

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092

Лукина С.С.¹, Бурденный А.М.¹, Филиппова Е.А.¹, Пронина И.В.¹, Иванова Н.А.¹,
Казубская Т.П.², Брага Э.А.¹, Логинов В.И.¹

Роль длинных некодирующих РНК и ДНК-метилирования в патогенезе рака яичников

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,

125315, Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

115552, Москва, Россия, Каширское шоссе, д. 23

Рак яичников (РЯ) представляет собой группу агрессивных гетерогенных злокачественных опухолей, характеризующихся быстрой прогрессией, низким диагностическим потенциалом, высокой частотой неблагоприятных исходов и высоким потенциалом метастазирования. В обзоре авторы концентрируют внимание на одном из основных регуляторов клеточных процессов, приводящем к образованию опухолей, а именно на длинных некодирующих РНК (днРНК). Известно, что они участвуют в регуляции экспрессии генов на транскрипционном, посттранскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, оказывая влияние на такие фундаментальные биологические процессы, как дифференцировка, пролиферация, дозовая компенсация генов, ремоделирование хроматина, геномный импринтинг, альтернативный сплайсинг пре-мРНК и другие. Они могут выступать как в роли онкогенов, так и в роли генов-супрессоров опухолей. Многочисленные данные показывают, что днРНК вовлечены в патогенез рака яичников, а их aberrантное метилирование представляет один из эпигенетических механизмов регуляции их собственной экспрессии. **Цель** обзора — изучение вклада днРНК и ДНК-метилирования в процессы онкогенеза рака яичников и их потенциала в качестве биомаркеров. Особое внимание уделено применению экзосомальных днРНК в неинвазивной диагностике рака яичников.

Методика. Проведен анализ литературы по международным базам Scopus, Web of science по ключевым словам: рак яичников, длинные некодирующие РНК, ДНК-метилирование. В соответствии с целью обзора предложены и утверждены части, раскрывающие потенциал нкРНК в патогенезе РЯ.

Заключение. Изучение свойств днРНК и ДНК-метилирования — путь к улучшению прогноза заболевания, общей выживаемости и качества жизни пациенток с РЯ, к появлению принципиально новых биомаркеров для ранней диагностики, разработки таргетной терапии и персонализированному лечению этого социально значимого заболевания.

Ключевые слова: рак яичников; длинные некодирующие РНК; ДНК-метилирование

Для цитирования: Лукина С.С., Бурденный А.М., Филиппова Е.А., Пронина И.В., Иванова Н.А., Казубская Т.П., Брага Э.А., Логинов В.И. Роль длинных некодирующих РНК и ДНК-метилирования в патогенезе рака яичников. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(4): 143-156.
DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.143-156

Участие авторов: Лукина С.С., Бурденный А.М. — концепция, дизайн и структура обзора, написание вводной и заключительной части, финальное редактирование статьи; Филиппова Е.А., Логинов В.И. — написание главы «Аберрантное метилирование. Роль метилирования ДНК в патогенезе РЯ», подготовка иллюстративного материала, финальное редактирование статьи; Пронина И.В., Иванова Н.А. — написание главы «Класс длинных некодирующих РНК. Их классификация и функции»; Казубская Т.П. — написание главы «Длинные нкРНК и их практическое применение»; Брага Э.А. — написание глав «Длинные нкРНК, проявляющие свойства онкогенов при раке яичников» и «Онкосупрессорные днРНК и роль метилирования в их инактивации», финальное редактирование статьи. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Для корреспонденции: Бурденный Алексей Михайлович, e-mail: burdennyu@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда, грант № 20-15-00368.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.05.2022

Принята к печати 27.10.2022

Опубликована 15.12.2022

Lukina S.S.¹, Burdennyu A.M.¹, Filippova E.A.¹, Pronina I.V.¹, Ivanova N.A.¹, Kazubskaya T.P.², Braga E.A.¹, Loginov V.I.¹**The role of long non-coding RNA and DNA methylation in the pathogenesis of ovarian cancer**¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya St., 8, Moscow, 125315, Russian Federation;²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Kashirskoe sh., 23, Moscow, 115552, Russian Federation

Background. Ovarian cancer (OC) is a group of aggressive heterogeneous malignant neoplasms characterized by rapid progression, low diagnostic potential, high incidence of adverse outcomes, and high potential for metastasis. The present review focuses on one of the main regulators of cell processes that lead to the formation of tumors, namely, long non-coding RNAs (lncRNAs). It is known that they are involved in the regulation of gene expression at the transcriptional, post-transcriptional, translational, and post-translational levels, thereby influencing fundamental biological processes, such as differentiation, proliferation, dose compensation of genes, chromatin remodeling, genomic imprinting, alternative pre-mRNA splicing, and others. lncRNAs can act both as oncogenes and as tumor suppressor genes. Multiple reports show that lncRNAs are involved in the pathogenesis of OC, and their aberrant methylation is one of the most important epigenetic mechanisms for regulation of their own expression.

The aim of this review is to address the contribution of lncRNAs and DNA methylation to the oncogenesis of OC and the lncRNA potential as biomarkers. Special attention is paid to the use of exosomal lncRNAs in non-invasive diagnostics of OC.

Methods. The search for literature was performed in the Scopus and Web of Science databases using the following keywords: ovarian cancer, long non-coding RNAs, DNA methylation. In accordance with the objectives of the review, the parts that addressed the role of lncRNAs in the pathogenesis of OC were proposed and approved. All articles used in the review were obtained from open sources.

Conclusion. Studying lncRNA properties and DNA methylation will improve the prognosis, overall survival, and quality of life of patients with OC. Such studies will help developing fundamentally new biomarkers, targeted therapy and personalized treatment of this socially significant disease.

Keywords: ovarian cancer; long non-coding RNA; DNA methylation

For citation: Lukina S.S., Burdennyu A.M., Filippova E.A., Pronina I.V., Ivanova N.A., Kazubskaya T.P., Braga E.A., Loginov V.I. The role of long non-coding RNA and DNA methylation in the pathogenesis of ovarian cancer. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(4): 143-156. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.143-156

Author's contribution: Lukina S.S., Burdennyu A.M. – concept, design and structure of the review, writing the introductory and final parts, final editing of the article; Filippova E.A., Loginov V.I. – writing the chapter “Aberrant methylation. The role of DNA methylation in the pathogenesis of RNA”, preparation of illustrative material, final editing of the article; Pronina I.V., Ivanova N.A., – Writing the chapter “Class of long non-coding RNAs. Their classification and functions.”; Kazubskaya T.P., – Writing the chapter “Long ncRNAs and their practical application”; Braga E.A. – writing the chapters “Long ncRNAs exhibiting the properties of oncogenes in ovarian cancer” and “Oncosuppressive lncRNAs and the role of methylation in their inactivation”, final editing of the article. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Alexey M. Burdennyu, Ph.d. I.s.r. of Pathogenomics and Transcriptomics lab. of FSBSI IGPP, e-mail: burdennyu@gmail.com

Information about the authors:Lukina S.S., <https://orcid.org/0000-0001-6246-2444>Burdennyu A.M., <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>Filippova E.A., <https://orcid.org/0000-0001-7172-0433>Pronina I.V., <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>Kazubskaya T.P., <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>Braga E.A., <https://orcid.org/0000-0001-5188-4094>Loginov V.I., <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Financing. This work was funded by the Russian Science Foundation, grant number 20-15-00368.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 11.05.2022

Accepted 27.10.2022

Published 15.12.2022

Введение

Во всем мире проблема заболеваемости и смертности, связанная с онкологическими заболеваниями, на протяжении многих лет занимает лидирующие по-

зиции. Ежегодно от рака умирают более 9,5 млн человек в мире. Следует отметить, что на заболевания раком яичников (РЯ) приходится более 225 тысяч новых случаев злокачественных новообразований яичников

ежегодно и порядка 140 тысяч из них заканчиваются неблагоприятным исходом [1]. РЯ представляет собой группу крайне агрессивных опухолей, характеризующуюся большой частотой неблагоприятных исходов, поэтому РЯ остаётся наиболее прогностически неблагоприятным раком женских половых органов во всём мире [2]. Также важно подчеркнуть, что хотя в современном обществе прикладываются значительные усилия по улучшению методов диагностики, лечения и увеличению общей выживаемости (ОВ) пациентов, РЯ остаётся угрозой для жизни женщин из-за лекарственной устойчивости, отличительных особенностей каждого подтипа РЯ и отсутствия четких симптомов на ранних стадиях [3]. Таким образом, по-прежнему необходимо осуществлять поиск новых эффективных диагностических и прогностических маркеров для скрининга больных РЯ, а также определение эффективных маркеров ответа на лечение.

Опухоли яичников подразделяются в зависимости от их гистологического типа: герминогенные, опухоли стромы полового тяжа и эпителиальные (собственно рак) [3]. Важными характеристиками рака яичников, определяющими агрессивность заболевания являются повышенная сложность ранней диагностики, быстрый рост, раннее имплантационное метастазирование по серозным оболочкам малого таза и брюшной полости. К этому также можно добавить неудовлетворительные результаты лечения наиболее распространенных форм рака. Следует отметить, что РЯ, также как, и многие другие виды рака, представляет собой заболевание многофакторного генеза, в основе которого лежат нарушения разнообразных молекулярно-генетических механизмов, включая эпигенетические. Эти нарушения оказывают критическое воздействие на работу многих регуляторных и защитных систем клетки [4]. Стоит подчеркнуть, что эпигенетические механизмы регуляции генов не затрагивают нуклеотидную последовательность ДНК и вовлечены в регуляцию экспрессии генов на разных уровнях – от геномно-транскрипционного до посттранскрипционного и пост-трансляционного.

На сегодняшний день, благодаря развитию технологии полногеномного секвенирования удалось понять, что гены, кодирующие белки, составляют лишь около 2% генома человека, а подавляющая часть генома (до 70–90%), которую принимали за т.н. «тёмную материю», активно транскрибируется в виде некодирующих РНК (нкРНК) [5]. Различают несколько классов некодирующих РНК, среди которых наибольший интерес и, возможно, значимость играют 2 больших класса. К первому относят короткие некодирующие

РНК (20–30 пар оснований) – микроРНК (миРНК), участвующие в регуляции экспрессии до половины известных генов на пост-транскрипционном уровне. Другую большую группу некодирующих РНК составляют длинные нкРНК (днРНК), длина которых превышает 200 пар оснований. Показано, что днРНК регулируют экспрессию мРНК белок кодирующих генов как путем конкурентного связывания с миРНК, так и непосредственно взаимодействуя с мРНК [6].

В перспективе исследования закономерностей механизмов экспрессии и метилирования днРНК лежит потенциальная возможность различать нормальную и опухолевую ткань, определять стадию РЯ, оценивать прогноз развития опухоли, а также эффективность лечения. Всё это делает днРНК возможными биомаркерами, применимыми в клинической практике как при диагностике и прогнозе заболевания, так и в качестве терапевтической мишени.

Аберрантное метилирование. Роль метилирования ДНК в патогенезе РЯ. Многофакторная природа рака обусловлена не только изменением структуры генома или факторами внешней среды, но и нарушением процессов, осуществляющих контроль за выполнением алгоритмов клеточной стабильности генома. Выделяют три основных механизма – ремоделирование хроматина, модификация гистонов и метилирование ДНК [7]. В данной главе будут рассмотрены особенности аберрантного метилирования ДНК в целом, а также роль метилирования в патогенезе рака яичников.

Следует отметить, что профиль метилирования ДНК в достаточной мере пластичен и зависит от множества факторов и процессов, таких как старение, образ жизни, а также разнообразных патологических процессов [8, 9]. Изменение статуса и уровня метилирования генов системных процессов организма может существенно изменить клеточный гомеостаз, что, в конечном итоге, может стать причиной развития новообразований. В частности, седативные процессы, вызванные старением организма, усиливают механизм глобального деметилирования, процесса, при котором контроль за экспрессией многих протоонкогенов сильно ослабевает. С другой стороны, усиливается и процесс метилирования генов супрессоров опухолевого роста в конкретных тканях. Эти два разнонаправленных процесса вносят существенный вклад в разбалансировку системных процессов клеточной стабильности, что сказывается на нарушении взаимодействия генов в генных сетях. Подобные глобальные изменения являются основой образования опухолей разных локализаций, в том числе и РЯ [8]. На **рис. 1** приведены примеры влияния метилирования ДНК на уро-

вень экспрессии генов миРНК и генов, кодирующих белки, причем как онкогенных, так и опухоль-супрессорных при РЯ.

В нормальной ткани механизм метилирования ДНК это процесс эпигенетической регуляции экспрессии генов, не приводящий к изменению самой структуры гена, но блокирующий его транскрипцию. Следует отметить, что данный механизм не однороден и включает несколько вариантов. В данном обзоре мы рассматриваем вариант CpG-метилирования, который характеризуется присоединением метильной группы к остаткам цитозина в паре цитозин-гуанин (CG), с образованием 5-метилцитозина. В межгенных областях и в участках tandemных повторов генома человека CpG-области встречаются редко и, в основном, подвергаются метилированию. В случае гипометилирования таких участков может развиваться геномная нестабильность и потеря генного импринтинга, что в конечном итоге приводит к возникновению неопластических клеток [10]. С другой стороны, наиболее CpG-богатые участки генома – это промоторные области генов, которые часто плотно упакованы и образуют так называемые CpG-островки. В нормальной клетке эти участки, по большей части, не подвергаются метилированию, чтобы обеспечить транскрипцию генов. Аберрантное гиперметилирование этих CpG-островков может подавлять экспрессию генов, которые имеют решающее значение для гомеостаза клеток, целостности ДНК или стабильности генома, что приводит к развитию и прогрессии рака [11].

В нормальной клетке процесс метилирования ДНК осуществляется с участием генов семейства ДНК-метилтрансфераз (DNMTs), а именно *DNMT1*, *DNMT2*, *DNMT3a*, *DNMT3b* и *DNMTL*. Фермент DNMT1, ко-

дируемый одноимённым геном, обеспечивает сохранность метилирования геномной ДНК во время репликации клеток, с помощью повторения на вновь синтезированной цепи паттерна метилирования CpG-динуклеотидов матричной цепи. В то же время остальные члены семейства DNMT, в основном DNMT3a и DNMT3b, отвечают за запуск метилирования ДНК *de novo*, то есть прежде неметилированных последовательностей ДНК [12].

Следует отметить, что по вопросу взаимодействия генов семейства DNMT с другими генами и их взаимного влияния на изменение экспрессии и/или метилирования, приводящего к развитию РЯ за последние 10 лет в базе NCBI на 26 апреля 2022 г., найдена всего 31 печатная работа (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>; поисковый запрос: ovarian AND cancer AND (methylation OR expression) AND dnmt). Среди данных работ нет результатов прямого влияния взаимодействующих генов на нарушение экспрессии генов семейства DNMT, гиперметилирование которых, в свою очередь, необратимо приводило бы к развитию РЯ. Однако, в случае сочетанной делеции в генах DNMT1 и DNMT3b, приводящей к их инактивации, значительно снижался уровень метилирования ДНК в сравнении с ситуацией, когда был «выключен» лишь один из этих двух генов [12].

С другой стороны, в ряде исследований отмечено, что аберрантное метилирование является важным фактором развития РЯ. В частности, в крупном исследовании при анализе генома с помощью секвенирования нового поколения, выявлено 2 взаимодействующих набора генов, для одного из которых показано снижение экспрессии при их гиперметилировании, а для другого набора картина была обратная [13]. Следует отме-

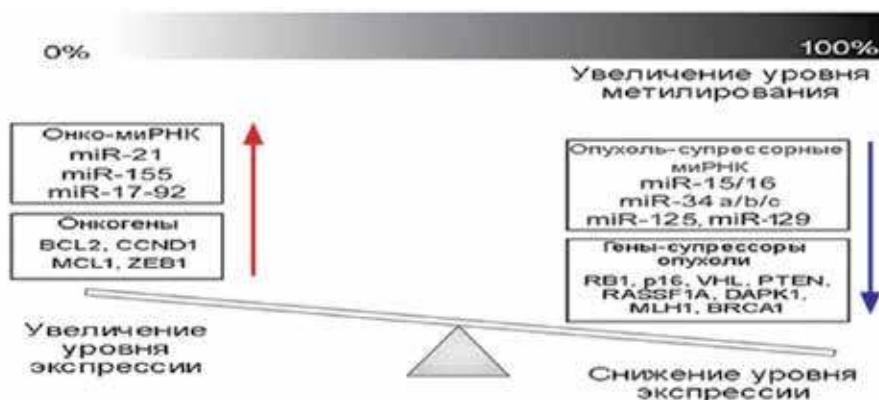


Рис. 1. Роль метилирования в регуляции экспрессии генов и миРНК при РЯ.

Fig. 1. The role of methylation in the regulation of gene and miRNA expression in OC.(ovarian cancer).

тить, что несмотря на общие закономерности в патогенезе многих опухолей, в том числе и РЯ, определяющая роль отводится метилированию как механизму инактивации генов супрессоров и/или активации протоонкогенов. В клинической практике без молекулярно-генетического анализа в современном мире практически невозможно определить триггеры инициации рака. Поэтому определение метилирования может помочь в точности постановки диагноза, включая определение не только типа опухоли и её гистологического подтипа, но также показатели прогрессии опухоли согласно современной классификации, что будет определять и тактику, и стратегию лечения конкретного пациента.

Большинство исследований посвящено изучению роли метилирования в регуляции экспрессии отдельных групп генов, участвующих в патогенезе разных видов рака, в том числе и РЯ. К ним относятся белок-кодирующие гены, гены миРНК и гены длинных некодирующих РНК. В частности, в одном из исследований отмечается прямая корреляция гиперметилирования днРНК *MEG3* с её пониженной экспрессией в опухолях РЯ. В то же время в гистологически нормальной парной ткани от тех же пациентов наблюдалась обратная картина [14]. В этой работе также отмечается вклад некоторых других днРНК в патогенез РЯ. Так показано, что уровень экспрессии днРНК *GAS5* в опухоли яичника был значительно снижен в сравнении с таковым в гистологически неизменённой парной ткани яичника. Кроме того, для данного гена выявлена корреляция с метастазированием. Дополнительно отмечалось, что при трансфекции нормально работающего *GAS5* в клетки РЯ запускался каскад процессов, приводящих к митохондриальному пути апоптоза за счёт усиления экспрессии генов белков Вах, Вак и каспаз 9/3.

Практический интерес представляет работа исследовательской группы из Китая. Учёным удалось подтвердить, что гиперметилирование генов *NCALD* и *LAM3* оказалось связано не только с неблагоприятным прогнозом у пациентов с серозным подтипом РЯ, но и с устойчивостью к химиотерапии [15].

Таким образом, на сегодняшний день результаты о роли aberrантного метилирования в патогенезе РЯ остаются противоречивыми и требуются дополнительные исследования, которые могли бы прояснить закономерности механизма aberrантного метилирования в патогенезе РЯ.

Класс длинных некодирующих РНК. Их классификация и функции. Все метаболические процессы в нормальной клетке контролируются сложной и многосту-

пенчатой системой генных взаимодействий, где каждый элемент отвечает за свой процесс. В этой сложной системе взаимодействий выделяют 2 группы элементов. К одной относят гены, кодирующие белки, к другой – гены, не дающие белкового продукта. Таким образом, можно выделить производственные гены и регуляторные. Класс регуляторных генов насчитывает значительное количество подклассов, из которых наибольший интерес представляют два: миРНК и днРНК [16, 17]. Основным критерием различия миРНК от днРНК условно считается их длина: длинные (примерно от 200 до десятков тысяч нуклеотидов) и короткие (20-35 нуклеотидов) [18]. Следует отметить, что для миРНК установлена ключевая роль в пост-транскрипционной регуляции экспрессии генов. Несмотря на незначительное регуляторное воздействие (одна миРНК изменяет экспрессию гена-мишени не более, чем в 2-2.5 раза), ученые возложили на них роль “главных регуляторов” сигнальных каскадов в клетке. Считается, что миРНК контролируют экспрессию около 50% белок-кодирующих генов (БКГ) и вовлечены в регуляцию многих жизненно важных процессов клеточной активности: пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и метастазирование, что подтверждается исследованиями опухолей различного происхождения, включая РЯ [19]. В последние годы актуальными стали процессы регуляции самих миРНК, в частности влияние метилирования их промоторов на экспрессию генов миРНК, а также роль недавно открытых длинных нкРНК (lncRNA, днРНК) и циркулирующих нкРНК [20, 21]. С применением технологии секвенирования нового поколения (NGS) выяснилось, что большая часть генома представлена днРНК, а их количество превышает 100 тысяч. Это больше, чем сумма всех известных БКГ и миРНК [22]. Известно, что молекулы днРНК не кодируют белки, так как они не имеют открытой рамки считывания достаточной длины. Как правило, эволюционная сохранность всей последовательности днРНК значительно меньше, чем у генов, кодирующих белки, но выше, чем у не транскрибируемых областей генома. Более того, структура промоторных областей генов днРНК такая же, как и в генах кодирующих белки, и направленная ими экспрессия днРНК является высокоспецифичной для тканей [23].

Молекулы днРНК имеют длину более 200 оснований, подвергаются транскрипции РНК-полимеразой II и полиаденилированию на 5' и 3' концах, соответственно [23]. Последовательности, кодирующие днРНК, могут быть расположены в межгенных областях,

в интронах или частично перекрывающихся экзонах как на прямой, так и на обратной цепях ДНК. На основании этого принципа их можно разделить на 5 подклассов: смысловые, антисмысловые, двунаправленные, межгенные и интронные (рис. 2).

днРНК участвуют в самых разных процессах: от модификации гистонов и ремоделирования хроматина до регуляции транскрипционных и посттранскрипционных процессов (рис. 3). Они могут быть энхансерами, «губками», которые связывают несколько миРНК, или даже предшественниками некоторых миРНК [20]. Аномальная экспрессия днРНК, в частности онкогенных днРНК, приводит к нарушениям в клеточных сигнальных каскадах, которые могут стимулировать пролиферацию клеток и способствовать прогрессии опухоли и метастазированию. Таким образом, днРНК по праву можно считать эпигенетическими модификаторами и регуляторами. В частности, интересными представляются данные о функциональном значении днРНК HOTAIR. Наиболее изученная днРНК HOTAIR была первой днРНК, для которой показано её взаимодействие с белками, регулируемыми динамические обратимые изменения в активации хроматина. Для данной днРНК показано большое число взаимодействий с генами различных путей при онкологии [14].

Следует отметить, что для всех генов днРНК так же как, и для генов миРНК, а также мРНК справедливо разделение всех генов на гены, провоцирующие развитие опухоли (протоонкогены) и гены, подавляющие такое развитие (гены-супрессоры опухолевого роста). Следующие главы посвящены анализу днРНК с точки зрения именно такого принципа разделения.

Длинные нкРНК, проявляющие свойства онкогенов при раке яичников. Анализ многих исследований выявил увеличение экспрессии ряда днРНК в клеточных линиях и опухолевых тканях РЯ – онкогенные днРНК, задействованные в процессах миграции, инвазии, ЭМП и метастазирования [14]. Наибольший интерес представляют исследования, в которых ряд днРНК был изучен в составе так называемой оси днРНК/миРНК/мРНК, где описаны днРНК как регуляторы этих осей и это взаимодействие при нарушении даже одного элемента оси стало критическим фактором развития РЯ [24, 25]. В частности, ниже рассмотрены примеры днРНК, проявляющих онкогенные свойства, а также их участие в инициации и прогрессии РЯ.

В ряде исследований отмечается онкогенная роль днРНК CCAT1 (Colon Cancer-Associated Transcript-1). Показано, что, эта днРНК, как типичный протоонкоген, гиперэкспрессируется в тканях и клеточных линиях

РЯ. Результат показал, что уровень гиперэкспрессии CCAT1 коррелировал со стадией опухолевого процесса, гистологическим статусом опухоли, метастазированием в лимфатические узлы и более короткой выживаемостью и определялся как независимый прогностический фактор [26]. Повышенная экспрессия CCAT1 способствовала миграции и инвазии клеток, стимулировала ЭМП, а также снижала экспрессию E-кадгерина (эпителиальный маркер) и повышала экспрессию виментина и N-кадгерина (мезенхимальные маркеры) [27]. С помощью ряда методов, в частности, трансфекции, вестерн-блоттинга и люциферазного метода, было показано, что в качестве мишеней днРНК CCAT1 выступают миРНК miR-152 и miR-130b [26]. Кроме того, таким же образом было показано, что мишенями miR-152 являются мРНК генов *ADAM17* и *WNT1*, а miR-130b – транскрипционные факторы *STAT1* и *ZEB1*. Участки связывания миРНК miR-152 и miR-130b были идентифицированы в 3'-UTR вышеперечисленных генов, а также в днРНК CCAT1 [26]. Таким образом, в данной работе были идентифицированы 4 пути: CCAT1/miR-152/ADAM17 (WNT1) и CCAT1/miR-130b/STAT3 (ZEB1). Последующие исследования подтвердили участие днРНК CCAT1 в эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП), миграции, инвазии, метастазировании, и ее связь с тяжелыми стадиями опухолевого процесса и плохой выживаемостью [27, 28]. Было подтверждено прямое взаимодействие CCAT1 и/или TG-

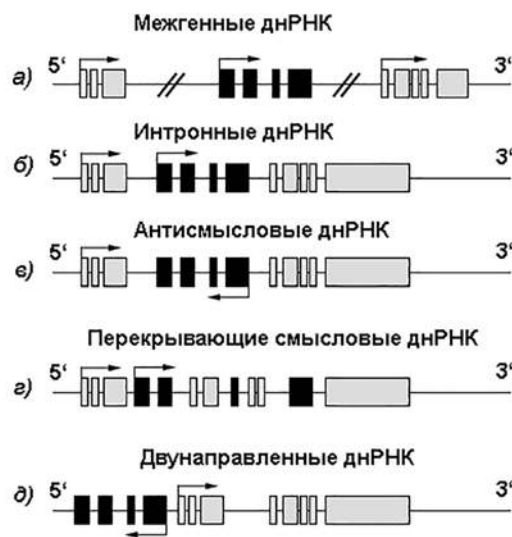


Рис. 2. Классификация днРНК. Светло-серым обозначены белок-кодирующие гены, черным – гены днРНК.

Fig. 2. Classification of dncRNAs. Protein-coding genes are shown in light gray, and lncRNA genes are shown in black.

FB1 с миРНК miR-490-3p [29], а также между CCAT1, miR-454 и BIRC5 [28]. В этих работах показано также, что днРНК CCAT1 оказывает подавляющее действие на химиорезистентность к цисплатину *in vitro* и *in vivo* [28].

Другой интересной днРНК является HOTAIR (HOX transcript antisense intergenic RNA), которая кодируется геном, расположенным в кластере генов homeobox C на хромосоме 12 и имеет длину 2,2 тысяч пар нуклеотидов. Было показано, что экспрессия HOTAIR повышается в клеточных линиях РЯ, а ее подавление ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию в клеточной линии SKOV3 [30]. В этом же исследовании с помощью биоинформатического анализа бы-

ла предсказана связь между днРНК HOTAIR и мРНК гена MAPK1, через конкурентное связывание с miR-1, miR-214-3p и miR-330-5p, и эта связь была выявлена с применением различных методов, включая qRT-PCR и вестерн-блоттинг и подтверждена с применением прямого люциферазного метода. Было показано, что подавление экспрессии HOTAIR увеличивает экспрессию miR-1, miR-214-3p или miR-330-5p, а также ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию в клетках SKOV3 [30]. В дальнейшем были получены убедительные данные, доказывающие онкогенный характер днРНК HOTAIR, и были выявлены новые пути, через которые эта днРНК способствует пролиферации,

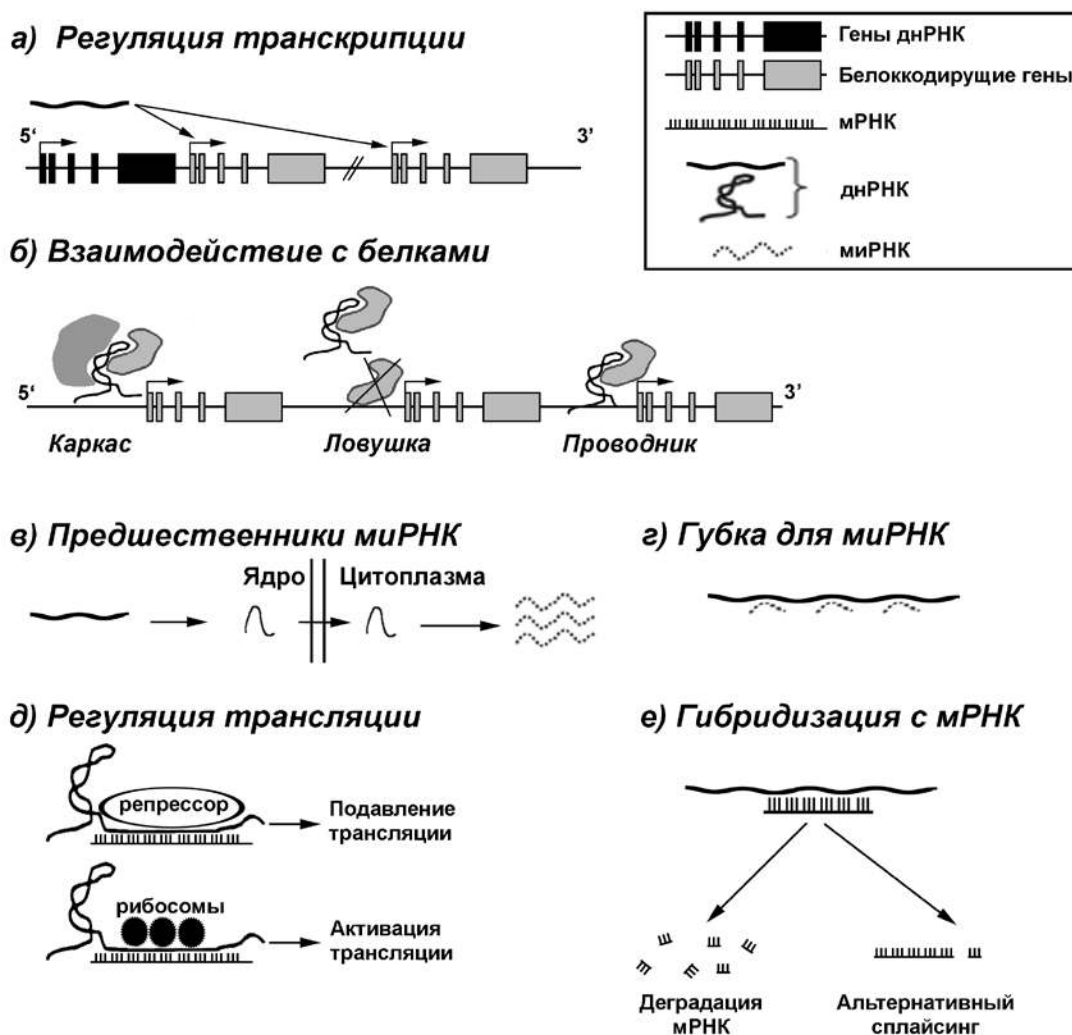


Рис. 3. Механизмы и функции днРНК.

Fig. 3. Mechanisms and functions of lncRNA.

миграции и инвазии клеток РЯ. Новая ось HOTAIR/miR-214(miR-217)/PIK3R3 также была валидирована с использованием комплекса методов, включая двойную люциферазную тест-систему [31]. Ещё в одном исследовании было изучено влияние HOTAIR на прогрессию и метастазирование клеток РЯ с использованием анализа экспрессии и двойной люциферазной тест-системы и найдена новая ось HOTAIR/miR-373/RAB22A [32]. При анализе прогрессии и метастазирования РЯ была выявлена ещё одна ось, HOTAIR/miR-206/CCND1 (CCND2), которая доказывает важную регуляторную роль днРНК HOTAIR при РЯ [33]. Многочисленные примеры влияния днРНК HOTAIR на уровень экспрессии ряда онкогенных белков при посредничестве миРНК приведены на **рис. 4**.

При исследовании закономерностей в процессе пластичной реверсии ЭМП-МЭП была обнаружена ось HOTAIR/miR-200c/SNAI1, участвующая, как выяснилось, в инвазии РЯ. Данная ось была продемонстрирована с использованием генной конструкции на основе лентивируса и миРНК miR-200c с применением не только уже частично упоминавшихся ранее методов, но и ряда других [34]. Интересными представляются результаты исследования, в котором выявлена корреляция между супрессорной miR-138-5p, которая экспрессируется только в яичниках, и днРНК HOTAIR, которая подавляет экспрессию данной миРНК. Отме-

тим, что днРНК HOTAIR действует как губка для miR-138-5p и конкурирует за связывание с 3'-нетранслируемыми областями (3'-untranslated region, 3'-UTR) генов *EZH2* и *SIRT1*, что было подтверждено с использованием двойной люциферазной тест-системы [35]. Кроме того, с использованием цисплатин-резистентных клеточных линий РЯ было показано, что гиперэкспрессия HOTAIR снижает химиочувствительность клеток РЯ к цисплатину через оси HOTAIR/miR-138-5p/*EZH2* и HOTAIR/miR-138-5p/*SIRT1* [35].

Крайне перспективными представляются результаты исследования механизма образования сферических кластеров стволовыми клетками опухоли. Данный механизм является адаптивным и позволяет клеткам опухоли избегать апоптоза. По результатам исследования выяснилось участие днРНК HOTAIR в этом процессе. Было обнаружено увеличение экспрессии HOTAIR в клетках РЯ. На клеточных линиях, соответствующих стволовым клеткам опухоли, с помощью подавления экспрессии данной днРНК удалось снизить злокачественный потенциал опухолевых клеток, нарушить механизм образования сферических кластеров, а также уменьшить устойчивость к цисплатину. Была выявлена и соответствующая ось HOTAIR/miR-206/*TBX3*, которая была подтверждена с помощью современных методов исследования. Данная находка может стать важным шагом к повышению эффективности лечения РЯ

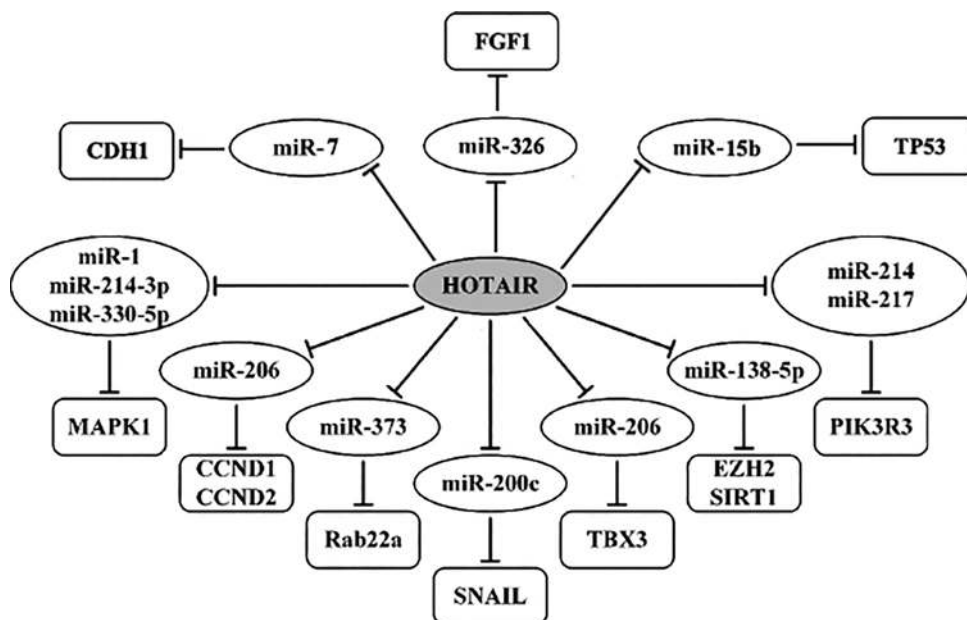


Рис. 4. Примеры путей регулируемых днРНК HOTAIR. Тупые стрелки указывают на ингибирование экспрессии миРНК или гена (белка).

Fig. 4. Examples of HOTAIR regulated lncRNA pathways. Blunt arrows indicate inhibition of miRNA or gene (protein) expression.

при условии дополнительных данных о других осях подобного рода и пониманию всего механизма развития опухоли яичников [36].

Ещё одной днРНК, которую мы рассмотрим в данном разделе, будет днРНК MALAT1 (*Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1*). Во многих исследованиях отмечается участие этой днРНК в патогенезе различных видов рака, в том числе РЯ [37]. Было проведено исследование механизма ухода от апоптоза клетками РЯ. В результате исследования была обнаружена и подтверждена с помощью современных методов ось MALAT1/miR-506/PPP1R13L(iASPP) [38]. С помощью двойного люциферазного теста удалось установить множественные сайты связывания миРНК miR-506 с днРНК MALAT1 и с 3'-нетранслируемой областью гена iASPP/PPP1R13L. Благодаря этому удалось установить, что после повреждения ДНК ген iASPP позволил клеткам уйти от апоптоза, а также выявилось, что MALAT1 усиливал этот процесс и позволил стимулировать синтез ДНК в клетках РЯ через ось MALAT1/miR-506/iASPP [38]. Таким образом, можно говорить о конвергентном действии двух генов, что позволяет более ясно представлять механизм ухода от апоптоза клетками опухоли.

При исследовании адаптивных возможностей клеточных линий РЯ, было показано, что гиперэкспрессия днРНК MALAT1 усиливала жизнеспособность, миграцию и инвазию клеточных линий РЯ и была связана с метастазированием и низкой общей выживаемостью [39]. Исследование показало, что MALAT1 осуществляет свою негативную регуляцию через прямое связывание с miR-200с, что было подтверждено с помощью люциферазного анализа [39].

Еще одна ось, которая также участвует в стимуляции пролиферации, миграции и росте ксенотрансплантата РЯ, показана в работе Тао F. и соавт. [40]. Это ось MALAT1/miR-211/PHF19, которая была валидирована с помощью двойной люциферазной тест-системы и вестерн-блоттинга. Показано прямое связывание миРНК miR-211 с MALAT1 и с мРНК гена *PHF19*. При этом подтверждено, что MALAT1 может связывать и ингибировать miR-211, тем самым повышать экспрессию *PHF19*, что усиливает прогрессию РЯ [40].

Следует также отметить отрицательную корреляцию между уровнем экспрессии MALAT1 и miR-503-5p в клетках РЯ, прямое связывание которых было подтверждено с помощью двойной люциферазной тест-системы и РНК-pull-down анализа [41]. Показано, что гиперэкспрессия MALAT1 связана с активацией белков p-JAK и p-STAT3 через оси MALAT1/miR-503-5p/JAK и MALAT1/miR-503-5p/STAT3, что приводит к пода-

влению апоптоза и высокой пролиферативной активности клеток РЯ [41].

Онкосупрессорные днРНК и роль метилирования в их инактивации. ДнРНК, подобно миРНК и генам, кодирующим белки, могут проявлять как опухоль стимулирующий, так и опухоль ингибирующий эффект в клетках РЯ. Большинство супрессорных днРНК участвуют в сдерживании и подавлении прогрессии РЯ, миграции, инвазии, ЭМП и метастазирования. Супрессорные днРНК подавляют экспрессию и функциональную активность онкогенных миРНК, с которыми они непосредственно связываются, что в дальнейшем приводит к повышению уровня мРНК-мишени гена-супрессора и кодируемого им белка.

Противоречивым механизмом действия обладает днРНК MEG3. По данным различных работ это может быть связано с двойственным поведением этой днРНК или с различием экспериментальных подходов. Так, было показано, что днРНК MEG3 гиперэкспрессируется в клетках РЯ [42]. В этой работе путь MEG3/miR-421/PDGFR α был валидирован с помощью метода анализа люциферазных репортеров. Предполагается, что высокая экспрессия MEG3 индуцирует пролиферацию опухолевых клеток, инвазию, метастазирование и ангиогенез через этот путь. Предложен антибиотик анизомицин в качестве ингибитора влияния MEG3 и PDGFR α на ангиогенез и прогрессию РЯ [42]. Напротив, недавно показано снижение экспрессии MEG3 в клеточных линиях и тканях РЯ, и способность MEG3 уменьшать миграцию и инвазию опухоли [43]. Супрессорная функция MEG3, реализуемая взаимодействием с онкогенной miR-205-5p, была подтверждена с помощью анализа люциферазного репортера [43]. На основании данных об ингибировании экспрессии мРНК гена PTEN, являющегося мишенью miR-205-5p, [44] и последних данных из работы Тао P. и соавт. [43], мы можем предположить, что MEG3 участвует в ингибировании роста, миграции и инвазии клеток опухоли, а также в развитии апоптоза в клетках РЯ через путь MEG3/miR-205-5p/PTEN.

Эпигенетическое подавление генов-супрессоров опухолей путем метилирования в настоящее время вызывает все больший интерес применительно к исследованиям рака. Как было описано выше, в опухолевых клетках РЯ наблюдается снижение или полное отсутствие экспрессии днРНК MEG3. Причем, снижение экспрессии коррелирует со стадией заболевания. Было показано, что промоторная область гена *MEG3* была гиперметилирована в более чем 60% клинических образцов и в 100% клеточных линий РЯ. Использование деметилирующего агента 5-аза-2'-деоксици-

тидина приводило к деметилированию этой области в клеточных линиях, причем с увеличением дозы эффективность реакции увеличивалась. Это может говорить о том, что гиперметилирование промоторной области MEG3 отрицательно коррелирует с экспрессией днРНК MEG3 при РЯ. Исследования на других видах онкологии доказывают, что пониженная регуляция или потеря экспрессии днРНК MEG3 согласуется с аномальным метилированием промотора MEG3 при различных типах рака, в частности менингиомах и нейробластомах. Напротив, MEG3 экспрессируется во многих нормальных тканях человека, промоторные области CpG-островков которых не подвергаются гиперметилированию. Эти исследования показывают, что инактивация гена MEG3 и снижение экспрессии днРНК MEG3 в этих опухолях частично являются результатом подавления промоторной области гена MEG3 путем гиперметилирования [45].

Особое внимание обращает на себя днРНК ZNF667-AS1, ген которой расположен в области хромосомы 19q13.43. Молекулярная функция ZNF667-AS1 остается мало изученной, однако ZNF667-AS1 преимущественно экспрессируется в цитоплазме клетки и может участвовать в регуляции трансляции белка посредством взаимодействия с РНК-связывающими белками. Показано [46], что инактивация ZNF667-AS1 происходит еще до злокачественной трансформации клетки, на этапе ее иммортализации, в результате метилирования ее промотора (рис. 5). Это было подкреплено способностью ингибитора ДНК-метилтрансферазы, 5-аза-2-дезоксцитидина, реактивировать экспрессию ZNF667-AS1 [46]. ZNF667-AS1 была исследована в образцах

пациентов с РЯ с использованием нескольких молекулярных методов [47]. В работе Chen X. и соавт. было показано, что экспрессия днРНК ZNF667-AS1 снижена, а miR-21 повышена в опухолевых тканях по сравнению с соседними здоровыми тканями пациентов с РЯ [48]. Похожие изменения в уровне экспрессии ZNF667-AS1 наблюдались у пациентов с раком молочной железы, толстой кишки, раком желудка и увеальной меланомы [49-52]. Эти исследования показывают, что гиперметилирование промотора может быть одним из механизмов, приводящих к подавлению ZNF667-AS1 при раке и может рассматриваться в качестве потенциального диагностического маркера.

Длинные нкРНК и их практическое применение.

На сегодняшний день стандартное лечение прогрессирующего РЯ включает циторедуктивную хирургию и химиотерапию препаратами платины (цисплатин или карбоплатин) и таксанами (паклитакселом). Однако лечение ограничено в основном формированием резистентности к химиотерапии [53]. Кроме того, почти 30% пациентов с РЯ проявляют внутреннюю химиорезистентность и имеют плохой прогноз [54]. Поэтому для преодоления этой проблемы требуется более подробное изучение основных механизмов химиорезистентности.

Экспериментальные результаты показали, что такие факторы, как снижение внутриклеточной концентрации препарата, активация или инактивация цисплатина антиоксидантными системами, повышение способности к репарации ДНК и дефекты в сигнальных путях способствуют резистентности к цисплатину при РЯ [55, 56]. Исследования показали, что днРНК

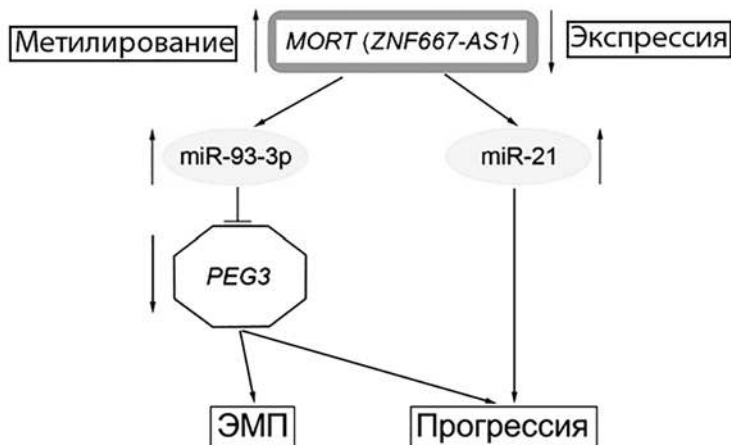


Рис. 5. Роль онко-супрессорной гиперметилированной днРНК MORT (ZNF667-AS1) при раке яичников.

Fig. 5. Role of onco-suppressor hypermethylated lncRNA MORT (ZNF667-AS1) in ovarian cancer.

могут регулировать клеточный ответ на повреждение ДНК, включая реакцию на введение препаратов платины, на посттранскрипционном уровне [57]. Таким образом, днРНК могут играть важную роль в устойчивости к цисплатину.

Новым интересным открытием для неинвазивной диагностики рака стали экзосомальные днРНК, которые могут действовать как мессенджеры при межклеточных взаимодействиях [58]. Экзосомы представляют собой внеклеточные везикулы диаметром 40-100 нм с двухслойной липидной структурой. Процесс образования экзосом в основном зависит от эндоцитоза клеточной мембраны для образования эндосом. Экзосомы содержат большое количество нуклеиновых кислот (ДНК и РНК, включая мРНК, миРНК и днРНК), белков и липидов, и тем самым воздействуют на клетки-реципиенты, перенося эти вещества [59]. Эти внеклеточные пузырьки встречаются в различных жидкостях организма, включая кровь, слезу, мочу, слюну, молоко кормящей женщины, асцит и т.д. [60]. Раковые клетки выделяют больше экзосом, чем нормальные клетки, и биологическая информация о раке может быть получена непосредственно путем анализа экзосом, полученных из опухоли [61]. Экзосомы участвуют в критических процессах развития рака, включая рост опухоли, метастазирование, лекарственную устойчивость и микроокружение опухоли [61]. Экзосомальные днРНК по-разному экспрессируются при многих видах рака, в том числе и при раке яичников, что позволяет предположить, что они могут таким образом показывать физиологический и патологический статус их родительских клеток [62]. Более того, в нескольких исследованиях сообщалось о существенных различиях в профиле экспрессии экзосомальных днРНК у здоровых людей и онкологических больных [62], а также среди онкологических больных на разных стадиях заболевания [63].

Обнаружить экзосомальные днРНК можно с помощью «жидкой» биопсии. По сравнению с традиционной биопсией она широко используется в качестве неинвазивной диагностики и технологии молекулярного фенотипирования для выявления ранних стадий рака. Жидкая биопсия также была предложена для определения динамики опухоли и может предоставить диагностическую и прогностическую информацию до лечения, во время лечения и во время прогрессирования [64, 65]. Как известно, идеальный биомаркер рака должен соответствовать следующим критериям: идентифицировать подтип рака, стадию заболевания, наиболее эффективную терапию и прогнозировать/обнаруживать рецидивы опухоли. Кроме

того, он должен быть обнаружен неинвазивным методом, применимым в клинической практике. Благодаря своей специфичности днРНК, обнаруживаемые в жидкостях организма, потенциально могут соответствовать этим ожиданиям.

Взаимосвязь между экзосомальной днРНК и прогрессированием раковых заболеваний, а также выделение экзосом из жидких биопсий делают полученные из экзосом днРНК отличными кандидатами в качестве потенциальных диагностических и прогностических биомаркеров различных видов рака, в том числе и РЯ [63, 65, 66].

Заключение

Рак яичников развивается бессимптомно вплоть до поздних стадий и характеризуется обширным метастазированием, химиорезистентностью и плохим прогнозом. Метастазирование при РЯ преимущественно перитонеальное, с образованием асцита, и его главной особенностью является отсутствие барьера между первичной опухолью и брюшной полостью. Важную роль в метастазировании РЯ играет ЭМП-переход от неподвижной поляризованной эпителиальной клетки, связанной с окружающей средой, к подвижной клетке с мезенхимальной морфологией.

Роль миРНК как «главного регулятора» сигнальных каскадов в клетке широко известна, в том числе и при РЯ. Однако недавнее открытие около 100 тысяч молекул днРНК, обладающих различными, но, в первую очередь, регуляторными функциями, привлекло внимание исследователей, и число соответствующих публикаций резко возросло.

Механизм действия днРНК как эндогенных РНК, конкурирующих с мРНК белок-кодирующих генов за связывание с миРНК, получил широкое признание как один из ключевых в опухолях с различной локализацией, включая РЯ.

Помимо механизма конкурентного связывания миРНК, широко распространены альтернативные механизмы прямого воздействия днРНК на мРНК или белок. Более того, некоторые днРНК (MALAT1 и др.), действуют в обоих режимах: с и без посредничества миРНК, но при этом регулируют различные мишени.

Неоднозначность действия миРНК хорошо известна — в зависимости от клеточного контекста они могут проявлять как онкогенные, так и супрессорные свойства. Двойственность поведения обнаруживается и для некоторых днРНК.

Значительная часть днРНК влияет на ключевые пути метастазирования РЯ и эпителиально-мезенхимальный переход. Более того, как онкосупрессорные,

так и онкогенные днРНК влияют почти на весь набор ключевых путей, имеющих в клетке. Кроме того, белки, на экспрессию которых прямо или косвенно влияют днРНК, также связаны сразу со многими сигнальными путями. При этом днРНК могут быть предикторами прогноза выживаемости и/или факторами ответа на терапию у пациентов с РЯ.

Имеется множество примеров участия ДНК-метилирования в регуляции генов кодирующих и некодирующих белки, включая мнРНК и днРНК, что отражается на протекании процессов в развитии и прогрессии РЯ. Более того, ДНК-метилирование представляется перспективным биомаркером для диагностики и прогноза ответа на терапию РЯ.

Пересечения взаимодействий днРНК и миРНК с мРНК БКГ и с процессами эпигенетической регуляции их генов посредством ДНК-метилирования составляют многослойные регуляторные сети, выяснение которых критичная задача современной биологии.

Изучение свойств днРНК и ДНК-метилирования – источник улучшения прогноза, общей выживаемости и качества жизни пациенток с РЯ, источник принципиально новых биомаркеров, а также путь к таргетной терапии и персонализированному лечению этого социально значимого заболевания. Отмечена перспективность экзосомальных днРНК, выделенных из жидких биопсий.

Литература/References

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-49. doi: 10.3322/caac.21660. PMID: 33538338
- Vogell A., Evans M.L. Cancer Screening in Women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019; 46(3): 485-99. doi: 10.1016/j.ogc.2019.04.007. PMID: 31378290
- Gaona-Luviano P., Medina-Gaona L.A., Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020; 9(4): 47. doi: 10.21037/cco-20-34. PMID: 32648448
- Klymenko Y., Nephew K.P. Epigenetic Crosstalk between the Tumor Microenvironment and Ovarian Cancer Cells: A Therapeutic Road Less Traveled. *Cancers (Basel).* 2018; 10(9): 295. doi: 10.3390/cancers10090295. PMID: 30200265; PMCID: PMC6162502
- Beermann J., Piccoli M.T., Viereck J., Thum T. Non-coding RNAs in Development and Disease: Background, Mechanisms, and Therapeutic Approaches. *Physiol Rev.* 2016; 96(4): 1297-325. doi: 10.1152/physrev.00041.2015. PMID: 27535639
- Wang J.Y., Lu A.Q., Chen L.J. LncRNAs in ovarian cancer. *Clin Chim Acta.* 2019; 490: 17-27. doi: 10.1016/j.cca.2018.12.013. PMID: 30553863
- Biswas S., Rao C.M. Epigenetics in cancer: Fundamentals and Beyond. *Pharmacol Ther.* 2017; 173: 118-34. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.011. PMID: 28188812
- Jung M., Pfeifer G.P. Aging and DNA methylation. *BMC Biol.* 2015; 13: 7. doi: 10.1186/s12915-015-0118-4. PMID: 25637097; PMCID: PMC4311512
- Lillicrop K.A., Burdge G.C. Epigenetic mechanisms linking early nutrition to long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26(5): 667-76. doi: 10.1016/j.beem.2012.03.009. PMID: 22980048
- Bakshi A., Bretz C.L., Cain T.L., Kim J. Intergenic and intronic DNA hypomethylated regions as putative regulators of imprinted domains. *Epigenomics.* 2018; 10(4): 445-61. doi: 10.2217/epi-2017-0125. PMID: 29569934; PMCID: PMC5925440
- Pfeifer G.P. Defining Driver DNA Methylation Changes in Human Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(4): 1166. doi: 10.3390/ijms19041166. PMID: 29649096; PMCID: PMC5979276
- Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation. *Nat Rev Genet.* 2018; 19(2): 81-92. doi: 10.1038/nrg.2017.80. PMID: 29033456
- Gong G., Lin T., Yuan Y. Integrated analysis of gene expression and DNA methylation profiles in ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2020; 13(1): 30. doi: 10.1186/s13048-020-00632-9. PMID: 32192517; PMCID: PMC7082962
- Oncul S., Amero P., Rodriguez-Aguayo C., Calin G.A., Sood A.K., Lopez-Berestein G. Long non-coding RNAs in ovarian cancer: expression profile and functional spectrum. *RNA Biol.* 2020; 17(11): 1523-34. doi: 10.1080/15476286.2019.1702283. PMID: 31847695; PMCID: PMC7567512
- Feng L.Y., Yan B.B., Huang Y.Z., Li L. Abnormal methylation characteristics predict chemoresistance and poor prognosis in advanced high-grade serous ovarian cancer. *Clin Epigenetics.* 2021; 13(1): 141. doi: 10.1186/s13148-021-01133-2. PMID: 34289901; PMCID: PMC8296752
- Yang D., Sun L., Li Z., Gao P. Noncoding RNAs in Regulation of Cancer Metabolic Reprogramming. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 927: 191-215. doi: 10.1007/978-981-10-1498-7_7. PMID: 27376736
- Wei J.W., Huang K., Yang C., Kang C.S. Non-coding RNAs as regulators in epigenetics (Review). *Oncol Rep.* 2017; 37(1):3-9. doi: 10.3892/or.2016.5236. PMID: 27841002
- Hombach S., Kretz M. Non-coding RNAs: Classification, Biology and Functioning. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 937: 3-17. doi: 10.1007/978-3-319-42059-2_1. PMID: 27573892
- Deb B., Uddin A., Chakraborty S. miRNAs and ovarian cancer: An overview. *J Cell. Physiol.* 2018; (233): 3846-54. doi: 10.1002/jcp.26095. PMID: 28703277
- Sanchez Calle A., Kawamura Y., Yamamoto Y., Takeshita F., Ochiya T. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer. *Cancer Sci.* 2018; 109(7): 2093-100. doi: 10.1111/cas.13642. PMID: 29774630; PMCID: PMC6029823
- Zhao X., Cai Y., Xu J. Circular RNAs: Biogenesis, Mechanism, and Function in Human Cancers. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(16): 3926. doi: 10.3390/ijms20163926. PMID: 31412535; PMCID: PMC6720291
- Zhang X., Wang W., Zhu W., Dong J., Cheng Y., Yin Z., Shen F. Mechanisms and Functions of Long Non-Coding RNAs at Multiple Regulatory Levels. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(22): 5573. doi: 10.3390/ijms20225573. PMID: 31717266; PMCID: PMC6888083
- Quinn J.J., Chang H.Y. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat Rev Genet.* 2016; 17(1): 47-62. doi: 10.1038/nrg.2015.10. PMID: 26666209

24. Wasson M.D., Brown J.M., Venkatesh J., Fernando W., Marcato P. Datasets exploring putative lncRNA-miRNA-mRNA axes in breast cancer cell lines. *Data Brief*. 2021; 37: 107241. doi: 10.1016/j.dib.2021.107241. PMID: 34235238; PMCID: PMC8250161
25. Shetty A., Venkatesh T., Kabbekodu S.P., Tsutsumi R., Suresh P.S. LncRNA-miRNA-mRNA regulatory axes in endometrial cancer: a comprehensive overview. *Arch Gynecol Obstet*. 2022. doi: 10.1007/s00404-022-06423-5. PMID: 35182183
26. Cao Y., Shi H., Ren F., Jia Y., Zhang R. Long non-coding RNA CCAT1 promotes metastasis and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Exp Cell Res*. 2017; 359(1): 185-94. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.07.030. PMID: 28754469
27. Seborova K., Vaclavikova R., Rob L., Soucek P., Vodicka P. Non-Coding RNAs as Biomarkers of Tumor Progression and Metastatic Spread in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(8): 1839. doi: 10.3390/cancers13081839. PMID: 33921525; PMCID: PMC8069230
28. Wang D.Y., Li N., Cui Y.L. Long Non-coding RNA CCAT1 Sponges miR-454 to Promote Chemoresistance of Ovarian Cancer Cells to Cisplatin by Regulation of Surviving. *Cancer Res Treat*. 2020; 52(3): 798-814. doi: 10.4143/crt.2019.498. PMID: 32124583; PMCID: PMC7373880
29. Mu Y., Li N., Cui Y.L. The lncRNA CCAT1 upregulates TGFβ1 via sponging miR-490-3p to promote TGFβ1-induced EMT of ovarian cancer cells. *Cancer Cell Int*. 2018; 18: 145. doi: 10.1186/s12935-018-0604-1. PMID: 30250403; PMCID: PMC6148998
30. Yiwei T., Hua H., Hui G., Mao M., Xiang L. HOTAIR Interacting with MAPK1 Regulates Ovarian Cancer Cell Proliferation, Migration, and Invasion. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 1856-63. doi: 10.12659/MSM.893528. PMID: 26117268; PMCID: PMC4489685.
31. López-Camarillo C., Ruiz-García E., Salinas-Vera Y.M., Silva-Cázares M.B., Hernández-de la Cruz O.N., Marchat L.A., et al. Deciphering the Long Non-Coding RNAs and MicroRNAs Coregulation Networks in Ovarian Cancer Development: An Overview. *Cells*. 2021; 10(6): 1407. doi: 10.3390/cells10061407. PMID: 34204094; PMCID: PMC8227049
32. Xin X., Li Q., Fang J., Zhao T. LncRNA HOTAIR: A Potential Prognostic Factor and Therapeutic Target in Human Cancers. *Front Oncol*. 2021; 11: 679244. doi: 10.3389/fonc.2021.679244. PMID: 34367966; PMCID: PMC8340021
33. Chang L., Guo R., Yuan Z., Shi H., Zhang D. LncRNA HOTAIR Regulates CCND1 and CCND2 Expression by Sponging miR-206 in Ovarian Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 49(4): 1289-303. doi: 10.1159/000493408. PMID: 30205383
34. Yang C., Li H., Zhang T., Chu Y., Chen D., Zuo J. miR-200c overexpression inhibits the invasion and tumorigenicity of epithelial ovarian cancer cells by suppressing lncRNA HOTAIR in mice. *J Cell Biochem*. 2020; 121(2): 1514-23. doi: 10.1002/jcb.29387. PMID: 31535411
35. Zhang Y., Ai H., Fan X., Chen S., Wang Y., Liu L. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR reverses cisplatin resistance of ovarian cancer cells through inhibiting miR-138-5p-regulated EZH2 and SIRT1. *Biol Res*. 2020; 53(1): 18. doi: 10.1186/s40659-020-00286-3. PMID: 32349783; PMCID: PMC7191713
36. Zhang Y., Guo J., Cai E., Cai J., Wen Y., Lu S., et al. HOTAIR maintains the stemness of ovarian cancer stem cells via the miR-206/TBX3 axis. *Exp Cell Res*. 2020; 395(2): 112218. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.112218. PMID: 32771526
37. Jin Y., Feng S.J., Qiu S., Shao N., Zheng J.H. LncRNA MALAT1 promotes proliferation and metastasis in epithelial ovarian cancer via the PI3K-AKT pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21(14): 3176-84. PMID: 28770968
38. Lei R., Xue M., Zhang L., Lin Z. Long noncoding RNA MALAT1-regulated microRNA 506 modulates ovarian cancer growth by targeting iASPP. *Onco Targets Ther*. 2016; 10: 35-46. doi: 10.2147/OTT.S112686. PMID: 28031721; PMCID: PMC5182047
39. Pa M., Naizaer G., Seyiti A., Kuerbang G. Long Noncoding RNA MALAT1 Functions as a Sponge of MiR-200c in Ovarian Cancer. *Oncol Res*. 2017. doi: 10.3727/096504017X15049198963076. PMID: 28899458
40. Tao F., Tian X., Ruan S., Shen M., Zhang Z. miR-211 sponges lncRNA MALAT1 to suppress tumor growth and progression through inhibiting PHF19 in ovarian carcinoma. *FASEB J*. 2018, fj201800495RR. doi: 10.1096/fj.201800495RR. PMID: 29874124
41. Sun Q., Li Q., Xie F. LncRNA-MALAT1 regulates proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells by targeting miR-503-5p. *Onco Targets Ther*. 2019; 12: 6297-307. doi: 10.2147/OTT.S214689. PMID: 31496733; PMCID: PMC6691960
42. Ye W., Ni Z., Yicheng S., Pan H., Huang Y., Xiong Y., et al. Anisomycin inhibits angiogenesis in ovarian cancer by attenuating the molecular sponge effect of the lncRNA-Meg3/miR-421/PDGFRα axis. *Int J Oncol*. 2019; 55(6): 1296-312. doi: 10.3892/ijo.2019.4887. PMID: 31638182; PMCID: PMC6831202
43. Tao P., Yang B., Zhang H., Sun L., Wang Y., Zheng W. The overexpression of lncRNA MEG3 inhibits cell viability and invasion and promotes apoptosis in ovarian cancer by sponging miR-205-5p. *Int J Clin Exp Pathol*. 2020; 13(5): 869-79. PMID: 32509057; PMCID: PMC7270692
44. Shi X., Xiao L., Mao X., He J., Ding Y., Huang J., et al. miR-205-5p Mediated Downregulation of PTEN Contributes to Cisplatin Resistance in C13K Human Ovarian Cancer Cells. *Front Genet*. 2018; 9: 555. doi: 10.3389/fgene.2018.00555. PMID: 30510566; PMCID: PMC6253938
45. Sheng X., Li J., Yang L., Chen Z., Zhao Q., Tan L., et al. Promoter hypermethylation influences the suppressive role of maternally expressed 3, a long non-coding RNA, in the development of epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep*. 2014; 32(1): 277-85. doi: 10.3892/or.2014.3208. PMID: 24859196
46. Vrba L., Garbe J.C., Stampfer M.R., Futscher B.W. A lincRNA connected to cell mortality and epigenetically-silenced in most common human cancers. *Epigenetics*. 2015; 10(11): 1074-83. doi: 10.1080/15592294.2015.1106673. PMID: 26646903; PMCID: PMC4844203
47. Salamini-Montemurri M., Lamas-Maceiras M., Barreiro-Alonso A., Vizoso-Vázquez Á., Rodríguez-Belmonte E., Quindós-Varela M., et al. The Challenges and Opportunities of LncRNAs in Ovarian Cancer Research and Clinical Use. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(4): 1020. doi: 10.3390/cancers12041020. PMID: 32326249; PMCID: PMC7225988
48. Chen X., Wu W., Cao X., Zhao X., Li W., Deng C., et al. lncRNA mortal obligate RNA transcript was downregulated in ovarian carcinoma and inhibits cancer cell proliferation by downregulating miRNA-21. *J Cell Biochem*. 2019. doi: 10.1002/jcb.28478. PMID: 30916806
49. Vrba L., Futscher B/W. Epigenetic Silencing of MORT Is an Early Event in Cancer and Is Associated with Luminal, Receptor Positive Breast Tumor Subtypes. *J Breast Cancer*. 2017; 20(2): 198-202. doi: 10.4048/jbc.2017.20.2.198. PMID: 28690657; PMCID: PMC5500404

50. Zhuang L., Ding W., Ding W., Zhang Q., Xu X., Xi D. lncRNA ZNF667-AS1 (NR_036521.1) inhibits the progression of colorectal cancer via regulating ANK2/JAK2 expression. *J Cell Physiol.* 2021; 236(3): 2178-93. doi: 10.1002/jcp.30004. PMID: 32853419
51. Peng S., Yin X., Zhang Y., Mi W., Li T., Yu Y., et al. Competing endogenous RNA network analysis reveals potential long non-coding RNAs as predictive biomarkers of gastric cancer. *Oncol Lett.* 2020; 19(3): 2185-96. doi: 10.3892/ol.2020.11351. PMID: 32194716; PMCID: PMC7039062
52. Yang H., Cai M.Y., Rong H., Ma L.R., Xu Y.L. ZNF667-AS1, a positively regulating MEGF10, inhibits the progression of uveal melanoma by modulating cellular aggressiveness. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021; 35(5):e22732. doi: 10.1002/jbt.22732. PMID: 33512044
53. Markman M. Pharmaceutical Management of Ovarian Cancer: Current Status. *Drugs.* 2019; 79(11): 1231-9. doi: 10.1007/s40265-019-01158-1. PMID: 31267481
54. Cornelison R., Llana DC, Landen CN. Emerging Therapeutics to Overcome Chemoresistance in Epithelial Ovarian Cancer: A Mini-Review. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(10): 2171. doi: 10.3390/ijms18102171. PMID: 29057791; PMCID: PMC5666852
55. Huang D., Savage S.R., Calinawan A.P., Lin C., Zhang B., Wang P., et al. A highly annotated database of genes associated with platinum resistance in cancer. *Oncogene.* 2021; 40(46): 6395-405. doi: 10.1038/s41388-021-02055-2. PMID: 34645978; PMCID: PMC8602037
56. Loret N., Denys H., Tummers P., Bex G. The Role of Epithelial-to-Mesenchymal Plasticity in Ovarian Cancer Progression and Therapy Resistance. *Cancers (Basel).* 2019; 11(6): 838. doi: 10.3390/cancers11060838. PMID: 31213009; PMCID: PMC6628067
57. Wang H., Fang L., Jiang J., Kuang Y., Wang B., Shang X., et al. The cisplatin-induced lncRNA PANDAR dictates the chemoresistance of ovarian cancer via regulating SFRS2-mediated p53 phosphorylation. *Cell Death Dis.* 2018; 9(11): 1103. doi: 10.1038/s41419-018-1148-y. PMID: 30375398; PMCID: PMC6207559
58. Dragomir M., Chen B., Calin G.A. Exosomal lncRNAs as new players in cell-to-cell communication. *Transl Cancer Res.* 2018; 7 (Suppl 2):S243-S252. doi: 10.21037/tcr.2017.10.46. PMID: 30148073; PMCID: PMC6107076
59. Da M., Jiang H., Xie Y., Jin W., Han S. The Biological Roles of Exosomal Long Non-Coding RNAs in Cancers. *Onco Targets Ther.* 2021; 14: 271-87. doi: 10.2147/OTT.S281175. PMID: 33488093; PMCID: PMC7814250
60. Barile L., Vassalli G. Exosomes: Therapy delivery tools and biomarkers of diseases. *Pharmacol Ther.* 2017; 174: 63-78. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.020. PMID: 28202367
61. Thakur A., Parra D.C., Motallebnejad P., Brocchi M., Chen H.J. Exosomes: Small vesicles with big roles in cancer, vaccine development, and therapeutics. *Bioact Mater.* 2021; 10: 281-94. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.08.029. PMID: 34901546; PMCID: PMC8636666
62. Zhang W., Wang Q., Yang Y., Zhou S., Zhang P., Feng T. The role of exosomal lncRNAs in cancer biology and clinical management. *Exp Mol Med.* 2021; 53(11): 1669-73. doi: 10.1038/s12276-021-00699-4. PMID: 34819615; PMCID: PMC8639705
63. Yang C., Kim H.S., Song G., Lim W. The potential role of exosomes derived from ovarian cancer cells for diagnostic and therapeutic approaches. *J Cell Physiol.* 2019; 234(12): 21493-503. doi: 10.1002/jcp.28905. PMID: 31144314
64. Guo X.M., Miller H., Matsuo K., Roman L.D., Salhia B. Circulating Cell-Free DNA Methylation Profiles in the Early Detection of Ovarian Cancer: A Scoping Review of the Literature. *Cancers (Basel).* 2021; 13(4): 838. doi: 10.3390/cancers13040838. PMID: 33671298; PMCID: PMC7923044
65. Paracchini L., D'Incalci M., Marchini S. Liquid Biopsy in the Clinical Management of High-Grade Serous Epithelial Ovarian Cancer-Current Use and Future Opportunities. *Cancers (Basel).* 2021; 13(10): 2386. doi: 10.3390/cancers13102386. PMID: 34069200; PMCID: PMC8156052
66. Beylerli O., Gareev I., Sufianov A., Ilyasova T., Guang Y. Long noncoding RNAs as promising biomarkers in cancer. *Noncoding RNA Res.* 2022; 7(2): 66-70. doi: 10.1016/j.ncrna.2022.02.004. PMID: 35310927; PMCID: PMC8891810

Сведения об авторах:

Лукина С.С., науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Бурденный А.М., канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Филиппова Е.А., канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Пронина И.В., канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Иванова Н.А., мл. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Казубская Т.П., доктор мед. наук, врач-онкогенетик, ст. науч. сотр. лаб. клинической онкогенетики ФГБНУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Брага Э.А., доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр., зав. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Логинов В.И., канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП.