

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.448-458>
УДК: 618.19-006-033.2



Аномальна експресія lncRNA BORG при прогресуючому хіміорезистентному та рецидивному раку грудної залози

Мужичук О.В., <https://orcid.org/0000-0002-7571-2606>, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
Старіков В.І., <https://orcid.org/0000-0001-9577-8760>, e-mail: star.onco@i.ua
Лихман В.М., <https://orcid.org/0000-0001-8300-5752>, e-mail: prof.lychman@gmail.com
Сенніков І.А., <https://orcid.org/0009-0006-3696-9182>, e-mail: ia.sennikov@knmu.edu.ua
Євтушенко Д.В., <https://orcid.org/0000-0002-3768-9169>, e-mail: dv.yevtushenko@knmu.edu.ua
Ходак А.С., <https://orcid.org/0000-0001-6791-9757>, e-mail: as.khodak@knmu.edu.ua
Котенко О.Є., <https://orcid.org/0000-0001-8497-4811>, e-mail: kotenko16051955@gmail.com
Гаврілов А.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8644-6887>, e-mail: happylung@ukr.net
Баранова А.В., <https://orcid.org/0000-0002-2419-9910>, e-mail: dr.baranovaanna@gmail.com

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

The lncRNA BORG abnormal expression in Advanced Breast Cancer Chemoresistant and Recurrence

Muzhychuk O.V., <https://orcid.org/0000-0002-7571-2606>, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
Starikov V.I., <https://orcid.org/0000-0001-9577-8760>, e-mail: star.onco@i.ua
Lykhman V.M., <https://orcid.org/0000-0001-8300-5752>, e-mail: prof.lychman@gmail.com
Sennikov I.A., <https://orcid.org/0009-0006-3696-9182>, e-mail: ia.sennikov@knmu.edu.ua
Yevtushenko D.V., <https://orcid.org/0000-0002-3768-9169>, e-mail: dv.yevtushenko@knmu.edu.ua
Khodak A.S., <https://orcid.org/0000-0001-6791-9757>, e-mail: as.khodak@knmu.edu.ua
Kotenko O.E., <https://orcid.org/0000-0001-8497-4811>, e-mail: kotenko16051955@gmail.com
Gavrilov A.Y., <https://orcid.org/0000-0001-8644-6887>, e-mail: happylung@ukr.net
Baranova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-2419-9910>, e-mail: dr.baranovaanna@gmail.com

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

експресія довгої некодуючої РНК BORG (lncRNA BORG), поширений рак грудної залози, хіміорезистентність, рецидив захворювання.

Для кореспонденції:

Мужичук Олександр Володимирович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра онкології; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

© Мужичук О.В., Старіков В.І., Лихман В.М. Сенніков І.А., Євтушенко Д.В., Ходак А.С., Котенко О.Є., Гаврілов А.Ю., Баранова А.В., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. У хворих на рак грудної залози (РГЗ) спостерігають численні молекулярні зміни. Серед функцій, що пов'язані з lncRNA-BORG, є різні канцерогенні процеси, які розвиваються при формуванні хіміорезистентності та при рецидивах первинних пухлин.

Мета роботи – оцінити експресію довгої некодуючої РНК (lncRNA BORG) як діагностичного маркера для передбачення перебігу захворювання та прогнозування ефекту лікування.

Матеріали та методи. 40 пацієнтів із прогресуючим резистентним раком грудної залози були розподілені на дві групи: 1) Basal та Luminal B HER-2 позитивні (n = 20); 2) Luminal A (n = 20).

Прогноз біоінформатики підтверджували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Безрецидивна виживаність проаналізована на основі методу Каплана–Майєра.

Для оцінки вірогідності асоціацій різних клінічних, гістологічних і патологічних характеристик із відповідним гормональним статусом після первинної хіміотерапії проводили логарифмічний тест. Регресійну модель Кокса використовували для багатофакторного аналізу виживання.

Усі статистичні тести проводили за допомогою програмного забезпечення R «survival ROC», (версія 3.5.0).

Результати та їх обговорення. Було показано, що високий рівень експресії білка lncRNA BORG корелював з позитивним гормональним статусом (OR = 2,79; 95% довірчий інтервал (95% CI), 1,27 – 4,20). Пацієнти з HER2-позитивними пухлинами та наявною високою експресією lncRNA BORG мали у чотири рази вищий ризик (при відповідному гормональному статусі) розвитку рецидиву

протягом двох років, порівняно з пацієнтами з HER2-негативним/lncRNA BORG з низькою експресією.

Висновки. Було виявлено прогностичну значущість визначення lncRNA BORG, що має потенціал для покращення клінічної допомоги пацієнтам з поширеним раком грудної залози;

Висока експресія HER2-позитивної/lncRNA BORG була пов'язана у ER-негативних пухлинах з хіміорезистентністю та рецидивом. Наші результати підкреслюють необхідність оцінки експресії білка HER2 та lncRNA BORG для оцінки ймовірності рецидиву захворювання у пацієнтів з поширеним РГЗ після діагностики та терапії. Пацієнти з низькою експресією lncRNA BORG мали частоту хіміорезистентності та високого ризику рецидиву, еквівалентну такій в загальній популяції.

Для цитування:

Мужичук О.В., Старіков В.І., Лихман В.М. Сенніков І.А., Євтушенко Д.В., Ходак А.С., Котенко О.Є., Гаврилов А.Ю., Баранова А.В. Аномальна експресія lncRNA BORG при прогресуючому хіміорезистентному та рецидивному раку грудної залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2024. Т. 32. № 4. С. 448–458. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.448-458>

Key words:

long non-coding RNA BORG expression, advanced breast cancer, chemoresistant, disease recurrence.

For correspondence:

Muzhychuk Oleksii Volodymyrovych
Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Oncology;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

© *Muzhychuk O.V., Starikov V.I., Lykhman V.M., Sennikov I.A., Yevtushenko D.V., Khodak A.S., Kotenko O.E., Gavrilov A.Y., Baranova A.V., 2024*

ABSTRACT

Background. Multiple molecular alterations are observed in breast cancer. Among the functions attributed to lncRNA-BORG are various carcinogenic processes that function during the formation chemoresistant and recurrence of primary tumors. In this study, we aimed to identify lncRNA BORG expression signature, that can predict breast cancer patient recurrence-free survival.

Purpose – evaluate long non-coding RNA expression as diagnostic marker for disease prognosis and prediction of treatment effect.

Materials and Methods. A total of 40 advanced resistant breast cancer patients were divided into two groups: 1) Basal and Luminal B HER-2 positive (n = 20); 2) Luminal A (n = 20), were obtained with overall survival compared with relapse-free status patients.

The bioinformatics prediction is confirmed by polymerase chain reaction (PCR). To investigate the prognostic accuracy of multi-lncRNA BORG-based classifier, time-dependent receiver operating characteristic analysis was performed using the 'survival ROC' R package. Relapse-free survival was analyzed based on Kaplan–Meier method, and the log-rank test was performed to assess the statistical significance of the differences.

Results. High lncRNA BORG protein expression was shown to have the highest correlation with positive hormone status (OR = 2.79; 95% confidence interval (95% CI), 1.27 – 4.20). Furthermore, HER2 overexpression (OR = 1.65; 95% CI, 1.26 – 2.13) was linked to important hormone status. Patients with HER2 positive/lncRNA BORG present high expression had a fourfold increased risk of relevant hormone status compared to patients with HER2 negative/lncRNA BORG show low expression, and an estimated 16.4% cumulative risk of recurrence developing relevant at two years. We discovered a predictive function for lncRNA BORG for identification, which has the potential to enhance clinical care of women with Advanced Breast Cancer (ABC). High HER2-positive/lncRNA BORG expression was linked to ER-negative disease recurrences. Our findings highlight the necessity of assessing protein expression of HER2 and lncRNA BORG to evaluate the probability of disease recurrence in ABC patients following diagnosis and therapy. Patients with low lncRNA BORG expression had a recurrence risk that is equivalent to the general population.

Conclusions. We discovered a predictive function for lncRNA BORG for identification, which has the potential to enhance clinical care of women with ABC.

Women with HER2-positive/lncRNA BORG high expression lesions had a fourfold greater frequency of subsequent hormone status than women with HER2-negative/lncRNA BORG low expression lesions.

High HER2-positive/lncRNA BORG expression was linked to ER-negative disease chemoresistance and recurrence. Our findings highlight the necessity of assessing protein expression of HER2 and lncRNA BORG to evaluate the probability of disease recurrence in ABC patients following diagnosis and therapy.

Patients with low lncRNA BORG expression had chemoresistance and a high recurrence risk that is equivalent to the general population.

For citation:

Muzhychuk OV, Starikov VI, Lykhman VM, Sennikov IA, Yevtushenko DV, Khodak AS, Kotenko OE, Gavrilov AY, Baranova AV. The lncRNA BORG abnormal expression in Advanced Breast Cancer Chemoresistant and Recurrence. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2024;32(4):448–458. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.448-458>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Relationship with academic programs, plans and themes

Робота походить з планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробити програму комплексного лікування хворих на вторинно-набряковий рак грудної залози з урахуванням ролі запального і набрякового компонентів агресивності пухлинного процесу», номер державної реєстрації: 0118U003210, шифр теми: НАМН 04.18, прикладна, термін виконання: 01.2018–12.2020 рр., керівник – доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський.

The work originates from planned research work of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «To develop a comprehensive treatment program for patients with secondary edematous breast cancer, taking into account the role of inflammatory and edematous components of the aggressiveness of the tumor process». Registration number: 0118U003210, code: NAMS 04.18, applied, implementation period: 01.2018–12.2020, supervisor – Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi.

ВСТУП

INTRODUCTION

Понад 90% смертності від раку грудної залози (РГЗ) пов'язано з поверненням захворювання. Молекулярні компоненти, які підтримують відновлення основних клітин пухлини грудної залози та їх спроможність зумовлювати розвиток пухлинних осередків ще не повністю вивчені. Було досягнуто значних наукових успіхів у галузі дослідження РГЗ та докладено зусиль для підвищення рівня безрецидивного виживання хворих на цю патологію [1].

Довгі некодуєчі РНК (lncRNA) – це клас гетерологічних молекул РНК, які виконують різноманітні клітинні функції, незважаючи на їх нездатність кодувати білки [2]. Серед функцій, які приписують lncRNA-BORG, є різні канцерогенні процеси, які функціонують під час формування як хіміорезистентності, так і рецидивів первинних пухлин [3].

Дослідження геному виявили транскрипт, який має назву довгої некодуєчої РНК (lncRNA BORG), яка прямо або опосередковано пов'язана з ключовими компонентами системи регуляції генів, що впливають на клітинну проліферацію, хіміорезистентність, здатність до інфільтративного росту та розвитку рецидивів. BMP/OP (bone morphogenetic proteins)/organophosphates) аберрантна експресія, що сприяє розвитку рецидиву шляхом реактивації програми росту пухлинних клітин. Експресія BORG значною мірою ініціюється стресами навколишнього середовища та хіміотерапевтичними стресами, які є реакціями транскрипції, що сприяють виживанню пухлинних клітин. Перепрограмування транскриптоміки у відповідь на BORG призводить до зниження активації сильних сигнальних шляхів і шляхів клітинного транзиту [4].

Тричінегативний рак грудної залози (TNBC) є однією з найбільш несприятливих форм поширеного РГЗ (ABC, advanced breast cancer). Було досліджено кілька можливих процесів, пов'язаних із хіміорезистентністю TNBC, і було виявлено, що некодуєчі РНК (ncRNA), зокрема мікроРНК (miRNA), довгі некодуєчі РНК (lncRNA) і кільцеві РНК (circRNA), відіграють певну роль у більшості випадків хіміорезистентності [5].

Враховуючи поганий прогноз і високу хіміорезистентність і частоту рецидивів у пацієнтів з TNBC, потреба в інтенсивній терапії є основною перешкодою для ефективного лікування. Було показано, що довгі некодуєчі РНК (lncRNA BORG) відіграють важливу роль у більшості клітинних функцій. Відтоді lncRNA-BORG вивчали як предиктор і модифікатор

Over 90% of breast cancer-related mortality rates are due to recurrence of the disease. The molecular components that support the recovery of essential breast tumor cells and their ability to cause malignant lesions in tissues are not yet fully understood. Significant scientific advances have been made in the field of breast cancer research and efforts have been made to increase the disease-free survival rate of breast cancer patients [1].

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of heterologous RNA molecules that perform a variety of cellular functions despite their inability to encode proteins [2]. Among the functions attributed to lncRNA-BORG are various carcinogenic processes that function during the formation chemoresistant and recurrence of primary tumors [3].

Genome studies have identified a transcript called long non-coding RNA (lncRNA BORG), these are directly and indirectly associated with key components of the gene regulation system that modify cell proliferation, infiltration chemoresistance and recurrence. BMP (Bone morphogenetic proteins)/OP (organophosphates) it is aberrant expression promotes recurrence by reactivating the growth program of quiescent tumor cells. BORG expression is strongly initiated by environmental and chemotherapeutic stresses, which are transcriptional responses that promote tumor cell survival. Transcriptomics reprogramming in response to BORG leads to decreased activation of strong signaling and cell transit pathways [4].

Triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the deadliest forms of advanced breast cancer (ABC) and is a significant disease burden worldwide. Several possible processes involved in TNBC chemo-resistance have been explored, and it has been found that noncoding RNAs (ncRNAs), particularly microRNAs (miRNAs), long noncoding RNAs (lncRNAs), and circular RNAs (circRNAs), play a role in the majority of TNBC chemoresistance and resistance [5].

Given the poor prognosis and high chemoresistance and recurrence rate of TNBC patients, the need for intensive care is a major barrier to effective treatment. Long non-coding RNAs (lncRNA BORGs) have been shown to play important roles in most cellular functions. Since then, lncRNA-BORG has recently been studied as a predictor and modifier of treatment. The molecular characteristics underlying the development chemoresis-

лікування. Молекулярні характеристики, що лежать в основі розвитку хіміорезистентності та рецидиву TNBC, ще не повністю з'ясовані. Нещодавно нова міжгенна lncRNA-BORG, відома як BMP/OPResponsive Quality (BORG), була ідентифікована як значний дієвий фактор туморогенезу при TNBC. LncRNA BORG є відповідними біомаркерами для квазіперсоналізованого вибору терапії та, як наслідок, для покращення прогнозу [6].

Довгі некодуючі РНК (lncRNA BORG) призводять до розвитку хіміорезистентності та рецидиву РГЗ через різні молекулярні механізми, але точні функціональні дані для цих lncRNA BORG ще не з'ясовані [7]. Дуже важливо зосередитися на ролі lncRNA BORG у прогресії РГЗ, розвитку рецидивів, особливо з огляду на вплив lncRNA BORG на функціональні характеристики, на терапевтичні відповіді, та на довготривалу цілі [8].

Все більше доказів свідчить про те, що аномальна експресія lncRNA BORG регулює клітинну проліферацію [9], інфільтрацію, міграцію, апоптоз, епітеліально-мезенхімальний перехід (EMT) [10], природу стовбурових клітин [11] і резистентність до ліків при різних видах раку, особливо грудної залози [12].

Стойкість до ліків є ключовою перешкодою для ефективної терапії поширеного РГЗ. За останнє десятиліття було докладено значних зусиль для дослідження механізмів резистентності раку, а також методів сенсифікації ракових клітин до певної терапії. Численні гени, що кодують білки, такі як ABCG2, MDR1, MRP та їхні регуляторні lncRNA BORG, відіграють важливу роль у хіміорезистентності та можуть використовуватися як таргетне протипухлинне лікування [13].

Було показано, що lncRNA BORG функціонують як гени-супресори поширеного РГЗ або онкогени, які збільшують або зменшують резистентність пухлини до таких препаратів, як цисплатин, тамоксифен, доцетаксел і 5-FU [14]. Як наслідок, є велика перспектива створення терапевтичних протипухлинних засобів на основі lncRNA BORG, які можна використовувати в клінічній практиці. Хоча дослідження lncRNA BORG та хіміотерапевтичної резистентності все ще перебувають на ранніх стадіях [15], lncRNA BORG можуть бути життєздатними кандидатами для створення інноваційних методів повторної ресенсифікації ракових клітин до хіміо- або таргетної терапії [16].

Класифікація РГЗ на основі експресії генів покращила розуміння молекулярних шляхів розвитку пухлини та проклала шлях для прогнозування терапії [17]. Варіант Luminal A має сприятливий клінічний результат. В той же час, Luminal B є більш клінічно агресивним, має вищу частоту рецидивів та нижчу виживаність [18].

У дослідженні зазначені функціональні шляхи, пов'язані з абертантною експресією lncRNA BORG при поширеному РГЗ, а також її терапевтичний потенціал у прогнозуванні рецидивів хвороби.

Мета роботи – оцінити експресію довгої некодуючої РНК (lncRNA BORG) як діагностичного маркера для передбачення перебігу захворювання та прогнозування ефекту лікування.

tance and recurrence of TNBC have not yet been fully elucidated. Recently, a new intergenic lncRNA-BORG known as BMP/OPResponsive Quality (BORG) has been identified as a prominent driver of these tumorigenic activities in TNBC. LncRNA BORGs are appropriate biomarkers for quasi-personalized therapy selection and, as a result, for improving prognosis [6].

Long non-coding RNAs (lncRNA BORGs) are involved in breast cancer chemoresistance and recurrence through varieties of molecular mechanisms, but accurate functional data for these lncRNA BORGs have not yet been elucidated [7]. Very important to focus on the role of lncRNA BORGs in breast cancer infiltration and recurrence, especially when considering these lncRNA BORGs for functional characteristics, regulators, therapeutic potential and long-term challenges [8].

Increased evidence indicates that aberrant expression of lncRNA BORG regulates cell proliferation [9], infiltration, migration, apoptosis, epithelial mesenchymal transition (EMT) [10], stem cell nature [11], and drug resistance in a variety of cancers, especially breast cancer [12].

Drug resistance is a key impediment to effective ABC therapy. Significant efforts have been made over the last decade to investigate medication resistance mechanisms in human cancers, as well as methods to sensitize cancer cells to particular therapies. Numerous protein-coding genes, such as ABCG2, MDR1, MRP, and their regulatory lncRNA BORGs, play important roles in chemo-resistance and might be exploited as targeted treatments against malignant cells [13].

LncRNA BORGs have been shown to function as ABC suppressor genes or oncogenes, increasing or decreasing ABC resistance to therapies such as cisplatin, tamoxifen, docetaxel, and 5-FU [14]. As a result, there is a great prospect to create lncRNA BORG-based cancer therapeutics that may be used in clinical practice. Although research on lncRNA BORGs and chemotherapeutic resistance is still in its early phases [15], lncRNA BORGs may be viable candidates for creating innovative techniques to resensitize cancer cells to chemo- or targeted therapy [16].

Breast cancer grading based on gene expression has improved understanding of the molecular pathways behind breast cancer and paved the way for therapy prediction [17]. Luminal A cancers have a favorable clinical outcome. Luminal B tumors are more aggressive clinically, have a high recurrence rate, and have a dismal survival rate [18].

We describe the functional pathways associated with aberrant lncRNA BORG expression in ABCs, as well as its therapeutic potential focused on illness recurrence.

Objective – evaluate long non-coding RNA expression as diagnostic marker for disease prognosis and prediction of treatment effect.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Загалом 40 пацієнтів із резистентним РГЗ були розподілені на дві групи: 1) Basal та Luminal B HER-2

A total of 40 advanced resistant breast cancer patients were divided into two groups: 1) Basal and Luminal

позитивні (n = 20); 2) Luminal A (n = 20). Усі хворі отримували комплексне лікування за загальноприйнятими стандартами відповідно до підтипу.

Було виявлено пари взаємодії lncRNA BORG, включаючи LOC641518-LEF1, FLJ35024-VLDLR, LOC285972-репондер 2 рецептора ретиноевої кислоти (RARRES2) і елемент конструкції 10с рецептора LOC254896-TNF (TNFRSF10C).

Прогноз біоінформатики підтвердили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). РНК LOC641518 пригнічувало експресію РНК LEF1, і тим самим знижувало рухливість та інвазію клітин раку грудної залози.

Було виконано цільовий транскрипційний масив на батьківських клітинах та клітинах, що експресують BORG lncRNA, D2.OR (поліплоїдні ER-позитивні/Her2-позитивні клітини, зі злякисних новоутворень грудної залози миші), вирощені для кількісної оцінки експресії транскриптів, які, як відомо, впливають на шляхи, пов'язані зі старінням, і таким чином на затримку реплікації. Було виявлено, що окремі медіатори поновлення клітинного циклу, включаючи визнані супресори пухлин, надмірно експресуються в клітинах D2.OR, які експресують lncRNA BORG. Таким чином, застосовували 10% FBS; 1% пеніцилін/стрептоміцин з додаванням 1 г/мл інсуліну, з подальшою селекцією на Зеоцині (500 г/мл; Invitrogen). Повнорозмірний транскрипт BORG і мутантні делеції BORG були отримані та використані для трансфекції клітин D2.OR (поліплоїдні ER-позитивні/Her2-позитивні клітини, злякисної пухлини грудної залози миші) з подальшою селекцією G418 (500 г/мл) для встановлення стабільної клітинної лінії. Котрансдукція лентівірусу VSVG клітин D2.OR з вектором M2-rTTA та векторами, що продукують BORG під контролем елемента Tet-Response, призвела до контрольованої доксицикліном експресії BORG (pLVX-tight-puro). Псевдотиповані вірусні вектори використовували для виснаження BORG у клітинах D2.A1 (негативні по рецептору естрогену та /HER2, Pk3ca та p53 дикого типу, з профілем транскрипції «claudin-low» і призначенням підтипу Luminal B злякисної пухлини грудної залози миші). Клітини D2.OR трансдукували лентівірусною трансдукцією векторів pGeneClip, що кодуєть неспецифічні послідовності shRNA або специфічні для BORG, з подальшою селекцією на пуromіцині (5 мкг/мл). sgRNA були розроблені з використанням дизайну CHOPCHOP для націлювання на різні екзони TRIM28 і зменшення зв'язування sgRNA з мішенню. Геному ДНК виділяли з клітин за допомогою Quick gDNA Miniprep Kit (Zymo Research), а геному ділянку, на яку націлені певні sgRNAs, ампліфікували та секвенували за допомогою ПЛР для визначення геномної мутації, викликаної негомологічним з'єднанням кінців.

Щоб дослідити прогностичну точність класифікатора на основі мульти-lncRNA BORG, було проведено аналіз за допомогою пакета R «survival ROC». Безрецидивна виживаність проаналізована на основі методу Каплана–Майєра, а логарифмічний тест, який проводили для оцінки статистичної значущості відмінностей між групами, використовували для оцінки вірогідності асоціації різних клінічних, гістологічних і патологічних характеристик із відповідним гормональним статусом після первинної хімотерапії. Регресійну модель Кокса використовували для багатого факторного аналізу виживання. Були отримані

B HER-2 positive (n = 20); 2) Luminal A (n = 20), were obtained with overall survival compared with relapse-free status patients. All patients received comprehensive treatment according to generally accepted standards in accordance with the subtype.

lncRNA BORG interaction pairings were discovered, including LOC641518-LEF1, FLJ35024-VLDLR, LOC285972-Retinoic Acid Receptor Responder 2 (RARRES2), and LOC254896-TNF receptor member 10c (TNFRSF10C).

The bioinformatics prediction is confirmed by polymerase chain reaction (PCR) using clinical samples from our hospital. LOC641518 RNA inhibits LEF1 RNA expression and thereby lowers breast cancer cell motility and invasion.

We performed a targeted transcriptional array on parental and lncRNA BORG-expressing D2.OR (polyploid ER positive /Her2 positive cells, malignant neoplasms of the mouse mammary gland) cells grown to quantify the expression of transcripts known to influence senescence-associated pathways, and thus recurrence latency. Select mediators of cell cycle recurrence, including recognized tumor suppressors, were found to be over expressed in lncRNA BORG-expressing D2.OR cells. Therefore, 10% FBS; 1% Penicillin/Streptomycin supplemented with 1 g/ml insulin was used, followed by Zeocin selection (500 g/ml; Invitrogen). The full-length BORG transcript and mutant BORG deletions were produced and utilized to transfect D2.OR (polyploid ER positive/Her2 positive cells, malignant neoplasms of the mouse mammary gland) cells, followed by G418 (500 g/ml) selection to establish stable cell lines. VSVG lentiviral co-transduction of D2.OR cells with M2-rTTA vector and vectors producing BORG under control of the Tet-Response Element resulted in doxycycline-controlled expression of BORG (pLVX-tight-puro). Pseudotyping viral vectors were used to deplete BORG in D2.A1 cells (estrogen receptor negative and ErbB2/HER2 negative, Pk3ca and p53 wild type, with a 'claudin-low' transcriptional profile and luminal B subtype assignment, malignant neoplasms of the mouse mammary gland) D2.OR cells were transduced by lentiviral transduction of pGeneClip vectors encoding non-specific shRNA sequences or those specific for BORG, followed by puromycin (5 g/ml) selection. sgRNAs were designed using the CHOPCHOP design to target various exons of TRIM28 and reduce sgRNA target binding. Genomic DNA was isolated from cells using the Quick gDNA Miniprep Kit (Zymo Research), and the genomic area targeted by particular sgRNAs was PCR amplified and sequenced to determine the genomic mutation caused by non-homologous end joining.

To investigate the prognostic accuracy of multi-lncRNA BORG-based classifier, time-dependent receiver operating characteristic analysis was performed using the «survival ROC» R package. Relapse-free survival was analyzed based on Kaplan-Meier method, and the log-rank test was performed to assess the statistical significance of the differences between groups, were used to assess risk associations of various clinical and histologic and pathologic characteristics with relevant hormone status after primary chemotherapy. Cox regression model was used to analyze multivariable survival analysis. Hazard ratios (HR) with their respective 95% confidence intervals were obtained. P value < 0.05 was considered statistically significant and reported for

коефіцієнти вірогідності (HR) з відповідними 95% довірчими інтервалами. Значення $P < 0,05$ вважали статистично значущим при оцінці загального ефекту для факторів з більш ніж двома категоріями. Усі статистичні тести проводили за допомогою програмного забезпечення R «survival ROC», (версія 3.5.0).

Очікувана кумулятивна захворюваність на РГЗ для нашої досліджуваної популяції була отримана на основі вікових показників захворюваності на РГЗ та смертності від усіх причин серед жіночого населення України за допомогою методу Хакулінена (коефіцієнт відносного виживання, що використовується в популяційних реєстрах раку для калькуляції шансів виживаності пацієнтів за умови, що їх рак є єдиним фактором їх смерті. Результати нещодавно запропонованих методів стандартизації за віком можна розуміти як співвідношення між спостережуваними та очікуваними пропорціями виживання) [19].

Кумулятивну частоту відповідного гормонального статусу за статусом BORG HER2 та lncRNA оцінювали за допомогою OR гормонального статусу для статусу BORG HER2 та lncRNA та кумулятивного ризику відповідного гормонального статусу для всіх досліджуваних пацієнтів.

overall effect for factors with more than two categories. All statistical tests were performed with R software (Version 3.5.0).

The expected cumulative incidence of breast cancer for our study population was derived from age-specific breast cancer incidence and all-cause mortality rates in the Ukrainian female population using the Hakulinen method (the relative survival ratio is frequently used in population-based cancer registries to calculate patients' chances of living if their cancer were the only factor in their demise. Results from recently proposed new age-standardization techniques can be understood as ratios between observed and anticipated survival proportions) [19].

Cumulative incidence of relevant hormone status by HER2 and lncRNA BORG status was estimated using the hormone status ORs for HER2 and lncRNA BORG status and cumulative risk of relevant hormone status for all researched patients.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Показано, що висока експресія білка BORG lncRNA має найвищу кореляцію з негативним гормональним статусом [OR = 2,79; 95% довірчий інтервал (95% ДІ), 1,27–4,20]. Крім того, гіперекспресія HER2 (OR = 1,65; 95% ДІ, 1,26–2,13) була пов'язана з позитивним гормональним статусом. Пацієнти з наявною високою експресією HER2/lncRNA BORG мали вчетверо вищий показник негативного гормонального статусу, порівняно з пацієнтами з HER2-негативною/низькою експресією lncRNA BORG, і за оцінками 16,4% кумулятивного ризику розвитку рецидиву через 2 роки (рис. 1). Отже, позитивні маркери HER2 та lncRNA BORG були пов'язані з розвитком рецидиву захворювання.

High lncRNA BORG protein expression was shown to have the highest correlation with negative hormone status [OR = 2.79; 95% confidence interval (95% CI), 1.27–4.20]. Furthermore, HER2 overexpression (OR = 1.65; 95% CI, 1.26–2.13) was linked to positive hormone status. Patients with HER2 positive/lncRNA BORG present high expression had a fourfold increased risk of negative hormone status compared to patients with HER2 negative/lncRNA BORG low expression, and an estimated 16.4% cumulative risk of recurrence developing relevant at 2 years (Figure 1). So, the positive markers HER2 and lncRNA BORG were associated with recurrence to develop.

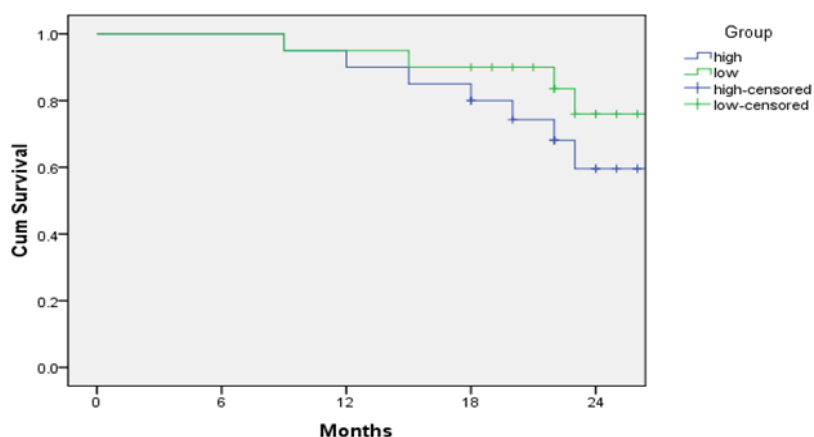


Рис. 1. Загальна виживаність протягом двох років пацієнтів з HER2 позитивною/lncRNA BORG високою експресією порівняно з пацієнтами з HER2 негативною/lncRNA BORG низькою експресією

Fig. 1. Cumulative survival at 2 years patients HER2 positive/lncRNA BORG high expression compared to patients with HER2 negative/lncRNA BORG low expression

Отримані багатофакторні дані підтвердили, що lncRNA BORG незалежно від гормонального статусу також була сильно пов'язана з імовірністю рецидиву.

Multivariable findings of variables independently lin-ked with future hormone status – in multivariable analysis, lncRNA BORG was also strongly associated with the likelihood of recurrence.

Захворювання було пов'язане з підвищеною експресією lncRNA BORG у поєднанні з гіперекспресією HER2 (LR $\chi^2 = 5,74$; OR = 4,09).

Комбінація HER2 та lncRNA BORG була однаково пов'язана з відповідним гормональним статусом, але з нижчим співвідношенням (LR $\chi^2 = 4,98$; OR = 4,63), (рис. 2)

Disease was related with increased lncRNA BORG expression in conjunction with HER2 overexpression (LR $\chi^2 = 5.74$; OR = 4.09).

The combination of HER2 and lncRNA BORG was equally related with relevant hormone status, but with a lower ratio (LR $\chi^2 = 4.98$; OR = 4.63), Figure 2.

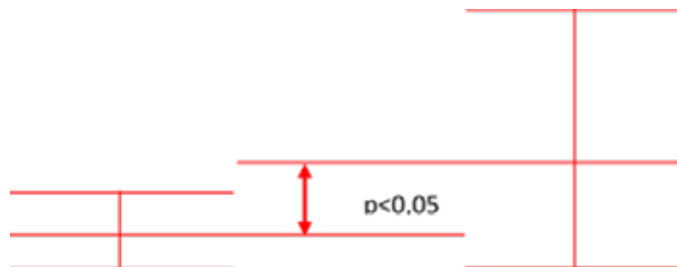


Рис. 2. Експресія BORG lncRNA, надекспресія HER2 і відповідний гормональний статус
Fig. 2. Conjunction lncRNA BORG expression, HER2 overexpression and relevant hormone status

Сімдесят відсотків уражень, пов'язаних із хіміорезистентністю та рецидивом (28 пацієнтів), мали високий рівень lncRNA BORG. У зразках з високим рівнем експресії lncRNA BORG, 34% випадків були HER2-позитивними, а 37% – ні (рис. 3).

Гіперекспресія HER2 зазвичай асоціювалася з високим рівнем експресії lncRNA BORG. Низька експресія lncRNA BORG, з іншого боку, не була пов'язана з надмірною експресією HER2. Крім того, дослідження даних ІГХ від 20 пацієнтів і відповідних перших пар (гіперекспресії HER2 з високим рівнем lncRNA BORG) показало, що 13 пацієнтів із HER2-позитивним/lncRNA BORG демонструють високу експресію набутого гормонального статусу. 35% пацієнтів мали ER-негативну хіміорезистентну хворобу та рецидив.

The seventy percent of lesions linked with chemoresistant and recurrence (28 patients) had high levels of the lncRNA BORG. In this sample of lncRNA BORG high expression lesions, 34% were HER2-positive, and 37% were not (Figure 3.)

Overexpression of HER2 was commonly associated with high levels of lncRNA BORG expression. Low lncRNA BORG expression, on the other hand, was unrelated to HER2 overexpression. Furthermore, a study of IHC data from 20 patients and matched I pairings (hyperexpression of HER2 with a high level of lncRNA BORG) revealed that 13 patients with HER2-positive/lncRNA BORG exhibit high expression acquired a hormone status. 35% of patients had an ER-negative illness chemoresistant and recurrence Figure 3.

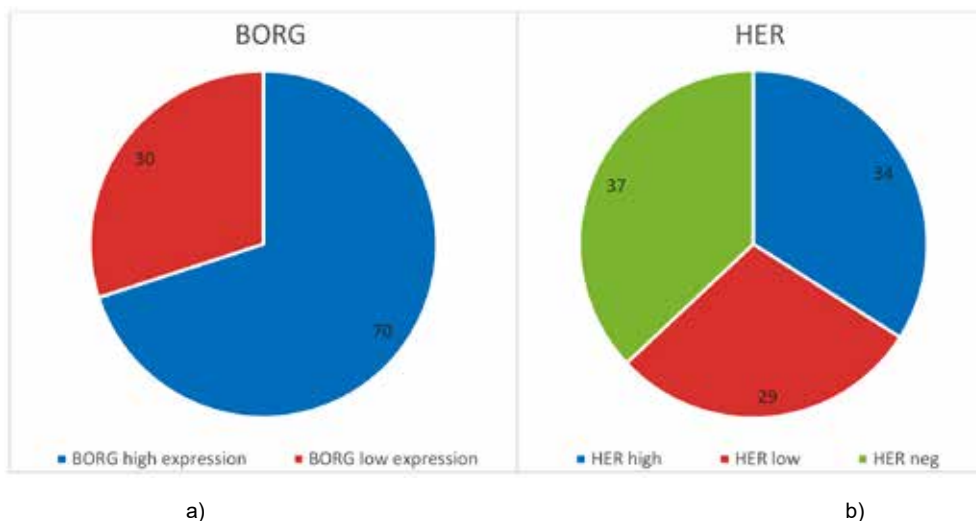


Рис. 3. Залежність розвитку хіміорезистентності та рецидиву від: а) експресії lncRNA BORG; б) експресії HER2
Fig. 3. Chemoresistance and Recurrence development dependence on: a) lncRNA BORG expression; b) HER2 expression

Обговорення

Отримані дані свідчать, що аномальна експресія BORG тісно відповідає трансформації та розвитку клітин РГЗ, а також хіміорезистентності та рецидиву. Показано, що експресія lncRNA BORG тісно пов'язана зі ступенем жорсткості мікросередовища, а також агресивністю кожного окремого похідного.

Discussion

Our data show that abnormal BORG expression closely corresponds with breast cancer cell transformation and development, as well as chemoresistant and recurrence. lncRNA BORG expression was shown to be closely connected to the degree of microenvironmental stiffness as well as the aggressiveness of each individual derivative.

Показано, що характеристики епітеліального мезенхімального переходу (EMT), а також транскрипційні ознаки, пов'язані з такими агресивними підтипами, як базальноподібний та Luminal B, збагачені клітинами D2.OR, які експресують lncRNA BORG. BORG сприяє злоякісній трансформації та розвитку агресивних характеристик при поширеному РГЗ, що відповідає Peperstraete E [20] – клітинна лінія D2.A1 належить до люмінального підтипу, та пов'язана з поганим прогнозом у хворих на тричі негативний РГЗ. Базуючись на цих даних, ми припустили, що онкогенна активність lncRNA BORG необхідна для хіміорезистентності та розвитку рецидиву РГЗ, а Gooding A та Parker K [21, 22] – прометастатична експресія lncRNA BORG (BMP/OP-Responsive Gene) сильно збільшується в клітинах тричі негативного РГЗ (TNBC), які піддаються впливу навколишнього середовища та хіміотерапевтичних стресорів, типових для клітин TNBC протягом усього мета-статичного каскаду. Щоб безпосередньо оцінити здатність BORG сприяти самовідновленню та росту стовбурових клітин РГЗ (BCSCs), ми піддавали батьківські клітини та клітини D2.OR, що експресують BORG, аналізу екстремального обмежуючого розведення (ELDA).

Експресія lncRNA BORG була більш поширеною в агресивних підтипах первинної пухлини (базальний і люмінальний B), ніж у більш «м'яких» підтипах РГЗ (люмінальний A).

Аномальна експресія lncRNA BORG у пацієнтів із прогресуючим РГЗ може спричинити резистентність захворювання та рецидив, сприяючи рецидиву латентних клітин *in vitro* та *in vivo*. Показано, що експресія lncRNA BORG була значно вищою у пацієнтів з поширеним раком, які мали швидкий рецидив у термін до двох років, порівняно з тими, у кого повернення хвороби протягом того ж самого періоду не було. І як стверджують Braicu C та співавт. [23] дослідження кривої ROC показали, що lncRNA BORG може бути використана як можливий біомаркер для розрізнення базальних і люмінальних B підтипів від здорових контрольних.

При поширеному РГЗ, де наразі відсутні хороші прогностичні та прогнозні біомаркери, первинні пухлини експресують агресивні клітини lncRNA BORG, які сприйнятливі до формування клінічно значущих вторинних уражень. Зусилля, скеровані на пригнічення lncRNA BORG, можуть бути корисними для запобігання клітинній хіміорезистентності та рецидиву, особливо в клітинах, які знаходяться в стані спокою. Проводяться експерименти для вивчення терапевтичного потенціалу lncRNA BORG у моделях доклінічного лікування. Ми отримали хороші потенційні прогностичні показники з тесту експресії lncRNA BORG для застосування в індивідуальній стратифікації ризику пацієнтів. На наступному етапі ці прогностичні маркери мають бути підтверджені в незалежних наборах даних, щоб відрізнити сприятливі та потенційно згубні умови.

Epithelial mesenchymal transition (EMT) characteristics, as well as transcriptional signatures associated with aggressive, basal-like, and Luminal B breast cancer, were shown to be enriched in lncRNA BORG-expressing D2.OR cells. BORG promotes malignant transformation and the development of aggressive characteristics in advanced breast cancer, that corresponds Peperstraete E [20] the D2.A1 cell line belongs to the luminal-like subtype, has been linked to a poor outcome in triple-negative breast cancer patients. Based on the data, we hypothesized that the oncogenic activities of lncRNA BORG are required for breast cancer chemoresistance and recurrence, and Gooding A and Parker K [21, 22] pro-metastatic lncRNA expression BORG (BMP/OP-Responsive Gene) is highly increased in triple-negative breast cancer (TNBC) cells exposed to environmental and chemotherapeutic stressors typical in TNBC cells throughout the metastatic cascade. To directly evaluate the capacity of BORG to promote the self-renewal and growth of breast cancer stem cells (BCSCs), we exposed parental and BORG-expressing D2.OR cells to extreme limiting dilution analysis (ELDAs).

lncRNA BORG expression is more prevalent in aggressive primary tumor subtypes (Basal and Luminal B), than in more indolent BC subtypes (Luminal A).

Abnormal lncRNA BORG expression in advanced breast cancer patients may cause the illness to resistance and recur, promoting latent cells to recurrence competence *in vitro* and *in vivo*. lncRNA BORG expression was shown to be considerably greater in ABC patients who experienced fast recurrence, < 2 years, in comparison to those who did not relapse throughout the same time period, and like results Braicu C et colleagues [23] the ROC curve study revealed that lncRNA BORG might be used as possible biomarkers for distinguishing Basal and Luminal B subtypes from healthy controls.

Primary tumors expressing lncRNA BORG aggressive cells, that are susceptible to forming clinically meaningful secondary lesions, notably in ABCs where good prognostic and predictive biomarkers are currently lacking. Inhibiting lncRNA BORG, such efforts might be useful in preventing cell chemoresistance and recurrence, particularly in cells that are dormant. Experiments are under conducted to explore the therapeutic potential of lncRNA BORG in preclinical treatment models. We obtained good potential prognostic indicators from the lncRNA BORG expression test for application in individualized patient risk stratification. As a following step, these prognostic markers must be confirmed in independent datasets in order to distinguish between innocuous and potentially harmful conditions.

ВИСНОВКИ

Було виявлено прогностичну значущість визначення lncRNA BORG, що має потенціал для покращення клінічної допомоги жінкам з поширеним раком грудної залози.

CONCLUSIONS

We discovered a predictive function for lncRNA BORG for identification, which has the potential to enhance clinical care of women with ABC.

Жінки, в яких пухлини були HER2-позитивними та з високою експресією lncRNA BORG, мали в чотири рази більшу частоту подальшого гормонального статусу, ніж жінки з HER2-негативними/lncRNA BORG ураженнями з низькою експресією.

Висока експресія HER2-позитивної/lncRNA BORG була пов'язана у ER-негативних пухлинах з хіміорезистентністю та рецидивом. Наші результати підкреслюють необхідність оцінки експресії білка HER2 та lncRNA BORG для оцінки ймовірності рецидиву захворювання у пацієнтів з поширеним РГЗ після діагностики та терапії.

Пацієнти з низькою експресією lncRNA BORG мали частоту хіміорезистентності та високого ризику рецидиву, еквівалентну такій в загальній популяції.

Women with HER2-positive/lncRNA BORG high expression lesions had a fourfold greater frequency of subsequent hormone status than women with HER2-negative/lncRNA BORG low expression lesions.

High HER2-positive/lncRNA BORG expression was linked to ER-negative disease chemoresistance and recurrence. Our findings highlight the necessity of assessing protein expression of HER2 and lncRNA BORG to evaluate the probability of disease recurrence in ABC patients following diagnosis and therapy.

Patients with low lncRNA BORG expression had chemoresistance and a high recurrence risk that is equivalent to the general population.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Alkabban F, Ferguson T. Breast Cancer. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279752>
2. Zhang T, Hu H, Yan G, Wu T, Liu S. Long non-coding RNA and breast cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2019; Vol. 18. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1177/1533033819843889>
3. Chowdhary A, Satagopam V, Schneider R. Long Non-coding RNAs: Mechanisms, Experimental, and Computational Approaches in Identification, Characterization, and Their Biomarker Potential in Cancer. *Frontiers in Genetics*. 2021; Vol. 12. 649619 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.649619>
4. The lncRNA BORG facilitates the survival and chemoresistance of triple-negative breast cancers. *Oncogene*. 2019; Vol. 38(12). P. 2020–2041. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0586-4>
5. Min X, Xuyuz Z, Zuyao C, Gebow W, Jing Z. Noncoding RNAs in triple negative breast cancer: Mechanisms for chemoresistance. *Cancer Letters*. 2021; Vol. 523. P. 100–110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.09.038>
6. Kansara S, Pandey V, Lobie P, Sethi G, Garg M. Mechanistic Involvement of Long Non-Coding RNAs in Oncotherapeutic Resistance in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Cells*. 2020; Vol. 9(6). P. 1511–1518. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9061511>
7. Liu L, Zhang Y, Lu J. The roles of long noncoding RNAs in breast cancer recurrence. *Cell Death & Disease*. 2020; Vol. 11. P. 749–763. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02954-4>
8. Kong P, Yang F, Li L, Li X.Q., Feng Y. Decreased BORG mRNA expression indicates early-onset recurrence and poor prognosis for breast cancer patients with histological grade hormone status tumor. *PLoS One*. 2013; Vol. 8(4). P. 1591–1601. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061591>
9. Chew C, Conos S, Unal B, Tergaonkar V. Noncoding RNAs: Master regulators of inflammatory signaling. *Trends in Molecular Medicine*. 2018; Vol. 24. P. 66–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.11.003>
10. Cheng J, Wang L, Wang H, Tang F, Cai W. Insights into biological role of lncRNAs in epithelial-mesenchymal transition. *Cells*. 2019; Vol. 8. P. 1178–1186. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101178>
11. Ma Z, Wang Y, Xin H, Wang L, Arfuso F, et al. The expanding roles of long non-coding RNAs in the regulation of cancer stem cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2019; Vol. 108. P. 17–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.01.003>
12. Chen Q, Zhou L, Chen F. Forkhead box F2 as a novel prognostic biomarker and potential therapeutic target in human cancers prone to bone recurrence: a meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605211002372>
13. Jin H, Du W, Huang W. lncRNA BORG and breast cancer: Progress from identifying mechanisms to challenges and opportunities of clinical treatment. *Molecular Therapy Nucleic Acids*. 2021; Vol. 25. P. 613–637. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.08.005>
14. Nong Q, Yu S, Hu H, Hu X. Knockdown of lncRNA FOXD2-AS1 Inhibits Proliferation, Migration, and Drug Resistance of Breast Cancer Cells. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2021; Vol. 2021. 9674761 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/9674761>
15. Wang L, Zhang S, Wang X. The Metabolic Mechanisms of Breast Cancer Recurrence. *Frontiers in Oncology*. 2021; Vol. 10. 602416 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.602416>
16. Ye P, Feng L, Shi S, Dong C. The Mechanisms of lncRNA-Mediated Multidrug Resistance and the Clinical Application Prospects of lncRNAs in Breast Cancer. *Cancers*. 2022; Vol. 14(9). P. 2101–2112. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14092101>
17. Søklide R, Persson H, Ehinger A, Pirona A. Refinement of breast cancer molecular classification by miRNA expression profiles. *BMC Genomics*. 2019; Vol. 20(1). P. 503–512. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5887-7>
1. Alkabban F, Ferguson T. Breast Cancer. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2022. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279752>
2. Zhang T, Hu H, Yan G, Wu T, Liu S. Long non-coding RNA and breast cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2019; Vol. 18. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1177/1533033819843889>
3. Chowdhary A, Satagopam V, Schneider R. Long Non-coding RNAs: Mechanisms, Experimental, and Computational Approaches in Identification, Characterization, and Their Biomarker Potential in Cancer. *Frontiers in Genetics*. 2021; Vol. 12. 649619 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.649619>
4. The lncRNA BORG facilitates the survival and chemoresistance of triple-negative breast cancers. *Oncogene*. 2019; Vol. 38(12). P. 2020–2041. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0586-4>
5. Min X, Xuyuz Z, Zuyao C, Gebow W, Jing Z. Noncoding RNAs in triple negative breast cancer: Mechanisms for chemoresistance. *Cancer Letters*. 2021; Vol. 523; P. 100–110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.09.038>
6. Kansara S, Pandey V, Lobie P, Sethi G, Garg M. Mechanistic Involvement of Long Non-Coding RNAs in Oncotherapeutic Resistance in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Cells*. 2020; Vol. 9(6); P. 1511–18. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9061511>
7. Liu L, Zhang Y, Lu J. The roles of long noncoding RNAs in breast cancer recurrence. *Cell Death & Disease*. 2020; Vol. 11; P. 749–63. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02954-4>
8. Kong P, Yang F, Li L, Li XQ, Feng Y. Decreased BORG mRNA expression indicates early-onset recurrence and poor prognosis for breast cancer patients with histological grade hormone status tumor. *PLoS One*. 2013; Vol. 8(4); P. 1591–601. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061591>
9. Chew C, Conos S, Unal B, Tergaonkar V. Noncoding RNAs: Master regulators of inflammatory signaling. *Trends in Molecular Medicine*. 2018; Vol. 24; P. 66–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.11.003>
10. Cheng J, Wang L, Wang H, Tang F, Cai W. Insights into biological role of lncRNAs in epithelial-mesenchymal transition. *Cells*. 2019; Vol. 8; P. 1178–86. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101178>
11. Ma Z, Wang Y, Xin H, Wang L, Arfuso F, et al. The expanding roles of long non-coding RNAs in the regulation of cancer stem cells. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2019; Vol. 108; P. 17–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.01.003>
12. Chen Q, Zhou L, Chen F. Forkhead box F2 as a novel prognostic biomarker and potential therapeutic target in human cancers prone to bone recurrence: a meta-analysis. *Journal of International Medical Research*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/03000605211002372>
13. Jin H, Du W, Huang W. lncRNA BORG and breast cancer: Progress from identifying mechanisms to challenges and opportunities of clinical treatment. *Molecular Therapy Nucleic Acids*. 2021; Vol. 25; P. 613–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.08.005>
14. Nong Q, Yu S, Hu H, Hu X. Knockdown of lncRNA FOXD2-AS1 Inhibits Proliferation, Migration, and Drug Resistance of Breast Cancer Cells. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2021; Vol. 2021; P. 9674761. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/9674761>
15. Wang L, Zhang S, Wang X. The Metabolic Mechanisms of Breast Cancer Recurrence. *Frontiers in Oncology*. 2021; Vol. 10; P. 602416. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.602416>
16. Ye P, Feng L, Shi S, Dong C. The Mechanisms of lncRNA-Mediated Multidrug Resistance and the Clinical Application Prospects of lncRNAs in Breast Cancer. *Cancers*. 2022; Vol. 14(9); P. 2101–12. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14092101>
17. Søklide R, Persson H, Ehinger A, Pirona A. Refinement of breast cancer molecular classification by miRNA expression profiles. *BMC Genomics*. 2019; Vol. 20(1); P. 503–12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5887-7>

18. Németh K., Calin G.A. Standardisation of protocols can be crucial in long non-coding RNA research. *British Journal of Cancer*. 2022. Vol. 126. P. 833–834. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01656-8>
19. Dyba T., Randi G., Bray F., Martos C., Giusti F., et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *European Journal of Cancer*. 2021. Vol. 157. P. 308–347. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.039>
20. Peperstraete E., Lecerf C., Collette J., Vennin C., Raby L., et al. Enhancement of Breast Cancer Cell Aggressiveness by lncRNA H19 and its Mir-675 Derivative: Insight into Shared and Different Actions. *Cancers*. 2020. Vol. 12(7). P. 1730–1742. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12071730>
21. Gooding A., Zhang B., Gunawardane L. The lncRNA BORG6: the survival and chemoresistance of triple-negative breast cancers. *Oncogene*. 2019. Vol. 38. P. 2020–2041. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0586-4>
22. Gooding A., Parker K., Valadkhan S., Schieman W. The lncRNABORG: a novel inducer of TNBC chemoresistance, and disease recurrence. *Journal of Cancer Recurrence and Treatment*. 2019. Vol. 5. P. 41–52. DOI: <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2019.11>
23. Braicu C., Raduly L., Morar-Bolba G. Aberrant miRNAs expressed in HER-2 negative breast cancers patient. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018. Vol. 37. P. 257–266. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0920-2>
18. Németh K., Calin GA. Standardisation of protocols can be crucial in long non-coding RNA research. *British Journal of Cancer*. 2022;126:833–34. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01656-8>
19. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *European Journal of Cancer*. 2021;157:308–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.039>
20. Peperstraete E, Lecerf C, Collette J, Vennin C, Raby L, et al. Enhancement of Breast Cancer Cell Aggressiveness by lncRNA H19 and its Mir-675 Derivative: Insight into Shared and Different Actions. *Cancers*. 2020;12(7):1730–42. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12071730>
21. Gooding A, Zhang B, Gunawardane L. The lncRNA BORG6: the survival and chemoresistance of triple-negative breast cancers. *Oncogene*. 2019;38:2020–41. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0586-4>
22. Gooding A, Parker K, Valadkhan S, Schieman W. The lncRNABORG: a novel inducer of TNBC chemoresistance, and disease recurrence. *Journal of Cancer Recurrence and Treatment*. 2019;5:41–52. DOI: <https://doi.org/10.20517/2394-4722.2019.11>
23. Braicu C, Raduly L, Morar-Bolba G. Aberrant miRNAs expressed in HER-2 negative breast cancers patient. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2018;37:257–66. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0920-2>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальші дослідження дозволять персоналізувати схеми лікування та покращать результати протипухлинної терапії та виживаність хворих. Визначення lncRNA BORG має потенціал для покращення клінічної допомоги жінкам з поширеним раком грудної залози.

Further research will allow to personalize treatment regimens and improve the results of anticancer therapy and the survival of patients. Identification of lncRNA BORG has the potential to improve clinical care for women with advanced breast cancer.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Мужичук Олексій Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
моб.: +38 (050) 583-05-26

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, аналіз даних, узагальнення результатів отриманих даних та підготовка статті до друку.

Старіков Володимир Іванович – доктор медичних наук, професор кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: star.onco@i.ua
моб.: +38 (050) 926-67-60

Внесок автора: планування дослідження, його дизайну, коригування виконаної роботи.

Лихман Віктор Миколайович – доктор медичних наук, професор кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Лісопарківська, буд. 4, м. Харків, Україна, 61070;
e-mail: prof.lychman@gmail.com
моб.: +38 (050) 302-23-11

Внесок автора: аналіз отриманих результатів, коригування виконаної роботи.

Muzhychuk Oleksii Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Oncology Department of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
tel.: +38 (050) 583-05-26

Author's contribution: concept and design of the study, analysis of the data, generalization results of the obtained data, preparation the article for publication.

Starikov Volodymyr Ivanovich – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Oncology Department of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: star.onco@i.ua
tel.: +38 (050) 926-67-60

Author's contribution: planning of the study, its design, correction of performed work.

Lykhan Viktor Mykolayovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Oncology Department of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Lisoparkivska Str., Kharkiv, Ukraine, 61070;
e-mail: prof.lychman@gmail.com
tel.: +38 (050) 302-23-11

Author's contribution: analysis of the obtained results, correction of the performed work.

Сенников Ігор Анатолійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ia.sennikov@knmu.edu.ua
моб.: +38 (097) 535-92-55

Внесок автора: *аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.*

Євтушенко Дмитро Васильович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: dv.yevtushenko@knmu.edu.ua
моб.: +38 (093) 618-57-17

Внесок автора: *аналіз отриманих результатів, написання тексту статті.*

Ходак Андрій Сергійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: as.khodak@knmu.edu.ua
моб.: +38 (050) 619-36-31

Внесок автора: *збір матеріалу, написання тексту статті, аналіз літератури.*

Котенко Олександр Євстафійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Лісопарківська, буд. 4, м. Харків, Україна, 61070;

e-mail: kotenko16051955@gmail.com
моб.: +38 (067) 788-59-81

Внесок автора: *аналіз отриманих результатів, написання тексту роботи.*

Гаврілов Андрій Юрійович – асистент кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Лісопарківська, буд. 4, м. Харків, Україна, 61070;

e-mail: happylung@ukr.net
моб.: +38 (097) 445-12-01

Внесок автора: *аналіз літератури, статистичне опрацювання отриманих даних.*

Баранова Анна Володимирівна – доктор філософії, асистент кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: dr.baranovaanna@gmail.com
моб.: +38 (093) 871-51-60

Внесок автора: *аналіз літератури, статистичне опрацювання отриманих даних, написання тексту статті.*

Sennikov Ihor Anatoliyovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Oncology Department of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ia.sennikov@knmu.edu.ua
tel.: +38 (097) 535-92-55

Author's contribution: *analysis of the obtained results, writing of the article text.*

Yevtushenko Dmytro Vasylovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Oncology Department of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: dv.yevtushenko@knmu.edu.ua
tel.: +38 (093) 618-57-17

Author's contribution: *analysis of the obtained results, writing of the article text.*

Khodak Andrii Serhiyovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Oncology Department of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: as.khodak@knmu.edu.ua
tel.: +38 (050) 619-36-31

Author's contribution: *collection of material, writing of the article text, literature analysis.*

Kotenko Oleksandr Evstafievich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Oncology Department of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Lisoparkivska Str., Kharkiv, Ukraine, 61070;

e-mail: kotenko16051955@gmail.com
tel.: +38 (067) 788-59-81

Author's contribution: *analysis of the obtained results, writing of the article text.*

Gavrilov Andrii Yurievich – assistant of the Department of Oncology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Lisoparkivska Str., Kharkiv, Ukraine, 61070;

e-mail: happylung@ukr.net
tel.: +38 (097) 445-12-01

Author's contribution: *literature analysis, statistical processing of the obtained data.*

Baranova Anna Volodymyrivna – Doctor of Philosophy, assistant of the Department of Oncology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: dr.baranovaanna@gmail.com
tel.: +38 (093) 871-51-60

Author's contribution: *analysis of the literature, statistical processing of the obtained data, writing of the article text.*

Рукопис надійшов
Manuscript was received
17.04.2024

Отримано після рецензування
Received after review
24.09.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
03.12.2024

Опубліковано
Published
03.12.2024