

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ДОВГОЇ НЕКОДУЮЧОЇ РНК ANRIL ІЗ ВИЖИВАНІСТЮ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОНКОУРОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

А.Д. Волкогон, В.Ю. Гарбузова, О.В. Атаман

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Ключові слова:

поліморфізм генів, виживаність, довга некодуєча РНК ANRIL, рак, нирка, сечовий міхур.

Буковинський медичний вісник. Т.24, № 2 (94). С. 15-22.

DOI:

10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.37

E-mail:

volkogon_andrei@ukr.net
v.garbuzova@med.sumdu.edu.ua
ataman@med.sumdu.edu.ua

Мета роботи – вивчення можливого зв'язку виникнення раку нирки та раку сечового міхура із rs4977574-поліморфізмом гена довгої некодуєчої РНК ANRIL залежно від віку пацієнтів.

Матеріал і методи. Для дослідження використано цільну венозну кров 242 осіб із раком сечостатевої системи (101 пацієнт зі світлоклітинним нирково-клітинним раком та 141 хворий на перехідноклітинний рак сечового міхура). Генотипування за rs4977574-сайтом гена ANRIL здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-time PCR) за наявності TaqMan assay C_31720978_30. Статистично дані опрацьовували за допомогою пакета програм SPSS (версія 17.0).

Результати. Встановлено, що в носіїв G-алеля за поліморфним сайтом rs4977574 гена ANRIL злоякісні новоутворення уrogenітального тракту виникають приблизно на 5 років раніше, ніж у AA-гомозигот (log rank $P = 0,022$; Breslow $P = 0,006$). Результати регресійного аналізу методом Кокса у рамках домінантної моделі успадкування показали, що носії G-алеля мають вищий ризик виникнення раку сечостатевої системи із віком (HR = 1,369; $P = 0,030$), порівняно з гомозиготами за основним A-алелем. Достовірність результатів зберігалась і після поправки на стать, індекс маси тіла хворих, наявність у них метастазів, звички палити та вживати алкоголь (HR = 1,348; $P = 0,040$).

Висновки. Носії G-алеля за rs4977574-поліморфізмом гена довгої некодуєчої РНК ANRIL мають вищий ризик виникнення раку сечостатевої системи з віком, порівняно із гомозиготами AA.

Ключевые слова:

полиморфизм генов, выживаемость, длинная некодирующая РНК ANRIL, рак, почка, мочевого пузыря.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 2 (94). С. 15-22.

АНАЛИЗ СВЯЗИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ДЛИННОЙ НЕКОДИРУЮЩЕЙ РНК ANRIL С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОУРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

А.Д. Волкогон, В.Ю. Гарбузова, А.В. Атаман

Цель работы – изучение возможной связи возникновения рака почки и рака мочевого пузыря с rs4977574-полиморфизмом гена длинной некодирующей РНК ANRIL зависимо от возраста пациентов.

Материал и методы. Для исследования использовано цельную венозную кровь 242 человек с раком мочеполовой системы (101 пациент со светлоклеточным почечно-клеточным раком и 141 больной с переходноклеточным раком мочевого пузыря). Генотипирование по rs4977574-сайту гена ANRIL осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR) в присутствии TaqMan assay C_31720978_30. Статистически данные обрабатывали с помощью пакета программ SPSS (версия 17.0).

Результаты. Установлено, что у носителей G-аллеля по полиморфному сайту rs4977574 гена ANRIL злокачественные новообразования уrogenітального тракта возникают примерно на 5 лет раньше, чем у AA-гомозигот (log rank $P = 0,022$; Breslow $P = 0,006$). Результаты регрессионного ана-

Оригінальні дослідження

лиза методом Кокса в рамках доміантної моделі наслідування показали, що носители G-аллеля мають більш високий ризик виникнення рака мочеполової системи з віком ($HR = 1,369$; $P = 0,030$) по порівнянню з гомозиготами по основному A-аллелю. Достовірність результатів зберігалась і після поправки на пол, індекс маси тіла хворих, наявність у них метастазів, звички курити і вживати алкоголь ($HR = 1,348$; $P = 0,040$).

Висновки. Носители G-аллеля по rs4977574-поліморфізму гена довгої некодируючої РНК ANRIL мають більш високий ризик виникнення рака мочеполової системи з віком, по порівнянню з гомозиготами AA.

Key words: gene polymorphism, survival, long non-coding RNA ANRIL, cancer, kidney, bladder.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 2 (94). P. 15-22.

ANALYSIS OF ASSOCIATION BETWEEN GENETIC POLYMORPHISM OF LONG NON-CODING RNA ANRIL AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH GENITOURINARY CANCER

A.D. Volkohon, V.Yu. Harbuzova, A.V. Ataman

Objective – to study the possible association of kidney cancer and bladder cancer onset with rs4977574-polymorphism of long non-coding RNA ANRIL gene depending on patients age.

Material and methods. Whole venous blood of 242 persons with genitourinary cancer (101 patients with clear cell renal cell carcinoma and 141 patients with transitional cell carcinoma of urinary bladder) was used for the study. Genotyping of ANRIL gene rs4977574 polymorphism was performed by real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) in the presence of TaqMan assay C_31720978_30. The data were statistically processed using the SPSS software package (version 17.0).

Results. It was found that malignant neoplasms of the urogenital tract in G-allele carriers of ANRIL gene rs4977574 polymorphic site occur approximately 5 years earlier, than in AA-homozygotes (log rank $P = 0.022$; Breslow $P = 0.006$). The results of Cox regression analysis under dominant model of inheritance showed that G-allele carriers have higher risk of genitourinary cancer ($HR = 1,369$; $P = 0,030$) compared to main A-allele homozygotes. The reliability of results was maintained even after adjustment for sex, body mass index, metastases presence, smoking and alcohol consumption ($HR = 1,348$; $P = 0,040$).

Conclusion. The risk of genitourinary cancer development in G-allele carriers of ANRIL gene rs4977574-polymorphism is higher, compared to AA-homozygotes.

Вступ. Результати багатьох експериментальних досліджень показали, що довгі некодиуючі РНК (днРНК) відіграють важливу роль у патогенезі злоякісних пухлин шляхом регуляції молекулярних шляхів поділу та трансформації клітин [1]. На сьогодні особливої уваги в контексті канцерогенезу заслуговує днРНК з назвою ANRIL (Antisense Non-coding RNA in the INK4 Locus), також відомою як CDKN2B-AS1.

Опубліковано низку повідомлень щодо участі днРНК ANRIL у виникненні злоякісних пухлин різної локалізації. Виявлено, що ANRIL надмірно експресується у клітинах раку шлунка [2], кишечника [3], молочної залози [4], простати [5] і сечового міхура [6]. Доведено асоціацію генетичного поліморфізму ANRIL із настанням раку легень [7], оптичної гліоми [8], множинної мієломи [9], раку молочної [10] і пе-

редміхурової залози [11].

У нормальних клітинах збільшення вмісту транскриптів ANRIL необхідне для пригнічення продукції пухлинних репресорів p14ARF, p15INK4b та p16INK4a після відновлення ДНК. Однак у злоякісних клітинах підвищена експресія ANRIL призводить до геномної нестабільності та пухлинної прогресії [12]. Колективом Meseure et al. [13] показано, що днРНК ANRIL блокує транскрипцію p16INK4a шляхом взаємодії з CBX7 репресорного комплексу PRC1 (Polycomb repressive complex 1).

Відомо, що днРНК ANRIL також чинить вплив на проліферацію клітин через регулювання генів-мішеней in trans. У клітинах раку шлунка ANRIL інгібує активність miR-99a/miR-449a, підвищуючи тим самим активність генів-мішеней цих мікроРНК – mTOR і

CDK6 [14]. Також показано, що ANRIL впливає на ріст злоякісних клітин шляхом пригнічення сигнального шляху TGF β /Smad [15], хоча конкретні молекулярні механізми взаємодії між днРНК ANRIL і TGF β 1 наразі невідомі.

Перспективним напрямом сучасної молекулярної онкології є пошук зручних та ефективних маркерів виживаності пацієнтів зі злоякісними пухлинами. До таких предикторів можна віднести і днРНК ANRIL. Два нещодавні дослідження показали, що виживаність серед осіб із колоректальним раком обернено залежить від рівня експресії ANRIL [3, 16]. Також встановлено, що у пацієнтів із множинною мієломою генетичний поліморфізм ANRIL асоційований із віком розвитку пухлинної прогресії та ускладнень [9]. При цьому подібні дослідження щодо аналізу залежності виживаності хворих зі злоякісними пухлинами сечостатевої системи від експресії ANRIL або її генетичного поліморфізму на сьогодні ще не проведені.

Мета дослідження. Вивчення можливого зв'язку виникнення раку нирки та раку сечового міхура із генетичним поліморфізмом ANRIL (rs4977574) залежно від віку пацієнтів.

Матеріал і методи. Для дослідження методом поперечних зрізів (cross-sectional study) було використано цільну венозну кров 242 осіб із раком сечостатевої системи (101 пацієнт зі світлоклітинним нирково-клітинним раком та 141 хворий на перехідноклітинний рак сечового міхура). Усі пацієнти спостерігались на базі Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру з 2005 по 2016 рік. Кінцевий морфологічний діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів (European Association of Urology Guidelines). До дослідної групи включали хворих із II-IV клінічною стадією раку відповідно до TNM-класифікації злоякісних пухлин (8-й перегляд, 2017). Осіб із наявністю пухлин іншої локалізації, спадковими патологіями та хворобами нез'ясованої етіології

не включали до дослідження.

Дослідження проведено із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усіма пацієнтами перед забором крові підписано інформовану згоду на участь у генетичному аналізі. Протокол дослідження був затверджений Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету (№ 3 від 05.12.2011).

ДНК із лейкоцитів крові екстрагували за допомогою комерційних наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США). Генотипування за rs4977574-локусом гена ANRIL виконували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-time PCR) за наявності TaqMan assay C_31720978_30. Реакція проводилась на приладі Quant Studio 5 DX Real-Time («Applied Biosystems, США). Ампліфікація складалася з початкової 10-хвилинної денатурації (95 °C) із наступними 45 циклами ампліфікації протягом 15 с (95 °C) і протягом 30 с (60 °C).

Числові дані опрацьовували статистичними методами за допомогою пакета програм SPSS (версія 17.0). Тест Каплана-Мейера та регресія Кокса були застосовані для перевірки можливого зв'язку між rs4977574-поліморфізмом гена ANRIL та віком настання раку сечостатевої системи. Регресію Кокса реалізовували в рамках домінантної, супердомінантної та рецесивної моделей успадкування як без, так і з поправкою на стать, індекс маси тіла, наявність метастазів, звички палити та вживати алкоголь. Значення показника $P < 0,05$ вважали за статистично достовірні.

Результати дослідження та їх обговорення

Демографічна характеристика пацієнтів із раком нирки та сечового міхура, а також результати генотипування цих осіб за поліморфним локусом rs4977574 гена ANRIL наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика осіб та розподіл генотипів за rs4977574-локусом гена ANRIL

Параметр	ПКРСМ (n = 141)	СКНКР (n = 101)	Загалом (n = 242)
Вік, роки	61,6 ± 10,3	67,6 ± 12,1	65,1 ± 11,8
Стать, жінки/чоловіки	42/59	27/114	69/173
ІМТ \geq 25 кг/м ² , n (%)	66 (65,3)	91 (64,5)	157 (64,9)
Вживання алкоголю, n (%)	64 (63,4)	100 (70,9)	164 (67,8)
Курці, n (%)	49 (48,5)	70 (49,6)	119 (49,2)
Метастази, n (%)	29 (28,7)	68 (48,2)	97 (40,1)
rs4977574-AA, n (%)	22 (21,8)	44 (31,2)	66 (27,3)
rs4977574-AG, n (%)	55 (54,5)	58 (41,1)	113 (46,7)
rs4977574-GG, n (%)	24 (23,8)	39 (27,7)	63 (26,0)

Примітка: СКНКР – світлоклітинний нирково-клітинний рак; ПКРСМ – перехідноклітинний рак сечового міхура; ІМТ – індекс маси тіла; n – кількість пацієнтів.

Оригінальні дослідження

У таблиці 2 показано результати аналізу зв'язку віку настання ПКРСМ із генотипом за rs4977574-поліморфізмом. У рамках домінантної моделі успадкування встановлено, що в носіїв мінорного G-алеля (генотипи AG і GG) рак сечового міхура виникає достовірно раніше, ніж у гомозигот за основним А-алелем (log rank P = 0,050; Breslow P = 0,025). При цьому результати аналізу методом Кокс-регресії (табл. 3) не показали значущої асоціації між ризиком виникнення ПКРСМ з віком та будь-яким із генотипів за rs4977574-локусом як до, так і після поправки на коваріати (P > 0,05).

Результати тесту Каплана-Мейєра для аналізу зв'язку між віком виникнення раку нирки та поліморфним сайтом rs4977574 гена ANRIL представлені у таблиці 4. Достовірна асоціація не була встановлена в рамках усіх чотирьох моделей успадкування (P > 0,05). Дані таблиці 5 демонструють, що значущого впливу поліморфного локусу rs4977574 на ризик розвитку СКНKP не виявлено також і за допомогою регресії Кокса (P > 0,05).

Результати аналізу виживаності залежно від поліморфізму rs4977574 гена ANRIL серед об'єднаної когорти хворих на рак сечостатевої системи показані в таблиці 6. Виявлено, що в носіїв G-алеля зляксіні новоутво-

рення уrogenітального тракту виникають приблизно на 5 років раніше, ніж у AA-гомозигот (log rank P = 0,022; Breslow P = 0,006).

На рисунку представлена крива Каплана-Мейєра, що відображує залежність ймовірності настання раку сечостатевої системи від віку в пацієнтів із різними rs4977574-генотипами. Поряд із цим у таблиці 7 наведені результати регресійного аналізу методом Кокса. У рамках домінантної моделі встановлено, що носії G-алеля мають вищий ризик виникнення раку сечостатевої системи із віком (HR = 1,369; 95 % CI = 1,031-1,818; P = 0,030), порівняно з гомозиготами за основним А-алелем. Достовірність цих результатів зберігалась і після поправки на стать, індекс маси тіла хворих, наявність у них метастазів, звички палити та вживати алкоголь (HR = 1,348; 95 % CI = 1,014-1,791; P = 0,040).

Ген днРНК ANRIL (офіційна назва гена – CDKN2B-AS1) містить 21 екзон, 20 інтронів і розташований на короткому плечі 9-ї хромосоми (9p21.3) у межах генного кластеру INK4b-ARF-INK4a. Станом на квітень 2020 року в гені ANRIL налічується 32759 поліморфних сайтів (відповідно до NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CDKN2B-AS1>).

Таблиця 2

Вік настання раку сечового міхура залежно від поліморфізму rs4977574 гена ANRIL

Генотип	n	Вік	SE	95 % CI	log rank P	Breslow P
Кодомінантна модель						
AA	44	66,77	1,81	63,23-70,32	0,141	0,038
AG	58	60,31	1,94	56,52-64,10		
GG	39	64,03	1,59	60,91-67,15		
Домінантна модель						
AA	44	66,77	1,81	63,23-70,32	0,050	0,025
AG+GG	97	61,80	1,33	59,21-64,41		
Рецесивна модель						
AA+AG	102	63,10	1,38	60,39-65,80	0,259	0,958
GG	39	64,03	1,59	60,91-67,15		
Супердомінантна модель						
AA+GG	83	65,48	1,22	63,10-67,87	0,329	0,023
AG	58	60,31	1,94	56,52-64,10		

Примітка: SE – стандартна похибка; 95 % CI – 95 % довірчий інтервал; n – кількість пацієнтів.

Таблиця 3

Ризик виникнення раку сечового міхура залежно від віку в осіб із різними генотипами за rs4977574-поліморфізмом гена ANRIL

Модель	Одноваріантний аналіз			Мультиваріабельний аналіз		
	HR	95 % CI	P	HR	95 % CI	P
AG+GG vs AA	1,401	0,979-2,004	0,065	1,372	0,955-1,971	0,087
GG vs AA+AG	1,234	0,845-1,800	0,277	1,217	0,829-1,787	0,316
AG vs AA+GG	1,172	0,836-1,644	0,356	1,158	0,824-1,628	0,397

Примітка: HR – ризик небезпеки; 95 % CI – 95 % довірчий інтервал.

Таблиця 4

Вік настання раку нирки залежно від поліморфізму rs4977574 гена ANRIL

Генотип	n	Вік	SE	95 % CI	log rank P	Breslow P
Кодомінантна модель						
AA	22	58,82	1,64	55,60-62,03	0,923	0,398
AG	55	55,64	1,51	52,68-58,60		
GG	24	55,63	2,18	51,35-59,90		
Домінантна модель						
AA	22	58,82	1,64	55,60-62,03	0,751	0,197
AG+GG	79	55,63	1,24	53,21-58,05		
Рецесивна модель						
AA+AG	77	56,55	1,18	54,23-58,87	0,745	0,427
GG	24	55,63	2,18	51,35-59,90		
Супердомінантна модель						
AA+ GG	46	57,15	1,39	54,43-59,87	0,999	0,651
AG	55	55,64	1,51	52,68-58,60		

Примітка: SE – стандартна похибка; 95 % CI – 95 % довірчий інтервал; n – кількість пацієнтів.

Таблиця 5

Ризик виникнення раку нирки залежно від віку в осіб із різними генотипами за rs4977574-поліморфізмом гена ANRIL

Модель	Одновариантний аналіз			Мультиваріабельний аналіз		
	HR	95 % CI	P	HR	95 % CI	P
AG+GG vs AA	1,078	0,668-1,739	0,760	1,250	0,738-2,116	0,406
GG vs AA+AG	1,077	0,675-1,718	0,755	1,166	0,717-1,895	0,536
AG vs AA+ GG	1,000	0,673-1,486	0,999	1,035	0,691-1,549	0,868

Примітка: HR – ризик небезпеки; 95 % CI – 95 % довірчий інтервал.

Таблиця 6

Вік настання раку сечостатевої системи залежно від поліморфізму rs4977574 гена ANRIL

Генотип	n	Вік	SE	95 % CI	log rank P	Breslow P
Кодомінантна модель						
AA	66	64,12	1,39	61,39-66,86	0,062	0,008
AG	113	58,04	1,25	55,59-60,49		
GG	63	60,83	1,38	58,12-63,53		
Домінантна модель						
AA	66	64,12	1,39	61,39-66,86	0,022	0,006
AG+GG	176	59,03	0,95	57,18-60,89		
Рецесивна модель						
AA+AG	179	60,28	0,97	58,39-62,17	0,676	0,804
GG	63	60,83	1,38	58,12-63,53		
Супердомінантна модель						
AA+ GG	129	62,51	0,99	60,57-64,45	0,068	0,005
AG	113	58,04	1,25	55,59-60,49		

Примітка: SE – стандартна похибка; 95 % CI – 95 % довірчий інтервал; n – кількість пацієнтів.

Ризик виникнення раку сечостатевої системи залежно від віку в осіб із різними генотипами за rs4977574-поліморфізмом гена ANRIL

Модель	Одноваріантний аналіз			Мультиваріабельний аналіз		
	HR	95 % CI	P	HR	95 % CI	P
AG+GG vs AA	1,369	1,031-1,818	0,030	1,348	1,014-1,791	0,040
GG vs AA+AG	1,061	0,795-1,415	0,690	1,054	0,789-1,407	0,723
AG vs AA+ GG	1,252	0,972-1,612	0,082	1,241	0,962-1,599	0,096

Примітка: HR – ризик небезпеки; 95 % CI – 95 % довірчий інтервал.

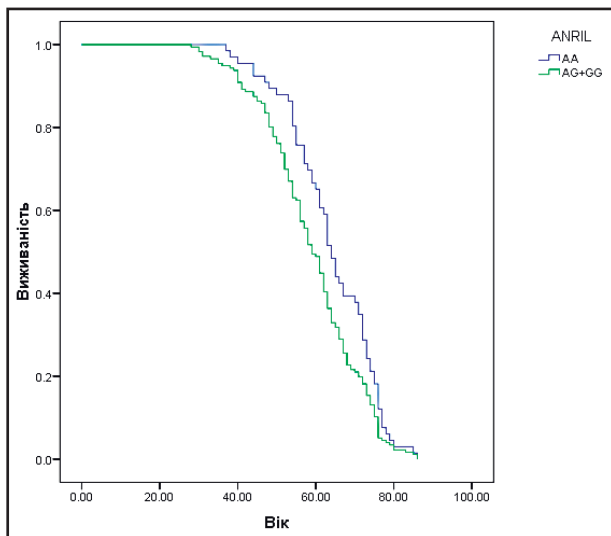


Рис. Крива Каплана-Мейєра для аналізу ймовірності віку настання раку сечостатевої системи залежно від генотипу за rs4977574-локусом гена ANRIL (у рамках домінантної моделі успадкування). Log rank $P = 0,022$.

Відомо, що однонуклеотидний поліморфізм rs4977574 A/G знаходиться у 103785-му положенні гена у складі його 16-го інтрону. На сьогодні кілька досліджень показали причетність цього сайту до виникнення злоякісних пухлин. Показано, що мінорний алель G за rs4977574-локусом входить до складу гаплотипного блоку, пов'язаного із підвищеним ризиком виникнення раку молочної залози в іранській популяції [10]. Також встановлено, що поліморфізм rs4977574 асоційований із розвитком раку передміхурової залози та її доброякісної гіперплазії серед іранських чоловіків [11]. Крім того, нещодавній метааналіз Huang et al. показав зв'язок rs4977574-поліморфізму із загальним ризиком канцерогенезу [17].

Функціональні дослідження ролі rs4977574-локусу в патогенезі злоякісних пухлин нині відсутні, проте біоінформатичний аналіз показав, що нуклеотидна заміна rs4977574 може змінювати структуру сайтів зв'язування фактору транскрипції C-ets-1 і глюкокортикоїдного рецептора. Відомо, що вказані білки причетні до розвитку та прогресії злоякісних пухлин нирки та сечового міхура [18, 19]. Це дає змогу припустити, що поліморфізм rs4977574 може бути причетним до виникнення онкоурологічних захворювань саме через

зміну впливу зазначених транскрипційних факторів на утворення днРНК ANRIL.

У нашому дослідженні було проведено вивчення асоціації rs4977574-поліморфного локусу із часом до настання раку сечового міхура та нирки (cancer-free survival). Виявлено, що у хворих на СКНKP вік виникнення пухлини не залежав від цього поліморфізму, тоді як у підгрупі пацієнтів із ПКPCМ методом Каплана-Мейєра встановлено, що в носіїв мінорного G-алеля пухлина розвивається раніше. При цьому поєднаний аналіз виживаності пацієнтів із раком сечостатевої системи показав, що носійство мінорного алеля G за rs4977574-поліморфізмом гена ANRIL пов'язане із підвищеним ризиком розвитку пухлини з віком.

На сьогодні опубліковано незначну кількість робіт щодо впливу днРНК ANRIL та поліморфних варіантів її гена на виживаність онкохворих. Sun et al. показали, що надмірна експресія ANRIL у клітинах колоректального раку негативно корелює з ймовірністю виживання хворих [3], а генетичний нокдаун ANRIL призводить до пригнічення проліферації, міграції та інвазії злоякісних клітин. Поряд із цим Zhang et al. у своєму дослідженні виявили, що показник виживаності у хворих на колоректальний рак обернено корельований із рівнем експресії ANRIL [16]. Крім того, з'ясовано, що надмірне утворення ANRIL у злоякісних клітинах також пов'язана із резистентністю до хіміотерапії.

Групою Poi et al. продемонстровано, що в пацієнтів із множинною мієломою, які є гомозиготами TT за поліморфним сайтом rs2151280 гена ANRIL, час до розвитку пухлинної прогресії та ускладнень був значно меншим, порівняно із носіями основного C-алеля [9]. Слід також зазначити, що статистичні інструменти для аналізу виживаності в кількох роботах показали, що локуси rs10757278, rs133049 та rs3217992 гена ANRIL є незалежними предикторами розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань у пацієнтів із хронічним пародонтитом [20] та осіб із нирковою недостатністю [21].

Висновки

1. У хворих на рак сечового міхура, які є носіями мінорного G-алеля за rs4977574-сайтом гена ANRIL (генотипи AG і GG), пухлина розвивається раніше, ніж у гомозигот за основним A-алелем.

2. Не встановлено зв'язку між поліморфним локусом rs4977574 та віком до появи пухлини серед пацієнтів.

ентів із раком нирки.

3. У носіїв G-алеля за rs4977574-поліморфізмом гена ANRIL вищий ризик виникнення раку сечостатевої системи з віком, порівняно із AA-гомозиготами.

Перспективи подальших досліджень. Подальша робота буде спрямована на дослідження зв'язку показника експресії ANRIL та її генетичного поліморфізму із виживаністю хворих на рак передміхурової залози.

Список літератури

1. Sanchez Calle A, Kawamura Y, Yamamoto Y, Takeshita F, Ochiya T. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer. *Cancer Sci.* 2018;109(7):2093-2100. DOI: 10.1111/cas.13642.

2. Liu P, Zhang M, Niu Q, Zhang F, Yang Y, Jiang X. Knockdown of long non-coding RNA ANRIL inhibits tumorigenesis in human gastric cancer cells via microRNA-99a-mediated down-regulation of BMI1. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(10):e6839. DOI: 10.1590/1414-431X20186839.

3. Sun Y, Zheng ZP, Li H, Zhang HQ, Ma FQ. ANRIL is associated with the survival rate of patients with colorectal cancer, and affects cell migration and invasion in vitro. *Mol Med Rep.* 2016;14(2):1714-20. DOI: 10.3892/mmr.2016.5409.

4. Liu M, Xing LQ, Liu YJ. A three-long noncoding RNA signature as a diagnostic biomarker for differentiating between triple-negative and non-triple-negative breast cancers. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(9):e6222. DOI: 10.1097/MD.0000000000006222.

5. Zhao B, Lu Y, Yang Y, Hu L, Bai Y, Li R, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL promoted the proliferation and migration of prostate cancer cells via regulating let-7a/TGF- β 1/Smad signaling pathway. *Cancer Biomark.* 2018;21(3):613-20. DOI: 10.3233/CBM-170683.

6. Zhu H, Li X, Song Y, Zhang P, Xiao Y, Xing Y. Long non-coding RNA ANRIL is up-regulated in bladder cancer and regulates bladder cancer cell proliferation and apoptosis through the intrinsic pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;467(2):223-28. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.002.

7. Gong WJ, Yin J, Li XP, Fang C, Xiao D, Zhang W, et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response. *Tumour Biol.* 2016;37(6):8349-58. DOI: 10.1007/s13277-015-4497-5.

8. Tritto V, Ferrari L, Esposito S, Zuccotti P, Bianchessi D, Natacci F, et al. Non-Coding RNA and Tumor Development in Neurofibromatosis Type 1: ANRIL Rs2151280 Is Associated with Optic Glioma Development and a Mild Phenotype in Neurofibromatosis Type 1 Patients. *Genes (Basel).* 2019;10(11):892. DOI: 10.3390/genes10110892.

9. Poi MJ, Li J, Sborov DW, VanGundy Z, Cho YK, Lamprecht M, et al. Polymorphism in ANRIL is associated with relapse in patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplant. *Mol Carcinog.* 2017;56(7):1722-32. DOI: 10.1002/mc.22626.

10. Khorshidi HR, Taheri M, Noroozi R, Sarrafzadeh S, Sayad A, Ghafouri-Fard S. ANRIL Genetic Variants in Iranian Breast Cancer Patients. *Cell J.* 2017;19(Suppl 1):72-8. DOI: 10.22074/cellj.2017.4496.

11. Taheri M, Pouresmaeli F, Omrani MD, Habibi M, Sarrafzadeh S, Noroozi R, et al. Association of ANRIL gene polymorphisms with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in an Iranian population. *Biomark Med.* 2017;11(5):413-22. DOI: 10.2217/bmm-2016-0378.

12. Aguilo F, Di Cecilia S, Walsh MJ. Long Non-coding RNA ANRIL and Polycomb in Human Cancers and Cardiovascular Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;394:29-39. DOI: 10.1007/82_2015_455.

13. Meseure D, Vacher S, Alsibai KD, Nicolas A, Chemlali W, Caly M, et al. Expression of ANRIL-Polycomb Complexes-CDKN2A/B/ARF Genes in Breast Tumors: Identification of a Two-

Gene (EZH2/CBX7) Signature with Independent Prognostic Value. *Mol Cancer Res.* 2016;14(7):623-33. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0418.

14. Liu P, Zhang M, Niu Q, Zhang F, Yang Y, Jiang X. Knockdown of long non-coding RNA ANRIL inhibits tumorigenesis in human gastric cancer cells via microRNA-99a-mediated down-regulation of BMI1. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(10):e6839. DOI: 10.1590/1414-431X20186839.

15. Zhao JJ, Hao S, Wang LL, Hu CY, Zhang S, Guo LJ. Long non-coding RNA ANRIL promotes the invasion and metastasis of thyroid cancer cells through TGF- β /Smad signaling pathway. *Oncotarget.* 2016;7(36):57903-918. DOI: 10.18632/oncotarget.11087.

16. Zhang Z, Feng L, Liu P, Duan W. ANRIL promotes chemoresistance via disturbing expression of ABCC1 by regulating the expression of Let-7a in colorectal cancer. *Biosci Rep.* 2018;38(6):BSR20180620. DOI: 10.1042/BSR20180620.

17. Huang X, Zhang W, Shao Z. Association between long non-coding RNA polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2018;38(4):BSR20180365. DOI: 10.1042/BSR20180365.

18. Zhai W, Ma J, Zhu R, Xu C, Zhang J, Chen Y, et al. MiR-532-5p suppresses renal cancer cell proliferation by disrupting the ETS1-mediated positive feedback loop with the KRAS-NAP1L1/P-ERK axis. *Br J Cancer.* 2018;119(5):591-604. DOI: 10.1038/s41416-018-0196-5.

19. Ide H, Inoue S, Miyamoto H. The Role of Glucocorticoid Receptor Signaling in Bladder Cancer Progression. *Cancers (Basel).* 2018;10(12):484. doi: 10.3390/cancers10120484.

20. Schulz S, Seitter L, Werdan K, Hofmann B, Schaller HG, Schlitt A, et al. Single nucleotide polymorphisms in long noncoding RNA, ANRIL, are not associated with severe periodontitis but with adverse cardiovascular events among patients with cardiovascular disease. *J Periodontol Res.* 2018;53(5):714-20. DOI: 10.1111/jre.12555.

21. Arbiol-Roca A, Padró-Miquel A, Hueso M, Navarro E, Alía-Ramos P, González-Álvarez MT, et al. Association of ANRIL gene polymorphisms with major adverse cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clin Chim Acta.* 2017;466:61-7. DOI: 10.1016/j.cca.2016.12.029.

References

1. Sanchez Calle A, Kawamura Y, Yamamoto Y, Takeshita F, Ochiya T. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer. *Cancer Sci.* 2018;109(7):2093-2100. DOI: 10.1111/cas.13642.

2. Liu P, Zhang M, Niu Q, Zhang F, Yang Y, Jiang X. Knockdown of long non-coding RNA ANRIL inhibits tumorigenesis in human gastric cancer cells via microRNA-99a-mediated down-regulation of BMI1. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(10):e6839. DOI: 10.1590/1414-431X20186839.

3. Sun Y, Zheng ZP, Li H, Zhang HQ, Ma FQ. ANRIL is associated with the survival rate of patients with colorectal cancer, and affects cell migration and invasion in vitro. *Mol Med Rep.* 2016;14(2):1714-20. DOI: 10.3892/mmr.2016.5409.

4. Liu M, Xing LQ, Liu YJ. A three-long noncoding RNA signature as a diagnostic biomarker for differentiating between triple-negative and non-triple-negative breast cancers. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(9):e6222. DOI: 10.1097/MD.0000000000006222.

5. Zhao B, Lu Y, Yang Y, Hu L, Bai Y, Li R, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL promoted the proliferation and migration of prostate cancer cells via regulating let-7a/TGF- β 1/Smad signaling pathway. *Cancer Biomark.* 2018;21(3):613-20. DOI: 10.3233/CBM-170683.

6. Zhu H, Li X, Song Y, Zhang P, Xiao Y, Xing Y. Long non-coding RNA ANRIL is up-regulated in bladder cancer and regulates bladder cancer cell proliferation and apoptosis through the intrinsic pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;467(2):223-28. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.002.

7. Gong WJ, Yin J, Li XP, Fang C, Xiao D, Zhang W, et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response. *Tumour Biol.* 2016;37(6):8349-58. DOI: 10.1007/s13277-015-4497-5.

Оригінальні дослідження

8. Tritto V, Ferrari L, Esposito S, Zuccotti P, Bianchessi D, Natacci F, et al. Non-Coding RNA and Tumor Development in Neurofibromatosis Type 1: ANRIL Rs2151280 Is Associated with Optic Glioma Development and a Mild Phenotype in Neurofibromatosis Type 1 Patients. *Genes (Basel)*. 2019;10(11):892. DOI: 10.3390/genes10110892.
9. Poi MJ, Li J, Sborov DW, VanGundy Z, Cho YK, Lamprecht M, et al. Polymorphism in ANRIL is associated with relapse in patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplant. *Mol Carcinog*. 2017;56(7):1722-32. DOI: 10.1002/mc.22626.
10. Khorshidi HR, Taheri M, Noroozi R, Sarrafzadeh S, Sayad A, Ghafouri-Fard S. ANRIL Genetic Variants in Iranian Breast Cancer Patients. *Cell J*. 2017;19(Suppl 1):72-8. DOI: 10.22074/cellj.2017.4496.
11. Taheri M, Pouresmaeili F, Omrani MD, Habibi M, Sarrafzadeh S, Noroozi R, et al. Association of ANRIL gene polymorphisms with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in an Iranian population. *Biomark Med*. 2017;11(5):413-22. DOI: 10.2217/bmm-2016-0378.
12. Aguilo F, Di Cecilia S, Walsh MJ. Long Non-coding RNA ANRIL and Polycomb in Human Cancers and Cardiovascular Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016;394:29-39. DOI: 10.1007/82_2015_455.
13. Meseure D, Vacher S, Alsibai KD, Nicolas A, Chemlali W, Caly M, et al. Expression of ANRIL-Polycomb Complexes-CDKN2A/B/ARF Genes in Breast Tumors: Identification of a Two-Gene (EZH2/CBX7) Signature with Independent Prognostic Value. *Mol Cancer Res*. 2016;7(7):623-33. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-15-0418.
14. Liu P, Zhang M, Niu Q, Zhang F, Yang Y, Jiang X. Knockdown of long non-coding RNA ANRIL inhibits tumorigenesis in human gastric cancer cells via microRNA-99a-mediated down-regulation of BMI1. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(10):e6839. DOI: 10.1590/1414-431X20186839.
15. Zhao JJ, Hao S, Wang LL, Hu CY, Zhang S, Guo LJ. Long non-coding RNA ANRIL promotes the invasion and metastasis of thyroid cancer cells through TGF- β /Smad signaling pathway. *Oncotarget*. 2016;7(36):57903-918. DOI: 10.18632/oncotarget.11087.
16. Zhang Z, Feng L, Liu P, Duan W. ANRIL promotes chemoresistance via disturbing expression of ABC1 by regulating the expression of Let-7a in colorectal cancer. *Biosci Rep*. 2018;38(6):BSR20180620. DOI: 10.1042/BSR20180620.
17. Huang X, Zhang W, Shao Z. Association between long non-coding RNA polymorphisms and cancer risk: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2018;38(4). pii: BSR20180365. DOI: 10.1042/BSR20180365.
18. Zhai W, Ma J, Zhu R, Xu C, Zhang J, Chen Y, et al. MiR-532-5p suppresses renal cancer cell proliferation by disrupting the ETS1-mediated positive feedback loop with the KRAS-NAP1L1/P-ERK axis. *Br J Cancer*. 2018;119(5):591-604. DOI: 10.1038/s41416-018-0196-5.
19. Ide H, Inoue S, Miyamoto H. The Role of Glucocorticoid Receptor Signaling in Bladder Cancer Progression. *Cancers (Basel)*. 2018;10(12):484.
20. Schulz S, Seitter L, Werdan K, Hofmann B, Schaller HG, Schlitt A, et al. Single nucleotide polymorphisms in long noncoding RNA, ANRIL, are not associated with severe periodontitis but with adverse cardiovascular events among patients with cardiovascular disease. *J Periodontol Res*. 2018;53(5):714-20. DOI: 10.1111/jre.12555.
21. Arbiol-Roca A, Padró-Miquel A, Hueso M, Navarro E, Alía-Ramos P, González-Álvarez MT, et al. Association of ANRIL gene polymorphisms with major adverse cardiovascular events in hemodialysis patients. *Clin Chim Acta*. 2017;466:61-67. DOI: 10.1016/j.cca.2016.12.029.

Відомості про авторів

Волкогон Андрій Дмитрович – к. мед. н, асистент кафедри хірургії та онкології Сумського державного університету.

Гарбузова Вікторія Юрївна – д. біол. н., проф., завідувач наукової лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету.

Атаман Олександр Васильович – д. мед. н., проф. кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету.

Сведения об авторах

Волкогон Андрей Дмитриевич – к. мед. н., ассистент кафедры хирургии и онкологии Сумского государственного университета.

Гарбузова Виктория Юрьевна – д. биол. н., проф., заведующая научной лабораторией молекулярно-генетических исследований Сумского государственного университета.

Атаман Александр Васильевич, – д. мед. н., проф. кафедры физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии Сумского государственного университета.

Information about the authors

Volkohon Andrii Dmytrovych – PhD, Assistant Professor of Surgery and Oncology Department of Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Harbuzova Viktoriia Yuryevna – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Scientific Laboratory of Molecular Genetic Research of Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Ataman Alexander Vasyliovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology with Medical Biology Course of Sumy State University, Sumy, Ukraine.

Надійшла до редакції 20.05.2020

Рецензент — д.мед.н. Бодяка В.Ю.

© А.Д. Волкогон, В.Ю. Гарбузова, О.В. Атаман, 2020