

УДК 577.218

Некодирующие РНК в патогенезе глиальных опухолей

Т. Ф. Коваленко[#], Т. Д. Ларионова[#], Н. В. Антипова, М. И. Шахпаронов, М. С. Павлюков*
Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Москва, 117997 Россия

[#]Равный вклад.

*E-mail: marat.pav@mail.ru

Поступила в редакцию 26.11.2020

Принята к печати 15.03.2021

DOI: 10.32607/actanaturae.11270

РЕФЕРАТ Глиобластома – одна из наиболее агрессивных опухолей головного мозга, характеризующаяся чрезвычайно плохим прогнозом и почти 100% частотой возникновения рецидивов. В химиотерапии глиобластомы широко используется лишь темозоломид – алкилирующий ДНК агент, который повышает среднюю выживаемость больных с 12 до 14 месяцев. Высокоселективные соединения, действующие на конкретные белки и хорошо зарекомендовавшие себя при других типах рака, оказались неэффективными при GBM. Таким образом, очевидна острая необходимость в разработке принципиально новых методов, которые помогут добиться долгожданного прогресса в лечении GBM. Один из таких подходов предполагает воздействие на некодирующие РНК, которые характеризуются высочайшей многофункциональностью и часто служат своеобразными интеграторами, координируя работу сразу нескольких сигнальных путей в клетке. Воздействие на некодирующие РНК потенциально может привести к значительно более масштабным изменениям в клетке, чем ингибирование отдельных белков. В нашем обзоре рассмотрены длинные некодирующие РНК, кольцевые РНК, а также микроРНК, РНК, взаимодействующие с PIWI, малые ядерные и малые ядрышковые РНК. Приведена классификация этих РНК, описана их роль в различных сигнальных путях и физиологических процессах. Приведены примеры онкогенных и онкосупрессорных некодирующих РНК каждого класса в контексте их участия в патогенезе глиом и глиобластом. Рассмотрены возможности применения некодирующих РНК в качестве диагностических маркеров и средств терапии глиобластом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА глиома, глиобластома, длинные некодирующие РНК, микроРНК, пиРНК, малые ядрышковые РНК, малые ядерные РНК.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; днРНК – длинная некодирующая РНК; кРНК – кольцевая РНК; кэРНК – конкурирующая эндогенная РНК; мнРНК – малая некодирующая РНК; мяРНК – малая ядерная РНК; мядРНК – малая ядрышковая РНК; нкРНК – некодирующая РНК; пиРНК – РНК, взаимодействующая с PIWI; GBM – глиобластома, TMZ – темозоломид.

ВВЕДЕНИЕ

Глиомы – гетерогенная группа первичных опухолей головного мозга, наиболее агрессивной из которых является астроцитомы IV стадии, называемая глиобластомой (GBM) [1]. За последние 20 лет лечение пациентов с GBM почти не изменилось. В первую очередь проводят максимальное хирургическое удаление опухоли, а затем курс радиотерапии, которую часто дополняют химиотерапией с помощью ДНК-алкилирующего агента темозоломида (TMZ). Однако, несмотря на комплексную терапию, средняя выживаемость пациентов с GBM крайне низка в сравнении с другими видами опухолей. Так, 5-летняя выживаемость больных составляет 4–5%, а 2-летняя – около 26–33%.

В настоящий момент основными прогностическими маркерами глиом, широко используемыми в кли-

нической практике, являются мутация в гене *IDH* и уровень метилирования промотора гена *MGMT*. Мутация *IDH*^{R132H}, найденная примерно в половине образцов глиом, приводит к изменению метаболизма и гиперметилированию гистонов, что, как ни странно, значительно увеличивает выживаемость пациентов [2]. Метилирование промотора *MGMT*, выявляемое ~ в 40% образцов GBM, коррелирует с чувствительностью к TMZ и также предполагает благоприятный прогноз для больных, получающих лучевую и химиотерапию [3]. Лабораторные исследования и анализ баз данных секвенирования генома и транскриптома позволили выявить и другие маркеры, связанные с выживаемостью пациентов, а также подразделить глиобластомы на фенотипические группы, отличающиеся степенью агрессивности заболевания и чувствительности к терапии [4]. Однако ни один из этих

подходов пока не нашел своего клинического применения.

В течение последних десятилетий ведется интенсивный поиск новых препаратов для лечения глиобластомы. В частности, активно изучают низкомолекулярные соединения, ингибирующие такие рецепторные тирозинкиназы, как EGFR (дакомитиниб; фаза II клинических испытаний) и PDGFR (сунитиниб; фаза II/III), а также эпигенетические белки-регуляторы, например HDAC6 (панобиностат; фаза II). Однако, несмотря на то, что схожие препараты высоко эффективны при различных типах рака, достичь значительных положительных результатов в случае глиобластомы пока не удалось [5, 6]. Помимо низкомолекулярных соединений, для лечения GBM в ряде стран одобрено гуманизированное моноклональное антитело против фактора роста эндотелия сосудов A (VEGFA), получившее название бевацизумаб. Однако позднее было показано, что бевацизумаб в сочетании со стандартной терапией не способен значимо увеличивать выживаемость пациентов [7]. Другим перспективным методом лечения GBM считается введение иммунных клеток с прямой противоопухолевой активностью. Некоторые варианты иммунотерапии в настоящее время находятся на разных стадиях клинических испытаний [8], но ни один из них еще не применяется активно в клинике.

Весьма перспективной мишенью для разработки новых методов терапии глиобластомы считаются разнообразные классы некодирующих РНК (нкРНК), которые часто выполняют крайне важные функции в регуляции жизнедеятельности опухолевых клеток. Очевидную проблему в создании таких лекарств представляет необходимость использования соединений, способных к специфичному взаимодействию с определенной последовательностью нуклеиновых кислот. Это значительно увеличивает минимальный размер молекулы лекарственного препарата и затрудняет ее прохождение через клеточную мембрану. В нашем обзоре мы постарались систематизировать данные о некодирующих РНК, участвующих в патогенезе глиом, и рассмотреть связанные с ними терапевтические стратегии.

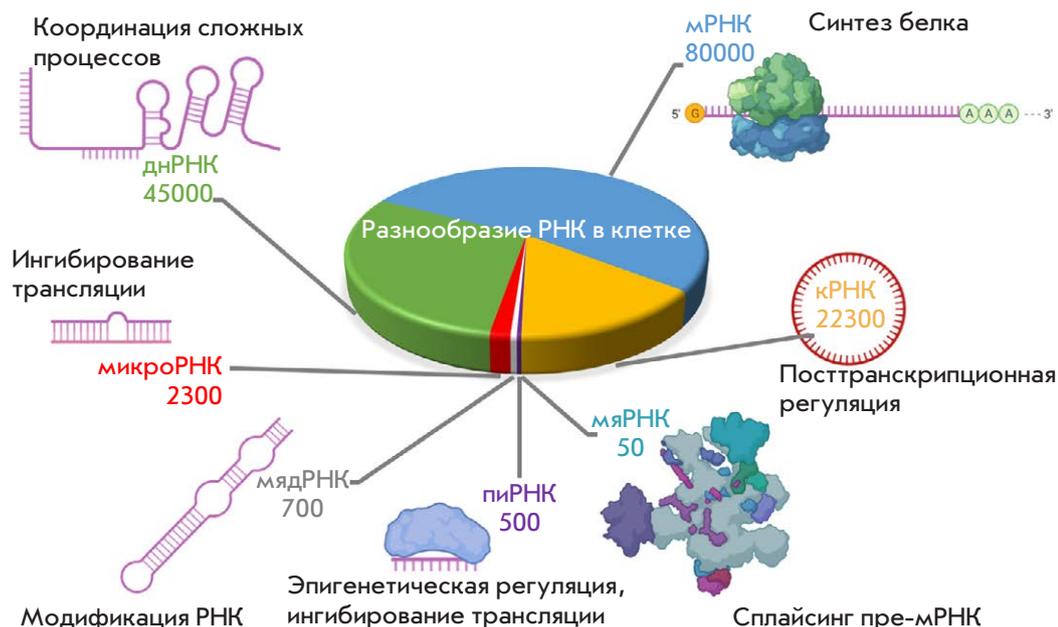
За последние два десятилетия все более очевидной становится важная роль некодирующих транскриптов как в естественных физиологических процессах, так и в развитии заболеваний, в том числе онкологических [9]. Выявлено участие нкРНК и в патогенезе злокачественных глиальных опухолей. Многие нкРНК обладают проонкогенными свойствами. Их уровень в тканях злокачественных опухолей значительно выше, чем в нормальных тканях головного мозга. Во многих случаях наблюдается корреляция экспрессии соответствующей нкРНК со

стадией заболевания и (или) фенотипом опухоли [10, 11]. Известны нкРНК, ассоциированные с пронеурально-мезенхимальным переходом, пролиферацией опухолевых стволовых клеток, а также нкРНК, способствующие адаптации опухоли к условиям гипоксии [11–13]. Кроме того, есть данные о том, что онкогенные нкРНК могут не только синтезироваться в опухолевых клетках, но и передаваться другим клеткам в составе экзосом и микровезикул, что может способствовать дальнейшей прогрессии заболевания [14]. В то же время описано множество нкРНК, выполняющих онкосупрессорные функции [15–18]. Таким образом, информация об экспрессии многих нкРНК теоретически может являться важным прогностическим фактором для пациентов. С другой стороны, понимание механизма влияния нкРНК на ключевые процессы в клетке может открыть дорогу к разработке новых средств для лечения злокачественных глиальных опухолей. В нашем обзоре подробно рассмотрены длинные некодирующие РНК (днРНК), кольцевые РНК (кРНК), микроРНК, а также РНК, взаимодействующие с РИWI (пиРНК), малые ядерные и малые ядрышковые РНК (мяРНК и мядРНК соответственно) в контексте их влияния на развитие злокачественных глиальных опухолей человека (*рисунок*). Мы не будем касаться транспортных и рибосомных РНК, роль которых не является целью настоящего обзора.

1. ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК

1.1. Биосинтез, классификация, локализация, функции днРНК

К днРНК относятся нетранслируемые РНК длиной 200 нуклеотидов и более. В настоящее время у человека по разным оценкам выявлено от 15000 до 50000 днРНК [9, 25]. Большинство таких РНК образуется с участием РНК-полимеразы II, однако некоторые днРНК могут транскрибироваться с помощью РНК-полимеразы III [26]. Существуют две причины, по которым эти РНК не транслируются. Во-первых, в их последовательностях обычно отсутствуют открытые рамки считывания длиной более 300 нуклеотидов; во-вторых, эти РНК могут содержать различные инактивирующие мутации, делающие трансляцию невозможной [27, 28]. Следует отметить, что в последние годы появилась информация о том, что некоторые днРНК содержат короткие рамки считывания и способны транслироваться с образованием пептидов, функция которых в большинстве случаев не выяснена [29]. Подобно мРНК, днРНК могут быть кэпированы и полиаденилированы. В то же время известны днРНК (например, lincROR), которые не содержат указанных модификаций [27]. Многие днРНК



Функции различных типов нкРНК в клетке. Диаграмма в центре и цифры указывают приблизительное количество различных нкРНК, экспрессирующихся в клетках человека и относящихся к одному из упомянутых типов [19–24]. Надписи указывают основную функцию данной группы нкРНК

(NEAT1, GAS5, MALAT1) могут подвергаться сплайсингу, в том числе альтернативному, с образованием нескольких изоформ (данные GenBank). Некоторые днРНК (MALAT1, GAS5) широко экспрессируются в большинстве тканей человека, в то время как другие (CRNDE, HOTAIR) присутствуют только в клетках определенного типа (данные GenBank). Также известны днРНК (H19), которые транскрибируются только на стадии эмбрионального развития, а повышение их уровня в тканях взрослого человека свидетельствует о возникновении патологических состояний [30].

Существует несколько критериев, используемых для классификации днРНК: расположение соответствующего гена, размеры, внутриклеточная локализация и функции. Далее приведена классификация, основанная на локализации гена днРНК в геноме [9]. Согласно этой классификации выделяют 1) *межгенные днРНК*, последовательности которых не перекрываются с последовательностями белоккодирующих генов; 2) *антисмысловые* – транскрибируются в противоположном направлении по отношению к белоккодирующим генам; частично или полностью перекрываются с последовательностями генов; 3) *двунаправленные или дивергентные* – их транскрипция инициируется вблизи промотора гена и происходит в противоположном направлении; 4) *интронные* (смысловые и антисмысловые) – последовательности которых ограничены интронами генов; 5) *днРНК псевдогенов*, представляющие собой транскрипты копий генов, утративших свой кодирующий потенциал в результате инактивирующих мутаций; 6) *теломерные и субтеломерные днРНК* – транскрибируются с теломерных участков хромосом и содержат теломерные

последовательности; 7) *центромерные* – транскрибируются с центромерных участков, включают центромерные повторы; 8) *промотор-ассоциированные* и 9) *энхансерные днРНК* – экспрессируются в обоих направлениях с этих регуляторных элементов генома [9].

днРНК могут локализоваться как в клеточном ядре, так и в цитоплазме [9]. Цитоплазматические днРНК могут выступать в роли «ловушек» регуляторных микроРНК, а также различных белков, препятствуя их действию на соответствующие мишени [31, 32]. Связываясь с другими РНК в цитоплазме клетки, днРНК могут обеспечивать их стабильность [33]. Некоторые днРНК служат предшественниками регуляторных микроРНК [34]. Ядерные днРНК способны регулировать экспрессию генов, привлекая к их промоторам белки, участвующие в ремоделировании хроматина, а также различные активирующие или репрессорные комплексы. Наконец, благодаря своим размерам, днРНК могут служить каркасом для сборки макромолекулярных белковых комплексов [35]. Кроме того, днРНК могут стабилизировать хромосомные петли, обеспечивая взаимодействие между энхансерами и промоторами генов [36]. Некоторые днРНК выполняют структурообразующие функции, участвуя в формировании и поддержании определенных ядерных структур [37]. Показано также, что ряд днРНК играет важную роль в установлении геномного импринтинга и инактивации X-хромосомы [9].

Описано множество днРНК, которые можно рассматривать в качестве прогностических маркеров при злокачественных глиальных опухолях. Одни из них выполняют проонкогенные функции, другие

Таблица 1. Роль днРНК и кРНК в патогенезе злокачественных глиальных опухолей

Название	Тип нкРНК	Роль	Молекулярный механизм действия	Ссылка
днРНК				
H19	Межгенная	Онкоген	Предшественник miR-675; кэРНК для микроРНК Let-7.	[34, 40]
HOTAIR	Антисмысловая	Онкоген	Ремонтирует хроматин-ремоделлирующие комплексы PRC2 и CoREST; является кэРНК для ряда микроРНК (пример – miR-326).	[35, 41]
CRNDE	Дивергентная	Онкоген	Ремонтирует хроматин-ремоделлирующие комплексы PRC2 и CoREST; кэРНК для многих микроРНК, например, miR-186.	[42, 43]
XIST	Межгенная	Онкоген	кэРНК для многих микроРНК, например, miR-152.	[44]
NEAT1	Межгенная	Онкоген	кэРНК для многих микроРНК (например, miR-107); привлекает EZH2 к промоторам генов <i>AXIN2</i> , <i>ICAT</i> и <i>GSK3B</i> .	[45, 46]
PVT1	Межгенная	Онкоген	кэРНК для ряда микроРНК (пример – miR-128-3p); взаимодействует с EZH2.	[47, 48]
CASC2	Дивергентная	Онкосупрессор	кэРНК для miR-21.	[49]
GAS5	Дивергентная	Онкосупрессор	кэРНК для miR-222.	[50]
PTENP1	днРНК псевдогена	Онкосупрессор	кэРНК для множества микроРНК, регулирующих экспрессию гена <i>PTEN</i> .	[15, 31]
lincROR	Межгенная	Разное	кэРНК для miR-145.	[51]
MEG3	Межгенная	Разное	Способствует стабилизации p53; выступает в роли «ловушки» miR-19a.	[52, 53]
NEAT2/MALAT1	Межгенная	Разное	кэРНК для многих микроРНК (пример – miR-384).	[54]
HOTTIP	Антисмысловая	Разное	кэРНК для miR-101.	[55]
кРНК				
circHIPK3	Экзонная	Онкоген	кэРНК для некоторых микроРНК (пример – miR-654).	[56]
circPVT1	Экзонинтронная	Онкоген	кэРНК для miR-199a-5p.	[57]
circCFH	Экзонная	Онкоген	кэРНК для miR-149.	[58]
circTTBK2	Экзонная	Онкоген	кэРНК для некоторых микроРНК (например, miR-761).	[59]
circSMARCA5	Экзонная	Онкосупрессор	Взаимодействует с фактором сплайсинга SRSF1, препятствуя образованию онкогенных транскриптов.	[60]
circFBXW7	Экзонная	Онкосупрессор	Кодирует белок, способствующий убиквитинзависимой деградации с-Мус.	[16]
circSHPRH	Экзонная	Онкосупрессор	Кодирует белок, защищающий белок SHP2 от убиквитинзависимой деградации.	[17]
circPINT	Экзонная	Онкосупрессор	Кодирует пептид, увеличивающий сродство комплекса PAF1c к генам-мишеням.	[18]
circITCH	Экзонная	Онкосупрессор	кэРНК в отношении miR-214.	[61]

действуют как онкосупрессоры. Однако данные в отношении многих транскриптов весьма противоречивы. В некоторых работах имеются указания на то, что одна и та же днРНК может выполнять роль онкогена при глиобластомах и онкосупрессора при менее злокачественных формах глиом. Это справедливо, например, для lincROR [38, 39]. В качестве примера мы подробно рассмотрим несколько днРНК, играющих различные роли в прогрессии GBM, остальные днРНК, функции которых исследованы в клетках глиобластомы, приведены в табл. 1.

1.2. Онкогенные днРНК

Интересным примером онкогенной днРНК, хорошо исследованной в глиобластомах, является NEAT1 (Nuclear Enriched Abundant Transcript 1, или nuclear

paraspeckle assembly transcript 1). Не содержащий интронов ген *NEAT1* расположен на хромосоме 11q13.1. Обнаружен полноразмерный неполиаденированный транскрипт NEAT1 (22743 нуклеотида), а также укороченная полиаденированная днРНК длиной 3735 нуклеотидов (данные GenBank). NEAT1 необходима для формирования ядерных параспеклов [37] – окруженных хроматином рибонуклеопротеиновых телец размером 0.3–3 мкм [62]. Важным посттранскрипционным регулятором NEAT1 является проонкогенный белок SRSF1, который взаимодействует с этой днРНК и повышает ее стабильность [63].

Содержание NEAT1 в глиобластомах более чем в 2 раза превышает содержание в менее агрессивных типах глиом. Кроме того, уровень этой днРНК в стволовых клетках глиобластомы (CD133⁺) в 2 раза

выше, чем в более дифференцированной и менее агрессивной популяции CD133⁺ клеток GBM [45]. Свое онкогенное действие в глиомах NEAT1 чаще всего реализует, связываясь с различными микроРНК, например, miR-107 [45]. Помимо этого, NEAT1 привлекает EZH2 к промоторам генов *AXIN2*, *ICAT*, *GSK3B*, что способствует триметилированию гистона H3K27 и, как следствие, понижению уровня экспрессии указанных генов [46]. Этот пример выявляет общую для днРНК особенность – способность активировать различные сигнальные пути, которые в конечном итоге приводят к одинаковым изменениям фенотипа клеток и таким образом усиливают друг друга.

1.3. Онкосупрессорные днРНК

Одной из днРНК, супрессирующих развитие глиобластомы, является GAS5 (Grow Arrest-Specific 5). Ген *GAS5*, локализованный на хромосоме 1q25.1, частично перекрывается с 5'-концевой последовательностью гена *ZBTB37*, который транскрибируется в противоположном направлении. Описано 15 изоформ днРНК *GAS5*, которые различаются по длине и количеству экзонов. Полноразмерный неполиадеинированный транскрипт (725 нуклеотидов) состоит из 13 экзонов. Более короткие изоформы содержат 9–12 экзонов (данные GenBank). *GAS5* взаимодействует с ДНК-связывающей областью рецепторов стероидных гормонов (глюкокортикостероидов, минералкортикоидов, андрогенов, прогестерона), препятствуя их влиянию на гены-мишени [64]. Опыты *in vitro* показали, что в глиомах днРНК *GAS5* выполняет онкосупрессорные функции. Например, Zhao X. и соавт. в 2015 г. обнаружили, что *GAS5* ингибирует рост клеток линий U87 и U251, связывая онкогенную miR-222 [50]. Кроме того, сверхэкспрессия *GAS5* повышает чувствительность клеток U87 к цисплатину [65]. Клинические исследования также показывают, что повышенный уровень *GAS5* коррелирует с более благоприятным прогнозом как при глиобластомах, так и при менее злокачественных формах глиом [66].

1.4. днРНК, обладающие двойственным эффектом на клетки глиом

Помимо днРНК, выполняющих строго онкогенную или онкосупрессорную роль, существует несколько днРНК, функции которых зависят от контекста. Одна из таких днРНК – NEAT2/MALAT1 (Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1). Ген *MALAT1*, локализованный на хромосоме 11q13, экспрессируется в различных тканях организма человека, в том числе в головном мозге. Описаны три близких по размеру (около 8000 нуклеотидов) варианта днРНК *MALAT1*, которые образуются в результате сплайсинга и различаются количеством экзонов

(данные GenBank). Во время процессинга *MALAT1* от 3'-конца первичного транскрипта отщепляется небольшой фрагмент, который транспортируется в цитоплазму. Зрелая днРНК *MALAT1* размером около 7000 нуклеотидов остается преимущественно в ядре и локализуется в ядерных спеклах [67]. *MALAT1* не имеет поли-А-последовательности, однако она весьма стабильна, так как формирует на 3'-конце особую триплексную структуру. *MALAT1* ассоциируется с факторами сплайсинга SRSF1, SRSF2 и SRSF3, участвуя, таким образом, в процессинге мРНК. Кроме того, *MALAT1* регулирует экспрессию генов на уровне транскрипции. Например, эта днРНК может связываться с метилированным белком Pc2 (Polycomb 2 protein), облегчая его взаимодействие с транскрипционным фактором E2F и коактиваторами транскрипции [67]. В то же время онкогенная роль *MALAT1* при онкологических заболеваниях в основном связана со способностью этой днРНК влиять на уровень тех или иных микроРНК, в том числе, например, miR-384 [54]. Метаанализ, проведенный в 2018 г. Zhou Q. и соавт., показал, что повышенный уровень *MALAT1* коррелирует с неблагоприятным прогнозом при глиомах [68]. Опыты *in vitro* показали, что подавление экспрессии *MALAT1* снижало устойчивость клеток к темозоломиду, а также уменьшало пролиферацию, миграцию, инвазию и стимулировало апоптоз [69]. В противоположность этому, Han Y. и соавт. обнаружили, что в глиомах уровень *MALAT1* снижен в 1.5 раза по сравнению с нормальным мозгом. Кроме того, сверхэкспрессия *MALAT1* снижает пролиферацию клеток U87 и U251 [70]. Установлено также, что *MALAT1* образует комплекс с РНК-связывающим белком HuR и привлекает его ко второму экзону гена *CD133*, важнейшему маркеру стволовых клеток глиобластомы. В результате этого экспрессия *CD133* блокируется на уровне транскрипции [71]. Таким образом, *MALAT1* участвует в тонкой регуляции фенотипа клеток глиобластомы, а изменения количества этой РНК как в одну, так и в другую сторону оказывают негативное воздействие на клетки.

2. КОЛЬЦЕВЫЕ РНК

2.1. Общая характеристика, биосинтез, классификация, функции

К кРНК относятся транскрипты, у которых 5'- и 3'-концы молекулы соединены фосфодиэфирной связью с образованием кольцевой структуры. Формированию кРНК способствуют инвертированные повторы, содержащиеся в их предшественниках [72, 73]. кРНК образуются из РНК-предшественников в результате так называемого обратного сплайсинга. Если в случае канонического сплайсинга 5'-концевой

донорный сайт соединяется с 3'-концевым акцепторным сайтом, то при обратном сплайсинге 3'-донорный сайт взаимодействует с 5'-акцепторным сайтом, в результате чего образуется ковалентно замкнутый кольцевой транскрипт. Имеются данные, что обратный сплайсинг (как и обычный) осуществляется с помощью канонического сплайсосомного аппарата [73]. В ряде случаев с одной и той же последовательности могут транскрибироваться как линейная, так и кольцевая РНК [47, 57]. В зависимости от происхождения и структуры выделяют: 1) экзонные кРНК (экРНК); 2) экзон-интронные (эикРНК); 3) интронные (икРНК); 4) межгенные (мгкРНК). В первом случае кРНК образуются из мРНК белоккодирующих генов. В результате такая РНК может иметь тот же состав экзонов, что и мРНК, однако в кРНК 5'-конец первого экзона соединяется с 3'-концом последнего. В случае эикРНК кольцевые транскрипты содержат часть последовательностей интронов РНК-предшественников. икРНК и мгкРНК образуются при транскрипции интронных и межгенных последовательностей соответственно [72]. Кольцевые РНК не полиаденилированы и не кэпированы. Они обладают большей стабильностью по сравнению с линейными днРНК, что делает их более перспективными диагностическими маркерами и терапевтическими агентами [72]. Важно отметить, что транскрипция линейных и кольцевых РНК одного и того же гена может происходить независимо друг от друга, как это показано, например, для днРНК PVT1 и circPVT1 [47, 57].

Подобно днРНК, кРНК могут взаимодействовать с другими РНК, ДНК и белками и выполнять в клетке разнообразные функции. Многие кРНК содержат сайты связывания различных микроРНК и выступают в качестве «губки», сорбируя на себя эти молекулы [56–59, 61]. Кольцевые транскрипты могут также конкурировать с мРНК белоккодирующих генов за факторы сплайсинга, снижая эффективность процессинга мРНК. Ряд кРНК служит адапторами, привлекая различные белки и тем самым обеспечивая их взаимодействие друг с другом. Кроме того, кРНК могут локализоваться на промоторах генов, регулируя их транскрипцию [73]. Несмотря на то что кРНК не кэпированы, некоторые из них содержат короткие рамки считывания и транслируются с образованием небольших белков и пептидов [16–18]. Нуклеотидные последовательности таких кРНК включают специфические IRES-элементы, необходимые для взаимодействия с рибосомами и факторами инициации трансляции [73].

Участие кРНК в патогенезе злокачественных глиальных опухолей выявлено относительно недавно. Тем не менее, на данный момент опубликовано уже несколько работ, в которых обнаружены кольцевые

транскрипты, дифференциально экспрессирующиеся при глиомах и глиобластомах. В настоящее время эти транскрипты активно изучаются, при этом многие из них можно рассматривать как потенциальные диагностические маркеры. Ниже будут перечислены некоторые кРНК, играющие проонкогенную или онкосупрессорную роль в патогенезе злокачественных глиальных опухолей. Более полный список кРНК с известными функциями в глиомах приведен в табл. 1.

2.2. Проонкогенные кРНК

Одна из проонкогенных кРНК – circHIPK3. Ген HIPK3 (Homeodomain Interacting Proteinkinase 3) локализован на хромосоме 11p13 (данные GenBank). Известно несколько кРНК, образующихся в результате неканонического сплайсинга первичного линейного транскрипта гена HIPK3. В тканях человека наиболее распространен кольцевой транскрипт длиной 1099 нуклеотидов, включающий только второй экзон гена HIPK3 (данные CircBase). Этот транскрипт усиливает пролиферацию клеток и является «ловушкой» нескольких миРНК. В 2018 г. Jin P. и соавт. показали, что уровень circHIPK3 в глиомах в 1.5–5 раз выше, чем в соответствующей нормальной ткани головного мозга тех же пациентов. Кроме того, повышенный уровень circHIPK3 почти в 2 раза снижает среднюю продолжительность жизни пациентов [56]. Подавление этой кРНК в опытах *in vitro* приводит к уменьшению пролиферации клеток U87 и U251. Обнаружено, что circHIPK3 служит «губкой» для miR-654, которая, в свою очередь, регулирует уровень проонкогенного белка IGF2BP3 [56].

2.3. Онкосупрессорные кРНК

Примером онкосупрессорной кРНК является circSMARCA5. Белоккодирующий ген SMARCA5 локализован на хромосоме 4 (4q31.21). CircSMARCA5 размером 269 нуклеотидов включает экзоны 15 и 16 (данные CircBase). Эта кРНК транскрибируется на высоком уровне в головном мозге человека и выполняет онкопротекторные функции. Показано, что снижение уровня SMARCA5 коррелирует с неблагоприятным прогнозом у пациентов с глиобластомами [60]. Сверхэкспрессия SMARCA5 способствует уменьшению миграции клеток U87MG. кРНК SMARCA5 содержит сайты связывания фактора сплайсинга SRSF1, который играет проонкогенную роль при многих онкологических заболеваниях, в том числе при глиобластомах. Взаимодействуя с SRSF1, SMARCA5 препятствует его участию в альтернативном сплайсинге и образованию онкогенных транскриптов. В частности, под влиянием этой кРНК уменьшается соотношение онкогенной и антионкогенной изоформ VEGFA [60].

3. МАЛЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК

Малые некодирующие РНК (мнРНК) – небольшие молекулы длиной 18–200 нуклеотидов. К настоящему моменту обнаружено несколько типов мнРНК, а именно: тРНК, микроРНК, малые интерферирующие РНК (минРНК), малые ядерные РНК (мяРНК), малые ядрышковые РНК (мядРНК), компоненты теломеразной РНК (ТЕРС), РНК, взаимодействующие с PIWI (пиРНК), малые энхансерные РНК (мэРНК) и Y-РНК [74]. Этот список продолжает пополняться. мнРНК, кооперируясь с другими внутриклеточными молекулами, участвуют в регуляции экспрессии генов на всех уровнях: котранскрипционном, посттранскрипционном, трансляционном, эпигенетическом. Нарушения в их количестве или функциях ведут к изменениям внутриклеточных процессов и развитию различных заболеваний, среди которых не только онкологические, но и нейродегенеративные, сердечно-сосудистые и др. [75]. Изменение уровня синтезируемых клеткой мнРНК происходит по нескольким причинам. Во-первых, из-за мутаций в генах самих мнРНК [76], во-вторых, из-за мутаций и нарушений функций ферментов биогенеза мнРНК (например, Dicer и Drosha в случае микроРНК) [77]. Возможны также нарушения эпигенетического, транскрипционного или посттранскрипционного контроля экспрессии как самих мнРНК, так и процессирующих их ферментов [77]. В этом разделе мы рассмотрим типы мнРНК, которые принимают участие в патогенезе злокачественных глиальных опухолей. Краткая характеристика этих мнРНК приведена в табл. 2.

3.1. микроРНК

микроРНК – это короткие РНК длиной около 22 нуклеотидов, которые осуществляют посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов. Последовательности, кодирующие микроРНК, в большинстве случаев находятся внутри интронов, хотя иногда встречаются и экзонные микроРНК. Транскрипцию микроРНК осуществляет РНК-полимераза II, которая транскрибирует и ген-хозяин [78]. После многостадийного процессинга, подробно описанного во многих обзорах [78], микроРНК, входящая в состав комплекса RISC, участвует в распознавании мРНК генов-мишеней. Важным условием для выбора мРНК-мишени служит наличие в ней области, комплементарной так называемой «ключевой последовательности» в микроРНК (англ. *Seed sequence*), которая представляет собой участок из шести (со 2-го по 7-й) нуклеотидов на 5'-конце молекулы мРНК [79]. Такие комплементарные области чаще всего встречаются в 3'-нетранслируемых областях мРНК, т.е. вне белоккодирующей части. Комплементарность (полная или частичная) обеспечивает связывание мРНК-мишени с RISC-комплексом, который или вызывает распад мРНК, или репрессирует ее трансляцию. В первом случае белок GW182 обеспечивает удаление полиА-хвоста или 5'-кэпа с молекулы мРНК [80], что приводит к образованию нефункционального продукта, который деградируется 5'-3'-экзорибонуклеазой 1 (XRN1) [79]. Единое мнение о репрессии трансляции в настоящий момент отсутствует, но большая часть исследований указывает на то, что RISC вызывает дис-

Таблица 2. Основные характеристики мнРНК, участвующих в патогенезе глиобластом

Характеристика	микроРНК	пиРНК	мядРНК	мяРНК
Длина	~ 22 нуклеотида	~ 24–30 нуклеотидов	~ 60–300 нуклеотидов	~ 80–350 нуклеотидов (в среднем около 150 нуклеотидов)
Локализация в геноме	В интронных областях белоккодирующих генов, иногда в экзонах	В PIWI-кластерах	В интронах белоккодирующих генов, в полицистронных кластерах мядРНК	Гены мяРНК
Предшественники	Двухцепочечная шпильчатая РНК	Одноцепочечная РНК	Одноцепочечная РНК	Одноцепочечная РНК
РНК-полимераза, осуществляющая транскрипцию	РНК-полимераза II	РНК-полимераза II	РНК-полимераза II	РНК-полимераза II; для U6 – РНК-полимераза III
Механизм процессинга	Двухступенчатое расщепление белками Drosha и Dicer	5'- и 3'-экзонуклеазное укорачивание, затем расщепление белком Zucchini	Сплайсинг пре-мРНК, раскрытие структуры лассо, затем ее 5'- и 3'-экзонуклеазное укорачивание	Кэпирование и модификация 3'-конца молекулы
Классы белков, связывающихся с РНК	Argonaute	PIWI	5.5 K, NOP56, NOP58 и фирилларин	Сплайсосомные белки
Функции	Регуляция экспрессии белоккодирующих генов	Сайленсинг транспозонов	Посттранскрипционные модификации других типов клеточных РНК	Сплайсинг пре-мРНК

Таблица 3. мнРНК, связанные с развитием глиобластом

микроРНК	Роль	Гены-мишени	Функция	Ссылка
микроРНК				
let-7	Онкосупрессор	NRAS, KRAS, CCND1	Снижает пролиферацию, инвазию, усиливает апоптоз и чувствительность к цисплатину	[84]
miR-7	Онкосупрессор	EGFR, FAK, PI3K, RAF1	Снижает инвазию и миграцию	[84]
miR-17	Онкосупрессор	PTEN, MDM2, CCND1, AKT1	Снижение миграции и жизнеспособности клеток	[84, 85]
miR-21	Онкоген	ANP32A, SMARCA4, RECK, TIMP3, IGFBP3	Усиление пролиферации, инвазии, химиорезистентности	[86, 87]
miR-24	Онкоген	ST7L, SOX7	Усиливает пролиферацию, миграцию	[88]
miR-221/222	Онкоген	PTEN, PUMA, MGMT	Усиливает пролиферацию, инвазию, устойчивость к терапии	[84]
miR-326	Онкосупрессор	NOTCH1, NOTCH2	Снижает жизнеспособность клеток	[84, 89]
miR-451	Онкосупрессор	CAB39, LKB1, AMPK, PI3K, AKT	Ингибирует пролиферацию	[84, 90]
пиРНК				
piR-30188	Онкосупрессор	днРНК OIP5-AS1	Снижает пролиферацию, миграцию и инвазию клеток глиомы и стимулирует апоптоз	[91]
piR-8041	Онкосупрессор	MAP3K76, RASSF1	Останавливает клеточный цикл, снижает пролиферацию	[92]
piR-DQ593109	Онкосупрессор	Деградирует miR-330-5p	Ослабление плотных межклеточных контактов	[93]
piR-598	Онкосупрессор	BAX, GOS2, JUN	Усиливает апоптоз, снижает пролиферацию	[94]
мядРНК				
SNORD44	Онкосупрессор	CASP3, CASP8, CASP9	Вызывает апоптоз клеток, снижает пролиферацию и инвазивность	[95]
SNORD47	Онкосупрессор	CCNB1, CDK1, CDC25C, CTNNB1, CDH2, VIM, MMP2, MMP9, CDH1	Ингибирует пролиферацию, увеличивает выживаемость пациентов	[96]
SNORD76	Онкосупрессор	CCNA1, CCNB1	Ингибирует рост и пролиферацию клеток глиом	[97]
мяРНК				
U1	Онкоген	Мутация в U1 инактивирует <i>PTCH1</i> и активирует <i>GLI2</i> и <i>CCND2</i>	Повышение экспрессии онкогенов, инактивация генов-супрессоров опухолей	[98]

социацию факторов инициации трансляции eIF4A1 и eIF4A1I с мРНК-мишени, блокируя сканирование мРНК рибосомой и образование иницирующего трансляцию комплекса eIF4F [81]. Оба описанных механизма сайленсинга генов взаимосвязаны, однако, согласно данным рибосомного профилирования, 66–90% сайленсинга генов вызвано именно деградацией мРНК [82]. При этом, по существующим оценкам, микроРНК участвуют в регуляции экспрессии примерно 30% генов человека [83]. Обычно воздействие одной микроРНК на экспрессию гена оказывается достаточно слабым, поэтому, как правило, микроРНК образуют масштабные сети внутриклеточных молекулярных взаимодействий, проявляя синергию. В качестве примера мы подробно опишем несколько микроРНК, играющих различные роли в прогрессии GBM (в табл. 3 приведены микроРНК, функции которых изучены в клетках глиобластомы).

3.1.1. Онкогенные микроРНК. На сегодняшний день опубликованы результаты многочисленных исследований, описывающих роль онкогенных микроРНК в патогенезе глиом [94, 95]. Как правило, мишенями этих микроРНК служат гены-супрессоры опухолей, а нарушения в уровнях экспрессии микроРНК приводят к неконтролируемой пролиферации клеток, усилению их миграции, инвазии, индукции ангиогенеза и блокировке апоптоза. Одна из наиболее хорошо изученных онкогенных микроРНК – miR-21, уровень которой повышен при многих типах рака, а в глиомах коррелирует со стадией заболевания [10]. Эта микроРНК регулирует многие внутриклеточные процессы, благоприятствующие развитию глиом [86]. В число мишеней miR-21 входят гены, способствующие апоптозу (*PDCD4*, *LRRFIP1*) [99, 100], а также онкосупрессорные гены, блокирующие инвазию (*RECK* и *TIMP3*) [101] и пролиферацию (*IGFBP3*)

[87]. Кроме того, miR-21 может влиять на поведение клеток микроглии, подготавливая благоприятные условия для роста опухоли. miR-21 обнаружены в везикулах, секретлируемых клетками глиом [14]. Везикулы, попадая в клетки микроглии, вызывали снижение экспрессии генов-мишеней miR-21: *Vmpr2*, *Btg2*, *Kbtbd2*, *Pdcd4*, *Pten* и *Rhob*. Некоторые из перечисленных генов вовлечены в пролиферацию и дифференцировку клеток. Соответственно, их ингибирование с помощью везикулярной miR-21 приводило к усилению пролиферации клеток микроглии, что, по предположению авторов [14], может существенно влиять на формирование микроокружения опухоли и способствовать ее прогрессии.

Интересно, что появляется все больше данных о важной роли именно экзогенных (попадающих из соседних клеток) молекул микроРНК. Так, онкогенные микроРНК могут перемещаться между клетками глиомы и их микроокружением (астроцитами, олигодендроцитами, эндотелиальными клетками, микроглией/макрофагами), участвуя в межклеточной коммуникации, что способствует прогрессии опухоли [14]. Совместное культивирование астроцитов с клетками глиомы вызывает в астроцитах повышение уровней 9 микроРНК (miR-4519, miR-5096, miR-3178 и др.), при этом две микроРНК – miR-5096 и miR-4519 – напрямую попадают из клеток глиомы в астроциты через щелевые контакты [102]. Описан перенос микроРНК и в обратном направлении: miR-19a переносится с помощью везикул от астроцитов к опухолевым клеткам и ингибирует в них активность PTEN, что вызывает рост метастазов. Кроме того, при гипоксии экзосомы, выделяемые клетками глиом, индуцируют поляризацию макрофагов M2 и оказывают иммуносупрессивное действие, способствуя пролиферации, миграции и инвазии глиомы *in vitro* и *in vivo*. Этот эффект связывается с присутствием в экзосомах miR-1246 [103].

3.1.2. Онкосупрессорные микроРНК. Известно большое количество онкосупрессорных микроРНК [84]. Например, miR-7 ингибирует передачу сигнала через рецептор EGF, участвующий в пути протеинкиназы Akt. Однако в глиобластомах экспрессия miR-7 подавляется (по сравнению с нормальными тканями ее количество снижено более чем в 6 раз), что позволяет пути Akt быть постоянно активированным, увеличивая жизнеспособность и пролиферацию опухолевых клеток [104]. Также показано, что экзогенное введение проапоптотической miR-218 подавляет экспрессию циклинзависимой киназы 6 (CDK6), снижает пролиферацию и приводит к гибели клеток глиом за счет апоптоза [105]. Другая мишень miR-218 – белок ESOX (EGFR-coamplified and overexpressed protein), регулирующий транскрипционную активность NF-κB.

Сверхэкспрессия miR-218 в клетках глиом позволяет сдерживать активность NF-κB посредством ESOX, вызывая апоптоз и замедляя пролиферацию [106].

3.2. РНК, взаимодействующие с PIWI (пиРНК)

РНК, взаимодействующие с PIWI (пиРНК) – некодирующие РНК длиной около 24–35 нуклеотидов, первоначально обнаруженные в гонадах дрозофил. Эти РНК получили свое название благодаря связыванию с белками семейства PIWI (P-element-induced wimpy testis) [107, 108]. Геномными источниками пиРНК являются так называемые кластеры пиРНК, которые в основном располагаются в межгенных или некодирующих областях [109]. Образование пиРНК в клетке может происходить по двум механизмам: по пути первичного процессинга или по механизму «пинг-понг», в результате которого амплифицируются вторичные пиРНК. Эти механизмы подробно описаны в обзорах [110, 111]. Показано участие пиРНК в патогенезе различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований [112, 113]. Согласно данным профилирования, в нормальных тканях мозга и в GBM экспрессируются около 350 пиРНК, при этом некоторые пиРНК характерны только для GBM [92].

3.2.1. Онкогенные пиРНК. Несмотря на то что в последние годы пиРНК активно изучают в различных типах злокачественных опухолей, однако публикаций, посвященных пиРНК в глиомах, не так много, а публикации, раскрывающие онкогенную роль пиРНК в развитии глиальных опухолей, на данный момент отсутствуют.

3.2.2. Онкосупрессорные пиРНК. На основании анализа баз данных установлено, что однонуклеотидные полиморфизмы в генах piR-2799, piR-18913, piR-598, piR-11714, piR-3266 связаны с повышенным риском возникновения глиом, причем варианты piR-598 сильнее других коррелируют со степенью риска. Транскриптомное профилирование клеток, трансфицированных piR-598 дикого типа, указывает на то, что эта пиРНК влияет на экспрессию 518 генов, участвующих в гибели/выживании клеток глиомы. Присутствие piR-598 приводило к снижению экспрессии большинства из обнаруженных генов (71.2%). Один из генов, экспрессия которых существенно снижалась, – ген онкогенного транскрипционного фактора Jun. Параллельно с этим, piR-598 вызывает повышение уровня проапоптотических белков BAX и GOS2. Изучение влияния piR-598 на рост клеток глиомы *in vitro* показало, что сверхэкспрессия piR-598 дикого типа снижает пролиферацию клеток и образование колоний, а сверхэкспрессия мутантной piR-598, наоборот, повышает, что хорошо согласуется с данны-

ми транскриптомного анализа [94]. Однако точные механизмы, лежащие в основе этих процессов, пока не ясны и требуют дальнейшего изучения. Другие онкосупрессорные пиРНК представлены в *табл. 3*.

3.3. Малые ядрышковые РНК

Малые ядрышковые РНК (мядРНК) локализуются в ядрышке и имеют длину 60–300 нуклеотидов. У человека мядРНК располагаются в интронных областях генов, кодирующих белки или днРНК, и вырезаются из них в ходе сплайсинга [114]. мядРНК выполняют несколько функций, из которых наиболее известно участие в процессинге и созревании других типов клеточных РНК. В соответствии с этим выделяют три класса мядРНК: C/D box мядРНК (осуществляют 2'-О-метилирование рРНК), H/ACA box мядРНК (осуществляют псевдоуридинирование нуклеотидов РНК) и малые РНК, ассоциированные с тельцами Кахала (ткРНК, относятся к классу box C/D–H/ACA РНК, осуществляют 2'-О-метилирование и псевдоуридинирование сплайсосомных U1, U2, U4 и U5 мяРНК) [114]. мядРНК описывают и как онкосупрессоры, и как онкогены. Известно, что мядРНК участвуют в пролиферации, апоптозе, метастазировании, а также в приобретении опухолевыми клетками лекарственной устойчивости, при этом механизмы действия этих РНК различны [115].

3.3.1. Онкогенные мядРНК. Онкогенные мядРНК, участвующие в развитии глиом, на настоящий момент не описаны.

3.3.2. Онкосупрессорные мядРНК. SNORD47 – одна из онкосупрессорных мядРНК, количество которой в глиомах в 2 раза ниже, чем в нормальных тканях мозга. Сравнение глиом различной степени злокачественности показало, что значительное снижение количества SNORD47 характерно для большинства глиом III–IV степени (выявлено в 71.4% исследованных образцов). В соответствии с этим, выживаемость пациентов с более высокой экспрессией SNORD47 в тканях глиомы лучше, чем пациентов с более низкой экспрессией SNORD47. Сверхэкспрессия SNORD47 приводила к ингибированию пролиферации клеток за счет остановки клеточного цикла в фазе G2. Вероятно, это происходит за счет снижения экспрессии таких важных регуляторов клеточного цикла, как циклин B1, CDK1 и CDC25C, β-катенин и фосфо-β-катенин. Одновременно с этим снижаются количества N-кадгерина, виментина, металлопротеиназ-2 и -9, увеличивается количество E-кадгерина, указывая на то, что SNORD47 препятствует пронеурально-мезенхимальной трансформации клеток глиом. Кроме того, сверхэкспрессия SNORD47 повышает чувстви-

тельность клеток глиомы к темозоломиду [96]. Еще одна онкосупрессорная мядРНК – SNORD44, количество которой, а также количество транскрипта ее гена-хозяина, днРНК GAS5, в клетках глиомы снижены в 2–3 раза по сравнению с нормальным мозгом. При сверхэкспрессии SNORD44 повышаются уровни каспаз-3, -8 и -9, что вызывает апоптоз клеток. Кроме того, пролиферация и инвазивность клеток, трансфицированных SNORD44, заметно снижаются [116], однако точные молекулярные механизмы этого процесса неизвестны. Другие примеры онкосупрессорных мядРНК приведены в *табл. 3*.

3.4. Малые ядерные РНК

Малые ядерные РНК (мяРНК) состоят примерно из 150 нуклеотидов. мяРНК U6 и U6^{ATAC} синтезируются РНК-полимеразой III, а все другие – РНК-полимеразой II [117, 118]. Во время созревания мяРНК проходят многочисленные этапы процессинга и фолдинга, а также связываются с различными белками, образуя функциональные мяРП. Зрелые мяРП реимпортируются в ядро и направляются в тельца Кахала для выполнения своих функций. Подробно биогенез мяРНК рассмотрен в обзоре [119].

Основная функция мяРНК – участие в процессинге пре-мРНК. мяРНК входят в состав сплайсосомы: U1, U2, U4, U5, U6 являются компонентами основной сплайсосомы, а U5, U11, U12, U4^{ATAC}, U6^{ATAC} – компонентами минорной сплайсосомы. U7 и U8 имеют внесплайсосомные функции: U7 принимает участие в процессинге пре-мРНК гистонов [120], а U8 необходима для созревания рРНК [121]. Участие мяРНК в сплайсинге подробно описано ранее [122, 123]. Нормальная работа всех компонентов аппарата сплайсинга крайне важна для протекания многих биологических процессов, поэтому не удивительно, что нарушения сплайсинга наблюдаются при многих заболеваниях, в том числе при глиобластоме [124].

3.4.1. Онкогенные мяРНК. Мутации в мяРНК обнаруживаются в различных типах рака [125], в том числе и в опухолях головного мозга. Так мутации в третьем нуклеотиде области связывания 5'-сайта сплайсинга в U1 обнаружены в клетках медуллобластомы. В результате альтернативного сплайсинга в мутантных по U1 клетках медуллобластомы инактивируются опухолесупрессорные гены (*PTCH1*) и активируются онкогены (*GLI2* и *CCND2*) [98]. Показано также, что везикулы, секретлируемые апоптотическими клетками глиобластомы, содержат компоненты сплайсосомы, среди которых U2, U4, U6 мяРНК. Экзогенные компоненты сплайсосомы изменяют в клетках-реципиентах сплайсинг пре-мРНК и делают опухоль более агрессивной и устойчивой к терапии [126].

3.4.2. Онкосупрессорные мРНК. На сегодняшний день получены данные об онкосупрессорных функциях белковых факторов сплайсинга, однако ничего не известно об онкосупрессорной функции мРНК при глиомах.

4. НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК В ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В течение длительного времени в качестве мишеней для противоопухолевой терапии, а также маркеров злокачественных новообразований рассматривали белковые молекулы. Однако участие некодирующей части генома в жизнедеятельности клетки, обнаруженное в последние десятилетия, позволило по-новому взглянуть на механизмы развития онкологических заболеваний. С каждым годом появляется все больше сообщений о нкРНК, которые могут использоваться или как мишени для противоопухолевой терапии, или в качестве прогностических маркеров [127, 128]. Более того, на основе нкРНК уже созданы лекарства, эффективные при некоторых болезнях [129].

Так, многие мнРНК обнаруживаются в физиологических жидкостях пациентов с глиомами: в плазме и сыворотке крови или в спинномозговой жидкости. Как правило, мнРНК находятся в экзосомах, что оберегает их от деградации и позволяет проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [130]. По этой причине мнРНК могут служить хорошими биомаркерами для неинвазивной диагностики. Например, количество miR-221 повышено в 2–11 раз в образцах тканей глиом и в плазме крови, полученных от пациентов. Причем их содержание увеличивается по мере повышения степени злокачественности опухоли. Это позволяет рассматривать miR-221 в качестве потенциального диагностического маркера глиальных опухолей [131]. Аналогичные результаты получены и для miR-21 [132, 133]. Помимо мнРНК в качестве потенциальных биомаркеров могут выступать и другие виды мнРНК. Например, комбинация miR-320/miR-574-3p/RNU6-1 или только RNU6-1, выделенные из экзосом сыворотки крови, специфичны для больных глиобластомой [134].

В настоящее время разрабатываются новые стратегии терапии онкологических заболеваний, основанные на использовании антисмысловых олигонуклеотидов, мишенями которых служат различные РНК, в том числе днРНК [135, 136]. Однако наличие ГЭБ существенно снижает биодоступность подобных терапевтических агентов глиальных опухолей головного мозга. Более перспективным представляется использование в терапии GBM низкомолекулярных соединений, которые с высокой специфичностью связываются с определенными последовательностями (или определенными структурными мотивами) днРНК. Например, соединения AC1NOD4Q и AC1Q3QWB связываются

с участком, расположенным в 5'-концевой области онкогенной днРНК HOTAIR и нарушают ее взаимодействие с EZH2, каталитической субъединицей комплекса ремоделирования хроматина. Эти вещества существенно снижают миграцию и инвазию, а также подавляют пронейронально-мезенхимальный переход клеток глиобластомы [137–139]. Также найдены соединения, взаимодействующие со специфической триплексной структурой, расположенной на 3'-конце днРНК MALAT1. Эти низкомолекулярные вещества способны снижать уровень MALAT1, а также уменьшать рост опухоли в экспериментах на мышинной модели рака молочной железы [140].

РНП-комплексы, содержащие мРНК, служат перспективной терапевтической мишенью. Показано, что активность U2-мРНП необходима стволовым клеткам глиобластомы для выживания и прохождения митоза. Пладиенолид B, входящий в группу макролидов, ингибирует активность SF3b-субкомплекса, нарушая нормальное взаимодействие мРНК U2 с пре-мРНК, что приводит к нарушению сплайсинга и гибели опухолевых клеток [141]. Аналогичное действие оказывают два других противоопухолевых вещества – сплайсестатин A и E7107 [142, 143]. Эти соединения нарушают сплайсинг мРНК таких регуляторов клеточного цикла, как циклин A2 и киназа Aurora A [144], останавливая пролиферацию опухолевых клеток [145]. Кроме того, нарушения сплайсинга приводят к появлению «неправильных» форм белков, что также может приводить к гибели опухолевой клетки [142]. Активно разрабатываются новые препараты, действие которых направлено на подавление сплайсинга. Так, соединение H3B-8800 проходит первую фазу клинических испытаний, и, как ожидается, станет первым на сегодняшний день противоопухолевым препаратом, ингибирующим сплайсинг [146].

Другой потенциальной мишенью для разработки новых методов терапии могут стать пиРНК. Большую проблему терапии опухолей головного мозга представляет доставка лекарственных средств. Наличие ГЭБ делает невозможным доставку в опухоль большинства соединений в достаточных концентрациях. Однако недавно Shen S. и соавт. показали, что повысить уровень проницаемости ГЭБ можно, если ингибировать комплекс PIWIL1/piR-DQ593109 в клетках эндотелия опухолевых сосудов при глиомах [147]. Этот комплекс играет важную роль в деградации онкогенной днРНК MEG3, которая, в свою очередь, регулирует образование плотных межклеточных контактов. Нокаун PIWIL1/piR-DQ593109 влечет за собой увеличение количества MEG3, которое в итоге приводит к увеличению проницаемости капилляров, питающих опухоль. Такой подход можно использовать для создания новых схем лечения глиом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних десятилетий не оставили сомнений в том, что функции РНК не ограничиваются кодированием белков. Благодаря сложной структуре и способности к высоко специфичным комплементарным взаимодействиям с большим количеством разнообразных молекул, нкРНК могут играть роль мастер-регуляторов важнейших внутриклеточных процессов. Кроме того, выявлено ключевое участие нкРНК в межклеточной коммуникации. Поэтому не удивительно, что все больше ученых исследуют роль этих молекул в онкологических заболеваниях, а также возможность их использования в качестве

мишени для разработки новых противоопухолевых препаратов. К сожалению, в настоящее время создание лекарства, ингибирующего конкретную нкРНК, представляет значительно большие трудности, чем разработка новых низкомолекулярных ингибиторов белков. Однако при столь агрессивных онкологических заболеваниях, как глиобластома, именно такие подходы могут привести к долгожданному прогрессу в лечении пациентов. ●

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-14-50306 и гранта РНФ № 19-44-02027.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscica A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. // *Neuro Oncol.* 2018. V. 20. P. iv1–iv86.
- Aquilanti E., Miller J., Santagata S., Cahill D.P., Brastianos P.K. // *Neuro Oncol.* 2018. V. 20. P. vii17–vii26.
- Kitange G.J., Carlson B.L., Schroeder M.A., Grogan P.T., Lamont J.D., Decker P.A., Wu W., James C.D., Sarkaria J.N. // *Neuro Oncol.* 2009. V. 11. № 3. P. 281–291.
- Phillips H.S., Kharbanda S., Chen R., Forrest W.F., Soriano R.H., Wu T.D., Misra A., Nigro J.M., Colman H., Soroceanu L., et al. // *Cancer Cell.* 2006. V. 9. № 3. P. 157–173.
- Sepúlveda-Sánchez J.M., Vaz M.Á., Balañá C., Gil-Gil M., Reynés G., Gallego Ó., Martínez-García M., Vicente E., Quindós M., Luque R., et al. // *Neuro Oncol.* 2017. V. 19. № 11. P. 1522–1531.
- Lee E.Q., Reardon D.A., Schiff D., Drappatz J., Muzikansky A., Grimm S.A., Norden A.D., Nayak L., Beroukhi R., Rinne M.L., et al. // *Neuro Oncol.* 2015. V. 17. № 6. P. 862–867.
- Castro B.A., Aghi M.K. // *Neurosurg. Focus.* 2014. V. 37. № 6. P. E9.
- Weenink B., French P.J., SillevsSmitt P.A.E., Debets R., Geurts M. // *Cancers (Basel).* 2020. V. 12. № 3. P. 751.
- Rao M.R.S. *Long non-coding RNA biology.* Singapore: Springer Nature, 2017. 323 p.
- Li C., Sun J., Xiang Q., Liang Y., Zhao N., Zhang Z., Liu Q., Cui Y. // *J. Neurooncol.* 2016. V. 130. P. 11–17.
- Guardia G.D.A., Correa B.R., Araujo P.R., Qiao M., Burns S., Penalva L.O.F., Galante P.A.F. // *NPJ Genom. Med.* 2020. V. 5. P. 2.
- Li W., Jiang P., Sun X., Xu S., Ma X., Zhan R. // *Cell Mol. Neurobiol.* 2016. V. 36. № 8. P. 1219–1227.
- Muz B., de la Puente P., Azab F., Azab A.K. // *Hypoxia (Auckl)* 2015. V. 3. P. 83–92.
- Abels E.R., Maas S.L.N., Nieland L., Wei Z., Cheah P.S., Tai E., Kolsteeg C.J., Dusoswa S.A., Ting D.T., Hickman S., et al. // *Cell Rep.* 2019. V. 28. № 12. P. 3105–3119.
- Hu S., Xu L., Li L., Luo D., Zhao H., Li D., Peng B. // *Onco Targets Ther.* 2019. V. 12. P. 147–156.
- Yang Y., Gao X., Zhang M., Yan S., Sun C., Xiao F., Huang N., Yang X., Zhao K., Zhou H., et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* 2018. V. 110. № 3. P. 304–315.
- Zhang M., Huang N., Yang X., Luo J., Yan S., Xiao F., Chen W., Gao X., Zhao K., Zhou H., et al. // *Oncogene.* 2018. V. 37. № 13. P. 1805–1814.
- Zhang M., Zhao K., Xu X., Yang Y., Yan S., Wei P., Liu H., Xu J., Xiao F., Zhou H., et al. // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 4475.
- Jorjani H., Kehr S., Jedlinski D.J., Gumienny R., Hertel J., Stadler P.F., Zavolan M., Gruber A.R. // *Nucl. Acids Res.* 2016. V. 44. № 11. P. 5068–5082.
- Yu Y., Xiao J., Hann S.S. // *Cancer Manag. Res.* 2019. V. 11. P. 5895–5909.
- Alles J., Fehlmann T., Fischer U., Backes C., Galata V., Minet M., Hart M., Abu-Halima M., Grässer F.A., Lenhof H.P., et al. // *Nucl. Acids Res.* 2019. V. 47. № 7. P. 3353–3364.
- Xu T., Wu J., Han P., Zhao Z., Song X. // *BMC Genomics.* 2017. V. 18. (Suppl 6). P. 680.
- Kosmyna B., Gupta V., Query C. // *bioRxiv.* 2020. P. 01.24.917260.
- Ruan X., Li P., Chen Y., Shi Y., Pirooznia M., Seifuddin F., Suemizu H., Ohnishi Y., Yoneda N., Nishiwaki M., et al. // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. № 1. P. 45.
- Jalali S., Gandhi S., Scaria V. // *Hum. Genomics.* 2016. V. 10. № 1. P. 35.
- Massone S., Ciarlo E., Vella S., Nizzari M., Florio T., Russo C., Cancedda R., Pagano A. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. V. 1823. № 7. P. 1170–1177.
- Loewer S., Cabili M.N., Guttman M., Loh Y.H., Thomas K., Park I.H., Garber M., Curran M., Onder T., Agarwal S., et al. // *Nat. Genet.* 2010. V. 42. № 12. P. 1113–1117.
- Dahia P.L., FitzGerald M.G., Zhang X., Marsh D.J., Zheng Z., Pietsch T., von Deimling A., Haluska F.G., Haber D.A., Eng C. // *Oncogene.* 1998. V. 16. № 18. P. 2403–2406.
- Ruiz-Orera J., Messeguer X., Subirana J.A., Alba M.M. // *Elife.* 2014. P. e03523.
- Yoshimura H., Matsuda Y., Yamamoto M., Kamiya S., Ishiwata T. // *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2018. V. 23. P. 614–625.
- Poliseno L., Salmena L., Zhang J., Carver B., Haveman W.J., Pandolfi P.P. // *Nature.* 2010. V. 465. № 7301. P. 1033–1038.
- Bier A., Oviedo-landaverde I., Zhao J., Mamane Y., Kandouz M., Batist G. // *Mol. Cancer Ther.* 2009. V. 8. № 4. P. 786–793.
- Bier A., Oviedo-landaverde I., Zhao J., Mamane Y., Kandouz M., Batist G. // *Mol. Cancer Ther.* 2009. V. 8. № 4. P. 786–793.
- Cai X., Cullen B.R. // *RNA.* 2007. V. 13. № 3. P. 313–316.
- Tsai M.C., Manor O., Wan Y., Mosammaparast N., Wang J.K., Lan F., Shi Y., Segal E., Chang H.Y. // *Science.* 2010. V. 329. № 5992. P. 689–693.
- Lai F., Orom U.A., Cesaroni M., Beringer M., Taatjes D.J., Blobel G.A., Shiekhattar R. // *Nature.* 2013. V. 494. № 7438. P. 497–501.
- Yamazaki T., Hirose T. // *Front. Biosci. (Elite Ed).* 2015. V. 7. P. 1–41.
- Feng S., Yao J., Chen Y., Geng P., Zhang H., Ma X., Zhao J.,

- Yu X. // *J. Mol. Neurosci.* 2015. V. 56. № 3. P. 623–630.
39. Toraih E.A., El-Wazir A., Hussein M.H., Khashana M.S., Matter A., Fawzy M.S., Hosny S. // *Int. J. Biol. Markers.* 2019. V. 34. № 1. P. 69–79.
40. Kallen A.N., Zhou X.B., Xu J., Qiao C., Ma J., Yan L., Lu L., Liu C., Yi J.S., Zhang H., et al. // *Mol. Cell.* 2013. V. 52. № 1. P. 101–112.
41. Ke J., Yao Y.L., Zheng J., Wang P., Liu Y.H., Ma J., Li Z., Liu X.B., Li Z.Q., Wang Z.H., et al. // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 26. P. 21934–21949.
42. Ellis B.C., Molloy P.L., Graham L.D. // *Front. Genet.* 2012. № 3. P. 270.
43. Zheng J., Li X.D., Wang P., Liu X.B., Xue Y.X., Hu Y., Li Z., Li Z.Q., Wang Z.H., Liu Y.H. // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 28. P. 25339–25355.
44. Yao Y., Ma J., Xue Y., Wang P., Li Z., Liu J., Chen L., Xi Z., Teng H., Wang Z., et al. // *Cancer Lett.* 2015. V. 359. № 1. P. 75–86.
45. Yang X., Xiao Z., Du X., Huang L., Du G. // *Oncol. Rep.* 2017. V. 37. № 1. P. 555–562.
46. Chen Q., Cai J., Wang Q., Wang Y., Liu M., Yang J., Zhou J., Kang C., Li M., Jiang C. // *Clin. Cancer Res.* 2018. V. 24. № 3. P. 684–695.
47. Fu C., Li D., Zhang X., Liu N., Chi G., Jin X. // *Neurotherapeutics.* 2018. V. 15. № 4. P. 1139–1157.
48. Wang A., Wang H., Yang X. // *Biosci. Rep.* 2017. V. 37. № 6. P. BSR20170871.
49. Wang P., Liu Y.H., Yao Y.L., Li Z., Li Z.Q., Ma J., Xue Y.X. // *Cell Signal.* 2015. V. 27. № 2. P. 275–282.
50. Zhao X., Wang P., Liu J., Zheng J., Liu Y., Chen J., Xue Y. // *Mol. Ther.* 2015. V. 23. № 12. P. 1899–1911.
51. Wang Y., Xu Z., Jiang J., Xu C., Kang J., Xiao L., Wu M., Xiong J., Guo X., Liu H. // *Dev. Cell.* 2013. V. 25. № 1. P. 69–80.
52. Uroda T., Anastasakou E., Rossi A., Teulon J.M., Pellequer J.L., Annibale P., Pessey O., Inga A., Chillón I., Marcia M. // *Mol. Cell.* 2019. V. 75. № 5. P. 982–995.
53. Qin N., Tong G.F., Sun L.W., Xu X.L. // *Oncol. Res.* 2017. V. 25. № 9. P. 1471–1478.
54. Ma R., Zhang B.W., Zhang Z.B., Deng Q.J. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020. V. 24. № 5. P. 2601–2615.
55. Zhang S., Wang W., Liu G., Xie S., Li Q., Li Y., Lin Z. // *Biomed. Pharmacother.* 2017. № 95. P. 711–720.
56. Jin P., Huang Y., Zhu P., Zou Y., Shao T., Wang O. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. V. 503. № 3. P. 1570–1574.
57. Chi G., Yang F., Xu D., Liu W. // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2020. V. 48. № 1. P. 188–196.
58. Bian A., Wang Y., Liu J., Wang X., Liu D., Jiang J., Ding L., Hui X. // *Med. Sci. Monit.* 2018. V. 24. P. 5704–5712.
59. Zhang H.Y., Zhang B.W., Zhang Z.B., Deng Q.J. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020. V. 24. № 5. P. 2585–2600.
60. Barbagallo D., Caponnetto A., Brex D., Mirabella F., Barbagallo C., Lauretta G., Morrone A., Certo F., Broggi G., Caltabiano R., et al. // *Cancers (Basel).* 2019. V. 11. № 2. P. E194.
61. Li F., Ma K., Sun M., Shi S. // *Am. J. Transl. Res.* 2018. V. 10. № 5. P. 1373–1386.
62. Chen Y., Belmont A.S. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2019. V. 55. P. 91–99.
63. Zhou X., Li X., Yu L., Wang R., Hua D., Shi C., Sun C., Luo W., Rao C., Jiang Z., et al. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2019. № 113. P. 75–86.
64. Kino T., Hurt D.E., Ichijo T., Nader N., Chrousos G.P. // *Sci. Signal.* 2010. V. 3. № 107. P. ra8.
65. Huo J.F., Chen X.B. // *J. Cell Biochem.* 2019. V. 120. № 4. P. 6127–6136.
66. Shen J., Hodges T.R., Song R., Gong Y., Calin G.A., Heimberger A.B., Zhao H. // *Mol. Carcinog.* 2018. V. 57. № 1. P. 137–141.
67. Zhang X., Hamblin M.H., Yin K.J. // *RNA Biol.* 2017. V. 14. № 12. P. 1705–1714.
68. Zhou Q., Liu J., Quan J., Liu W., Tan H., Li W. // *Gene.* 2018. № 668. P. 77–86.
69. Xiang J., Guo S., Jiang S., Xu Y., Li J., Li L., Xiang J. // *J. Korean Med. Sci.* 2016. V. 31. № 5. P. 688–694.
70. Han Y., Wu Z., Wu T., Huang Y., Cheng Z., Li X., Sun T., Xie X., Zhou Y., Du Z. // *Cell Death Dis.* 2016. V. 7. № 3. P. e2123.
71. Latorre E., Carelli S., Raimondi I., D'Agostino V., Castiglioni I., Zucal C., Moro G., Luciani A., Ghilardi G., Monti E., et al. // *Cancer Res.* 2016. V. 76. № 9. P. 2626–2636.
72. Chen B., Huang S. // *Cancer Lett.* 2018. V. 418. P. 41–50.
73. Li X., Yang L., Chen L.L. // *Mol. Cell.* 2018. V. 71. № 3. P. 428–442.
74. Zhang P., Wu W., Chen Q., Chen M. // *J. Integr. Bioinform.* 2019. V. 16. № 3. P. 20190027.
75. Deogharia M., Majumder M. // *Biology (Basel).* 2018. V. 8. № 1. P. 1.
76. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., Bichi R., Zupo S., Noch E., Aldler H., Rattan S., Keating M., Rai K., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. № 24. P. 15524–15529.
77. Adams B.D., Kasinski A.L., Slack F.J. // *Curr. Biol.* 2014. V. 24. № 16. P. 762–776.
78. Macfarlane L.A., Murphy P.R. // *Curr. Genom.* 2010. V. 11. № 7. P. 537–561.
79. Braun J.E., Truffault V., Boland A., Huntzinger E., Chang C.T., Haas G., Weichenrieder O., Coles M., Izaurralde E. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2012. V. 19. № 12. P. 1324–1331.
80. Liu J., Rivas F.V., Wohlschlegel J., Yates J.R. 3rd, Parker R., Hannon G.J. // *Nat. Cell Biol.* 2005. V. 7. P. 1261–1266.
81. Meijer H.A., Kong Y.W., Lu W.T., Wilczynska A., Spriggs R.V., Robinson S.W., Godfrey J.D., Willis A.E., Bushell M. // *Science.* 2012. V. 340. P. 82–85.
82. Guo H., Ingolia N.T., Weissman J.S., Bartel D.P. // *Nature.* 2010. V. 466. P. 835–840.
83. Lewis B.P., Burge C.B., Bartel D.P. // *Cell.* 2005. V. 120. № 1. P. 15–20.
84. Shea A., Harish V., Afzal Z., Chijioke J., Kedir H., Dusmatova S., Roy A., Ramalinga M., Harris B., Blacato J., et al. // *Cancer Med.* 2016. V. 5. № 8. P. 1917–1946.
85. Sun G., SiMa G., Wu C., Fan Y., Tan Y., Wang Z., Cheng G., Li J. // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 1. P. e0190515.
86. Papagiannakopoulos T., Shapiro A., Kosik K.S. // *Cancer Res.* 2008. V. 68. № 19. P. 8164–8172.
87. Yang C.H., Yue J., Pfeffer S.R., Fan M., Paulus E., Hosni-Ahmed A., Sims M., Qayyum S., Davidoff A.M., Handorf C.R., et al. // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. P. 25079–25087.
88. Xiuju C., Zhen W., Yancho S. // *Open Med. (Wars.)* 2016. V. 11. № 1. P. 133–137.
89. Kefas B., Comeau L., Floyd D.H., Seleverstov O., Godlewski J., Schmittgen T., Jiang J., di Pierro C.G., Li Y., Chiocca E.A., et al. // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 48. P. 15161–15168.
90. Tian Y., Nan Y., Han L., Zhang A., Wang G., Jia Z., Hao J., Pu P., Zhong Y., Kang C. // *Int. J. Oncol.* 2012. V. 40. № 4. P. 1105–1112.
91. Liu X., Zheng J., Xue Y., Yu H., Gong W., Wang P., Li Z., Liu Y. // *Theranostics.* 2018. V. 8. № 4. P. 1084.
92. Jacobs D.I., Qin Q., Fu A., Chen Z., Zhou J., Zhu Y. // *Oncotarget.* 2018. V. 9. P. 37616–37626.
93. Shen S., Yu H., Liu X., Liu Y., Zheng J., Wang P., Gong W., Chen J., Zhao L., Xue Y. // *Mol. Ther. Nucl. Acid.* 2018. V. 10. P. 412–425.

94. Jacobs D.I., Qin Q., Lerro M.C., Fu A., Dubrow R., Claus E.B., DeWan A.T., Wang G., Lin H., Zhu Y. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2016. V. 25. № 7. P. 1073–1080.
95. Xia X.-R., Li W.-C., Yu Z.-T., Li J., Peng C.-Y., Jin L., Yuan G.-L. // *Histochem. Cell Biol.* 2020. V. 153. P. 257–269.
96. Xu B., Ye M.H., Lv S.G., Wang Q.X., Wu M.J., Xiao B., Kang C.S., Zhu X.G. // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 27. P. 43953–43966.
97. Chen L., Han L., Wei J., Zhang K., Shi Z., Duan R., Li S., Zhou X., Pu P., Zhang J., Kang C. // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 8588.
98. Suzuki H., Kumar S.A., Shuai S. // *Nature.* 2019. V. 574. № 7780. P. 707–711.
99. Gaur A.B., Holbeck S.L., Colburn N.H., Israel M.A. // *Oncol.* 2011. V. 13. P. 580–590.
100. Li Y., Li W., Yang Y., Lu Y., He C., Hu G., Liu H., Chen J., He J., Yu H. // *Brain Res.* 2009. V. 1286. P. 13–18.
101. Gabriely G., Wurdinger T., Kesari S., Esau C.C., Burchard J., Linsley P.S., Krichevsky A.M. // *Mol. Cell. Biol.* 2008. V. 28. P. 5369–5380.
102. Hong X., Sin W.C., Harris A.L., Naus C.C. // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 17. P. 15566–15577.
103. Qian M., Wang S., Guo X., Wang J., Zhang Z., Qiu W., Gao X., Chen Z., Xu J., Zhao R., et al. // *Oncogene.* 2020. V. 39. P. 428–442.
104. Kefas B., Godlewski J., Comeau L., Li Y., Abounader R., Hawkinson M., Lee J., Fine H., Chiocca E.A., Lawler S., et al. // *Cancer Res.* 2008. V. 68. № 10. P. 3566–3572.
105. Jun G.J., Zhong G.G., Ming Z.S. // *Oncol. Lett.* 2015. V. 9. № 6. P. 2743–2749.
106. Xia H., Yan Y., Hu M., Wang Y., Wang Y., Dai Y., Chen J., Di G., Chen X., Jiang X. // *Neuro Oncol.* 2013. V. 15. № 4. P. 413–422.
107. Saito K., Nishida K.M., Mori T., Kawamura Y., Miyoshi K., Nagami T., Siomi H., Siomi M.C. // *Genes Dev.* 2006. V. 20. P. 2214–2222.
108. Aravin A.A. // *Nature.* 2006. V. 442. P. 203–207.
109. Yamanaka S., Siomi M.C., Siomi H. // *Mob. DNA.* 2014. V. 5. P. 22.
110. Weick E.M., Miska E.A. // *Development.* 2014. V. 141. № 18. P. 3458–3471.
111. Ozata D.M., Gainetdinov I., Zoch A., O'Carroll D., Zamore P.D. // *Nat. Rev. Genet.* 2019. V. 20. № 2. P. 89–108.
112. Weng W., Li H., Goel A. // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* 2019. V. 1871. № 1. P. 160–169.
113. Cheng Y., Wang Q., Jiang W., Bian Y., Zhou Y., Gou A., Zhang W., Fu K., Shi W. // *Aging (Albany NY).* 2019. V. 11. № 21. P. 9932–9946.
114. Kufel J., Grzechnik P. // *Trends Genet.* 2019. V. 35. № 2. P. 104–117.
115. Liu Y., Dou M., Song X., Dong Y., Liu S., Liu H., Tao J., Li W., Yin X., Xu W. // *Mol. Cancer.* 2019. V. 18. № 1. P. 123.
116. Xia X.R., Li W.C., Yu Z.T., Li J., Peng C.Y., Jin L., Yuan G.L. // *Histochem. Cell Biol.* 2020. V. 153. № 4. P. 257–269.
117. Reddy R., Henning D., Das G., Harless M., Wright D. // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. P. 75–81.
118. Huang Y., Maraja R.J. // *Nucl. Acids Res.* 2001. V. 29. P. 2675–2690.
119. Fischer U., Englbrecht C., Chari A. // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2011. V. 2. № 5. P. 718–731.
120. Godfrey A.C., Kupsco J.M., Burch B.D., Zimmerman R.M., Dominski Z., Marzluff W.F., Duronio R.J. // *RNA.* 2006. V. 12. № 3. P. 396–409.
121. Peculis B.A., Steitz J.A. // *Cell.* 1993. V. 73. № 6. P. 1233–1245.
122. Wilkinson M.E., Charenton C., Nagai K. // *Annu. Rev. Biochem.* 2020. V. 89. P. 359–388.
123. Fica S.M., Nagai K. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2017. V. 24. № 10. P. 791–799.
124. Bielli P., Pagliarini V., Pieraccioli M., Caggiano C., Sette C. // *Cells.* 2019. V. 9. № 1. P. 10.
125. Shuai S., Suzuki H., Diaz-Navarro A., Nadeu F., Kumar S.A., Gutierrez-Fernandez A., Delgado J., Pinyol M., López-Otín C., Puente X.S., et al. // *Nature.* 2019. V. 574. № 7780. P. 712–716.
126. Pavlyukov M.S., Yu H., Bastola S., Minata M., Shender V.O., Lee Y., Zhang S., Wang J., Komarova S., Wang J. // *Cancer Cell.* 2018. V. 34. № 1. P. 119–135.e10.
127. Rasool M., Malik A., Zahid S., Basit Ashraf M.A., Qazi M.H., Asif M., Zaheer A., Arshad M., Raza A., Jamal M.S. // *Noncoding RNA Res.* 2016. V. 1. № 1. P. 69–76.
128. Hanna J., Hossain G.S., Kocerha J. // *Front. Genet.* 2019. V. 10. P. 478.
129. Adams D., Gonzalez-Duarte A., O'Riordan W.D., Yang C.C., Ueda M., Kristen A.V., Tournev I., Schmidt H.H., Coelho T., Berk J.L., et al. // *N. Engl. J. Med.* 2018. V. 379. № 1. P. 11–21.
130. Cheng J., Meng J., Zhu L., Peng Y. // *Mol. Cancer.* 2020. V. 19. № 1. P. 66.
131. Yang J.K., Yang J.P., Tong J., Jing S.Y., Fan B., Wang F., Sun G.Z., Jiao B.H. // *J. Neurooncol.* 2017. V. 131. № 2. P. 255–265.
132. Shi R., Wang P.Y., Li X.Y., Chen J.X., Li Y., Zhang X.Z., Zhang C.G., Jiang T., Li W.B., Ding W., et al. // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 29. P. 26971–26981.
133. Akers J.C., Ramakrishnan V., Kim R., Skog J., Nakano I., Pingle S., Kalinina J., Hua W., Kesari S., Mao Y., et al. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 10. P. e78115.
134. Manterola L., Guruceaga E., Gállego Pérez-Larraya J., González-Huarriz M., Jauregui P., Tejada S., Diez-Valle R., Segura V., Samprón N., Barrena C., et al. // *Neuro Oncol.* 2014. V. 16. № 4. P. 520–527.
135. Springfeld C., Jäger D., Büchler M.W., Strobel O., Hackert T., Palmer D.H., Neoptolemos J.P. // *Presse Med.* 2019. V. 48 (3 Pt 2). P. e159–e174.
136. Valencia-Serna J., Aliabadi H.M., Manfrin A., Mohseni M., Jiang X., Uludag H. // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2018. V. 130. P. 66–70.
137. Ren Y., Wang Y.F., Zhang J., Wang Q.X., Han L., Mei M., Kang C.S. // *Clin. Epigenetics.* 2019. V. 11. № 1. P. 29.
138. Li Y., Ren Y., Wang Y., Tan Y., Wang Q., Cai J., Zhou J., Yang C., Zhao K., Yi K., et al. // *Theranostics.* 2019. V. 9. № 16. P. 4608–4623.
139. Shi J., Lv S., Wu M., Wang X., Deng Y., Li Y., Li K., Zhao H., Zhu X., Ye M. // *Clin. Transl. Med.* 2020. V. 1. P. 182–198.
140. Abulwerdi F.A., Xu W., Ageeli A.A., Yonkunas M.J., Arun G., Nam H., Schneekloth J.S.Jr., Dayie T.K., Spector D., Baird N., et al. // *ACS Chem. Biol.* 2019. V. 14. № 2. P. 223–235.
141. Kotake Y., Sagane K., Owa T., Mimori-Kiyosue Y., Shimizu H., Uesugi M., Ishihama Y., Iwata M., Mizui Y. // *Nat. Chem. Biol.* 2007. V. 3. № 9. P. 570–575.
142. Kaida D., Motoyoshi H., Tashiro E., Nojima T., Hagiwara M., Ishigami K., Watanabe H., Kitahara T., Yoshida T., Nakajima H., et al. // *Nat. Chem. Biol.* 2007. V. 3. № 9. P. 576–583.
143. Folco E.G., Coil K.E., Reed R. // *Genes Dev.* 2011. V. 25. № 5. P. 440–444.
144. Corrionero A., Miñana B., Valcárcel J. // *Genes Dev.* 2011. V. 25. № 5. P. 445–459.
145. Roybal G.A., Jurica M.S. // *Nucl. Acids Res.* 2010. V. 38. № 19. P. 6664–6672.
146. Steensma D.P., Wermke M., Klimek V.M., Greenberg P.L., Font P., Komrokji R.S., Yang J., Brunner A.M., Carraway H.E., Ades L., et al. // *Blood.* 2019. V. 134. P. 673.
147. Shen S., Yu H., Liu X., Liu Y., Zheng J., Wang P., Gong W., Chen J., Zhao L., Xue Y. // *Mol. Ther. Nucl. Acids.* 2018. V. 10. P. 412–425.