

ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЇ rs4759314-ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА HOTAIR ІЗ РОЗВИТКОМ МЕТАСТАЗІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

Строй Є.А.

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Ключові слова: поліморфізм генів, довга некодуюча РНК HOTAIR, світлоклітинний рак нирки, перехідно-клітинний рак сечового міхура.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 4 (116). С. 23-28.

DOI: 10.24061/2413-0737.29.4.116.2025.4

E-mail:

yelizaveta.stroi@gmail.com

Резюме. Мета роботи – вивчення зв'язку rs4759314-поліморфного сайту гена довгої некодуючої РНК HOTAIR із розвитком метастазів у пацієнтів із онкологічними захворюваннями сечовидільної системи.

Матеріал і методи. У дослідженні використано цільну венозну кров 242 мешканців Сумського регіону України з онкологічними захворюваннями сечовидільної системи (101 – світлоклітинний рак нирки (СКРН) і 141 – перехідноклітинний рак сечового міхура (ПКРСМ)), серед яких 97 осіб мали метастази, 145 без метастазів. Генотипування за rs4759314-локусом гена HOTAIR здійснювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (Real-time PCR) із використанням 7500 Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, США) та Taq-Man Assays (TaqMan® SNP Assay C_27930754_10). Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою програмного забезпечення Prism (версія 10.4.1) та R (версія 4.4.2).

Результати. Показано, що не існує різниці у розподілі алелів та генотипів за rs4759314-поліморфним сайтом гена HOTAIR між групами пацієнтів з онкологічними захворюваннями сечовидільної системи, що мають метастази і у яких метастази відсутні ($P = 0.59$ для алелів; $P = 0.41$ для генотипів). Методом логістичної регресії не виявлено зв'язку між rs4759314-поліморфізмом гена HOTAIR і розвитком метастазів сечовидільної системи як до поправки ($P = 0.41$), так і після поправки на коваріати ($P = 0.49$).

Висновки. Наведене дослідження є першим щодо пошуку асоціації rs4759314-сайту гена HOTAIR з розвитком метастазів при світлоклітинному раку нирки та перехідно-клітинному раку сечового міхура. Зв'язку між rs4759314 поліморфізмом гена HOTAIR і метастазуванням при онкологічних захворюваннях сечовидільної системи у пацієнтів Сумського регіону України не виявлено.

STUDY OF THE ASSOCIATION OF THE rs4759314-POLYMORPHIC SITE OF THE HOTAIR GENE WITH THE DEVELOPMENT OF METASTASES IN PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES OF THE URINARY SYSTEM

Stroi Ye.A.

Key words: gene polymorphism, long non-coding RNA HOTAIR, clear cell renal cell carcinoma, transitional cell carcinoma of the urinary bladder.

Bukovinian Medical Herald. 2025.
V. 29, № 4 (116). P. 23-28.

Resume. Objective of the study – to investigate the association between the rs4759314-polymorphism of the long non-coding RNA HOTAIR gene and the metastases development in patients with oncological diseases of the urinary system.

Material and methods. The whole venous blood from 242 patients of the Sumy region of Ukraine with oncological diseases of the urinary system (101 with clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) and 141 with transitional cell carcinoma of the urinary bladder (TCCUB)), of which 97 had metastases and 145 were without metastases was used for the study. Genotyping for the rs4759314 locus of the HOTAIR gene was performed using Real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR) with the 7500 Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, USA) and

Оригінальні дослідження

Taq-Man Assays (TaqMan®SNP Assay C_27930754_10). Statistical analysis of the obtained results was carried out using Prism (version 10.4.1) and R (version 4.4.2) software.

Results. *It was shown that there is no difference in the distribution of alleles and genotypes at the rs4759314-polymorphic site of the HOTAIR gene between the groups of patients with oncological diseases of the urinary system who have metastases and those who are without metastases ($P = 0.59$ for alleles; $P = 0.41$ for genotypes). Logistic regression analysis revealed no association between the rs4759314-polymorphism of the HOTAIR gene and the development of urinary system metastases, both before adjustment ($P = 0.41$) and after adjustment for covariates ($P = 0.49$).*

Conclusions. *This study is the first to search for an association of the rs4759314-site of the HOTAIR gene with the development of metastases in clear cell renal cell carcinoma and transitional cell carcinoma of the urinary bladder. No association was found between the rs4759314-polymorphism of the HOTAIR gene and metastasis in oncological diseases of the urinary system in patients of the Sumy region of Ukraine.*

Вступ. Довгі некодуючі РНК (lncRNA) - клас РНК-транскриптів, довгий за 200 нуклеотидів, які зазвичай не кодують білки або пептиди [1]. Недавні дослідження показали, що дизрегуляція профілів експресії lncRNA широко залучена до патогенезу пухлин, включаючи клітинну проліферацію, міграцію, інвазію, епітеліально-мезенхімальний перехід, апоптоз та резистентність до протипухлинних препаратів [2].

Однією з перших lncRNA, роль якої була продемонстрована в онкогенезі, є HOTAIR (HOX antisense intergenic RNA) [3]. На сьогодні доведена її участь у розвитку і прогресуванні онкологічних захворювань сечостатевої системи. Відомо, що підвищена експресія HOTAIR стимулює ріст та інвазію клітинних ліній світлоклітинного раку нирки, а також є ключовим фактором у метастазуванні раку нирки. За даними Katayama et al., HOTAIR регулює інсуліноподібний фактор росту, що зв'язує білок 2 (IGFBP2), який посилює міграцію клітин раку нирки і тісно пов'язаний із метастазуванням у легені та лімфатичні вузли [4]. Крім того, дослідження Gholami N. et al. виявило, що HOTAIR стимулює ангиогенез пухлини через взаємодію з андрогеновим рецептором [5].

Ген HOTAIR розташований у кластері генів Hoxeobox C (HOXC) на хромосомі 12 і складається з 6 екзонів та 5 інтронів. Станом на вересень 2025 року в гені описано 6794 однонуклеотидних поліморфізмів (SNPs)

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=HOTAIR+hom+o+sapiens>). Поліморфізм rs4759314 розташований у позиції 53,968,051 і є високо варіабельним маркером, оскільки в цьому локусі можуть виявлятися всі чотири типи нуклеотидів (G, A, C, T) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs4759314>).

Поліморфний локус rs4759314 знаходиться в інтроні і може надавати різну промоторну активність залежно від наявного нуклеотиду, що призводить до варіювання рівнів експресії гена HOTAIR [1].

Наявні результати досліджень про вплив rs4759314-поліморфних варіантів гена HOTAIR на розвиток раку сечовидільної системи є обмеженими та суперечливими, а дані щодо їх зв'язку з метастазуванням відсутні.

Мета роботи – дослідження асоціації rs4759314-поліморфного сайту гена довгої некодуючої РНК HOTAIR із розвитком метастазів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями сечовидільної системи.

Матеріал і методи. У дослідженні використано цільну венозну кров 242 мешканців Сумського регіону України, що хворіли на онкологічні захворювання сечовидільної системи (101 – світлоклітинний рак нирки (СКРН) і 141 – перехідноклітинний рак сечового міхура (ПКРМ)), серед яких 97 осіб мали метастази, 145 без метастазів. Клінічна характеристика пацієнтів наведена у таблиці 1.

Усі хворі перебували на лікуванні та/або спостереженні в Сумському обласному клінічному онкологічному центрі з 2011 по 2020 рік. Остаточний морфологічний діагноз СКРН та ПКРМ встановлений згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів. Усі пацієнти мали II клінічну стадію раку відповідно до TNM-класифікації злоякісних пухлин. Особи зі спадковими хворобами, хворобами нез'ясованої етіології та наявністю злоякісних пухлин іншої локалізації виключалися з дослідної групи. Протокол дослідження затверджений Комісією з біоетики Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (№5/07.2022), відповідав Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. та Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини [6]. Всі учасники дослідження надали письмову інформовану згоду на обробку персональних даних, забір крові та участь у генетичному аналізі.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з метастазами та без метастазів

	З метастазами (n = 97)	Без метастазів (n = 145)	P
Вік, роки $\pm$ SD	68 $\pm$ 11.2	63.2 $\pm$ 11.8	0.0017
Стать, жіноча/чоловіча	25/72	44/101	0.44
Курці, n (%)	48 (49.5)	71 (49)	0.94
Вживання алкоголю, n (%)	60 (61.8)	104 (71.7)	0.107
Ожиріння (%)	26 (26.8)	35 (24.1)	0.64
Маса тіла, кг	79.2 $\pm$ 10.6	78.5 $\pm$ 12.8	0.65
Зріст, см	172 $\pm$ 7.78	171 $\pm$ 7.5	0.47
ІМТ, кг/м ²	27.01 $\pm$ 4.03	26.95 $\pm$ 4.5	0.9
Глюкоза крові, ммоль/л	5.82 $\pm$ 1.8	5.31 $\pm$ 1.4	0.014
Діабет (%)	28 (28.9)	25 (17.2)	0.03
Артеріальна гіпертензія (%)	58 (59.8)	83 (57.2)	0.69

n – кількість осіб; SD – стандартне відхилення; ІМТ – індекс маси тіла; P – показник статистичної значущості. Категоріальні змінні порівнювали за допомогою χ^2 -критерію Пірсона, кількісні змінні – t-критерію Стьюдента.

Для дослідження rs4759314-поліморфного сайту гена *HOTAIR* венозну кров забирали у стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетрацетової кислоти (11.7 мМ) як антикоагулянт ("Sarstedt", Німеччина). Зразки крові заморожували та зберігали при температурі -20°C. ДНК з лейкоцитів цільної крові виділяли з використанням наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit («Thermo Fisher Scientific», США). Генотипування за rs4759314-поліморфізмом гена *HOTAIR* проводили в Науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-time PCR) на приладі Quant Studio 5 DX Real-Time (Applied Biosystems, Foster City, USA) з використанням TaqMan assays (TaqMan®SNP Assay C_27930754_10) та набору реагентів для PCR Real-Time («Thermo Fisher Scientific», США). Ампліфікація складалась із початкової денатурації при 95°C протягом 10 хв із подальшими 45 циклами протягом 15 с (95°C) і 30 с (60°C). Отримані криві аналізували за допомогою програмного забезпечення, прикладеного до Quant Studio 5 DX Real-Time.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проведено з використанням програмного забезпечення Prism (версія 10.4.1) та R (версія 4.4.2). Відповідність розподілу генотипів рівновазі Харді-Вайнберга перевіряли за допомогою онлайн-ресурсу Equilibrium WpCalc (<https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>). Аналіз розподілу генотипів за rs4759314-поліморфізмом між групами порівняння здійснювали з використанням χ^2 -критерію Пірсона, а порівняння середніх значень – за допомогою двобічного t-критерію Стьюдента. Ризик виникнення метастазів

залежно від генотипу за rs4759314-поліморфізмом гена *HOTAIR* розраховували за допомогою логістичної регресії в рамках домінантної моделі успадкування (AA проти AG+GG). Для виявлення зв'язку rs4759314-поліморфних варіантів з ризиком метастазування після корекції на стать, вік, індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів та їхні звички щодо паління, застосовували багатофакторну логістичну регресію. Статистичну значущість встановлювали на рівні P<0.05, всі тести були двобічними.

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведеного дослідження вивчений розподіл алелів і генотипів за rs4759314-поліморфізмом гена *HOTAIR* у пацієнтів з онкологічними захворюваннями сечовидільної системи, що мають метастази та без метастазів (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл алелів і генотипів за rs4759314-поліморфізмом гена *HOTAIR* серед пацієнтів з метастазами та без метастазів

З метастазами (n = 97)		Без метастазів (n = 145)		P (χ ²)
n	%	n	%	
Генотипи				
AA 90	92.8	130	89.7	0.41 (0.688)
AG + GG 7	7.2	15	10.3	
Алелі				
A 186	95.9	275	94.8	0.59 (0.282)
G 8	4.1	15	5.2	

n – кількість осіб; P – показник статистичної значущості.

Оригінальні дослідження

Розподіл алелів А та G у групі пацієнтів, що мають метастази був 186 (95,9 %) до 8 (4,1 %), а у групі без метастазів - 275 (94,8 %) до 15 (5,2 %). Достовірної різниці у розподілі алелів між групами порівняння не встановлено ($P = 0,59$). Показано, що у хворих з метастазами співвідношення гомозигот за основним алелем АА і носіїв мінорного алеля АG і GG становить - 90 (92,8 %) і 7 (7,2 %), а в пацієнтів, що не мають метастазів, відповідно, 130 (89,7 %) і 15 (10,3 %). Показник P , розрахований за χ^2 -критерієм Пірсона, свідчить про відсутність достовірної різниці між групами порівняння ($P = 0,41$).

Наступним етапом аналізу стало вивчення зв'язку окремих генотипів за rs4759314-поліморфізмом гена *HOTAIR* із ризиком розвитку метастазів у пацієнтів із СКРН та ПКРСМ у рамках домінантної моделі успадкування. Показано, що асоціація між поліморфними rs4759314-локусами гена *HOTAIR* і метастазуванням відсутня. Показник P , розрахований без поправок на вік, стать, звичку палити, ІМТ ($P = 0,41$) та після введення поправок ($P = 0,49$) був статистично незначущим (табл.3).

Таблиця 3

Аналіз зв'язку rs4759314-поліморфізму гена *HOTAIR* і розвитком метастазів сечовидільної системи

Модель	P_c	OR_c (95.7 % CI)	P_n	OR_n (95.7 % CI)
Домінантна	0.41	0.67 (0.26 – 1.72)	0.49	0.7 (0.26 – 1.9)

Примітка: 97.5 % CI – 97.5 % довірчий інтервал; P_c – спостережуване значення P (без поправки на коваріати); OR_c – спостережуване відношення шансів; P_n – значення P після поправки на вік, стать, звичку палити та ІМТ; OR_n – відношення шансів після поправки на коваріати.

На сьогодні накопичилось достатньо фактів, що доводять вирішальну роль у розвитку і прогресуванні раку довгих некодуючих РНК, включаючи *HOTAIR*, яка діє як регулятор активності генів на епігенетичному та транскрипційному рівнях [7-10]. Дослідження в цій галузі відбуваються у двох напрямках. Перший напрямок зосереджений на вивченні ролі довгої некодуючої РНК *HOTAIR* у розвитку та метастазуванні раку. Показано, що гіперекспресія *HOTAIR* сприяє проліферації, міграції та інвазії СКРН [11-12]. Встановлено, що *HOTAIR* полегшує метастазування СКРН шляхом підвищення активності гістонової H3K27-деметилази JMJD3 [13]. Також доведено, що пацієнти зі СКРН, які мають високий рівень експресії *HOTAIR*, мають значно нижчий рівень виживаності, ніж пацієнти з низьким рівнем цієї РНК [14-15]. Другий напрямок присвячений вивченню ролі поліморфних варіантів гена *HOTAIR* у розвитку різних типів раку в різних популяціях світу [1, 16]. Відомо, що G-алель rs4759314-поліморфізму *HOTAIR* підвищує ризик раку шлунка в китайській популяції [17-18]. У метааналізі

Liu H. et al. показана асоціація між rs4759314-поліморфізмом *HOTAIR* та раком яєчників [19]. Liu Y. et al. довели асоціацію поліморфізмів rs4759314, rs920778 та rs217717 з розвитком раку шийки матки в китайок [19]. Deng ZH et al. показали, що rs4759314 впливає на прогноз раку простати в китайських чоловіків [20]. Виявлено зв'язок між rs4759314-поліморфізмом і підвищенням ризику раку молочної залози в єгипетських жінок, у популяції Північно-Східного Китаю та у мексиканських жінок [21-23]. Щодо раку нирки та сечового міхура, такі дослідження є спорадичними. Встановлено, що поліморфні варіанти *HOTAIR* rs920778, rs4759314 та rs12427129 асоційовані зі схильністю до розвитку уротеліальної карциноми в пацієнтів із Тайваню [24]. Показано, що rs1899663-поліморфізм гена *HOTAIR* не асоційований із розвитком СКРН [25] та виживаністю пацієнтів в українській популяції [26]. Доведені статевоспецифічні відмінності в асоціації rs1899663-поліморфізму гена *HOTAIR* із розвитком СКРН: у гетерозиготних жінок ризик розвитку захворювання вищий, ніж у гомозигот за домінантним або мінорним алелем [27]. Не виявлено асоціації між rs1899663-поліморфізмом гена *HOTAIR* з то виникненням або метастазуванням ПКРСМ [28]. Стосовно rs4759314-поліморфізму, дані про його асоціацію з розвитком метастазування при онкологічних захворюваннях сечовидільної системи відсутні. Отримані нами результати не виявили зв'язку rs4759314-поліморфного локусу гена *HOTAIR* і розвитком метастазів у пацієнтів Сумського регіону України, що хворіють на СКРН і ПКРСМ.

Проте окремо слід зупинитись на обмеженнях даного дослідження, що полягають у недостатній для остаточних висновків кількості досліджених пацієнтів. Розширення групи хворих та поширення дослідження на інші регіони України дасть можливість зробити висновок про роль rs4759314-локусу гена *HOTAIR* у розвитку метастазів при СКРН і ПКРСМ в українській популяції.

Висновки. 1. Представлене дослідження є першим щодо пошуку асоціації rs4759314-поліморфізму гена *HOTAIR* із розвитком метастазів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями сечовидільної системи як в українській популяції, так і в усьому світі.

2. Розподіл алелів і генотипів за rs4759314-локусом гена *HOTAIR* у пацієнтів зі СКРН і ПКРСМ, що мають метастази та без метастазів, достовірно не відрізняється.

3. Зв'язку між rs4759314-поліморфізмом гена *HOTAIR* і метастазуванням при онкологічних захворюваннях сечовидільної системи в пацієнтів Сумського регіону України не виявлено.

Перспективи подальших досліджень. Подальша робота буде проводитись у напрямку розширення групи дослідження і пошуку інших генетичних факторів прогресування раку сечовидільної системи.

Представлена стаття виконана в рамках НДР «Визначення ролі молекулярно-генетичних предикторів у ранній діагностиці та прогнозуванні

злюжкісних пухлинних захворювань сечовидільної системи» (номер держ. Реєстрації 0123U101850).

Подяки. Автор висловлює подяку Науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету, зокрема доценту,

к.б.н. Обуховій О.А. за допомогу у методичному забезпеченні дослідження та лікарю-урологу Сумського обласного клінічного онкологічного центру, канд. мед. наук Волкогону А.Д. за підбір хворих для дослідження.

References

- Hajjari M, Rahnama S. Association between SNPs of long non-coding RNA HOTAIR and risk of different cancers. *Front Genet* [Internet]. 2019 Feb 28 [cited 2025 Aug 21];10:113. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2019.00113/full> DOI: 10.3389/fgene.2019.00113
- Chi Y, Wang D, Wang J, Yu W, Yang J. Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers. *Cells* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2025 Aug 26];8(9):1015. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/9/1015> DOI: 10.3390/cells8091015
- Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Bruggmann SA, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* [Internet]. 2007 Jun 29 [cited 2025 Aug 26];129(7):1311-23. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674\(07\)00659-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092-8674(07)00659-9) DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022
- Katayama H, Tamai K, Shibuya R, Nakamura M, Mochizuki M, Yamaguchi K, et al. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cell migration by upregulating insulin growth factor-binding protein 2 in renal cell carcinoma. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Sep 20 [cited 2025 Aug 22];7:12016. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-12191-z> DOI: 10.1038/s41598-017-12191-z
- Gholami N, Haghighparast A, Alipourfard I, Nazari M. Prostate cancer in omics era. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2022 Sep 5 [cited 2025 Aug 16];22:274. Available from: <https://cancerci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-022-02691-y> DOI: 10.1186/s12935-022-02691-y
- Pro zatverdzhennia poriadku provedennia klinichnykh vyprovuvan likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnykh vyprovuvan i typovoho polozhennia pro komisii z pytan etyky [About the Approving of Conducting of Medicines Clinical Trials Procedure and Expertise of Clinical Trials Materials, and the Model Regulations on Ethics Committees]. Order of the Ministry of Health of Ukraine № 690; 2009 Sept 23. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text> (in Ukrainian).
- Krishna BM, Garg P, Ramisetty S, Subbalakshmi AR, Kulkarni P, Salgia R, et al. Comprehensive investigation of long non-coding RNA HOTAIR polymorphisms and cancer risk: a current meta-analysis encompassing 96,458 participants. *Sci Rep* [Internet]. 2024 Sep 30 [cited 2025 Aug 10];14(1):22670. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11442654/> DOI: 10.1038/s41598-024-72586-7
- Nazari M, Babakhanzadeh E, Mollazadeh A, Ahmadzade M, Mohammadi Soleimani E, Hajimaqsoudi E. HOTAIR in cancer: diagnostic, prognostic, and therapeutic perspectives. *Cancer Cell Int* [Internet]. 2024 Dec 19 [cited 2025 Aug 25];24(1):415. Available from: <https://cancerci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12935-024-03612-x> DOI: 10.1186/s12935-024-03612-x
- Qi Q, Wang J, Huang B, Chen A, Li G, Li X, et al. Association of HOTAIR polymorphisms rs4759314 and rs920778 with cancer susceptibility on the basis of ethnicity and cancer type. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Jun 21 [cited 2025 Aug 16];7(25):38775-84. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/9608/text/> DOI: 10.18632/oncotarget.9608
- Liu X, Zhao Y, Li Y, Lin F, Zhang J. Association between HOTAIR genetic polymorphisms and cancer susceptibility: a meta-analysis involving 122,832 subjects. *Genomics* [Internet]. 2020 Sep [cited 2025 Aug 16];112(5):3036-55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754319309802?via%3Dihub> DOI: 10.1016/j.ygeno.2020.05.018
- Pan Y, Wu Y, Hu J, Shan Y, Ma J, Ma H, et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes renal cell carcinoma malignancy through alpha-2, 8-sialyltransferase 4 by sponging microRNA-124. *Cell Prolif* [Internet]. 2018 Dec [cited 2025 Aug 25];51(6):e12507. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6528863/> DOI: 10.1111/cpr.12507
- Dasgupta P, Kulkarni P, Majid S, Shahryari V, Hashimoto Y, Bhat N, et al. MicroRNA-203 inhibits long noncoding RNA HOTAIR and regulates tumorigenesis through epithelial-to-mesenchymal transition pathway in renal cell carcinoma. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2018 [cited 2025 Aug 10];17(5):1061-69. Available from: <https://aacrjournals.org/mct/article/17/5/1061/92442/MicroRNA-203-Inhibits-Long-Noncoding-RNA-HOTAIR> DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-17-0925
- Xia M, Yao L, Zhang Q, Wang F, Mei H, Guo X, et al. Long noncoding RNA HOTAIR promotes metastasis of renal cell carcinoma by up-regulating histone H3K27 demethylase JMJD3. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2025 Aug 14];8(12):19795-802. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/15047/text/> DOI: 10.18632/oncotarget.15047
- Hu G, Dong B, Zhang J, Zhai W, Xie T, Huang B, et al. The long noncoding RNA HOTAIR activates the Hippo pathway by directly binding to SAV1 in renal cell carcinoma. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2025 Aug 19];8(35):58654-67. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/17414/text/> DOI: 10.18632/oncotarget.17414
- Wang C, Li Y, Li YW, Zhang HB, Gong H, Yuan Y, et al. HOTAIR lncRNA SNPs rs920778 and rs1899663 are associated with smoking, male gender, and squamous cell carcinoma in a Chinese lung cancer population. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2018 Nov [cited 2025 Aug 23];39(11):1797-803. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6289398/> DOI: 10.1038/s41401-018-0083-x
- Li HN, Deng N, Zhao X, Liu J, He T, Ding XW. Contributions of HOTAIR polymorphisms to the susceptibility of cancer. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2021 Jun [cited 2025 Aug 14];26:1022-38. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-021-01884-1> DOI: 10.1007/s10147-021-01884-1
- Xu HW, Chen YR, Ouyang SS, Li P, Wang MQ, Zhu SL. HOTAIR plays an oncogenic role in gastric cancer through microRNA and SNP. *Neoplasma* [Internet]. 2021 May [cited 2025 Aug 22];68(3):465-71. Available from: https://www.elis.sk/index.php?page=shop.product_details&flypage=flypage.tpl&product_id=7211&category_id=172&option=com_virtuemart&vmchck=1&Itemid=1 DOI: 10.4149/neo_2021_210127N138
- Abdi E, Latifi-Navid S, Zahri S, Kholghi-Oskoei V, Mostafaiy B, Yazdanbod A, et al. SNP-SNP interactions of oncogenic long non-coding RNAs HOTAIR and HOTTIP on gastric cancer susceptibility. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Oct 7 [cited 2025 Aug 21];10(1):16763. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-73682-0> DOI: 10.1038/s41598-020-73682-0
- Liu H, Sun L, Liu X, Wang R, Luo Q. Associations between non-coding RNAs genetic polymorphisms with ovarian cancer

Оригінальні дослідження

risk: a systematic review and meta-analysis update with trial sequential analysis. *Medicine* [Internet]. 2023 Sep 29 [cited 2025 Aug 18];102(39):e35257. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/09290/associations_between_non_coding_rnas_genetic.25.aspx DOI: 10.1097/MD.00000000000035257

20. Deng ZH, Yu GS, Pan B, Feng ZH, Huang Q, Deng JZ, et al. Rs145204276 and rs4759314 affect the prognosis of prostate cancer by modulating the GAS5/miR-1284/HMGB1 and HOTAIR/miR-22/HMGB1 signalling pathways. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2025 Aug 15];48(1):435-42. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/21691401.2019.1709859?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed#d1e313 DOI: 10.1080/21691401.2019.1709859

21. Anber N, Tarabay MM, Elmougy R, Abdel-Dayem MA, Elbendary EY. Association of HOTAIR gene rs920778 (C > T) and rs4759314 (A > G) polymorphism with breast cancer in Egyptian women. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2023 Nov [cited 2025 Aug 15];50(11):9153-63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-023-08725-6> DOI: 10.1007/s11033-023-08725-6

22. Lv Z, Kou C, Chen N, Jia L, Sun X, Gao Y, et al. Single nucleotide polymorphisms in HOTAIR are related to breast cancer risk and prognosis in the northeastern chinese population. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Jul 12 [cited 2025 Aug 15];11:706428. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.706428/full> DOI: 10.3389/fonc.2021.706428

23. Rosales-Reynoso MA, Juárez-Vázquez CI, García-Sánchez IN, Palacios-Ramírez A, Godínez-Rodríguez MY, Tovar-Jácome CJ, et al. Investigation of HOTAIR rs12826786, rs920778 and rs4759314 variants with breast cancer susceptibility and clinicopathological characteristics in a Mexican population. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2025 Jun [cited 2025 Aug 18];25(4):325-34. Available from: [https://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526-8209\(24\)00335-5/abstract](https://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526-8209(24)00335-5/abstract) DOI: 10.1016/j.clbc.2024.11.021

24. Tung MC, Wen YC, Wang SS, Lin YW, Chow JM, Yang SF, et al. Impact of Long non-coding RNA HOTAIR genetic variants on the susceptibility and clinicopathologic characteristics of patients with urothelial cell carcinoma. *J Clin Med* [Internet]. 2019 Feb 26 [cited 2025 Aug 21];8(3):282. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6462928/> DOI: 10.3390/jcm8030282

25. Volkohon AD, Kolnoguz AV, Chumachenko YD, Harbuzova VY, Tsyndrenko NL. Association analysis between HOTAIR rs1899663 single nucleotide polymorphism and clear cell renal cell carcinoma development in Ukrainian population. *Wiadomosci Lek* [Internet]. 2020 Jan [cited 2025 Aug 19];73(1):12-6. Available from: <https://doi.org/10.36740/wlek202001102> DOI: 10.36740/wlek202001102

26. Volkohon AD, Harbuzova VYu, Ataman OV, Harbuzova YeA, Kolnoguz AV. Analiz zv'iazku polimorfizmu rs1899663 hena dovhoi nekoduichoio RNK HOTAIR iz vyzhyvanistiu patsientiv iz rakom nyrky [Analysis of association between long non-coding RNA HOTAIR gene rs1899663 polymorphism and disease-free survival in kidney cancer patients]. *Ukr J Nephrol Dial* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2025 Aug 19];2(66):17-23. Available from: <https://ukrjnd.com.ua/index.php/journal/article/view/406> DOI: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.03 (in Ukrainian).

27. Volkogon AD, Obukhova OA, Harbuzova VY, Ataman AV. Gender differences in the association between rs1899663 long non-coding RNA HOTAIR gene polymorphism and kidney cancer development. *Bull Probl Biol Med* [Internet]. 2019 [cited 2025 Aug 12];1(2):221-4. Available from: <https://vpbim.com.ua/knowledgebase/gender-differences-in-the-association-between-rs1899663-long-non-coding-rna-hotair-gene-polymorphism-and-kidney-cancer-development/> DOI: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-221-224.

28. Volkohon AD, Chumachenko YaD, Harbuzova VYu, Ataman OV. Analiz zv'iazku rs1899663-polimorfizmu hena HOTAIRiz rozvytkom raku sechovoho mikhura v ukrains'kii populatsii [Association analysis between rs1899663 HOTAIR gene polymorphism and bladder cancer development in Ukrainian population]. *Zaporozhye Med J* [Internet]. 2019 Dec 11 [cited 2025 Aug 27];21(6):751-8. Available from: <https://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/186498> DOI: 10.14739/2310-1210.2019.6.186498 (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Строй Єлізавета Антонівна – аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету. м. Суми, Україна.

Information about the author

Stroi Yelizaveta Antonivna – PhD student at the Department of Physiology and Pathophysiology with a course in Medical Biology, Sumy State University.



Дата першого надходження рукопису до видання: 13.10.2025
Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 21.11.2025
Дата публікації: 30.12.2025