

УДК 575.224.2

Ассоциация rs920778 *HOTAIR* с риском развития рака молочной железы: мета-анализ

Тимофеева С.В., Филиппова С.Ю., Ситковская А.О., Новикова И.А., Ващенко Л.Н., Кечеджиева Э.Э., Бабиева С.М., Бакулина С.М., Андрейко Е.А., Шалашная Е.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63, Россия

DOI: 10.18522/2308-9709-2023-45-5

Аннотация

Мета анализ был направлен на оценку связи между полиморфизмом rs920778 *HOTAIR* и риском развития рака молочной железы на основе анализа данных четырех исследований случай-контроль. Поиск опубликованных исследований случай-контроль проводили в базах данных PubMed и Google Scholar. Ассоциация оценивалась по статистическим критериям отношению шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для проведения мета-анализа использовали программное обеспечение RevMan (Cochrane Collaboration, 5.3. Копенгаген). Для оценки связи полиморфизма rs920778 и риском развития рака молочной железы в мета анализ были включены 4 публикации (четыре исследования) с выборкой из 1347 пациентов с раком молочной железы и 1366 условно-здоровых лиц в контрольной группе.

В результате исследования мы не обнаружили связь между rs920778 и риском развития рака молочной железы. Результаты, полученные при анализе данных во всех генетических моделях: гомозиготная (ОШ = 1,78, 95% ДИ: 0,72 – 4,36, Pz = 0,21, Pi2 = 0,0001), гетерозиготная (ОШ = 1,15, 95% ДИ: 0,68 – 1,96, Pz = 0,60, Pi2 = 0,00001), доминантная (ОШ = 1,00, 95% ДИ:

0,65 – 1,53, $P_z = 0,99$, $P_{i2} = 0,0001$), рецессивная (ОШ = 1,62, 95% ДИ: 0,74 – 3,52, $P_z = 0,23$, $P_{i2} = 0,0002$), аллельная (ОШ = 1,24, 95% ДИ: 0,80 – 1,92, $P_z = 0,33$, $P_{i2} = 0,00001$).

Настоящий мета анализ показал, что полиморфизм rs920778 *HOTAIR* не связан с риском развития рака молочной железы среди населения Азии. Для подтверждения потребуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: рак молочной железы, днРНК, *HOTAIR*, rs920778

Association of rs920778 *HOTAIR* with risk of breast cancer: Meta-analysis

Timofeeva S.V., Filippova S.Yu., Sitkovskaya A.O., Novikova I.A.,
Vashchenko L.N., Kechedzhieva E.E., Babieva S.M., Bakulina S.M., Andreiko
E.A., Shalashnaya E.V.

*National Medical Research Centre for Oncology, 344037, Rostov-on-Don,
14th line, 63, Russia; timofeeva.sophia@gmail.com*

DOI: 10.18522/2308-9709-2023-45-5

Abstract

This meta-analysis was aimed to evaluate the association between the rs920778 lncRNA *HOTAIR* polymorphism and the risk of developing breast cancer based on an analysis of data from four case-control studies. Published case-control studies were searched in the PubMed and Google Scholar databases. The association was assessed by statistical odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI).

RevMan software (Cochrane Collaboration, 5.3. Copenhagen) was used for the meta-analysis. To assess the association between rs920778 polymorphism and the risk of developing breast cancer, four publications (four studies) with a sample of 1347 patients with breast cancer and 1366 apparently healthy individuals in the control group were included in the meta-analysis.

As a result of the study, we did not find an association between rs920778 and the risk of developing breast cancer. Results obtained from data analysis in all genetic models: homozygous (OR = 1.78, 95% CI: 0.72 – 4.36, Pz = 0.21, Pi2 = 0.0001), heterozygous (OR = 1, 15, 95% CI: 0.68 – 1.96, Pz = 0.60, Pi2 = 0.00001), dominant (OR = 1.00, 95% CI: 0.65 – 1.53, Pz = 0.99, Pi2 = 0.0001), recessive (OR = 1.62, 95% CI: 0.74 – 3.52, Pz = 0.23, Pi2 = 0.0002), allelic (OR = 1.24, 95% CI: 0.80 – 1.92, Pz = 0.33, Pi2 = 0.00001).

The present meta-analysis showed that the rs920778 HOTAIR polymorphism is not associated with the risk of breast cancer in an Asian population. Additional research will be needed to confirm.

Keywords: breast cancer, lncRNA, *HOTAIR*, rs920778

Введение

Длинные некодирующие РНК (днРНК) представляют собой некодирующие белок транскрипты длиной более 200 нуклеотидов, которые способны оказывать регуляторное воздействие на канцерогенез по эпигенетическому механизму при различных видах рака (Ponting et al., 2009; Shiyanbola et al., 2020; Тимофеева и др. 2022; Timofeeva et al., 2022). Антисмысловая межгенная РНК транскрипта *HOX (HOTAIR)* представляет собой онкогенную некодирующую РНК, экспрессия которой демонстрирует выраженную связь со степенью злокачественности опухоли при различных карциномах, включая рак молочной железы (Raju et al., 2023). Также известно, что *HOTAIR* связан с низкой выживаемостью, рецидивированием опухоли, метастазированием рака, лекарственной и радиационной устойчивостью (Miao et al., 2016; Li et al., 2021; Weng et al., 2018).

Ген *HOTAIR* человека находится между генами *HOXC11* и *HOXC12* на хромосоме 12q13.13. Полиаденилированная РНК *HOTAIR* с помощью РНК-полимеразы II транскрибируется с некодирующей цепи кластера генов *HOXC*, содержащего 2158 нуклеотидов и 6 экзонов, в результате чего

образуется транскрипт РНК, который далее подвергается альтернативному сплайсингу с образованием пяти вариантов. Известно, что *HOTAIR* регулирует экспрессию отдаленных генов-мишеней трансрегуляторным образом (Cai et al., 2014). В частности, *HOTAIR* осуществляет второй уровень посттранскрипционной регуляции экспрессии *HER2*, действуя как конкурентная эндогенная РНК, ограничивающая действие miR-331-3p, с чем, вероятно, связана его проонкогенная активность (Liu et al., 2014). За последнее десятилетие *HOTAIR* был признан важным регулятором механизмов, связанных с прогрессированием рака молочной железы. Известно, что генетические варианты могут привести к аномальной экспрессии гена *HOTAIR*. Таким образом, наличие полиморфизмов в гене *HOTAIR* может стать причиной повышенного риска возникновения рака и повлиять на его прогноз и лечение. По данным современной литературы значительная корреляция была обнаружена между полиморфизмом *HOTAIR* rs920778 C > T и общим риском развития рака при анализе подгрупп, однако результаты в отношении исследований других типов рака противоречивы.

Поэтому целью нашего исследования было провести мета анализ для оценки ассоциации полиморфизма rs920778 днРНК *HOTAIR* с риском развития рака молочной железы.

Материалы и методы

Мета-анализ был выполнен согласно протоколу PRISMA (Moher et al, 2015).

Стратегия поиска

В базах данных PubMed и Google Scholar был проведен поиск соответствующих исследований на русском и английском языках, в которых изучалась связь между полиморфизмом rs920778 *HOTAIR* и риском развития рака молочной железы. Для поиска публикаций использовали следующие комбинации ключевых слов: (“lncRNA *HOTAIR*” или “*HOTAIR* длинная

некодирующая РНК” или “днРНК”) и (“рак молочной железы” или “breast cancer”) и (“полиморфизм” или “вариант”, или “ген” или “генотип”, или “аллель”) и (“rs920778”)].

Критерии включения и исключения

Критериями включения публикаций в мета-анализ были:

(1) исследования, оценивающие связь между полиморфизмом rs920778 и риском развития рака молочной железы по типу исследования случай-контроль;

(2) в исследованиях использовали методы ПЦР-ПДРФ и TaqMan ПЦР;

(3) в исследованиях использовали образцы только взрослых в возрасте старше 18 лет;

(4) Исследования с достаточным количеством доступных данных для расчета отношений шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ).

Основными критериями исключения были: (1) обзоры, короткие сообщения, тезисы конференций, комментарии; (2) исследования без статистики случай-контроль.

Отбор исследований

В соответствии с критериями отбора все публикации были независимо проверены двумя рецензентами. Кроме того, мы также оценивали методологическое качество публикаций, включенных в мета-анализ, с помощью Шкалы Ньюкасла-Оттавы (Newcastle–Ottawa scale, NOS) (Lo et al., 2014). NOS содержит 8 пунктов в 3 областях, а общее максимальное количество баллов равно 9. Противоречивые мнения были разрешены третьим рецензентом. В таблице 1 представлены основные данные, полученные из включенных исследований.

Таблица 1 – Характеристика исследований, включенных в данный мета анализ (n=4)

Исследование	Страна	Выборка случай \ контроль	ПЦР - метод	N O S	P value *	χ^2
Bayram et al., 2015	Турция	123 / 122	TaqMan ПЦР	9	0,28	1,17
Yan et al., 2015	Китай	502 / 504	ПЦР-ПДРФ	9	0,18	1,84
Hassanzarei et al., 2017	Иран	220 / 231	ПЦР-ПДРФ	9	0,11	2,56
Rajagopal et al., 2020	Индия	502 / 509	ПЦР-ПДРФ	9	0,15	2,08

*Указанные значения p-value и χ^2 получены при проверке соответствия частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга.

Статистический анализ данных

Данные анализировали с помощью программного обеспечения Review Manager 5.3. (RevMan 5.3) для расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Использовали две модели для суммирования, комбинированного ОШ - модель с фиксированным эффектом Пето Мантеля-Хэнзеля и модель случайного эффекта Дер Симониана Лэрда. Модели выбирали в зависимости от результатов теста на гетерогенность среди отдельных исследований, где при значении $I^2 < 50\%$ применяли фиксированную модель, а $I^2 > 50\%$ - модель случайного эффекта (Lin et al, 2018; Jin et al, 2019). Мы оценивали отклонение от равновесия Харди-Вайнберга для контрольной группы в каждом исследовании, используя программу генетического калькулятора Ген Эксперт (<http://84.201.145.131/index.php>). Значение $P < 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика включенных исследований

В результате первичного поиска было найдено 319 публикации (9 статей из PubMed, 310 статей из Академии Google). После тщательного отбора мы включили в мета анализ 4 исследования из Китая, Ирана, Турции и Индии. На рисунке 1 приведена подробная блок-схема как включенных, так и исключенных исследований с указанием причин исключения.

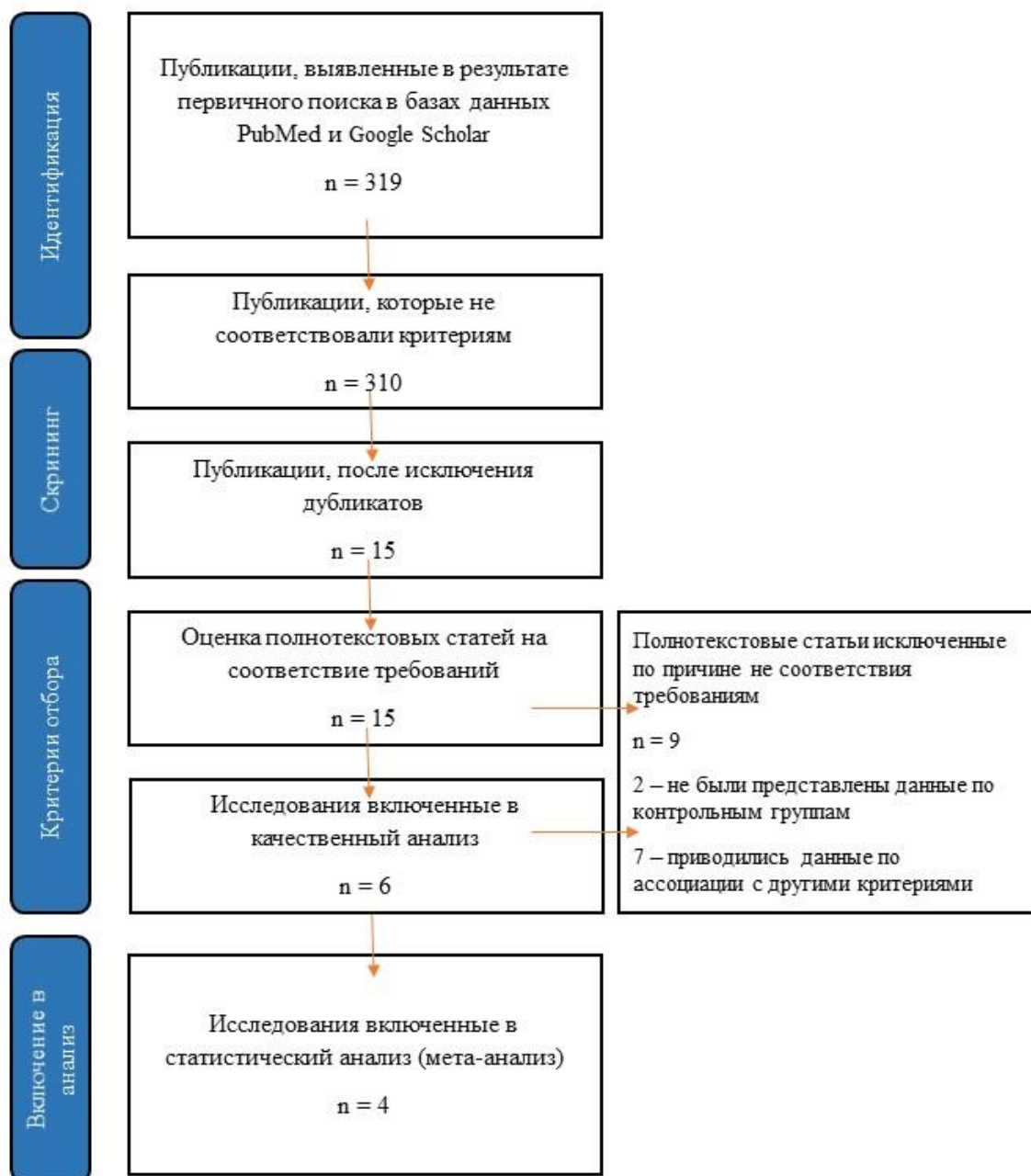


Рис. 1 — Блок схема мета анализа полиморфизма rs920778 HOTAIR

Во всех отобранных нами исследованиях оценивали взаимосвязь между полиморфизмом rs920778 HOTAIR с риском развития рака молочной железы. В большинстве исследований для генотипирования использовали метод ПЦР-ПДРФ (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика по каждому исследованию rs920778 HOTAIR, включенных в мета анализ

Исследование	Случай			Контроль			Генотип	P value	ОШ (95%ДИ)
	СС	СТ	ТТ	СС	СТ	ТТ			
Bayram et al., 2015	40	52	31	41	66	15	СС	0,03	0,95 (0,56–1,62)
							СТ		0,62 (0,38–1,03)
							ТТ		2,40 (1,22–4,73)
Аллель С	0,537			0,607				0,12	0,75 (0,52–1,08)
Аллель Т	0,463			0,393					1,33 (0,93–1,91)
Yan et al., 2015	339	15 1	12	296	190	18	СС	0,01	1,46 (1,13–1,89)
							СТ		0,71 (0,55–0,92)
							ТТ		0,66 (0,32–1,39)
Аллель С	0,826			0,776				0,005	1,37 (1,10–1,71)
Аллель Т	0,174			0,224					0,73 (0,59–0,91)
Hassanzarei et al., 2017	68	11 9	33	125	98	8	СС	5,0E-8	0,38 (0,26–0,56)
							СТ		1,60 (1,10–2,32)
							ТТ		4,92 (2,22–10,91)
Аллель С	0,580			0,753				3,0E-8	0,45 (0,34–0,60)
Аллель Т	0,420			0,247					2,21 (1,67–2,94)
Rajagopal et al., 2020	163	25 2	87	199	221	89	СС	0,06	0,75 (0,58–0,97)
							СТ		1,31 (1,03–1,68)
							ТТ		0,99 (0,71–1,37)
Аллель С	0,576			0,608				0,14	0,87 (0,73–1,04)
Аллель Т	0,424			0,392					1,14 (0,96–1,37)

Исследования были проведены в четырех странах западной и восточной Азии. Таким образом, мы проанализировали выборку, состоящую из 1347 пациентов с раком молочной железы и 1366 условно-здоровых лиц в контрольной группе. Результаты мета-анализа и теста на гетерогенность представлены на рисунке 2.

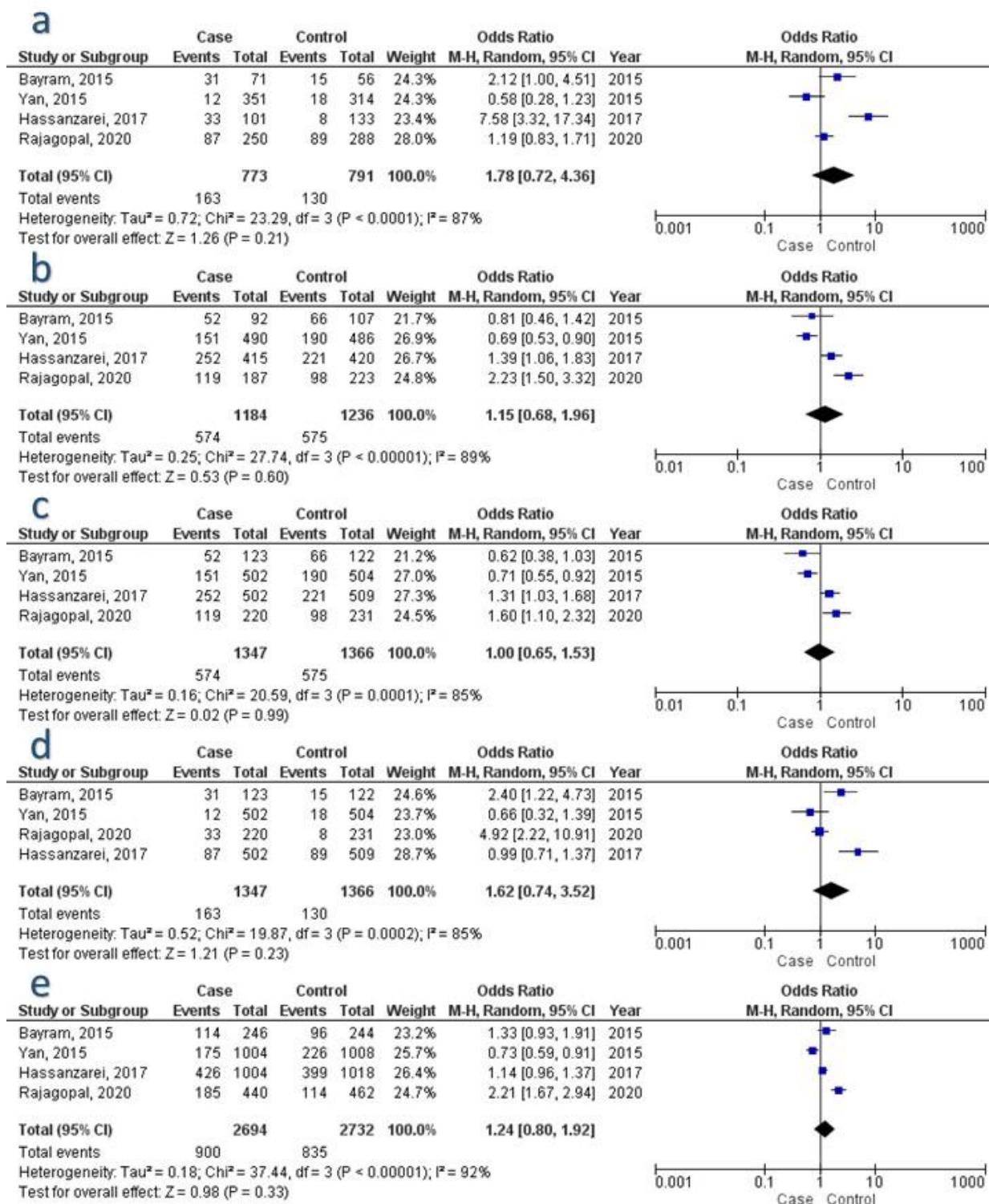


Рис. 2 — Результаты мета анализа ассоциации полиморфизма rs920778 NOTAIR а) Гомозиготная модель; б) Гетерозиготная модель; в) Доминантная модель; д) Рецессивная модель; е) Аллельная модель. R - модель случайного эффекта, I² – показатель неоднородности выборки.

При подсчете в общей выборке пациентов и контрольной группы не было выявлено статистически значимых ассоциаций с риском развития рака молочной железы. Показатели гомозиготной модели были (ОШ = 1,78, 95% ДИ: 0,72 – 4,36, $P_z = 0,21$, $P_i^2 = 0,0001$), гетерозиготной (ОШ = 1,15, 95% ДИ: 0,68 – 1,96, $P_z = 0,60$, $P_i^2 = 0,00001$), доминантной (ОШ = 1,00, 95% ДИ: 0,65 – 1,53, $P_z = 0,99$, $P_i^2 = 0,0001$), рецессивной (ОШ = 1,62, 95% ДИ: 0,74 – 3,52, $P_z = 0,23$, $P_i^2 = 0,0002$), аллельной (ОШ = 1,24, 95% ДИ: 0,80 – 1,92, $P_z = 0,33$, $P_i^2 = 0,00001$).

Таблица 3. Результаты мета-анализа связи между rs920778 HOTAIR и риском развития рака молочной железы

Генетическая модель	Ассоциация		Test Гетерогенность		
	OR (95%CI)	P	P_h	I^2 , %	Модель
Гомозиготная	1.78 [0.72, 4.36]	0.21	<0.0001	87	R
Гетерозиготная	1.15 [0.68, 1.96]	0.6	<0.00001	89	R
Рецессивная	1.62 [0.74, 3.52]	0.23	0.0001	85	R
Доминантная	1.00 [0.65, 1.53]	0.99	0.0001	85	R
Аллельная	1.24 [0.80, 1.92]	0.33	<0.00001	92	R

Систематическая ошибка публикации

Потенциальная систематическая ошибка публикации в этом исследовании оценивалась с помощью воронкообразных графиков. Никакой явной асимметрии на графиках не наблюдалось ни в одном сравнении, что указывало на отсутствие систематической ошибки публикации в нашем мета-анализе (рис 3).

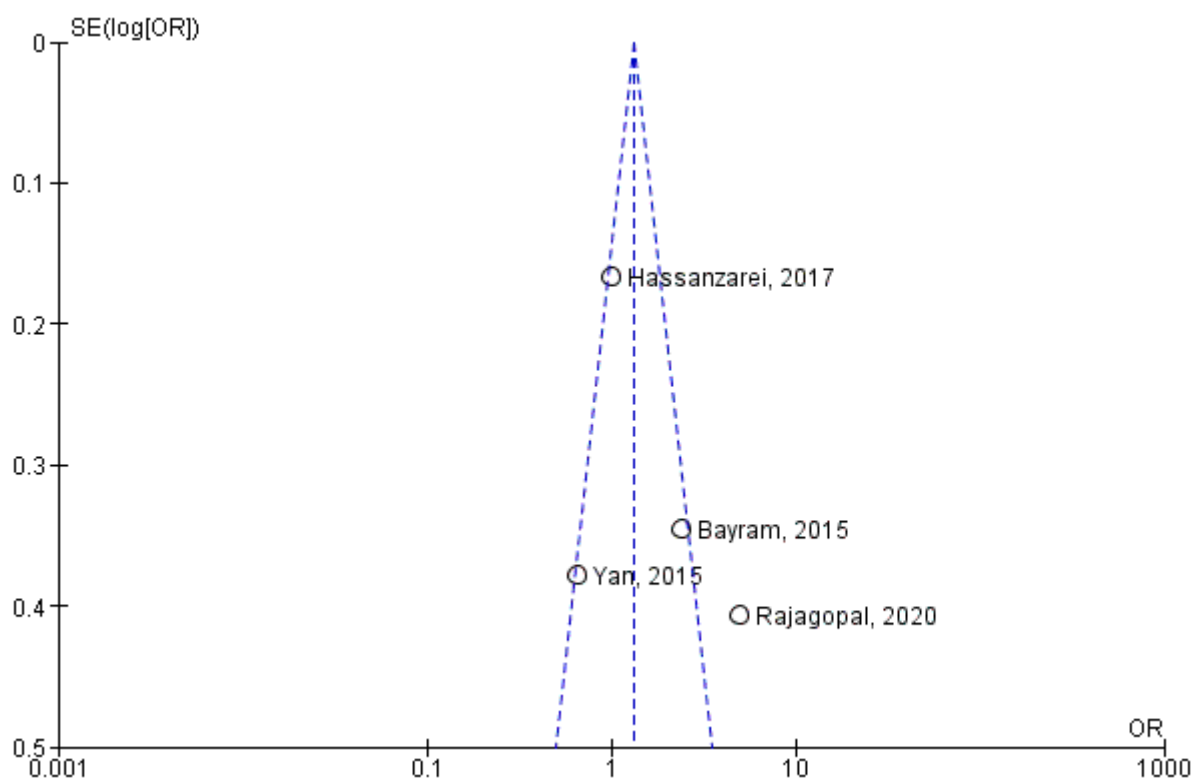


Рис. 3 — Анализ воронкообразной диаграммы для выявления систематической ошибки публикации для rs920778 с помощью рецессивной модели для общего анализа

Каждая точка представляет собой отдельное исследование для указанной ассоциации.

Полиморфизмы являются одной из наиболее распространенных форм генных мутаций, которые могут влиять на экспрессию генов и активность белков и, как следствие, определять риск развития злокачественных новообразований (Тимофеева и др., 2022; Кит и др., 2022; Timoshkina et al., 2021; Кит и др., 2021). На сегодняшний день было изучено несколько полиморфизмов *HOTAIR*, включая rs12826786 (C>T), rs1899663 (C>A) и rs920778 (C>T). Нами были найдены исследования, связывающие этот полиморфизмы с риском развития колоректального рака (Alzeer et al., 2023), рака шейки матки (Liu et al., 2022), рака легких (Ke et al., 2022), рака желудка (Xu et al., 2021), биполярного расстройства (Sargazi et al., 2022), рецидивирующего невынашивания беременности (Park et al., 2022),

ишемической болезни сердца (Kim et al., 2021), и т.д. Возможный механизм, лежащий в основе ассоциации rs920778 (C > T) с повышенной восприимчивостью к раку молочной железы, заключается в регуляции экспрессии самого *HOTAIR*. Поскольку полиморфизм rs920778 расположен в области энхансера, он может способствовать сверхэкспрессии *HOTAIR*, что приводит к злокачественной трансформации нормальных клеток (Qian et al., 2023).

Исследования, которые мы включили в наш мета-анализ были проведено на территории западной и восточной Азии. В 2016 году Qi с командой установили, что генотип TT полиморфизма rs920778 ассоциирован с риском развития различных злокачественных новообразований среди лиц азиатского и турецкого происхождения (Qi et al., 2016).

В этот мета-анализ мы включили полиморфизм rs920778 и постарались оценить связь с риском развития рака молочной железы, который обычно связывают с полиморфизмами в генах *BRCA1/2*. Мы провели мета анализ на выборке пациентов с раком молочной железы (n=1347) и контрольной группе (n=1366). Результаты нашего анализа не выявили ассоциации между полиморфизмом rs920778 (C> T) и риском развития рака молочной железы.

Наше исследование имеет некоторые ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Одним из ограничений этого мета анализа является то, что у нас не было дополнительных исходных данных, таких как возраст, вес, рост, привычка курить, диабет и т.д., которые также можно было бы включить в критерии расчёта. Во-вторых, наш анализ был ограничен лицами азиатского и турецкого происхождения, поэтому остается неясным, можно ли распространить эти результаты на другие группы населения.

Заключение

Наши результаты показывают, что полиморфизм *HOTAIR* rs920778 не связан с риском развития рака молочной железы. Однако этот полиморфизм требует дальнейшей оценки в исследованиях с более крупными выборками в других этнических группах, чтобы опровергнуть, либо подтвердить текущие выводы.

Литература (References)

1. Кит О.И., Дженкова Е.А., Мирзоян Э.А., Геворкян Ю.А., Сагакянц А.Б., Тимошкина Н.Н., Каймакчи О.Ю., Каймакчи Д.О., Толмах Р.Е., Дашков А.В., Колесников В.Е., Милакин А.Г., Полуэктов С.И. Молекулярно-генетическая классификация подтипов колоректального рака: современное состояние проблемы. Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer. 2021;2(2):50-56 <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>
2. Кит О.И., Тимофеева С.В., Ситковская А.О., Новикова И.А., Колесников Е.Н. Биобанк ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России как ресурс для проведения исследований в области персонифицированной медицины // Современная онкология. - 2022. - Т. 24. - №1. - С. 6-11 doi:10.26442/18151434.2022.1.201384)
3. Тимофеева С. В., Шерчкова Т. А., Шкурат Т. П. Ассоциации между полиморфизмами гена XRCC1 и заболеваниями, вызванными атеросклерозом: мета-анализ // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21. – №. 6. – С. 49-58 doi.org/10.25557/2073-7998.2022.06.49-58)
4. Тимофеева С.В., Шкурат Т.П., Ассоциация полиморфизма rs1801282 гена PPARC с риском развития атеросклероза: Мета - анализ // «Живые и биокосные системы». – 2022. – № 40 doi: 10.18522/2308-9709-2022-40-1
5. Alzeer, H. S., Shaik, J. P., Reddy Parine, N., Alanazi, M., Alamri, A. A., Bhat, R. S., & Daihan, S. A. (2023). Genetic Variants of *HOTAIR*

- Associated with Colorectal Cancer: A Case-Control Study in the Saudi Population. *Genes*, 14(3), 592. <https://doi.org/10.3390/genes14030592>
6. Bayram, S., Sümbül, A. T., Batmacı, C. Y., & Genç, A. (2015). Effect of HOTAIR rs920778 polymorphism on breast cancer susceptibility and clinicopathologic features in a Turkish population. *Tumor Biology*, 36(5), 3863–3870. doi:10.1007/s13277-014-3028-0
 7. Cai, B., Song, X. Q., Cai, J. P., & Zhang, S. (2014). HOTAIR: a cancer-related long non-coding RNA. *Neoplasma*, 61(4), 379–391. https://doi.org/10.4149/neo_2014_075
 8. 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. *Tumor Biology*, 39(10), 1010428317727539.
 9. Jin Q., Shi G. Meta-Analysis of SNP-Environment Interaction with Heterogeneity. *Human heredity*, 2019, 84(3), 117–126.
 10. Ke, C., Feng, X., Li, J., Chen, S., & Hu, X. (2022). Association between long non-coding RNA HOTAIR polymorphism and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*, 24(2), 540. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11477>
 11. Kim, I. J., Lee, J. Y., Park, H. W., Park, H. S., Ko, E. J., Sung, J. H., & Kim, N. K. (2021). Association between HOTAIR lncRNA Polymorphisms and Coronary Artery Disease Susceptibility. *Journal of personalized medicine*, 11(5), 375. <https://doi.org/10.3390/jpm11050375>
 12. Li, T., Liu, N., Gao, Y., Quan, Z., Hao, Y., Yu, C., Li, L., Yuan, M., Niu, L., Luo, C., & Wu, X. (2021). Long noncoding RNA HOTAIR regulates the invasion and metastasis of prostate cancer by targeting hepaCAM. *British journal of cancer*, 124(1), 247–258. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01091-1>

13. Lin L., Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 2018, 74(3), 785–794.
14. Liu, X. H., Sun, M., Nie, F. Q., Ge, Y. B., Zhang, E. B., Yin, D. D., Kong, R., Xia, R., Lu, K. H., Li, J. H., De, W., Wang, K. M., & Wang, Z. X. (2014). Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Molecular cancer*, 13, 92. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-92>
15. Liu, Y., Zhang, Q., & Ni, R. (2022). Association between genetic variants (rs920778, rs4759314, and rs217727) in LncRNAs and cervical cancer susceptibility in Chinese population: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in genetics*, 13, 988207. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.988207>
16. Lo C. K., Mertz D., Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC medical research methodology*, 2014, 14, 45.
17. Miao, Z., Ding, J., Chen, B., Yang, Y., & Chen, Y. (2016). HOTAIR overexpression correlated with worse survival in patients with solid tumors. *Minerva medica*, 107(6), 392–400.
18. Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L. A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, 2015, 4(1), 1.
19. Park, H. W., Kim, Y. R., Lee, J. Y., Ko, E. J., Kwon, M. J., Kim, J. H., & Kim, N. K. (2022). Association of Polymorphisms in the Long Non-Coding RNA HOTAIR with Recurrent Pregnancy Loss in a Korean Population. *Genes*, 13(11), 2138. <https://doi.org/10.3390/genes13112138>
20. Qi, Q., Wang, J., Huang, B., Chen, A., Li, G., Li, X., & Wang, J. (2016). Association of HOTAIR polymorphisms rs4759314 and rs920778 with cancer susceptibility on the basis of ethnicity and cancer type. *Oncotarget*, 7(25), 38775–38784. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9608>

21. Qian, L., Li, L., Li, Y., Li, S., Zhang, B., Zhu, Y., & Yang, B. (2023). LncRNA HOTAIR as a ceRNA is related to breast cancer risk and prognosis. *Breast cancer research and treatment*, 200(3), 375–390. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06982-4>
22. Ponting, C.P., Oliver, P.L., Reik, W (2009). Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 136(4) 629-641. doi: 10.1016/j.cell.2009.02.006. PMID: 19239885
23. Rajagopal, T., Seshachalam, A., Akshaya, R. L., Kumar Rathnam, K., Talluri, S., Arunachalam, J., & Rao Dunna, N. (2020). Association of HOTAIR (rs920778 and rs1899663) and NME1 (rs16949649 and rs2302254) gene polymorphisms with breast cancer risk in India. *Gene*, 145033. doi:10.1016/j.gene.2020.145033
24. Raju, G. S. R., Pavitra, E., Bandaru, S. S., Varaprasad, G. L., Nagaraju, G. P., Malla, R. R., Huh, Y. S., & Han, Y. K. (2023). HOTAIR: a potential metastatic, drug-resistant and prognostic regulator of breast cancer. *Molecular cancer*, 22(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01765-3>
25. Sargazi, S., Zahedi Abghari, A., Mirinejad, S., Heidari Nia, M., Majidpour, M., Danesh, H., Saravani, R., Sheervalilou, R., Shakiba, M., & Zahedi Abghari, F. (2022). Long noncoding RNA HOTAIR polymorphisms and susceptibility to bipolar disorder: a preliminary case-control study. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*, 41(7), 684–701. <https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2065017>
26. Shiyanbola, O., Hardin, H., Hu, R., Eickhoff, J. C., & Lloyd, R. V. (2020). Long Noncoding RNA Expression in Adrenal Cortical Neoplasms. *Endocrine pathology*, 31(4), 385–391. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09642-1>
27. Timofeeva, S. V., Sherchkova, T. A., & Shkurat, T. P. (2022). Polymorphism rs2383207 of CDKN2B-AS and Susceptibility to

- Atherosclerosis: A Mini Review. *Non-coding RNA*, 8(6), 78.
<https://doi.org/10.3390/ncrna8060078>
28. Timoshkina N.N., Gvaldin D.Y., Omelchuk E.P., Vashhenko L.N., Ausheva T.V., Kechedzhieva E.E., Kit O.I. A clinical case of multiple primary cancers in a carrier of rare SDK2 and NOTCH2 gene mutations. *Egypt J Med Hum Genet*. 2021. 22:57 <https://doi.org/10.1186/s43042-021-00176-7>
29. 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. *International journal of medical sciences*, 15(12), 1312–1319. <https://doi.org/10.7150/ijms.27505>
30. Xu, H. W., Chen, Y. R., Ouyang, S. S., Li, P., Wang, M. Q., & Zhu, S. L. (2021). HOTAIR plays an oncogenic role in gastric cancer through microRNA and SNP. *Neoplasma*, 68(3), 465–471.
https://doi.org/10.4149/neo_2021_210127N138
31. Yan, R., Cao, J., Song, C., Chen, Y., Wu, Z., Wang, K., & Dai, L. (2015). Polymorphisms in lncRNA HOTAIR and susceptibility to breast cancer in a Chinese population. *Cancer epidemiology*, 39(6), 978–985.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.025>

References

1. Kit O.I., Dzhenkova E.A., Mirzoyan E.A., Gevorkyan Yu.A., Sagakyants A.B., Timoshkina N.N., Kaymakchi O.Yu., Kaymakchi D.O., Tolmakh R.E., Dashkov A.V., Kolesnikov V.E., Milakin A.G., Poluektov S.I. Molecular genetic classification of colorectal cancer subtypes: current state of the problem. *South Russian Journal of Cancer*. 2021;2(2):50-56.
<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-2-6>

2. Kit O.I., Timofeeva S.V., Sitkovskaya A.O., Novikova I.A., Kolesnikov E.N. Biobank of the “National Medical Research Centre for Oncology” as a resource for conducting research in the field of personalized medicine // *Modern Oncology*. - 2022. - Т. 24. - No. 1. - pp. 6-11. doi:10.26442/18151434.2022.1.201384)
3. Timofeeva S. V., Sherchkova T. A., Shkurat T. P. Associations between XRCC1 gene polymorphisms and diseases caused by atherosclerosis: meta-analysis // *Medical Genetics*. – 2022. – Т. 21. – No. 6. – pp. 49-58. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.06.49-58>)
4. Timofeeva S.V., Shkurat T.P., Association of polymorphism rs1801282 of the PPARG gene with the risk of developing atherosclerosis: Meta-analysis // – 2022. – No. 40; URL: DOI: 10.18522/2308-9709-2022-40-1)
5. Alzeer, H. S., Shaik, J. P., Reddy Parine, N., Alanazi, M., Alamri, A. A., Bhat, R. S., & Daihan, S. A. (2023). Genetic Variants of HOTAIR Associated with Colorectal Cancer: A Case-Control Study in the Saudi Population. *Genes*, 14(3), 592. <https://doi.org/10.3390/genes14030592>
6. Bayram, S., Sümbül, A. T., Batmacı, C. Y., & Genç, A. (2015). Effect of HOTAIR rs920778 polymorphism on breast cancer susceptibility and clinicopathologic features in a Turkish population. *Tumor Biology*, 36(5), 3863–3870. doi:10.1007/s13277-014-3028-0
7. Cai, B., Song, X. Q., Cai, J. P., & Zhang, S. (2014). HOTAIR: a cancer-related long non-coding RNA. *Neoplasma*, 61(4), 379–391. https://doi.org/10.4149/neo_2014_075
8. 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. *Tumor Biology*, 39(10), 1010428317727539.

9. Jin Q., Shi G. Meta-Analysis of SNP-Environment Interaction with Heterogeneity. *Human heredity*, 2019, 84(3), 117–126.
10. Ke, C., Feng, X., Li, J., Chen, S., & Hu, X. (2022). Association between long non-coding RNA HOTAIR polymorphism and lung cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Experimental and therapeutic medicine*, 24(2), 540. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11477>
11. Kim, I. J., Lee, J. Y., Park, H. W., Park, H. S., Ko, E. J., Sung, J. H., & Kim, N. K. (2021). Association between HOTAIR lncRNA Polymorphisms and Coronary Artery Disease Susceptibility. *Journal of personalized medicine*, 11(5), 375. <https://doi.org/10.3390/jpm11050375>
12. Li, T., Liu, N., Gao, Y., Quan, Z., Hao, Y., Yu, C., Li, L., Yuan, M., Niu, L., Luo, C., & Wu, X. (2021). Long noncoding RNA HOTAIR regulates the invasion and metastasis of prostate cancer by targeting hepaCAM. *British journal of cancer*, 124(1), 247–258. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01091-1>
13. Lin L., Chu H. Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 2018, 74(3), 785–794.
14. Liu, X. H., Sun, M., Nie, F. Q., Ge, Y. B., Zhang, E. B., Yin, D. D., Kong, R., Xia, R., Lu, K. H., Li, J. H., De, W., Wang, K. M., & Wang, Z. X. (2014). Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. *Molecular cancer*, 13, 92. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-92>
15. Liu, Y., Zhang, Q., & Ni, R. (2022). Association between genetic variants (rs920778, rs4759314, and rs217727) in LncRNAs and cervical cancer susceptibility in Chinese population: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in genetics*, 13, 988207. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.988207>
16. Lo C. K., Mertz D., Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC medical research methodology*, 2014, 14, 45.

17. Miao, Z., Ding, J., Chen, B., Yang, Y., & Chen, Y. (2016). HOTAIR overexpression correlated with worse survival in patients with solid tumors. *Minerva medica*, 107(6), 392–400.
18. Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L. A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, 2015, 4(1), 1.
19. Park, H. W., Kim, Y. R., Lee, J. Y., Ko, E. J., Kwon, M. J., Kim, J. H., & Kim, N. K. (2022). Association of Polymorphisms in the Long Non-Coding RNA HOTAIR with Recurrent Pregnancy Loss in a Korean Population. *Genes*, 13(11), 2138. <https://doi.org/10.3390/genes13112138>
20. Qi, Q., Wang, J., Huang, B., Chen, A., Li, G., Li, X., & Wang, J. (2016). Association of HOTAIR polymorphisms rs4759314 and rs920778 with cancer susceptibility on the basis of ethnicity and cancer type. *Oncotarget*, 7(25), 38775–38784. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9608>
21. Qian, L., Li, L., Li, Y., Li, S., Zhang, B., Zhu, Y., & Yang, B. (2023). LncRNA HOTAIR as a ceRNA is related to breast cancer risk and prognosis. *Breast cancer research and treatment*, 200(3), 375–390. <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06982-4>
22. Ponting, C.P., Oliver, P.L., Reik, W (2009). Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 136(4) 629-641. doi: 10.1016/j.cell.2009.02.006. PMID: 19239885
23. Rajagopal, T., Seshachalam, A., Akshaya, R. L., Kumar Rathnam, K., Talluri, S., Arunachalam, J., & Rao Dunna, N. (2020). Association of HOTAIR (rs920778 and rs1899663) and NME1 (rs16949649 and rs2302254) gene polymorphisms with breast cancer risk in India. *Gene*, 145033. doi:10.1016/j.gene.2020.145033

24. Raju, G. S. R., Pavitra, E., Bandaru, S. S., Varaprasad, G. L., Nagaraju, G. P., Malla, R. R., Huh, Y. S., & Han, Y. K. (2023). HOTAIR: a potential metastatic, drug-resistant and prognostic regulator of breast cancer. *Molecular cancer*, 22(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01765-3>
25. Sargazi, S., Zahedi Abghari, A., Mirinejad, S., Heidari Nia, M., Majidpour, M., Danesh, H., Saravani, R., Sheervalilou, R., Shakiba, M., & Zahedi Abghari, F. (2022). Long noncoding RNA HOTAIR polymorphisms and susceptibility to bipolar disorder: a preliminary case-control study. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*, 41(7), 684–701. <https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2065017>
26. Shiyabola, O., Hardin, H., Hu, R., Eickhoff, J. C., & Lloyd, R. V. (2020). Long Noncoding RNA Expression in Adrenal Cortical Neoplasms. *Endocrine pathology*, 31(4), 385–391. <https://doi.org/10.1007/s12022-020-09642-1>
27. Timofeeva, S. V., Sherchkova, T. A., & Shkurat, T. P. (2022). Polymorphism rs2383207 of CDKN2B-AS and Susceptibility to Atherosclerosis: A Mini Review. *Non-coding RNA*, 8(6), 78. <https://doi.org/10.3390/ncrna8060078>
28. Timoshkina N.N., Gvaldin D.Y., Omelchuk E.P., Vashhenko L.N., Ausheva T.V., Kechedzhieva E.E., Kit O.I. A clinical case of multiple primary cancers in a carrier of rare SDK2 and NOTCH2 gene mutations. *Egypt J Med Hum Genet*. 2021. 22:57 <https://doi.org/10.1186/s43042-021-00176-7>
29. 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. *International journal of medical sciences*, 15(12), 1312–1319. <https://doi.org/10.7150/ijms.27505>

30. Xu, H. W., Chen, Y. R., Ouyang, S. S., Li, P., Wang, M. Q., & Zhu, S. L. (2021). HOTAIR plays an oncogenic role in gastric cancer through microRNA and SNP. *Neoplasma*, 68(3), 465–471.
https://doi.org/10.4149/neo_2021_210127N138
31. Yan, R., Cao, J., Song, C., Chen, Y., Wu, Z., Wang, K., & Dai, L. (2015). Polymorphisms in lncRNA HOTAIR and susceptibility to breast cancer in a Chinese population. *Cancer epidemiology*, 39(6), 978–985.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.025>