

HOXD-AS2、MIR3142HG 基因多态性与宫颈上皮内瘤变的相关性

陈雪雅¹⁾, 许金美²⁾, 李智³⁾, 梁燕⁴⁾, 姚宇峰¹⁾, 何凤权⁵⁾, 严志凌^{2,3)}

(1)中国医学科学院 & 北京协和医学院医学生物学研究所, 云南昆明 650118; 2)昆明医科大学第三附属医院妇科, 云南昆明 650118; 3)元谋县第一人民医院妇产科, 云南元谋 651300; 4)云南开放大学健康护理学院, 云南昆明 650500; 5)红河州妇幼保健院妇产科, 云南红河 661199)

[摘要] 目的 探究靶向 MAPK 信号通路的 HOXD-AS2、MIR3142HG 基因多态性与宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 的相关性。方法 通过生物信息学工具筛选了 2 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点, 分别是位于 HOXD-AS2 启动子区域的 rs1348808 及位于 MIR3142HG 增强子区域的 rs2431099。同时纳入了 976 名健康对照者和 419 名 CIN 患者, 使用 TaqMan 探针法对其进行基因分型并分析与 CIN 的相关性。结果 rs1348808 的 C 等位基因可能是 CIN3 以及 CIN2 进展为 CIN3 的保护因素 ($OR = 0.77$, $95\%CI: 0.63 \sim 0.94$; $OR = 0.57$, $95\%CI: 0.37 \sim 0.90$); rs2431099 的 A 等位基因可能是 CIN2 的保护因素 ($OR = 0.50$, $95\%CI: 0.31 \sim 0.80$)。结论 HOXD-AS2、MIR3142HG 的基因多态性可能与 CIN 相关。

[关键词] 宫颈上皮内瘤变; 长链非编码 RNA; 单核苷酸多态性; MAPK 信号通路

[中图分类号] R737.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)11-0016-06

The Association of HOXD-AS2 and MIR3142HG Gene Polymorphisms with Cervical Intraepithelial Neoplasia

CHEN Xueya¹⁾, XU Jinmei²⁾, LI Zhi³⁾, LIANG Yan⁴⁾, YAO Yufeng¹⁾, HE Fengquan⁵⁾, YAN Zhiling^{2,3)}

(1) Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Kunming Yunnan 650118; 2) Dept. of Gynaecologic Oncology, The 3rd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650118; 3) Dept. of Gynecology, The 1st People's Hospital of Yuanmou County, Yuanmou Yunnan 651300; 4) College of Nursing Health Sciences, Yunnan Open University, Kunming Yunnan 650500; 5) Dept. of Gynaecology and Obstetrics Maternal, Maternal and Child Health Hospital of Honghe Prefecture, Honghe Yunnan 661199, China)

[Abstract] **Objective** To explore the association of HOXD-AS2 and MIR3142HG gene polymorphism with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). **Methods** Two single nucleotide polymorphisms (SNPs) located in HOXD-AS2 (rs1348808) and located in MIR3142HG (rs2431099) were selected using bioinformatics tools. The two candidate SNPs were genotyped in 976 healthy individuals and 419 patients with CIN using the TaqMan probe method for genotyping, and the association with CIN were analyzed. **Results** rs1348808 C allele might be the protective factor for CIN3 as well as the progression from CIN2 to CIN3 ($OR = 0.77$, $95\%CI: 0.63 \sim 0.94$; $OR = 0.57$, $95\%CI: 0.37 \sim 0.90$). Similarly, rs2431099 A allele might be the protective factor of CIN2 ($OR = 0.50$, $95\%CI: 0.31 \sim 0.80$). **Conclusion** HOXD-AS2 and MIR3142HG gene polymorphisms might be associated with CIN.

[收稿日期] 2024-06-27

[基金项目] 云南省基础研究计划基金资助项目(202201AY070001-139); 云南省“兴滇英才”支持计划产业创新人才基金资助项目(XDYC-CYCX-2023-0074)

[作者简介] 陈雪雅(1990~), 女, 山西长治人, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤的免疫遗传学工作。

[通信作者] 何凤权, E-mail: 569451434@qq.com; 严志凌, E-mail: yanzhiling2021@126.com

[Key words] Cervical intraepithelial neoplasia; lncRNA; SNP; MAPK signaling pathway

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是1种与宫颈癌密切相关的癌前病变,按照组织学类型可分为CIN1、CIN2和CIN3^[1],CIN的转归有消退、持续和进展3个方向^[2],其中31%未经正规治疗的CIN3患者在30a内会进展为宫颈癌^[3]。在我国,宫颈癌的发病率位于女性恶性肿瘤的第二位,仅次于乳腺癌^[4]。因此,识别高危患病人群,早诊早治,是有效防范我国宫颈癌疾病负担进一步加剧的重要手段。CIN的进展受多种因素影响,其中遗传因素是影响个体间疾病易感性的主要原因^[5]。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是1类长度超过200个核苷酸的非编码RNA^[6],多数位于细胞核中^[7],通过与染色质相互作用和重塑以调节基因表达^[8];另外一少部分lncRNA位于细胞质中,可以与蛋白质结合或参与调控mRNA翻译^[9-10]。研究发现,lncRNA基因中的SNPs可能与CIN的进展具有相关性^[11-12]。

在本研究中,笔者通过生物信息学工具选择了靶向MAPK细胞信号通路lncRNA的2个候选SNP位点,分别是位于HOXD-AS2启动子区域的rs1348808及位于MIR3142HG增强子区域的rs2431099,并对其与CIN进行了相关性研究。本研究旨在为补充和揭示HOXD-AS2及MIR3142HG在CIN进展过程中的分子机制提供更多的数据支撑和理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

根据简单随机抽样原则(simple random sampling, SRS),随机选取2017年5月至2019年10

月经昆明医科大学第三附属医院诊断的419名CIN患者,纳入标准:患者经活检或手术诊断为宫颈癌前病变、临床资料完整、具有较好的依从性、无其他合并肿瘤、无其他肿瘤既往史、未接受放疗或化疗等抗肿瘤治疗。诊断标准依据《临床诊疗指南-妇产科学分册》^[13]。同时随机选取976名同期健康体检人员作为对照组。样本收集均获得患者及家属的知情同意,并经昆明医科大学第三附属医院伦理委员会批准通过(KYCS2021193)。

1.2 DNA提取

全血基因组DNA提取试剂盒QIAamp DNA Mini Kit购自Qiagen公司(Qiagen NV, Venlo, Netherlands),根据试剂使用说明书从样品中提取基因组DNA,并使用Multiskan GO全波长酶标仪测定所提DNA浓度及纯度。将提取到的DNA样本稀释到25 ng/ μ L的工作浓度,用于随后的基因分型检测。

1.3 lncRNA SNP的筛选及基因分型

通过LncRNADiseasev3.0数据库(<http://www.rnaut.net/lncrnadisease/index.php/home>)检索收集与宫颈癌或CIN相关的lncRNA,整理和清除冗余数据后得到242个相关lncRNA,根据实验室前期工作,辅以基因表达的差异倍数(fold change, FC)作为筛选条件,笔者选择靶向MAPK细胞信号通路上的2个差异倍数最高的lncRNA基因HOXD-AS2和MIR3142HG作为本次研究的候选基因。随后选择位于转录调控序列的SNP,并以SNP的次要等位基因频率(minor allele frequency, MAF) >0.05 作为筛选标准,得到位于HOXD-AS2启动子区域的rs1348808和位于MIR3142HG增强子区域的rs2431099作为候选SNP,见表1。

表1 所选SNP位点信息

Tab. 1 The information of selected SNPs in the current study

SNPs	基因	功能	位置	等位基因	中国南方汉族人群MAF
rs1348808	HOXD-AS2	启动子区域	Chr 2: 176 135 888	C>T	0.28
rs2431099	MIR3142HG	增强子区域	Chr 5: 160 459 613	A>G	0.33

使用TaqMan探针法对上述SNP进行基因分型,所用试剂购自美国ABI公司。具体分型过程参照笔者之前的研究^[14]。检测过程中,随机挑选了5%的样本进行重复检测,1.5%的样本进行

DNA测序分析,用以验证TaqMan探针法基因分型的准确性,检测结果均一致。

1.4 生物信息学分析

使用ENCORI数据库(<https://rnasyu.com/encori/>)

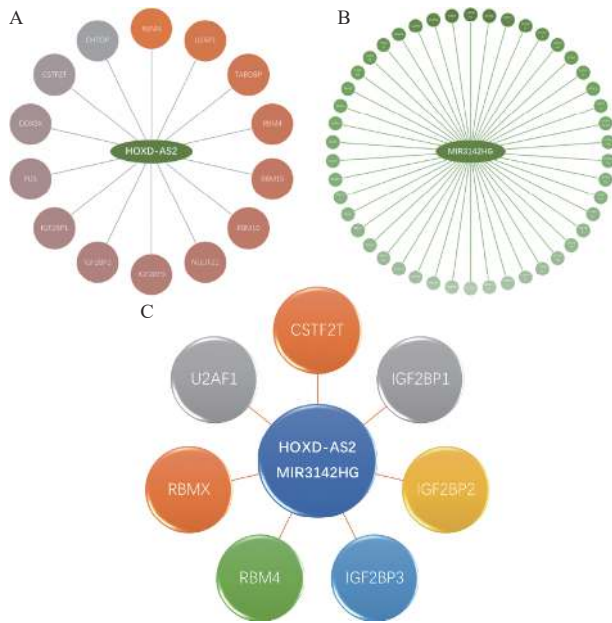


图 1 RBP-lncRNA 相互作用网络。

Fig. 1 RBP-lncRNA interaction network.

A: RBP-HOXD-AS2 相互作用图; B: RBP-MIR3142HG 相互作用图; C: HOXD-AS2 及 MIR3142HG 共有的 RBP。

index.php) 构建 RBP-lncRNA 网络, 使用 lncRNASNPv3 数据库 (http://gong_lab.hzau.edu.cn/lncRNASNP3#!/) 预测 SNP 对 lncRNA-miRNA 相互作用的影响, 使用 RegulomeDB 数据库 (<http://legacy.regulomedb.org/index>) 分析 SNP 的潜在转录调控作用。

1.5 统计学处理

使用 Microsoft Excel 软件整理所有受试者 SNP 基因分型结果及临床信息。受试者年龄以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, SNP 位点等位基因及基因型以例数和百分比 $n(\%)$ 表示。受试者的年龄

比较使用 GraphPad Prism 9.4.1 软件中的单因素方差分析完成, 等位基因及基因型分布比较以及优势比 (odds ratio, OR) 计算使用 SHEsis 软件 [15] 中的 χ^2 检验完成。SNP 基因型遗传模式分析使用 SNPstats 软件 [16] 完成, 设置疾病状态为因变量, SNP 为自变量, 年龄为协变量。检验水准 $\alpha = 0.05$, 对于多重比较, 使用 Bonferroni 校正 P 值, 本次研究设定 P 值为 $0.016(0.05/n, n = 3)$ 。

2 结果

2.1 临床特征

本次研究共纳入 1395 名受试者, 其中包括 51 名 CIN2 患者, 平均年龄 (45.59 ± 10.13) 岁, 368 名 CIN3 患者, 平均年龄 (44.89 ± 9.50) 岁, 976 名健康对照者, 平均年龄 (45.46 ± 9.07) 岁。3 组受试者年龄的差异无统计学意义 ($F = 0.521, P = 0.594$)。

2.2 2 个 SNP 等位基因和基因型与 CIN 的相关性分析

2 个 SNP 的等位基因和基因型在 3 组之间的分布差异均具有统计学意义 ($P < 0.016$), 见表 2。两两比较结果显示, CIN2 组与对照组相比, rs2431099 的等位基因分布频率差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 8.629, P = 0.003$), 该位点的 A 等位基因可能降低了 CIN2 的发病风险 ($OR = 0.50, 95\%CI: 0.31 \sim 0.80$)。CIN3 组与对照组相比, rs1348808 的等位基因分布频率的差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.483, P = 0.010$), 其中 rs1348808 的 C 等位基因可能是 CIN3 的保护因素 ($OR = 0.77,$

表 2 2 个 SNP 位点在 3 组中等位基因及基因型分布频率结果 [$n(\%)$]

Tab. 2 Allele and genotype frequencies of two SNPs between three groups [$n(\%)$]

SNPs	等位基因/基因型	对照组	CIN2组	CIN3组	χ^2	P
rs1348808	C	529(27.1)	34(33.3)	164(22.3)	9.348	0.009*
	T	1423(72.9)	68(66.7)	572(77.7)		
	C/C	78(8.0)	3(5.9)	22(6.0)	13.525	0.009*
	C/T	373(38.2)	28(54.9)	120(32.6)		
	T/T	525(53.8)	20(39.2)	226(61.4)		
rs2431099	A	720(36.9)	23(22.5)	254(34.5)	9.327	0.009*
	G	1232(63.1)	79(77.5)	482(65.5)		
	A/A	136(13.9)	6(11.8)	36(9.8)	19.513	0.001*
	A/G	448(45.9)	11(21.5)	182(49.4)		
	G/G	392(40.2)	34(66.7)	150(40.8)		

* $P < 0.016$ (经 Bonferroni 校正, $n = 3$)。

95%CI: 0.63 ~ 0.94)。CIN3 组和 CIN2 组相比, rs1348808 的等位基因分布频率的差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.063$, $P = 0.014$), 其中 rs1348808 的 C 等位基因可能是降低 CIN2 进展为 CIN3 的保护因素 ($OR = 0.57$, 95%CI: 0.37 ~ 0.90)。

2.3 2 个 SNP 在 CIN 中的遗传模式分析

遗传模式分析结果显示, rs1348808 位点在 CIN3 组和对照组的比较中, 最优遗传模式是逻辑累加模型, 2C/C+C/T 基因型相较于 T/T 基因型可能是 CIN3 的保护因素; 在 CIN3 组和 CIN2 组的比较中, 最优遗传模式是超显性模型, C/T 基因型相较于 T/T+C/C 基因型可能是 CIN2 进展为 CIN3 的危险因素, 见表 3。rs2431099 位点在 CIN2 组和对照组的比较中, 显性模型是最优遗传模式, A/G+A/A 基因型相较于 G/G 基因型可能是 CIN2 的保护因素, 见表 4。

2.4 2 个 lncRNA 及其 SNP 位点功能初步探索

本研究利用生物信息学工具对 2 个 SNP 位点在 CIN 中发挥作用的机制进行了初步探索, 结果提示, HOXD-AS2 与 14 个 RBP 具有相互作用, MIR3142HG 与 46 个 RBP 具有相互作用, 其中 7 个 RBP 与 2 个 lncRNA 基因之间同时存在交互作用, 见图 1。进一步分析 SNP 位点可能对 lncRNA 产生的影响, 结果显示, rs1348808 和 rs2431099 对 lncRNA-miRNA 相互作用存在潜在影响, 证据等级均为 4, 提示对转录因子的结合有一定的影响。rs1348808 位点的 C 等位基因增加了 HOXD-AS2 与 hsa-miR-1914-3p 等 12 个靶标 miRNA 的结合位点, 同时影响了与 hsa-miR-3126-5p 等 11 个靶标 miRNA 的结合。rs2431099 的 A 等位基因增加了 MIR3142HG 与 hsa-miR-4641 等 4 个靶标 miRNA 的结合位点, 同时影响了与 hsa-miR-1224-

表 3 rs1348808 位点遗传模式分析

Tab. 3 The inheritance model analysis of rs1348808

模型		CIN3 vs 对照组				CIN3 vs CIN2			
		OR (95%CI)	P	AIC	BIC	OR (95%CI)	P	AIC	BIC
共显性	T/T	1.00	0.037	1577.3	1592.9	1.00	0.008	306.6	318.7
	C/T	0.75(0.58 ~ 0.97)				2.63(1.43 ~ 4.76)			
	C/C	0.65(0.40 ~ 1.08)				1.54(0.42 ~ 5.56)			
显性	T/T	1.00	0.012	1575.5	1586.0	1.00	0.003	305.4	313.5
	C/T-C/C	0.73(0.57 ~ 0.93)				2.44(1.35 ~ 4.55)			
隐性	T/T-C/T	1.00	0.200	1580.2	1590.7	1.00	0.980	314.3	322.4
	C/C	0.73(0.45 ~ 1.19)				0.98(0.28 ~ 3.45)			
超显性	T/T-C/C	1.00	0.056	1578.2	1588.6	1.00	0.002*	305.0	313.1
	C/T	0.78(0.61 ~ 1.01)				2.50(1.39 ~ 4.55)			
逻辑累加	---	0.78(0.64 ~ 0.95)	0.012*	1575.5	1585.9	1.72(1.11 ~ 2.70)	0.018	308.8	316.9

* $P < 0.05$; 且 AIC 和 BIC 值最小, 为分组比较中的最优遗传模式。

表 4 rs2431099 位点在 CIN2 组和对照组的比较中遗传模式分析

Tab. 4 The inheritance model analysis of rs2431099 between the CIN2 and control groups

模型		OR (95%CI)	P	AIC	BIC
共显性	G/G	1	5.00×10^{-4}	396.7	411.5
	A/G	0.28(0.14 ~ 0.56)			
	A/A	0.51(0.21 ~ 1.23)			
显性	G/G	1	2.00×10^{-4} *	395.9	405.7
	A/G-A/A	0.34(0.18 ~ 0.61)			
隐性	G/G-A/G	1	0.66	409.5	419.4
	A/A	0.83(0.34 ~ 1.96)			
超显性	G/G-A/A	1	4.00×10^{-4}	397.2	407.1
	A/G	0.32(0.16 ~ 0.64)			
逻辑累加	---	0.51(0.32 ~ 0.81)	0.003	400.7	410.6

* $P < 0.05$; 且 AIC 和 BIC 值最小, 为分组比较中的最优遗传模式。

3p 和 hsa-miR-6512-5p 的结合。

3 讨论

本研究首先通过生物信息学工具查找与宫颈病变相关的 lncRNA, 选取 2 个靶向 MAPK 细胞通路的 lncRNA 基因中的 SNP 位点, 并分析其与汉族人群 CIN 的相关性, 结果显示, 位于 HOXD-AS2 启动子区域的 rs1348808 和位于 MIR3142HG 增强子区域的 rs2431099 在对照组和 CIN 组之间的等位基因分布差异具有统计学意义。

HOXD cluster antisense RNA 2 (HOXD-AS2) 是位于同源盒基因(homeobox, HOX)的 lncRNA 转录本, 研究证实 HOXD-AS2 在肿瘤进展中发挥着一定的作用, 如 Qi 等^[17]报道 HOXD-AS2 可以激活细胞周期促进胶质瘤进展。Zhang 等^[18]报道 HOXD-AS2 通过调控 miR-3681-5p/DCP1A 轴促进非小细胞肺癌的进展。本研究结果显示, rs1348808 的 C 等位基因可能是 CIN3 以及 CIN2 进展为 CIN3 的保护因素($OR=0.77$, $95\%CI: 0.63 \sim 0.94$; $OR = 0.57$, $95\%CI: 0.37 \sim 0.90$)。该位点的多态性可能影响了 miRNA 和 lncRNA 之间的结合, 从而间接引起了位于 MAPK 信号通路的靶基因表达水平改变, 进而导致疾病的进展。

MIR3142HG 又称 MIR146A 宿主基因, 有报道称 MIR3142HG 中包含 MIR146A 基因, 可产生 miR-146a^[19]。越来越多的证据表明, MIR3142HG 的基因多态性与癌症相关。如 Guo 等^[20]的研究表明, MIR3142HG 上的 rs17057846、rs58747524 和 rs2961920 与胶质瘤易感性相关。Chen 等^[21]也报道, 包括 MIR3142HG 在内的 4 个与基因组不稳定性相关的 lncRNA 可作为头颈部鳞状细胞癌的预后指标。本研究的结果显示, 位于 MIR3142HG 增强子区域的 rs2431099 在对照组和 CIN2 组之间存在等位基因分布差异, 该位点的 A 等位基因可能是 CIN2 的保护因素($OR = 0.50$, $95\%CI: 0.31 \sim 0.80$), 推测该位点的检测可辅助用于对 CIN 患者的早期识别。对 lncRNA-miRNA 相互作用的分析结果提示, rs2431099 的 A 等位基因影响了 MIR3142HG 与 miRNA 的结合, 推测可能是参与疾病进展的潜在机制。

RNA 结合蛋白 (RNA-binding proteins, RBP) 是 1 类通过 1 个或多个 RNA 结合域(RNA-binding domains, RBD)结合 RNA 的蛋白质, 它决定了 RNA 的命运或功能, 几乎参与到 RNA 代谢的所有

方面^[22-23]。因此, 笔者进一步分析了 RBP-lncRNA 相互作用网络, 结果提示 HOXD-AS2 和 MIR3142HG 同时与 7 个 RBP 存在相互作用, 除 CSTF2T 外, 在 IGF2BP1、IGF2BP2、IGF2BP3、RBM4、RBMX、U2AF1 中均有相关研究证实与宫颈疾病如宫颈癌相关, 提示 HOXD-AS2 和 MIR3142HG 深度参与宫颈疾病的发生。但目前关于 rs1348808 和 rs2431099 是如何调控 HOXD-AS2 和 MIR3142HG 的研究仍较少, 未来对于这 2 个 SNP 的功能及作用机制还需要进一步研究。

综上所述, 本研究分析了 2 个位于 MAPK 信号通路 lncRNA 基因的 SNP 位点与 CIN 的相关性。研究结果初步揭示了位于 HOXD-AS2 启动子区域的 rs1348808 以及位于 MIR3142HG 增强子区域的 rs2431099 与 CIN 的相关性及其可能的机制, 未来应在此基础上进一步开展功能研究, 阐明以上位点在 CIN 进展过程中发挥的作用及其机制, 为以上位点在 CIN 的早期诊断及治疗中的应用提供研究基础。

[参考文献]

- [1] Arbyn M, Ronco G, Anttila A, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer[J]. *Vaccine*, 2012, 30(Suppl 5): F88-F99.
- [2] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 等. 子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(2): 220-224.
- [3] McCreddie M R, Sharples K J, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: A retrospective cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(5): 425-434.
- [4] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. *Journal of the National Cancer Center*, 2022, 2(1): 1-9.
- [5] Kawase K, Taguchi A, Ishizaka A, et al. Allelic loss of HLA class I facilitates evasion from immune surveillance in cervical intraepithelial neoplasia[J]. *HLA*, 2024, 103(6): e15509.
- [6] Hangauer M J, Vaughn I W, Mcmanus M T. Pervasive transcription of the human genome produces thousands of previously unidentified long intergenic noncoding RNAs[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(6): e1003569.

- [7] Kaewsapsak P, Shechner D M, Mallard W, et al. Live-cell mapping of organelle-associated RNAs via proximity biotinylation combined with protein-RNA crosslinking[J]. *Elife*, 2017, 6(1): e29224.
- [8] Melé M, Rinn J L. "Cat's cradling" the 3D genome by the act of lncRNA transcription[J]. *Mol Cell*, 2016, 62(5): 657-664.
- [9] Lee S, Kopp F, Chang T C, et al. Noncoding RNA NORAD regulates genomic stability by sequestering PUMILIO proteins[J]. *Cell*, 2016, 164(1-2): 69-80.
- [10] Benoit bouvette L P, Cody N A L, Bergalet J, et al. CeFra-seq reveals broad asymmetric mRNA and noncoding RNA distribution profiles in Drosophila and human cells[J]. *RNA*, 2018, 24(1): 98-113.
- [11] Dai J, Zhang S, Shi Y, et al. rs217727 of lncRNA H19 is associated with cervical cancer risk in the Chinese Han population[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2023, 16(1): 933-948.
- [12] Liu Y, Zhang Q, Ni R. Association between genetic variants (rs920778, rs4759314, and rs217727) in lncRNAs and cervical cancer susceptibility in Chinese population: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Genet*, 2022, 13(1): 988207.
- [13] 中华医学会. 临床诊疗指南: 妇产科学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 65-67.
- [14] Yang J, Yan Z, Wang Y, et al. Association study of relationships of polymorphisms in the miR-21, miR-26b, miR-221/222 and miR-126 genes with cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 997.
- [15] Shi Y Y, He L. SHEsis, a powerful software platform for analyses of linkage disequilibrium, haplotype construction, and genetic association at polymorphism loci[J]. *Cell Res*, 2005, 15(2): 97-98.
- [16] Solé X, Guinó E, Valls J, et al. SNPStats: A web tool for the analysis of association studies[J]. *Bioinformatics*, 2006, 22(15): 1928-1929.
- [17] Qi Y, Wang Z, Wu F, et al. Long noncoding RNA HOXD-AS2 regulates cell cycle to promote glioma progression[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(5): 8343-8351.
- [18] Zhang Y, Ma H. lncRNA HOXD-AS2 regulates miR-3681-5p/DCP1A axis to promote the progression of non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(3): 1289-1301.
- [19] Paterson M R, Kriegel A J. MiR-146a/b: A family with shared seeds and different roots[J]. *Physiol Genomics*, 2017, 49(4): 243-252.
- [20] Guo X, Zhang M, Li Q, et al. Evaluation of genetic variants in MIR3142HG in susceptibility to and prognosis of glioma[J]. *Am J Clin Oncol*, 2020, 43(1): 1-8.
- [21] Chen Y, Zhao Y, Lu R, et al. Identification and validation of a novel genomic instability-associated long non-coding RNA prognostic signature in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(1): 787766.
- [22] Järvelin A I, Noerenberg M, Davis I, et al. The new (dis)order in RNA regulation[J]. *Cell Commun Signal*, 2016, 14(1): 9.
- [23] Hentze M W, Castello A, Schwarzl T, et al. A brave new world of RNA-binding proteins[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(5): 327-341.