

УДК 577.214

# Длинная некодирующая РНК MALAT1 и ее роль в канцерогенезе молочной железы

М. М. Цыганов<sup>1,2\*</sup>, М. К. Ибрагимова<sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, 634050 Россия<sup>2</sup>Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, 634050 Россия<sup>3</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, 634050 Россия

\*E-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.12.2022

Принята к печати 02.03.2023

DOI: 10.32607/actanaturae.11905

**РЕФЕРАТ** Длинная некодирующая РНК MALAT1 (NEAT2) участвует в регуляции множества клеточных процессов, а также в патогенезе различных злокачественных новообразований, в том числе рака молочной железы. В обзоре рассмотрены результаты экспериментального и клинического исследования роли MALAT1 в канцерогенезе и прогрессии рака молочной железы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** MALAT1, NEAT2, рак молочной железы, длинные некодирующие РНК, канцерогенез.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** мяРНК – малые ядерные РНК; РМЖ – рак молочной железы; ТНРМЖ – трижды негативный рак молочной железы; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход;  $\Delta$ sv-MALAT1 – small variant MALAT1, малый транскрипт MALAT1; ER1 – эстрогеновый рецептор 1; MALAT1 – metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, транскрипт 1, ассоциированный с метастазированием аденокарциномы легкого; mascРНК – MALAT1-associated small cytoplasmic RNA, мцРНК – малая цитоплазматическая РНК, ассоциированная с MALAT1; MMTV-PyMT – Mouse mammary tumor virus-Polyomavirus middle T-antigen, вирус опухоли молочной железы мышей и малый Т-антиген полиомавируса; нкРНК – некодирующая РНК; sh-MALAT1 – short hairpin RNA, короткие шпилечные РНК MALAT1; siMALAT1 – малые интерферирующие РНК к MALAT1.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из самых распространенных злокачественных новообразований у женщин по-прежнему является рак молочной железы (РМЖ) [1]. РМЖ характеризуется высокой гетерогенностью, которая приводит к различиям в чувствительности к терапии, прогнозе, метастазированию и рецидивированию, что затрудняет проведение успешной терапии. Поэтому на первый план при РМЖ выходит назначение персонализированного предоперационного лечения [2]. В настоящее время хорошо изучены такие молекулярные маркеры РМЖ, как мембранные рецепторы опухолевых клеток, белок p53, антиген Ki-67, гены *BRCA1* и *BRCA2*, различные микроРНК и некоторые другие, что позволяет классифицировать опухоли и прогнозировать исход лечения [3]. На данный момент выделяют пять молекулярно-биологических подтипов РМЖ: люминальный А ER<sup>+</sup>: не содержит HER2, низкое содержание Ki-67

( $\leq 20\%$ ), высокое содержание рецепторов прогестерона (PR) ( $\geq 20\%$ ); люминальный В HER2: ER<sup>+</sup>, HER2<sup>+</sup>; присутствует один из следующих факторов: Ki-67 высокий ( $\geq 30\%$ ), PR низкие ( $< 20\%$ ); люминальный В HER2 положительный: ER положительный, HER2 положительный, Ki-67 любой, PR любые; HER2<sup>+</sup>: HER2<sup>+</sup>, ER<sup>-</sup> и PR<sup>-</sup>, Ki-67 любой; трижды негативный (ТНРМЖ): ER<sup>-</sup>, PR<sup>-</sup>, HER2<sup>-</sup> [4]. Однако мишени, воздействие на которые эффективно при трижды негативном РМЖ, практически отсутствуют.

Совершенствование технологий секвенирования генома позволило обнаружить, что помимо белоккодирующих РНК, геном человека кодирует не-транслируемые (некодирующие) РНК (нкРНК), которые составляют большую часть генома – около 98% [5]. Некодирующие РНК вовлечены в процессы генетической и эпигенетической регуляции, поэтому в настоящий момент времени идет активное изучение их функций и участия в процессах

опухолевой прогрессии [6]. нкРНК подразделяются на малые (микро) и длинные некодирующие РНК (миРНК и днРНК соответственно). Особый интерес представляют длинные некодирующие РНК, которые выполняют множество различных функций в клетке и участвуют в различных процессах [6, 7]. На данный момент установлены функции 2% днРНК. Можно выделить три категории функций днРНК. днРНК действуют как сигнальные молекулы, регулируют транскрипцию, участвуя в сборке РНК-полимераз в области энхансера, инициируют расщепление РНК, а также связаны с плюрипотентностью и репрограммированием клеток. днРНК действуют в качестве «ловушек» для миРНК, они также служат «проводниками», которые связываются с белками и доставляют их в места, где белки участвуют в *транс*- и *цис*-регуляции экспрессии генов за счет связывания с гетеродуплексами ДНК: РНК, триплексами РНК:ДНК:ДНК; взаимодействуют с белками группы поликомб и триторакс, не давая им модифицировать гистоны, тем самым осуществлять эпигенетическую регуляцию и ремоделирование хроматина. днРНК инициируют сборку РНК-комплексов, которые служат местами сборки белков и контролируют работу белков в стрессовых условиях [6, 8–12]. Одной из интересных днРНК является РНК MALAT1, ассоциированная с метастазированием аденокарциномы легких [13].

### **ДЛИННАЯ НЕКОДИРУЮЩАЯ РНК MALAT1**

Впервые РНК MALAT1 обнаружили при изучении экспрессии генов в метастатических опухолях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [13]. MALAT1, известная так же как NEAT2 (nuclear enriched abundant transcript 2), располагается в нуклеоплазме в ядерных спеклях – структурах, выполняющих разнообразные функции, главная из которых – регуляция сплайсинга пре-мРНК и транскрипции [14]. Безинтронный ген *MALAT1*, локализованный в локусе 11q13.1, кодирует транскрипт, состоящий примерно из 8700 нуклеотидов [15, 16]. Ген *MALAT1* расположен в области с высокой плотностью генов с очень высокой синтетической эволюционной консервативностью [17]. Так, исключительной особенностью *MALAT1* является консервативность ее нуклеотидной последовательности (у позвоночных общая консервативность превышает 50% и 80% – в 3'-концевой области) [18]. Транскрипт MALAT1 обычно имеет длительный период полужизни – в В-клетках человека он остается стабильным в течение 16 ч и 9–12 ч в опухолевых клетках [19]. Время полужизни MALAT1 больше, чем у других днРНК, вероятно, из-за наличия структуры тройной спирали на ее 3'-конце [20].

*MALAT1* транскрибируется РНК-полимеразой II с длинного плеча хромосомы 11 (11q13) человека (рис. 1). Образование этой днРНК зависит от процессинга тРНК, который позволяет получить две некодирующие РНК с одного локуса, которые локализируются в разных субклеточных компартментах и выполняют разные функции [21]. Эндонуклеаза РНКазы Р распознает эту тРНК-подобную структуру и расщепляет ее, чтобы одновременно образовался зрелый 3'-конец длинного транскрипта MALAT1 и 5'-конец тРНК-подобной малой РНК. Дополнительные ферменты, участвующие в биогенезе тРНК, включая РНКазу Z и фермент, добавляющий ССА, затем обрабатывают малую РНК с образованием зрелого транскрипта из 61 нуклеотида, известного как масРНК (малая цитоплазматическая РНК, ассоциированная с *MALAT1*). Как только первичный транскрипт MALAT1 обработан, масРНК экспортируется в цитоплазму, а длинный транскрипт остается в ядре в виде ядерных спеклей [22].

Длинная некодирующая РНК MALAT1 накапливается в ядре, где играет решающую роль в прогрессировании рака и формировании ядерных параспеклей соответственно.

MALAT1 выполняет множество различных функций (рис. 2): 1) действует как ядерный каркас на периферии спеклей для трансдействующих белковых факторов, таких, как белки SR, что приводит к модуляции пре-сплайсинга и альтернативного сплайсинга; 2) участвует в посттранскрипционной регуляции генов, ассоциированных с подвижностью клеток [23]; 3) участвует в регуляции многих процессов совместно с микроРНК [24–27], а также в эпигенетической регуляции – например, у больных РМЖ MALAT1 связывается с промотором гена *EEF1A1*, кодирующего фактор элонгации трансляции  $\alpha 1$  (Eukaryotic Translation Elongation Factor 1 Alpha 1), что приводит к метилированию гистона H3 [28].

MALAT1 не только играет регуляторную роль, но и участвует во множестве сигнальных путей, например, в каскадах TGF- $\beta$ /Smad и p53 [11, 29]. Интересно, что MALAT1 может связываться с другими нкРНК и пре-мРНК в основном только через медиаторные белки, а с хроматином – только в области активно сплайсируемых генов [14].

Стоит отметить и альтернативный сплайсинг, изменения в котором все чаще признаются возможным патогенным механизмом канцерогенеза. Альтернативный сплайсинг – это посттранскрипционный механизм, который увеличивает сложность транскриптома за счет экспрессии множества различных мРНК отдельных генов, таким образом потенциально генерируя различные изоформы бел-

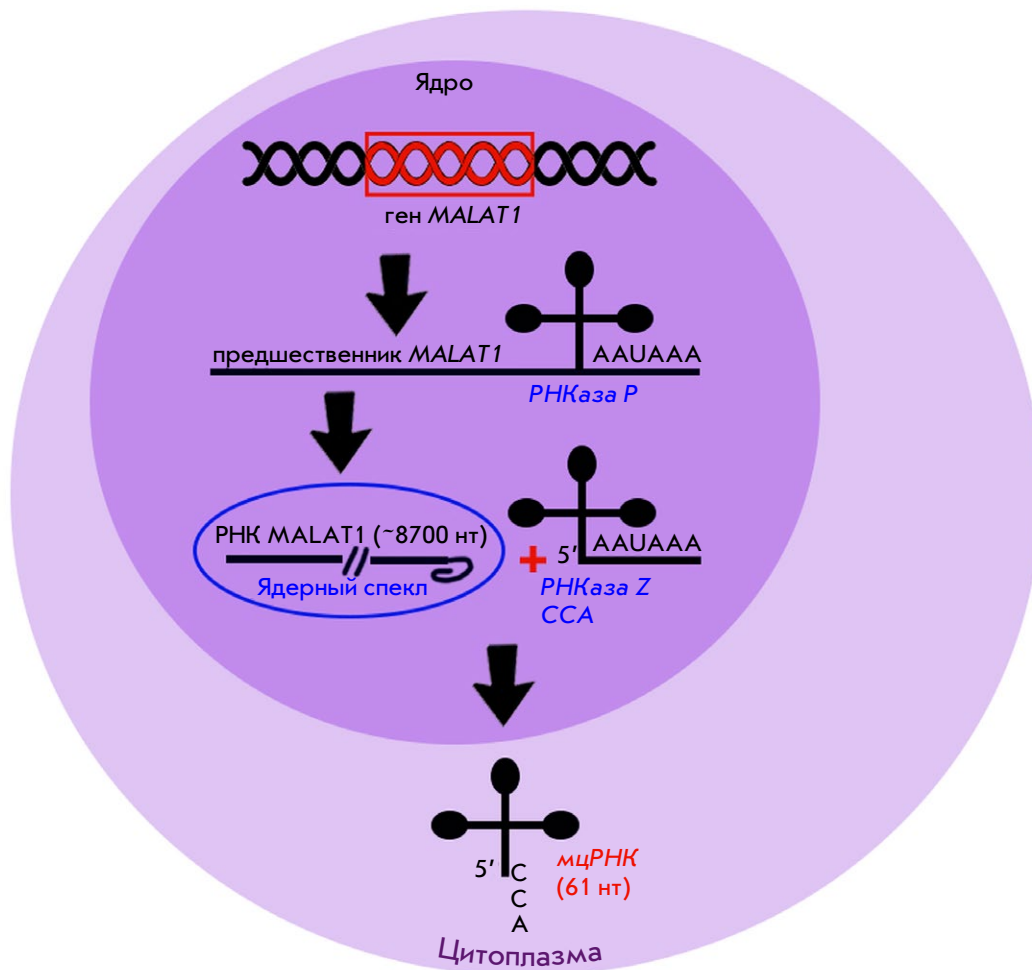


Рис. 1. Схема синтеза длинной некодирующей РНК MALAT1 в клетке

ков [30]. Проведенный Meseure D. скрининг базы данных dbEST (database Expressed Sequence Tags) привел к обнаружению  $\Delta$ sv-MALAT1 (малого транскрипта MALAT1), основного продукта альтернативного сплайсинга MALAT1. В опухолях молочной железы  $\Delta$ sv-MALAT1 экспрессируется преимущественно на низком уровне [31].

### УЧАСТИЕ MALAT1 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Изучение роли MALAT1 в процессах канцерогенеза представляет большой интерес, поскольку эта РНК участвует в регуляции множества клеточных процессов. Так, экспрессия транскрипта MALAT1 нарушена при различных онкологических заболеваниях и в опухолях разной локализации [32]. Впервые участие MALAT1 в процессах канцерогенеза обнаружено у больных немелкоклеточным раком легкого и было показано, что MALAT1 связана с повышенным риском развития метастазов

и неблагоприятным исходом при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого [13]. Weber и соавт. предположили, что уровень MALAT1 в сыворотке крови больных раком легкого может быть потенциальным биомаркером этого заболевания [33]. Более того, сверхэкспрессия MALAT1 наблюдается в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека, РМЖ, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки [32] и вовлечена в регуляцию экспрессии некоторых генов, ассоциированных со способностью к метастазированию [10, 34] и опухолевой прогрессии РМЖ [27]. Согласно Liu С. и соавт., экспрессия MALAT1 положительно коррелирует с метастазированием рака легкого и отрицательно коррелирует с прогнозом заболевания; это важный прогностический маркер для пациентов с НМРЛ [35]. Данные об участии MALAT1 в опухолевых процессах вызвали большой интерес к изучению онкогенной роли MALAT1 и ее участия в метастазировании опухолей молочной железы. Так, MALAT1 играет критически значи-

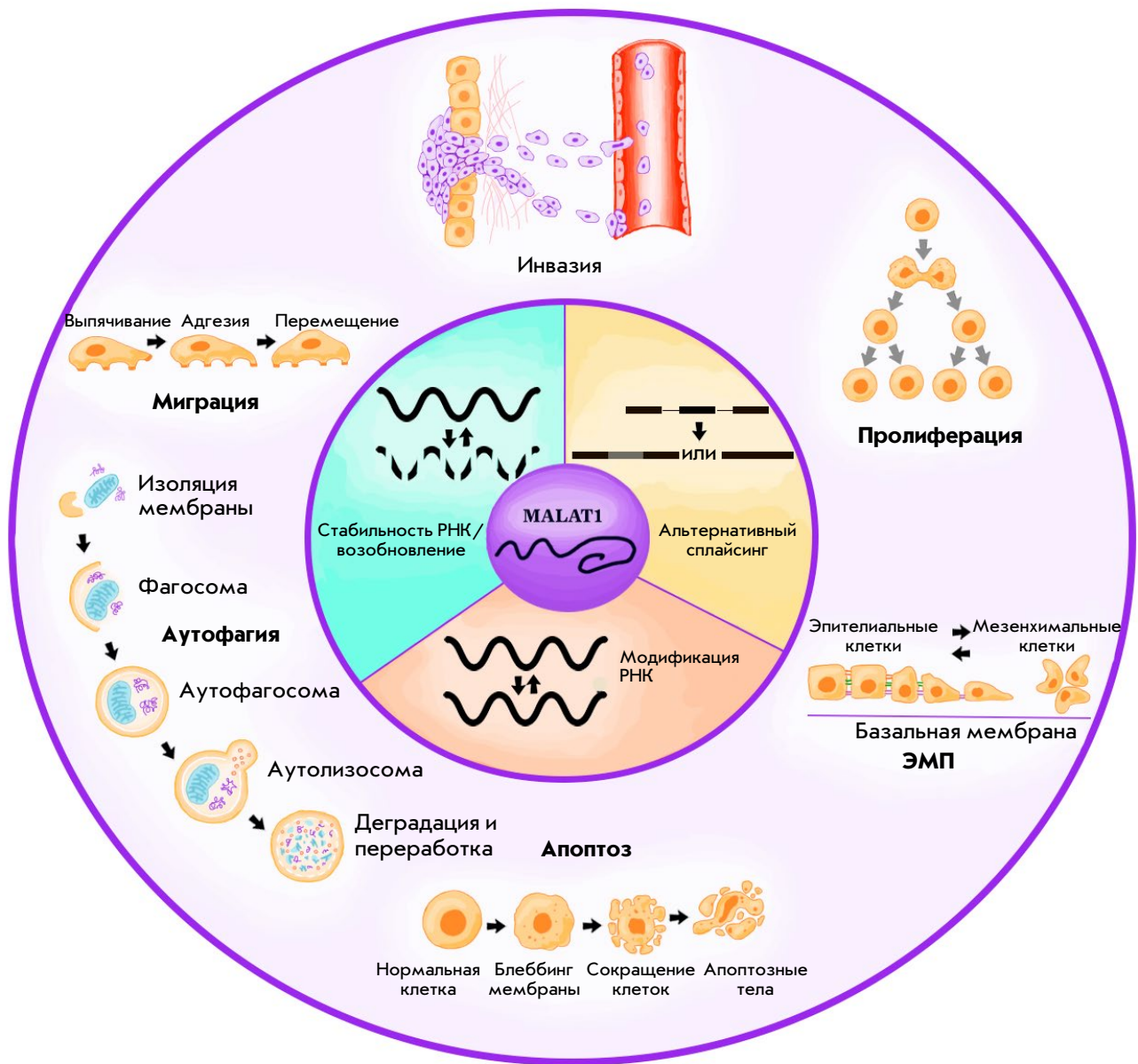


Рис. 2. Основные функции длинной некодирующей РНК MALAT1 в клетке

мую роль в регуляции транскрипции и клеточного цикла, в эпигенетической регуляции, процессах воспаления и метастазирования опухоли (рис. 2) [36]. MALAT1 влияет на возникновение и развитие опухолей различных локализаций, включая рак гортани, гортаноглотки, щитовидной железы, пищевода, легких, печени и яичников [37–40]. Таким образом, MALAT1 является одним из важных факторов, играющих роль в регуляции молекулярных путей, приводящих к фенотипическим проявлениям рака [16]. Далее роль MALAT1 при РМЖ будет рассмотрена более детально.

### Исследования *in vitro*

Механизмы, вызывающие миграцию и инвазию клеток, и изучение метастатического каскада при РМЖ представляют большой интерес. Участие MALAT1 в регуляции способности клеток к миграции и инвазии подтверждено во многих работах. Ранее сообщалось, что MALAT1 регулирует пролиферацию клеток рака шейки матки и желудка, а также их устойчивость к цисплатину посредством пути PI3K/Akt [41, 42]. Одним из первых этапов метастазирования является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) опухолевых клеток [43].



В работе Xu S. и соавт. изучена роль MALAT1 в процессе ЭМП при раке молочной железы: обнаружено, что MALAT1 способствует миграции и инвазии клеток рака молочной железы (MDA-MB-231, MDA-MB-453, MCF10A, SK-BR-3, BT549) *in vitro*, а более низкий уровень экспрессии MALAT1 связан с метастазированием рака молочной железы, то есть MALAT1 действует как индуктор ЭМП, активируя путь PI3K-Akt [23]. Аналогичные результаты получены также Wu Y. и соавт., которые показали, что путь PI3K/Akt, опосредующий связывание FOXO1 с промотором *MALAT1*, может быть механизмом, при котором *MALAT1* индуцирует ЭМП и снижает чувствительность клеток HER2<sup>+</sup> рака молочной железы к трастузумабу [44]. Отличительной чертой этого исследования является то, что экспрессия MALAT1 была оценена в семи клеточных линиях РМЖ, которые включали клеточные линии подтипов ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>, ER<sup>+</sup>/HER2<sup>+</sup>, ER<sup>-</sup>/HER2<sup>+</sup> и ТНРМЖ. Среди этих клеточных линий самый высокий уровень MALAT1 выявлен в клетках метастатического трижды негативного рака молочной железы и в устойчивых к трастузумабу клетках HER2<sup>+</sup> [44]. Клетки культур трижды негативного РМЖ (MDA-MB-231, клетки первичных опухолей ТНРМЖ, Hs578T, HCC1806) характеризовались более низким уровнем MALAT1, чем ER<sup>+</sup>-клетки (MCF-7, клетки первичных ER<sup>+</sup> опухолей, T-47D) [27, 45, 46]. Обнаружено, что сверхэкспрессия MALAT1, ассоциированная с метастазированием, может негативно коррелировать с экспрессией продукта Nisch – белка-супрессора опухолевого роста, экспрессия которого снижена у больных РМЖ [47]. В культурах клеток 231-GFP-Nisch (MDA-MB-231 со сверхэкспрессией Nisch) уровни экспрессии Nisch ассоциированы с уровнями MALAT1 – нокаут транскрипта гена *Nisch* в таких клетках приводит к усилению способности клеток к пролиферации и миграции [47].

Zhang P. и соавт. показано, что опухолевые клетки секретируют MALAT1 в клетках-реципиентах для регуляции пролиферации рецепторных клеток в микроокружении опухоли. MALAT1 экспрессируется на значительном уровне в клетках рака молочной железы: экзосомы MDA-MB-231 значительно увеличивают пролиферацию клеток MDA-MB-231 и ZR-75-1; однако экзосомы из клеток MDA-MB-231, обработанных MALAT1-siPHK (small interfering RNA, малые интерферирующие РНК, MALAT1-направленная siPHK), вызывали снижение пролиферации клеток при раке молочной железы [48]. Ранее в своем исследовании Jin C. и соавт. показали, что нокаут *MALAT1* в клетках ТНРМЖ приводит к подавлению способности клеток к пролиферации, инвазии и запускает апоптоз, что достигается пу-

тем обратной регуляции транскриптома РНК miR-1 и ее белка-мишени – эпителиально-мезенхимального перехода – Slug [45]. Механизм функционирования данного процесса более подробно описан на культурах MDA-MB-231 и MCF-7 с применением метода трансфекции плазмидных векторов. Сверхэкспрессия MALAT1 увеличивает способность клеток к миграции и инвазии за счет связывания с miR-1 и снижению уровня Cdc42 – белка, задействованного в процессе ЭМП [26]. Более того, с использованием ингибирования MALAT1 при помощи siMALAT1 и, наоборот, путем встраивания вектора, сверхэкспрессирующего MALAT1 в линии клеток РМЖ, выявили, что экспрессия MALAT1 напрямую влияет на экспрессию miR-124 – микроРНК, связанной с подавлением прогрессии РМЖ, сверхэкспрессия MALAT1 подавляет ингибиторный эффект miR-124 на рост опухоли молочной железы, приводя к увеличению ее размеров [25].

На культуре клеток 4T14T1 – высокометастатической клеточной линии рака молочной железы, полученной из спонтанной опухоли молочной железы мышей BALB/c, Li Z. и соавт. обнаружили новый механизм, с помощью которого MALAT1 может участвовать в регуляции ЭМП в опухолях молочной железы. Было показано, что транскрипт обладает провоспалительной активностью и способностью регулировать воспаление и ЭМП клеток, индуцированные липополисахаридом [49]. Обнаружен также антисмысловой транскрипт гена *MALAT1*, транскрибируемый с противоположной цепи и названный TALAM1 [50]. Проведя собственное исследование на основании данного открытия, Gomes C. и соавт. показали, что для линий клеток РМЖ характерна сверхэкспрессия данных транскриптов, а также положительная корреляция между уровнями их экспрессии в исследуемых клеточных линиях. MALAT1 и TALAM1 работают «совместно»: TALAM1 опосредует активность MALAT1 в присутствии цитокина TGF-β [51], известного активатора ЭМП. Тем не менее, достаточно сложно оценить влияние MALAT1 на способность клеток к метастазированию, так как разные авторы по-разному описывают данный механизм. Основные причины противоречий в данных об активности MALAT1 не установлены. По-видимому, различия в результатах, полученных на культурах опухолевых клеток, могут быть связаны с особенностями экспрессии белков в клетках разного типа, а также с тем, что транскрипт MALAT1 формирует комплексы с разными белками, вызывая противоположные эффекты [47]. К возможным причинам можно отнести и использование клеточных линий с разным генетическим фоном или различия в условиях культивирования.

Интересно отметить, что влияние MALAT1 на функционирование клеток показано в исследованиях на клеточных линиях рака легкого A549. Клетки A549 трансфицировали MALAT1 siРНК1 и MALAT1 siРНК2; контрольные клетки трансфицировали control siРНК1 и siРНК2 соответственно. Показано, что нокдаун MALAT1 с помощью siРНК вызвал снижение уровня MALAT1 на 70–80%, что в значительной степени повлияло на подвижность клеток, снизив ее по сравнению с клетками, трансфицированными контрольной siРНК. Кроме того, нокдаун MALAT1 приводил к снижению скорости миграции. Однако влияния на пролиферацию клеток не наблюдалось [52].

### Исследования на модельных объектах *in vivo*

Функции MALAT1 *in vivo* изучают преимущественно с использованием ксенотрансплантации опухолей человека или культур клеток в организм бестимусных мышей. Исследования *in vitro* на культурах клеток и с использованием опухолевых ксенотрансплантатов выявили противоречивые эффекты MALAT1 на рост и инвазию опухолевых клеток. Показано, что целенаправленная инактивация гена MALAT1 в модели рака молочной железы у трансгенных мышей без изменения экспрессии соседних генов способствует метастазированию в легкие, и этот фенотип может быть обращен генетическим добавлением MALAT1. Точно так же нокаут MALAT1 в клетках рака молочной железы человека индуцирует их способность к метастазированию, которая устраняется повторной экспрессией MALAT1 [53]. Кроме того, MALAT1 стимулирует рост опухоли молочной железы: трансфекция siMALAT1 в культуры клеток MDA-MB-231 и ZR-75-1 приводила к подавлению способности клеток к пролиферации, при этом подкожное введение трансфицированных опухолевых клеток мышам также снижало рост опухоли и ее размер [48]. На основании результатов, полученных на культурах клеток (нокдаун MALAT1 приводил к ингибированию пролиферативной и инвазивной способности и запуску апоптоза в культурах клеток ТНPMЖ), Jin C. и соавт. подкожно вводили мышам ксенотрансплантаты опухолей с нокаутом MALAT1 и получили сходные результаты: рост опухоли ингибировался, опухоль уменьшилась в размерах, гипокспрессия MALAT1 приводила к апоптозу опухолевых клеток, снижению скорости их пролиферации и числа Ki-67<sup>+</sup> клеток в опухоли [45]. На модели ксенографтов с siMALAT1, ингибитор miR-124 и ингибитор miR-124<sup>+</sup> показано, что сверхэкспрессия MALAT1 связана с экспрессией CDK4 и с пролиферацией клеток через сигнальный путь CDK4/E2F1 в PMЖ [25]. Интересно также

отметить, что Yang C. и соавт. создана модель ксенотрансплантата опухоли мыши для обнаружения функции MALAT1 при HER2<sup>+</sup> раке молочной железы: экспрессия MALAT1 значительно повышалась при HER2<sup>+</sup> раке молочной железы как в клетках, так и в тканях. Сайленсинг MALAT1 ингибировал пролиферацию HER2<sup>+</sup> клеток рака молочной железы. Полученные результаты позволили сделать вывод, что MALAT1 может быть потенциальным биомаркером и терапевтической мишенью при HER2<sup>+</sup> раке молочной железы [54].

Существует несколько исследований, направленных на изучение возможности воздействия на MALAT1 с целью улучшения эффекта терапии злокачественных новообразований. Исследования в области РНК-терапии позволяют в настоящее время создавать препараты на основе РНК, а именно антисмысловые олигонуклеотиды (ASO), небольшие последовательности, комплементарные мРНК, несущей информацию об исследуемом белке, которые могут блокировать его синтез [55]. Изучение роли MALAT1 в развитии рака молочной железы на модели MMTV (вирус опухоли молочной железы мыши)-РyMT показало, что нокдаун MALAT1 с помощью подкожно доставленного ASO приводит к уменьшению частоты метастазирования. У мышшей, которым вводили MALAT1-специфичные ASO1 или ASO2, был достигнут нокдаун MALAT1 (от 20 до 80%) в сравнении с контрольными мышшами, которым вводили контрольные скремблированные ASO (ScASO). У мышшей экспериментальной группы наблюдалось также снижение скорости роста опухоли на 50% по сравнению с мышшами контрольной группы, которым вводили ScASO [56].

### Исследования *in vivo* больных PMЖ

Согласно опубликованным данным, MALAT1 использует разные механизмы в разных молекулярных подтипах рака молочной железы [2]. При ТНPMЖ экспрессия MALAT1 повышается, и у пациентов с повышенным уровнем MALAT1 наблюдается плохая общая выживаемость. Так, Samir A. и соавт. исследовали не только днРНК MALAT1, но и X-неактивный специфический транскрипт (XIST). Им удалось показать, что, хотя miR-182-5p проявляла онкогенный эффект, XIST оказывал доминирующее влияние на регуляцию сигнального пути PD-L1 посредством ингибирования онкогенной функции MALAT1 [57]. Это может объяснить результаты, полученные Xiping Z. и соавт., согласно которым подавление MALAT1 снижает экспрессию PD-L1. В этом исследовании показано, что генетическое редактирование MALAT1 позволяет эффективно подавлять пролиферацию и способность

к инвазии трижды отрицательных и HER2<sup>+</sup> клеток рака молочной железы [2]. В образцах ТНPMЖ MALAT1 экспрессируется на гораздо более высоком уровне, чем в образцах HER2<sup>+</sup> рака молочной железы. Lin R. и соавт. показано, что сниженная экспрессия MALAT1 или ее отсутствие характерны преимущественно для нормальной ткани, а сверхэкспрессия – для PMЖ, рака поджелудочной железы, печени, рака легких, толстого кишечника и простаты [32]. Показано также значительное повышение экспрессии мРНК MALAT1 в тканях PMЖ. Эти результаты согласуются с результатами предыдущих исследований, показывающих, что днРНК MALAT1 может способствовать пролиферации и инвазии клеток при ТНPMЖ и раке легкого [57]. Из этих результатов следует, что MALAT1 может быть использован в качестве многообещающего биомаркера в клинической диагностике и прогнозировании агрессивных опухолей PMЖ. То есть становится понятным, что активация MALAT1 играет важную роль в развитии PMЖ. Однако интересно заметить, что уровень MALAT1 в сыворотке также может быть потенциальным диагностическим онкомаркером PMЖ. В своем исследовании *in vitro* Miao Y. и соавт. показали, что подавление днРНК MALAT1 значительно ингибировало пролиферацию, миграцию и инвазию клеток PMЖ, индуцировало апоптоз и остановку клеточного цикла G1, что неоднократно показано и в других независимых исследованиях. Кроме того, уровень MALAT1 в сыворотке крови больных PMЖ был значительно выше, чем у больных доброкачественными заболеваниями молочной железы ( $p < 0.001$ ) [58].

С другой стороны, при анализе данных РНК-секвенирования (The Cancer Genome Atlas) Kim J. и соавт. обнаружили, что наименьшие уровни экспрессии имели более агрессивные опухоли, и экспрессия MALAT1 в клетках PMЖ была ниже, чем в нормальной ткани. Это противоречит результатам других исследований – в большинстве случаев в клетках PMЖ наблюдали сверхэкспрессию транскрипта MALAT1 по сравнению с нормальной тканью [25, 28, 45, 46, 59–61]. Kim J. и соавт. для нокаута MALAT1 использовали систему редактирования CRISPR-Cas9 и наблюдали увеличение метастазирования. Возможно, причиной подобных различий в результатах могут быть различия в подходах, использованных для получения мышей с нокаутом MALAT1. Так, согласно опубликованным данным, сверхэкспрессия MALAT1 наблюдается в опухолях ER<sup>+</sup>, PR<sup>+</sup>-подтипов, ТНPMЖ [27, 31, 46, 62]. Сравнение уровней экспрессии транскрипта в клетках ТНPMЖ и HER2-подтипа выявило сверхэкспрессию MALAT1 в клетках трижды нега-

тивного рака, что может свидетельствовать о связи экспрессии MALAT1 со способностью к метастазированию, а отличия связаны с опосредованным участием MALAT1 в разных клеточных процессах [2]. Сверхэкспрессию MALAT1 связывают с низкими показателями дифференцировки опухоли, резистентностью к гормонотерапии [59, 62], а низкую экспрессию – с относительно высокой 5-летней общей выживаемостью больных PMЖ [63].

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ MALAT1

MALAT1 не только обычно сверхэкспрессируется при различных видах рака, но часто мутирует. Некоторые исследователи сообщают о высокой частоте мутаций локуса MALAT1; например, описана транслокация MALAT1 в клетках карциномы почки и гастробластомы [17]. На данный момент существует мало исследований о связи мутаций MALAT1 с развитием PMЖ и клинико-патологическими показателями опухоли, поэтому по-прежнему остается открытым вопрос, является ли данный ген драйверным при канцерогенезе PMЖ [64]. В исследовании Kandath S. и соавт. говорится о низкой частоте (1.1%) мутаций MALAT1 при PMЖ в сравнении с другими типами злокачественных новообразований [31, 65]. Однако полногеномное исследование опухоли от больных PMЖ Nik-Zainal S. и соавт. выявило высокую частоту мутаций в MALAT1 (замены нуклеотидов, инсерции и делеции), но являются ли данные мутации драйверными или возникли как следствие высокой мутационной нагрузки опухоли данной области генома, остается неясным [66].

Показано, что MALAT1 входит в группу генов профиля люминального В PMЖ: мутации MALAT1 связаны с такими клинико-патологическими показателями, как высокая степень злокачественности и высокий уровень экспрессии Ki-67. Также у больных PMЖ люминальных подтипов наблюдались делеции MALAT1 [67], высокая частота инсерций и делеций, с большей вероятностью возникших в процессе транскрипции. В данном исследовании упоминается, что мутации MALAT1 не связаны с изменением уровней экспрессии гена, они также, по-видимому, возникли в ходе транскрипции [64]. Вероятность активации онкогенного действия MALAT1 на клетки вряд ли связана с амплификацией гена. К такому выводу пришли Meseure D. и соавт., так как ген MALAT1 расположен в локусе хромосомы, который редко амплифицируется [31]. Согласно нашим данным [68], частота делеций локуса, в котором находится MALAT1, в опухолях молочной железы люминального В-подтипа составляет 18%. Амплификация локуса 11q13.1 отмечена у 10% больных, в подавляющем большинстве слу-

чаев (72%) в опухолевых клетках сохраняется нормальная копия этого локуса [68].

Кроме того, показана связь полиморфизма rs619586 днРНК MALAT1 с ответом на химиотерапию препаратами на основе платины [69]. Обнаружено, что в доминантной генотипической модели наличие дикого генотипа (А/А) связано с высоким шансом ответа больных немелкоклеточным раком легкого на химиотерапию (OR 0.60; 95% CI 0.36–0.97, при  $p = 0.04$ ), особенно в возрасте до 57 лет (OR 0.49; 95% CI 0.24–0.98, при  $p = 0.04$ ), у мужчин (OR 0.53; 95% CI 0.31–0.92, при  $p = 0.02$ ), курильщиков (OR 0.46; 95% CI 0.24–0.89, при  $p = 0.02$ ) и у пациентов с плоскоклеточным раком легкого (OR 0.24; 95% CI 0.10–0.60, при  $p < 0.001$ ) [69].

### **MALAT1 как прогностический фактор**

Согласно ранее представленным данным, MALAT1 может быть использован в качестве многообещающего биомаркера в клинической диагностике и прогнозировании агрессивности РМЖ. Прогностическим фактором могут служить данные об уровне экспрессии MALAT1. Анализ данных 14 исследований выявил ассоциацию сверхэкспрессии MALAT1 с низкими показателями выживаемости пациентов (HR = 1.95; 95% CI 1.57–2.41,  $p < 0.001$ ) [48, 70, 71]. Низкие показатели безрецидивной выживаемости, ассоциированные со сверхэкспрессией MALAT1, также характерны для пациентов с ER-профилем экспрессии опухоли (HR = 2.83; 95% CI 1.02–7.83,  $p = 0.045$ ) и для группы с люминальными подтипами РМЖ (ER<sup>+</sup>), получавших лечение тамоксифеном (HR = 2.56; 95% CI 1.04–6.0,  $p = 0.034$ ) [62]. Похожие результаты получены для больных ТНРМЖ и HER2<sup>+</sup>-подтипами РМЖ с отсутствием лимфогенного метастазирования, повышенный уровень MALAT1 коррелировал с худшим прогнозом [27]. Авторы [72] пришли к выводу, что не все пациенты с ТНРМЖ имеют плохой прогноз; пациенты, отрицательные по одному из генов – MALAT1 и BACH1 – или по обоим, имеют удовлетворительный прогноз, поэтому их можно лечить с помощью онкопластической хирургии молочной железы. Эти данные могут объяснить неоднозначность результатов независимых исследований. Далее Wang Y. и соавт. провели метаанализ с акцентом на метастазирование и показали, что сверхэкспрессия MALAT1 связана с плохим исходом заболевания. Безрецидивная выживаемость больных РМЖ при повышенной экспрессии данного гена в 95% случаев имела более низкие значения (HR = 1.97; 95% CI 1.25–3.09,  $p = 0.003$ ), при этом не обнаружено связи между экспрессией MALAT1 и лимфогенным метастазированием (OR = 1.32; 95% CI

0.34–5.21) [73]. Однако интересно заметить, что в образцах ТНРМЖ и HER2<sup>+</sup> РМЖ Xiping Z. и соавт. выявили положительную корреляцию между повышенным уровнем экспрессии транскрипта MALAT1 и количеством метастатических лимфатических узлов, а также обратную зависимость между уровнем экспрессии и безрецидивной выживаемостью больных с HER2<sup>+</sup>-подтипом РМЖ [2]. Другой эффект описан для безметастатической выживаемости больных РМЖ: снижение экспрессии MALAT1 у таких пациентов приводило к ухудшению показателей выживаемости (HR = 0.81; 95% CI 0.67 – 0.99,  $p = 0.0420$ ; HR = 0.65; 95% CI,  $p = 0.005$ ) [23]. Однако следует заметить, что в данном случае вывод был сделан на основе результатов эксперимента, показавшего, что MALAT1 действует как индуктор ЭМП при раке молочной железы, активируя путь PI3K-Akt. Следовательно, отсутствуют прямые доказательства корреляции между низкой экспрессией MALAT1 и худшим прогнозом.

Вдобавок, в недавнем метаанализе показано, что высокий уровень экспрессии MALAT1 связан с PR<sup>+</sup>-профилем опухоли (95% CI 1.18–1.82,  $p = 0.0006$ ) и, более того, со снижением инфильтрации опухоли иммунными клетками, что может быть одной из причин неблагоприятного прогноза выживаемости у больных РМЖ со сверхэкспрессией MALAT1 [71]. И в завершении хотелось бы добавить, что Meseure D. и соавт. показали, что прогностическими факторами могут служить не только уровни экспрессии полного транскрипта MALAT1, но и экспрессия альтернативно сплайсированного транскрипта MALAT1 ( $\Delta$ sv-MALAT1), имеющего две делеции: в 19% случаев наблюдалась гипоекспрессия  $\Delta$ sv-MALAT1 в опухоли, причем это положительно коррелировало с большими размерами опухоли, ER- и PR-негативными, трижды негативными подтипами РМЖ и низкой безметастатической выживаемостью [31]. Таким образом, можно предположить, что изменение экспрессии гена влияет на направление развития опухоли.

Важно отметить, что MALAT1 является прогностическим маркером и при других локализациях опухолей человека. Так, согласно результатам исследования опухолевых клеток предстательной железы, устойчивых к энзалутамиду (антиандрогенный энзалутамид) – препарату, применяемому в терапии рака предстательной железы, ось MALAT1/AR-v7 (вариант 7 сплайсинга рецепторов андрогенов, AR) может быть перспективным терапевтическим маркером. Подчеркнута связь между экспрессией AR-v7, который играет роль в развитии устойчивости к энзалутамиду, и экспрессией MALAT1 [74]. Экспрессия обоих генов в клетках



EnzR-PCa (клеточная линия, устойчивая к энзалутамиду) была выше, чем в клетках, чувствительных к препарату. Введение MALAT1 siРНК и/или ASC-J9 (5-hydroxy-1,7-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one) приводило к подавлению прогрессирования опухолевых клеток EnzR-PCa. Показано, что AR связывается с элементами ответа на андрогены (ARE) на промоторе гена MALAT1. В присутствии энзалутамида данное взаимодействие подавлялось, что приводило к повышению активности промотора MALAT1. MALAT1-siРНК в свою очередь угнетала экспрессию AR-v7 [74].

Таким образом, уровень экспрессии MALAT1 может служить прогностическим фактором при РМЖ. Выявленные закономерности позволяют сделать вывод о том, что днРНК MALAT1 действительно может быть хорошим предиктивным маркером, используемым для подбора схемы терапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важным представляется анализ роли днРНК в канцерогенезе различных типов опухолей, так как получение новых данных о принципах действия длинных некодирующих РНК позволит узнать роль некодирующей части генома в патогенезе опухолевых образований, а также дополнить знания о возможных прогностических маркерах онкозаболе-

ваний, в частности, РМЖ. Интерес представляет не так давно открытый ассоциированный с метастазированием аденокарциномы легкого транскрипт MALAT1, обнаруженный при изучении механизмов метастазирования при раке легкого. Данная РНК задействована во множестве клеточных процессов, таких, как транскрипция, сплайсинг, метастазирование, пролиферация клеток и многих других. На основании ряда исследований можно прийти к выводу, что высокий уровень данного транскрипта является маркером низкой выживаемости при РМЖ, а также может участвовать в регуляции механизмов ЭМП, инвазии и метастазировании. По этой причине сбор информации о данной нкРНК представляет важную задачу для поиска более эффективных методов диагностики и лечения злокачественных опухолей молочной железы. Дальнейшие исследования функций MALAT1 позволят понять основные механизмы образования и прогрессии опухолевых новообразований. ●

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00169 «Фенотип BRCA-подобных опухолей в процессе канцерогенеза и лечения».*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. // *CA: Cancer J. Clinicians*. 2021. V. 71. № 3. P. 209–249.
- Xiping Z., Bo C., Shifeng Y., Feijiang Y., Hongjian Y., Qihui C., Binbin T. // *Oncotarget*. 2018. V. 9. № 2. P. 2255–2267.
- Wang D., Xu J., Shi G., Yin G. // *J. Cancer Res. Therapeutics*. 2015. V. 11. № 5. P. 11–15.
- Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г., Кислов Н.В., Королева И.А., Пароконная А.А. // *Злокачественные опухоли*. 2022. Т. 12. № (3s2-1). С. 155–197.
- Wang J., Ye C., Xiong H., Shen Y., Lu Y., Zhou J., Wang L. // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 3. P. 5508–5522.
- Alahari S., Eastlack S., Alahari S. // *Internat. Rev. Cell Mol. Biol.* 2016. V. 234. № 1. P. 229–254.
- Sanchez Calle A., Kawamura Y., Yamamoto Y., Takeshita F., Ochiya T. // *Cancer Sci*. 2018. V. 109. № 7. P. 2093–2100.
- Wright C.M. // *Epigenetic Cancer Therapy*. 2015. P. 91–114.
- Tsai M.-C., Manor O., Wan Y., Mosammamaparast N., Wang J.K., Lan F., Shi Y., Segal E., Chang H.Y. // *Science*. 2010. V. 329. № 5992. P. 689–693.
- Gutschner T., Hämmerle M., Eißmann M., Hsu J., Kim Y., Hung G., Revenko A., Arun G., Stentrup M., Groß M. // *Cancer Res*. 2013. V. 73. № 3. P. 1180–1189.
- Zhang J., Han C., Song K., Chen W., Ungerleider N., Yao L., Ma W., Wu T. // *PLoS One*. 2020. V. 15. № 1. P. e0228160.
- Schmitt A.M., Chang H.Y. // *Cancer Cell*. 2016. V. 29. № 4. P. 452–463.
- Ji P., Diederichs S., Wang W., Böing S., Metzger R., Schneider P.M., Tidow N., Brandt B., Buerger H., Bulk E. // *Oncogene*. 2003. V. 22. № 39. P. 8031–8041.
- Galganski L., Urbanek M.O., Krzyzosiak W.J. // *Nucl. Acids Res*. 2017. V. 45. № 18. P. 10350–10368.
- van Asseldonk M., Schepens M., de Bruijn D., Janssen B., Merckx G., van Kessel A.G. // *Genomics*. 2000. V. 66. № 1. P. 35–42.
- Goyal B., Yadav S.R.M., Awasthee N., Gupta S., Kunnumakkara A.B., Gupta S.C. // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Rev. Cancer*. 2021. V. 1875. № 2. P. 1–13.
- Arun G., Aggarwal D., Spector D.L. // *Noncoding RNA*. 2020. V. 6. № 2. P. 1–22.
- Johnsson P., Lipovich L., Grandér D., Morris K.V. // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Gen. Subjects*. 2014. V. 1840. № 3. P. 1063–1071.
- Tani H., Nakamura Y., Ijiri K., Akimitsu N. // *Drug Discov. Therapeut*. 2010. V. 4. № 4. P. 235–239.
- Brown J.A., Bulkley D., Wang J., Valenstein M.L., Yario T.A., Steitz T.A., Steitz J.A. // *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2014. V. 21. № 7. P. 633–640.
- Amodio N., Raimondi L., Juli G., Stamato M.A., Caracciolo D., Tagliaferri P., Tassone P. // *J. Hematol. Oncol*. 2018. V. 11. № 1. P. 1–19.
- Wilusz J.E. // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Gene Regulatory Mechanisms*. 2016. V. 1859. № 1. P. 128–138.
- Xu S., Sui S., Zhang J., Bai N., Shi Q., Zhang G., Gao S., You Z., Zhan C., Liu F. // *Internat. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015. V. 8. № 5. P. 4881–4891.
- Liu R., Li J., Lai Y., Liao Y., Liu R., Qiu W. // *Internat. J. Biol. Macromol*. 2015. V. 81. P. 491–497.
- Feng T., Shao F., Wu Q., Zhang X., Xu D., Qian K., Xie

- Y., Wang S., Xu N., Wang Y. // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 13. P. 16205–16216.
26. Chou J., Wang B., Zheng T., Li X., Zheng L., Hu J., Zhang Y., Xing Y., Xi T. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. V. 472. № 1. P. 262–269.
27. Jadhaliha M., Zong X., Malakar P., Ray T., Singh D.K., Freier S.M., Jensen T., Prasanth S.G., Karni R., Ray P.S. // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 26. P. 40418–40436.
28. Li X., Chen N., Zhou L., Wang C., Wen X., Jia L., Cui J., Hoffman A.R., Hu J.-F., Li W. // *Am. J. Cancer Res.* 2019. V. 9. № 4. P. 714–729.
29. Zhang T., Wang H., Li Q., Fu J., Huang J., Zhao Y. // *Cell. Physiol. Biochem.* 2018. V. 50. № 6. P. 2216–2228.
30. Black D.L. // *Annu. Rev. Biochem.* 2003. V. 72. № 1. P. 291–336.
31. Meseure D., Vacher S., Lallemand F., Alsibai K.D., Hatem R., Chemlali W., Nicolas A., De Koning L., Pasmant E., Callens C., et al. // *Br. J. Cancer*. 2016. V. 114. № 12. P. 1395–1404.
32. Lin R., Maeda S., Liu C.a., Karin M., Edgington T. // *Oncogene*. 2007. V. 26. № 6. P. 851–858.
33. Weber D.G., Johnen G., Casjens S., Bryk O., Pesch B., Jöckel K.-H., Kollmeier J., Brüning T. // *BMC Res. Notes*. 2013. V. 6. № 1. P. 1–9.
34. Ren D., Li H., Li R., Sun J., Guo P., Han H., Yang Y., Li J. // *Oncol. Lett.* 2016. V. 11. № 3. P. 1621–1630.
35. Liu C., Li H., Jia J., Ruan X., Liu Y., Zhang X. // *Med. Sci. Monitor: Internat. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2019. V. 25. P. 5143–5149.
36. Qiao Y., Peng C., Li J., Wu D., Wang X. // *Curr. Neurovasc. Res.* 2018. V. 15. № 3. P. 211–219.
37. Kyurkchyan S.G., Popov T.M., Stancheva G., Rangachev J., Mitev V.I., Popova D.P., Kaneva R.P. // *J. BUON*. 2020. V. 25. № 1. P. 357–366.
38. Xu E., Liang X., Ji Z., Zhao S., Li L., Lang J. // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2020. V. 277. № 2. P. 611–621.
39. Wang S., Wang T., Liu D., Kong H. // *Cancer Manag. Res.* 2020. V. 12. P. 10735–10747.
40. Zhao L., Lou G., Li A., Liu Y. // *Mol. Med. Rept.* 2020. V. 22. № 2. P. 1449–1457.
41. Wang N., Hou M., Zhan Y., Shen X., Xue H. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018. V. 22. № 22. P. 7653–7659.
42. Dai Q., Zhang T., Li C. // *Cancer Management and Research*. 2020. V. 12. № 1. P. 1929–1939.
43. Bill R., Christofori G. // *FEBS Lett.* 2015. V. 589. № 14. P. 1577–1587.
44. Wu Y., Sarkissyan M., Ogah O., Kim J., Vadgama J.V. // *Cancers*. 2020. V. 12. № 7. P. 1918.
45. Jin C., Lu Q., Lin Y., Ma L. // *Tumor Biol.* 2016. V. 37. № 6. P. 7383–7394.
46. Latorre E., Carelli S., Raimondi I., D'Agostino V., Castiglioni I., Zucal C., Moro G., Luciani A., Ghilardi G., Monti E. // *Cancer Res.* 2016. V. 76. № 9. P. 2626–2636.
47. Eastlack S.C., Dong S., Mo Y.Y., Alahari S.K. // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 6. P. 1–13.
48. Zhang P., Zhou H., Lu K., Lu Y., Wang Y., Feng T. // *OncoTargets. Therapy*. 2018. V. 11. P. 291–299.
49. Li Z., Xu L., Liu Y., Fu S., Tu J., Hu Y., Xiong Q. // *Am. J. Translat. Res.* 2018. V. 10. № 10. P. 3186–3197.
50. Zong X., Nakagawa S., Freier S.M., Fei J., Ha T., Prasanth S.G., Prasanth K.V. // *Nucl. Acids Res.* 2016. V. 44. № 6. P. 2898–2908.
51. Gomes C.P., Nóbrega-Pereira S., Domingues-Silva B., Rebelo K., Alves-Vale C., Marinho S.P., Carvalho T., Dias S., de Jesus B.B. // *BMC Cancer*. 2019. V. 19. № 1. P. 1–11.
52. Takahashi D.T., Gabelle D., Agama K., Kiselev E., Zhang H., Yab E., Petrella S., Forterre P., Pommier Y., Mayer C. // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. № 1. P. 1–11.
53. Kim J., Piao H.-L., Kim B.-J., Yao F., Han Z., Wang Y., Xiao Z., Siverly A.N., Lawhon S.E., Ton B.N. // *Nat. Genet.* 2018. V. 50. № 12. P. 1705–1715.
54. Yang C., Zhu H., Tan Y., Zhu R., Wu X., Li Y., Wang C. // *Curr. Cancer Drug Targets*. 2021. V. 21. № 10. P. 860–869.
55. Chen Q., Zhu C., Jin Y. // *Front Genet.* 2020. V. 11. № 93. P. 1–9.
56. Arun G., Diermeier S., Akerman M., Chang K.-C., Wilkinson J.E., Hearn S., Kim Y., MacLeod A.R., Krainer A.R., Norton L., et al. // *Genes Dev.* 2016. V. 30. № 1. P. 34–51.
57. Samir A., Tawab R.A., El Tayebi H.M. // *Oncol. Lett.* 2021. V. 22. № 2. P. 1–12.
58. Miao Y., Fan R., Chen L., Qian H. // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2016. V. 46. № 4. P. 418–424.
59. Guffanti A., Iacono M., Pelucchi P., Kim N., Soldà G., Croft L.J., Taft R.J., Rizzi E., Askarian-Amiri M., Bonnal R.J. // *BMC Genomics*. 2009. V. 10. № 1. P. 1–17.
60. Arshi A., Sharifi F.S., Ghahfarokhi M.K., Faghieh Z., Doosti A., Ostovari S., Maymand E.M., Seno M.M.G. // *Mol. Therapy–Nucle. Acids*. 2018. V. 12. P. 751–757.
61. Huang X.J., Xia Y., He G.F., Zheng L.L., Cai Y.P., Yin Y., Wu Q. // *Oncology Reports*. 2018. V. 5. P. 2683–2689.
62. Huang N.-S., Chi Y.-Y., Xue J.-Y., Liu M.-Y., Huang S., Mo M., Zhou S.-l., Wu J. // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 25. P. 37957–37965.
63. Sun Z., Liu J., Liu J. // *Cell. Mol. Biol.* 2020. V. 66. № 3. P. 72–78.
64. Rheinbay E., Nielsen M.M., Abascal F., Wala J.A., Shapira O., Tiao G., Hornshøj H., Hess J.M., Juul R.I., Lin Z. // *Nature*. 2020. V. 578. № 7793. P. 102–111.
65. Kandath C., McLellan M.D., Vandin F., Ye K., Niu B., Lu C., Xie M., Zhang Q., McMichael J.F., Wyczalkowski M.A. // *Nature*. 2013. V. 502. № 7471. P. 333–339.
66. Nik-Zainal S., Davies H., Staaf J., Ramakrishna M., Glodzik D., Zou X., Martincorena I., Alexandrov L.B., Martin S., Wedge D.C. // *Nature*. 2016. V. 534. № 7605. P. 47–54.
67. Ellis M.J., Ding L., Shen D., Luo J., Suman V.J., Wallis J.W., van Tine B.A., Hoog J., Goiffon R.J., Goldstein T.C. // *Nature*. 2012. V. 486. № 7403. P. 353–360.
68. Ибрагимова М.К., Цыганов М.М., Слонимская Е.М., Литвяков Н.В. // *Бюл. сиб. мед.* 2020. Т. 19. № 3. С. 22–28.
69. Gong W.-J., Yin J.-Y., Li X.-P., Fang C., Xiao D., Zhang W., Zhou H.-H., Li X., Liu Z.-Q. // *Tumor Biol.* 2016. V. 37. № 6. P. 8349–8358.
70. Tian X., Xu G. // *BMJ*. 2015. V. 5. № 9. P. 1–11.
71. Wang Y., Zhang Y., Hu K., Qiu J., Hu Y., Zhou M., Zhang S. // *Biosci. Rep.* 2020. V. 40. № 8. P. 1–11.
72. Elbasateeny S.S., Yassin M.A., Mokhtar M.M., Ismail A.M., Ebian H.F., Hussein S., Shazly S.A., Abdelwabab M.M. // *Internat. J. Breast Cancer*. 2022. V. 2022. № 1. P. 1–13.
73. Wang Y., Xue D., Li Y., Pan X., Zhang X., Kuang B., Zhou M., Li X., Xiong W., Li G. // *J. Cancer*. 2016. V. 7. № 8. P. 991–1001.
74. Wang R., Sun Y., Li L., Niu Y., Lin W., Lin C., Antonarakis E.S., Luo J., Yeh S., Chang C. // *Eur. Urol.* 2017. V. 72. № 5. P. 835–844.