DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-76-83

О.А. Бейлерли*, А.Т. Бейлерли, И.Ф. Гареев

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК КАК НОВЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПРИ РАКЕ

> Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) являются большой группой некодирующих РНК (ncRNAs) длиной более 200 нуклеотидов. LncRNAs, как факторы регуляции, играют важную роль в сложных клеточных процессах, таких как апоптоз, рост, дифференцировка, пролиферация и т.д. В последнее время результаты многих исследований показали также их существенную роль в канцерогенезе. Эндогенные lncRNAs могут секретироваться опухолевыми клетками в биологические жидкости человека в виде микровезикул, экзосом или белковых комплексов, образуя тем самым циркулирующие lncRNAs, которые не деградируют под воздействием РНК и находятся в стабильном состоянии. По сравнению с традиционными биомаркерами, как белки, циркулирующие lncRNAs имеют ряд преимуществ, которые позволят их рассмотреть в качестве новых потенциальных биомаркеров при различных заболеваниях. Была замечена аберрантная экспрессия lncRNAs у больных раком. В этом контексте эндогенные lncRNAs могут регулировать основные характеристики раковых клеток, контролируя экспрессию онкогенов, связанных с их супрессивными и онкогенными функциями. Следовательно, циркулирующие lncRNAs могут быть отличными биомаркерами и при раковых заболеваниях. Знания молекулярных механизмов, с помощью которых lncRNAs способствуют развитию рака, улучшит наше понимание в этиологии, и откроют горизонты для разработки новых биомаркеров. В данной работе рассмотрены текущие знания об изменении профиля экспрессии циркулирующих lncRNAs при раке, а также методы их обнаружения.

Ключевые слова:

длнРНК, биомаркер, жидкость, рак, экспрессия, диагностика.

Ссылка

для цитирования

Бейлерли О.А., Бейлерли А.Т., Гареев И.Ф. Длинные некодирующие РНК как новейшие перспективные биомаркеры при раке. Инновационная медицина Кубани. 2019;

14(2): 76-83. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-14-2-76-83

ORCID ID

О.А. Бейлерли, https://0000-0002-6149-5460 А.Т. Бейлерли, https://0000-0002-3486-6246 И.Ф. Гареев, https://0000-0002-4965-0835

O.A. Beylerli*, A.T. Beylerli, I.F. Gareev

LONG NON-CODING RNA AS THE NEWEST PERSPECTIVE BIOMARKERS IN CANCER

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Healthcare Ministry of the Russian Federation, Republic Bashkortostan, Ufa, Russia

Beylerli Ozal Arzuman Ogly, Bashkir State Medical University, 450008, Republic Bashkortostan, Ufa, 3, Lenina street, e-mail: obeylerli@mail.ru

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a large group of non-coding RNAs (ncRNAs) which are more than 200 nucleotides in length. LncRNAs, as regulation factors, show an important role in complex cellular processes, such as apoptosis, growth, differentiation, proliferation, etc. Recently, the results of many studies have also shown their significant role in carcinogenesis. Endogenous lncRNAs are known to be secreted by tumor cells in human biological fluids in the form of microvesicles, exosomes, or protein complexes, thereby forming circulating lncRNAs that do not degrade under the influence of RNases and are in a stable state. Compared with traditional biomarkers, as proteins circulating lncRNA have several advantages that will

allow to consider circulating lncRNA as a new potential biomarker for various diseases. Aberrant expression of lncRNAs was observed in cancer patients. In this context, endogenous lncRNAs can regulate the main characteristics of cancer cells, controlling the expression of oncogenes associated with their suppressive and oncogenic functions. Consequently, circulating lncRNAs can be excellent biomarkers for cancer. Knowledge of the molecular mechanisms by which lncRNAs contribute to the development of cancer will improve our understanding of etiology, and open up horizons for the development of new biomarkers. In this paper, we will analyze current knowledge about the change in the expression profile of circulating lncRNAs in cancer, as well as methods for their detection.

Keywords: lncRNA, biomarker, fluid, cancer, expression, diagnostics.

For citatio Beylerli O.A., Beylerli A.T., Gareev I.F. Long Non-Coding RNA as the Newest Perspective

Biomarkers in Cancer. Innovative Medicine of Kuban. 2019; 14(2): 76-83. DOI:

10.35401/2500-0268-2019-14-2-76-83

ORCID ID O.A. Beylerli, https://0000-0002-6149-5460

A.T. Beilerli, https://0000-0002-3486-6246 I.F. Gareev, https://0000-0002-4965-0835

ВВЕДЕНИЕ

Длинные некодирующие PHK (lncRNAs) являются большой группой некодирующих РНК (ncRNAs) и классифицируются как транскрипты длиной 200 нуклеотидов [1]. Они транскрибируются РНКполимеразой II и контролируются транскрипционными активаторами комплекса SWI / SNF. Большинство генерируемых транскриптов lncRNA сращивают, закрывают и полиаденилируют аналогично молекулам мРНК. lncRNAs представляют собой большую (> 80%) гетерогенную группу ncRNAs, причем их экспрессия зависит от тканевого и клеточного контекста [2]. После открытия HNA и XIST IncRNAs в 1990-х годах, lncRNAs per se первоначально рассматривались как транскрипционный шум практически без функции [3]. Однако после идентификации в качестве класса молекул РНК в 2002 году последующие исследования выявили важность и незаменимость lncRNA в различных клеточных процессах, включая транскрипцию, внутриклеточную транспортировку и ремоделирование хромосом [4]. Кроме того, lncRNAs, функционирующие как регуляторные факторы, были определены для нескольких сложных клеточных процессов, таких как гибель клеток, рост, дифференциация; установление идентичности, контролируя апоптоз, эпигенетическую регуляцию, геномный импринтинг (отпечатывание), альтернативное сращивание, регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, модификацию хроматина [5]. lncRNAs могут присутствовать практически во всех клеточных компартментах [6]. Однако многие lncRNAs были идентифицированы в ядре и цитоплазме клеток [7, 8]. При помощи вторичных структур, таких как stem loops, hairpins, в результате посттранскрипционных модификаций, lncRNAs взаимодействуют с белками и хроматином [4]. lncRNAs можно сортировать в зависимости от их структуры, последователь-

ности, функции, локализации, метаболизма и взаимодействия с белок-кодирующими генами или другими элементами ДНК [9]. Недавно Wang и др. классифицировали различные типы lncRNAs в зависимости от их геномного положения, влияния на последовательности ДНК, механизма функционирования и механизма нацеливания [10]. Кроме того, lncRNAs можно классифицировать по нескольким категориям, включая чувствительные lncRNAs, антисмысловые (antisense) lncRNAs, двунаправленные lncRNAs, интронные lncRNAs, интергенные lncRNAs, промоторассоциированные lncRNAs и нетранслируемые области – (UTR-) связанные с lncRNAs [7, 8]. Кроме того, для создания сложных данных из нескольких типов экспериментов в эту структуру требуется разработка усовершенствованных инструментов, выявляющих ассоциации между кодированием и некодированием транскриптов. Ассоциация lncRNAs в канцерогенезе наблюдалась из-за их дифференциальной экспрессии в опухолях по сравнению с нормальными тканями [10]. H19, MALAT1 и PCA3 являются высоко экспрессированными в опухолях lncRNAs, которые были охарактеризованы до появления технологий секвенирования следующего поколения [11]. Было продемонстрировано, что опухолегенез в основном является результатом эктопической экспрессии lncRNA [12]. lncRNAs регулируют несколько онкогенов и геновсупрессоров опухолей, которые контролируют пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, инвазию, миграцию и метастазирование опухолевых клеток на транскрипционном и посттранскрипционном уровне [13]. Кроме того, lncRNA-опосредованная регуляция ремоделирования хроматина имеет важное значение для целостности ядерной структуры [5]. В последние годы методы последовательного и высокопроизводительного секвенирования нового поколения позволили добиться значительного прорыва в идентификации и характеристике lncRNA. Это привело к постоянному увеличению количества данных, объясняющих дерегулированные lncRNAs, связанное с развитием различных типов рака [14]. В этой статье кратко рассмотрим циркулирующие lncRNAs и методы их обнаружения.

ОСОБЕННОСТИ IncRNA И МЕТОДЅ ИХ АНАЛИЗА

Ранняя диагностика раковых заболеваний приводит к более эффективной терапии, в результате чего увеличивается продолжительность и качество жизни пациентов. Поэтому поиск надежных и точных биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования, а также мониторинга реакции на терапию является острой проблемой и по сей день. Изучение молекул ДНК или РНК для использования в качестве потенциальных биомаркеров не является инновационным, и, к сожалению, до сих пор не применимо в клинической практике. Обнаружение аберрантной или дисрегулированной экспрессии эндогенных IncRNAs в образцах клеток и тканей, а также циркулирующих lncRNAs в биологических жидкостях организма человека является выполнимой задачей в наши дни с использованием различных методов [15]. Белки как биомаркеры являются чувствительными индикаторами нормальных биологических, патогенных процессов, включая онкологию, или реакцией на конкретное вмешательство или терапию. Но белки уступают lncRNAs по нескольким причинам: циркулирующие lncRNAs находятся в очень стабильном состоянии во многих жидкостях организма; обладают высокой чувствительностью и специфичностью по отношению к определенной патологии, включая рак; lncRNAs могут быть обнаружены на ранних стадиях заболевания еще до проявления экспрессии белков; lncRNAs играют роль практически во всех клеточных функциях [15, 16]. Идеальный биомаркер должен быть простым для обнаружения из различных источников, требуя простой методологии измерения. Однако в случае циркулирующих IncRNAs возникают некоторые проблемы, необходимость решения которых является важным вопросом еще до внедрения их в клиническую работу. Считается, что хороший биомаркер должен быть доступным и легко получен из множества видов биологических жидкостей человека. lncRNAs присутствуют во всех клетках, периферической цельной крови, сыворотке, плазме, слюне, моче, цереброспинальной жидкости [17, 18], но не все lncRNAs присутствуют в каждом типе биологического материала. Например, Tang и др. наблюдали присутствие HOTAIR, HULC, MALAT1, MEG-3, NEAT-1 и UCA1 в клетках плоскоклеточного рака ротовой полости, но в слюне обнаруживались только HOTAIR и MALAT1

[19]. Важное значение имеет стабильность биомаркеров в среде. Предполагается, что lncRNAs менее стабильны в биологических жидкостях и легче подвержены деградированию РНКазами, чем циркулирующие микроРНК (miRNAs), причиной тому является длина нуклеотидов. Однако Kraus и др. показали, что некоторые lncRNAs более устойчивы, чем микроРНК [20]. Другие также указали, что более стабильны интрагенические и цис-антисмысловые IncRNAs (период полувыведения более 16 часов) от числа большинства lncRNAs, которые были получены от интронов [19, 21]. Конкретный период полувыведения IncRNA зависит не только от его места кодирования в модификациях генома, но также от субклеточной локализации и функции [21]. Более того, присутствие некоторых lncRNAs в жидкостях организма, таких как плазма крови и резистентность их к воздействию РНКаз и инкубации в течение ночи при комнатной температуре, подтверждает высокую стабильность этих транскриптов [22]. С другой стороны, анализ как белок-кодирующих РНК, так и IncRNAs, экстрагированных из фиксированных формалином парафинов различных тканей (FFPE), затруднен из-за их низкой стабильности [23].

Следующий вопрос касается стандартизации метода изоляции РНК из образцов. Существуют недостатки конкретных методов отбора и хранения материалов. Можно сравнить раковую ткань с контрольными здоровыми образцами тканей от одного и того же пациента или с образцами здоровых доноров без онкологии в анамнезе. По нашему мнению, образцы здоровых тканей от исследуемых пациентов с раком не являются лучшими эталонами для стандартизации из-за риска получения ложных результатов от воспалительного процесса. Также отсутствуют эталонные методы изоляции РНК, включая циркулирующие lncRNAs. Эндогенные lncRNAs из тканей и клеточных культур обычно экстрагируют, используя стандартные методы для изоляции РНК на основе классических методов, как TRIzol или более новых, основанных на колоночной системе с диоксидом кремния. Метод изоляции, по-видимому, не влияет на результаты определения количества lncRNA, но нет доступных данных, поддерживающих это утверждение. Однако подход на основе колонок, по-видимому, лучше, чем экстракция с TRIzol, особенно в случае экстракции РНК из биологических жидкостей организма [24]. Для циркулирующих IncRNAs выбор вида образца, их обработка, а также наличие клеток крови, в случае с плазмой или сывороткой, влияют на процесс подготовки образца и дальнейшие результаты. Из-за коагуляции и гемолиза клетки крови высвобождают эндогенные lncRNAs в плазму или сыворотку, влияя на результаты [24]. Однако использование этих специальных трубок для

сбора крови может свести к минимуму уровень фоновой РНК и исключить ложные результаты при количественной оценке [25]. Другим очень важным вопросом является определение качества и количества циркулирующих lncRNAs. С помощью спектрофотометра NanoDrop-2000 можно определить количественные и качественные показатели тотальной РНК, но мы можем ориентироваться по ним и для IncRNA. Биологические жидкости в отличие от клеточных культур имеют очень низкие концентрации РНК в пределах 15-100 нг/мкл. Таким образом, количественное и качественное определение тотальной РНК из биологических жидкостей с такими показателями, как 260/280 или 260/230 с использованием спектрофотометра Nanodrop-2000, часто является неточным. Например, показатели 260/280 должны равняться 2 нм, где это показатель содержания белка; показатели 260/230 должны равняться 1,8-2,2 нм, где это показатель содержания сахаридов. Эти показатели значительно ниже у тотальной РНК из биологических жидкостей [26]. Также в обнаружении lncRNA следует рассмотреть количественную оценку и определение транскрипционной активности гена IncRNA (метилирование). Существует много методов для их определения: иммунопреципитация lncRNA; гибридизация lncRNA in-situ; анализ Au-NP (основанный на наночастицах); анализ вестерн блоттинга lncRNA; секвенирование РНК (RNA-Seq); микрочипы (microarray); широко используемый в реальном времени метод ПЦР (qRT-PCR) или более новая разработка – цифровая ПЦР (ddPCR). Выбор надлежащего метода анализа зависит от вида исследования (скрининга или специфического обнаружения), типа источника материала и затрат. Наиболее распространенными методами исследования lncRNA являются анализы гибридизации, особенно qRT-PCR. Доступная платформа для измерения уровня экспрессии циркулирующих IncRNAs qRT-PCR позволяет провести простое и быстрое исследование нескольких десятков целей на основе Ct анализа (cycler threshold) за один цикл. Микрочипы могут проверить уровень экспрессии более 30 000 lncRNAs без сложных методов биоинформатики в отличие от секвенирования нового поколения (Next-generation sequencing, NGS) [27]. Более того, эксперименты с микрочипами, по-видимому, менее точны, в отличие от работы с gRT-PCR. К тому же, работа с микрочипами или NGS является дорогостоящей. Простота выполнения и низкая стоимость, а также доступность наборов определения количества lncRNA с четко определенным рабочим процессом, по-видимому, делает qRT-PCR "золотым стандартом" профилирования уровня экспрессии молекул РНК, включая циркулирующие lncRNAs. Метод qRT-PCR, используемый в исследованиях с циркулирующими lncRNAs, основан на использовании зондов-

красителей, таких как SYBR-Green и TaqMan. Анализ qRT-PCR требует правильного выбора метода синтеза кДНК на платформе ПЦР обратной транскрипции (RT-PCR) и правильных генов для стандартизации раковых образцов. Стандартных методов обратной транскрипции lncRNA нет. Некоторые lncRNAs имеют эндогенные поли (A)-хвосты(poly(A)-tails), другие же не обладают этими элементами. Более того, большинство lncRNA присутствует в низких количествах копий, и это затрудняет количественное определение с помощью обычных методов. Эти lncRNAs требуют добавления олигонуклеотидных праймеров (олиго (dT) primers) перед синтезом кДНК. Этот подход позволяет повысить специфичность и чувствительность количественной оценки lncRNA [28]. Однако в большинстве исследований кДНК получают с использованием наборов (kit), уже содержащих смеси олиго (dT) и случайных гексамерных праймеров (random primers). Использование правильного контрольного гена для нормализации (reference gene) по-прежнему проблематично в измерении уровня экспрессии циркулирующих lncRNAs с использованием qRT-PCR. С отсутствием таких генов, большинство исследований с циркулирующими lncRNAs основаны на U6 (RNU6B). Все это может повлиять на конечный результат исследования. Проблемы с нормализацией наблюдались в случае исследований уровня экспрессии с циркулирующими микроРНК. Малые ядрышковые РНК(SnoRNAs), такие как RNU6B, используемые в качестве нормализации для циркулирующих микроРНК, имеют проявления низкой экспрессии за счет нестабильности в биологических жидкостях. Эта ситуация предполагает, что надлежащая нормализация является важным шагом в представлении и сравнении данных. Следует также проверить, нуждаются ли в специфических генах для нормализации как эндогенных, так и циркулирующих IncRNAs в различных типах тканей. Например, имеются специфические контрольные гены при исследованиях эндогенных lncRNAs, которые подходят только для исследований ткани мозга. Некоторые могут быть применены как универсальные гены при профилировании экспрессии lncRNA в различных типах глиом и нормальных тканей. Таким образом, следует проверить, есть ли необходимость в различных типах контрольных генов для специфически связанных lncRNAs со злокачественными опухолями, такими как рак. В своей работе Fang и др. проверили 16 различных контрольных генов в отношении раковых, метастазирующих и нормальных клеток (таких как ACTB, TUBA3, KALPHA1, GAPDH или B2M); например, ACTB был выбран в качестве наилучшего контрольного гена для MALAT1 [28]. До сих пор открытым вопросом является нормализация циркулирующих lncRNAs. Dong и др. подтвердили полезность *ACTB*, *GAPDH*, *HPRT*, *18S PHK*, *CYC* и *GUSB* в качестве контрольных генов для нормализации в сыворотке здоровых и больных раком, и *ACTB* был выбран как лучший контрольный ген. Более того, *ACTB* стабилен после изменения температуры в образцах сыворотки [29]. Несмотря на многочисленные проблемы с методами профилирования экспрессии, циркулирующие lncRNAs при надлежащих лабораторных условиях, по-видимому, являются хорошими кандидатами в качестве биомаркеров раковых заболеваний, и это заключение подтверждается многими исследованиями.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ IncRNAs КАК БИОМАРКЕРЫ РАКА

Экспрессия lncRNAs сильно связана с развитием различных опухолей и может быть обнаружена в жидкостях организма пациента при нескольких типах рака. Что касается их участия в развитии злокачественных новообразований, то по сравнению с нормальными тканями, lncRNAs обычно делятся на онкогенные или опухолевые супрессоры, которые повышают или понижают уровень экспрессии генов соответственно. Для нескольких из lncRNAs уже было продемонстрировано, что они могут быть эффективно использованы в качестве диагностических и прогностических биомаркеров рака в клинической практике. РСАЗ недавно был одобрен как специфический биомаркер в моче при раке предстательной железы. Эта IncRNA обеспечивает лучшую чувствительность и специфичность по сравнению с широко используемым анализом крови на ПСА, главным образом, изза значительно более высокой экспрессии в раковых клетках предстательной железы [30-33]. Мета-анализ нескольких исследований определил достоверность уровней РСАЗ в образцах мочи для диагностики рака предстательной железы с суммарной чувствительностью 62% и спецификой 75%. РСАЗ также имеет прогностическую ценность для рака предстательной железы, поскольку его экспрессия прямо взаимосвязана с агрессивностью опухоли [34, 35].

Было обнаружено, что HOTAIR высоко экспрессируется в образцах слюны пациентов с плоскоклеточной карциномой ротовой полости. Поскольку для пациентов с метастазами были определены более высокие уровни экспрессии HOTAIR в клетках, эта lncRNA является «серьезным кандидатом» на диагностику метастатического рака полости рта. Кроме того, была определена связь между повышенным уровнем HOTAIR в клетках и низким прогнозом с более высокой смертностью у пациентов с колоректальным раком. Уровни экспрессии HOTAIR также могут прогнозировать время выживания пациентов. Таким образом, HOTAIR представляет собой эффективный отрицательный прогностический био-

маркер при колоректальном раке в образцах крови [36]. HULC может быть обнаружен в плазме и клетках периферической крови и значительно экспрессируется у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, что делает его новым биомаркером рака печени. HULC, обнаруженный в крови, также был предложен в качестве диагностического биомаркера рака желудка [37]. MALAT1 представляет собой перспективный диагностический биомаркер, обнаруживаемый в крови, для эффективного выявления рака легких. Одно исследование показало повышенные уровни экспрессии MALAT1 в цельной крови пациентов с метастатическим раком легкого [38].

Из-за относительно низкой экспрессии и низкой чувствительности обнаружения (чувствительность 56%, показатель 96%) при диагностике немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), MALAT1 не считается подходящим в качестве независимого биомаркера для диагностики рака легких, его следует скорее использовать в качестве дополнительного биомаркера [39]. В дополнение к раку легких МАLAT1 зарекомендовал себя как биомаркер с повышенной экспрессией, обнаруженный в плазме и моче пациентов с раком предстательной железы, с чувствительностью и спецификой 58,6 и 84,8% соответственно. МАLAT1 также помог предсказать результаты биопсии предстательной железы [40]. Повышенные экспрессирующие профили Н19 были определены в образцах плазмы пациентов с раком желудка. Н19 обладает большим потенциалом в качестве перспективного биомаркера из-за его высокой диагностической ценности для обнаружения рака желудка (чувствительность 82,9%, удельный вес 72,9%). Он эффективнее при диагностике рака желудка на ранней стадии, чем обычные биомаркеры, такие как СЕА и СА199, с чувствительностью 85,5%, специфичностью 80,1%. В недавнем исследовании были продемонстрированы механизмы регуляции Linc00974 и KRT19 в клетках при гепатоцеллюлярной карциноме. Обнаружено, что снижение экспрессии Linc00974 in vitro ингибировало пролиферацию и инвазию раковых клеток путем активации апоптоза и остановки клеточного цикла, который был подтвержден in vivo. Кроме того, была идентифицирована miR-642 в качестве конкурирующей эндогенной РНК (ceRNA), регулируемой Linc00974 и KRT19. Повышение экспрессии Linc00974 приводит к гипометилированию ДНК, который в свою очередь индуцирует повышение активности KRT19 и, в результате, активацию сигнальных путей Notch и TGF-бета. Notch известен как онкоген с анти-апоптическими свойствами в различных злокачественных опухолях, включая гепатоцеллюлярную карциному. Кроме того, после хирургической резекции гепатоцеллюлярной карциномы уровни экспрессии циркулирующего Linc00974 в плазме значительно уменьшились.

Linc00974F-1 Комбинированный анализ CYFRA21-1 показал, что они представляет собой фракцию KRT19 в плазме, который является биомаркером рака легких и может быть эффективным при прогнозировании роста метастазов при гепатоцеллюлярной карциноме [41]. Также имеются данные о диагностической эффективности комбинаций микроРНК и MALAT1 в качестве биомаркеров при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Используя qRT-PCR, оценивался профиль экспрессии 11 микроРНК и MALAT1 в сыворотке 36 здоровых людей и 36 пациентов с НМРЛ. Исследователи показали изменение экспрессии 3 микроРНК (miR-1254, miR-485-5p, miR -574-5p) и MALAT1 [42].

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

lncRNAs являются относительно большой и гетерогенной группой некодирующих РНК и считаются подходящими диагностическими и прогностическими биомаркерами при раке. В последние годы циркулирующие lncRNAs оказались чрезвычайно ценными при выявлении различных типов рака. Их использование в качестве биомаркеров удобно тем, что они могут быть выделены из биологических жидкостей быстро и неинвазивно у онкологических пациентов, учитывая их стабильность и защищенность от деградирования РНКазами. Их можно обнаружить в образцах крови, плазмы, сыворотки, мочи, слюны и желудочного сока, используя множество платформ, таких как qRT-PCR, микрочипы и секвенирование (RNA-seq). Поскольку концентрация циркулирующих lncRNAs обильна в различных жидкостях организма, в основном в зависимости от типа рака, диагноз и прогноз рака в настоящее время зависят от сочетания смежных биомаркеров, таких как целевые lncRNAs и ранее установленные биомаркеры. Некоторые циркулирующие lncRNAs уже зарекомендовали себя как перспективные биомаркеры, в будущем нас ожидает еще больше исследований и открытий в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Mattick JS. Non-coding RNAs: the architects of eukaryotic complexity. EMBO Reports. 2001;2(11):986–991. https://doi.org/10.1093/embo-reports/kve230
- 2. Alam T, Medvedeva YA, Jia H, Brown JB, Lipovich L, and Bajic VB. Promoter analysis reveals globally differential regulation of human long noncoding RNA and protein-coding genes. PloS One. 2014;9(10):e109443.
- 3. van Bakel H and Hughes TR. Establishing legitimacy and function in the new transcriptome. Briefings in Functional Genomics & Proteomics. 2009;8(6):424–436. https://doi.org/10.1093/bfgp/elp037

- 4. Rinn JL and Chang HY. Genome regulation by long non-coding RNAs. Annual Review of Biochemistry. 2012;81:145–166. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-051410-092902
- 5. Wilusz JE, Sunwoo H, and Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. Genes &Development. 2009;23(13):1494–1504. https://doi.org/10.1101/gad.1800909
- 6. Flippot R, Malouf GG, Su X, Mouawad R, Spano JP, and Khayat D. Cancer subtypes classification using long non-coding RNA. Oncotarget. 2016;7(33):54082–54093.
- 7. Derrien T, R. Johnson, Bussotti G et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. Genome Research. 2012;22(9):1775–1789. https://doi.org/10.1101/gr.132159.111
- 8. Ponting CP, Oliver PL, and Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. Cell. 2009;136(4):629–641.
- 9. Wang Q, Gao S, Li H, Lv M, and Lu C. Long noncoding RNAs (lncRNAs) in triple negative breast cancer. Journal of Cellular Physiology. 2017;9999:1–8. https://doi.org/10.1002/jcp.25830
- 10. Bartonicek N, Maag JLV, and Dinger ME. Long non-coding RNAs in cancer: mechanisms of action and technological advancements. Molecular Cancer. 2016;15(1):43.
- 11. Zhang Y, Shields T, Crenshaw T, Hao Y, Moulton T, and Tycko B. Imprinting of human H19: allelespecific CpG methylation, loss of the active allele in Wilms tumor, and potential for somatic allele switching. American Journal of Human Genetics. 1993;53(1):113–124.
- 12. Shi T, Gao G, and Cao Y. Long noncoding RNAs as novel biomarkers have a promising future in cancer diagnostics. Disease Markers. 2016;2016:10. https://doi.org/10.1155/2016/9085195
- 13. Ji Q, Liu X, Fu X, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/beta-catenin signal pathway. PloS One. 2013;8(11):e78700. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078700
- 14. Clark MB, Mercer TR, Bussotti G, et al. Quantitative gene profiling of long noncoding RNAs with targeted RNA sequencing. Nature Methods. 2015; 12 (4): 339–342. https://doi.org/10.1038/nmeth.3321
- 15. Yarmishyn AA, Kurochkin IV. Long noncoding RNAs: a potential novel class of cancer biomarkers. Front Genet. 2015;6:145. https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00145
- 16. Viereck J1, Thum T2. Circulating Noncoding RNAs as Biomarkers of Cardiovascular Disease and Injury. Circ Res. 2017 Jan 20;120(2):381-399. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308434.

- 17. Eissa S, Matboli M, Essawy NO, Shehta M, Kotb YM. Rapid detection of urinary long non-coding RNA urothelial carcinoma associated one using a PCR-free nanoparticle-based assay. Biomarkers. 2015;20:212–7. https://doi.org/10.3109/1354750X. 2015.1062918
- 18. Zhang H, Zhao L, Wang YX, Xi M, Liu SL, Luo LL. Long non-coding RNA HOTTIP is correlated with progression and prognosis in tongue squamous cell carcinoma. Tumour Biol. 2015;36:8805–9. https://doi.org/10.1007/s13277-015-3645-2
- 19. Tang H, Wu Z, Zhang J, Su B. Salivary lncRNA as a potential marker for oral squamous cell carcinoma diagnosis. Mol Med Rep. 2013;7:761–6. https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1254
- 20. Kraus TF, Greiner A, Guibourt V, Kretzschmar HA. Long non-coding RNA normalisers in human brain tissue. J Neural Transm (Vienna) 2015;122:1045–54. https://doi.org/10.1007/s00702-014-1352-6
- 21. Clark MB, Johnston RL, Inostroza-Ponta M, Fox AH, Fortini E, Moscato P, Dinger ME, Mattick JS. Genome wide analysis of long noncoding RNA stability. Genome Res. 2012;22:885–98. https://doi.org/10.1101/gr.131037.111
- 22. Zhou X, Yin C, Dang Y, Ye F, Zhang G. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer. Sci Rep. 2015;5:11516. https://doi.org/10.1038/srep11516
- 23. Kokkat TJ, Patel MS, McGarvey D, LiVolsi VA, Baloch ZW. Archived formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) blocks: A valuable underexploited resource for extraction of DNA, RNA, and protein. Biopreserv Biobank. 2013;11:101–6. https://doi.org/10.1089/bio.2012.0052
- 24. Qi P, Zhou XY, Du X. Circulating long non-coding RNAs in cancer: current status and future perspectives. Mol Cancer. 2016;15:39. https://doi.org/10.1186/s12943-016-0524-4
- 25. Qin J, Williams TL, Fernando MR. A novel blood collection device stabilizes cell-free RNA in blood during sample shipping and storage. BMC Res Notes. 2013;6:380. https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-380
- 26. Bell E, et al. A Robust Protocol to Quantify Circulating Cancer Biomarker MicroRNAs. Methods Mol. Biol. —2017. Vol. 1580. P. 265-279. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6866-4 18
- 27. Oleksiewicz U, Tomczak K, Woropaj J, Markowska M, Stępniak P, Shah PK. Computational characterisation of cancer molecular profiles derived using next generation sequencing. Contemp Oncol (Pozn). 2015;19(1A):A78–A91. https://doi.org/10.5114/wo.2014.47137
- 28. Fang Z, Zhang S, Wang Y, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 modulates metastatic potential of tongue squamous cell carcinomas partially through the regulation

- of small proline rich proteins. BMC Cancer. 2016;16:706. https://doi.org/10.1186/s12885-016-2735-x
- 29. Shi T, Gao G, Cao Y. Long Noncoding RNAs as Novel Biomarkers Have a Promising Future in Cancer Diagnostics. Dis Markers. 2016;2016:9085195. https://doi.org/10.1155/2016/9085195
- 30. Huang JL, Zheng L, Hu YW, and Wang Q. Characteristics of long non-coding RNA and its relation to hepatocellular carcinoma. Carcinogenesis. 2014;35(3):507–514.
- 31. Lee GL, Dobi A, and Srivastava S. Prostate cancer: diagnostic performance of the PCA3 urine test. Nature Reviews. Urology. 2011;8(3):123-124. https://doi.org/10.1038/nrurol.2011.10
- 32. Shappell SB, Fulmer J, Arguello D, Wright BS, Oppenheimer JR, and Putzi MJ. PCA3 urine mRNA testing for prostate carcinoma: patterns of use by community urologists and assay performance in reference laboratory setting. Urology. 2009;73(2):363–368.
- 33. Hessels D, Klein Gunnewiek JM, van Oort I, et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. European Urology. 2003;44(1):8–15. https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03) 00201-x
- 34. Merola R, Tomao L, Antenucci A, et al. PCA3 in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients: a National Cancer Institute experience. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR. 2015;34(1):15. https://doi.org/10.1186/s13046-015-0127-8
- 35. Chevli KK, Duff M, Walter P, et al. Urinary PCA3 as a predictor of prostate cancer in a cohort of 3,073 men under-going initial prostate biopsy. The Journal of Urology. 2014;191(6):1743–1748. https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.005
- 36. Svoboda M, Slyskova J, Schneiderova M, et al. HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. Carcinogenesis. 2014; 35(7):1510–1515. https://doi.org/10.1093/carcin/bgu055
- 37. Zhao Y, Guo Q, Chen J, Hu J, Wang S, and Sun Y. Role of long non-coding RNA HULC in cell proliferation, apoptosis and tumor metastasis of gastric cancer: a clinical and in vitro investigation. Oncology Reports. 2014;31(1):358–364. https://doi.org/10.3892/or.2013.2850
- 38. Guo F, Yu F, Wang J, et al. Expression of MALAT1 in the peripheral whole blood of patients with lung cancer. Biomedical Reports. 2015;3(3):309–312. https://doi.org/10.3892/br.2015.422
- 39. Weber DG, Johnen G, Casjens S, et al. Evaluation of long noncoding RNA MALAT1 as a candidate blood-based biomarker for the diagnosis of non-small cell lung cancer. BMC Research Notes. 2013;6(1):518. https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-518

- 40. Wang F, Ren S, Chen R, et al. Development and prospective multicenter evaluation of the long noncoding RNA MALAT-1 as a diagnostic urinary biomarker for prostate cancer. Oncotarget. 2014; 5(22):11091–11102. https://doi.org/10.18632/oncotarget.2691
- 41. Peng H, Wang J, Li J, Zhao M, Huang SK, Gu YY, Li Y, Sun XJ, Yang L, Luo Q, Huang CZ. A circulating non-coding RNA panel as an early detection predictor of non-small cell lung cancer. Life Sci. 2016;151:235-242. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.03.002
- 42. Tang J, Zhuo H, Zhang X, Jiang R, Ji J, Deng L, Qian X, Zhang F and Sun B. A novel biomarker Linc 00974 interacting with KRT19 promotes proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma. Cell Death Dis. 2014;5(12): e1549. https://doi.org/10.1038cddis.2014.518

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бейлерли Озал Арзуман Оглы, аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). E-mail: obeylerli@mail.ru.

Бейлерли Аферин Таги Кызы, клинический ординатор 2 года обучения на кафедре акушерства и гинекологии №1, Башкирский государственный меди-

цинский университет (Уфа, Россия). E-mail: agamidli@mail.ru.

Гареев Ильгиз Фанилевич, аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 22.03.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Beylerli Ozal Arzuman Ogly, postgraduate student of urology department with ICPE course, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). E-mail: obeylerli@mail.ru.

Beyrerli Aferin Tagi Kyzy, resident of 2 course, obstetrics and gynaecology department #1, Bashkir State Me-dical University (Ufa, Russia). E-mail: agamidli@mail.ru.

Gareev Ilgiz Fanilevich, postgraduate student, department of neurosurgery and medical rehabilitation with ICPE course, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). E-mail: ilgiz gareev@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 22.03.2019