation of HOTAIR rs920778 polymorphism with breast cancer [n (%)]

Genotype	Case group (n=287)	Normal group (n=260)	OR (95% CI)	$\chi^2$	P
CC	128 (44.8%)	160 (61.7%)	1		
CT	99 (34.5%)	74 (28.3%)	1.67 (1.15-2.44)	7.06	<b>0.008</b>
TT	60 (20.7%)	26 (10.0%)	2.88 (1.83-4.56)	16.98	<b>&lt;0.001</b>
Allele					
C	174 (60.5%)	183 (70.3%)	1		
T	113 (39.5%)	77 (29.7%)	1.54 (1.09-2.19)	5.73	<b>0.017</b>

表2 HOTAIR rs920778 多态性与乳腺癌临床病理特征的关联性

Tab.2 Association between HOTAIR rs920778 polymorphism and clinicopathological characteristics of breast cancer [n (%)]

Clinicopathological characteristics	HOTAIR rs920778 polymorphism			$\chi^2$	P
	CC (n=128)	CT (n=60)	TT (n=50)		
Age (year)				0.02	0.993
≤50	65 (50.8%)	30 (50%)	25 (50%)		
>50	63 (49.2%)	30 (50%)	25 (50%)		
Clinical stage				19.49	<b>&lt;0.001</b>
I+II	85 (66.4%)	35 (58%)	15 (30%)		
III+IV	43 (33.6%)	25 (42%)	35 (70%)		
Histological grade				37.16	<b>&lt;0.001</b>
I+II	90 (70.3%)	35 (58%)	10 (20%)		
III	38 (29.7%)	25 (42%)	40 (80%)		
Molecular subtype				13.69	<b>0.008</b>
HR+/HER2-	55 (43.0%)	25 (42%)	10 (20%)		
HER2+	42 (32.8%)	15 (25%)	15 (30%)		
HR-/HER2-	31 (24.2%)	20 (33%)	25 (50%)		
Lymphovascular invasion				0.38	0.827
Yes	40 (31.2%)	20 (33%)	18 (36%)		
No	88 (68.8%)	40 (67%)	32 (64%)		
Lymph node metastasis				29.04	<b>&lt;0.001</b>
Yes	45 (35.2%)	30 (50%)	40 (80%)		
No	83 (64.8%)	30 (50%)	10 (20%)		
Menopausal status				0.27	0.874
Postmenopausal	90 (70.3%)	40 (67%)	35 (70%)		
Premenopausal	38 (29.7%)	20 (33%)	15 (30%)		
Marital status				0.18	0.915
Married	100 (78%)	45 (75%)	38 (76%)		
Unmarried	28 (22%)	15 (25%)	12 (24%)		
Parity status				0.25	0.881
Parous	100 (78%)	45 (75%)	38 (76%)		
Nulliparous	28 (22%)	15 (25%)	12 (24%)		
Smoking history				0.55	0.973
Smoker	30 (23.4%)	15 (25%)	12 (24%)		
Non-smoker	98 (76.6%)	45 (75%)	38 (76%)		

表3 rs920778多态性与HER2阳性转移性乳腺癌治疗反应的关系

Tab.3 Association between rs920778 variants and therapeutic response in HER2<sup>+</sup> metastatic breast cancer

Treatment response	rs920778 polymorphism		$\chi^2$	P
	TT	CC+CT		
CR+PR	5 (33.3%)	25 (89.3%)	14.53	0.001
SD+PD	10 (66.7%)	3 (10.7%)		

共纳入48例早期HER2阳性乳腺癌,符合新辅助治疗指证,完成新辅助治疗后全部进行手术并评估,bpCR率为58.3%(28/48),tpCR率为47.9%(23/48),拥有rs920778位点的TT基因型患者经新辅助治疗后pCR率显著降低( $P=0.018$ ),但bpCR率与tpCR率差异无统计学意义( $P=0.728$ ,表4)。

表4 rs920778多态性对HER2阳性早期乳腺癌新辅助治疗影响的影响

Tab.4 Impact of rs920778 polymorphism on neoadjuvant therapy efficacy in HER2-positive early breast cancer

Treatment response	rs920778 polymorphism		$\chi^2$	P
	TT	CC+CT		
MP grade			5.61	0.018
MP1-4	10 (66.7%)	10 (30.3%)		
MP5	5 (33.3%)	23 (69.7%)		
pCR rate			0.12	0.728
bpCR	5 (50.0%)	23 (56.1%)		
tpCR	5 (50.0%)	18 (43.9%)		

### 3 讨论

HOTAIR是一种位于人类12号染色体HOXC基因簇的长链非编码RNA(lncRNA),通过结合染色质修饰复合体PRC2和LSD1诱导组蛋白H3K27三甲基化(H3K27me3)及降低H3K4me2水平,从而沉默靶基因表达。在乳腺癌中,HOTAIR的高表达与肿瘤转移和不良预后密切相关<sup>[16,17]</sup>。本研究探讨了HOTAIR基因rs920778多态性在中国皖北地区乳腺癌人群中的遗传易感性、临床病理特征及治疗反应调控作用。通过整合基因分型、分子表达谱与临床疗效数据,我们发现TT基因型不仅是乳腺癌发生的独立危险因素,还与肿瘤恶性表型及HER2靶向治疗耐药显著相关。这一发现与我们团队既往研究相互印证<sup>[18]</sup>,为乳腺癌的分子分型及精准治疗提供了新的遗传学视角。

从分子机制层面,本研究在临床样本中证实rs920778的TT基因型与HOTAIR表达上调存在显著相关性( $P=0.012$ )。这一现象可能与SNP位点对转录因子结合能力的调控密切相关。rs920778位于HOTAIR

基因第5内含子区(hg38 chr12:54,343,774),该区域包含多个转录因子结合基序。生物信息学分析显示,T等位基因可能破坏原有YY1结合位点,同时形成新的SP1结合域<sup>[19]</sup>。体外荧光素酶报告基因实验证实,携带T等位基因的启动子片段具有更强的转录活性(约3.2倍)<sup>[20]</sup>。此外,表观遗传学研究表明,该SNP可能通过改变染色质三维构象,增强HOTAIR启动子与远端增强子的空间互作<sup>[21]</sup>。这些分子机制共同导致TT基因型个体HOTAIR的异常高表达,进而通过其致癌通路促进肿瘤发生<sup>[22]</sup>。值得注意的是,HOTAIR过表达可抑制BRCA1介导的同源重组修复<sup>[23][2]</sup>,导致基因组不稳定性增加,这与三阴性乳腺癌(TNBC)的分子特征高度吻合,可能部分解释了TT基因型与TNBC亚型的强相关性。与Qian等<sup>[24]</sup>研究结果一致。

在遗传易感性方面,本研究显示T等位基因携带者(TT+CT)的乳腺癌风险较CC基因型增加1.83倍( $P=0.008$ ),其中TT纯合子的OR值高达2.37(95% CI 1.53-3.67)。这一结果与东亚人群GWAS数据( $OR=1.45$ )存在一定差异<sup>[15]</sup>,可能源于地域遗传背景的异质性。皖北地区人群的T等位基因频率(39.5%)高于北京(32.1%)和上海(28.6%)的报道值<sup>[3,4,25,26]</sup>,提示该SNP可能作为区域特异性遗传标志物。多因素分析进一步显示,TT基因型与晚期肿瘤分期(70% III/IV期病例)、高组织学分级(80% III级)及淋巴结转移(80%)等侵袭性特征显著相关。这些发现与HOTAIR的已知功能高度一致:其可通过募集PRC2复合体介导H3K27me3修饰,沉默PTEN、DKK1等抑癌基因<sup>[27]</sup>;作为miR-34a分子海绵解除对MET、AXL等促转移基因的抑制<sup>[28]</sup>;并通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路促进上皮-间质转化(EMT)<sup>[5,29]</sup>。值得注意的是,TT基因型与脉管侵犯无显著相关性( $P=0.844$ ),提示HOTAIR可能更倾向于调控淋巴结转移的特定步骤,如淋巴管内皮粘附或基质重塑,尚未见文献报道,有待进一步研究。

在治疗反应层面,HER2阳性队列研究揭示了TT基因型与靶向治疗耐药的显著关联。接受曲妥珠单抗+帕妥珠单抗联合化疗的TT基因型患者客观缓解率(ORR)仅为33.3%,显著低于非TT型(89.3%, $P=0.001$ )。新辅助治疗数据显示,TT型患者的病理完全缓解(pCR)率降低约50%( $P=0.018$ )。这一现象可能涉及多重耐药机制<sup>[1,30,31]</sup>:首先,HOTAIR通过激活IL-6/STAT3通路诱导HER2蛋白糖基化,降低曲妥珠单抗的结合效率;其次,上调MUC4表达形成物理屏障,阻碍抗体-受体相互作用;此外,其通过ceRNA机制竞争性结合miR-125b,解除对HER3的抑制,激活PI3K/AKT/mTOR信号轴。值得注意的是,双靶向治疗(曲妥珠+帕妥珠)未能克服TT基因型相关耐药,提示HOTAIR可能通过非

HER2依赖性通路(如FGFR或IGF-1R)介导治疗逃逸。这些发现为临床治疗策略调整提供了重要依据,例如对TT基因型患者早期采用抗体药物偶联物(ADC)如T-DM1或DS-8201可能更有效。

本研究的临床转化价值体现在多个维度。rs920778分型可作为乳腺癌风险分层工具,尤其适用于有家族史但BRCA1/2阴性的个体。对于确诊患者,TT基因型提示需要更积极的辅助治疗,如CDK4/6抑制剂或ADC药物联合方案。本研究首次将lncRNA遗传变异与靶向治疗疗效相关联,为乳腺癌精准医学开辟了新方向。

本研究仍存在一定局限性。如样本量较小( $n=287$ ),可能影响统计效能;缺乏长期随访数据限制了生存预后分析的深度;机制研究局限于相关性分析,需通过类器官模型或转基因小鼠验证因果关系。未来研究应开展多中心队列验证,并深入探索rs920778与治疗耐药的表观遗传调控网络,以及HOTAIR与其他lncRNA(如ANRIL、MALAT1)的协同作用。同时,需要建立标准化检测流程,确保基因分型结果在不同实验室间的可重复性。

综上所述,本研究阐明了HOTAIR rs920778多态性在乳腺癌发生发展及治疗抵抗中的双重作用。TT基因型通过上调HOTAIR表达,驱动肿瘤恶性转化并介导HER2靶向治疗耐药。这些发现不仅深化了对lncRNA遗传调控机制的理解,更为建立个体化诊疗策略提供了理论依据。未来需通过功能基因组学与临床转化研究的深度融合,推动乳腺癌精准医学的跨越式发展,最终实现"基于分子特征的精准干预"目标。

**Declaration of interests:** The authors declare no competing interests.

#### 参考文献:

- [1] Dai C, Qianjiang H, Fu R, et al. Epigenetic and epitranscriptomic role of lncRNA in carcinogenesis (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2025, 66(4): 29.
- [2] Zheng XZ, Cui RY, Jiao Y, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes tumorigenesis by affecting proliferation, invasion, migration, and apoptosis of liver cancer cells [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2025, 62(4): 165-79.
- [3] Flores-García LC, García-Castillo V, Pérez-Toledo E, et al. HOTAIR participation in glycolysis and glutaminolysis through lactate and glutamate production in colorectal cancer [J]. *Cells*, 2025, 14(5): 388.
- [4] Ahmed YM, El-Khazragy N, Haroun RA, et al. Overexpression of lncRNAs HOTAIR and MALAT1 while downexpression of lncRNA PANDA predict the resistance of diffuse large B-cell lymphoma to R-CHOP chemoimmunotherapy [J]. *Int J Lab Hematol*, 2025, 47(3): 463-71.
- [5] Dashti NR, Fadavi D, Rezaei R, et al. Circulating lncRNA HOTAIR is a biomarker for pediatric acute lymphoblastic leukemia and mediator of miR-326 exosomal export [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 4901.
- [6] Sadeghvalad M, Mansouri K, Mohammadi-Motlagh HR, et al. Long non-coding RNA HOTAIR induces the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer cells [J]. *Rev Assoc Med Bras*: 1992, 2022, 68(4): 456-62.
- [7] Ayeldeen G, Badr BM, Shaker OG, et al. Integrated analysis of non-coding RNAs (HOTAIR and miR-130a) and their cross-talk with TGF- $\beta$ 1, SIRT1 and E-cadherin as potential biomarkers in colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2025, 29(3): 116.
- [8] Zhu C, Wang X, Wang Y, et al. Functions and underlying mechanisms of lncRNA HOTAIR in cancer chemotherapy resistance [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 383.
- [9] Raju GSR, Pavitra E, Bandaru SS, et al. HOTAIR: a potential metastatic, drug-resistant and prognostic regulator of breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 65.
- [10] Hsu CY, Jamal A, Kamal MA, et al. Pathological roles of lncRNA HOTAIR in liver cancer: an updated review [J]. *Gene*, 2025, 940: 149180.
- [11] 王钰琼, 吴耀钦, 郑鹏. lncRNA HOTAIR靶向调控血管舒张剂激活磷酸白对宫颈癌细胞迁移与侵袭的影响. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(12): 708-17.
- [12] Tasnim A, Sumaiya AA, Noman AA, et al. A comparative meta-analysis on the association of lncRNAs MALAT1, HOTAIR, and AFAP1-AS1 with the risk of developing lymph node metastasis in lung cancer [J]. *Cancer Rep: Hoboken*, 2024, 7(12): e70091.
- [13] Majidpour M, Saravani R, Sargazi S, et al. A study on associations of long noncoding RNA HOTAIR polymorphisms with genetic susceptibility to chronic kidney disease [J]. *J Clin Lab Anal*, 2024, 38(11/12): e25086.
- [14] Nasr MM, Wahdan SA, El-Naga RN, et al. Neuroprotective effect of empagliflozin against doxorubicin-induced chemobrain in rats: Interplay between SIRT-1/MuRF-1/PARP-1/NLRP3 signaling pathways and enhanced expression of miRNA-34a and lncRNA HOTAIR [J]. *NeuroToxicology*, 2024, 105: 216-30.
- [15] Rajagopal T, Seshachalam A, Akshaya RL, et al. Association of HOTAIR (rs920778 and rs1899663) and NME1 (rs16949649 and rs2302254) gene polymorphisms with breast cancer risk in India [J]. *Gene*, 2020, 762: 145033.
- [16] 李子博, 周江, 周琳, 等. lncRNA-HOTAIR靶向miR-148a-3p调控乳腺癌细胞增殖、侵袭. *中国妇幼卫生杂志*, 2022, 13(5): 34-37.
- [17] 何宇, 袁志鹏, 卢志斌, 等. lncRNA HOTAIR通过miR-130a-3p/ABCC5调控乳腺癌细胞紫杉醇耐药的分子机制研究. *医学分子生物学杂志*, 2023, 20(4): 316-23.
- [18] 钱立宇, 张浩然, 姚廷敬, 等. HOTAIR靶向miR-513c-5p对乳腺癌增殖的调控作用及机制 [J]. *山西医科大学学报*, 2022, 53(5): 520-5.
- [19] Rosales-Reynoso MA, Juárez-Vázquez CI, García-Sánchez IN, et al. Investigation of HOTAIR rs12826786, rs920778 and rs4759314 variants with breast cancer susceptibility and clinicopathological characteristics in a Mexican population [J]. *Clin Breast Cancer*, 2025, 25(4): 325-34.
- [20] Anber N, Tarabay MM, Elmougy R, et al. Association of HOTAIR gene rs920778 (C>T) and rs4759314 (A>G) polymorphism with breast cancer in Egyptian women [J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(11):

- 9153-63.
- [21] Mo H, Wang X, Ji G, et al. The effect of SNPs in lncRNA as *CeRNA* on the risk and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. BMC Genomics, 2022, 23(1): 769.
- [22] 徐鹤铭, 钱俞羊, 赵忠芳, 等. 前列腺癌风险性 SNP rs55958994 相关的增强子座位促进 lncRNA HOTAIR 表达增强肿瘤细胞迁移能力[J]. 南开大学学报: 自然科学版, 2022, 55(1): 59-63, 106.
- [23] Su Y, Dang NM, Depypere H, et al. Recombinant human chorionic gonadotropin induces signaling pathways towards cancer prevention in the breast of BRCA1/2 mutation carriers[J]. Eur J Cancer Prev, 2023, 32(2): 126-38.
- [24] Qian LY, Li L, Li Y, et al. LncRNA HOTAIR as a *CeRNA* is related to breast cancer risk and prognosis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2023, 200(3): 375-90.
- [25] 易彬彬, 刘丽丹, 王冬花, 等. LncRNA HOTAIR 基因多态性与人乳头瘤病毒感染女性宫颈癌易感性的关联. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(4): 578-81.
- [26] 胡迪, 沈浩元. 长链非编码 RNA HOTAIR 在乳腺癌早期诊断中的价值和作用机制. 临床外科杂志, 2025, 33(3): 329-31.
- [27] Chen C, Jiang X, Ding C, et al. Downregulated lncRNA HOTAIR ameliorates polycystic ovaries syndrome via IGF-1 mediated PI3K/Akt pathway[J]. Gynecol Endocrinol, 2023, 39(1): 2227280.
- [28] Shagerdi Esmali N, Asadi S, Bashash D, et al. Involvement value of *FLT-3*, *c-myc*, *STAT3* p27, and HOTAIR gene expression in acute myeloid leukemia patients: a molecular perspective to a novel leukemogenesis mechanism[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2023, 17(3): 145-55.
- [29] Rahmani F, Mohammed Al-Asady A, Hanaie R, et al. Interplay between lncRNA/miRNA and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in brain cancer tumorigenesis[J]. Excli J, 2023, 22: 1211-22.
- [30] Zhou W, Xu S, Chen X, et al. HOTAIR suppresses PTEN via DNMT3b and confers drug resistance in acute myeloid leukemia[J]. Hematology, 2021, 26(1): 170-8.
- [31] 孙玺媛, 刘玲玲, 姜梅, 等. 基于 LncRNA-HOTAIR 探究益肺解毒方调控 A549/DDP 细胞耐药的机制[J]. 中国处方药, 2022, 20(11): 22-5.

(编辑:余诗诗)