

Длинные некодирующие РНК: какие перспективы?

© О.А. БЕЙЛЕРЛИ, И.Ф. ГАРЕЕВ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Республика Башкортостан, Россия

РЕЗЮМЕ

Крупномасштабный геномный анализ продемонстрировал существование множества длинных некодирующих РНК (lncRNAs). Хотя функция большинства этих lncRNAs в настоящее время остается неисследованной, очевидно, что многие из этих транскриптов играют важную роль в регуляции экспрессии генов и вовлечены в различные патологии, включая рак. Восприятие lncRNAs как фрагментов РНК и транскрипционного шума постоянно заменялось их ролью в качестве подтвержденных мишеней для разнообразных физиологических процессов в последние несколько лет. Функциональные исследования показали участие lncRNAs в различных физиологических процессах. Была выявлена 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 раковых заболеваниях. В представленном обзоре обобщены современные знания о биологии lncRNAs и их функциях в норме и при патологиях.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК, функция, биомаркер, норма, патология, рак.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бейлерли О.А. — аспирант; <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>

Гареев И.Ф. — аспирант; <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>

Автор, ответственный за переписку: Бейлерли Озал Арзуман оглы — e-mail: obeylerli@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бейлерли О.А., Гареев И.Ф. Длинные некодирующие РНК: какие перспективы? *Профилактическая медицина*. 2020;23(2):124–128. <https://doi.org/10.17116/profmed202023021124>

Long non-coding RNA — perspectives?

© О.А. BEYLERLI, I.F. GAREEV

Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

ABSTRACT

Large-scale genomic analysis has demonstrated the existence of many long non-coding RNAs (lncRNAs). Although the function of most of these lncRNAs is currently unexplored, it is clear that many of these transcripts play an important role in regulating gene expression and are involved in various pathologic conditions, including cancer. The perception of lncRNAs as fragments of RNA and transcriptional noise has been constantly replaced by their role as confirmed targets for a variety of physiological processes over the past few years. Functional studies have shown the involvement of lncRNAs in various physiological processes. Their role at all stages of carcinogenesis and in modulating metastasis through regulatory networks was found. Aberrant expression of lncRNAs in cancer patients has been observed. In this context, lncRNAs can regulate the basic 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 cancer. This review summarizes current knowledge about the biology of lncRNAs and their functions in normal and pathological conditions.

Keywords: long non-coding RNA, function, biomarker, pathology, cancer.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Beylerli O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>

Gareev I.F. — MD; <https://orcid.org/0000-0002-4965-0835>

Corresponding authors: Beylerli O.A. — e-mail: obeylerli@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Beylerli OA, Gareev IF. Long non-coding RNA — perspectives? *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(2):124–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202023021124>

Введение

Появление широкомасштабного геномного анализа глубоко изменило понимание функциональной организации генома. В частности, недавние исследования показали, что по крайней мере 70% человеческого генома может быть транскрибировано [1]. В результате в настоящее время принято считать, что сложность транскриптома выходит далеко за рамки транскриптов, кодирующих белки, поскольку он также включает в себя множество некодирующих РНК, имеющих сложные профили экспрессии и регуляции. Эти некодирующие РНК включают типы регуляторных РНК, функции и механизмы действия которых относительно четко определены, такие как miRNAs (микроРНК) и piRNAs (piwi-взаимодействующие РНК), и менее хорошо охарактеризованные классы РНК (такие как длинные некодирующие РНК — lncRNAs). Хотя функция подавляющего большинства lncRNAs остается в значительной степени неисследованной, представляется, что эти транскрипты играют важную роль во многих клеточных процессах, таких как гибель клеток, рост, дифференциация, апоптоз, эпигенетическая регуляция и т.д. [2–6].

Цель настоящего обзора — рассмотреть типы lncRNAs и их функции в норме при патологиях человека.

LncRNAs

LncRNAs являются транскриптами из более чем 200 нуклеотидов, которые не кодируют белки. Хотя это определение дано произвольно, оно позволяет отличить lncRNAs от небольших регуляторных РНК, таких как miRNAs, piRNAs и других малых ядерных РНК. LncRNAs, обычно транскрибируемые РНК-полимеразой II, составляют группу очень гетерогенного размера, некоторые из них могут простираться на несколько десятков килобайт. Гены lncRNA имеют несколько общих характеристик с генами, кодирующими белки, такие как эпигенетические профили, наличие сигналов сплайсинга и полиаденилирования, а также размер экзонов и интронов [3]. Однако по сравнению с мРНК lncRNAs более обогащены в ядре и демонстрируют наиболее низкую консервацию последовательности, хотя некоторые из них являются высоко консервативными [3]. Кроме того, гены lncRNAs экспрессируют себя слабее, чем кодирующие гены, и их экспрессия особенно специфична для определенных тканей.

В зависимости от их положения относительно кодирующих генов lncRNAs можно разделить на две широкие категории: межгенные lncRNAs и инtragenные lncRNAs. Межгенные, локализованные по определению в неаннотированных областях генома, обычно называют lincRNAs. В настоящее время они представляют собой наиболее изученный класс lncRNAs [3]. С другой стороны, внутргенные lncRNAs можно подразделить в зависимости от того, как они перекрывают кодирующие гены, или от их ориентации по отношению к ним (антисмысловые, интронные и т.д.). Следует отметить, что многие из lincRNAs имеют сайт инициации транскрипции, близкий к сайту кодирующего гена, причем транскрипция находится на противоположной цепи (дивергентная транскрипция). Недавно было показано, что гены, связанные с этими расходящимися транскриптами, часто кодируют регуляторы транскрипции, участвующие в развитии и дифференцировке клеток [7]. Наконец, некоторые lncRNAs перекрываются с небольшими РНК, такими как малые ядерные РНК

(snRNA) или miRNAs, с потенциальными функциональными связями, как в случае областей с импринтируемым геномом [6]. Многие из lncRNAs содержат повторяющиеся элементы, такие как длинные вкрапленные ядерные элементы (LINE) или короткие вкрапленные ядерные элементы (SINE), с потенциальными функциональными последствиями [8, 9]. Однако lncRNAs не имеют консервативной последовательности или структуры, которая может указывать на определенную функцию [3]. В результате большинство исследований, нацеленных на выявление потенциально релевантных lncRNAs в данном физиологическом или патологическом контексте, основаны на коэкспрессии или совместном регуляционном анализе. Функцию соседних генов, имеющих профиль, сходный с lncRNAs (функцию которого необходимо определить), затем транспонируют [10].

Масштабное исследование lncRNAs

За последние два десятилетия систематическое секвенирование кДНК привело к идентификации различных транскриптов, некоторые из которых в настоящее время считаются lncRNAs. Аналогичным образом новаторские исследования, основанные на микрочипах или эпигенетическом профилировании, выявили присутствие транскрибируемых областей, продуцирующих ряд lincRNAs [3]. В частности, анализы, основанные на комбинации определенных марок хроматина, позволили определить первые высокопроизводительные характеристики lincRNAs [11]. Однако только в результате широко распространенного высокопроизводительного секвенирования РНК (RNA-seq, RNA-seq) систематический анализ транскриптома выявил существование lncRNAs и позволил оценить их сложность у млекопитающих [12, 13]. Поскольку большинство lncRNAs слабо экспрессируются или имеют очень сложную структуру экзон/интрон, иногда трудно идентифицировать различные транскрипты, полученные из гена lncRNAs. Затем необходимо объединить традиционный подход RNA-seq с другими методами, такими как эпигенетический анализ, чтобы можно было однозначно определить структуру различных вариантов, возникающих в результате транскрипции гена lncRNAs [12].

Эти различные подходы в сочетании с передовым биоинформационным анализом позволили идентифицировать очень большое количество lncRNAs, экспрессируемых во множестве тканей и клеточных линий. В частности, проект ENCODE (энциклопедия элементов ДНК) через базу данных GENCODE поддерживает наиболее полный список lncRNAs, экспрессируемых у людей [14]. В настоящее время версия GENCODE V19 содержит 13 870 lncRNAs, обнаруженных у людей, из которых 7114 — lincRNAs. Кроме того, известные lncRNAs сгруппированы в несколько общедоступных каталогов, таких как lncrnadb и noncode, которые включают подробное описание их геномных структур.

Функции lncRNAs в физиологических процессах

Как упоминалось выше, в отличие от белков, которые часто имеют четко определенные функциональные домены, в настоящее время невозможно предсказать функцию lncRNAs по их последовательности. Похоже, что lncRNAs в основном действуют путем модуляции экспрессии генов [15]. 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 lncRNAs с энхансероподобной активностью, которые могут транскрипционно активировать соседние гены [16]. В более общем плане исследования функций lncRNAs показали, что они потенциально вовлечены в различные биологические процессы у млекопитающих [2, 15]. Эти процессы включают, например, поддержание плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток, дифференцировку клеток, регуляцию клеточного цикла и иммунный ответ. lncRNAs регулируют экспрессию генов с помощью различных механизмов. Молекулярные аспекты этих механизмов были подробно описаны в недавних обзорах [2, 4, 15]. Кроме того, lncRNAs могут потенциально связывать ДНК, белки или другие РНК, образуя сети и, таким образом, обеспечивать взаимодействие между различными функциональными молекулами. Некоторые lncRNAs способны изменять контекст хроматина вблизи своих генов-мишеней путем набора факторов транскрипции, факторов модификации гистонов или перестройки хроматина, тем самым стимулируя или подавляя транскрипцию генов-мишеней в зависимости от контекста. Среди lncRNAs, которые были функционально охарактеризованы, — XIST (X-неактивный специфический транскрипт), транскрипт размером 19 кбайт, ген которого расположен на X-хромосоме [17]. 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 способствует поддержанию инактивации X-хромосомы [17]. Интересно, что XIST, в свою очередь, регулируется другими lncRNAs, такими как TSIX и XITE (X-inactivation intergenic transcription element) [17]. Другие типы lncRNAs, расположенные в геномных областях, подвергнутых родительскому импринту, такие как AIRN, H19 и KCNQ1OT1, также участвуют в инактивации экспрессии генов посредством их ассоциации с ингибиторными комплексами, связанными с хроматином [6]. HOTAIR lncRNAs, 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 [18, 19]. Напротив, lncRNAs Mistral и HOTTIP будут способствовать экспрессии генов HOXA путем набора эпигенетического комплекса WD5/MLL [20, 21].

lncRNAs также в значительной степени участвуют в посттранскрипционных процессах, связанных с биогенезом мРНК, таких как сплайсинг, транспорт, трансляция и деградация мРНК. Например, UCHL1-as, антисмысловая lncRNA, которая частично перекрывает 5' гена UCHL1, способствует трансляции мРНК гена UCHL1 [22]. 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 [23, 24], а также некоторые некодирующие РНК, называемые энхансерными РНК (eRNA), образуются из дистальных цис-регуляторных элементов [16]. 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 транскрибируе-

мые пары lncRNA/mRNA отражают специализированный механизм регуляции транскрипции с участием двунаправленных промоторов [7].

Роль lncRNAs в развитии заболеваний

Учитывая вклад lncRNAs в физиологические процессы, изменение их уровня экспрессии может привести к развитию патологий, таких как рак. Действительно, многие исследования, демонстрирующие отсутствие регуляции lncRNAs в различных типах раковых клеток, позволяют предположить, что lncRNAs могут действовать как супрессоры опухолей или потенциальные онкогены [4]. Среди примеров lncRNAs, связанных с раком, роль HOTAIR была наиболее изученной. В нескольких публикациях сообщается о сверхэкспрессии HOTAIR при различных формах рака, где он иногда участвует в образовании метастазов [25, 26].

MALAT1 является еще одной хорошо изученной lncRNA: его избыточная экспрессия связана с метастатическим состоянием опухолей. Было предложено его использование в качестве прогностического маркера при раке легкого [4]. Точно так же онкогенные функции были предложены для некоторых других lncRNAs, например, рака печени (HULC), рака простаты (PCA3) и почки (MVIH) [27–30]. Наконец, некоторые lncRNAs, такие как lincRNA-p21 и MEG3, были вовлечены в модуляцию ответа p53 [31, 32]. Участие lncRNAs в развитии патологий не ограничивается раком. Количество исследований, предполагающих участие lncRNAs в развитии различных заболеваний, продолжает увеличиваться [4]. CDKN2B-as1 (ANRIL), lncRNA, вовлеченная в несколько видов рака [33], также связана с атеросклерозом [34, 35]. Аналогичным образом развитие различных патологий, таких как болезнь Альцгеймера, неонатальный диабет и др., может быть результатом дерегуляции экспрессии lncRNAs. Наконец, в дополнение к дерегуляции экспрессии lncRNAs несколько генетических исследований выявили наличие мутаций в их первичных последовательностях [1, 4].

lncRNAs как терапевтические мишени и биомаркеры

lncRNAs с учетом их ключевой роли в регуляции экспрессии генов представляют потенциальные терапевтические мишени. Клинические испытания с использованием терапевтических средств на основе РНК уже находятся в стадии становления [15]. Большинство из них включают небольшие интерферирующие РНК (siRNA) или антисмысловые олигонуклеотиды (ACO), которые приводят к деградации их РНК-мишеней. Например, использование *in vivo* у мышей ACO, направленного против lncRNA Bdnf-as, устраняет репрессию Bdnf и позволяет пролиферацию нейронов [36]. Альтернативно ACO могут действовать как блокирующие агенты, предотвращая связывание lncRNA с белком, ДНК или РНК. Однако следует отметить, что распределение и доставка ACO в многоклеточных организмах остается до сих пор основным препятствием для разработки этих терапевтических агентов [15]. Поскольку многие из этих lncRNAs были связаны с развитием метастазов или прогрессированием опухоли, они могут служить потенциальными биомаркерами для скрининга и прогноза рака. Некоторые из них, такие как PCA3 и HULC, уже используются для диагностики рака простаты и гепатоцеллюлярной карциномы соответственно [27, 28]. Интересно, что очень стабильные нуклеиновые кислоты (РНК и ДНК) могут быть обнаружены в жидкостях орга-

низма, таких как кровь, плазма и моча [37]. По-видимому, существует хорошая корреляция между уровнем циркулирующей нуклеиновой кислоты и геномными, эпигенетическими или транскрипционными изменениями, связанными с опухолями. Эти нуклеиновые кислоты будут секретироваться или высвобождаться в кровь раковыми клетками при апоптозе или некрозе.

Заключение

lncRNAs выступают в качестве ключевых регуляторов экспрессии генов. Множество исследований ясно демонстрирует их роль в нескольких фундаментальных физиологических процессах. Точно так же доказательства их причастности ко многим патологиям, включая рак, продолжают расти. Потенциальное использование lncRNAs в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней является

многообещающим. Основной проблемой в настоящее время остается функциональная характеристика подавляющего большинства lncRNAs. Однако идентификация и картирование всех lncRNAs, присутствующих в геноме человека, должны ускорить достижение этой цели. Это предполагает совместные усилия функциональной геномики, эпигеномики и биоинформатики. Создание международных консорциумов, таких как проект ENCODE и европейский проект A BLUEPRINT of Haematopoietic Epigenomes, партнера IHEC (International Human Epigenome Consortium), играет решающую роль в этом контексте [38].

Данная работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 7 февраля 2020 № УГ-43.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Derrien T., Guigo R., Johnson R. The long non-coding RNAs: A new player in the dark matter. *Front Genet.* 2011;2:107.
- Hu W., Alvarez-Dominguez JR., Lodish HF. Regulation of mammalian cell differentiation by long non-coding RNAs. *EMBO Rep.* 2012;13:971-983.
- Ulitsky I., Bartel D.P. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms. *Cell.* 2013;154:26-46. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.020>
- Shi X., Sun M., Liu H., Yao Y., Song Y. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases. *Cancer Lett.* 2013;339:159-166. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.06.013>
- Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet.* 2011;12:861-874. <https://doi.org/10.1038/nrg3074>
- Koerner M.V., Pauler F.M., Huang R., Barlow D.P. The function of non-coding RNAs in genomic imprinting. *Development.* 2009;136:1771-1783.
- Lepoivre C., Belhocine M., Bergon A., Griffon A., Yammine M., Vanhille L., Zacarias-Cabeza J., Garibal M.A., Koch F., Maqbool M.A., Fenouil R., Loriod B., Holota H., Gut M., Gut I., Imbert J., Andrau J.C., Puthier D., Spicuglia S. Divergent transcription is associated with promoters of transcriptional regulators. *BMC Genomics.* 2013;14:914.
- Kelley D.R., Rinn J.L. Transposable elements reveal a stem cell specific class of long noncoding RNAs. *Genome Biol.* 2012;13:107. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-11-r107>
- Kapusta A., Kronenberg Z., Lynch V.J., Zhuo X., Ramsay L., Bourque G., Yandell M., Feschotte C. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet.* 2013;9(4):e1003470. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003470>
- Guttman M., Rinn J.L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs. *Nature.* 2012;482(7385):339-346. <https://doi.org/10.1038/nature10887>
- Guttman M., Amit I., Garber M., French C., Lin M.F., Feldser D., Huarte M., Zuk O., Carey B.W., Cassady J.P., Cabili M.N., Jaenisch R., Mikkelsen T.S., Jacks T., Hacohen N., Bernstein B.E., Kellis M., Regev A., Rinn J.L., Lander E.S. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. *Nature.* 2009;458(7235):223-227.
- Spicuglia S., Maqbool M.A., Puthier D., Andrau J.C. An update on recent methods applied for deciphering the diversity of the noncoding RNA genome structure and function. *Methods.* 2013;63:3-17. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2013.04.003>
- Derrien T., Guigo R. De longs ARN non codants activateurs de la transcription des gènes. *Med Sci (Paris).* 2011;27:359-361.
- Derrien T., Johnson R., Bussotti G., Tanzer A., Djebali S., Tilgner H., Guenec G., Martin D., Merkel A., Knowles D.G., Lagarde J., Veeravalli L., Ruan X., Ruan Y., Lassmann T., Carninci P., Brown J.B., Lipovich L., Gonzalez J.M., Thomas M., Davis C.A., Shiekhattar R., Gingeras T.R., Hubbard T.J., Notredame C., Harrow J., Guigó R. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res.* 2012;22(9):1775-1789. <https://doi.org/10.1101/gr.132159.111>
- Yang L., Froberg J.E., Lee J.T. Long noncoding RNAs: fresh perspectives into the RNA world. *Trends Biochem Sci.* 2014;39:35-43. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2013.10.002>
- Orom U.A., Shiekhattar R. Long noncoding RNAs usher in a new era in the biology of enhancers. *Cell.* 2013;154(6):1190-1193.
- Lee J.T. Gracefully ageing at 50, X-chromosome inactivation becomes a paradigm for RNA and chromatin control. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12:815-826.
- 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):1311-23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.022>
- Tsai M.C., Manor O., Wan Y., Mosammaparast 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. <https://doi.org/10.1126/science.1192002>
- 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;43:1040-1046.
- 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. <https://doi.org/10.1038/nature09819>
- 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. <https://doi.org/10.1038/nature11508>
- 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(7441):333-338. <https://doi.org/10.1038/nature11928>
- Spicuglia S., Zacarias-Cabeza J., Pekowska P., Ferrier P. Epigenetic regulation of antigen receptor gene rearrangement. *F1000 Biol Rep.* 2010;2:23.
- Kogo R., Shimamura T., Mimori K., Kawahara K., Imoto S., Sudo T., Tanaka F., Shibata K., Suzuki A., Komune S., Miyano S., Mori M. Long non-coding RNA HOTAIR regulates polycarb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res.* 2011;71(20):6320-6326.
- 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. <https://doi.org/10.1038/nature08975>

27. 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(1):330-342. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.08.026>
28. Fradet Y., Saad F., Aprikian A., Dessureault J., Elhilali M., Trudel C., Mâsse B., Piché L., Chypre C. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urology*. 2004;64:311-316.
29. Ferreira L.B., Palumbo A., de Mello K.D., Sternberg C., Caetano M.S., de Oliveira F.L., Neves A.F., Nasciutti L.E., Goulart L.R., Gimba E.R. PCA3 noncoding RNA is involved in the control of prostate-cancer cell survival and modulates androgen receptor signaling. *BMC Cancer*. 2012;12:507.
30. Yuan S.X., Yang F., Yang Y., Tao Q.F., Zhang J., Huang G., Yang Y., Wang R.Y., Yang S., Huo X.S., Zhang L., Wang F., Sun S.H., Zhou W.P. Long non-coding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy. *Hepatology*. 2012;56(6):2231-2241. <https://doi.org/10.1002/hep.25895>
31. Huarte M., Feldser D., Koziol M.J., Khalil A.M., Amit I., Attardi L.D., Lander E.S., Rinn J., Guttman M., Rabani M., Garber M., Kenzelmann-Broz D., Zuk O., Regev A., Jacks T.E. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell*. 2010;142(3):409-419.
32. Zhou Y., Zhong Y., Wang Y., Zhang X., Batista D.L., Gejman R., Ansell P.J., Zhao J., Weng C., Klibanski A. Activation of p53 by MEG3 non-coding RNA. *J Biol Chem*. 2007;282(34):24731-24742.
33. Pasmant E., Laurendeau I., Sabbagh A., Parfait B., Vidaud M., Vidaud D., Bièche I. ANRIL ou l'étrange histoire d'un grand ARN non codant. *Med Sci (Paris)*. 2010;26(6-7):564-566.
34. Holdt L.M., Beutner F., Scholz M., Gielen S., Gäbel G., Bergert H., Schuler G., Thiery J., Teupser D. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(3):620-627.
35. Liu Y., Sanoff HK, Cho H., Burd C.E., Torrice C., Mohlke K.L., Ibrahim J.G., Thomas N.E., Sharpless N.E. INK4/ARF transcript expression is associated with chromosome 9p21 variants linked to atherosclerosis. *PLoS One*. 2009;4(4):5027.
36. Modarresi F, Faghihi M.A., Lopez-Toledano M.A., Fatemi R.P., Magistri M., Brothers S.P., van der Brug M.P., Wahlestedt C. Inhibition of natural antisense transcripts in vivo results in gene-specific transcriptional upregulation. *Nat Biotechnol*. 2012;30(5):453-459. <https://doi.org/10.1038/nbt.2158>
37. Tong Y.K., Lo Y.M. Diagnostic developments involving cell-free (circulating) nucleic acids. *Clin Chim Acta*. 2006;363:187-196.
38. Adams D., Altucci L., Antonarakis S.E., Ballesteros J., Beck S., Bird A., Bock C., Boehm B., Campo E., Caricasole A., Dahl F., Dermitzakis E.T., Enver T., Esteller M., Estivill X., Ferguson-Smith A., Fitzgibbon J., Flicek P., Giehl C., Graf T., Grosveld F., Guigo R., Gut I., Helin K., Jarvius J., Küppers R., Leirach H., Lengauer T., Lernmark A., Leslie D., Loeffler M., Macintyre E., Mai A., Martens J.H., Minucci S., Ouwehand W.H., Pelicci P.G., Pende H., Porse B., Rakan V., Reik W., Schrappe M., Schübel D., Seifert M., Siebert R., Simmons D., Soranzo N., Spicuglia S., Stratton M., Stunnenberg H.G., Tanay A., Torrents D., Valencia A., Vellenga E., Vingron M., Walter J., Willcocks S. Blueprint to decode the epigenetic signature written in blood. *Nat Biotechnol*. 2012;30(3):224-226.

Поступила 07.05.19

Received 07.05.19

Принята в печать 23.09.19

Accepted 23.09.19