

## Роль длинных некодирующих РНК в биологии опухолей

Бейлерли О.А., Гареев И.Ф.

*Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ)  
Россия, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3*

### РЕЗЮМЕ

Одним из наиболее значительных событий в последние годы в области молекулярно-биологических исследований стало признание биологической значимости некодирующих РНК. Оказалось, что значительная часть некодирующей части генома, которая составляет 98%, перезаписана. Помимо небольших РНК (таких как микроРНК) известно о длинных некодирующих РНК (lncRNAs), которые являются большой группой некодирующих РНК (ncRNAs) длиной более 200 нуклеотидов. Они играют роль в регуляции ряда основных молекулярных процессов (деление клеток, функция хроматина, активность микроРНК и т.д.). Многие из этих длинных некодирующих РНК были экспрессированы в опухолях по сравнению со здоровыми тканями, например H19, HOTAIR, MALAT1. Большое количество исследований выявило их роль на всех стадиях канцерогенеза и в модулировании метастазирования через регуляторные сети. Была замечена aberrantная экспрессия lncRNAs у больных раком. В этом контексте lncRNAs могут регулировать основные характеристики раковых клеток, контролируя программы экспрессии генов, связанные с их супрессивными и онкогенными функциями. Следовательно, они могут быть отличными биомаркерами и терапевтическими мишенями при лечении опухолей.

**Ключевые слова:** геном, длинная некодирующая РНК, опухоль, микроРНК.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Для цитирования:** Бейлерли О.А., Гареев И.Ф. Роль длинных некодирующих РНК в биологии опухолей. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020; 19 (1): 125–133. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-125-133>.

---

## The role of long, non-coding RNA in the biology of tumors

Beylerli O.A., Gareev I.F.

*Bashkir State Medical University  
3, Lenin Str., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450008, Russian Federation*

### ABSTRACT

One of the most significant events in recent years in the field of molecular biological research has been the recognition of the biological significance of non-coding ribonucleic acid (RNA). It turned out that a significant part of the non-coding part of the genome, which constitutes 98% of the genome, is rewritten. In addition to small RNAs (such as microRNAs (miRNA)), long non-coding RNAs (lncRNAs), which are a large

---

✉ Бейлерли Озал Арзуман оглы, e-mail: obeylerli@mail.ru.

group of non-coding RNAs (ncRNAs) over 200 nucleotides in length, have been discovered. They play a role in the regulation of a number of basic molecular processes (cell division, chromatin function, microRNA activity, etc.). Many of these long non-coding RNAs were expressed in tumors compared with healthy tissues, for example, H19, HOX antisense intergenic RNA HOX (HOTAIR), Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1 (MALAT1). A large amount of evidence revealed their roles at all stages of carcinogenesis and in modulating metastasis through regulatory networks. Aberrant expression of lncRNAs has been observed in cancer patients. In this context, lncRNAs can regulate the main characteristics of cancer cells by controlling gene expression programs associated with their suppressive and oncogenic functions. Therefore, they can be excellent biomarkers and therapeutic targets for tumors.

**Key words:** genome, long non-coding RNA, tumor, miRNA.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that there is no funding for the study.

**For citation:** Beylerli O.A., Gareev I.F. The role of long non-coding RNA in the biology of tumors. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (1): 125–133. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-1-125-133>.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы мы стали свидетелями радикально новых направлений в области молекулярной биологии. Среди них большое значение имеет новая интерпретация мира рибонуклеиновых кислот (РНК), в которой новые регуляторные механизмы привели к открытию ранее неизвестных аспектов генома, клеток и организма [1, 2]. В расширении наших знаний огромное значение имеет более широкое использование методов биоинформатики. В дополнение к матричным РНК (мРНК), кодирующим белок, РНК, которые не кодируют белки, становятся все более важными. В молекулярных механизмах этих молекул первостепенную роль играют эпигенетические пути, которые не связаны с изменением нуклеотидной последовательности. Среди некодирующих РНК появляется все больше доказательств важности малых РНК, а именно микроРНК, являющихся зрелыми 18–24-нуклеотидными одноцепочечными РНК-фрагментами и важными элементами посттранскрипционной регуляции. Их различная экспрессия была описана при многих заболеваниях, и роль микроРНК в молекулярно-биологических аспектах новообразований уже доказана [3].

Известно, что помимо микроРНК ряд других малых РНК играют ключевую роль в поддержании основных молекулярных процессов, таких как сплайсинг при созревании мРНК, поддержание теломер, управление центромерой и стабильность генома. Прежняя «центральная догма» молекулярной биологии изменена в нескольких отношениях, и роль РНК в регуляции функции клетки и генома может быть показана на многих уровнях [2]. Одним из самых шокирующих

результатов методов секвенирования нового поколения, которые произвели революцию в исследованиях в области молекулярной биологии (глубокое секвенирование), было то, что значительная часть (70–90%) некодирующей части генома транскрибируется в РНК [4, 5]. Например, агрегат РНК, транскрибируемый с генома мыши (транскриптом), может состоять из 180 тыс. молекул РНК, из которых только 20 тыс. кодируют белки [1]. Функции большинства некодирующих РНК в настоящее время в значительной степени неизвестны.

Некодирующие РНК в основном можно разделить на две группы: малые РНК (микроРНК, транспортные РНК, связанные с Р1WI РНК, теломерные РНК, связанные с промотором РНК, маленькие ядрышковые РНК и т.д.) и длинные некодирующие РНК размером от 200 нуклеотидов. Хотя имеется много данных о малых РНК, особенно микроРНК, гораздо меньше известно о важности длинных некодирующих РНК [5–7]. В данной статье мы попытаемся представить это очень новое и быстро развивающееся направление. К сожалению, для большей части упомянутых терминов в настоящее время нет русского эквивалента, поэтому мы были вынуждены использовать английскую терминологию.

## ХАРАКТЕРИСТИКА lncRNAs

Описана биологическая функция нескольких lncRNAs, которые играют роль в регуляции основных молекулярно-биологических процессов. Они включают в себя регулирование экспрессии генов и функции генома, на которые могут оказывать положительное и отрицательное влияние

связывание белков, в том числе факторы транскрипции, для влияния на структуру и функцию хроматина. Регуляция соотношения транскрипционно активного эухроматина и неактивного гетерохроматина, модификация гистоновых белков (включая метилирование и фосфорилирование) – процессы, в которых lncRNAs участвуют в качестве молекулярных каркасов [5].

Кроме того, гены lncRNA экспрессируют себя слабее, чем кодирующие гены, и их экспрессия особенно специфична для определенных тканей. В зависимости от их положения относительно кодирующих генов lncRNA можно разделить на две категории: межгенные и внутригенные. Межгенные, локализованные по определению в неаннотированных областях генома, обычно называют *lincRNA*. Внутригенные lncRNAs можно разделить в зависимости от того, как они перекрывают кодирующие гены или их ориентации по отношению к ним (антисмысловые, интронные и т.д.).

Многие lncRNAs имеют антисмысловую последовательность, комплементарную другим последовательностям. Также известно, что некоторые из промоторов, регулирующих экспрессию генов, также допускают двунаправленную транскрипцию. Связывание антисмысловой lncRNA с комплементарной РНК может привести к образованию двухцепочечной РНК, являющейся фундаментальным субстратом для процесса интерференции РНК. Это влечет появление малой интерферирующей РНК (siRNA) в процессе общего созревания микроРНК. siRNAs, как и их эндогенные аналоги, имеют механизм, сходный с микроРНК для посттранскрипционной регуляции экспрессии генов [4]. У людей число lncRNAs оценивается в пределах 5–7 тыс., но ожидается, что это число будет возрастать [8]. Однако число экспериментально подтвержденных и известных функций lncRNAs составляет всего около 100 [9].

Одним из первых известных lncRNA был XIST (X inactive specific transcript), ответственный за инактивацию X-хромосомы. XIST связывается с белками, из которых следует отметить группу белков PRC (polycomb repressor complex). Модификация гистонов и хроматина приводит к инактивации X-хромосомы. Белки PRC также играют роль в регуляции структуры хроматина благодаря экспрессии lncRNAs [10].

## ФУНКЦИИ lncRNAs В ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Действуют lncRNAs в основном путем модуляции экспрессии генов [11]. Эта функция может выполняться локально, когда lncRNAs действуют

в цис-положении на соседние гены, или дистально, когда их функции выполняются независимо от расположения генов-мишеней. В частности, существует класс lncRNA с энхансероподобной активностью, которые могут транскрипционно активировать соседние гены [12]. В более общем плане исследования функций lncRNAs показали, что они потенциально вовлечены в различные биологические процессы у млекопитающих [11]. Эти процессы включают, например, поддержание плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток, дифференцировку клеток, регуляцию клеточного цикла и иммунный ответ.

lncRNAs могут регулировать экспрессию генов с помощью различных механизмов. Молекулярные аспекты этих механизмов были подробно описаны в недавнем обзоре [11]. lncRNAs могут потенциально связывать ДНК, белки или другие РНК, образуя сети, и таким образом обеспечивать взаимодействие между различными функциональными молекулами. Некоторые lncRNAs могут изменять контекст хроматина вблизи своих генов-мишеней путем набора факторов транскрипции, модификации гистонов, тем самым стимулируя или подавляя транскрипцию генов-мишеней.

XIST, ген которого расположен на X-хромосоме. XIST принимает непосредственное участие в инактивации X-хромосомы у женщин. После транскрибирования XIST сохраняется в ядре и покрывает неактивную X-хромосому. Кроме того, он взаимодействует с ингибиторным комплексом Polycomb 2 (PRC2), что позволяет целенаправленно рекрутировать этот комплекс и тем самым способствовать поддержанию инактивации X-хромосомы [13]. Интересно, что XIST регулируется другими lncRNAs, такими как TSIX и XITE (X-inactivation intergenic transcription element) [13]. Другие lncRNA, такие как AIRN, H19 и KCNQ1OT1, также участвуют в инактивации экспрессии генов посредством их ассоциации с ингибиторными комплексами, связанными с хроматином.

HOTAIR lncRNA, ген которой расположен в локусе HOXC, будет служить каркасом для комплексов PRC2 и LSD1 (лизин-специфическая деметилаза 1), двух комплексов, связанных с ингибированием транскрипции, и способствовать их набору в пределах локуса HOXD [14, 15]. Напротив, lncRNAs Mistral и HOTTIP будут способствовать экспрессии генов HOXA путем набора эпигенетического комплекса WD5 / MLL [16, 17].

lncRNAs также в значительной степени участвуют в посттранскрипционных процессах, свя-

занных с биогенезом мРНК, таких как сплайсинг, транспорт, трансляция и деградация мРНК. Например, *UCHL1-as*, антисмысловая *LncRNA*, которая частично перекрывает 5'конец гена *UCHL1*, способствует трансляции мРНК гена *UCHL1* [18]. Кроме того, *lncRNAs* могут действовать как «губки» для предотвращения связывания *miRNAs* с их мРНК-мишенями. *CDR1-as / ciRS-7* (губка для *miR-7*), круговая *lncRNA*, экспрессируемая у людей, которая имеет 70 сайтов связывания для *miR-7* [19, 20].

Кроме того, некоторые некодирующие РНК, называемые энхансерными РНК (*eRNA*), образуются из дистальных цис-регуляторных элементов [12]. В настоящее время роль этих *eRNAs* в транскрипционной активности гена-мишени еще не определена, поскольку они также могут быть просто побочными продуктами активных регуляторных элементов. В этом смысле недавно было продемонстрировано, что дивергентно транскрибируемые пары *lncRNA / mRNA* отражают специализированный механизм регуляции транскрипции с участием двунаправленных промоторов.

### ***lncRNAs* В ОПУХОЛЯХ**

На многие аспекты образования опухоли могут влиять *lncRNAs*, такие как стимулирование деления клеток, устранение эффектов, ингибирующих рост клеток, индукция неограниченной способности к репликации, стимулирование инвазии и метастазирования, усиление неоваскуляризации и ингибирование апоптоза [8]. Одной из самых первых выявленных *lncRNA* с биологическим значением в опухоли был *H19*. Он представляет собой *lncRNA* размером 2,3 kb. Это высоко консервативный импринтированный ген, который экспрессируется только в материнском аллеле. Этот феномен, при котором аллели отца и матери ведут себя по-разному и экспрессируется только один аллель, называется геномным импринтингом. Другим важным геном, вовлеченным в регуляторную систему *H19*, является *IGF-2*-инсулиноподобного фактора роста тип 2, который экспрессируется только в отцовском аллеле. Повышенная экспрессия *IGF-2* была зарегистрирована в нескольких опухолях, включая рак надпочечника. При синдроме Беквита – Видемана (гемигипертрофия, гипогликемия новорожденных, омфалоцеле, рак надпочечников и т.д.) повышенная экспрессия *IGF-2* является фундаментальным показателем [21]. Повышенная экспрессия *H19* отмечается при раке мочевого пузыря, молочной железы и гепатоцеллюлярной карциноме. Было показано, что протоонкоген

*c-myc* стимулирует экспрессию *H19* [22]. На тесную связь между большими и малыми некодирующими РНК указывает тот факт, что первый экзон *H19* кодирует микроРНК-675, которая ингибирует мРНК – супрессора опухоли *Rb* (ретинобластомы) [23, 24]. Однако во многих экспериментах снижение экспрессии *H19* было связано с увеличением опухоли [6].

*SRA* (РНК-активатор стероидных рецепторов), идентифицированный как ко-активатор стероидных рецепторов (эстроген, прогестерон, глюкокортикоиды и андрогены), также является *lncRNA*. Он оказывает эффект трансактивации через свой домен *AF-1*. Было показано, что опухоли молочной железы имеют повышенную экспрессию *SRA*, которая может играть роль в процессе образования опухоли [25]. Однако последние данные свидетельствуют о том, что *SRA* может не только функционировать как *lncRNA*, но также может кодировать транскрипционный белок. Образование некодирующей и кодирующей белок РНК можно контролировать с помощью альтернативного сплайсинга [26]. В регуляции клеточного деления в процессах старения клеток большое значение имеют теломеры, расположенные в конце хромосом, и фермент теломеразы, регулирующая их длину. Сам ферментный комплекс теломеразы также содержит некодирующую РНК, называемую *TERC* (*telomerase RNA component*), и обратную транскриптазу *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*). Согласно последним данным, другая *lncRNA* также играет роль в регуляции активности теломеразы, называемая *TERRA* (*telomeric repeat-containing RNA*). Некоторые данные свидетельствуют о том, что экспрессия *TERRA* в опухолевых клетках снижается и что увеличение экспрессии *TERRA* может быть возможным методом ингибирования роста опухоли [27].

Среди *lncRNAs*, вовлеченных в метастатические процессы, следует выделить *HOTAIR* и *MALAT1*. Экспрессия *HOTAIR* (*HOX antisense intergenic RNA*) при первичном и метастатическом раке молочной железы значительно увеличивается [28]. Повышенная экспрессия *HOTAIR* может быть оценена как прогностический сигнал, связанный с метастазированием и снижением выживаемости [6, 28]. *PRC2*, уже упомянутый в случае с *XIST*, играет роль в его молекулярном способе действия. Комплекс *PRC2* ингибирует транскрипцию ряда генов, включая фундаментальные процессы клеточного деления и дифференцировки [29]. Связывание *HOTAIR* с *PRC* изменяет ингибирующий эффект *PRC*, подавляя ингибирование транскрипции нескольких генов.

Повышенная экспрессия lncRNA MALAT1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) была отмечена при немелкоклеточном раке легких [30]. Помимо немелкоклеточного рака легкого, повышенная экспрессия наблюдалась при раке простаты, молочной железы, печени и матки. MALAT1 важен для регуляции инвазивности раковых клеток, но его точный механизм действия неизвестен. Некоторые данные предполагают, что созревание мРНК может играть важную роль в альтернативных процессах сплайсинга [31]. Подобно XIST и HOTAIR, ANRIL (antisense non-coding RNA in the INK4 locus) также связывается с комплексом PRC. На значимость в биологии опухолей локуса INK4b-ARF-INKa указывает его делеция в нескольких опухолях [32]. ANRIL ингибирует экспрессию нескольких генов (включая гены-супрессоры опухолей p15 и p21) через комплексы PRC1 и PRC2 [33, 34].

MEG3 была первой lncRNA, первоначально идентифицированной как опухолевый супрессор. Как и H19, MEG3 имеет только материнский аллель [35]. По аналогии с H19 MEG3 кодирует miR-770, ген которой находится в интроне на 3'-конце РНК [36]. MEG3 наиболее сильно экспрессируется в тканях гипофиза и головного мозга, а его экспрессия в аденомах гипофиза связана с повышенным метилированием регуляторной области экспрессии MEG3 [35]. Активация путей p53 является приоритетом в супрессорном эффекте MEG3. P53 и сам индуцирует экспрессию определенных lncRNAs, среди которых следует отметить опухолевый супрессор lncRNA-p21 [37].

Другим опухолевым супрессором является GAS5 (growth-arrest specific 5). Как и ранее упомянутый SRA, GAS5 также играет роль в регуляции активности глюкокортикоидных рецепторов за счет ингибирования активности глюкокортикоидов [38, 39]. Повышенная экспрессия GAS5 приводит к ингибированию пролиферации клеток в клеточных линиях рака молочной железы и простаты [40].

По-видимому, чрезвычайно интересным молекулярным механизмом является то, что lncRNAs могут связывать комплементарные микроРНК и, таким образом, ингибировать их действие («губка» микроРНК). Связывание микроРНК также тестируется на ингибирование действия микроРНК искусственными нуклеиновыми кислотами, поскольку возможно одновременное ингибирование нескольких miRNA [41]. Примером является lncRNA HULC (highly upregulated in liver cancer), которая демонстрирует повышенную экспрессию при гепатоцеллюлярной карциноме [42].

Механизм, сходный с HULC-опосредованным ингибированием микроРНК, был описан для супрессора опухолей PTEN (phosphatase and tensin homolog). PTEN – ген супрессора опухоли, имеет псевдоген PTENP1. PTENP1 и PTEN конкурируют за связывание ингибирующих микроРНК. В обычных условиях lncRNA PTENP1 позволяет экспрессировать PTEN путем связывания микроРНК [43]. Однако в опухолях сайты связывания соматической микроРНК приводят к потере способности связывать PTENP1. Следовательно, экспрессия PTEN снижается, что может привести к увеличению роста опухоли [44].

lncRNA, которая называется  $\alpha$ HIF, играет центральную роль в регуляции HIF1 $\alpha$  (hypoxia-induced factor 1 $\alpha$ ) в процессах неоваскуляризации.  $\alpha$ HIF является антисмысловой lncRNA, которая комплементарна 3'-нетранслируемой части мРНК HIF1 $\alpha$ . Повышенная экспрессия  $\alpha$ HIF приводит к ингибированию HIF1 $\alpha$  и тем самым к подавлению ангиогенеза [45]. Экспрессия  $\alpha$ HIF была описана во многих тканях и, что примечательно, ее экспрессия при раке молочной железы является плохим прогностическим фактором [46].

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ lncRNA ПРИ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ

Метастатический каскад представляет собой скоординированную последовательность клеточно-биологических событий, которая включает локальную клеточную инвазию, и позволяет раковым клеткам выходить из первичного участка, развивать новые кровеносные сосуды (ангиогенез), мигрировать и проникать через микроокружение, проводить интравазацию и экстравазацию, выживать в кровообращении и колонизировать отдаленные органы [47]. Все больше доказательств роли lncRNAs на каждом этапе метастазирования. Рассмотрим роль lncRNAs в клеточной инвазии.

### lncRNA В КЛЕТОЧНОЙ ИНВАЗИИ

Чтобы распространиться в отдаленные органы, раковые клетки должны отделиться от первичной опухоли, используя внеклеточные протеазы, чтобы разрушить внеклеточный матрикс и проникнуть в соседнюю паренхиму. Затем происходит метастазирование, когда инвазивные раковые клетки поступают в кровеносные и лимфатические сосуды, проходят через кровоток и проникают в эндотелий, в конечном итоге оседая в отдаленном органе и создавая вторичную опухоль [48].

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – один из важных процессов, который позволяет

клеткам эпителия приобретать миграционную способность и проникать в ткани и органы [49, 50]. ЭМП выполняется путем активации ряда транскрипционных факторов (ЭМП-ТФ), главным образом семейства ZEB, SNAIL и TWIST [51]. Многие группы исследователей сообщили, что lncRNAs являются основными регуляторами инвазии. Мы суммировали наиболее тщательно изученные lncRNAs, вовлеченные в регуляцию ЭМП-ТФ для стимуляции метастазирования. Несколько lncRNAs, включая lncRNA-ATB21 и HOTAIR, функционируют как miRNA, чтобы модулировать уровни ZEB и SNAIL при раке [52]. Другие lncRNAs также участвуют в эпигенетической регуляции экспрессии ЭМП-ТФ, такие как TRERNA1 в качестве усилителя рекрутирования SNAI1 и ZEB1-AS1p300 в промотор ZEB1 [53, 54]. LncRNAs также функционируют посредством взаимодействий «РНК – белок», чтобы регулировать метастазирование. Например, GAPLINC стимулирует экспрессию SNAI2 посредством связывания с PSF и белком NONO [55].

В дополнение к регуляции SNAIL и ZEB Р. Ну и соавт. выявили более 99 lncRNAs, которые вовлечены в индуцированные с TWIST процессы ЭМП [56]. Подробные механизмы того, как lncRNAs связываются с сигнальными путями TWIST / ЭМП, были также подтверждены другими группами ученых. TWIST связывается с lncRNA HOTTIP, который набирает и направляет WDR5 в кластер HOX и индуцирует экспрессию HOXA9 [57]. Высокий уровень HOXA9 коррелирует с агрессивным клеточным фенотипом при раке предстательной железы. Было показано, что кроме прямого связывания с TWIST, lncRNA CHRFB регулирует путь передачи сигналов TWIST / ЭМП, действуя как miR-489. CHRFB ингибирует экспрессию TWIST и дополнительно подавляет прогрессирование ЭМП в CRC [58].

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ lncRNAs

Роль микроРНК в диагностике опухолей подтверждается несколькими экспериментальными результатами. Их применимость значительно повышается благодаря их стабильности, поскольку их можно обнаружить не только в замороженных образцах тканей, но также и в жидкостях и выделениях организма. Несмотря на большой размер lncRNAs, они могут находиться в жидкостях организма (например, в образцах крови пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (HULC)) [41]. Выявление PCA3 (prostate cancer gene 3) из мочи было отмечено в некоторых исследованиях как

пример более чувствительного биомаркера по сравнению с простат-специфическим антигеном [59].

Определение некоторых lncRNAs в ткани имеет прогностическое значение. Например, при гепатоцеллюлярной карциноме повышенная экспрессия MALAT1 связана с плохим прогнозом и снижением выживаемости после трансплантации печени [60]. Хотя мы только начинаем узнавать биологию lncRNAs, и есть еще много вопросов, которые необходимо прояснить, возможно, что они могут стать терапевтической мишенью в будущем, исходя из их значимости в биологии опухоли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование длинных некодирующих РНК – это новая глава в изучении молекулярной биологии опухолей, которое способствует раскрытию процесса их развития. Выяснение функций и механизмов этих lncRNAs в биологических системах в нормальных и патологических условиях может привести к потенциальным возможностям для идентификации биомаркеров и новых терапевтических мишеней при лечении опухолей. До настоящего времени только очень небольшое количество lncRNAs было изучено на предмет их влияния на патологический процесс новообразований. Исследования в отношении lncRNAs требуют более чувствительных методов обнаружения по сравнению с белками и другими РНК из-за их более низкой экспрессии. С ростом понимания роли lncRNAs в биологии опухолей можно ожидать появления новых диагностических биомаркеров. Четкое понимание того, как lncRNAs регулируют множество механизмов при метастазировании, возможно, приведет к возникновению новой терапии пациентов с онкологией. Ожидается, что область исследований lncRNA продолжит расширяться в ближайшем будущем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Carninci P., Kasukawa T., Katayama S., Gough J., Frith M.C., Maeda N., Oyama R., Ravasi T., Lenhard B., Wells C., Kodzius R., Shimokawa K., Bajic V.B., Brenner S.E., Batalov S., Forrest A.R., Zavolan M., Davis M.J., Wilming L.G., Aidinis V., Allen J.E., Ambesi-Impiombato A., Arweiler R., Aturaliya R.N., Bailey T.L., Bansal M., Baxter L., Beisel K.W., Bersano T., Bono H., Chalk A.M., Chiu K.P., Choudhary V., Christoffels A., Clutterbuck D.R., Crowe M.L., Dalla E., Dalrymple B.P., de Bono B., Della Gatta G., di Bernardo D., Down T., Engstrom P., Fagiolini M., Faulkner G., Fletcher C.F., Fukushima T., Furuno M., Futaki S., Gariboldi M., Georgii-Hemming P.,

- Gingeras T.R., Gojobori T., Green R.E., Gustincich S., Harbers M., Hayashi Y., Hensch T.K., Hirokawa N., Hill D., Huminiecki L., Iacono M., Ikeo K., Iwama A., Ishikawa T., Jakt M., Kanapin A., Katoh M., Kawasaki Y., Kelso J., Kitamura H., Kitano H., Kollias G., Krishnan S.P., Kruger A., Kummerfeld S.K., Kurochkin I.V., Lareau L.F., Lazarevic D., Lipovich L., Liu J., Liuni S., McWilliam S., Madan Babu M., Madera M., Marchionni L., Matsuda H., Matsuzawa S., Miki H., Mignone F., Miyake S., Morris K., Mottagui-Tabar S., Mulder N., Nakano N., Nakauchi H., Ng P., Nilsson R., Nishiguchi S., Nishikawa S., Nori F., Ohara O., Okazaki Y., Orlando V., Pang K.C., Pavan W.J., Pavesi G., Pesole G., Petrovsky N., Piazza S., Reed J., Reid J.F., Ring B.Z., Ringwald M., Rost B., Ruan Y., Salzberg S.L., Sandelin A., Schneider C., Schupbach C., Sekiguchi K., Semple C.A., Seno S., Sessa L., Sheng Y., Shibata Y., Shimada H., Shimada K., Silva D., Sinclair B., Sperling S., Stupka E., Sugiura K., Sultana R., Takenaka Y., Taki K., Tammoja K., Tan S.L., Tang S., Taylor M.S., Tegner J., Teichmann S.A., Ueda H.R., van Nimwegen E., Verardo R., Wei C.L., Yagi K., Yamanishi H., Zabarovsky E., Zhu S., Zimmer A., Hide W., Bult C., Grimmond S.M., Teasdale R.D., Liu E.T., Brusica V., Quackenbush J., Wahlestedt C., Mattick J.S., Hume D.A., Kai C., Sasaki D., Tomaru Y., Fukuda S., Kanamori-Katayama M., Suzuki M., Aoki J., Arakawa T., Iida J., Imamura K., Itoh M., Kato T., Kawaji H., Kawagashira N., Kawashima T., Kojima M., Kondo S., Konno H., Nakano K., Ninomiya N., Nishio T., Okada M., Plessy C., Shibata K., Shiraki T., Suzuki S., Tagami M., Waki K., Watahiki A., Okamura-Oho Y., Suzuki H., Kawai J., Hayashizaki Y.; FANTOM Consortium; RIKEN Genome Exploration Research Group and Genome Science Group (Genome Network Project Core Group). The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science*. 2005; 309 (5440): 1559–1563. DOI: 10.1126/science.1112014.
2. Molnár V., Bakos B., Hegyesi H., Falus A. Nem kydoly genom és mikroRNS-ek: új fejezet a genetika történetében. *Lege Artis Medicinae*. 2008; 18: 591–597.
  3. Tömböl Z., Szaby P., Rác K., Zsolt T. Relevance of microRNA-s in neoplastic diseases. *Orv. Hetil.* 2007; 148 (24): 1135–1141. DOI: 10.1556/OH.2007.28117.
  4. Atkinson S.R., Marguerat S., Bahler J. Exploring long non-coding RNAs through sequencing. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2012; 23 (2): 200–205. DOI: 10.1016/j.semcdb.2011.12.003.
  5. Nagano T., Fraser P. No-nonsense functions for long noncoding RNAs. *Cell*. 2011; 145 (2): 178–181. DOI: 10.1016/j.cell.2011.03.014.
  6. Gibb E.A., Brown C.J., Lam W.L. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Mol. Cancer*. 2011; 10: 38. DOI: 10.1186/1476-4598-10-38.
  7. Mitra S.A., Mitra A.P., Triche T.J. A central role for long non-coding RNA in cancer. *Front. Genet.* 2012; 3: 17. DOI: 10.3389/fgene.2012.00017.
  8. Gutschner S., Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol.* 2012; 9 (6): 703–719. DOI: 10.4161/rna.20481.
  9. Knowling S., Morris K.V. Non-coding RNA and antisense RNA. Nature's trash or treasure? *Biochimie*. 2011; 93 (11): 1922–1927. DOI: 10.1016/j.biochi.2011.07.031
  10. Aguilo F., Zhou M.M., Walsh M.J. Long non coding RNA, polycomb, and the ghosts haunting LNK4b-ARF-LNK4a expression. *Cancer Res.* 2011; 71 (16): 5365–5369. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4379
  11. Yang L., Froberg J.E., Lee J.T. Long noncoding RNAs: fresh perspectives into the RNA world. *Trends Biochem. Sci.* 2014; 39 (1): 35–43. DOI: 10.1016/j.tibs.2013.10.002.
  12. Orom U.A., Shiekhattar R. Long noncoding RNAs usher in a new era in the biology of enhancers. *Cell*. 2013; 154 (6): 1190–1193. DOI: 10.1016/j.cell.2013.08.028.
  13. Lee J.T. Gracefully ageing at 50, X-chromosome inactivation becomes a paradigm for RNA and chromatin control. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2011; 12 (12): 815–826. DOI: 10.1038/nrm3231.
  14. Rinn J.L., Kertesz M., Wang J.K., Squazzo S.L., Xu X., Bruggmann S.A., Goodnough L.H., Helms J.A., Farnham P.J., Segal E., Chang H.Y. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell*. 2007; 129 (7): 1311–1323. DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022.
  15. Tsai M.C., Manor O., Wan Y., Mosammamaparast N., Wang J.K., Lan F., Shi Y., Segal E., Chang H.Y. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes. *Science*. 2010; 329 (5992): 689–693. DOI: 10.1126/science.1192002.
  16. Bertani S., Sauer S., Bolotin E., Sauer F. The noncoding RNA Mistral activates Hoxa6 and Hoxa7 expression and stem cell differentiation by recruiting MLL1 to chromatin. *Mol. Cell*. 2011; 43 (6): 1040–1046. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.019.
  17. Wang K.C., Yang Y.W., Liu B., Sanyal A., Corces-Zimmerman R., Chen Y., Lajoie B.R., Protacio A., Flynn R.A., Gupta R.A., Wysocka J., Lei M., Dekker J., Helms J.A., Chang H.Y. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. *Nature*. 2011; 472 (7341): 120–124. DOI: 10.1038/nature09819.
  18. Carrieri C., Cimatti L., Biagioli M., Beugnet A., Zucchelli S., Fedele S., Pesce E., Ferrer I., Collavin L., Santoro C., Forrest A.R., Carninci P., Biffo S., Stupka E., Gustincich S. Long non-coding antisense RNA controls Uchl1 translation through an embedded SINEB2 repeat. *Nature*. 2012; 491 (7424): 454–457. DOI: 10.1038/nature11508.
  19. Memczak S., Jens M., Elefsinioti A., Torti F., Krueger J., Rybak A., Maier L., Mackowiak S.D., Gregersen L.H., Munschauer M., Loewer A., Ziebold U., Landthaler M., Kocks C., le Noble F., Rajewsky N. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature*. 2013; 495 (744): 333–338. DOI: 10.1038/nature11928.

20. Spicuglia S., Zacarias-Cabeza J., Pekowska P., Ferrier P. Epigenetic regulation of antigen receptor gene rearrangement. *F1000 Biol. Rep.* 2010; 2: 23.
21. Szaby D., Zsippai A., Bendes M., Zsyfia T., Szabo P.M., Károly R., Igaz P. Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Orv. Hetil.* 2010; 151 (29): 1163–1170. DOI: 10.1556/OH.2010.28931.
22. Barsyte-Lovejoy D., Lau S.K., Boutros P.C., Khosravi F., Jurisica I., Andrulis I.L., Tsao M.S., Penn L.Z. The c-Myc oncogene directly induces the H19 noncoding RNA by allele-specific binding to potentiate tumorigenesis. *Cancer Res.* 2006; 66 (10): 5330–5337. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0037.
23. Cai X., Cullen B.R. The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor. *RNA.* 2007; 13 (3): 313–316. DOI: 10.1261/rna.351707.
24. Tsang W.P., Ng E.K., Ng S.S., Jin H., Yu J., Sung J.J., Kwok T.T. Oncofetal H19-derived miR-675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer. *Carcinogenesis.* 2010; 31 (3): 350–358. DOI: 10.1093/carcin/bgp181.
25. Leygue E., Dotzlaw H., Watson P.H., Murphy L.C. Expression of the steroid receptor RNA activator in human breast tumors. *Cancer Res.* 1999; 59 (17): 4190–4193.
26. Hube F., Guo J., Chooniedass-Kothari S., Cooper C., Hamedani M.K., Dibrov A.A., Blanchard A.A., Wang X., Deng G., Myal Y., Leygue E. Alternative splicing of the first intron of the steroid receptor RNA activator (SRA) participates in the generation of coding and noncoding RNA isoforms in breast cancer cell lines. *DNA Cell Biol.* 2006; 25 (7): 418–428. DOI: 10.1089/dna.2006.25.418.
27. Caslini C. Transcriptional regulation of telomeric non-coding RNA: implications on telomere biology, replicative senescence and cancer. *RNA Biol.* 2010; 7 (1): 18–22. DOI: 10.4161/rna.7.1.10257.
28. Gupta R.A., Shah N., Wang K.C., Kim J., Horlings H.M., Wong D.J., Tsai M.C., Hung T., Argani P., Rinn J.L., Wang Y., Brzoska P., Kong B., Li R., West R.B., van de Vijver M.J., Sukumar S., Chang H.Y. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature.* 2010; 464 (7291): 1071–1076. DOI: 10.1038/nature08975.
29. Morey L., Helin K. Polycomb group protein-mediated repression of transcription. *Trends Biochem. Sci.* 2010; 35 (6): 323–332. DOI: 10.1016/j.tibs.2010.02.009.
30. Ji P., Diederichs S., Wang W., Buijng S., Metzger R., Schneider P.M., Tidow N., Brandt B., Buerger H., Bulk E., Thomas M., Berdel W.E., Serve H., Müller-Tidow C. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene.* 2003; 22 (39): 8031–8041. DOI: 10.1038/sj.onc.1206928.
31. Tripathi V., Ellis J.D., Shen Z., Song D.Y., Pan Q., Watt A.T., Freier S.M., Bennett C.F., Sharma A., Bubulya P.A., Blencowe B.J., Prasanth S.G., Prasanth K.V. The nuclear-retained non-coding RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol. Cell.* 2010; 39 (6): 925–938. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.08.011.
32. Popov N., Gil J. Epigenetic regulation of the INK4b-ARF-INK4a locus: in sickness and in health. *Epigenetics.* 2010; 5 (8): 685–690. DOI: 10.4161/epi.5.8.12996.
33. Yu W., Gius D., Onyango P., Muldoon-Jacobs K., Karp J., Feinberg A.P., Cui H. Epigenetic silencing of tumour suppressor gene p15 by its antisense RNA. *Nature.* 2008; 451(7175): 202–206. DOI: 10.1038/nature06468.
34. Morris K.V., Santoso S., Turner A.M., Pastori C., Hawkins P.G. Bidirectional transcription directs both transcriptional gene activation and suppression in human cells. *PLoS Genet.* 2008; 4 (11): e1000258. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000258.
35. Zhang X., Zhou Y., Mehta K.R., Danila D.C., Scolavino S., Johnson S.R., Klibanski A. A pituitary-derived MEG3 isoform functions as a growth suppressor in tumor cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (11): 5119–5126. DOI: 10.1210/jc.2003-030222.
36. Hagan J.P., O'Neill B.L., Stewart C.L., Kozlov S.V., Croce C.M. At least ten genes define the imprinted Dlk1-Dio3 cluster on mouse chromosome 12qF1. *PLoS One.* 2009; 4 (2): e4352. DOI: 10.1371/journal.pone.0004352.
37. Huarte M., Guttman M., Feldser D., Garber M., Koziol M.J., Kenzelmann-Broz D., Khalil A.M., Zuk O., Amit I., Rabani M., Attardi L.D., Regev A., Lander E.S., Jacks T., Rinn J.L. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell.* 2010; 142 (3): 409–419. DOI: 10.1016/j.cell.2010.06.040.
38. Wapinski O., Chang H.Y. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol.* 2011; 21 (6): 354–361. DOI: 10.1016/j.tcb.2011.04.001.
39. Kino T., Hurt D.E., Ichijo T., Nader N., Chrousos G.P. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci. Signal.* 2010; 3 (107): 8. DOI: 10.1126/scisignal.2000568.
40. Mourtada-Maarabouni M., Hasan A.M., Farzaneh F., Williams G.T. Inhibition of human T-cell proliferation by mammalian target of rapamycin (mTOR) antagonists requires noncoding RNA growth-arrest-specific transcript 5 (GAS5). *Mol. Pharmacol.* 2010; 78 (1): 19–28. DOI: 10.1124/mol.110.064055.
41. McDermott A.M., Heneghan H.M., Miller N., Kerin M.J. The therapeutic potential of microRNAs: disease modulators and drug targets. *Pharm. Res.* 2011; 28 (12): 3016–3029. DOI: 10.1007/s11095-011-0550-2.
42. Panzitt K., Tschernatsch M.M., Guelly C., Moustafa T., Stradner M., Strohmaier H.M., Buck C.R., Denk H., Schroeder R., Trauner M., Zatloukal K. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA. *Gastroenterology.* 2007; 132: 330–342. DOI: 10.1053/j-gastro.2006.08.026.

43. Polisen L., Salmena L., Zhang J., Carver B., Have- man W.J., Pandolfi P.P. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*. 2010; 465 (7301): 1033–1038. DOI: 10.1038/nature09144.
44. Alimonti A., Carracedo A., Clohessy J.G., Trotman L.C., Nardella C., Egia A., Salmena L., Sampieri K., Have- man W.J., Brogi E., Richardson A.L., Zhang J., Pandol- fi P.P. Subtle variations in Pten dose determine cancer susceptibility. *Nat. Genet.* 2010; 42 (5): 454–458. DOI: 10.1038/ng.556.
45. Rossignol F., Vaché C., Clottes E. Natural antisense tran- scripts of hypoxia-inducible factor 1 alpha are detected in different normal and tumour human tissues. *Gene*. 2002; 299 (1–2): 135–140. DOI: 10.1016/s0378-1119(02)01049-1.
46. Cayre A., Rossignol F., Clottes E., Penault-Llorca F. HIF but not HIF-1alpha transcript is a poor prognos- tic marker in human breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2003; 5 (6): R223–R230. DOI: 10.1186/bcr652.
47. Jafri M.A., Al-Qahtani M.H., Shay J.W. Role of miRNAs in human cancer metastasis: Implications for therapeu- tic intervention. *Semin. Cancer Biol.* 2017; 44: 117–131. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.02.004.
48. Leber M.F., Efferth T. Molecular principles of cancer invasion and metastasis (review). *Int. J. Oncol.* 2009; 34 (4): 881–895. DOI: 10.3892/ijco\_00000214.
49. Tsai J.H., Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev.* 2013; 27 (20): 2192– 2206. DOI: 10.1101/gad.225334.113.
50. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging Biological Principles of Metastasis. *Cell*. 2017; 168 (4): 670–691. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.037.
51. Sanchez-Tillo E., Liu Y., de Barrios O., Siles L., Fanlo L., Cuatrecasas M., Darling D.S., Dean D.C., Castells A., Posti- go A. EMT-activating transcription factors in cancer: be- yond EMT and tumor invasiveness. *Cell Mol. Life Sci.* 2012; 69 (20): 3429–3456. DOI: 10.1007/s00018-012-1122-2.
52. Liu Y.W., Zhang E., Liu X., Zhang Z., Xu T., De W., Liu B., Wang Z. LincHOTAIR epigenetically silences mi- R34a by binding to PRC2 to promote the epithelial-to-mes- enchymal transition in human gastric cancer. *Cell Death Dis.* 2015; 6: e1802. DOI: 10.1038/cddis.2015.150.
53. Wu H., Hu Y., Liu X., Song W., Gong P., Zhang K., Chen Z., Zhou M., Shen X., Qian Y., Fan H. LncRNA TRERNA1 function as an enhancer of snail promotes gastric cancer metastasis by regulating epithelial-mes- enchymal transition. *Mol. Ther. Nucleic. Acids.* 2017; 8: 291–299. DOI: 10.1016/j.omtn.2017.06.021.
54. Liu C., Lin J. Long noncoding RNA ZEB1-AS1 acts as an oncogene in osteosarcoma by epigenetically activating ZEB1. *Am. J. Transl. Res.* 2016; 8 (10): 4095–4105.
55. Yang P., Chen T., Xu Z., Zhu H., Wang J., He Z. Long noncoding RNA GAPLINC promotes invasion in col- orectal cancer by targeting SNAI2 through binding with PSF and NONO. *Oncotarget*. 2016; 7 (27): 42183–42194. DOI: 10.18632/oncotarget.9741.
56. Hu P., Yang J., Hou Y., Zhang H., Zeng Z., Zhao L., Yu T., Tang X., Tu G., Cui X., Liu M. LncRNA expression signatures of twist-induced epithelial-to-mesenchymal transition in MCF10A cells. *Cell Signal*. 2014; 26 (1): 83–93. DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.10.001.
57. Malek R., Gajula R.P., Williams R.D., Nghiem B., Simons B.W., Nugent K., Wang H., Taparra K., Lemtiri- Chlieh G., Yoon A.R., True L., An S.S., DeWeese T.L., Ross A.E., Schaeffer E.M., Pienta K.J., Hurley P.J., Morrissey C., Tran P.T. TWIST1-WDR5-Hottip reg- ulates *hoxa9* chromatin to facilitate prostate cancer metastasis. *Cancer Res.* 2017; 77 (12): 3181–3193. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2797.
58. Tao Y., Han T., Zhang T., Ma C., Sun C. LncRNA CHRF-induced miR-489 loss promotes metastasis of colorectal cancer via TWIST1/EMT signaling pathway. *Oncotarget*. 2017; 8 (22): 36410–36422. DOI: 10.18632/oncotarget.16850.
59. Tinzl M., Marberger M., Horvath S., Chypre C. DD3P- CA3 RNA analysis in urine – a new perspective for de- tecting prostate cancer. *Eur. Urol.* 2004; 46 (2): 182–186. DOI: 10.1016/j.eururo.2004.06.004.
60. Lai M.C., Yang Z., Zhou L., Zhu Q.Q., Xie H.Y., Zhang F., Wu L.M., Chen L.M., Zheng S.S. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med. Oncol.* 2012; 29 (3): 1810–1816. DOI: 10.1007/s12032-011-0004-z.

## Сведения об авторах

Бейлерли Озал Арзуман оглы, аспирант, кафедра урологии, БГМУ, г. Уфа. ORCID 0000-0002-6149-5460.

Гареев Ильгиз Фанилевич, аспирант, кафедра нейрохирургии и медицинской реабилитации, БГМУ, г. Уфа. ORCID 0000-0002-4965-0835.

(✉) Бейлерли Озал Арзуман оглы, e-mail: obeylerli@mail.ru.

Поступила в редакцию 02.05.2019

Подписана в печать 25.12.2019