

ПОШУК ЗВ'ЯЗКУ RS1333049-ПОЛІМОРФНОГО ЛОКУСУ ГЕНА *ANRIL* З РОЗВИТКОМ МЕТАСТАЗІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РАКОМ СЕЧОВОГО МІХУРА І РАКОМ НИРКИ

РЕЗЮМЕ. Виявлення специфічних маркерів, що свідчать про прогресування злоякісного процесу, є важливим етапом розробки ефективних прогностичних інструментів та стратегій індивідуалізованої терапії при онкологічних захворюваннях сечовидільної системи.

Мета роботи – дослідити асоціацію rs1333049-поліморфного локусу гена *ANRIL* із розвитком метастазів у пацієнтів із перехідно-клітинним раком сечового міхура (ПКРСМ) і світлоклітинним раком нирки (СКРН).

Матеріал і методи. Дослідження виконано з використанням венозної крові 141 пацієнта із ПКРСМ, 101 з СКРН та 100 осіб без онкологічного анамнезу. Генотипування за поліморфним локусом rs1333049 гена *ANRIL* проводили методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу на приладі Quant Studio 5 DX Real-Time («Applied Biosystems», США) з використанням TaqMan assays (TaqMan@SNP Assay C__1754666_10). Статистичне опрацювання отриманих результатів проведено з використанням програмного забезпечення Prism (версія 10.4.1) та R (версія 4.4.2).

Результати. Співвідношення генотипів GG, GC і CC достовірно не відрізняється у осіб без онкологічного анамнезу та хворих із ПКРСМ ($P = 0.95$) і СКРН ($P = 0.06$). Не виявлено зв'язку між rs1333049-поліморфним локусом *ANRIL* і виникненням ПКРСМ. У носіїв мінорного алеля GC і CC ризик розвитку СКРН у 3 рази більший, ніж у гомозигот за основним алелем GG ($P = 0.04$). Не виявлено зв'язку між rs1333049-поліморфізмом гена *ANRIL* і розвитком метастазів у пацієнтів з ПКРСМ і СКРН.

Висновки. Розподіл rs1333049-генотипів *ANRIL* достовірно не відрізняється у осіб контрольної групи і пацієнтів з ПКРСМ і СКРН. Поліморфний локус rs1333049 асоційований з розвитком СКРН. Не існує зв'язку rs1333049-поліморфізму з метастазуванням при ПКРН і СКРСМ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліморфізм генів; довгі некодуючі РНК; *ANRIL*; світлоклітинний рак нирки; перехідно-клітинний рак сечового міхура.

Вступ. Онкологічні захворювання сечовидільної системи залишаються однією з провідних причин онкологічної смертності у світовій популяції, незважаючи на значні досягнення в ранній діагностиці та терапевтичних підходах [1]. Ключовою подією, що визначає несприятливий прогноз і виступає головною причиною летальних наслідків, є метастазування – складний багатоетапний процес, що передбачає поширення пухлинних клітин за межі первинного вогнища [2]. Глибоке розуміння молекулярно-генетичних механізмів, які сприяють цьому процесу, вивчення специфічних маркерів, що свідчать про його розгортання, є нагальною необхідністю для розробки ефективних прогностичних інструментів та стратегій індивідуалізованої терапії.

Останні широкомасштабні дослідження сфокусували свою увагу на вивченні ролі довгих некодуючих РНК (lncRNA) у різних ланках канцерогенезу [2]. Серед них *ANRIL* (Antisense Non-coding RNA in the INK4 Locus), яка функціонує як критичний регулятор клітинного циклу [3], контролюючи експресію сусідніх генів-супресорів пухлин *CDKN2A* та *CDKN2B*. Дисрегуляція *ANRIL* чітко асоційована з онкогенезом та агресивністю пухлин при різних злоякісних новоутвореннях [4–6]. Однонуклеотидний поліморфізм rs1333049 розташований у неко-

дуючій ділянці гена і може визначати транскрипційну активність або стабільність lncRNA, тим самим опосередковано впливаючи на проліферацію пухлинних клітин та їхню здатність до інвазії. Хоча зв'язок між rs1333049-поліморфним локусом і ризиком розвитку онкологічних захворювань чітко встановлений [7–11], його роль як незалежного генетичного біомаркера для прогнозування розвитку метастазів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями сечовидільної системи залишається нез'ясованою. Вивчення цього питання важливе не лише для поглиблення фундаментальних знань про генетичні детермінанти агресивності пухлин, але й для безпосереднього впровадження в клінічну практику як інструмент для стратифікації ризиків і персоналізації лікувально-діагностичних протоколів.

Мета дослідження – дослідити асоціацію rs1333049-поліморфного локусу гена *ANRIL* із розвитком метастазів у пацієнтів із раком сечового міхура і раком нирки.

Матеріал і методи дослідження. У дослідженні взяли участь 242 особи, що хворіли на онкологічні захворювання сечовидільної системи (101 – світлоклітинний рак нирки (СКРН) і 141 – перехідноклітинний рак сечового міхура (ПКРСМ) та 100 осіб без онкологічного анамнезу. Клінічна характеристика обстежених наведена у таблиці 1.

Таблиця 1. Загальна клінічна характеристика пацієнтів з ПКPCM та СКРН (основна група) і контрольної групи

Показник	Основна група	Контрольна група	P
ПКPCM			
Вік, роки $\pm$ SD	67.60 $\pm$ 12.12	77.38 $\pm$ 8.499	<0.000001
Маса тіла, кг	79.04 $\pm$ 11.84	74.31 $\pm$ 11.38	0.0021
Зріст, см	171.5 $\pm$ 7.349	165.8 $\pm$ 10.26	<0.0001
ІМТ, кг/м ²	27.01 $\pm$ 4.34	27.13 $\pm$ 4.3	0.8518
Глюкоза крові, ммоль/л	5.52 $\pm$ 1.59	5.27 $\pm$ 0.79	0.1383
Стать, ж/ч	27/114	34/66	0.0107
Курці, n (%)	70 (49.6)	27 (27.0)	0.0005
Ожиріння, n (%)	31 (22.0)	18 (18.0)	0.5171
СКРН			
Вік, роки $\pm$ SD	61.62 $\pm$ 10.32	77.38 $\pm$ 8.499	<0.000001
Маса тіла, кг	78.49 $\pm$ 12.15	74.31 $\pm$ 11.38	0.021181
Зріст, см	170.7 $\pm$ 7.954	165.8 $\pm$ 10.26	0.000561
ІМТ, кг/м ²	27.01 $\pm$ 4.34	27.13 $\pm$ 4.3	0.851827
Глюкоза крові, ммоль/л	5.50 $\pm$ 1.58	5.27 $\pm$ 0.79	0.238665
Стать, ж/ч	42/59	34/66	0.3093
Курці, n (%)	49 (48.5)	27 (27.0)	0.0022
Ожиріння, n (%)	30 (29.7)	18 (18.0)	0.0683

Примітка. 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.

Кінцевий морфологічний діагноз СКРН та ПКPCM верифікували згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів (European Association of Urology Guidelines) [12]. Усі хворі мали II клінічну стадію раку відповідно до TNM-класифікації злоякісних пухлин, яку встановлювали за результатами гістологічного дослідження або МРТ. Осіб із наявністю пухлин іншої локалізації, спадковими патологіями та хворобами нез'ясованої етіології виключали із дослідної групи. Протокол дослідження затверджений Комісією з біоетики Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (№5/07.2022), відповідає Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. [13] та Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Всі учасники дослідження надали письмову інформовану згоду на обробку персональних даних, забір крові та участь у генетичному аналізі.

Генотипування за поліморфним локусом rs1333049 гена *ANRIL* проводили у Науковій лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (Real-time PCR) на приладі Quant Studio 5 DX Real-Time («Applied Biosystems», США). У дослідженні використано TaqMan assays (TaqMan® SNP Assay C__1754666_10) та набір 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). Аналіз розподілу rs1333049-генотипів *ANRIL* у групах порівняння здійснювали з використанням χ^2 -критерію Пірсона. Ризик розвитку метастазів в залежності від генотипу за rs1333049-поліморфізмом гена *ANRIL* у пацієнтів з ПКPCM та СКРН розраховували за допомогою логістичної регресії (домінантна модель успадкування (GG проти GC+CC), рецесивна (GG+GC проти CC) і наддомінантна (GG+CC проти GC)). Усі тести були двосторонніми, значення $P < 0,05$ вважались статистично значущими.

Результати й обговорення. У результаті проведеного дослідження вивчений розподіл генотипів за rs1333049-поліморфним локусом гена *ANRIL* у пацієнтів з ПКPCM і СКРН та осіб контрольної групи (табл. 2). Показано, що співвідношення генотипів GG, GC і CC у хворих із ПКPCM і СКРН та осіб без онкологічного анамнезу достовірно не відрізняється ($P = 0.95$ для ПКPCM і $P = 0.06$ для СКРН).

Аналіз зв'язку rs1333049-поліморфізму гена *ANRIL* з ризиком розвитку ПКPCM і СКРН проведений за допомогою бінарної та мультиваріабельної логістичної регресії в рамках різних моделей успадкування (табл. 3). Згідно з отриманими да-

Таблиця 2. Частота генотипів за поліморфізмом rs1333049 гена *ANRIL* у групах порівняння

Генотипи	Основна група		Контрольна група		P (χ^2)
	п	%	п	%	
ПКРСМ					
GG	38	27.0	28	28	0.95 (0.112)
GC	68	48.2	49	49	
CC	35	24.8	23	23	
СКРН					
GG	16	15.8	28	28	0.06 (5.761)
GC	50	49.5	49	49	
CC	35	34.7	23	23	

Примітка: n – кількість пацієнтів; P – показник статистичної значущості.

Таблиця 3. Аналіз зв'язку rs1333049-поліморфізму гена *ANRIL* з розвитком ПКРSM і СКРН з урахуванням різних моделей успадкування

Модель	P _c	OR _c (95 % CI)	P _n	OR _n (95 % CI)
ПКРSM				
Домінантна	0.86	1.05 (0.60–1.87)	0.755	0.90 (0.47–1.72)
Рецесивна	0.74	1.11 (0.61–2.02)	0.816	1.08 (0.55–2.16)
Наддомінантна	0.91	0.97 (0.58–1.62)	0.632	0.87 (0.48–1.55)
СКРН				
Домінантна	0.04	2.07 (1.04–4.11)	0.04	3.10 (1.05–9.18)
Рецесивна	0.07	1.77 (0.95–3.30)	0.07	2.36 (0.94–5.89)
Наддомінантна	0.94	1.02 (0.59–1.77)	0.10	0.99 (0.44–2.27)

Примітка. 95 % CI – 95 % 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 куріння та ІМТ; OR_n – відношення шансів після поправки на коваріати.

ними, зв'язку між rs1333049-поліморфним локусом і виникненням ПКРSM не виявлено у жодній моделі успадкування. Щодо СКРН, то згідно з домінантною моделлю успадкування у носіїв мінорного алеля (GC+CC), ризик розвитку захворювання у 2,07 раза більший, ніж у гомозигот за основним алелем (GG) (P=0,04). Після введення поправок на вік, стать, звичку куріння та ІМТ зв'язок зберіг статистичну значущість і збільшився до 3,1 раза (P=0,04).

Наступним етапом роботи стало вивчення розподілу генотипів у хворих з ПКРSM і СКРН, що

мають метастази, і без метастазів (табл. 4). Отримані результати показали, що не існує різниці у співвідношенні генотипів між особами, що мають метастази і не мають метастазів з ПКРSM (P=0,21) і СКРН (P=0,26).

Методом логістичної регресії не виявлено зв'язку між rs1333049-поліморфізмом гена *ANRIL* і розвитком метастазів у пацієнтів з ПКРSM і СКРН у жодній з моделей успадкування як до, так і після введення поправок на коваріати (табл. 5).

Питання асоціації поліморфних варіантів генів довгих некодуючих РНК та їх зв'язку з метастазу-

Таблиця 4. Частота генотипів за поліморфізмом rs1333049 гена *ANRIL* залежно від наявності метастазів

Генотипи	З метастазами		Без метастазів		P (χ^2)
	п	%	п	%	
ПКРСМ					
GG	15	22,0	23	31.5	0.21 (3.146)
GC	32	47,0	36	49.3	
CC	21	31,0	14	19.2	
СКРН					
GG	3	10.3	13	18	0.26 (1.260)
GC	14	48.3	36	50	
CC	12	41.4	23	32	

Примітка. n – кількість пацієнтів; P – показник статистичної значущості.

Таблиця 5. Аналіз зв'язку rs1333049-поліморфізму гена *ANRIL* з розвитком метастазів з урахуванням різних моделей успадкування

Модель	P _c	OR _c (95 % CI)	P _n	OR _n (95 % CI)
ПКPCM				
Домінантна	0.21	1.62 (0.76–3.46)	0.17	1.69 (0.79–3.64)
Рецесивна	0.11	1.88 (0.86–4.09)	0.08	2.00 (0.90–4.46)
Наддомінантна	0.79	0.91 (0.47–1.77)	0.79	0.91 (0.47–1.79)
СКРН				
Домінантна	0.34	0.52 (0.14–1.99)	0.45	0.58 (0.14–2.37)
Рецесивна	0.37	1.50 (0.62–3.66)	0.44	1.45 (0.57–3.70)
Наддомінантна	0.87	0.93 (0.39–2.21)	0.83	0.90 (0.35–2.30)

Примітка. 95 % CI – 95 % 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 куріння та IMT; OR_n – відношення шансів після поправки на коваріати.

ванням є вкрай важливим не тільки з огляду на розширення наукових уявлень про механізми канцерогенезу, а й у практичній площині для використання їх як надійних маркерів прогнозування пухлинної прогресії, вибору стратегії лікування.

У нашому дослідженні показано, що у осіб з генотипами GC і CC з урахуванням інших факторів ризику (вік, стать, звичка куріння, IMT) ризик розвитку СКРН більший, ніж у осіб з генотипом GG. Проте не виявлено зв'язку між rs1333049-поліморфізмом і розвитком метастазів ні у пацієнтів з ПКPCM, ні СКРН. Проте слід вказати на обмеження 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 rs1333049-поліморфного локусу гена *ANRIL* у розвитку метастазів при ПКPCM і СКРН в українській популяції.

Інші дані щодо асоціації rs1333049-поліморфного локусу *ANRIL* з розвитком метастазів у пацієнтів з раком нирки та раком сечового міхура, а також інших видів злоякісних пухлин, відсутні. Щодо досліджень інших поліморфізмів, то Yang P. та співавт. виявили зв'язок rs217727 і rs2107425 поліморфізмів H19 з метастазуванням у пацієнтів з ПКPCM: мінорні алелі за даними локусами асоційовані із підвищеним ризиком інвазії пухлини в м'язовий шар сечового міхура [15]. Науковою групою Taheri M. показано, що іранські чоловіки носії T-алеля за поліморфним локусом rs1899663 *HOTAIR* мають підвищений ризик виникнення доброякісної дисплазії передміхурової залози, а також вищий ризик ракової трансформації гіперплазованих клітин [16]. Результати дослідження Волкогона А. показали, що rs1899663 *HOTAIR* не причетний до виникнення метастазів при раку передміхурової залози в українських чоловіків [17].

Czarnecka A. та співавт. довели, що rs4977574 задіяний у розвитку і прогресії раку нирки [18].

Як бачимо, дані про зв'язок поліморфізмів довгих некодуючих РНК з метастазуванням при пухлинних захворюваннях сечовидільної системи малочисленні і суперечливі. Це підкреслює важливість розширення досліджень у цьому напрямку. Подальші роботи будуть спрямовані на збільшення когорти осіб з ПКPCM і СКРН та дослідження інших поліморфних локусів гена *ANRIL*.

Висновки. 1. Не виявлено різниці у розподілі rs1333049-генотипів *ANRIL* у осіб контрольної групи і пацієнтів з ПКPCM (P = 0,95) і СКРН (P = 0,06).

2. Показана асоціація rs1333049-поліморфного локусу з розвитком СКРН (P = 0,04).

3. Не доведений зв'язок поліморфізму rs1333049 з метастазуванням при ПКРН і СКPCM.

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, к.м.н. Волкогону А.Д. за підбір хворих для дослідження.

Джерела фінансування. Представлена робота виконана у рамках НДР «Визначення ролі молекулярно-генетичних предикторів у ранній діагностиці та прогнозуванні злоякісних пухлинних захворювань сечовидільної системи» (номер держ. реєстрації 0123U101850).

Внесок автора:

Є. А. Строй – розробка ідеї, концепції та дизайну дослідження і публікації, проведення огляду літератури, аналіз та інтерпретація даних, узагальнення висновків, написання статті.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends / S. Antoni et al. *European Urology*. 2017. Vol. 71, Issue 1. P. 96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010
2. Gerstberger S., Jiang Q., Ganesh K. Metastasis. *Cell*. 2023. Vol. 186, Issue 8. P. 1564–1579. DOI: 10.1016/j.cell.2023.03.003
3. Effects of lncRNA ANRIL-knockdown on the proliferation, apoptosis and cell cycle of gastric cancer cells / X. Hu et al. *Oncology Letters*. 2021. Vol. 22, Issue 2. Article No. 621. DOI:10.3892/ol.2021.12882
4. The role of lncRNA ANRIL in the progression of hepatocellular carcinoma / W. Han et al. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2021. Vol. 73, Issue 8. P. 1033–1038. DOI: 10.1093/jpp/rgaa047. Erratum: *J. Pharm. Pharmacol.* 2022. Vol. 74, Issue 11. P. 1660. DOI: 10.1093/jpp/rgab113
5. The Positive Feedback of lncRNA ANRIL/miRNA-339-5p/ZBTB7A Suppresses Metastasis of Nasopharyngeal Carcinoma Cells via SREBP1-FASN / F. Liu et al. *Cancer Science*. 2025. DOI: 10.1111/cas.70225
6. Sun Y., Jing Y., Zhang Y. Serum lncRNA-ANRIL and SOX9 expression levels in glioma patients and their relationship with poor prognosis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2021. Vol. 19. Article № 287. DOI: 10.1186/s12957-021-02392-2
7. Non-Coding RNA Polymorphisms (rs2910164 and rs1333049) Associated With Prognosis of Lung Cancer Under Platinum-Based Chemotherapy / Y.-X. Chen et al. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 12. Article No. 709528. DOI: 10.3389/fphar.2021.709528
8. Association of cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B with increased risk of developing breast cancer / S. Seifi et al. *Journal of Cellular Physiology*. 2019. Vol. 235, Issue 6. P. 5141–5145. DOI: 10.1002/jcp.29388
9. Association of ANRIL Gene Polymorphisms with Gastric Cancer Risk: A Case–Control Study / S. Hasani et al. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2024. Vol. 28, Issue 11. P. 445–451. DOI: 10.1089/gtmb.2024.0302
10. A genetic variant in CDKN2A/2B locus was associated with poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma / N. Ghobadi et al. *Journal of Cellular Physiology*. 2019. Vol. 234, Issue 4. P. 5070–5076. DOI: 10.1002/jcp.27310
11. Stroi Y., Volkohon A., Obukhova O. Analysis of the association of rs1333049-polymorphic variants of the ANRIL gene with the development of clear cell renal cell carcinoma in Ukrainian population. *Wiadomości Lekarskie*. 2025. Vol. 78, Issue 9. P. 1805–1812. DOI: 10.36740/wlek/204031
12. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer / T. Powles et al. *European Urology*. 2018. Vol. 73, Issue 3. P. 311–315. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.016
13. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики: наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. *Офіційний вебпортал парламенту України*. 2009. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>
14. CDKN2B-AS1 homo sapiens – SNP. *National Library of Medicine*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CDKN2B-AS1+homo+sapiens>
15. Effects of Long Noncoding RNA H19 Polymorphisms on Urothelial Cell Carcinoma Development / P.-J. Yang et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019. Vol. 16, Issue 8. Article No. 1322. DOI: 10.3390/ijerph16081322
16. HOTAIR genetic variants are associated with prostate cancer and benign prostate hyperplasia in an Iranian population / M. Taheri et al. *Gene*. 2017. Vol. 613. P. 20–24. DOI: 10.1016/j.gene.2017.02.031
17. Волкогон А. Д. Дослідження асоціації поліморфного сайту rs1899663 гена HOTAIR із розвитком метастазів у пацієнтів із раком передміхурової залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 4, Т. 2 (154). С. 259–262. URL: <https://vpbim.com.ua/uk/knowledgebase/doslidzhennya-asociaziiyi-polimorfno-go-sajtu-rs1899663-gena-hotair-iz-rozvytkom-metastaziv-u-paciyentiv-iz-razkom-peredmihurovoyi-zalozy/>
18. Hormone signaling pathways as treatment targets in renal cell cancer (Review) / A. M. Czarnecka et al. *International Journal of Oncology*. 2016. Vol. 48, Issue 6. P. 2221–2235. DOI: 10.3892/ijo.2016.3460

REFERENCES

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010
2. Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis. *Cell*. 2023 Apr 13;186(8):1564–79. DOI: 10.1016/j.cell.2023.03.003
3. Hu X, Lou T, Yuan C, Wang Y, Tu X, Wang Y, et al. Effects of lncRNA ANRIL-knockdown on the proliferation, apoptosis and cell cycle of gastric cancer cells. *Oncol Lett*. 2021 Aug;22(2):621. DOI: 10.3892/ol.2021.12882
4. Han W, Wang Q, Zheng L, Hong H, Yan B, Ma Y, et al. The role of lncRNA ANRIL in the progression of hepatocellular carcinoma. *J Pharm Pharmacol*. 2021 Jul;73(8):1033–8. DOI: 10.1093/jpp/rgaa047. Erratum in: *J Pharm Pharmacol*. 2022 Nov 4;74(11):1660. DOI: 10.1093/jpp/rgab113
5. Liu F, Wei J, Wei S, Mo M, Lan J, Weng J, et al. The Positive Feedback of lncRNA ANRIL/miRNA-339-5p/ZBTB7A Suppresses Metastasis of Nasopharyngeal Carcinoma Cells via SREBP1-FASN. *Cancer Sci*. 2025 Oct 28. DOI: 10.1111/cas.70225
6. Sun Y, Jing Y, Zhang Y. Serum lncRNA-ANRIL and SOX9 expression levels in glioma patients and their relationship with poor prognosis. *World J Surg Oncol*. 2021 Sep 23;19(1):287. DOI: 10.1186/s12957-021-02392-2
7. Chen YX, Chen J, Yin JY, Zhou HH, He BM, Liu ZQ. Non-Coding RNA Polymorphisms (rs2910164 and rs1333049) Associated With Prognosis of Lung Cancer Under Platinum-Based Chemotherapy. *Front Pharmacol*. 2021 Sep 16;12:709528. DOI: 10.3389/fphar.2021.709528

8. Seifi S, Pouya F, Rahmani M, Mehramiz M, Rastgar-Moghadam A, Gharib M, et al. Association of cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B with increased risk of developing breast cancer. *J Cell Physiol.* 2020 Jun;235(6):5141-5. DOI: 10.1002/jcp.29388
9. Hasani S, Pourfarzi F, Mazani M, Yazdanbod A, Fazaeli A. Association of ANRIL Gene Polymorphisms with Gastric Cancer Risk: A Case-Control Study. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2024 Nov;28(11):445-51. DOI: 10.1089/gtmb.2024.0302
10. Ghobadi N, Mehramiz M, ShahidSales S, Rezaei Brojerdi A, Anvari K, Khazaei M, et al. A genetic variant in CDKN2A/2B locus was associated with poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Cell Physiol.* 2019 Apr;234(4):5070-6. DOI: 10.1002/jcp.27310
11. Stroi Y, Volkohon A, Obukhova O. Analysis of the association of rs1333049-polymorphic variants of the ANRIL gene with the development of clear cell renal cell carcinoma in Ukrainian population. *Wiad Lek.* 2025;78(9):1805-12. DOI: 10.36740/wlek/204031
12. Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur Urol.* 2018 Mar;73(3):311-5. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.016
13. Ministry of Health of Ukraine. Order No. 690 of 23 September 2009. Pro zatverdzhennia poriadku provedennia klinichnykh vyprobuvan likarskykh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnykh vyprobuvan 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]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>. Ukrainian.
14. National Library of Medicine. CDKN2B-AS1 homo sapiens – SNP. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CDKN2B-AS1+homo+sapiens>
15. Yang P, Hsieh M, Hung T, Wang S, Chen S, Lee M, et al. Effects of long noncoding RNA H19 polymorphisms on urothelial cell carcinoma development. *Int J Environ Res Publ Health.* 2019;16(8):1322. DOI: 10.3390/ijerph16081322
16. Taheri M, Habibi M, Noroozi R, Rakhshan A, Sarrafzadeh S, Sayad A, et al. HOTAIR genetic variants are associated with prostate cancer and benign prostate hyperplasia in an Iranian population. *Gene.* 2017 May 20;613:20-4. DOI: 10.1016/j.gene.2017.02.031
17. Volkogon AD. Doslidzhennia asotsiatsii polimorfnoho saitru rs1899663 hena HOTAIR iz rozvytkom metastaziv u patsientiv iz rakom peredmikhurovoi zalozy. [The study of association between HOTAIR gene rs1899663 polymorphism and metastasis development in prostate cancer patients]. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine.* 2019;4(2):259-62. DOI:10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-259-262. Available from: <https://vpbim.com.ua/uk/knowledgebase/doslidzhennya-asociazii-polimorfnoho-sajtu-rs1899663-gena-hotair-iz-rozvytkom-metastaziv-u-paciyentiv-iz-rakom-peredmihurovoyi-zalozy/>. Ukrainian.
18. Czarnecka A, Niedzwiedzka M, Porta C, Szczylik C. Hormone signaling pathways as treatment targets in renal cell cancer (Review). *Int J Oncol.* 2016; 48(6):2221-35. DOI: 10.3892/ijo.2016.3460

Ye. A. Stroi

Sumy State University, Sumy, Ukraine

SEARCH FOR THE ASSOCIATION OF THE RS1333049 POLYMORPHIC LOCUS OF THE ANRIL GENE WITH THE DEVELOPMENT OF METASTASIS IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER AND KIDNEY CANCER

SUMMARY. The identification of specific markers indicating the progression of a malignant process is a crucial step in developing effective prognostic tools and individualized therapy strategies for oncological diseases of the urinary system.

The aim – to investigate the association of the rs1333049 polymorphic locus of the *ANRIL* gene with the development of metastases in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder (TCCUB) and clear cell renal cell carcinoma (CCRCC).

Material and Methods. The study was performed using venous blood samples from 141 patients with TCCUB, 101 patients with CCRCC, and 100 individuals without a history of cancer. Genotyping for the rs1333049 polymorphic locus of the *ANRIL* gene was conducted using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) on a Quant Studio 5 DX Real-time instrument ("Applied Biosystems", USA) with TaqMan assays (TaqMan®SNP Assay C__1754666_10). Statistical analysis of the obtained results was performed using Prism (version 10.4.1) and R (version 4.4.2) software.

Results. The ratio of GG, GC, and CC genotypes did not significantly differ between individuals without a cancer history and patients with TCCUB ($P=0.95$) and CCRCC ($P=0.06$). No association was found between the rs1333049 polymorphic locus of *ANRIL* and the occurrence of TCCUB. Carriers of the minor allele GC and CC had a 3-fold higher risk of developing CCRCC compared to homozygotes for the major allele GG ($P = 0.04$). No association was found between the rs1333049 polymorphism of the *ANRIL* gene and the development of metastases in patients with TCCUB and CCRCC.

Conclusions. The distribution of rs1333049 *ANRIL* genotypes does not significantly differ between control group individuals and patients with TCCUB and CCRCC. The rs1333049 polymorphic locus is associated with the development of CCRCC. There is no association between the rs1333049 polymorphism and metastasis in TCCUB and CCRCC.

KEY WORDS: gene polymorphism; long non-coding RNAs; ANRIL; clear cell renal cell carcinoma; transitional cell carcinoma of the urinary bladder.

Отримано 14.11.2025

Електронна адреса для листування: yelizaveta.stroi@gmail.com