

УДК 577.218

## НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК И БОЛЕЗНИ<sup>#</sup>

© 2013 г. Y. Huang\*, J. P. Wang, X. L. Yu, Z. B. Wang, T. S. Xu, X. C. Cheng

*Animal Science and Technology College, He Nan University of Science and Technology, Luo Yang City, 471003, He Nan Province, PR China*

Поступила в редакцию 31.10.2012 г.

Принята к печати 19.11.2012 г.

Со времени появления технологии глубокого секвенирования открыто большое число некодирующих РНК (ncРНК), к которым приковано внимание специалистов в области молекулярной биологии. Все известные ncРНК можно подразделить на две группы: 1) малые ncРНК, которые включают микроРНК (miРНК), взаимодействующие с PIWI-белками РНК (piРНК) и короткие интерферирующие РНК (siРНК); и 2) несколько тысяч представителей длинных ncРНК (lncРНК). Показано, что ncРНК участвуют в процессах роста и развития эукариот, клеточной пролиферации и дифференцировки, апоптоза, эпигенетических модификаций, а также задействованы в сложных механизмах контроля и патогенеза различных заболеваний. В представляемой работе обобщены известные на сегодняшний день сведения о тех ncРНК, функционирование которых связано с заболеваниями человека.

**Ключевые слова:** некодирующие РНК, длинные некодирующие РНК, микроРНК, siРНК, piРНК, болезни.

NON-CODING RNAs AND DISEASES, by Y. Huang\*, J. P. Wang, X. L. Yu, Z. B. Wang, T. S. Xu, X. C. Cheng (Animal Science and Technology College, He Nan University of Science and Technology, Luo yang City, 471003, He Nan Province, PR China; \*e-mail: huangyong1979111@126.com). With the completion of large scale genomic sequencing, a great number of non-coding RNAs (ncRNAs) have been discovered and capture the attention of the biological sciences community. All known ncRNAs may be divided into two groups, namely: i) small ncRNAs, which comprise microRNAs (miRNAs), PIWI-interacting RNAs (piRNAs) and short interfering RNAs (siRNAs), and ii) several thousands of long ncRNAs (lncRNAs). ncRNAs were shown to be involved in eukaryotic growth and development, cell proliferation and differentiation, apoptosis, epigenetic modifications, and also the complex control and pathogenesis of various diseases. In this paper, knowledge on the ncRNAs, which functioning is associated with human diseases, has been summarized.

**Keywords:** non-coding RNA, long non-coding RNA, miRNA, siRNA, piRNA, disease.

DOI: 10.7868/S0026898413040174

### ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространено мнение, что некодирующие РНК (ncРНК) — это биологически активные РНК, а не просто интермедиаты, обеспечивающие передачу генетической информации от ДНК к белку. В геноме человека стабильно транскрибируется приблизительно 10% от всей РНК [1, 2], но только 1% этих последовательностей кодирует белки. Функции около 9% РНК-транскриптов, которые не кодируют ни белок, ни рибосомные РНК, остаются неизвестны. С развитием геномных технологий открывают все больше и больше как новых ncРНК, так и их биологических функций. NcРНК играют важную роль в процессах развития, метаболизма и заболеваний живых организмов [3–5]. Все ncРНК на ос-

новании размера их транскрипта разделены на два основных класса (подкатегории): малые ncРНК и длинные ncРНК (lncРНК). Малые ncРНК состоят из 18–27 н. и включают в себя микроРНК (miРНК), взаимодействующие с PIWI-белками РНК (piРНК), короткие интерферирующие РНК (siРНК) и другие [6, 7]. В отличие от малых ncРНК, lncРНК представляют собой класс mРНК-подобных транскриптов, не имеющих значимой открытой рамки считывания; их размер варьирует в диапазоне от 200 до 100000 н. [8–10]. Недавно показано, что некоторые ncРНК функционируют как онкогены или опухолевые супрессоры и их вклад в появление и развитие опухолей доказан; однако нарушения в их экспрессии тоже могут стать причиной различных заболеваний [11, 12]. Между тем ncРНК теперь рассматривают в качестве новых биомаркеров некоторых заболеваний, в том числе раковых, и как мишени для терапии [13, 14]. В

<sup>#</sup> Текст статьи представлен авторами на английском языке.

\* Эл. почта: huangyong1979111@126.com

этом обзоре мы поставили цель понять роль ncРНК в физиологических и патологических процессах млекопитающих, поэтому сфокусировали внимание на последних открытиях, относящихся к ncРНК, функционирование которых связано с болезнями.

## МАЛЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК И БОЛЕЗНИ

### МикроРНК

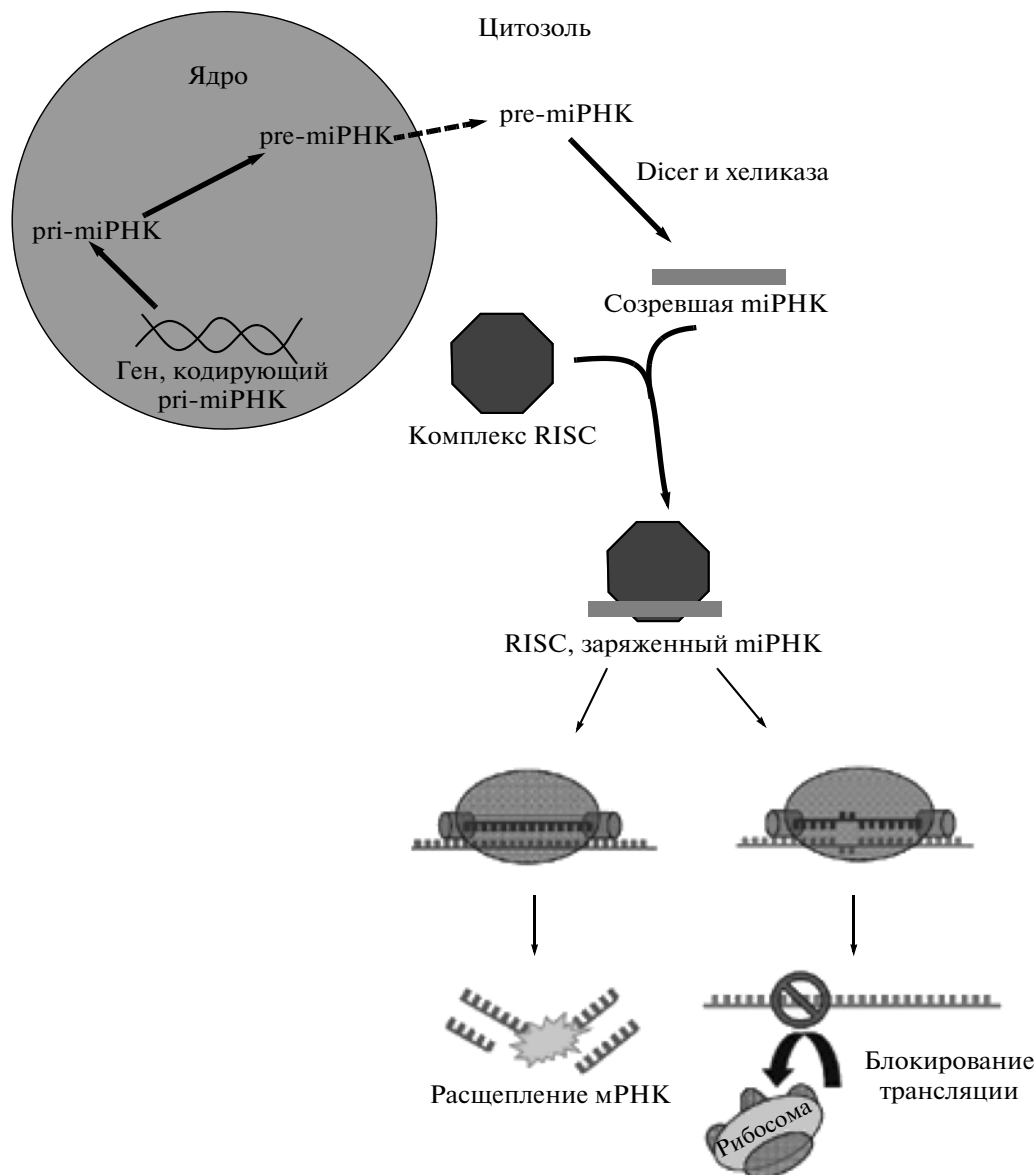
МикроРНК — это эндогенно экспрессируемые 19–25-членные ncРНК, которые функционируют как важнейшие посттранскрипционные регуляторы генной экспрессии и могут модулировать активность специфических мРНК-мишеней. Они играют важную роль во множестве физиологических и биологических процессов [15–17]. Молекула miРНК изначально представляет собой длинную первичную miРНК (pri-miРНК), обычно транскрибируемую РНК-полимеразой II в ядре [18, 19]. Затем pri-miРНК под действием Drosha расщепляется в структурированный по типу “стебель-петля” предшественник miРНК (pre-miRNA) размером 70–90 н., который транспортируется в цитоплазму экспортином-5 и дальше процессируется под действием еще одного РНКазы-III-подобного фермента, Dicer, в зрелую miРНК [20, 21]. В цитоплазме зрелые молекулы miРНК собираются в комплекс RISC (RNA-induced silencing complex), чтобы направить его активность на мРНК-мишень. В зависимости от степени комплементарности между основаниями miРНК и соответствующей целевой последовательности, мРНК-мишень либо расщепляется, либо блокируется ее трансляция [22, 23] (рис. 1).

Расстройства аутистического спектра (ASD) — это гетерогенная группа неврологических нарушений, которые характеризуются различными отклонениями в сфере социальных взаимодействий, а также крайне узким кругом интересов и стереотипным поведением [24]. У пациентов с ASD выявляют нарушения в регуляции miРНК и предполагают существование взаимосвязи между отклонениями в экспрессии miРНК и развитием ASD. Используя технологию микрочипов, Талебизаде (Talebizadeh) и др. [25] проанализировали профили экспрессии 470 miРНК в образцах, взятых у шести пациентов с ASD и шести человек из контрольной группы. Оказалось, что в ASD-образцах экспрессия девяти miРНК отличалась от таковой в контролях. Совсем недавно, используя кластерный анализ, Гахрамани (Ghahramani) с соавт. [26] идентифицировали подгруппу образцов с похожим профилем экспрессии, где отличия наблюдались по 12 miРНК. Центральная нервная система (ЦНС) — очень сложна и для ее функционирования в организме требуется бесперебойная работа сложней-

ших молекулярных путей, управляющих множеством разнообразных активностей на клеточном уровне [27]. Растущее многообразие miРНК, идентифицируемых в ЦНС, свидетельствует о наличии строгой взаимосвязи между miРНК и ЦНС [28]. Так, miРНК-124a — самая распространенная miRNA мозга. Семейство miРНК-124 обнаружено у животных 46 видов — от нематоды, *Caenorhabditis*, до человека, *Homo sapiens* [29]. Содержание предшественников miРНК-124 в кортикальных тканях эмбрионов и взрослых особей различных видов млекопитающих составляет от 5 до 48% от всех экспрессируемых miРНК, что свидетельствует о важном значении этого семейства для аппарата ЦНС [30]. Предполагается, что функционирование miРНК-126 тоже связано с деятельностью ЦНС, что следует из их участия в ключевом сигнальном пути, который активен в нервных клетках и ассоциирован с неврологическими заболеваниями. Обнаружен высокий уровень экспрессии miРНК-126 в мозге человека и грызунов, а также в культивируемых двигательных нейронах крысы, что свидетельствует о возможной роли этой miРНК в функционировании нервных клеток [31].

Будучи специфически экспрессируемыми в ЦНС, многие miРНК принимают участие в развитии нервной системы и могут быть связаны с нейродегенеративными заболеваниями [32]. Например, показано, что при болезнях Альцгеймера и Паркинсона изменены профили экспрессии miРНК. Характерная клиническая картина при болезни Альцгеймера — прогрессирующая потеря памяти и других когнитивных функций [33, 34]. Нунес-Иглесиас (Nunez-Iglesias) и др. [35] обнаружили, что в кортексе теменной доли головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера нарушена регуляция 48 miРНК, при этом у miРНК-148b, miРНК-20b и miРНК-181c экспрессия понижена (down-регуляция). Ким (Kim) и др. [36] показали, что при болезни Альцгеймера усилена (up-регуляция) экспрессия miРНК-9, miРНК-25b и miРНК-128, в то время как для miRNA-124a наблюдается down-регуляция. Специфическая miРНК, участвующая в допаминергическом созревании, — это miРНК-133b, и ее уровень увеличен у пациентов с болезнью Паркинсона. Эта miРНК нацелена на гипофизарный гомеобокс 3 транскрипционного фактора (Pitx3), который нормально индуцируется в ходе нейронального развития [36].

Появляется все больше доказательств, что miРНК участвует в фиброзных процессах ряда органов, включая сердце, легкие, печень и почки. Некоторые факты указывают на роль miРНК в сосудистой системе. Джи (Ji) с соавт. обнаружили, что после травмы down-регулируемая miРНК-21 становилась интенсивно экспрессируемой (up-регуляция) через обеднение по антисмысловой цепи, что снижало образование новых очагов по-

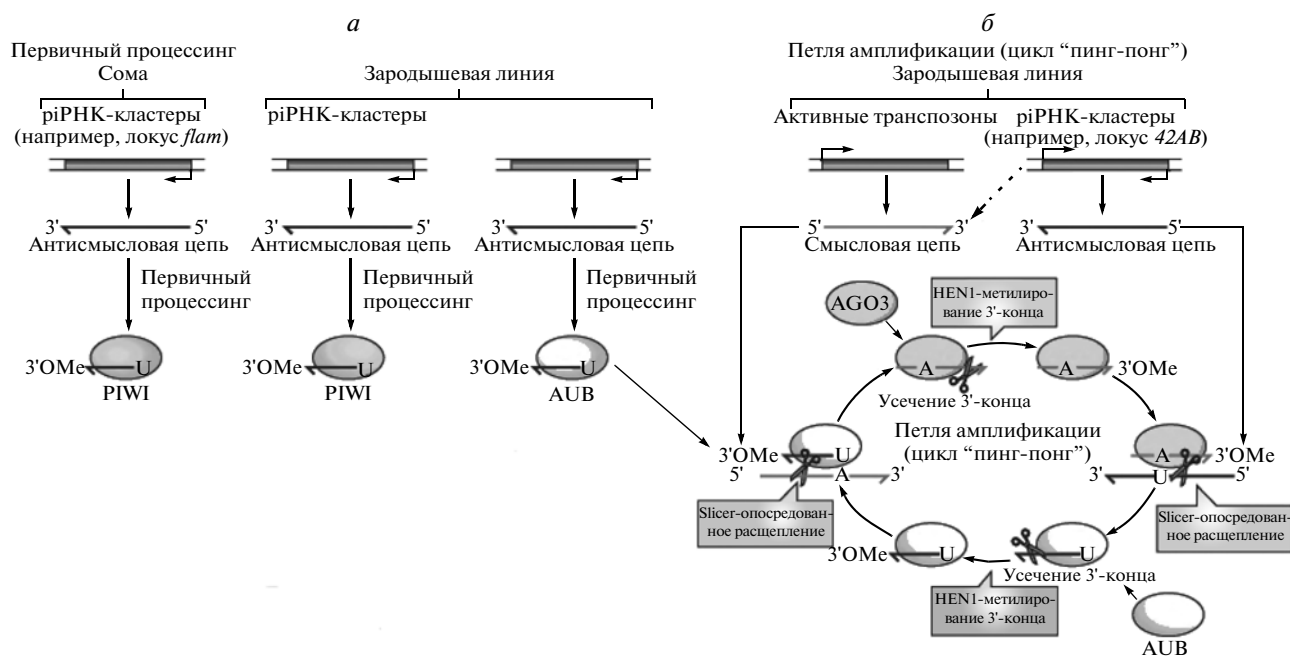


**Рис. 1.** Биогенез miRNA. Созревание miRNA – сложный многоступенчатый процесс. Прежде всего, транскрибируется первичная pri-miRNA; далее в ядре под действием Drosha происходит процессинг pri-miRNA с образованием предшественника, pre-miRNA; и, наконец, в цитоплазме pre-miRNA, модифицированная под действием Dicer, становится зрелой miRNA и включается в состав РНК-индуцированного комплекса RISC и подавляет экспрессию гена, либо ингибируя трансляцию, либо индуцируя деградацию целевой мРНК.

вреждения [37]. Ли (Li) с соавт. [38] показали, что ингибирование miRNA-21 снижало пролиферацию и усиливало апоптоз гладкомышечных клеток (ГМК). На стенке сосуда ГМК могут также способствовать ремоделированию сосудов и активации клеток воспаления. МакДоналд (McDonald) и соавт. [39] описали miRNA, которая задействована в развитии острого повреждения сосудов и в ремоделировании сосудов легкого. Используя технологию микрочипов, обнаружили, что в дендритных клетках человека дуплекс miR-155/miR-155\* регулирует секрецию интерферона в ответ на сигналы воспаления [40–42]. Механизмы функционирова-

ния других miRNA и их связи с заболеваниями описаны нами ранее [43].

Наличие изменений в профилях экспрессии miRNA не ограничивается болезнями, упомянутыми выше. В онкологических заболеваниях также задействованы miRNA. Первая прямая взаимосвязь между miRNA и раком была выявлена в 2002 г. группой Карло Кроссе (Carlo Croce) [44]. Обнаружили, что miRNA-15 и miRNA-16 локализуются на хромосоме 13q14, в области, часто делетированной при хроническом лимфолейкозе [45]. Недавно показано, что у человека нарушения в экспрессии



**Рис. 2.** Два пути биогенеза piРНК. *а* – Путь первичного процессинга piRNA. Первичные антисмысловые транскрипты с транспозонов и/или piРНК-кластеров процессируются до piРНК по неизвестному механизму и загружаются на белки Aubergine (AUB) или PIWI. PiРНК, транскрибируемые с локуса *flamenco* (*flam*), загружаются исключительно на PIWI, так как *flam* активен только в соматических клетках (somata) яичников, где экспрессируются только PIWI. PiRNA-индуцированный комплекс сайленсинга, piRISC, продуцируемый по этому механизму, действует как триггер петли амплификации. *б* – Механизм амплификации “пинг-понг” цикла. Скорее всего, в этом механизме задействована слайсерная активность AUB и Argonaute 3 (AGO3), но не самого PIWI. Ассоциированный с антисмысловой piРНК белок AUB расщепляет предшественник piRNA в смысловой цепи. Эта реакция определяет и формирует 5'-конец piРНК, который грузится на AGO3. Комплекс AGO3-piRNA может затем направлять расщепление антисмысловых транскриптов для производства продуктов деградации смысловой цепи, которые также процессируются и загружаются на AUB, таким образом завершая петлю, или так называемый “пинг-понг” цикл.

miРНК коррелируют с различными онкологическими заболеваниями, и miРНК могут выступать как в роли опухолевых супрессоров, так и онкогенов [46, 47]. Кроме того, в последних исследованиях выявлено, что miРНК, которые действуют как онкогены или опухолевые супрессоры, могут непосредственно участвовать в образовании и развитии многих видов опухолей человека [48–51].

### РНК, взаимодействующие с PIWI

PiРНК – это 24–33-нуклеотидные РНК, которые обнаружены ассоциированными с белками подсемейства PIWI в клетках зародышевого пути млекопитающих и дрозофилы [52]. В яичниках дрозофилы piРНК синтезируются с повторяющихся межгенных элементов, в том числе подвижных элементов (transposable elements, TEs), через Dicer-независимые пути и функционируют в связке с подсемейством PIWI (AGO3, Aubergine и PIWI) белков Argonautes, обеспечивая сайленсинг TEs [53, 54]. Биосинтез piРНК заметно отличается от других ncРНК (siРНК и miРНК). Предполагают, что piРНК первоначально синтезируется в виде одноцепочечной молекулы [55, 56]. Обычно

piРНК картируют в перемещающихся геномных кластерах, охватывающих до нескольких сотен тысяч нуклеотидов [57].

В яичниках дрозофилы синтез piРНК реализуется по двум путям: первичному и петли амплификации по типу “пинг-понг” (рис. 2) [58, 59]. Первичные антисмысловые цепи, транскрибированные с транспозонов и/или piРНК-кластеров, процессируются до piРНК по неизвестному механизму и загружаются на Aubergine (AUB) или PIWI [60]. Молекулы piРНК, произошедшие с локуса *flamenco* (*flam*), который активен только в соматических клетках яичников (ovarian somata), где экспрессируются только PIWI-белки, загружаются исключительно на PIWI [61]. PiРНК-индуцированные комплексы сайленсинга (piRISC), которые продуцируются по этому механизму, действуют как триггеры петли усиления [62]. Путь “пинг-понг” специфичен для половых клеток и в основном осуществляется AGO3 и AUB, которые аккумулируются в nuage [63–66]. Nuage – это перинуклеарные структуры, которые локализуются на цитоплазматической стороне ядерной оболочки клеток зародышевой линии животных и обогащены множественными компонентами piРНК-пути

[63, 65, 67]. Выбор пути зависит от активности эндорибонуклеазы или Slicer в комплексах AGO3 и Aub, которые действуют каталитически, что ведет к повторяющимся раундам производства рiРНК [68, 69]. Механизмы, ответственные за генерацию первичных рiРНК и рiРНК–индуцированного сайленсинга транспозонов, мало изучены.

При исследовании мух, рыб и мышей выявлено, что эти рiРНК задействованы в развитии зародышевой линии, сайленсинге эгоистичных элементов ДНК и в поддержании целостности ДНК зародышевой линии [70, 71]. Также сообщалось, что у человека и мыши РiWI-гомологи: Hiwi, PiwiL2 и PiwiL2-подобные белки – экспрессируются в определенных стволовых клетках и опухолях [72–75]. Hiwi-1 – один из четырех РiWI-гомологов человека. Альтернативная экспрессия Hiwi-1 при аденокарциноме протока поджелудочной железы увеличивала риск летального исхода [76]. Используя мозг дрозофилы в качестве модельной системы, Пек и Кей (Pek & Kai) [77] показали, что эктопическая экспрессия генов зародышевой линии и рiРНК–пути ответственны за формирование и развитие опухолей головного мозга.

Недавно показано, что рiРНК могут быть вовлечены в канцерогенез [78]. Ченг (Cheng и соавт. [79] выяснили, что экспрессия рiРНК-651 усилена в раковых тканях желудка по сравнению с нормальными. Экспрессия рiРНК-651 в злокачественных опухолях толстой кишки, легкого и молочной железы также выше, чем в соответствующих нераковых тканях. Рост клеток рака желудка замедляется под действием ингибитора рiR-651. Таким образом, рiRNA-651 может быть вовлечена в развитие злокачественных опухолей желудка и других органов [79]. Совсем недавно Ченг (Cheng) и др. [80] обнаружили, что уровень экспрессии другой рiRNA, рiРНК-823, в тканях рака желудка значительно ниже, чем в соответствующих нераковых образцах. Увеличение уровня рiРНК-823 в клетках рака желудка приводило к ингибированию клеточного роста.

### ДЛИННЫЕ ncРНК И БОЛЕЗНИ

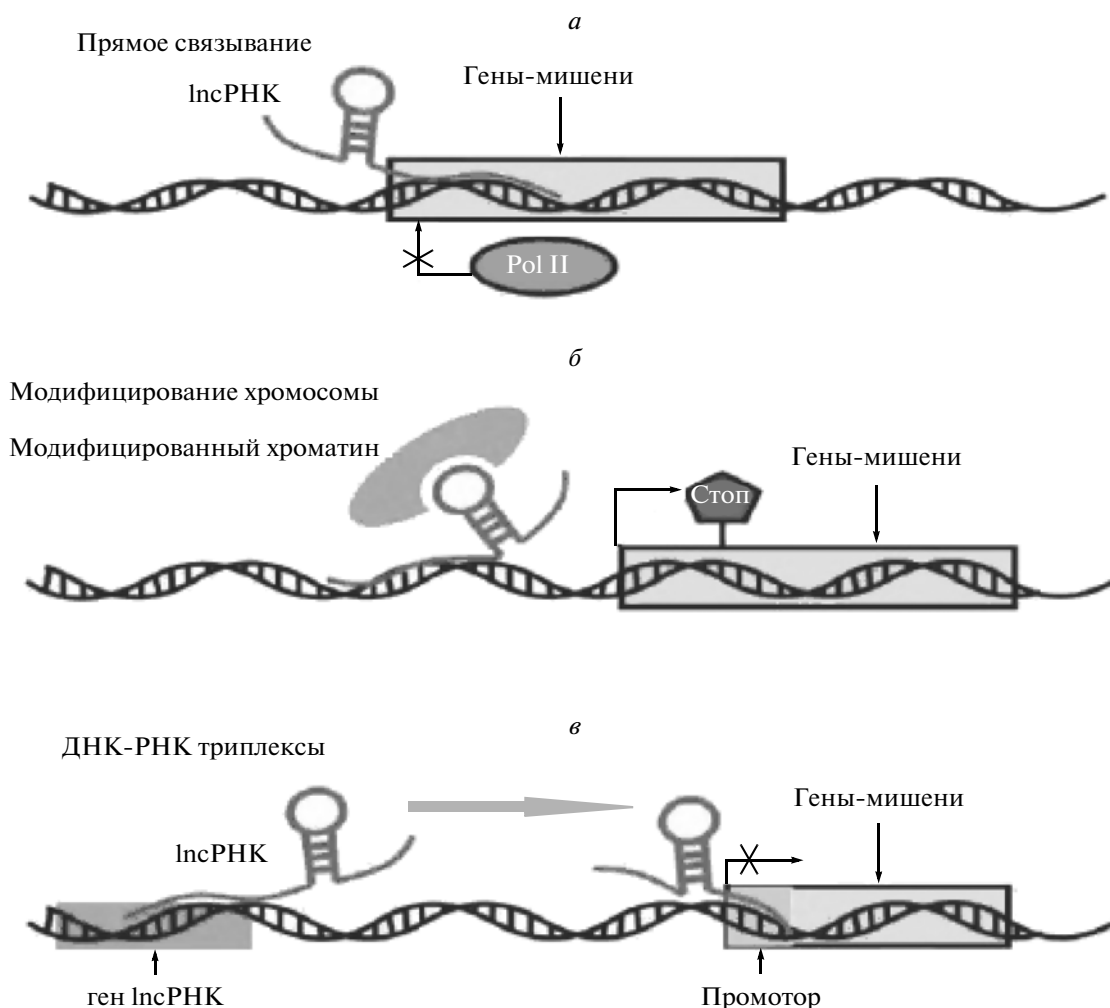
На основании источника транскрипции (позиции относительно расположенного по соседству белок-кодирующего гена) lncРНК можно разделить на пять категорий: 1) смысловые, 2) антисмысловые, 3) двунаправленные (транскрибируются в направлении антисмысловой цепи в области промотора белок-кодирующего гена); 4) интронные (транскрибируются с областей интронов белок-кодирующих генов в направлении либо смысловой, либо антисмысловой цепи) и 5) межгенные, или lincРНК (расположены вдали от белок-кодирующих генов) [81]. lncРНК регулируют экспрессию генов на эпигенетическом, транскрипционном и посттранскрипционном

уровнях, включая компенсацию дозы; контроль импринтинга; модификацию, структурную организацию и транскрипцию хроматина; сплайсинг; трансляцию; целостность клеточных структур; дифференцировку клеток и регуляцию клеточного цикла; внутриклеточный транспорт; перепрограммирование стволовых клеток и ответ на тепловой шок [82–88] (рис. 3). lncРНК, по-видимому, представляют собой первичный фактор многих сложных заболеваний человека, в том числе лейкоза, рака толстой кишки, простаты, гепатокарциномы, псориаза и ишемической болезни [89–93].

Уже показано участие lncРНК в различных заболеваниях, в том числе в неврологических, таких как болезнь Гентингтона и Альцгеймера. Одна из lncРНК, BACE1-AS, регулирует экспрессию мРНК BACE1 и может стимулировать ассоциированные с болезнью Альцгеймера патофизиологические изменения [94]. Известный транскрипционный репрессор нацелен на определенную lncРНК. Показано, что локус lncРНК HAR1 (включая транскрипты как *HAR1F*, так и *HAR1R*) – это прямая мишень REST, и что экспрессия HAR1 значимо снижена в мозге пациентов с болезнью Гентингтона [95, 96].

Антисмысловая цепь гена синтазы оксида азота (*anti-NOS*) негативно регулирует экспрессию нейронального *NOS*, используя антисмысловую регуляцию как модулятор формирования долговременной памяти [97]. При шизофрении и в состоянии аффекта DISC2, антисмысловая РНК к DISC1, задействована в регуляторных механизмах этих неврологических нарушений [98]. lncРНК также могут влиять на патогенез синдрома ломкой X-хромосомы (fragile X-syndrome), ассоциированным с ломкой X-хромосомой синдромом тремора и атаксии (fragile X-associated tremor and ataxia syndrome), которые обусловлены соответственно мутацией и пре-мутацией в гене *FMR1*. *FMR4* – это специфичная для приматов lncРНК, которая, по-видимому, связана с двунаправленным промотором гена *FMR1* [99].

Спинально-мозговая атаксия, латеральный амиотрофический склероз, ломкость X-хромосомы и другие нейродегенеративные заболевания, как показано, модулируются lncРНК-связывающими белками [93]. Нарушение регуляции аккумуляции неправильно упакованных и/или мутировавших белков – общая черта этих заболеваний. В случае латерального амиотрофического склероза lncРНК-и ДНК-связывающий белок TDP-43 несет несколько мутаций, каждая из которых вносит свой вклад в нейродегенеративный фенотип [93]. Например, делеция 7.4 т.н., ассоциированная с синдромом блефарофимоза, происходит на 250 т.н. дальше ближайшего гена, *FOXL2*, и эта мутация прерывает lncRNA с неизвестной функцией. Ген этой lncRNA, названной PISRT1, идентифициро-



**Рис. 3.** Гипотетические механизмы регуляции таргетинга lincРНК. *а* – Чтобы заглушить целевые гены, lincРНК связывается непосредственно с ними. *б* – lincРНК вовлекается в аллель-специфичный сайленсинг гена путем привлечения на хроматин репрессоров модификации хроматина. *в* – lincРНК может связаться с промотором, образуя триплекс РНК-ДНК, чтобы опосредовать сиквенс-специфическую репрессию транскрипции.

ван как кандидатный ген синдрома блефарофи- моза в модельной системе на козах [100].

Недавно показано, что aberrantная экспрессия lincРНК ассоциирована с раком, что предполагает критическую роль этой подкатегории РНК в онкогенезе [101, 102]. Взаимодействующая с хроматином lincРНК *KCNQ1OT1* вызывает импринтинг генов *CDKN1C* в эмбриональных тканях. При раке молочной железы экспрессия генов *CDKN1C* подавляется эстрогеном через эпигенетические механизмы, включающие интенсивно экспрессируемый *KCNQ1OT1*-ген [103]. Также установлено, что в различных опухолях, таких как саркома Юинга, а также карцинома легкого и молочной железы, происходит сверхэкспрессия lincРНК [104–106]. Интересно, что lincРНК *NOTA1R* – это точный предиктор метастазов при опухолях молочной железы, и ее сверхэкс-

прессия в клетках карциномы молочной железы способствует метастазированию [107]. Тем не менее, некоторые lincРНК действуют как опухолевые супрессоры, например, lincРНКp21, которая представляет собой транскрипционную мишень опухолевого супрессора p53. lincРНКp21 требуется для p53-индуцированного апоптоза в ответ на повреждение ДНК, и ее избыточная экспрессия в линии клеток рака легкого повышает чувствительность клеток к апоптозу, индуцированному повреждениями ДНК [108]. Учитывая, что клеточная сигнализация угнетена во многих видах опухолей, то более чем вероятно, что lincРНК будут вскоре идентифицированы как ключевые регуляторы клеточных сигнальных путей [88].

Ассоциированная с уротелиальной карциномой lincРНК *UCA1* стимулирует пролиферацию клеток рака мочевого пузыря [109]. Как подавле-

Некоторые lncРНК, ассоциированные с раковыми заболеваниями

lncРНК	Размер	Cytoband	Тип рака	Ссылка
HOTAIR	2158 н.	12q13.13	Молочная железа (ж.)	[107]
MALAT1/a/NEAT2	75 т.н.	11q13.1	Молочная ж., легкое, матка, поджелудочная ж., толстая кишка, предстательная ж., печень, шейка матки, нейробластома, остеосаркома	[111–113]
HULC	500 н.	6p24.3	Печень, печеночные метастазы колоректального рака	[114, 115]
BC200	200 н.	2p21	Молочная ж., шейка матки, пищевод, легкое, яичник, околоушная ж., язык	[116–118]
H19	2.3 т.н.	11p15.5	Мочевой пузырь, легкое, печень, молочная ж., эндометрий, шейка матки, пищевод, яичник, предстательная ж., хорионэпителиома, колоректальный рак	[119–122]
BICRNA	1.6 т.н.	21q11.2	В-клеточная лимфома	[123]
PRNCR1	13 т.н.	8q24.2	Предстательная ж.	[124]
LOC285194	2105 н.	3q13.31	Остеосаркома	[125]
PCGEM1	1643 н.	2q32.2	Предстательная ж.	[126, 127]
UCA1	1.4, 2.2, 2.7 т.н.	19p13.12	Мочевой пузырь, толстая кишка, шейка матки, легкое, щитовидная ж., печень, молочная ж., пищевод, желудок	[128, 129]
DD3	0.6, 2.0, 4.0 т.н.	9q21.22	Предстательная ж.	[130–132]
UC.73A	201 н.	2q22.3	Толстая кишка	[133]
UC.338	590 н.	12q13.13	Печень	[134]
P15AS	13.4 т.н.	9p21	Клетки крови	[135]
MEG3	1.6 т.н. или изоформы сплайсинга	14q32.2	Мозг (down-регулируемый)	[136, 137]
GAS5/SNHG2	множественные изоформы	1q25.1	Молочная ж. (down-регулируемый)	[138]
SRA	1965 н.	5q31.3	Молочная ж., матка, яичник (гормонально-активная опухоль)	[139, 140]
PTENP1	~3.9 т.н.	9p13.3	Предстательная ж.	[141, 142]
XIST	17 т.н.	X	X-хромосома	[143]
Air	500 п.н., 1.4 т.н.	21q22.3	Мозг, легкое и сердце у взрослых	[144]
OCC-1	956 н., 1139 н.	12q24.1	Толстая кишка	[145]
NcRAN	2.3 т.н.	17q25.1	Нейробластома	[146]

ние экспрессии UCA1 короткими шпилечными РНК (shРНК) в клетках BLZ-211, так и эктопическая экспрессия UCA1 в клетках UMUC-2, показали, что UCA1-изменения коррелируют с экспрессией и фосфорилированием CREB, и UCA1, очевидно, влияет на экспрессию и активность АКТ [109]. На основании полученных результатов можно предположить, что при раке мочевого пузыря UCA1 регулирует клеточный цикл через CREB по PI3K-АКТ-зависимому пути. Совсем недавно Ян (Yan) и соавт. [110] обнаружили, что

повышение экспрессии lncРНК H19 усиливало пролиферацию клеток рака желудка [110]. Так, уровни H19 значительно повышены в клетках и тканях рака желудка по сравнению с нормальными. Кроме того, эктопическая экспрессия H19 усиливала пролиферацию клеток, в то время как H19 siРНК индуцировала апоптоз в клеточной линии AGS [110]. Другие lncРНК, связь которых с онкологическими заболеваниями установлена, приведены в таблице.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая растущий интерес к ncРНК вообще и в сочетании с достижениями в технологиях РНК-секвенирования, можно прогнозировать, что наше понимание того, как ncРНК участвуют в регуляторных механизмах заболеваний, будет быстро развиваться. Экспрессия miРНК ассоциирована с клинически различными заболеваниями. Несомненно, ближайшие годы станут воплощением возможности дизайна miРНК-опосредованной таргетинговой терапии и сделают miРНК особенно привлекательным инструментом при диагностике, прогнозировании и лечении различных заболеваний. Механизмы piРНК-индуцируемого канцерогенеза остаются пока не понятыми и будут выясняться в дальнейших исследованиях. Есть еще огромные пробелы в нашем понимании роли различных ncРНК в физиологических и патологических процессах. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы эти пробелы ликвидировать и приблизиться к пониманию молекулярных механизмов появления, развития и эволюции заболеваний.

Работа поддержана Медицинским Научным Фондом Хейнаньского университета науки (the Doctoral Science Foundation of the He Nan University of Science).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bartel D.P. 2004. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. **116**, 281–297.
- Schanen B.C., Li X. 2011. Transcriptional regulation of mammalian miRNA genes. *Genomics*. **97**, 1–6.
- Zaratiegui M., Irvine D.V., Martienssen R.A. 2007. Noncoding RNAs and gene silencing. *Cell*. **128**, 763–776.
- Ruwe H., Schmitz-Linneweber C. 2011. Short non-coding RNA fragments accumulating in chloroplasts: footprints of RNA binding proteins? *Nucl. Acids Res.* **40**, 3106–3116.
- Nolte-t Hoen E.N., Buermans H.P., Waasdorp M., Stoorvogel W., Wauben M.H., 't Hoen P.A. 2012. Deep sequencing of RNA from immune cell-derived vesicles uncovers the selective incorporation of small non-coding RNA biotypes with potential regulatory functions. *Nucl. Acids Res.* **40**, 9272–9285.
- Moazed D. 2009. Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defence. *Nature*. **457**, 413–420.
- Senti K.A., Brennecke J. 2010. The piRNA pathway: a fly's perspective on the guardian of the genome. *Trends Genet.* **26**, 499–509.
- Costa F.F. 2007. Non-coding RNAs: lost in translation? *Gene*. **386**, 1–10.
- Ponting C.P., Oliver P.L., Reik W. 2009. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, **136**, 629–641.
- Amaral P.P., Clark M.B., Gascoigne D.K., Dinger M.E., Mattick J.S. 2010. IncRNAdb: a reference database for long noncoding RNAs. *Nucl. Acids Res.* **39**, D146–151.
- Marshall L., White R.J. 2008. Non-coding RNA production by RNA polymerase III is implicated in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. **8**, 911–914.
- Diederichs S. 2012. Non-coding RNA and disease. *RNA Biol.* **9**, 701–702.
- Weinberg M.S., Wood M.J. 2009. Short non-coding RNA biology and neurodegenerative disorders: novel disease targets and therapeutics. *Hum. Mol. Genet.* **18**, R27–39.
- Arnvig K., Young D. 2012. Non-coding RNA and its potential role in *Mycobacterium tuberculosis* pathogenesis. *RNA Biol.* **9**, 427–436.
- Hornstein E. 2012. Understanding how miRNA genes function in metazoan development. Preface. *Curr. Top. Dev. Biol.* **99**, 59–78.
- Ying S.Y., Chang D.C., Lin S.L. 2008. The microRNA (miRNA): overview of the RNA genes that modulate gene function. *Mol. Biotechnol.* **38**, 257–268.
- Paris O., Ferraro L., Grober O.M., Ravo M., De Filippo M.R., Giurato G., Nassa G., Tarallo R., Cantarella C., Rizzo F. 2012. Direct regulation of microRNA biogenesis and expression by estrogen receptor beta in hormone-responsive breast cancer. *Oncogene*. **31**, 4196–4206.
- Sun G., Yan J., Noltner K., Feng J., Li H., Sarkis D.A., Sommer S.S., Rossi J.J. 2009. SNPs in human miRNA genes affect biogenesis and function. *RNA*. **15**, 1640–1651.
- Murchison E.P., Hannon G.J. 2004. miRNAs on the move: miRNA biogenesis and the RNAi machinery. *Curr. Opin. Cell Biol.* **16**, 223–229.
- Krol J., Sobczak K., Wilczynska U., Drath M., Jasinska A., Kaczynska D., Krzyzosiak W.J. 2004. Structural features of microRNA (miRNA) precursors and their relevance to miRNA biogenesis and small interfering RNA/short hairpin RNA design. *J. Biol. Chem.* **279**, 42230–42239.
- Cheloufi S., Dos Santos C.O., Chong M.M., Hannon G.J. 2010. A dicer-independent miRNA biogenesis pathway that requires Ago catalysis. *Nature*. **465**, 584–589.
- Huang Y., Zou Q., Wang S.P., Tang S.M., Zhang G.Z., Shen X.J. 2011. The discovery approaches and detection methods of microRNAs. *Mol. Biol. Rep.* **38**, 4125–4135.
- Treiber T., Treiber N., Meister G. 2012. Regulation of microRNA biogenesis and function. *Thromb. Haemost.* **107**, 605–610.
- Xu B., Hsu P.K., Karayiorgou M., Gogos J.A. 2012. MicroRNA dysregulation in neuropsychiatric disorders and cognitive dysfunction. *Neurobiol. Dis.* **46**, 291–301.



25. Talebizadeh Z., Butler M.G., Theodoro M.F. 2008. Feasibility and relevance of examining lymphoblastoid cell lines to study role of microRNAs in autism. *Autism. Res.* **1**, 240–250.
26. Ghahramani Seno M.M., Hu P., Gwady F.G., Pinto D., Marshall C.R., Casallo G., Scherer S.W. 2011. Gene and miRNA expression profiles in autism spectrum disorders. *Brain Res.* **1380**, 85–97.
27. Cao X., Yeo G., Muotri A.R., Kuwabara T., Gage F.H. 2006. Noncoding RNAs in the mammalian central nervous system. *Annu. Rev. Neurosci.* **29**, 77–103.
28. Sonntag K.C., Woo T.U., Krichevsky A.M. 2011. Converging miRNA functions in diverse brain disorders: a case for miR-124 and miR-126. *Exp. Neurol.* **235**, 427–435.
29. Guo L., Sun B., Sang F., Wang W., Lu Z. 2009. Haplotype distribution and evolutionary pattern of miR-17 and miR-124 families based on population analysis. *PLoS One.* **4**, e7944.
30. Landgraf P., Rusu M., Sheridan R., Sewer A., Iovino N., Aravin A., Pfeffer S., Rice A., Kamphors A.O., Landthaler M. 2007. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell.* **129**, 1401–1414.
31. Wei H., Wang C., Zhang C., Li P., Wang F., Zhang Z. 2010. Comparative profiling of microRNA expression between neural stem cells and motor neurons in embryonic spinal cord in rat. *Int. J. Dev. Neurosci.* **28**, 545–551.
32. Hebert S.S., De Strooper B. 2009. Alterations of the microRNA network cause neurodegenerative disease. *Trends Neurosci.* **32**, 199–206.
33. Shioya M., Obayashi S., Tabunoki H., Arima K., Saito Y., Ishida T., Satoh J. 2010. Aberrant microRNA expression in the brains of neurodegenerative diseases: miR-29a decreased in Alzheimer disease brains targets neurone navigator 3. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **36**, 320–330.
34. Kaur P., Armugam A., Jeyaseelan K. 2012. MicroRNAs in neurotoxicity. *J. Toxicol.* **2012**, 870150.
35. Nunez-Iglesias J., Liu C.C., Morgan T.E., Finch C.E., Zhou X.J. 2010. Joint genome-wide profiling of miRNA and mRNA expression in Alzheimer's disease cortex reveals altered miRNA regulation. *PLoS One.* **5**, e8898.
36. Kim J., Inoue K., Ishii J., Vanti W.B., Voronov S.V., Murchison E., Hannon G., Abeliovich A. 2007. A microRNA feedback circuit in midbrain dopamine neurons. *Science.* **317**, 1220–1224.
37. Ji R., Cheng Y., Yue J., Yang J., Liu X., Chen H., Dean D.B., Zhang C. 2007. MicroRNA expression signature and antisense-mediated depletion reveal an essential role of MicroRNA in vascular neointimal lesion formation. *Circ. Res.* **100**, 1579–1588.
38. Li M., Marin-Muller C., Bharadwaj U., Chow K.H., Yao Q., Chen C. 2009. MicroRNAs: control and loss of control in human physiology and disease. *World J. Surg.* **33**, 667–684.
39. McDonald R.A., Hata A., MacLean M.R., Morrell N.W., Baker A.H. 2011. MicroRNA and vascular remodelling in acute vascular injury and pulmonary vascular remodelling. *Cardiovasc. Res.* **93**, 594–604.
40. Zhou H., Huang X., Cui H., Luo X., Tang Y., Chen S., Wu L., Shen N. 2010. MiR-155 and its star-form partner miR-155\* cooperatively regulate type I interferon production by human plasmacytoid dendritic cells. *Blood.* **116**, 5885–5894.
41. Bhayani M.K., Calin G.A., Lai S.Y. 2010. Functional relevance of miRNA sequences in human disease. *Mutat. Res.* **731**, 14–19.
42. Thum T., Mayr M. 2012. Review focus on the role of microRNA in cardiovascular biology and disease. *Cardiovasc. Res.* **93**, 543–544.
43. Huang Y., Shen X.J., Zou Q., Wang S.P., Tang S.M., Zhang G.Z. 2011. Biological functions of microRNAs: a review. *J. Physiol. Biochem.* **67**, 129–139.
44. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., Bichi R., Zupo S., Noch E., Aldler H., Rattan S., Keating M., Rai K. 2002. Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **99**, 15524–15529.
45. Smonskey M.T., Block A.W., Deeb G., Chanan-Khan A.A., Bernstein Z.P., Miller K.C., Wallace P.K., Starostik P. 2012. Monoallelic and biallelic deletions of 13q14.3 in chronic lymphocytic leukemia: FISH vs miRNA RT-qPCR detection. *Am. J. Clin. Pathol.* **137**, 641–646.
46. Nikitina E.G., Urazova L.N., Stegny V.N. 2012. MicroRNAs and human cancer. *Exp. Oncol.* **34**, 2–8.
47. Rossbach M. 2012. MicroRNAs in cancer therapy. *Exp. Opin. Ther. Targets.* **16**, 743–745.
48. Kong Y.W., Ferland-McCollough D., Jackson T.J., Bushell M. 2012. microRNAs in cancer management. *Lancet Oncol.* **13**, e249–258.
49. Bianchi F., Nicassio F., Veronesi G., di Fiore P.P. 2012. Circulating microRNAs: next-generation biomarkers for early lung cancer detection. *Ecancermedical-science.* **6**, 246.
50. Selth L.A., Townley S., Gillis J.L., Ochnik A.M., Murti K., Macfarlane R.J., Chi K.N., Marshall V.R., Tilley W.D., Butler L.M. 2012. Discovery of circulating microRNAs associated with human prostate cancer using a mouse model of disease. *Int. J. Cancer.* **131**, 652–661.
51. Chan E., Prado D.E., Weidhaas J.B. 2011. Cancer microRNAs: from subtype profiling to predictors of response to therapy. *Trends Mol. Med.* **17**, 235–243.
52. Lin H. 2007. piRNAs in the germ line. *Science.* **316**, 397.
53. Halic M., Moazed D. 2009. Transposon silencing by piRNAs. *Cell.* **138**, 1058–1060.
54. Nagao A., Mituyama T., Huang H., Chen D., Siomi M.C., Siomi H. 2010. Biogenesis pathways of

- piRNAs loaded onto AGO3 in the *Drosophila* testis. *RNA*. **16**, 2503–2515.
55. Kim V.N. 2006. Small RNAs just got bigger: Piwi-interacting RNAs (piRNAs) in mammalian testes. *Genes Dev.* **20**, 1993–1997.
  56. Lau N.C., Robine N., Martin R., Chung W.J., Niki Y., Berezikov E., Lai E.C. 2009. Abundant primary piRNAs, endo-siRNAs, and microRNAs in a *Drosophila* ovary cell line. *Genome Res.* **19**, 1776–1785.
  57. Thomson T., Lin H. 2009. The biogenesis and function of PIWI proteins and piRNAs: progress and prospect. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **25**, 355–376.
  58. Tushir J.S., Zamore P.D., Zhang Z. 2009. SnapShot: Fly piRNAs, PIWI proteins, and the ping-pong cycle. *Cell*. **139**, 634, 634e1.
  59. Siomi M.C., Sato K., Pezic D., Aravin A.A. 2011. PIWI-interacting small RNAs: the vanguard of genome defence. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **12**, 246–258.
  60. Xu M., You Y., Hunsicker P., Hori T., Small C., Griswold M.D., Hecht N.B. 2008. Mice deficient for a small cluster of Piwi-interacting RNAs implicate Piwi-interacting RNAs in transposon control. *Biol. Reprod.* **79**, 51–57.
  61. Pillai RS, Chuma S. 2012. piRNAs and their involvement in male germline development in mice. *Dev. Growth Differ.* **54**, 78–92.
  62. O'Donnell K.A., Boeke J.D. 2007. Mighty Piwis defend the germline against genome intruders. *Cell*. **129**, 37–44.
  63. Huang H., Gao Q., Peng X., Choi S.Y., Sarma K., Ren H., Morris A.J., Frohman M.A. 2011. piRNA-associated germline nuage formation and spermatogenesis require MitoPLD profusogenic mitochondrial-surface lipid signaling. *Dev. Cell*. **20**, 376–387.
  64. Handler D., Olivieri D., Novatchkova M., Gruber F.S., Meixner K., Mechtler K., Stark A., Sachidanandam R., Brennecke J. 2011. A systematic analysis of *Drosophila* TUDOR domain-containing proteins identifies Vreteno and the Tdrd12 family as essential primary piRNA pathway factors. *EMBO J.* **30**, 3977–3993.
  65. Gan H., Lin X., Zhang Z., Zhang W., Liao S., Wang L., Han C. 2011. piRNA profiling during specific stages of mouse spermatogenesis. *RNA*. **17**, 1191–1203.
  66. Chambeyron S., Popkova A., Payen-Groschene G., Brun C., Laouini D., Pelisson A., Bucheton A. 2008. piRNA-mediated nuclear accumulation of retrotransposon transcripts in the *Drosophila* female germline. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **105**, 14964–14969.
  67. De Fazio S., Bartonicek N., Di Giacomo M., Abreu-Goodger C., Sankar A., Funaya C., Antony C., Moreira P.N., Enright A.J., O'Carroll D. 2011. The endonuclease activity of Mili fuels piRNA amplification that silences LINE1 elements. *Nature*. **480**, 259–263.
  68. Gao Q., Frohman M.A. 2012. Roles for the lipid-signaling enzyme MitoPLD in mitochondrial dynamics, piRNA biogenesis, and spermatogenesis. *BMB Rep.* **45**, 7–13.
  69. Ishizu H., Nagao A., Siomi H. 2011. Gatekeepers for Piwi-piRNA complexes to enter the nucleus. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **21**, 484–490.
  70. Kawaoka S., Mitsutake H., Kiuchi T., Kobayashi M., Yoshikawa M., Suzuki Y., Sugano S., Shimada T., Kobayashi J., Tomari Y. 2011. A role for transcription from a piRNA cluster in de novo piRNA production. *RNA*. **18**, 265–273.
  71. Haase A.D., Fenoglio S., Muerdter F., Guzzardo P.M., Czech B., Pappin D.J., Chen C., Gordon A., Hannon G.J. 2010. Probing the initiation and effector phases of the somatic piRNA pathway in *Drosophila*. *Genes Dev.* **24**, 2499–2504.
  72. Ye Y., Yin D.T., Chen L., Zhou Q., Shen R., He G., Yan Q., Tong Z., Issekutz A.C., Shapiro C.L. 2010. Identification of Piwil2-like (PL2L) proteins that promote tumorigenesis. *PLoS One*. **5**, e13406.
  73. Qiao D., Zeeman A.M., Deng W., Looijenga L.H., Lin H. 2002. Molecular characterization of hiwi, a human member of the piwi gene family whose overexpression is correlated to seminomas. *Oncogene*. **21**, 3988–3999.
  74. Janic A., Mendizabal L., Llamazares S., Rossell D., Gonzalez C. 2010. Ectopic expression of germline genes drives malignant brain tumor growth in *Drosophila*. *Science*. **330**, 1824–1827.
  75. Wu Q., Ma Q., Shehadeh L.A., Wilson A., Xia L., Yu H., Webster K.A. 2010. Expression of the Argonaute protein PiwiL2 and piRNAs in adult mouse mesenchymal stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **396**, 915–920.
  76. Grochola L.F., Greither T., Taubert H., Moller P., Knippschild U., Udelnow A., Henne-Bruns D., Wurl P. 2008. The stem cell-associated Hiwi gene in human adenocarcinoma of the pancreas: expression and risk of tumour-related death. *Br. J. Cancer*. **99**, 1083–1088.
  77. Pek J.W., Kai T. 2011. Non-coding RNAs enter mitosis: functions, conservation and implications. *Cell Div.* **6**, 6.
  78. Lu Y., Li C., Zhang K., Sun H., Tao D., Liu Y., Zhang S., Ma Y. 2010. Identification of piRNAs in HeLa cells by massive parallel sequencing. *BMB Rep.* **43**, 635–641.
  79. Cheng J., Guo J.M., Xiao B.X., Miao Y., Jiang Z., Zhou H., Li Q.N. 2011. piRNA, the new non-coding RNA, is aberrantly expressed in human cancer cells. *Clin. Chim. Acta*. **412**, 1621–1625.
  80. Cheng J., Deng H., Xiao B., Zhou H., Zhou F., Shen Z., Guo J. 2011. piR-823, a novel non-coding small RNA, demonstrates in vitro and in vivo tumor suppressive activity in human gastric cancer cells. *Cancer Lett.* **315**, 12–17.
  81. Huang Y., Liu N., Wang J.P., Wang Y.Q., Yu X.L., Wang Z.B., Cheng X.C., Zou Q. 2012. Regulatory long non-coding RNA and its functions. *J. Physiol. Biochem.* **68**, 611–618.
  82. Mercer T.R., Dinger M.E., Mattick J.S. 2009. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat. Rev. Genet.* **10**, 155–159.

83. Wilusz J.E., Sunwoo H., Spector D.L. 2009. Long non-coding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev.* **23**, 1494–1504.
84. Nagano T., Fraser P. 2009. Emerging similarities in epigenetic gene silencing by long noncoding RNAs. *Mamm. Genome.* **20**, 557–562.
85. Maenner S., Muller M., Becker P.B. 2012. Roles of long, non-coding RNA in chromosome-wide transcription regulation: lessons from two dosage compensation systems. *Biochimie.* **94**, 1490–1498.
86. Wang P., Ren Z., Sun P. 2012. Overexpression of the long non-coding RNA MEG3 impairs in vitro glioma cell proliferation. *J. Cell. Biochem.* **113**, 1868–1874.
87. Muers M. 2011. RNA: Genome-wide views of long non-coding RNAs. *Nat. Rev. Genet.* **12**, 742–743.
88. Rotblat B., Leprivier G., Sorensen P.H. 2011. A possible role for long non-coding RNA in modulating signaling pathways. *Med. Hypotheses.* **77**, 962–965.
89. Gibb E.A., Brown C.J., Lam W.L. 2011. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Mol. Cancer.* **10**, 38.
90. Pan Y.F., Feng L., Zhang X.Q., Song L.J., Liang H.X., Li Z.Q., Tao F.B. 2011. Role of long non-coding RNAs in gene regulation and oncogenesis. *Chin. Med. J. (Engl.)*. **124**, 2378–2383.
91. Kohtz J.D., Berghoff E.G. 2011. Regulatory long non-coding RNAs and neuronal disorders. *Physiol. Behav.* **100**, 250–254.
92. Taft R.J., Pang K.C., Mercer T.R., Dinger M., Mattick J.S. 2010. Non-coding RNAs: regulators of disease. *J. Pathol.* **220**, 126–139.
93. Wapinski O., Chang H.Y. 2010. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell. Biol.* **21**, 354–361.
94. Faghihi M.A., Modarresi F., Khalil A.M., Wood D.E., Sahagan B.G., Morgan T.E., Finch C.E., St Laurent G. 3rd, Kenny P.J., Wahlestedt C. 2008. Expression of a noncoding RNA is elevated in Alzheimer's disease and drives rapid feed-forward regulation of beta-secretase. *Nat. Med.* **14**, 723–730.
95. Yu H.B., Johnson R., Kunarso G., Stanton L.W. 2011. Coassembly of REST and its cofactors at sites of gene repression in embryonic stem cells. *Genome Res.* **21**, 1284–1293.
96. Johnson R. 2011. Long non-coding RNAs in Huntington's disease neurodegeneration. *Neurobiol. Dis.* **46**, 245–254.
97. Korneev S.A., Straub V., Kemenes I., Korneeva E.I., Ott S.R., Benjamin P.R., O'Shea M. 2005. Timed and targeted differential regulation of nitric oxide synthase (NOS) and anti-NOS genes by reward conditioning leading to long-term memory formation. *J. Neurosci.* **25**, 1188–1192.
98. Millar J.K., James R., Brandon N.J., Thomson P.A. 2004. DISC1 and DISC2: discovering and dissecting molecular mechanisms underlying psychiatric illness. *Ann. Med.* **36**, 367–378.
99. Khalil A.M., Faghihi M.A., Modarresi F., Brothers S.P., Wahlestedt C. 2008. A novel RNA transcript with anti-apoptotic function is silenced in fragile X syndrome. *PLoS One.* **3**, e1486.
100. D'Haene B., Attanasio C., Beysen D., Dostie J., Lemire E., Bouchard P. 2009. Disease-causing 7.4 kb cis-regulatory deletion disrupting conserved non-coding sequences and their interaction with the FOXL2 promotor: implications for mutation screening. *PLoS Genet.* **5**, e1000522.
101. Gutschner T., Diederichs S. 2012. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol.* **9**, 703–719.
102. Mitra S.A., Mitra A.P., Triche T.J. 2012. A central role for long non-coding RNA in cancer. *Front. Genet.* **3**, 17.
103. Rodriguez B.A., Weng Y.I., Liu T.M., Zuo T., Hsu P.Y., Lin C.H., Cheng A.L., Cui H., Yan P.S., Huang T.H. 2011. Estrogen-mediated epigenetic repression of the imprinted gene cyclin-dependent kinase inhibitor 1C in breast cancer cells. *Carcinogenesis.* **32**, 812–821.
104. Huarte M., Rinn J.L. 2010. Large non-coding RNAs: missing links in cancer? *Hum. Mol. Genet.* **19**, R152–161.
105. Kapranov P., St Laurent G., Raz T., Ozsolak F., Reynolds C.P., Sorensen P.H., Reaman G., Milos P., Arceci R.J., Thompson J.F. 2010. The majority of total nuclear-encoded non-ribosomal RNA in a human cell is 'dark matter' un-annotated RNA. *BMC Biol.* **8**, 149.
106. Silva J.M., Perez D.S., Pritchett J.R., Halling M.L., Tang H., Smith D.I. 2010. Identification of long stress-induced non-coding transcripts that have altered expression in cancer. *Genomics.* **95**, 355–362.
107. Gupta R.A., Shah N., Wang K.C., Kim J., Horlings H.M., Wong D.J., Tsai M.C., Hung T., Argani P., Rinn J.L. 2010. Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature.* **464**, 1071–1076.
108. Huarte M., Guttman M., Feldser D., Garber M., Koziol M.J., Kenzelmann-Broz D., Khalil A.M., Zuk O., Amit I., Rabani M. 2010. A large intergenic noncoding RNA induced by p53 mediates global gene repression in the p53 response. *Cell.* **142**, 409–419.
109. Yang C., Li X., Wang Y., Zhao L., Chen W. 2012. Long non-coding RNA UCA1 regulated cell cycle distribution via CREB through PI3-K dependent pathway in bladder carcinoma cells. *Gene.* **496**, 8–16.
110. Yang F., Bi J., Xue X., Zheng L., Zhi K., Hua J., Fang G. 2012. Up-regulated long non-coding RNA H19 contributes to proliferation of gastric cancer cells. *FEBS J.* **279**, 3159–3165.
111. Tano K., Mizuno R., Okada T., Rakwal R., Shibato J., Masuo Y., Ijiri K., Akimitsu N. 2010. MALAT-1 enhances cell motility of lung adenocarcinoma cells by influencing the expression of motility-related genes. *FEBS Lett.* **584**, 4575–4580.
112. Tripathi V., Ellis J.D., Shen Z., Song D.Y., Pan Q., Watt A.T., Freier S.M., Bennett C.F., Sharma A., Bubulya P.A. 2010. The nuclear-retained noncoding

- RNA MALAT1 regulates alternative splicing by modulating SR splicing factor phosphorylation. *Mol. Cell*. **39**, 925–938.
113. Lin R., Maeda S., Liu C., Karin M., Edgington T.S. 2007. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogene*. **26**, 851–858.
  114. Wang J., Liu X., Wu H., Ni P., Gu Z., Qiao Y., Chen N., Sun F., Fan Q. 2010. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer. *Nucl. Acids Res.* **38**, 5366–5383.
  115. Panzitt K., Tschernatsch M.M., Guelly C., Moustafa T., Stradner M., Strohmaier H.M., Buck C.R., Denk H., Schroeder R., Trauner M. 2007. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA. *Gastroenterology*. **132**, 330–342.
  116. Mus E., Hof P.R., Tiedge H. 2007. Dendritic BC200 RNA in aging and in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **104**, 10679–10684.
  117. Iacoangeli A., Lin Y., Morley E.J., Muslimov I.A., Bianchi R., Reilly J., Weedon J., Diallo R., Bocker W., Tiedge H. 2004. BC200 RNA in invasive and preinvasive breast cancer. *Carcinogenesis*. **25**, 2125–2133.
  118. Chen W., Bocker W., Brosius J., Tiedge H. 1997. Expression of neural BC200 RNA in human tumours. *J. Pathol.* **183**, 345–351.
  119. Dugimont T., Montpellier C., Adriaenssens E., Lottin S., Dumont L., Iotsova V., Lagrou C., Stehelin D., Coll J., Cury J.J. 1998. The H19 TATA-less promoter is efficiently repressed by wild-type tumor suppressor gene product p53. *Oncogene*. **16**, 2395–2401.
  120. Hao Y., Crenshaw T., Moulton T., Newcomb E., Tycoko B. 1993. Tumour-suppressor activity of H19 RNA. *Nature*. **365**, 764–767.
  121. Brannan C.I., Dees E.C., Ingram R.S., Tilghman S.M. 1990. The product of the H19 gene may function as an RNA. *Mol. Cell. Biol.* **10**, 28–36.
  122. Gabory A., Jammes H., Dandolo L. 2010. The H19 locus: role of an imprinted non-coding RNA in growth and development. *BioEssays*. **32**, 473–480.
  123. Eis P.S., Tam W., Sun L., Chadburn A., Li Z., Gomez M.F., Lund E., Dahlberg J.E. 2005. Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **102**, 3627–3632.
  124. Chung S., Nakagawa H., Uemura M., Piao L., Ashikawa K., Hosono N., Takata R., Akamatsu S., Kawaguchi T., Morizono T. 2011. Association of a novel long non-coding RNA in 8q24 with prostate cancer susceptibility. *Cancer Sci.* **102**, 245–252.
  125. Pasic I., Shlien A., Durbin A.D., Stavropoulos D.J., Baskin B., Ray P.N., Novokmet A., Malkin D. 2010. Recurrent focal copy-number changes and loss of heterozygosity implicate two noncoding RNAs and one tumor suppressor gene at chromosome 3q13.31 in osteosarcoma. *Cancer Res.* **70**, 160–171.
  126. Fu X., Ravindranath L., Tran N., Petrovics G., Srivastava S. 2006. Regulation of apoptosis by a prostate-specific and prostate cancer-associated noncoding gene, PCGEM1. *DNA Cell Biol.* **25**, 135–141.
  127. Srikantan V., Zou Z., Petrovics G., Xu L., Augustus M., Davis L., Livezey J.R., Connell T., Sesterhenn I.A., Yoshino K. 2000. PCGEM1, a prostate-specific gene, is overexpressed in prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **97**, 12216–12221.
  128. Wang X.S., Zhang Z., Wang H.C., Cai J.L., Xu Q.W., Li M.Q., Chen Y.C., Qian X.P., Lu T.J., Yu L.Z. 2006. Rapid identification of UCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **12**, 4851–4858.
  129. Tsang W.P., Wong T.W., Cheung A.H., Co C.N., Kwok T.T. 2007. Induction of drug resistance and transformation in human cancer cells by the noncoding RNA CUDR. *RNA*. **13**, 890–898.
  130. Durand X., Moutereau S., Xylinas E., de la Taille A. 2011. Prognostic PCA3 test for prostate cancer. *Exp. Rev. Mol. Diagn.* **11**, 137–144.
  131. Ploussard G., Haese A., Van Poppel H., Marberger M., Stenzl A., Mulders P.F., Huland H., Bastien L., Abbou C.C., Remzi M. 2011. The prostate cancer gene 3 (PCA3) urine test in men with previous negative biopsies: does free-to-total prostate-specific antigen ratio influence the performance of the PCA3 score in predicting positive biopsies? *BJU Int.* **106**, 1143–1147.
  132. Ruiz-Aragon J., Marquez-Pelaez S. 2010. Assessment of the PCA3 test for prostate cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Actas Urol. Esp.* **34**, 346–355.
  133. Calin G.A., Liu C.G., Ferracin M., Hyslop T., Spizzo R., Sevignani C., Fabbri M., Cimmino A., Lee E.J., Wojcik S.E. 2007. Ultraconserved regions encoding ncRNAs are altered in human leukemias and carcinomas. *Cancer Cell*. **12**, 215–229.
  134. Braconi C., Valeri N., Kogure T., Gasparini P., Huang N., Nuovo G.J. 2010. Expression and functional role of a transcribed noncoding RNA with an ultraconserved element in hepatocellular carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **108**, 786–791.
  135. Yu W., Gius D., Onyango P., Muldoon-Jacobs K., Karp J., Feinberg A.P., Cui H. 2008. Epigenetic silencing of tumour suppressor gene p15 by its antisense RNA. *Nature*. **451**, 202–206.
  136. Zhang X., Rice K., Wang Y., Chen W., Zhong Y., Nakayama Y., Zhou Y., Klibanski A. 2010. Maternally expressed gene 3 (MEG3) noncoding ribonucleic acid: isoform structure, expression, and functions. *Endocrinology*. **151**, 939–947.
  137. Zhou Y., Zhong Y., Wang Y., Zhang X., Batista D.L., Gejman R., Ansell P.J., Zhao J., Weng C., Klibanski A. 2007. Activation of p53 by MEG3 non-coding RNA. *J. Biol. Chem.* **282**, 24731–24742.
  138. Mourtada-Maarabouni M., Pickard M.R., Hedge V.L., Farzaneh F., Williams G.T. 2009. GAS5, a non-pro-

- tein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer. *Oncogene*, **28**, 195–208.
139. Cooper C., Guo J., Yan Y., Chooniedass-Kothari S., Hube F., Hamedani M.K., Murphy L.C., Myal Y., Leygue E. 2009. Increasing the relative expression of endogenous non-coding Steroid Receptor RNA Activator (SRA) in human breast cancer cells using modified oligonucleotides. *Nucl. Acids Res.* **37**, 4518–4531.
140. Foulds C.E., Tsimelzon A., Long W., Le A., Tsai S.Y., Tsai M.J., O'Malley B.W. 2010. Research resource: expression profiling reveals unexpected targets and functions of the human steroid receptor RNA activator (SRA) gene. *Mol. Endocrinol.* **24**, 1090–1105.
141. Poliseno L., Salmena L., Zhang J., Carver B., Haveman W.J., Pandolfi P.P. 2010. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*. **465**, 1033–1038.
142. Alimonti A., Carracedo A., Clohessy J.G., Trotman L.C., Nardella C., Egia A., Salmena L., Sampieri K., Haveman W.J., Brogi E. 2010. Subtle variations in Pten dose determine cancer susceptibility. *Nat. Genet.* **42**, 454–458.
143. Romito A., Rougeulle C. 2011. Origin and evolution of the long non-coding genes in the X-inactivation center. *Biochimie.* **93**, 1935–1942.
144. Nagano T., Mitchell J.A., Sanz L.A., Pauler F.M., Ferguson-Smith A.C., Feil R., Fraser P. 2008. The Air noncoding RNA epigenetically silences transcription by targeting G9a to chromatin. *Science*. **322**, 1717–1720.
145. Pibouin L., Villaudy J., Ferbus D., Muleris M., Prospero M.T., Remvikos Y., Goubin G. 2002. Cloning of the mRNA of overexpression in colon carcinoma-1: a sequence overexpressed in a subset of colon carcinomas. *Cancer Genet. Cytogenet.* **133**, 55–60.
146. Yu M., Ohira M., Li Y., Niizuma H., Oo M.L., Zhu Y., Ozaki T., Isogai E., Nakamura Y., Koda T. 2009. High expression of ncRAN, a novel non-coding RNA mapped to chromosome 17q25.1, is associated with poor prognosis in neuroblastoma. *Int. J. Oncol.* **34**, 931–938.