

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ДОВГОЇ НЕКОДУЮЧОЇ РНК НОТАІР У ВИНИКНЕННІ АДЕНОКАРЦИНОМИ ПРОСТАТИ

А.Д. Волкогон

Сумський державний університет

Вступ. Застосування сучасних високотехнологічних методів досліджень дозволяє стрімко збагачувати молекулярну онкологію все більшою кількістю даних про важливу роль епігенетичних регуляторних механізмів у виникненні та прогресії пухлин. Одне з ключових значень у цьому процесі, без сумніву, належить довгим некодуючим РНК (днРНК).

Уперше ідея про можливу участь днРНК у розвитку онкологічної патології передміхурової залози з'явилася після відкриття у 1999 році дослідницьким колективом Bussemakers et al. некодуючої РНК з назвою PCA3 (Prostate cancer antigen 3), показник експресії якої в тканинах раку простати (РП) був значно підвищеним [1]. Пізніше функціональний аналіз, проведений групою Ferreira et al., показав, що інактивація PCA3 за допомогою малих інтерферуючих РНК призводить до супресії росту злоякісних клітин простати та сприяє їх апоптозу [2].

Нині значну увагу стосовно з'ясування ролі у виникненні пухлин передміхурової залози приділяють міжгенній антисмістовній днРНК НОТАІР (НОХ antisense intergenic RNA). У нещодавньому дослідженні колективу Zhang et al. було встановлено, що кількість транскриптів НОТАІР у клітинах РП значно збільшується у процесі прогресії пухлини і має найбільші показники при агресивному та стійкому до кастрації РП [3]. Крім цього вчені показали, що посилена експресія НОТАІР зумовлює проліферацію клітин РП, у той час як її нокдауну призводить до пригнічення процесів росту. Щодо механізму дії цієї некодуючої РНК, то, імовірно за все, він полягає у безпосередньому зв'язуванні НОТАІР із андрогеновим рецептором (АР) з метою перешкоджання взаємодії останнього із Е3-убіквітин лігазою MDM2 (Murine Double Minute 2). Наслідком цього є стабілізація АР під час пост-трансляційної модифікації, що призводить до його активності незалежно від наявності андрогенів [4].

На сьогодні у деяких популяціях світу проведено незначну кількість досліджень стосовно

з'ясування ролі поліморфних сайтів гена НОТАІР у розвитку пухлин [5–9]. Серед них одна робота присвячена пухлинам передміхурової залози. Так, вченими колективу Taheri M et al. було вивчено частоту алельних варіантів гена НОТАІР за rs12826786-, rs1899663- і rs4759314-поліморфними сайтами серед іранських пацієнтів, хворих на РП, доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) та відносно здорових осіб. Дослідники встановили, що Т-алель за rs1899663-локусом пов'язаний із розвитком ДГПЗ. Однак значущої асоціації поліморфних локусів rs12826786 і rs4759314 із виникненням зазначених патологій виявлено не було [9].

Дослідження щодо пошуку зв'язку генетичного поліморфізму НОТАІР із настанням РП в українській популяції відсутні. Це і спонукало нас до проведення власного дослідження.

Мета дослідження: вивчення ролі rs1899663-поліморфного локусу гена довгої некодуючої РНК НОТАІР у розвитку аденокарциноми передміхурової залози (АПЗ) в українській популяції.

Матеріали і методи дослідження. Для роботи було взято цільну венозну кров 184 пацієнтів із АПЗ (середній вік $[\pm SD]$ 73,03 \pm 7,56 року) та 66 осіб чоловічої статі без онкологічних захворювань в анамнезі (середній вік 76,8 \pm 9,1 року). Усі хворі перебували на лікуванні у Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері з 2005 до 2016 року. Морфологічний діагноз АПЗ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (European Association of Urology Guidelines). Усі пацієнти мали II клінічну стадію раку відповідно до TNM-класифікації злоякісних пухлин.

Дослідження проводили у відповідності до положень Гельсінської декларації (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Протокол дослідження був затверджений Комітетом з біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Усі

учасники надали добровільну письмову інформовану згоду на участь у генетичних дослідженнях.

Венозну кров для генотипування забирали у моновети (об'єм 2,7 мл) із додаванням етилендіамінтетраацетату («Sarstedt», Німеччина). ДНК із лейкоцитів крові виділяли використовуючи набори GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (ThermoFisher Scientific, США). Для генотипування за rs1899663-сайтом гена HOTAIR був застосований метод полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Ампліфікацію ділянки гена HOTAIR, що включає локус rs1899663, проводили за допомогою прямого (5'-TGAAAGCCAGGATCATTTAACA-3') та зворотнього (5'-GGGCTCATGGAGACATTTAAG-3') праймерів. Загалом суміш для ампліфікації містила 0,1 мМ кожного праймера, 5 мМ DreamTaq™ Green Buffer (10X) (Thermo Fisher Scientific, США), 0,5 мМ суміші нуклеотидів (Thermo Fisher Scientific, США), 1 ОД Taq-полімерази (Thermo Fisher Scientific, США), 75–100 нг ДНК. Об'єм суміші доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Умови проведення полімеразної ланцюгової реакції були наступними: денатурація – 94 °C (45 с), гібридизація – 59,0 °C (45 с), елонгація – 72 °C (45 с); кількість циклів – 33. З метою рестрикції до 6 мкл продукту ампліфікації додавали 2 мкл ендонуклеази VseG1 (ThermoFisher Scientific, США). Утворену суміш інкубували при температурі 37 °C протягом 18 годин. Якщо в rs1899663-локусі знаходився гуанін, вихідний ампліфікат, що складався з 401 пар нуклеотидів, розщеплювався рестриктазою VseG1 на два фрагменти – 76 і 325 пар нуклеотидів. У разі заміни гуаніну на тимін ампліфікат розрізався на три частини – 63, 76 та 262 пар нуклеотидів.

Сепарування продуктів рестрикції проводили у 2,5 % агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез про-

водили протягом 30 хв. (10 V/см). Візуалізацію молекул ДНК після електрофорезу здійснювали із використанням транслюмінатора «Біоком».

Математичний аналіз отриманих даних проводили із використанням програми SPSS 17.0. Розподіл rs1899663-генотипів у дослідній та контрольній групах, а також перевірку відповідності цих розподілів рівновазі Харді-Вайнберга здійснювали за допомогою χ^2 -критерію. Ризик виникнення АПЗ визначали за допомогою регресійного аналізу із розрахуванням відношення шансів (OR) та 95% довірчого інтервалу (CI) для домінантної, адитивної, рецесивної та наддомінантної моделей успадкування. Значення показника $P < 0,05$ приймали як статистично достовірні.

Результати та їх обговорення. У таблиці 1 наведена клініко-демографічна характеристика осіб дослідної та контрольної груп. Показано, що між цими групами відсутня різниця в частоті осіб з нормальною ($\text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$) та надмірною ($\text{ІМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) вагою ($P = 0,152$). При цьому кількість пацієнтів зі звичкою палити у групі з АПЗ є значущо більшою, порівняно із контролем ($P = 0,009$). Також слід зазначити, що показник середнього віку осіб групи контролю є достовірно вищим, ніж у хворих із раком простати ($P = 0,001$). Останнє є загальноприйнятим підходом та дозволяє підвищувати надійність контролю, оскільки зменшується ймовірність розвитку онкологічної патології у цих осіб в наступних періодах їх життя.

У результаті проведеного генотипування були отримані частоти розподілу алелів та генотипів за rs1899663-поліморфним локусом гена HOTAIR у пацієнтів із АПЗ (частота Т-алелю – 0,36) та в осіб групи контролю (частота Т-алелю – 0,42). Встановлено, що розподіл алелів у кожній групі окремо не відрізнявся від очікуваної за законом Харді-Вайнберга ($P > 0,05$).

У таблиці 2 представлено частоти різних генотипів (GG, GT і TT) за rs1899663-сайтом гена HOTAIR та результати порівняльного аналізу їх

Таблиця 1

Характеристика осіб груп порівняння

| Показник | Контроль (n=66) | АПЗ (n=184) | P |
|---|------------------|------------------|-------|
| Вік, роки \pm SD | 76,80 \pm 9,05 | 73,03 \pm 7,56 | 0,001 |
| Палять, n (%) | 41 (62,1) | 80 (43,5) | 0,009 |
| Не палять, n (%) | 25 (37,9) | 104 (56,5) | |
| $\text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$, n (%) | 21 (31,8) | 77 (41,8) | 0,152 |
| $\text{ІМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$, n (%) | 45 (68,2) | 107 (58,2) | |

Примітки: АПЗ – аденокарцинома передміхурової залози; n – кількість осіб; P – показник статистичної значущості. Порівняння номінальних змінних проведено за допомогою χ^2 -тесту, кількісних змінних – за допомогою t-тесту.

Розподіл генотипів за rs1899663-сайтом гена HOTAIR
у хворих із АПЗ та в групі контролю

| Група | n | Генотип | | | | | | P |
|------------------------------|-----|---------|------|----|------|----|------|-------|
| | | GG | % | GT | % | TT | % | |
| Загалом | | | | | | | | |
| АПЗ | 184 | 74 | 40,2 | 89 | 48,4 | 21 | 11,4 | 0,361 |
| Контроль | 66 | 20 | 30,3 | 37 | 56,1 | 9 | 13,6 | |
| ІМТ | | | | | | | | |
| ІМТ < 25 кг/м ² : | | | | | | | | |
| АПЗ | 77 | 28 | 36,4 | 36 | 46,8 | 13 | 16,9 | 0,858 |
| Контроль | 21 | 9 | 42,9 | 9 | 42,9 | 3 | 14,2 | |
| ІМТ ≥ 25 кг/м ² : | | | | | | | | |
| АПЗ | 107 | 46 | 43,0 | 53 | 49,5 | 8 | 7,5 | 0,080 |
| Контроль | 45 | 11 | 24,4 | 28 | 62,2 | 6 | 13,3 | |
| Паління | | | | | | | | |
| Не палять: | | | | | | | | |
| АПЗ | 80 | 31 | 38,8 | 39 | 48,8 | 10 | 12,5 | 0,744 |
| Контроль | 41 | 13 | 31,7 | 22 | 53,7 | 6 | 14,6 | |
| Палять: | | | | | | | | |
| АПЗ | 104 | 43 | 41,3 | 50 | 48,1 | 11 | 10,6 | 0,465 |
| Контроль | 25 | 7 | 28,0 | 15 | 60,0 | 3 | 12,0 | |

Примітки: АПЗ – аденокарцинома передміхурової залози; n – кількість осіб у підгрупі;
P – статистично значущість відмінностей за χ^2 -критерієм.

розподілу між особами груп порівняння. Встановлено, що між хворими із АПЗ та пацієнтами контрольної групи відсутня різниця в частоті генотипів за досліджуванним однонуклеотидним поліморфізмом (P=0,361). Порівняння частот rs1899663-генотипів окремо серед осіб із ІМТ < 25 кг/м² та ІМТ ≥ 25 кг/м² також не дало змогу встановити статистично значущу різницю (P=0,858 і P=0,080, відповідно). Схожою виявилась і картина результатів розподілу генотипів за rs1899663-сайтом окремо серед осіб без та зі звичкою палити (P=0,744 і P=0,465, відповідно).

Результати аналізу генотипної асоціації rs1899663-поліморфізму гена HOTAIR із розвитком АПЗ за допомогою логістичної регресії представлені у таблиці 3. Зв'язок вказаного локусу із ризиком настання раку простати виявлений не був у рамках жодної моделі успадкування як до, так і після поправки на ІМТ та звичку палити (P > 0,05). Не було виявлено асоціації rs1899663-сайту із розвитком АПЗ і окремо серед осіб, які не палять (P > 0,05), які мають звичку палити (P > 0,05) та осіб із ІМТ < 25 кг/м² (P > 0,05). Проте, у пацієнтів із надмірною вагою зв'язок досліджуваного поліморфного сайту із ризиком настання раку простати був виявлений у рамках домінантної моделі успадкування. Було встановлено, що мінорний Т-алель достовірно знижує ризик розвитку АПЗ в осіб із

ІМТ ≥ 25 кг/м² (OR_c = 0,429; 95% СІ = 0,197–0,936; P = 0,034). Статистична значущість цих результатів зберігалась і після поправки на наявність звички палити (OR_n = 0,388; 95% СІ = 0,170–0,884; P = 0,024).

Ген довгої некодуючої РНК HOTAIR складається з 12,649 пар нуклеотидів та розташований на довгому плечі 12-ї хромосоми (12q13.13). Ген містить 6 екзонів, що розділені 5 інтронами. Поліморфний сайт rs1899663 локалізований у другому інтроні. Групою Gong et al. показано, що трансверсія G на T (rs1899663) впливає на показник мінімальної вільної енергії молекули HOTAIR у її центральній ділянці, що у кінцевому рахунку призводить до зміни вторинної структури усєї РНК [10]. Разом із цим колективом Taheri et al. встановлено, що заміна G!T (rs1899663) посилює афінність HOTAIR до деяких транскрипційних факторів. Зокрема до PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor), RXRA (Retinoid X receptor alpha) та HNF4 (Hepatocyte nuclear factor 4) [9]. Останні, як відомо, асоційовані із ініціацією та розвитком багатьох онкопатологій, у тому числі, і раку передміхурової залози [11, 12].

Результати нашого дослідження продемонстрували, що в загальній виборці асоціація rs1899663-сайту гена HOTAIR із ризиком виникнення АПЗ відсутня. Проте, в такий зв'язок

Аналіз асоціації rs1899663-локусу гена HOTAIR
із розвитком АПЗ у рамках різних моделей успадкування

| Модель | P _c | OR _c (95% CI) | P _n | OR _n (95% CI) |
|-----------------------------|----------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| Загалом | | | | |
| Домінантна | 0,155 | 0,646 (0,354–1,180) | 0,191 | 0,660 (0,355–1,230) |
| Рецесивна | 0,634 | 0,816 (0,353–1,885) | 0,697 | 0,840 (0,350–2,017) |
| Наддомінантна | 0,284 | 0,734 (0,417–1,293) | 0,311 | 0,738 (0,411–1,328) |
| ІМТ | | | | |
| ІМТ <25 кг/м ² : | | | | |
| Домінантна | 0,587 | 1,312 (0,492–3,501) | 0,634 | 1,281 (0,462–3,547) |
| Рецесивна | 0,776 | 1,219 (0,313–4,748) | 0,727 | 1,283 (0,319–5,150) |
| Наддомінантна | 0,751 | 1,171 (0,442–3,099) | 0,842 | 1,108 (0,407–3,017) |
| ІМТ ≥25 кг/м ² : | | | | |
| Домінантна | 0,034 | 0,429 (0,197–0,936) | 0,024 | 0,388 (0,170–0,884) |
| Рецесивна | 0,260 | 0,525 (0,171–1,612) | 0,326 | 0,549 (0,166–1,816) |
| Наддомінантна | 0,154 | 0,596 (0,292–1,214) | 0,104 | 0,535 (0,252–1,137) |
| Паління | | | | |
| Не курці: | | | | |
| Домінантна | 0,447 | 0,734 (0,331–1,628) | 0,348 | 0,673 (0,294–1,538) |
| Рецесивна | 0,743 | 0,833 (0,280–2,480) | 0,588 | 0,726 (0,228–2,310) |
| Наддомінантна | 0,609 | 0,822 (0,386–1,747) | 0,583 | 0,804 (0,369–1,752) |
| Курці: | | | | |
| Домінантна | 0,223 | 0,552 (0,212–1,435) | 0,215 | 0,535 (0,199–1,439) |
| Рецесивна | 0,837 | 0,867 (0,223–3,375) | 0,832 | 0,859 (0,210–3,510) |
| Наддомінантна | 0,287 | 0,617 (0,254–1,500) | 0,277 | 0,598 (0,236–1,512) |

Примітки: 95% CI – 95% довірчий інтервал; ІМТ – індекс маси тіла; P_c – спостережене значення P (без поправки на фактори ризику); OR_c – спостережене відношення шансів; P_{попр} – значення P після поправки на вік, звичку до паління, ІМТ у загальній групі; поправки на вік, звичку до паління у підгрупах за ІМТ; поправки на вік та ІМТ у підгрупах за звичкою паління; OR_{попр} – відношення шансів після поправки на фактори ризику.

було виявлено окремо серед пацієнтів із надмірною вагою. Так, було встановлено, що в осіб із ІМТ ≥ 25 кг/м², які є носіями мінорного Т-алелю ризик розвитку аденокарциноми простати достовірно менший, порівняно із гомозиготами за основним G-алелем.

На сьогодні у літературі існує незначна кількість робіт, присвячених дослідженню зв'язку rs1899663-поліморфізму гена довгої некодуючої РНК HOTAIR із виникненням злоякісних пухлин. Так, колективом Taheri et al. показано, що серед населення Ірану особи чоловічої статі, які є носіями мінорного Т-алелю за rs1899663-сайтом, мають вищий ризик розвитку гіперплазії передміхурової залози, якщо порівнювати із гомозиготами GG [9]. Щодо жінок, то Hassanzarei et al. продемонстровано, що в іранській популяції Т-алель має захисний ефект щодо виникнення раку молочної залози [5]. Схожі результати були отримані і дослідницькою групою Yan et al. для жінок Китаю [6]. Автори показали протективний ефект Т-алелю у розвит-

ку раку молочної залози у жінок із віком настання менархе пізніше 14 років. Разом із цим, групою Weng et al. не виявлено зв'язку rs1899663-локусу із ризиком цервікальної інтраепітеліальної неоплазії серед азіатських жінок [7], а колективом Guo et al не знайдено зв'язку rs1899663-поліморфізму із розвитком раку шийки матки в китайській популяції [8].

Висновки

Встановлено, що в українській популяції однонуклеотидний поліморфізм rs1899663 гена довгої некодуючої РНК HOTAIR асоційований із розвитком раку простати в осіб із надмірною вагою тіла. Так, у пацієнтів із ІМТ ≥ 25 кг/м², які є носіями мінорного алеля rs1899663-Т, ризик настання АПЗ нижчий, ніж у гомозигот за основним алелем rs1899663-G.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ролі генетичного поліморфізму довгої некодуючої РНК HOTAIR у виникненні іншої онкоурологічної патології, зокрема у розвитку раку нирки та сечового міхура.

Список літератури

1. Bussemakers M., van Bokhoven A., Verhaegh G. et al. DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. P. 5975–5979.
2. Ferreira L., Palumbo A., de Mello K. et al. PCA3 noncoding RNA is involved in the control of prostate-cancer cell survival and modulates androgen receptor signaling. *BMC Cancer.* 2012. Vol. 12. P. 507.
3. Zhang A., Zhao J., Kim J. et al. LncRNA HOTAIR enhances the androgen-receptor-mediated transcriptional program and drives castration-resistant prostate cancer. *Cell Rep.* 2015. Vol. 13, No 1. P. 209–221.
4. Rinn J., Kertesz M., Wang J. et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell.* 2007. Vol. 129, No 7. P. 1311–1323.
5. Hassanzarei S., Hashemi M., Sattarifard H. et al. Genetic polymorphisms of HOTAIR gene are associated with the risk of breast cancer in a sample of southeast Iranian population. *Tumour Biol.* 2017. Vol. 39, No 10.
6. Yan R., Cao J., Song C. et al. Polymorphisms in lncRNA HOTAIR and susceptibility to breast cancer in a Chinese population. *Cancer Epidemiol.* 2015. Vol. 39, No 6. P. 978–985.
7. Weng S.L., Wu W.J., Hsiao Y.H. et al. Significant association of long non-coding RNAs HOTAIR genetic polymorphisms with cancer recurrence and patient survival in patients with uterine cervical cancer. *Int J Med Sci.* 2018. Vol 15, No 12. P. 1312–1319.
8. Guo L., Lu X., Zheng L. et al. Association of Long Non-Coding RNA HOTAIR Polymorphisms with Cervical Cancer Risk in a Chinese Population. *PLoS One.* 2016.
9. Taheri M., Habibi M., Noroozi R. et al. HOTAIR genetic variants are associated with prostate cancer and benign prostate hyperplasia in an Iranian population. *Gene.* 2017. Vol. 613. P. 20–24.
10. Gong W.J., Yin J.Y., Li X.P. et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response. *Tumour Biol.* 2016. Vol 37, No 6. P. 8349–8358.
11. Sanchez D.J., Steger D.J., Skuli N. et al. PPAR α is dispensable for clear cell renal cell carcinoma progression. *Mol Metab.* 2018. P. 139–149.
12. Elix C., Pal S., Jones J. The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in prostate cancer. *Asian J Androl.* 2018. Vol. 20, No 3. P. 238–243.

References

1. Bussemakers, M., van Bokhoven, A., Verhaegh, G., Smit, F., Karthaus, H., Schalken, J., et al. (1999). DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.*, 59, 23, 5975–5979.
2. Ferreira, L., Palumbo, A., de Mello, K., Sternberg, C., Caetano, M., de Oliveira, F., et al. (2012). PCA3 noncoding RNA is involved in the control of prostate-cancer cell survival and modulates androgen receptor signaling. *BMC Cancer*, 12, 507.
3. Zhang, A., Zhao, J., Kim, J., Fong, K., Yang, Y., Chakravarti, D., et al. LncRNA HOTAIR enhances the androgen-receptor-mediated transcriptional program and drives castration-resistant prostate cancer. *Cell Rep*, 13, 1, 209–221.
4. Rinn, J., Kertesz, M., Wang, J., Squazzo, S., Xu, X., Bruggmann, S., et al. (2007). Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell.*, 129, 7, 1311–1323.
5. Hassanzarei, S., Hashemi, M., Sattarifard, H., Hashemi, S.M., Bahari, G., & Ghavami, S. (2017). Genetic polymorphisms of HOTAIR gene are associated with the risk of breast cancer in a sample of southeast Iranian population. *Tumour Biol.*, 39, 10.
6. Yan, R., Cao, J., Song, C., Chen, Y., Wu, Z., Wang, K., et al. (2015). Polymorphisms in lncRNA HOTAIR and susceptibility to breast cancer in a Chinese population. *Cancer Epidemiol.*, 39, 6, 978–985.
7. Weng, S.L., Wu, W.J., Hsiao, Y.H., Yang, S.F., Hsu, C.F., & Wang, P.H. (2018). Significant association of long non-coding RNAs HOTAIR genetic polymorphisms with cancer recurrence and patient survival in patients with uterine cervical cancer. *Int J Med Sci.*, 15, 12, 1312–1319.
8. Guo, L., Lu, X., Zheng, L., Liu, X., & Hu, M. (2016). Association of Long Non-Coding RNA HOTAIR Polymorphisms with Cervical Cancer Risk in a Chinese Population. *PLoS One*.
9. Taheri, M., Habibi, M., Noroozi, R., Rakhshan, A., Sarrafzadeh, S., Sayad, A., Omrani, M.D., et al. (2017). HOTAIR genetic variants are associated with prostate cancer and benign prostate hyperplasia in an

Iranian population. *Gene*, 613, 20–24.

10. Gong, W.J., Yin, J.Y., Li, X.P., Fang, C., Xiao, D., Zhang, W., Zhou, H.H., et al. (2016). Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response. *Tumour Biol.*, 37, 6, 8349–8358.

11. Sanchez, D.J., Steger, D.J., Skuli, N., Bansal, A., & Simon, M.C. (2018). PPAR α is dispensable for clear cell renal cell carcinoma progression. *Mol Metab.*, 139–149.

12. Elix, C., Pal, S., & Jones, J. (2018). The role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in prostate cancer. *Asian J Androl.*, 20, 3, 238–243.

Реферат

ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ДЛИННОЙ НЕКОДИРУЮЩЕЙ РНК HOTAIR В ВОЗНИКНОВЕНИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРОСТАТЫ

А.Д. Волкогон

На сегодня значительное внимание относительно изучения роли в возникновении опухолей предстательной железы уделяют межгенной антисмысловой длинной некодирующей РНК HOTAIR (HOX antisense intergenic RNA). При этом исследования касательно поиска связи генетического полиморфизма HOTAIR с возникновением аденокарциномы предстательной железы (АПЖ) в украинской популяции отсутствуют.

Целью исследования стало изучение роли rs1899663-полиморфного сайта гена длинной некодирующей РНК HOTAIR в развитии АПЖ в украинской популяции. В работе была использована венозная кровь 184 пациентов с АПЖ и 66 лиц мужского пола без онкологических заболеваний в анамнезе. Генотипирование по rs1899663-сайту гена HOTAIR выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Математический анализ полученных данных проводили с использованием программы SPSS 17.0. Значение показателя $P < 0,05$ принимали как статистически значимое.

В общей группе связь rs1899663-сайта гена HOTAIR с риском наступления АПЖ не был обнаружен в рамках ни одной из моделей наследования как до, так и после поправки на ИМТ и привычку курить ($P > 0,05$). При этом у пациентов $\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$ в рамках доминантной модели наследования было установлено, что минорный Т-аллель достоверно снижает риск развития АПЖ ($\text{OR} = 0,388$; $95\% \text{ CI} = 0,170-0,884$; $P = 0,024$).

Таким образом, в украинской популяции однонуклеотидный полиморфизм rs1899663 гена

Summary

INVESTIGATION THE ROLE OF LONG NON-CODING RNA HOTAIR GENETIC POLYMORPHISM IN PROSTATE ADENOCARCINOMA DEVELOPMENT

A.D. Volkogon

To date, considerable attention to the role of long non-coding RNA HOTAIR (HOX antisense intergenic RNA) in prostate tumors emergence has been paid. At the same time, there are no studies about HOTAIR genetic polymorphisms association with prostate adenocarcinoma (PAC) onset in Ukrainian population.

The aim of current study was to investigate the role of long non-coding RNA HOTAIR gene rs1899663-polymorphism in PAC development in Ukrainian population. Venous blood of PAC 184 patients and 66 male individuals without cancer history was used. Genotyping of HOTAIR gene rs1899663-site was performed by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphisms (PCR-RFLP) method. Mathematical analysis of obtained data was performed using SPSS 17.0. P values < 0.05 were considered as statistically significant.

In general group, the association between HOTAIR rs1899663-site and PAC risk was not detected under any model of inheritance, both before and after adjustment for BMI and smoking habit ($P > 0.05$). However, under the dominant model of inheritance it was found that minor T-allele significantly reduced the risk of PAC ($\text{OR} = 0.388$; $95\% \text{ CI} = 0.170-0.884$; $P = 0.024$) in patients with $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$.

Thus, in Ukrainian population the single nucleotide polymorphism rs1899663 of long non-coding HOTAIR RNA gene is associated with PAC development in overweight individuals. Thus, in patients with $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ who are minor allele rs1899663-T carriers, the risk of PAC development is lower compared to main allele rs1899663-G homozygotes.

Keywords: long non-coding RNA, HOTAIR, gene polymorphism, prostate cancer.

длинной некодирующей РНК HOTAIR ассоциирован с развитием АПЖ у лиц с избыточной массой тела. Так, у пациентов с ИМТ \geq 25 кг/м², которые являются носителями минорного аллеля rs1899663-T, риск наступления АПЖ ниже, чем у гомозигот по основному аллелю rs1899663-G.

Ключевые слова: длинная некодирующая РНК, HOTAIR, генетический полиморфизм, рак простаты.

Адреса для листування

А.Д. Волкогон

E-mail: volkogon_andrei@ukr.net