

УДК 616-092

Некодирующие РНК как потенциальные биомаркёры функциональной диагностики рака молочной железы

Бурдённый А.М.^{1,2}, Филиппова Е.А.¹, Лукина С.С.¹, Пронина И.В.¹, Иванова Н.А.¹, Казубская Т.П.³,
Карпухин А.В.⁴, Логинов В.И.^{1,4}, Брага Э.А.^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук.

119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

115478, Москва, Каширское ш., д. 23

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1

Ранее считалось, что РНК в основном передаёт информацию, закодированную в ДНК, чтобы другие молекулы, такие как рибосомы, могли использовать код для создания белков. Однако за последние 30 лет исследователи обнаружили, что существуют разные типы РНК, среди которых одним из наиболее важных является некодирующая РНК (нкРНК), характеризующаяся отсутствием открытой рамки считывания и не участвующая в производстве белков. Открытие большого количества нкРНК произвело революцию в этой области, изменив представление исследователей о физиологии и развитии. Некодирующие РНК, иногда называемые «тёмной материей» генома, составляют более 90% от всех РНК, кодируемых геномом человека. Но большая часть из известных нкРНК (~50000) обнаружена только за последние 10 лет и остается пока мало изученной. Тем не менее, с тех пор показано, что многие нкРНК играют важную роль как в нормальной физиологии клетки, так и при заболеваниях, включая онкологические. Так, некоторые малые нкРНК настолько стабильны, что могут длительное время существовать в кровотоке и могут стать основой для точного и чувствительного скрининга основных видов рака человека в нескольких каплях крови или плазмы. Кроме того, нкРНК могут стать лекарством, и их доставка может осуществляться на основе тех же принципов, что и доставка синтетической РНК и олигонуклеотидов, нацеленных на мРНК, кодирующие белок.

В этом обзоре мы рассматриваем роль некоторых нкРНК – микроРНК (миРНК) и длинных нкРНК (днРНК) в патогенезе рака молочной железы (РМЖ). Большая часть этого обзора, будет посвящена нкРНК, как диагностическим биомаркёрам. Мы обсудим также их потенциальное использование в персонализированном лечении РМЖ.

Ключевые слова: некодирующие РНК; рак молочной железы; биомаркёры.

Для цитирования: Бурдённый А.М., Филиппова Е.А., Лукина С.С., Пронина И.В., Иванова Н.А., Казубская Т.П., Карпухин А.В., Логинов В.И., Брага Э.А. Некодирующие РНК как потенциальные биомаркёры функциональной диагностики рака молочной железы. Патогенез. 2022; 20(4): 4-16.

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.4-16

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания Минобрнауки РФ учреждению ФГБНУ «НИИОПП» (ПНИ № FGFR-2020-0002).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.11.2022

Non-coding RNA as potential biomarkers for breast cancer functional diagnostics

Burdennyu A.M.^{1,2}, Filippova E.A.¹, Lukina S.S.¹, Pronina I.V.¹, Ivanova N.A.¹, Kazubskaya T.P.³,
Karpukhin A.V.⁴, Loginov V.I.^{1,4}, Braga E.A.^{1,4}

¹Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

²Emanuel Institute for Biochemical Physics,
Kosygina St. 4, Moscow 119334, Russian Federation

³Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
Kashirskoe Shosse 23, Moscow 115478, Russian Federation

⁴Research Centre for Medical Genetics,
Moskvorech'ye St. 1, Moscow 115522, Russian Federation

Previously it was believed that RNA mainly conveys the information encoded in DNA, so that other molecules, such as ribosomes, could use that code to create proteins. However, over the past 30 years, different types of RNA have been discovered. One of the most important of them is non-coding RNA (ncRNA) characterized by the absence of the open reading frame and not involved in the protein production. The discovery of numerous ncRNAs has revolutionized this field and changed the researchers' ideas about physiology and development. Non-coding RNAs, sometimes called "dark matter" of the genome, constitute more than 90% of all RNAs encoded by the human genome. However, most of the known ncRNAs (~50,000) were discovered only during

the last decade and remain understudied. Nevertheless since that time, it has been shown that many ncRNAs play an important role both in normal cell physiology and in diseases, including cancer. Thus, some small ncRNAs are so stable that they can exist in the bloodstream for a long time and can become a basis for an accurate and sensitive screening for major human cancers using only a few drops of blood or plasma. In addition, ncRNAs may become medications that could be delivered based on the same principle as the delivery of synthetic RNA and oligonucleotides targeting protein-coding mRNAs.

In this review, we addressed the role of some ncRNAs, miRNAs (siRNAs) and long ncRNAs (lncRNAs), in the pathogenesis of breast cancer. Much of this review will focus on ncRNAs as diagnostic biomarkers. We will also discuss their potential use in the personalized treatment of breast cancer.

Key words: non-coding RNA; breast cancer; biomarkers.

For citation: Burdenny A.M., Filippova E.A., Lukina S.S., Pronina I.V., Ivanova N.A., Kazubskaya T.P., Karpukhin A.V., Loginov V.I., Braga E.A. [Non-coding RNA as potential biomarkers for breast cancer functional diagnostics]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(4): 4-16. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.4-16

For correspondence: Burdenny Alexey Mikhailovich, e-mail: burdenny@gmail.com

Funding. This work was a part of the State Assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation to the Institute of General Pathology and Pathophysiology (ASR # FGFU-2020-0002).

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

Received: 03.11.2022

Введение

На протяжении десятилетий крошечная часть генома, кодирующая белок, была в центре внимания медицинских исследований. Секвенирование генома человека показало, что только около 2% наших генов в конечном счете кодируют белки, и многие в научном сообществе полагали, что оставшиеся 98% были просто нефункциональным «мусором» [1]. Однако проект ENCODE показал, что это не так [2], и некодирующие РНК (нкРНК) регулируют не только фундаментальные биологические процессы, такие как рост, развитие и функции органов, но также, по-видимому, играют решающую роль во всем спектре заболеваний человека, в частности, в онкологии [3, 4]. Эти знания, в свою очередь, открыли новые возможности для разработки конкретных стратегий лечения и профилактики рака [5, 6].

Идентификация нкРНК, добавила ещё одно измерение к представлениям о функциях остальной части генома, не кодирующей белки, и к пониманию того, как развивается рак и как его можно лечить. Показано, что нарушение регуляции экспрессии нкРНК и последующие процессы передачи сигналов к белковым генам на-

прямую связаны с развитием и прогрессией рака. Помимо нарушений в участках последовательности ДНК, кодирующих сами нкРНК, к раку приводят мутации в генах, участвующих в биогенезе нкРНК, таких как Droscha и Dicer, вовлеченных в процессинг наиболее изученного класса нкРНК – микроРНК (миРНК) [7]. Помимо этих генетических механизмов, повышенная или пониженная экспрессия нкРНК может быть связана с эпигенетическими, транскрипционными или посттранскрипционными процессами [6, 7].

Регуляторные нкРНК можно разделить на несколько групп в зависимости от их размера и строения [8]:

линейные РНК, включающие малые некодирующие РНК (мнкРНК), подразделяющиеся на миРНК, малые (small) интерферирующие РНК (siRNA) и piwi-взаимодействующие РНК (piRNA), и днРНК (рис. 1);

кольцевые или циркулярные РНК (циркРНК); циркРНК, в отличие от линейных РНК, могут образовывать ковалентно замкнутую петлю без 5'- и 3'-полярных участков [9].

Так, класс миРНК характеризуется длиной 20–30 нуклеотидов и участвует в регуляции экспрессии белок-кодирующих генов с большим набором функций. Важно от-

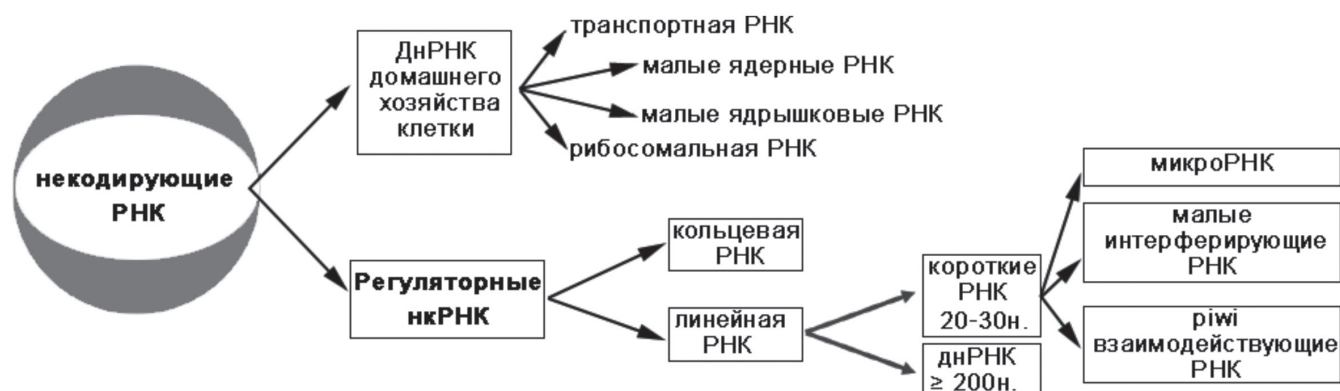


Рис. 1. Схематическая классификация некодирующих РНК.

метить, что одна и та же миРНК может воздействовать на все мРНК-мишени, имеющие в своей последовательности соответствующие сайты связывания. Таким образом, миРНК обладает универсальным механизмом подавления экспрессии и по разным оценкам, от 30 до 60% генов человека являются мишенями миРНК [10]. Кроме того, показана их ключевая роль в процессах канцерогенеза. В зависимости от их функционального влияния на патогенез рака различают онкогенные и супрессорные миРНК, а также миРНК с двойной ролью в зависимости от локализации рака [11]. На данный момент по оценке miRBase v22 для человека известно 2654 зрелых миРНК [12].

По сравнению с миРНК, днРНК – РНК длиной более 200 нуклеотидов, демонстрируют обширное разнообразие своих функций в клетке. Так было показано, что различные днРНК способны влиять на экспрессию генов на всех уровнях – эпигенетическом, транскрипционном и посттранскрипционном. Множество днРНК сближают другие молекулы (миРНК, мРНК, ДНК) друг с другом и с белками (например, комплексами, модифицирующими хроматин, транскрипционными факторами, лигазами E3, РНК-связывающими белками (RBP, RNA binding protein)), создавая тем самым гибкую молекулярную структуру – каркас, который способствует химическим взаимодействиям, необходимым для поддержания клеточной активности [13]. Длинные нкРНК участвуют в связывании факторов транскрипции, регулируют процессинг и стабильность мРНК. Тотальное секвенирование РНК (RNA-seq) показало, что общее количество уникальных транскриптов днРНК составляет приблизительно 70% от общего пула РНК, что на порядки выше, чем генов, кодирующих белки. Эти данные позволили провести углубленное исследование ландшафта днРНК в опухолях и привели к идентификации 7941 днРНК, которые были специфичны для рака и/или клеточных линий опухолей [14].

Следует отметить, что для многих видов онкологии эффективная диагностика и прогноз остаётся приоритетной задачей. Поэтому поиск новых маркеров, эффективных для диагностики и прогнозирования эпителиальных опухолей, в частности, рака молочной железы (РМЖ), остаётся важнейшей задачей молекулярной онкологии на сегодняшний день. В связи с этим приоритетным является использование миРНК и днРНК как важнейших биомаркеров, участвующих в регуляции клеточных процессов и выявляемых при различных видах онкологии [15].

РМЖ представляет собой наиболее часто встречающийся вид рака, связанный с женской репродуктивной системой, характеризующийся высокой смертностью и значительной гетерогенностью [16]. Длительное время заболевание классифицировалось лишь по клинико-морфологическим параметрам. В связи с этим, альтернативным подходом по установлению точного подтипа РМЖ, представляется поиск различных гормональных, иммуногистохимических, генетических, эпигенетических и иммунологических маркеров диа-

гностики, прогноза и эффективности лечения РМЖ. В настоящее время не существует общепринятых диагностических и прогностических маркеров РМЖ, поэтому сложно предугадать случаи низкой чувствительности и устойчивости опухоли к лечению.

Таким образом, в настоящей работе будут рассмотрены функции нкРНК – миРНК и днРНК в патогенезе РМЖ. Большая часть этого обзора, будет посвящена нкРНК, как диагностическим биомаркерам. Мы также обсудим их потенциальное использование в персонализированном лечении РМЖ.

МикроРНК и рак молочной железы

Среди всех видов малых нкРНК миРНК безусловно, наиболее широко изучены при раке, и показано, что изменения в миРНК играют решающую роль во влиянии на молекулярные и клеточные процессы опухолеобразования [5]. Хотя исследователи всё ещё изучают и ещё будут изучать степень вклада миРНК в развитие того или иного вида рака, в том числе и для РМЖ, уже сейчас можно разделить эти малые нкРНК, по воздействию на опухолевые процессы, протекающие в клетке – как супрессоры опухоли или как онкогены [7].

Онкогенные микроРНК

Как уже отмечалось выше, миРНК могут функционировать как онкогены, способствуя аномальному росту клеток и образованию опухолей. Эти миРНК могут напрямую ингибировать активность опухолевых супрессоров или работать косвенно, устраняя генетические «тормоза» активности онкогенов.

Большое количество генов миРНК сосредоточено в областях, подверженных множественным хромосомным aberrациям, в том числе, амплификации, что может вызывать увеличение уровня экспрессии онко-миРНК [17]. Например, миРНК miR-10b взаимодействует с геном *HOXD10*, который является транскрипционным фактором, необходим для поддержания гомеостаза клетки, и способствует миграции и инвазии клеток РМЖ [18]. В другой работе приведены данные, что в качестве онкогенов при РМЖ выступают миРНК miR-21, -155, -182, -10b, -27a, -9 [19]. Так, для miR-21 показано, что она вовлечена в процессы развития инвазивного и метастатического РМЖ, а также регулирует эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). [20, 21].

МиРНК miR-155 может способствовать аномальной пролиферации клеток, вызывая ряд изменений, которые в конечном итоге приводят к развитию различных видов злокачественных опухолей, в том числе РМЖ [22]. Важно отметить, что доставка «антиМИР», нацеленных на miR-155, может ингибировать рост опухоли [5]. Исследование проводилось на клеточных линиях РМЖ с участием miR-155 и её мишени гена *SOC1*. Анализ результатов показал значительное снижение экспрессии гена *SOC1*, отвечающего за регуляцию пролиферативной и миграционной активности клетки. В то же время

для другого гена-мишени *MMP16* показано увеличение уровня экспрессии в клеточных линиях РМЖ при увеличенном уровне экспрессии miR-155. Авторы отмечают усиление пролиферативной и миграционной активности клеток при высоком уровне экспрессии miR-155 и *MMP16* и сниженном уровне экспрессии *SOC1*, подтверждая онкогенный характер данной миРНК [23].

Еще одной миРНК, демонстрирующей онкогенный потенциал, является miR-191, изменение экспрессии которой наблюдается более чем в 20 различных видах опухолей. При исследовании miR-191 нашей группой было отмечено деметилирование гена этой миРНК, но при этом мы наблюдали как повышение, так и снижение экспрессии, и не удалось определить однозначно характер этой миРНК [24]. Однако в ряде исследований получены убедительные доказательства того, что данная миРНК проявляет именно онкогенные свойства. Так, в недавнем исследовании на образцах парафинизированной ткани больных и прилегающей гистологически нормальной ткани было выявлено значительное увеличение экспрессии данной миРНК в опухолевых образцах. Важно, что гиперэкспрессия miR-191 приводила к усилению клеточной пролиферации и снижению уровня апоптоза [25]. При этом, у регулируемых miR-191 белок-кодирующих супрессорных генов уровень экспрессии был значительно снижен, что подтверждает онкогенный характер данной миРНК. Таким образом, miR-191 может быть маркером ранней диагностики РМЖ [26]. Авторы отмечают, что данная миРНК может представлять интерес и как маркер ранней диагностики РМЖ, и как маркер терапии этого вида рака.

МикроРНК, подавляющие опухоль

Другой класс миРНК составляют опухоль-супрессорные миРНК, характеризующиеся сниженным уровнем экспрессии в раковых клетках [27]. Например, консервативная миРНК *let-7* репрессирует онкогены семейства *RAS*, участвующие примерно в одной трети всех случаев рака у человека, и может использоваться в качестве нового и многообещающего терапевтического средства [28]. В качестве другого примера, может выступать миРНК miR-34a, регулирующая экспрессию нескольких онкогенов и являющаяся основной мишенью p53 [3]. Еще одним таким примером, может стать miR-129, подавление экспрессии которой показано в различных видах опухолей, включая РМЖ и др. [29].

Наиболее часто низкий уровень экспрессии в опухоли связан с повышенным уровнем метилирования промоторного CpG-островка гена, кодирующего миРНК. Стоит отметить, что по сравнению с БКГ, гены миРНК показывают на порядок более высокую частоту метилирования промоторных CpG-острков, в связи с чем их можно рассматривать в качестве перспективных маркеров опухолей. Кроме того, некоторые из эпигенетически регулируемых генов миРНК обнаружены только в одном виде рака, что подкрепляет возможность их

потенциального использования в качестве диагностического инструмента [30].

В настоящем обзоре рассмотрены несколько наиболее значимых супрессорных миРНК, которые чаще других подвергаются аномальным эпигенетическим изменениям при РМЖ. Например, наши данные об изменении уровня экспрессии миРНК miR-125b в результате гиперметилирования ее промоторного CpG-островка, находят подтверждение в ряде последних международных исследований. Так, в исследовании, выполненном на клеточных линиях РМЖ, для этой миРНК был выявлен новый ген-мишень – *TPD52* (Tumor protein D52), который является классическим онкогеном, имеющим высокий уровень экспрессии в различных видах рака. Авторам наглядно удалось показать, что снижение экспрессии miR-125b в клетках опухоли приводило к стремительному увеличению уровня экспрессии гена *TPD52* и способствовало пролиферации, миграции и инвазии клеток РМЖ [31].

В ещё одном нашем исследовании мы показали, что высокий уровень метилирования гена миРНК miR-127 оказался значимо связан с низким уровнем её экспрессии в опухоли [32]. Это подтверждается в исследовании [33], в котором на основе данной миРНК было разработано так называемое «протолекарство» и проведен анализ его эффективности. Результат показал снижение пролиферативной, миграционной и инвазивной активности клеток опухоли нескольких клеточных линий при высоком уровне miR-127.

Ещё одним классическим супрессором по результатам ряда исследований можно считать ген *MIR34B/C*. Согласно нашим результатам в образцах РМЖ было выявлено, что метилирование гена данной миРНК является ранним событием при злокачественной трансформации [34]. Это было также подтверждено в работе [35] *in vitro* и *in vivo*. Так, сниженная экспрессия miR-34b/c при высоком уровне экспрессии гена-мишени *NK1R-Tr* способствует прогрессии РМЖ, а обратный процесс уменьшает пролиферацию клеток опухоли и усиливает апоптоз [35].

При комплексном анализе большого числа генов миРНК при РМЖ мы выявили наличие высокого уровня метилирования для разных генов миРНК, включая *MIR124-1*, *MIR125B-1*, *MIR127* и *MIR34B/C*, у которых уровень экспрессии кодируемых ими миРНК был снижен. По итогам нашей работы нам удалось составить различные комбинации маркеров, объединённые в несколько панелей, которые потенциально можно использовать при диагностике РМЖ [32, 36, 37].

Длинные некодирующие РНК и рак молочной железы

Учитывая широкий спектр регуляторных механизмов, включая апоптоз, пролиферацию, ангиогенез, ЭМП и др, в которых участвуют днРНК, неудивительно, что многие днРНК, вносят важный вклад в прогресс

сирование рака и представляют собой возможные диагностические и терапевтические мишени. Было обнаружено, что подобно миРНК, днРНК функционируют либо как супрессоры опухолей, или как онкогены.

Онкогенные днРНК

Многие днРНК способствуют росту опухоли и часто гиперэкспрессируются при раке. Например, днРНК *HOTAIR* является одной из наиболее хорошо изученных онкогенных днРНК, которая первоначально была охарактеризована как регулятор семейства генов *HOX*, которые помогают контролировать клеточную идентичность [38]. Гиперэкспрессия *HOTAIR* была связана с плохим исходом при РМЖ и некоторых других видах рака, возможно, за счет увеличения метастазирования и инвазивности опухоли [39-41]. Интерес представляют результаты исследования, проведенного на клеточных линиях зарубежными авторами, которые показали прямое взаимодействие между днРНК и миРНК. Анализ результатов работы выявил, что подавление экспрессии *miR-203a* в клетках опухоли путем «sponger» днРНК *HOTAIR* приводило к усилению пролиферации, миграции и инвазии. Авторы полагают, что их результаты можно использовать как систему терапии РМЖ при определенных условиях [42].

Согласно ряду исследований, большое значение в патогенезе РМЖ играет высоко-консервативная днРНК *MALAT1*. Эта днРНК характеризуется высоким уровнем экспрессии в опухоли и легко определяется функциональными тестами [43]. Исследование пациентов с трижды негативным РМЖ выявило связь *MALAT1* с мишенью *miR-129*. Авторы установили по результатам исследований на пациентах и на клеточных линиях, что уровень экспрессии *MALAT1* значительно повышается в образцах РМЖ и подавляет экспрессию *miR-129*. При этом значительно усиливается пролиферация и инвазия опухолевых клеток. Однако, при увеличении уровня экспрессии *miR-129* происходил обратный эффект [44]. Для днРНК *MALAT1* показаны и другие мишени. Так, например, на клеточных линиях и на образ-

цах пациентов с РМЖ, было показано взаимодействие между днРНК *MALAT1* и миРНК *miR-26a/b*, что приводило к усилению инвазии и миграции опухолевых клеток РМЖ [45].

ДнРНК, подавляющие опухоль

Некоторые днРНК действуют как средства защиты от развития рака, предотвращая пролиферацию, активируя апоптоз, поддерживая стабильность генома или способствуя экспрессии опухолевых супрессоров. Так, выявлена супрессорная функция для днРНК *XIST* при РМЖ. Авторы предположили [46], что снижение уровня экспрессии этой днРНК может стать потенциальным биомаркером, а увеличение уровня экспрессии *XIST* приводит к терапевтическому эффекту и снижению пролиферации и инвазии РМЖ [46].

Другой днРНК, обладающей супрессорной активностью, является *GAS5* (рис. 2). Экспрессия *GAS5* снижена при раке желудка, меланоме, плоскоклеточном раке пищевода, немелкоклеточном раке легкого, раке яичников, раке шейки матки, глиоме, и других видах рака, в том числе, при РМЖ [40, 47].

Помимо непосредственного влияния на передачу ростовых сигналов, днРНК *GAS5* также участвует во взаимодействиях с миРНК и другими днРНК, а также способствует активации других опухолевых супрессоров, что, в конечном итоге, может привести к снижению клеточной пролиферации и усилению апоптоза, а также к снижению миграционного потенциала [47-49]. Снижение экспрессии днРНК *GAS5* коррелирует с клиническими характеристиками опухоли, такими как метастазирование в лимфатические узлы, рецидив опухоли, снижение выживаемости и резистентность к химиотерапии [48, 50, 51]. Экспериментальное увеличение экспрессии *GAS5* стимулирует апоптоз и ингибирует пролиферацию, инвазию и ЭМП [52].

При различных видах рака днРНК *GAS5* является «губкой» для ряда миРНК, включая *miR-18a*, *-21*, *-23a*, *-106b*, *-135a/b*, *-182*, *-196a*, *-205*, *-221* и *-222* [51, 53]. Значительная часть супрессорного эффекта днРНК *GAS5* объясняется подавлением активности этих онко-миРНК. Важная роль этих механизмов подчеркивается наличием систем с положительной обратной связью, способных «переключать» режим функционирования клетки. Так, днРНК *GAS5* связывается с *miR-196a*, увеличивая тем самым экспрессию ее мРНК-мишени гена *FOXO1*. В свою очередь, белок *foxo1* способствует транскрипции *GAS5*, формируя таким образом петлю положительной обратной связи [54].

Ингибирующий экспрессию эффект метилирования гена днРНК *GAS5* был продемонстрирован при различных видах рака, в том числе и при РМЖ [55]. Кроме того, в ряде работ, метилирование гена днРНК *GAS5* рассматривается как индикатор для прогнозирования пациентов с эпителиальными опухолями различных локализаций, например, рака яичников и молочной железы [55, 56].

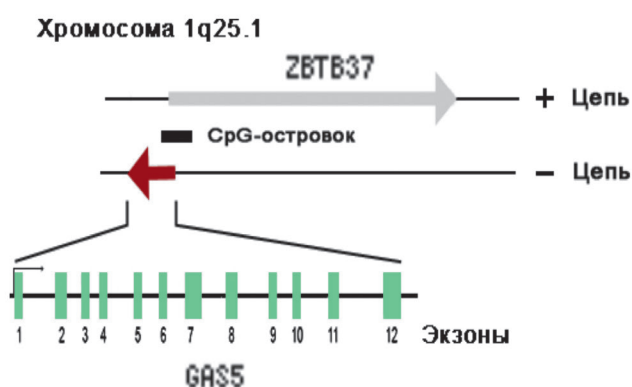


Рис. 2. Схематическое изображение геномного локуса, содержащего ген *GAS5*. Показаны положение экзонов и CpG-островка.

Кроме того, наше внимание привлекла другая днРНК, MEG3 (*maternally expressed 3*, матерински экспрессируемая 3) [57]. Геномная организация локуса, кодирующего эту миРНК, дана на рис. 3.

Так, в работе [58] показано снижение экспрессии MEG3 в клеточных линиях и тканях рака яичников. В результате дальнейших исследований было выяснено, что гиперэкспрессия днРНК MEG3 блокировала пролиферацию клеток и индуцировала апоптоз в клеточных линиях рака яичников, шейки матки и других видов рака [59]. Более того, MEG3 подавляла процесс ЭМП и инвазию при РМЖ, главным образом, через перехват миРНК miR-421, что приводило к усилению экспрессии E-кадгерина, который считается негативным регулятором ЭМП [60]. Системный мета-анализ показал связь между подавлением экспрессии MEG3 и плохим исходом у больных раком разных локализаций [61].

В соответствии со статусом супрессора опухолей, потеря копийности гена *MEG3* и повышенное метилирование его промоторного CpG-островка часто отмечаются при раке разных локализаций [39]. Более того, гиперметилирование гена *MEG3* было связано с плохим исходом у больных раком молочной железы [62].

В совокупности результаты исследований *in vitro*, а также клинических анализов показывают, что днРНК MEG3 играет ключевую роль в подавлении канцерогенеза. Следовательно, стратегии индукции её экспрессии могут быть эффективными при лечении рака. Поскольку эпигенетические механизмы вовлечены в подавление её экспрессии в опухолевых тканях, эпигенетическая терапия является предполагаемым методом индукции экспрессии MEG3 и перепрограммирования раковых клеток.

Клиническая значимость нкРНК при раке молочной железы

Поиск в базе данных Clinicaltrials.gov по ключевым словам, связанным с нкРНК, показывает сотни клинических исследований с участием нкРНК, многие из которых касаются рака, а подавляющее большинство, более 900 испытаний, с участием миРНК. Учитывая высокую специфичность методов обнаружения нкРНК и их тканеспецифичность, а также множество подтверждающих их важную роль данных в исследованиях, неудивительно, что подавляющее большинство этих исследо-

ваний носят диагностический характер, где нкРНК используются в качестве биомаркёров опухолеобразования или прогностического маркёра исхода заболевания. Кроме того, учитывая недавний успех препаратов на основе РНК и олигонуклеотидов [63], начался ряд терапевтических клинических испытаний с нкРНК [7], хотя и с переменным успехом.

Некодирующие РНК как биомаркёры рака

Некодирующие РНК являются полезными молекулярными биомаркёрами, поскольку аномальная экспрессия нкРНК наблюдается при различных видах рака. Многочисленные крупномасштабные исследования в доклинических условиях продемонстрировали перспективность использования нкРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров [64, 65]. Важно отметить, что ряд маркёров может быть выделен в биологических жидкостях, что не требует получения образца ткани (например биопсии), и потому такой подход отличается большей перспективой, чем исследование с помощью инвазивных методов анализа. Характер экспрессии и/или наличие метилирования исследуемого биомаркёра должно помочь определить наличие рака в образце. Сравнение в этом случае предполагается с образцами, для которых уже определен нормальный, пороговый уровень метилирования, или референсные значения экспрессии данного биомаркёра для данной ткани, или критические значения эпигенетических факторов, характерных для инициации опухолевого роста. Кроме того, предполагается, что определенные количественные показатели маркёра могут дать оценку выживаемости, метастазирования или ответа на терапию больного.

Из биомаркёров, получивших на сегодняшний день одобрение FDA (*Food and Drug Administration*, США), первой и единственной нкРНК, используемой в качестве теста как биомаркёр рака простаты, является днРНК PCA3 (днРНК, ассоциированная с раком простаты 3). PCA3 часто гиперэкспрессируется при раке предстательной железы и, что важно, может быть легко обнаружена в моче [66].

Имея данные об экспрессии и метилировании тысяч нкРНК, доступных в настоящее время в разных опухолях, потенциал для выявления новых отдельных биомаркёров или панелей биомаркёров безграничен. Сейчас проводится большой пул разнообразных исследований, таких, как например — «Некодирующая РНК в экзосомах

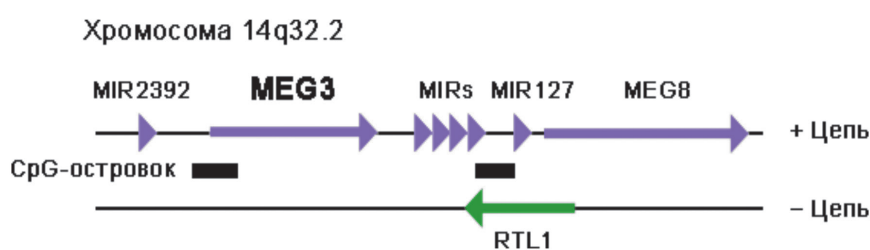


Рис. 3. Схематическое изображение геномного локуса, содержащего ген MEG3. Показаны положение экзонов и CpG-островка.

эпителиального рака яичников» (NCT03738319). В этом исследовании методом секвенирования нового поколения по системе «случай-контроль» анализировали экспрессию миРНК и днРНК в образцах крови от 160 пациенток с серозным раком яичников высокой степени злокачественности и в образцах с доброкачественными гинекологическими заболеваниями. Затем дифференциальную экспрессию миРНК и днРНК сравнивали между группами. Итогом этого исследования, возможно, станет выявление новых многообещающих клинических биомаркёров из числа нкРНК, которые можно будет использовать для раннего выявления этого типа рака, которое часто невозможно диагностировать вплоть до терминальных стадий [67].

С точки зрения диагностики РМЖ его гетерогенность представляет проблему. Попытка выявить специфические маркёры предпринималась в ряде исследований. В частности, подобные исследования проведены как на миРНК, так и днРНК. Так в работе [68] исследовались днРНК и миРНК, как возможные биомаркёры, запускавшие злокачественную трансформацию клеток молочной железы. По результатам исследования удалось выявить прямое взаимодействие днРНК/миРНК, а именно, РVT1/miR-148a-3p, способствующее инвазии и миграции опухолевых клеток и образованию РМЖ [68].

В другой работе, выполненной на парных образцах РМЖ, а также 148 образцах плазмы, взятой у больных, были получены убедительные результаты о высоком уровне экспрессии днРНК NOTAIR по сравнению со здоровой контрольной группой. Авторы показали высокий диагностический и прогностический потенциал данной днРНК [69].

В работе [70] показано, что днРНК HUMT значительно экспрессирована в образцах РМЖ с лимфогенным метастазированием. Функциональные исследования показали, что днРНК HUMT способствует лимфогенезу и метастазированию в лимфатические узлы. С помощью биоинформатического анализа и количественной ПЦР в реальном времени выявлено, что высокая экспрессия днРНК HUMT коррелирует со статусом гипометилирования её промоторной области. Терапевтическая ценность данной днРНК была дополнительно подтверждена в моделях ксенотрансплантата, а также с использованием ROC-анализа была продемонстрирована её прогностическая ценность в качестве биомаркёра [70].

В работе [71] было показано, что уровни экспрессии днРНК RASSF1-AS1 и мРНК гена RASSF1 обратно коррелировали между собой, и изменение их экспрессии было связано с метилированием их общего промоторного CpG-островка. Все это открывает новые перспективы для днРНК RASSF1-AS1 в качестве терапевтической мишени для локус-специфической регуляции RASSF1A [71].

Попытки выявления биомаркёров для РМЖ предпринимались и для миРНК. Так в одном из исследований было выявлено восемь циркулирующих миРНК

(miR-21, miR-145, miR-221, miR-335, miR-30b, miR-125b, miR-195 и miR-222), по экспрессии которых можно выявить РМЖ на ранней стадии [72]. В более ранних исследованиях также были выявлены РМЖ-специфические маркеры, основанные на анализе экспрессии миРНК: miR-30b-5p, -96-5p, -182-5p, -374b-5p, -942-5p, -202, -718 [73, 74]. Кроме того, были составлены молекулярные профили миРНК, которые способны различать разные подтипы РМЖ. Так, по результатам исследований специфичными для люминального РМЖ могут быть миРНК: miR-125b, -21, -200a [75, 76]. В то же время для трижды негативного РМЖ специфичными могут являться miR-17-92a, -375, -193b [77-79].

Тем не менее, работ по составлению панелей маркёров, основанных на анализе уровня метилирования генов миРНК, ранее не проводилось. По результатам исследований, проводимых нашей группой, была составлена система из 4 маркёров (*MIR125B1*, *MIR127*, *MIR1258*, *MIR339*) по выявлению метилирования хотя бы в одном из этих 4 маркёров в резекционном или биопсийном материале. При анализе полной выборки образцов система характеризуется величинами специфичности 100%, чувствительности 89% и AUC = 0,945. При анализе образцов больных на ранних I и II стадиях РМЖ эти характеристики снижаются очень незначительно: специфичность 100%, чувствительности 88% и AUC = 0,941. Для диагностики РМЖ необходимо обнаружение метилирования хотя бы одного из генов системы. Таким образом, эта система может найти применение для диагностики РМЖ, включая ранние стадии [80]. Кроме того, нами на представительной выборке образцов РМЖ при анализе 21 гена миРНК впервые отобраны 11 генов, гиперметилирование которых статистически значимо связано с поздними стадиями, 7 генов – с увеличением размера опухоли, 4 генов – с потерей дифференцировки, и 9 генов – с наличием метастазов у пациента. Это позволило определить набор маркёров прогноза метастазирования на основе анализа системы из 6 генов (*MIR124-3*, *MIR125B1*, *MIR127*, *MIR1258*, *MIR339*, *MIR9-3*), которая характеризуется высокой чувствительностью 87% и специфичностью 77% (AUC = 0,894). Оценка прогноза метастазирования проводится по выявлению метилирования не менее 3 маркёров из 6 данной системы в ДНК резекционного или биопсийного материала пациента [80].

Разрабатываемые диагностические и прогностические маркеры, основанные на анализе образцов ДНК, не требуют дорогостоящего оборудования и могут быть применены в лабораториях при клинических центрах. Однако использование ДНК резекционного или биопсийного материала является инвазивным. Требуются дальнейшие исследования экспрессии миРНК или метилирования генов миРНК в плазме крови пациентов, что позволит разработать неинвазивную технологию мониторинга заболевания и ведения пациента, что планируется в дальнейших исследованиях.

В будущем нкРНК, вероятно, помогут исследователям и клиницистам обнаруживать новые молекулярные триггеры для уточнения диагноза, определения злокачественной ткани в отличие от доброкачественной, а также, чтобы различать один тип рака от другого. Эти тесты также, вероятно, будут назначены для определения прогноза, например, для определения риска метастазирования или вероятности ответа на лечение, такого как химиотерапия.

Хотя в настоящее время метилирование широко не используется в клинике, потенциал лечения с применением препаратов с эпигенетическими функциями огромен. Обобщенные данные демонстрируют, что эпигенетическая терапия в сочетании с эндокринной терапией улучшает общие результаты выживаемости пациентов. Это подтверждает гипотезу о том, что эпигенетические методы лечения потенциально могут изменить естественное течение болезни. Безусловно, впечатляющие данные об общей выживаемости в представленных клинических исследованиях свидетельствуют о том, что использование эпигенетических мишеней способствует перепрограммированию или повторной сенсibilизации РМЖ для улучшения ответа на дальнейшую терапию и, таким образом, улучшения общей выживаемости [81].

Список литературы

- Mattick J.S., Makunin I.V. Non-coding RNA. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15(1): 17–29. DOI: 10.1093/hmg/ddl046. PMID: 16651366
- Gerstein M.B., Kundaje A., Hariharan M., Landt S.G., Yan K.K., Cheng C., Mu X.J., Khurana E., Rozowsky J., Alexander R., Min R., Alves P., Abyzov A., Addleman N., Bhardwaj N., Boyle A.P., Cayting P., Charos A., Chen D.Z., Cheng Y., Clarke D., Eastman C., Euskirchen G., Fritze S., Fu Y., Gertz J., Grubert F., Harmanci A., Jain P., Kasowski M., Lacroute P., Leng J.J., Lian J., Monahan H., O'Geen H., Ouyang Z., Partridge E.C., Patacsil D., Pauli F., Raha D., Ramirez L., Reddy T.E., Reed B., Shi M., Slifer T., Wang J., Wu L., Yang X., Yip K.Y., Zilberman-Schapira G., Batzoglou S., Sidow A., Farnham P.J., Myers R.M., Weissman S.M., Snyder M. Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data. *Nature.* 2012; 489(7414): 91–100. DOI: 10.1038/nature11245
- Adams B.D., Parsons C., Walker L., Zhang W.C., Slack F.J. Targeting noncoding RNAs in disease. *J. Clin. Invest.* 2017; 127(3): 761–771. DOI: 10.1172/JCI84424
- Oo J.A., Brandes R.P., Leisegang M.S. Long non-coding RNAs: novel regulators of cellular physiology and function. *Pflugers Arch.* 2022; 474(2): 191–204. DOI: 10.1007/s00424-021-02641-z
- Szczepanek J., Skorupa M., Tretyn A. MicroRNA as a Potential Therapeutic Molecule in Cancer. *Cells.* 2022; 11(6): 1008. DOI: 10.3390/cells11061008
- 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
- Rupaimoole R., Slack F.J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2017; 16(3): 203–222. DOI: 10.1038/nrd.2016.246
- Romano G., Veneziano D., Acunzo M., Croce C.M. Small non-coding RNA and cancer. *Carcinogenesis.* 2017; 38(5): 485–491. DOI: 10.1093/carcin/bgx026
- Peng Y., Li J., Zhu L. Chapter 8 – Cancer and non-coding RNAs / Ed.: Bradley S. Ferguson. In: Translational Epigenetics, Nutritional Epigenomics. Academic Press, Volume 14, 2019: 119–132. DOI: 10.1016/B978-0-12-816843-1.00008-4
- De Paolis V., Lorefice E., Orecchini E., Carissimi C., Laudadio I., Fulci V. Epitranscriptomics: A New Layer of microRNA Regulation in Cancer. *Cancers (Basel).* 2021; 13(13): 3372. DOI: 10.3390/cancers13133372
- Sheikhvatan M., Chaichian S., Moazzami B. A Systematic Review and Bioinformatics Study on Genes and micro-RNAs Involving the Transformation of Endometriosis into Ovarian Cancer. *Microna.* 2020; 9(2): 101–111. DOI: 10.2174/2211536608666190917152104
- Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(1): 155–162. DOI: 10.1093/nar/gky1141
- Anastasiadou E., Jacob L.S., Slack F.J. Non-coding RNA networks in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2018; 18(1): 5–18. DOI: 10.1038/nrc.2017.99
- Iyer M.K., Niknafs Y.S., Malik R., Singhal U., Sahu A., Hosono Y., Barrette T.R., Prensner J.R., Evans J.R., Zhao S., Poliakov A., Cao X., Dhanasekaran S.M., Wu Y.M., Robinson D.R., Beer D.G., Feng F.Y., Iyer H.K., Chinnaiyan A.M. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. *Nat. Genet.* 2015; 47(3): 199–208. DOI: 10.1038/ng.3192
- Braga E.A., Fridman M.V., Moscovtsev A.A., Filippova E.A., Dmitriev A.A., Kushlinskii N.E. LncRNAs in Ovarian Cancer Progression, Metastasis, and Main Pathways: ceRNA and Alternative Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(22): 8855. DOI: 10.3390/ijms21228855
- Заридзе Д.Г., Стилиди И.С., Каприн А.Д. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(5): 578–591. DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-5-578-591
- Kara G., Arun B., Calin G.A., Ozpolat B. miRacle of microRNA-Driven Cancer Nanotherapeutics. *Cancers (Basel).* 2022; 14(15): 3818. DOI: 10.3390/cancers14153818
- O'Bryan S., Dong S., Mathis J.M., Alahari S.K. The roles of oncogenic miRNAs and their therapeutic importance in breast cancer. *Eur. J. Cancer.* 2017; 72: 1–11. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.11.004
- Гришина К.А., Хайленко В.А., Хайленко Д.В., Карпунин А.В. Роль микроРНК в развитии рака молочной железы и их потенциал в качестве биомаркеров этого заболевания. *Онкология женской репродуктивной системы.* 2018; 14(3): 40–47. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-3-40-47
- Ghosh A., Ranjan N., Jiang L., Ansari A.H., Degyatoreva N., Ahluwalia S., Arya D.P., Maiti S. Fine-tuning miR-21 expression and inhibition of EMT in breast cancer cells using aromatic-neomycin derivatives. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2021; 27: 685–698. DOI: 10.1016/j.omtn.2021.12.027
- Zhang Q., Han Z., Zhu Y., Chen J., Li W. Role of hypoxia inducible factor-1 in cancer stem cells (Review). *Mol. Med. Rep.* 2021; 23(1): 17. DOI: 10.3892/mmr.2020.11655
- Hou Y., Wang J., Wang X., Shi S., Wang W., Chen Z. Appraising MicroRNA-155 as a Noninvasive Diagnostic Biomarker for Cancer Detection: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(2): e2450. DOI: 10.1097/MD.0000000000002450
- Zhang W., Chen C.J., Guo G.L. MiR-155 promotes the proliferation and migration of breast cancer cells via targeting SOCS1 and MMP16. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22(21): 7323–7332. DOI: 10.26355/eurrev_201811_16269
- Pronina I.V., Loginov V.I., Burdennyy A.M., Fridman M.V., Senchenko V.N., Kazubskaya T.P., Kushlinskii N.E., Dmitriev A.A., Braga E.A. DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer-associated microRNAs and breast cancer progression. *Gene.* 2017; 604: 1–8. DOI: 10.1016/j.gene.2016.12.018
- Tian X., Zhang Z. miR-191/DAB2 axis regulates the tumorigenicity of estrogen receptor-positive breast cancer. *IUBMB Life.* 2018; 70(1): 71–80. DOI: 10.1002/iub.1705
- Majed S.O. RNA Sequencing-Based Total RNA Profiling; The Oncogenic MiR-191 Identification as a Novel Biomarker for Breast Cancer. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2022; 68(1): 177–191. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.1.22
- Tang J., Chen J., Wang Y., Zhou S. The role of MiRNA-433 in malignant tumors of digestive tract as tumor suppressor. *Cancer Rep. (Hoboken).* 2022; 5(9): e1694. DOI: 10.1002/cnr2.1694
- Chirshv E., Oberg K.C., Ioffe Y.J., Unternaehrer J.J. Let-7 as biomarker, prognostic indicator, and therapy for precision medicine in cancer. *Clin. Transl. Med.* 2019; 8(1): 24. DOI: 10.1186/s40169-019-0240-y

29. Pronina I.V., Loginov V.I., Burdenny A.M., Fridman M.V., Kazubskaya T.P., Dmitriev A.A., Braga E.A. Expression and DNA methylation alterations of seven cancer-associated 3p genes and their predicted regulator miRNAs (miR-129-2, miR-9-1) in breast and ovarian cancers. *Gene*. 2016; 576(1 Pt 3): 483–491. DOI: 10.1016/j.gene.2015.10.059
30. Kunej T., Godnic I., Ferdin J., Horvat S., Dovc P., Calin G.A. Epigenetic regulation of microRNAs in cancer: an integrated review of literature. *Mutat. Res.* 2011; 717(1-2): 77–84. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.008
31. Wang Y., Fang J., Gu F. MiR-125b-5p/TPD52 Axis Affects Proliferation, Migration and Invasion of Breast Cancer Cells. *Mol. Biotechnol.* 2022; 64(9): 1003–1012. DOI: 10.1007/s12033-022-00475-3
32. Филиппова Е.А., Пронина И.В., Лукина С.С., Казубская Т.П., Брага Э.А., Бурденный А.М., Логинов В.И. Связь уровня метилирования генов микроРНК с уровнем их экспрессии и с патоморфологическими характеристиками рака молочной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 171(6): 756–761. DOI 10.47056/0365-9615-2021-171-6-756-761
33. Umeh-García M., Simion C., Ho P.Y., Batra N., Berg A.L., Carraway K.L., Yu A., Sweeney C. A Novel Bioengineered miR-127 Prodrug Suppresses the Growth and Metastatic Potential of Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 2020; 80(3): 418–429. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0656
34. Брага Э.А., Филиппова Е.А., Логинов В.И., Пронина И.В., Бурденный А.М., Казубская Т.П., Фридман М.В., Ходырев Д.С., Кушлинский Н.Е. Системы маркеров на основе метилирования генов микроРНК в диагностике рака молочной железы на I-II стадиях. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019; 168(8): 238–242.
35. Zhang L., Wang L., Dong D., Wang Z., Ji W., Yu M., Zhang F., Niu R., Zhou Y. MiR-34b/c-5p and the neurokinin-1 receptor regulate breast cancer cell proliferation and apoptosis. *Cell. Prolif.* 2019; 52(1): e12527. DOI: 10.1111/cpr.12527
36. Бурденный А.М., Филиппова Е.А., Ходырев Д.С., Пронина И.В., Лукина С.С., Иванова Н.А., Казубская Т.П., Логинов В.И., Брага Э.А. Оптимизированная система маркеров для ранней диагностики рака молочной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 172(7): 70–76. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-172-7-70-76
37. Филиппова Е.А., Логинов В.И., Пронина И.В., Ходырев Д.С., Бурденный А.М., Казубская Т.П., Брага Э.А. Группа гиперметилированных генов микроРНК при раке молочной железы: диагностический потенциал. *Молекулярная биология*. 2019; 53(3): 421–429. DOI 10.1134/S0026898419030054
38. Rinn J.L., Kertesz M., Wang J.K., Squazzo S.L., Xu X., Bruggmann S.A., Goodnough L.H., Helms J.A., Farnham P.J., Segal E., Chang H.Y. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell*. 2007; 129(7): 1311–1323. DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022
39. Balas M.M., Johnson A.M. Exploring the mechanisms behind long noncoding RNAs and cancer. *Noncoding RNA Res.* 2018; 3(3): 108–117. DOI: 10.1016/j.ncrna.2018.03.001
40. Bhan A., Soleimani M., Mandal S.S. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Res.* 2017; 77(15): 3965–3981. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2634
41. Xia M., Yao L., Zhang Q., Wang F., Mei H., Guo X., Huang W. Long noncoding RNA HOTAIR promotes metastasis of renal cell carcinoma by up-regulating histone H3K27 demethylase JMJD3. *Oncotarget*. 2017; 8(12): 19795–19802. DOI: 10.18632/oncotarget.15047
42. Shi F., Chen X., Wang Y., Xie Y., Zhong J., Su K., Li M., Li Y., Lin Q., Zhou Y., Wang J., Xiong L. HOTAIR/miR-203/CAVI Crosstalk Influences Proliferation, Migration, and Invasion in the Breast Cancer Cell. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(19): 11755. DOI: 10.3390/ijms231911755
43. Chen Q., Zhu C., Jin Y. The Oncogenic and Tumor Suppressive Functions of the Long Noncoding RNA MALAT1: An Emerging Controversy. *Front. Genet.* 2020; 11: 93. DOI: 10.3389/fgene.2020.00093
44. Zuo Y., Li Y., Zhou Z., Ma M., Fu K. Long non-coding RNA MALAT1 promotes proliferation and invasion via targeting miR-129-5p in triple-negative breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 95: 922–928. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.005
45. Wang N., Cao S., Wang X., Zhang L., Yuan H., Ma X. lncRNA MALAT1/miR-26a/26b/ST8SIA4 axis mediates cell invasion and migration in breast cancer cell lines. *Oncol. Rep.* 2021; 46(2): 181. DOI: 10.3892/or.2021.8132
46. Samir A., Tawab R.A., El Tayebi H.M. Long non-coding RNAs XIST and MALAT1 hijack the PD-L1 regulatory signaling pathway in breast cancer subtypes. *Oncol. Lett.* 2021; 22(2): 593. DOI: 10.3892/ol.2021.12854
47. Yang X., Xie Z., Lei X., Gan R. Long non-coding RNA GAS5 in human cancer. *Oncol. Lett.* 2020. 20(3): 2587–2594. DOI: 10.3892/ol.2020.11809
48. Yu Y., Hann S.S. Novel Tumor Suppressor lncRNA Growth Arrest-Specific 5 (GAS5) In Human Cancer. *Onco Targets Ther.* 2019; 12: 8421–8436. DOI: 10.2147/OTT.S221305
49. Goustin A.S., Thepsuwan P., Kosir M.A., Lipovich L. The Growth-Arrest-Specific (GAS)-5 Long Non-Coding RNA: A Fascinating lncRNA Widely Expressed in Cancers. *Noncoding RNA*. 2019; 5(3): 46. DOI: 10.3390/ncrna5030046
50. Ji J., Dai X., Yeung S.J., He X. The role of long non-coding RNA GAS5 in cancers. *Cancer Manag. Res.* 2019; 11: 2729–2737. DOI: 10.2147/CMAR.S189052
51. Lambrou G.I., Hatziaziapiou K., Zaravinos A. The Non-Coding RNA GAS5 and Its Role in Tumor Therapy-Induced Resistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 7633. DOI: 10.3390/ijms21207633
52. Han L., Ma P., Liu S.M., Zhou X. Circulating long noncoding RNA GAS5 as a potential biomarker in breast cancer for assessing the surgical effects. *Tumour Biol.* 2016; 37(5): 6847–6854. DOI: 10.1007/s13277-015-4568-7
53. Filippova E.A., Fridman M.V., Burdenny A.M., Loginov V.I., Pronina I.V., Lukina S.S., Dmitriev A.A., Braga E.A. Long Noncoding RNA GAS5 in Breast Cancer: Epigenetic Mechanisms and Biological Functions. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(13): 6810. DOI: 10.3390/ijms22136810
54. Zhao X., Liu Y., Zheng J., Liu X., Chen J., Liu L., Wang P., Xue Y. GAS5 suppresses malignancy of human glioma stem cells via a miR-196a-5p/FOXO1 feedback loop. *Biochim Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2017; 1864(10): 1605–1617. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.020
55. Li J., Li L., Yuan H., Huang X.W., Xiang T., Dai S. Up-regulated lncRNA GAS5 promotes chemosensitivity and apoptosis of triple-negative breast cancer cells. *Cell Cycle*. 2019; 18(16): 1965–1975. DOI: 10.1080/15384101.2019.1635870
56. Бурденный А.М., Филиппова Е.А., Иванова Н.А., Лукина С.С., Пронина И.В., Логинов В.И., Фридман М.В., Казубская Т.П., Уткин Д.О., Брага Э.А., Кушлинский Н.Е. Гиперметилирование генов новых длинных некодирующих РНК в опухолях яичников и метастазах: двойственный эффект. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 171(3): 353–358 DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-3-353-358
57. Zhou Y., Zhang X., Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. *J. Mol. Endocrinol.* 2012; 48(3): 45–53. DOI: 10.1530/JME-12-0008
58. 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): 869–879. PMID: 32509057
59. He Y., Luo Y., Liang B., Ye L., Lu G., He W. Potential applications of MEG3 in cancer diagnosis and prognosis. *Oncotarget*. 2017; 8(42): 73282–73295. DOI: 10.18632/oncotarget.19931
60. Zhang W., Shi S., Jiang J., Li X., Lu H., Ren F. lncRNA MEG3 inhibits cell epithelial-mesenchymal transition by sponging miR-421 targeting E-cadherin in breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 91: 312–319. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.085
61. Binabaj M.M., Bahreyni A., Khazaei M., Avan A., Hassanian S.M. The prognostic value of long noncoding RNA MEG3 expression in the survival of patients with cancer: A meta-analysis-response. *J. Cell. Biochem.* 2019; 120(11): 18599. DOI: 10.1002/jcb.28532
62. Zhang J.J., Guo S.H., Jia B.Q. Down-regulation of long non-coding RNA MEG3 serves as an unfavorable risk factor for survival of patients with breast cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(24): 5143–5147
63. Levin A.A. Treating Disease at the RNA Level with Oligonucleotides. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(1): 57–70. DOI: 10.1056/NEJMr1705346
64. Anastasiadou E., Faggioni A., Trivedi P., Slack F.J. The Nefarious Nexus of Noncoding RNAs in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(7): 2072. DOI: 10.3390/ijms19072072
65. Vo J.N., Cieslik M., Zhang Y., Shukla S., Xiao L., Zhang Y., Wu Y.M., Dhanasekaran S.M., Engelke C.G., Cao X., Robinson D.R.,

- Nesvizhskii A.I., Chinnaiyan A.M. The Landscape of Circular RNA in Cancer. *Cell*. 2019; 176(4): 869–881.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.021
66. Tomlins S.A., Day J.R., Lonigro R.J., Hovelson D.H., Siddiqui J., Kunju L.P., Dunn R.L., Meyer S., Hodge P., Groskopf J., Wei J.T., Chinnaiyan A.M. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur. Urol*. 2016; 70(1): 45–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.039
67. Shiao M.S., Chang J.M., Lertkachonsuk A.A., Rermluk N., Jinawath N. Circulating Exosomal miRNAs as Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer. *Biomedicines*. 2021; 9(10): 1433. DOI: 10.3390/biomedicines9101433
68. Li H.L., Wang C.P., Zhang Y., Du J.X., Han L.H., Yang H.Y. Long non-coding RNA PVT1 facilitates cell migration and invasion by regulating miR-148a-3p and ROCK1 in breast cancer. *Clin. Transl. Oncol*. 2022; 24(5): 882–891. DOI: 10.1007/s12094-021-02736-0
69. Zhang Y., Zhang K., Luo Z., Liu L., Wu L., Liu J. Circulating long non-coding HOX transcript intergenic ribonucleic acid in plasma as a potential biomarker for diagnosis of breast cancer. *Thorac. Cancer*. 2016; 7(6): 627–632. DOI: 10.1111/1759-7714.12373
70. Zheng S., Yang L., Zou Y., Liang J.Y., Liu P., Gao G., Yang A., Tang H., Xie X. Long non-coding RNA HUMT hypomethylation promotes lymphangiogenesis and metastasis via activating FOXC1 transcription in triple-negative breast cancer. *J. Hematol. Oncol*. 2020; 13(1): 17. DOI: 10.1186/s13045-020-00852-y
71. Calanca N., Paschoal A.P., Munhoz É.P., Galindo L.T., Barbosa B.M., Caldeira J.R.F., Oliveira R.A., Cavalli L.R., Rogatto S.R., Rainho C.A. The long non-coding RNA ANRASSF1 in the regulation of alternative protein-coding transcripts RASSF1A and RASSF1C in human breast cancer cells: implications to epigenetic therapy. *Epigenetics*. 2019; 14(8): 741–750. DOI: 10.1080/15592294.2019.1615355
72. Nguyen T.H.N., Nguyen T.T.N., Nguyen T.T.M., Nguyen L.H.M., Huynh L.H., Phan H.N., Nguyen H.T. Panels of circulating microRNAs as potential diagnostic biomarkers for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat*. 2022; 196(1): 1–15. DOI: 10.1007/s10549-022-06728-8
73. Schrauder M.G., Strick R., Schulz-Wendtland R., Strissel P.L., Kahmann L., Loehberg C.R., Lux M.P., Jud S.M., Hartmann A., Hein A., Bayer C.M., Bani M.R., Richter S., Adamietz B.R., Wenkel E., Rauh C., Beckmann M.W., Fasching P.A. Circulating microRNAs as potential blood-based markers for early stage breast cancer detection. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29770. DOI: 10.1371/journal.pone.0029770
74. Zhang K., Wang Y.W., Wang Y.Y., Song Y., Zhu J., Si P.C., Ma R. Identification of microRNA biomarkers in the blood of breast cancer patients based on microRNA profiling. *Gene*. 2017; 619: 10–20. DOI: 10.1016/j.gene.2017.03.038
75. Thi Chung Duong T., Nguyen T.H.N., Thi Ngoc Nguyen T., Huynh L.H., Ngo H.P., Thi Nguyen H. Diagnostic and prognostic value of miR-200 family in breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *Cancer Epidemiol*. 2022; 77: 102097. DOI: 10.1016/j.canep.2022.102097
76. Danková Z., Grendár M., Dvorská D., Braný D., Stastný I., Bobrovská M., Balhárek T., Zubor P. miRNA profile of luminal breast cancer subtypes in Slovak women. *Ceska Gynekol*. 2020; 85(3): 174–180.
77. Kalecky K., Modisette R., Pena S., Cho Y.R., Taube J. Integrative analysis of breast cancer profiles in TCGA by TNBC subgrouping reveals novel microRNA-specific clusters, including miR-17-92a, distinguishing basal-like 1 and basal-like 2 TNBC subtypes. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 141. DOI: 10.1186/s12885-020-6600-6
78. Liu J., Wang P., Zhang P., Zhang X., Du H., Liu Q., Huang B., Qian C., Zhang S., Zhu W., Yang X., Xiao Y., Liu Z., Luo D. An integrative bioinformatics analysis identified miR-375 as a candidate key regulator of malignant breast cancer. *J. Appl. Genet*. 2019; 60(3-4): 335–346. DOI: 10.1007/s13353-019-00507-w
79. Giacomelli C., Jung J., Wachter A., Ibing S., Will R., Uhlmann S., Mannsperger H., Sahin Ö., Yarden Y., Beißbarth T., Korf U., Körner C., Wiemann S. Coordinated regulation of WNT/β-catenin, c-Met, and integrin signaling pathways by miR-193b controls triple negative breast cancer metastatic traits. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 1296. DOI: 10.1186/s12885-021-08955-6
80. Логинов В.И., Бурдённий А.М., Филиппова Е.А., Пронина И.В., Лукина С.С., Казубская Т.П., Карлухин А.В., Ходырев Д.С., Брага Э.А. Аберрантное метилирование 21 гена микроРНК при раке молочной железы: наборы генов, связанных с показателями прогрессии, и система маркеров для прогноза лимфофогенного метастазирования. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 172(7): 81–86. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-172-7-81-86
81. Brown L.J., Achinger-Kawecka J., Portman N., Clark S., Stirzaker C., Lim E. Epigenetic Therapies and Biomarkers in Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3): 474. DOI: 10.3390/cancers14030474

References

- Mattick J.S., Makunin I.V. Non-coding RNA. *Hum. Mol. Genet*. 2006; 15(1): 17–29. DOI: 10.1093/hmg/ddl046. PMID: 16651366
- Gerstein M.B., Kundaje A., Hariharan M., Landt S.G., Yan K.K., Cheng C., Mu X.J., Khurana E., Rozowsky J., Alexander R., Min R., Alves P., Abyzov A., Addleman N., Bhardwaj N., Boyle A.P., Cayting P., Charos A., Chen D.Z., Cheng Y., Clarke D., Eastman C., Euskirchen G., Fritze S., Fu Y., Gertz J., Grubert F., Harmanci A., Jain P., Kasowski M., Lacroute P., Leng J.J., Lian J., Monahan H., O’Geen H., Ouyang Z., Partridge E.C., Patacsil D., Pauli F., Raha D., Ramirez L., Reddy T.E., Reed B., Shi M., Slifer T., Wang J., Wu L., Yang X., Yip K.Y., Zilberman-Schapira G., Batzoglou S., Sidow A., Farnham P.J., Myers R.M., Weissman S.M., Snyder M. Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data. *Nature*. 2012; 489(7414): 91–100. DOI: 10.1038/nature11245
- Adams B.D., Parsons C., Walker L., Zhang W.C., Slack F.J. Targeting noncoding RNAs in disease. *J. Clin. Invest*. 2017; 127(3): 761–771. DOI: 10.1172/JCI84424
- Oo J.A., Brandes R.P., Leisegang M.S. Long non-coding RNAs: novel regulators of cellular physiology and function. *Pflugers Arch*. 2022; 474(2): 191–204. DOI: 10.1007/s00424-021-02641-z
- Szczepanek J., Skorupa M., Tretyn A. MicroRNA as a Potential Therapeutic Molecule in Cancer. *Cells*. 2022; 11(6): 1008. DOI: 10.3390/cells11061008
- Beylerli O., Gareev I., Sufanov 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.nrcna.2022.02.004
- Rupaimoole R., Slack F.J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2017; 16(3): 203–222. DOI: 10.1038/nrd.2016.246
- Romano G., Veneziano D., Acunzo M., Croce C.M. Small non-coding RNA and cancer. *Carcinogenesis*. 2017; 38(5): 485–491. DOI: 10.1093/carcin/bgx026
- Peng Y., Li J., Zhu L. Chapter 8 – Cancer and non-coding RNAs / Ed.: Bradley S. Ferguson. In: *Translational Epigenetics, Nutritional Epigenomics*. Academic Press, Volume 14, 2019: 119–132. DOI: 10.1016/B978-0-12-816843-1.00008-4
- De Paolis V., Loreface E., Orecchini E., Carissimi C., Laudadio I., Fulci V. Epitranscriptomics: A New Layer of microRNA Regulation in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(13): 3372. DOI: 10.3390/cancers13133372
- Sheikhvatan M., Chaichian S., Moazzami B. A Systematic Review and Bioinformatics Study on Genes and micro-RNAs Involving the Transformation of Endometriosis into Ovarian Cancer. *Microna*. 2020; 9(2): 101–111. DOI: 10.2174/2211536608666190917152104
- Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(1): 155–162. DOI: 10.1093/nar/gky1141
- Anastasiadou E., Jacob L.S., Slack F.J. Non-coding RNA networks in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2018; 18(1): 5–18. DOI: 10.1038/nrc.2017.99
- Iyer M.K., Niknafs Y.S., Malik R., Singhal U., Sahu A., Hosono Y., Barrette T.R., Prensner J.R., Evans J.R., Zhao S., Poliakov A., Cao X., Dhanasekaran S.M., Wu Y.M., Robinson D.R., Beer D.G., Feng F.Y., Iyer H.K., Chinnaiyan A.M. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. *Nat. Genet*. 2015; 47(3): 199–208. DOI: 10.1038/ng.3192
- Braga E.A., Fridman M.V., Moscovtsev A.A., Filippova E.A., Dmitriev A.A., Kushlinskii N.E. LncRNAs in Ovarian Cancer Progression, Metastasis, and Main Pathways: ceRNA and Alternative Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(22): 8855. DOI: 10.3390/ijms21228855
- Zaridze D.G., Stilidi I.S., Kaprin A.D. [Dynamics of the incidence of malignant neoplasms and mortality from them in Russia].

- Voprosy onkologii [Problems of Oncology]*. 2018; 64(5): 578–591. DOI:10.37469/0507-3758-2018-64-5-578-591 (in Russian)
17. Kara G., Arun B., Calin G.A., Ozpolat B. miRacle of microRNA-Driven Cancer Nanotherapeutics. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(15): 3818. DOI: 10.3390/cancers14153818
 18. O'Bryan S., Dong S., Mathis J.M., Alahari S.K. The roles of oncogenic miRNAs and their therapeutic importance in breast cancer. *Eur. J. Cancer*. 2017; 72: 1–11. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.11.004
 19. Grishina K.A., Khailenko V.A., Khailenko D.V., Karpukhin A.V. [The role of microRNAs in the development of breast cancer and their potential as biomarkers of this disease]. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoi sistemy [Tumors of Female Reproductive System]*. 2018; 14(3): 40–47. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-3-40-47 (in Russian)
 20. Ghosh A., Ranjan N., Jiang L., Ansari A.H., Degyatoreva N., Ahluwalia S., Arya D.P., Maiti S. Fine-tuning miR-21 expression and inhibition of EMT in breast cancer cells using aromatic-neomycin derivatives. *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 2021; 27: 685–698. DOI: 10.1016/j.omtn.2021.12.027
 21. Zhang Q., Han Z., Zhu Y., Chen J., Li W. Role of hypoxia inducible factor-1 in cancer stem cells (Review). *Mol. Med. Rep.* 2021; 23(1): 17. DOI: 10.3892/mmr.2020.11655
 22. Hou Y., Wang J., Wang X., Shi S., Wang W., Chen Z. Appraising MicroRNA-155 as a Noninvasive Diagnostic Biomarker for Cancer Detection: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(2): e2450. DOI: 10.1097/MD.0000000000002450
 23. Zhang W., Chen C.J., Guo G.L. MiR-155 promotes the proliferation and migration of breast cancer cells via targeting SOCS1 and MMP16. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22(21): 7323–7332. DOI: 10.26355/eurrev_201811_16269
 24. Pronina I.V., Loginov V.I., Burdennyy A.M., Fridman M.V., Senchenko V.N., Kazubskaya T.P., Kushlinskii N.E., Dmitriev A.A., Braga E.A. DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer-associated microRNAs and breast cancer progression. *Gene*. 2017; 604: 1–8. DOI: 10.1016/j.gene.2016.12.018
 25. Tian X., Zhang Z. miR-191/DAB2 axis regulates the tumorigenicity of estrogen receptor-positive breast cancer. *IUBMB Life*. 2018; 70(1): 71–80. DOI: 10.1002/iub.1705
 26. Majed S.O. RNA Sequencing-Based Total RNA Profiling; The Oncogenic MiR-191 Identification as a Novel Biomarker for Breast Cancer. *Cell. Mol. Biol (Noisy-le-grand)*. 2022; 68(1): 177–191. DOI: 10.14715/cmb/2022.68.1.22
 27. Tang J., Chen J., Wang Y., Zhou S. The role of MiRNA-433 in malignant tumors of digestive tract as tumor suppressor. *Cancer Rep. (Hoboken)*. 2022; 5(9): e1694. DOI: 10.1002/cnr.2.1694
 28. Chirshv E., Oberg K.C., Ioffe Y.J., Unternaeher J.J. Let-7 as biomarker, prognostic indicator, and therapy for precision medicine in cancer. *Clin. Transl. Med.* 2019; 8(1): 24. DOI: 10.1186/s40169-019-0240-y
 29. Pronina I.V., Loginov V.I., Burdennyy A.M., Fridman M.V., Kazubskaya T.P., Dmitriev A.A., Braga E.A. Expression and DNA methylation alterations of seven cancer-associated 3p genes and their predicted regulator miRNAs (miR-129-2, miR-9-1) in breast and ovarian cancers. *Gene*. 2016; 576(1 Pt 3): 483–491. DOI: 10.1016/j.gene.2015.10.059
 30. Kunej T., Godnic I., Ferdin J., Horvat S., Dovc P., Calin G.A. Epigenetic regulation of microRNAs in cancer: an integrated review of literature. *Mutat. Res.* 2011; 717(1-2): 77–84. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.008
 31. Wang Y., Fang J., Gu F. MiR-125b-5p/TPD52 Axis Affects Proliferation, Migration and Invasion of Breast Cancer Cells. *Mol. Biotechnol.* 2022; 64(9): 1003–1012. DOI: 10.1007/s12033-022-00475-3
 32. Filippova E.A., Pronina I.V., Lukina S.S., Kazubskaya T.P., Braga E.A., Burdennyy A.M., Loginov V.I. [Relationship of the Levels of microRNA Gene Methylation with the Level of Their Expression and Pathomorphological Characteristics of Breast Cancer]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2021; 171(6): 764–769. DOI: 10.1007/s10517-021-05312-2 (in Russian)
 33. Umeh-Garcia M., Simion C., Ho P.Y., Batra N., Berg A.L., Carraway K.L., Yu A., Sweeney C. A Novel Bioengineered miR-127 Prodrug Suppresses the Growth and Metastatic Potential of Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 2020; 80(3): 418–429. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0656
 34. Braga E.A., Filippova E.A., Loginov V.I., Pronina I.V., Burdennyy A.M., Kazubskaya T.P., Fridman M.V., Khodyrev D.S., Kushlinskii N.E. [Marker Systems Based on MicroRNA Gene Methylation for the Diagnosis of Stage I-II Breast Cancer]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2019; 168(2): 280–84. DOI: 10.1007/s10517-019-04691-x (in Russian)
 35. Zhang L., Wang L., Dong D., Wang Z., Ji W., Yu M., Zhang F., Niu R., Zhou Y. MiR-34b/c-5p and the neurokinin-1 receptor regulate breast cancer cell proliferation and apoptosis. *Cell. Prolif.* 2019; 52(1): e12527. DOI: 10.1111/cpr.12527
 36. Burdennyy A.M., Filippova E.A., Khodyrev D.S., Pronina I.V., Lukina S.S., Ivanova N.A., Kazubskaya T.P., Loginov V.I., Braga E.A. [Optimized Marker System for Early Diagnosis of Breast Cancer]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2021; 172(1): 57–62. DOI: 10.1007/s10517-021-05331-z (in Russian)
 37. Filippova E.A., Loginov V.I., Pronina I.V., Khodyrev D.S., Burdennyy A.M., Kazubskaya T.P., Braga E.A. [A Group of Hypermethylated miRNA Genes in Breast Cancer and Their Diagnostic Potential]. *Molekulyarnaya biologiya [Molecular Biology]*. 2019; 53(3): 421–429. DOI: 10.1134/S0026898419030054 (in Russian)
 38. Rinn J.L., Kertesz M., Wang J.K., Squazzo S.L., Xu X., Bruggmann S.A., Goodnough L.H., Helms J.A., Farnham P.J., Segal E., Chang H.Y. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell*. 2007; 129(7): 1311–1323. DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022
 39. Balas M.M., Johnson A.M. Exploring the mechanisms behind long noncoding RNAs and cancer. *Noncoding RNA Res.* 2018; 3(3): 108–117. DOI: 10.1016/j.ncrna.2018.03.001
 40. Bhan A., Soleimani M., Mandal S.S. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm. *Cancer Res.* 2017; 77(15): 3965–3981. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2634
 41. Xia M., Yao L., Zhang Q., Wang F., Mei H., Guo X., Huang W. Long noncoding RNA HOTAIR promotes metastasis of renal cell carcinoma by up-regulating histone H3K27 demethylase JMJD3. *Oncotarget*. 2017; 8(12): 19795–19802. DOI: 10.18632/oncotarget.15047
 42. Shi F., Chen X., Wang Y., Xie Y., Zhong J., Su K., Li M., Li Y., Lin Q., Zhou Y., Wang J., Xiong L. HOTAIR/miR-203/CAVI Crosstalk Influences Proliferation, Migration, and Invasion in the Breast Cancer Cell. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(19): 11755. DOI: 10.3390/ijms231911755
 43. Chen Q., Zhu C., Jin Y. The Oncogenic and Tumor Suppressive Functions of the Long Noncoding RNA MALAT1: An Emerging Controversy. *Front. Genet.* 2020; 11: 93. DOI: 10.3389/fgene.2020.00093
 44. Zuo Y., Li Y., Zhou Z., Ma M., Fu K. Long non-coding RNA MALAT1 promotes proliferation and invasion via targeting miR-129-5p in triple-negative breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 95: 922–928. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.005
 45. Wang N., Cao S., Wang X., Zhang L., Yuan H., Ma X. lncRNA MALAT1/miR-26a/26b/ST8SIA4 axis mediates cell invasion and migration in breast cancer cell lines. *Oncol. Rep.* 2021; 46(2): 181. DOI: 10.3892/or.2021.8132
 46. Samir A., Tawab R.A., El Tayebi H.M. Long non-coding RNAs XIST and MALAT1 hijack the PD-L1 regulatory signaling pathway in breast cancer subtypes. *Oncol. Lett.* 2021; 22(2): 593. DOI: 10.3892/ol.2021.12854
 47. Yang X., Xie Z., Lei X., Gan R. Long non-coding RNA GAS5 in human cancer. *Oncol. Lett.* 2020. 20(3): 2587–2594. DOI: 10.3892/ol.2020.11809
 48. Yu Y., Hann S.S. Novel Tumor Suppressor lncRNA Growth Arrest-Specific 5 (GAS5) In Human Cancer. *Onc Targets Ther.* 2019; 12: 8421–8436. DOI: 10.2147/OTT.S221305
 49. Goustin A.S., Thepsuwan P., Kosir M.A., Lipovich L. The Growth-Arrest-Specific (GAS)-5 Long Non-Coding RNA: A Fascinating lncRNA Widely Expressed in Cancers. *Noncoding RNA*. 2019; 5(3): 46. DOI: 10.3390/ncrna5030046
 50. Ji J., Dai X., Yeung S.J., He X. The role of long non-coding RNA GAS5 in cancers. *Cancer Manag. Res.* 2019; 11: 2729–2737. DOI: 10.2147/CMAR.S189052
 51. Lambrou G.I., Hatzigiagiou K., Zaravinos A. The Non-Coding RNA GAS5 and Its Role in Tumor Therapy-Induced Resistance. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(20): 7633. DOI: 10.3390/ijms21207633

52. Han L., Ma P., Liu S.M., Zhou X. Circulating long noncoding RNA GAS5 as a potential biomarker in breast cancer for assessing the surgical effects. *Tumour Biol.* 2016; 37(5): 6847–6854. DOI: 10.1007/s13277-015-4568-7
53. Filippova E.A., Fridman M.V., Burdenny A.M., Loginov V.I., Pronina I.V., Lukina S.S., Dmitriev A.A., Braga E.A. Long Noncoding RNA GAS5 in Breast Cancer: Epigenetic Mechanisms and Biological Functions. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(13): 6810. DOI: 10.3390/ijms22136810
54. Zhao X., Liu Y., Zheng J., Liu X., Chen J., Liu L., Wang P., Xue Y. GAS5 suppresses malignancy of human glioma stem cells via a miR-196a-5p/FOXO1 feedback loop. *Biochim Biophys. Acta Mol. Cell. Res.* 2017; 1864(10): 1605–1617. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.06.020
55. Li J., Li L., Yuan H., Huang X.W., Xiang T., Dai S. Up-regulated lncRNA GAS5 promotes chemosensitivity and apoptosis of triple-negative breast cancer cells. *Cell Cycle.* 2019; 18(16): 1965–1975. DOI: 10.1080/15384101.2019.1635870
56. Burdenny A.M., Filippova E.A., Ivanova N.A., Lukina S.S., Pronina I.V., Loginov V.I., Fridman M.V., Kazubskaya T.P., Utkin D.O., Braga E.A., Kushlinskii N.E. [Hypermethylation of Genes in New Long Noncoding RNA in Ovarian Tumors and Metastases: A Dual Effect]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2021; 171(3): 370–374. DOI: 10.1007/s10517-021-05230-3 (in Russian)
57. Zhou Y., Zhang X., Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor. *J. Mol. Endocrinol.* 2012; 48(3): 45–53. DOI: 10.1530/JME-12-0008
58. 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): 869–879. PMID: 32509057
59. He Y., Luo Y., Liang B., Ye L., Lu G., He W. Potential applications of MEG3 in cancer diagnosis and prognosis. *Oncotarget.* 2017; 8(42): 73282–73295. DOI: 10.18632/oncotarget.19931
60. Zhang W., Shi S., Jiang J., Li X., Lu H., Ren F. LncRNA MEG3 inhibits cell epithelial-mesenchymal transition by sponging miR-421 targeting E-cadherin in breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2017; 91: 312–319. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.085
61. Binabaj M.M., Bahreyni A., Khazaei M., Avan A., Hassanian S.M. The prognostic value of long noncoding RNA MEG3 expression in the survival of patients with cancer: A meta-analysis-response. *J. Cell. Biochem.* 2019; 120(11): 18599. DOI: 10.1002/jcb.28532
62. Zhang J.J., Guo S.H., Jia B.Q. Down-regulation of long non-coding RNA MEG3 serves as an unfavorable risk factor for survival of patients with breast cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20(24): 5143–5147
63. Levin A.A. Treating Disease at the RNA Level with Oligonucleotides. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(1): 57–70. DOI: 10.1056/NEJMr1705346
64. Anastasiadou E., Faggioni A., Trivedi P., Slack F.J. The Nefarious Nexus of Noncoding RNAs in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(7): 2072. DOI: 10.3390/ijms19072072
65. Vo J.N., Cieslik M., Zhang Y., Shukla S., Xiao L., Zhang Y., Wu Y.M., Dhanasekaran S.M., Engelke C.G., Cao X., Robinson D.R., Nesvizhskii A.I., Chinnaiyan A.M. The Landscape of Circular RNA in Cancer. *Cell.* 2019; 176(4): 869–881.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2018.12.021
66. Tomlins S.A., Day J.R., Lonigro R.J., Hovelson D.H., Siddiqui J., Kunju L.P., Dunn R.L., Meyer S., Hodge P., Grosskopf J., Wei J.T., Chinnaiyan A.M. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur. Urol.* 2016; 70(1): 45–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.039
67. Shiao M.S., Chang J.M., Lertkhaichon A.A., Rermluk N., Jinawath N. Circulating Exosomal miRNAs as Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer. *Biomedicines.* 2021; 9(10): 1433. DOI: 10.3390/biomedicines9101433
68. Li H.L., Wang C.P., Zhang Y., Du J.X., Han L.H., Yang H.Y. Long non-coding RNA PVT1 facilitates cell migration and invasion by regulating miR-148a-3p and ROCK1 in breast cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 2022; 24(5): 882–891. DOI: 10.1007/s12094-021-02736-0
69. Zhang Y., Zhang K., Luo Z., Liu L., Wu L., Liu J. Circulating long non-coding HOX transcript antisense intergenic ribonucleic acid in plasma as a potential biomarker for diagnosis of breast cancer. *Thorac. Cancer.* 2016; 7(6): 627–632. DOI: 10.1111/1759-7714.12373
70. Zheng S., Yang L., Zou Y., Liang J.Y., Liu P., Gao G., Yang A., Tang H., Xie X. Long non-coding RNA HUMT hypomethylation promotes lymphangiogenesis and metastasis via activating FOXC1 transcription in triple-negative breast cancer. *J. Hematol. Oncol.* 2020; 13(1): 17. DOI: 10.1186/s13045-020-00852-y
71. Calanca N., Paschoal A.P., Munhoz É.P., Galindo L.T., Barbosa B.M., Caldeira J.R.F., Oliveira R.A., Cavalli L.R., Rogatto S.R., Rainho C.A. The long non-coding RNA ANRASSF1 in the regulation of alternative protein-coding transcripts RASSF1A and RASSF1C in human breast cancer cells: implications to epigenetic therapy. *Epigenetics.* 2019; 14(8): 741–750. DOI: 10.1080/15592294.2019.1615355
72. Nguyen T.H.N., Nguyen T.T.N., Nguyen T.T.M., Nguyen L.H.M., Huynh L.H., Phan H.N., Nguyen H.T. Panels of circulating microRNAs as potential diagnostic biomarkers for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2022; 196(1): 1–15. DOI: 10.1007/s10549-022-06728-8
73. Schrauder M.G., Strick R., Schulz-Wendtland R., Strissel P.L., Kahmann L., Loehberg C.R., Lux M.P., Jud S.M., Hartmann A., Hein A., Bayer C.M., Bani M.R., Richter S., Adamietz B.R., Wenkel E., Rauh C., Beckmann M.W., Fasching P.A. Circulating microRNAs as potential blood-based markers for early stage breast cancer detection. *PLoS One.* 2012; 7(1): e29770. DOI: 10.1371/journal.pone.0029770
74. Zhang K., Wang Y.W., Wang Y.Y., Song Y., Zhu J., Si P.C., Ma R. Identification of microRNA biomarkers in the blood of breast cancer patients based on microRNA profiling. *Gene.* 2017; 619: 10–20. DOI: 10.1016/j.gene.2017.03.038
75. Thi Chung Duong T., Nguyen T.H.N., Thi Ngoc Nguyen T., Huynh L.H., Ngo H.P., Thi Nguyen H. Diagnostic and prognostic value of miR-200 family in breast cancer: A meta-analysis and systematic review. *Cancer Epidemiol.* 2022; 77: 102097. DOI: 10.1016/j.canep.2022.102097
76. Danková Z., Grendár M., Dvorská D., Braný D., Stastný I., Bobrovská M., Balhárek T., Zubor P. miRNA profile of luminal breast cancer subtypes in Slovak women. *Ceska Gynekol.* 2020; 85(3): 174–180.
77. Kalecky K., Modisette R., Pena S., Cho Y.R., Taube J. Integrative analysis of breast cancer profiles in TCGA by TNBC subtyping reveals novel microRNA-specific clusters, including miR-17-92a, distinguishing basal-like 1 and basal-like 2 TNBC subtypes. *BMC Cancer.* 2020; 20(1): 141. DOI: 10.1186/s12885-020-6600-6.
78. Liu J., Wang P., Zhang P., Zhang X., Du H., Liu Q., Huang B., Qian C., Zhang S., Zhu W., Yang X., Xiao Y., Liu Z., Luo D. An integrative bioinformatics analysis identified miR-375 as a candidate key regulator of malignant breast cancer. *J. Appl. Genet.* 2019; 60(3-4): 335–346. DOI: 10.1007/s13353-019-00507-w
79. Giacomelli C., Jung J., Wachter A., Ibing S., Will R., Uhlmann S., Mannsperger H., Sahin Ö., Yarden Y., Reißbarth T., Korf U., Körner C., Wiemann S. Coordinated regulation of WNT/β-catenin, c-Met, and integrin signaling pathways by miR-193b controls triple negative breast cancer metastatic traits. *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 1296. DOI: 10.1186/s12885-021-08955-6
80. Loginov V.I., Burdenny A.M., Filippova E.A., Pronina I.V., Lukina S.S., Kazubskaya T.P., Karpukhin A.V., Khodyrev D.S., Braga E.A. [Aberrant Methylation of 21 MicroRNA Genes in Breast Cancer: Sets of Genes Associated with Progression and a System of Markers for Predicting Metastasis]. *Byulleten' ehksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2021; 172(1): 67–71. DOI: 10.1007/s10517-021-05333-x
81. Brown L.J., Achinger-Kawecka J., Portman N., Clark S., Stirzaker C., Lim E. Epigenetic Therapies and Biomarkers in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2022; 14(3): 474. DOI: 10.3390/cancers14030474

Сведения об авторах:

Бурдённый Алексей Михайлович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; младший научный сотрудник лаборатории химической физики биоаналитических процессов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» Российской академии наук; <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>

Филиппова Елена Александровна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-7172-0433>

Лукина Светлана Сергеевна — научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-6246-2444>

Пронина Ирина Валерьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>

Иванова Наталья Анатольевна — младший научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Казубская Татьяна Павловна — доктор медицинских наук, врач-онкогенетик, старший научный сотрудник лаборатории клинической онкогенетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>

Карпунин Александр Васильевич — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Логинов Виталий Игоревич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Брага Элеонора Александровна — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией патогеномики и транскриптомики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; <https://orcid.org/0000-0001-5188-4094>