———— ОБЗОРЫ ———

УДК 575**:**599.9

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК КАК КОНКУРЕНТНЫЕ ЭНДОГЕННЫЕ РНК ПРИ ОСТЕОСАРКОМЕ

© 2020 г. Н. Е. Кушлинский^{*a*}, М. В. Фридман^{*b*}, Э. А. Брага^{*c*, *d*, *}

^а Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения России, Москва, 115478 Россия

^bИнститут общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 117971 Россия

 c Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, 125315 Россия

^dМедико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, 115478 Россия

*e-mail: eleonora 10_45@mail.ru Поступила в редакцию 29.04.2020 г. После доработки 17.05.2020 г. Принята к публикации 17.05.2020 г.

Более двадцати лет назад микроРНК (miPHK) начали рассматривать и изучать как новый класс РНК, теперь приходит понимание их важной роли в регуляции генной экспрессии. Оказалось, что функция miPHK как "мастера-регулятора" может контролироваться другими не кодирующими белок РНК (псРНК), в частности длинными псРНК (IncPHK). Регуляторные функции IncPHK выявлены в опухолях разных локализаций, в том числе в остеосаркоме – самом распространенном и наиболее агрессивном злокачественном заболевании костей у детей в пубертатном периоде. В обзоре рассмотрены работы по изучению роли lncPHK в регуляции экспрессии генов по механизму конкурентных эндогенных РНК (сеРНК). Приведены данные, подтверждающие участие lncPHK в основных сигнальных путях: Notch, PI3K/AKT, Wnt/β-катенин, JNK, HIV/VEGF. Например, вовле-ченность в сигнальные пути Notch и PI3K/AKT показана для 7 членов семейства SNHG (small nucleolar RNA host gene), причем почти для каждого из них выявлено по несколько регуляторных осей lncPHK/mPHK. Рассмотрены функции и других многофункциональных онкогенных IncPHK, среди которых для TUG1, MALAT1 и XIST определено по 6-10 таких осей. С применением баз данных Gene Cards, KEGG и Panther определены ключевые сигнальные пути для мишеней этих трех многофункциональных IncPHK. Изучение функций IncPHK ускорит разработку новых диагностических и прогностических маркеров при лечении больных остеосаркомой. На основании полученных данных можно утверждать, что взаимодействия между конкурентными эндогенными РНК: miPHK, мPHK и lncPHK – это ранее неизвестный механизм регуляции экспрессии генов, который вовлечен в различные патофизиологические процессы, в том числе в онкогенез костей.

Ключевые слова: микроРНК, длинные некодирующие РНК, конкурентные эндогенные РНК, остеосаркома, сигнальные пути

DOI: 10.31857/S0026898420050055

Эпигенетические механизмы регуляции генов вовлечены как в развитие организма, так и в разнообразные физиологические и патофизиологические процессы – от старения до образования и прогрессии опухолей. Эти "надгеномные" механизмы, т.е. не затрагивающие нуклеотидную последовательность генома, участвуют в регуляции экспрессии генов на разных уровнях [1]. В последние два десятилетия выявлена ключевая роль не кодирующих белок РНК (ncPHK) в регуляции экспрессии генов и сигнальных путей в клетке в норме и при патологии. Так, получены доказательства, что у эукариот, в том числе у человека, число генов ncPHK во много раз превышает число известных и предсказанных генов, кодирующих белки. С помощью анализа геномных баз данных и клонирования коротких PHK (длиной 20–200 нуклеотидов), присутствующих в суммарной клеточной PHK или ассоциированных с белками, обнаружены тысячи новых функциональ-

Сокращения: OC – остеосаркома; cePHK (competitive endogenous RNA) – конкурентные эндогенные PHK; lncPHK (long non-coding RNA) – длинные некодирующие PHK; MALAT1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1) – ассоциированный с метастазированием аденокарциномы легких транскрипт 1; SNHG (small nucleolar RNA host gene) – малая ядрышковая PHK гена-хозяина; TUG1 (Taurine upregulated 1) – Таурин-активируемый 1; XIST (X inactive-specific transcript) – неактивно-специфичный транскрипт X; 3'-UTR (3' untranslated region) – 3'-нетранслируемая область.

ных РНК. Входящие в состав общей массы РНК псРНК могут быть условно классифицированы по длине: длинные (от ~200 до десятков тысяч нуклеотидов) и короткие (20–200 нуклеотидов). Группа коротких РНК включает в себя микроРНК (miPHK), тРНК, малые интерферирующие РНК (siPHK), транс-действующие siPHK (tasiPHK), РНК, ассоциированные с белками семейства Piwi (piPHK), и другие [2, 3].

Более двадцати лет назад miPHK начали рассматривать и изучать как новый класс РНК и выявили их регуляторную роль в генной экспрессии. Несмотря на то, что обычно регуляторное действие miPHK очень "тонкое" - изменяет экспрессию целевого гена не более чем в два раза [4], консорциум ENCODE поместил miPHK в начало регуляторных сетей, возлагая на них роль "мастер-регуляторов" сигнальных каскадов в клетке [5]. Считается, что тіРНК управляют экспрессией около 50% белоккодирующих генов, из чего следует, что они регулируют многие процессы жизнедеятельности клеток: пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию, эпителиальномезенхимальный переход (ЭМП) и метастазирование, — что отражено в работах по изучению опухолей разного происхождения [6]. В последние годы актуальными стали вопросы эпигенетической регуляции самих miPHK. Это влияние метилирования промоторов на экспрессию генов miPHK [7], а также воздействие не так давно открытых длинных ncPHK (lncPHK) и кольцевых PHK.

Применение технологий секвенирования нового поколения позволило многое понять в механизмах реализации генетической информации. Так, большинство геномных последовательностей транскрибируется в виде lncPHK, число которых достигает 100 тыс. (см. базы данных http://www.noncode.org и http://www.lncrnadb.org/) и во много раз превышает число известных белоккодирующих генов и идентифицированных miPHK человека [8]. Молекулы lncPHK не кодируют белки, так как в них нет открытой рамки считывания достаточной длины (хотя описаны исключения, когда белок может кодироваться, но значимую роль играет и сама РНК [9]). Как правило, эволюционная консервативность всей последовательности lncPHK существенно меньше, чем у кодирующих белки генов, но выше, чем у нетранскрибируемых областей. Однако консервативность промоторных областей генов lncPHK такая же, как и у генов, кодирующих белки, а направляемая ими экспрессия IncPHK отличается высокой тканеспецифичностью [10].

Молекулы lncPHK имеют длину более 200 оснований, транскрибируются PHK-полимеразой II, кепируются и полиаденилируются по 5-' и 3'концам соответственно [10]. Последовательности, кодирующие lncPHK, могут располагаться в межгенных областях, в интронах или частично перекрывать экзоны, локализуясь как на прямой, так и на обратной цепи [10]. В итоге их можно разделить на пять подклассов: смысловые, антисмысловые, двунаправленные, межгенные и интронные.

Молекулы IncPHK участвуют в разнообразных процессах: от модификации гистонов и влияния на ремоделирование хроматина до регуляции транскрипционных и посттранскрипционных процессов. Они могут быть энхансерами, каркасами, "губками", конкурирующими за сайты связывания с другими PHK, а также предшественниками некоторых miPHK [8]. Аберрантная экспрессия IncPHK, в частности онкогенных IncPHK, приводит к нарушениям в сигнальных каскадах клетки, что может влиять на пролиферацию клеток и способствовать прогрессии и метастазированию опухолей [11].

В настоящее время наибольшее признание получила модель конкурентных эндогенных РНК (сеРНК), в которой lncРНК конкурирует с кодирующими белок мРНК за связывание с тіРНК. Уже показано, что lncPHK взаимодействуют с теми сегментами miPHK, которые участвуют в связывании мРНК-мишеней. Так, еще в 2011 году Salmena и соавт. [12] высказали гипотезу, согласно которой транскрипты белоккодирующих генов, псевдогенов, miPHK и lncPHK вовлечены в сложную сеть взаимодействий за счет "ответных элементов miPHK" (miRNA response elements). Гораздо реже наблюдается взаимодействие lncPHK непосредственно с мРНК – например, lncPHK WDR7-7 с мРНК гена *GPR30* [13]. Таким образом, сеРНК формируют крупномасштабные регуляторные сети, в том числе и в опухолях [14-16].

Остеосаркома (ОС) – опухоль кости, наиболее распространенная у детей и подростков. ОС отличается высокой степенью злокачественности, крайне агрессивным течением, ранним гематогенным метастазированием и неблагоприятным прогнозом [17-20]. Пик заболеваемости ОС отмечен в пубертатном периоде, причем в 2 раза чаще у мальчиков в возрастной группе 15-18 лет - когда начинают активно функционировать половые железы, продуцирующие тестостерон, который стимулирует рост остеобластов. Часто это сопровождается быстрым ростом длинных трубчатых костей нижних и верхних конечностей. Кости нижних конечностей поражаются в 5-6 раз чаще, чем кости верхних конечностей, причем 80% всех опухолей нижних конечностей локализовано в области коленного сустава. Возможно, это связано с интенсивной пролиферацией остеобластов и повышенной частотой мутаций или эпигенетических модификаций в них. Среди детей пубертатного возраста 9% летальных исходов от онкологических заболеваний приходится на ОС. Следует сказать, что около 50% пациентов поступает на лечение в распространенной стадии заболевания с отдаленными метастазами в легких. Достигнуты значительные успехи в развитии терапевтических методов лечения ОС, включая адъювантную и неоадъювантную лучевую и химиотерапию. Однако показатель 5летней выживаемости пациентов с метастатической ОС (менее 30%) не повысился за последнее десятилетие [21–23]. У значительной части пациентов развивается резистентность опухоли к лекарственным препаратам, сохраняется высокий риск рецидива и развития метастазов после радикального хирургического удаления опухоли и курса химиотерапии.

Таким образом, остро стоит необходимость разработки новых чувствительных методов своевременной диагностики ОС и выявления мишеней для лекарственной терапии. Это позволит прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность проводимого лечения. Все это возможно при решении ключевого вопроса — выяснении молекулярных механизмов регуляции генов и сигнальных путей в патогенезе ОС, в том числе роли ncPHK в этих процессах.

Ранее и нами [20], и другими авторами [24, 25] исследована возможная роль miPHK в процессах, вовлеченных в развитие OC. Выявлено ингибирующее действие miPHK на трансляцию мPHK генамишени через их прямое связывание в составе комплекса RISC (RNA-induced silencing complex) для множества пар miPHK–мPHK, задействованных в основных сигнальных путях, таких как Wnt (например, miR-342-5p/Wnt7b), Notch (mir-34a/Notch1) и PI3K/AKT (miR-196a/PTEN) [20, 26]. Вклад miPHK в патогенез OC рассмотрен также в недавно опубликованных обзорах [27–29].

За последние 5 лет выполнены сотни исследований, в которых была определена роль как известных, так и недавно открытых lncPHK в патогенезе OC. В ряде обзорных статей отражены разнообразные функции lncPHK [30–33] и продемонстрированы возможности их клинического применения как прогностических маркеров или мишеней для терапии [34–36]. Однако накапливается все больше экспериментальных данных, согласно которым lncPHK участвует в патогенезе OC по типу сеPHK с вовлечением в онкогенез miPHK и мPHK геновмишеней.

В представленном обзоре проанализированы литературные данные по участию lncPHK в регуляции экспрессии ключевых генов, вовлеченных в патогенез ОС. При изучении взаимодействий эндогенных PHK разного типа, как правило, применяют комплекс методов. Так, уровни lncPHK, miPHK, мPHK *in vivo* и *in vitro* обычно оценивают методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией или с использованием микрочипов. Для определения белков используют анализ вестерн-блот.

Для предсказания возможных взаимодействий между разными РНК применяют биоинформатику, а для экспериментального подтверждения "потенциальных взаимодействий" используют корреляционный анализ уровней lncPHK, miPHK и мРНК и двойной люциферазный тест. Кроме того, специально для выявления РНК, связывающихся с IncPHK, разработан метод PHK-pull-down. В связи с тем, что взаимодействия между разными ncPHK происходят в комплексе с белками семейства Argonaute, востребованы методы, подтверждающие прямое РНК-белковое взаимодействие, в частности анализ РНК-иммунопреципитации (RIP assay). При моделировании эффекта гиперэкспрессии той или иной РНК, как in vitro, так и in vivo (на ксенотрансплантатах), как правило, используют миметики или генно-инженерные конструкции. Снижения экспрессии целевого гена добиваются путем его нокдауна с помощью соответствующих siPHK или образующих шпильки коротких PHK (shPHK). Доказательством биологической значимости того или иного взаимолействия считается "отмена" эффекта гиперэкспрессии lncPHK (полностью или частично) при сверхэкспрессии miPHК-мишени и эффекта подавления экспрессии lncPHK (полностью или частично) при снижении экспрессии miPHK, с которой она связывается.

Изначально для поиска потенциально взаимодействующих РНК можно использовать методы биоинформатики, но стандартом современных исследований считается последующее подтверждение этого взаимодействия тем или иным биохимическим методом (см., например, работы [33, 37]). Нами обобщены данные в первую очередь тех исследований, в которых подтверждено прямое взаимодействие lncPHK и miPHK, приводящее к усилению трансляционной активности мPHK-мишеней этих miPHK.

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ПРИ ОСТЕОСАРКОМЕ

Важную роль в развитии ОС играет сигнальный путь Notch, регулирующий контроль дифференцировки остеобластов и сохранения стволовых клеток [38]. Notch-путь усиливает миграцию и инвазию клеток и стимулирует пролиферацию ОС, повышая при этом характеристики стволовости или стволовоподобия. Notch-путь повышает устойчивость к химиотерапии, а его ингибирование уменьшает размер опухолей и предотвращает метастазирование [39, 40].

Считается, что ОС возникает из остеобластов или еще более плюрипотентных предшественников в результате нарушения их дифференцировки, поэтому для развития опухоли важен Wntсигнальный путь, играющий важную роль в пролиферации и дифференцировке клеток. С ним связана активация стимулирующих пролиферацию онкогенов: с-Мус и CCND1 [41]. Супрессорным воздействием на этот путь обладает FOXO1, который способствует поддержанию и дифференцировке ранних предшественников линии остеобластов и подавляет пролиферацию более детерминированных их предшественников. FOXO1 ингибирует развитие остеосаркомы [42]. Путь FOXO, в свою очередь, подавляется путем PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/АКТ (серин/треониновая протеинкиназа) [43]. Канонический каскад Wnt- β -катенина транскрипционным клеточным фактором TCF-1 и лимфоидным энхансерсвязывающим фактором LEF вносит важный вклад в этот путь [44].

Белок p53 и белок теплового шока-90 (HSP90) вовлечены в ингибирование TCF-1 и последующий апоптоз клеток ОС, играя, таким образом, антионкогенную роль [44]. Кроме того, р53 действует в качестве негативного регулятора остеобластогенеза за счет репрессии таких факторов транскрипции, как Osterix и Runx2 [45], которые требуются остеопрогениторным клеткам на начальной стадии остеогенеза [46, 47]. Вообще р53путь, связанный с ответом на повреждения ДНК, арестом клеточного цикла, апоптозом и онкосупрессией, играет важнейшую роль в подавлении развития ОС. Мутации в р53 обнаруживают при ОС в 20-50% наблюдений. MDM2 – негативный регулятор р53 – часто амплифицирован в ОС. В свою очередь, CDKN2A, ингибирующий MDM2 (что может быть одним из механизмов его действия), отсутствует примерно у 10% больных [48].

Мутации в гене *Rb1* обнаруживают при ОС в 20–40% случаев. Белок Rb – онкосупрессор и негативный регулятор клеточного цикла. CDKN2A, опосредованно активирующий Rb, часто делетирован при ОС, а негативные регуляторы Rb – CDK4 и CCND1 – экспрессируются на повышенном уровне в ряде агрессивных ОС [48].

JNК – протеинкиназа, связанная с каскадным механизмом регуляции, "мастер-протеинкиназа", играющая важную роль в пролиферации остеобластов, дифференцировке и апоптозе (см. обзор [49]). Ингибиторы соответствующего сигнального пути могут подавлять пролиферацию клеток ОС, а также метастазирование. Путь NF-кВ (от англ. nuclear factor κB) изменяет транскрипционную активность многих генов в ответ на воздействия повреждающих агентов и цитокинов, поддерживает клеточную пролиферацию и зашишает от апоптоза. Ингибирование этого пути за счет тех или иных механизмов обычно подавляет развитие ОС [50]. В развитие ОС вовлечена активация факторами роста (IGF, TGF, CTGF и др.) различных сигнальных путей (в частности PI3K/AKT и МАРК), влияющих на клеточный цикл и апоптоз [22]. С ответом на эти факторы связаны также

васкуляризация и ангиогенез, существенные для роста опухоли. В этих процессах важную роль играет путь HIF-1 и активация, проангиогенного фактора VEGF, который наряду с путями ERK/NF-kB и PI3K/AKT, участвует также в активации антиапоптотического белка Bcl-2 и сурвивина. Для экспрессии VEGF важен активатор транскрипции STAT3, избыточная экспрессия которого в OC ассоциирована с неблагоприятным прогнозом [22].

Недавно de Azevedo и соавт. [51] подробно описали сложившиеся на сегодняшний день представления по механизмам развития ОС. Они фокусируют внимание на роли различных эпигенетических факторов, влияющих на экспрессию значимых при ОС генов. Данные, полученные в последнее время методами биоинформатики, хорошо согласуются с этой картиной. Так, при поиске генов-драйверов ОС идентифицированы те, мутации в которых наблюдаются с высоким уровнем достоверности ("score") предсказания. Из них выбраны гены, которые входят в базы данных Cancer Gene Census (CGC) и Osteosarcoma-Gene Association (OGA). Это следующие пять генов: *TP53*, *EGFR* (вовлечены в сигнальные пути VEGF, ErbB, FOXO, MAPK, PD-L1, Ras, HIF-1 и PI3K/AKT), CREBBP (связан с ремоделированием хроматина, играет важную роль в эмбриональном развитии), SMAD4 (вовлечен в сигнальные пути TGFβ, FOXO и Wnt) и *RB1* [52].

InсРНК В РЕГУЛЯЦИИ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ОСТЕОСАРКОМЕ

Участники регуляторного процесса (оси) lncPHK/miPHK/мPHK вовлечены в основные сигнальные пути, задействованные в патогенезе OC, такие как Notch, Wnt, JNK и PI3K/AKT. Роль ряда lncPHK в регуляции основных сигнальных путей, участвующих в патогенезе OC, представлена на рис. 1.

Так, сигнальный путь Notch играет важную роль в пролиферации клеток, дифференцировке, миграции, инвазии, метастазировании и активирован в клетках ОС [53]. При подавлении экспрессии IncPHK SNHG12 (small nucleolar RNA host gene 12) в клетках ОС повышается уровень miR-195-5p, что подавляет экспрессию Notch2, в результате чего блокируется клеточный цикл в фазе G0/G1, снижается скорость пролиферации и метастазирования опухоли [54]. Кроме того, повышение экспрессии других lncPHK семейства SNHG, связывающих и ингибирующих miPHK, ассоциировано с ростом и прогрессией ОС. Например, подавление SNHG7 в клетках ОС повышало экспрессию miR-34a, что индуцировало апоптоз, арест G1/S и сдерживало рост опухоли in vitro и in vivo, при этом была снижена экспрессия таких мишеней miR-34a, как Notch1,



Рис. 1. Роль IncPHK в регуляции основных сигнальных путей в клетках остеосаркомы. Аббревиатуры/названия сигнальных путей даны на сером фоне. В овалах без фона даны регуляторные IncPHK.

апоптозассоциированного белка BCL-2 (B-cell lymphoma 2 protein), Ki-67 и CDK6-киназы, участвующей в активации клеточного цикла [55].

Сигнальный путь PI3K/AKT активирован в клетках ОС и участвует в процессах повышения уровня пролиферации клеток, их выживаемости. миграции, инвазии и метастазирования [56, 57]. Так, IncPHK MALAT1 стимулирует пролиферацию и метастазирование клеток ОС, активируя путь PI3K/AKT, а также Rac1/JNK через связывание и ингибирование miR-509, a lncPHK AWPPH индуцирует прогрессию ОС, связывая и подавляя miR-93-3p, что приводит к активации ее мишени FZD7 и, как следствие, пути Wnt/β-катенин [58, 59]. Например, экзогенная экспрессия lncPHK ССАТ1 (colon-cancer-associated transcript-1) в клетках ОС может повышать способность к пролиферации, миграции и инвазии in vitro посредством связывания miR-148a и, как следствие, повышения экспрессии онкогена, кодирующего PIK3IP1 (phosphatidyl inositol 3-kinase interacting protein 1) [60]. IncPHK DANCR индуцирует пролиферацию и инвазию ОС за счет конкурентного связывания и ингибирования miR-33a-5p и последующей активации рецепторной тирозинкиназы AXL, участвующей в сигнальном пути PI3K/AKT, что показано в экспериментах in vitro и на ксенотрансплантатах [61]. Нокдаун lncPHK HULC (highly upregulated in liver cancer) ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию клеток OC in vitro за счет освобождения и активации miR-122 и ингибирования гена-мишени miR-122 -*HNF4G* – и подавления путей PI3K/AKT, JAK/STAT и Notch [62].

Сигнальные пути Wnt и JNK и их нарушения значимо связаны с патогенезом ОС [63, 64]. Нокдаун lncPHK CAT104 активирует апоптоз и ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию клеток ОС за счет освобождения и активации miR-381, подавления экспрессии гена-мишени miR-381 -ZEB1 (zinc finger E box-binding homeobox 1) – μ снижения активности путей Wnt и JNK [65]. Нокдаун lncPHK MEG3 приводит к увеличению уровня апоптотических клеток in vitro, а также снижает уровень миграции, инвазии и метастазирования клеток ОС, что происходит за счет высвобождения miR-127 и подавления ее гена-мишени ZEB1 [66]. Эти данные соответствуют модели сеРНК (IncPHK MEG3 и мРНК ZEB1), конкурирующих за связывание miPHK miR-127. Показано, что miR-127 действует как репрессор путей Wnt и JNK, активных в клетках OC, а ZEB1 – как их активатор. Следовательно, в эти сигнальные пути вовлечена также и lncPHK MEG3. Экзогенная экспрессия lncPHK АТВ индуцировала пролиферацию, миграцию и инвазию клеток ОС. что было связано с подавлением экспрессии miR-200s и повышением экспрессии ее генов-мишеней ZEB1 и ZEB2 по механизму сеРНК [67]. Для IncPHK C2dat1 в экспериментах in vitro также показана онкогенная активность, повышение миграции и инвазии за счет связывания и ингибирования miR-34а-5р и повышения экспрессии Sirt1, что вносило вклад в активацию путей Wnt и p38/ERK/AKT [68]. Таким образом, для многих IncPHK определены сигнальные пути в клетках ОС и к ним относятся, в первую очередь, Notch, PI3K/AKT, Wnt/β- катенин и JNK, а также VEGF (см. рис. 1).

ОНКОГЕННЫЕ lncPHK, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПО МЕХАНИЗМУ сеРНК В КЛЕТКАХ ОСТЕОСАРКОМЫ

В опухолях, в том числе ОС, выявлено существенно больше lncPHK, проявляющих онкогенные свойства, чем онкосупрессорные.

Члены семейства SNHG (Small Nucleolar RNA Host Genes). В клетках ОС для многих членов семейства SNHG справедлива модель конкурентного взаимодействия между lncPHK и мРНК за связывание miPHK. Так, для lncPHK SNHG1 и в тканях, и в клеточных линиях ОС выявлена повышенная экспрессия одновременно с пониженной экспрессией miR-577, с геном-мишенью которой, WNT2B, lncPHK SNHG1 конкурирует за связывание miR-577. Это вовлекает IncPHK SNHG1 в сигнальный путь Wnt/β-катенин [69]. Ось SNHG1/miR-326/NOB1 также играет важную роль в прогрессии OC, a lncPHK SNHG1 и мРНК NOB1 (nin one binding protein 1, предположительно играет роль в деградации мРНК) конкурируют за связывания miR-326 [70]. Аналогично lncPHK SNHG1 вовлечена также в ось SNHG1/miR-101-3p/ROCK1 (Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 1) и участвует в активации ЭМП и инактивации пути PI3K/AKT [71].

IncPHK SNHG3 повышает экспрессию белка RAB22A (Ras-related protein Rab-22A) через цепочку SNHG3/miRNA-151a-3p/RAB22A, что может активировать миграцию и инвазию клеток ОС. Как и в большинстве цитированных работ, прямое связывание miRNA-151a-3p с lncPHK SNHG3 и с мишенью, мРНК RAB22A, подтверждено с применением комплекса методов. включая двойной люциферазный тест, анализ РНК-иммунопреципитации (RIP assay) и PHK-pull down [72]. Кроме того, повышенная в тканях ОС экспрессия IncPHK SNHG3 активирует синтез мРНК HOXC8 (Homeobox C8) через путь SNHG3/ miR-196a-5p/HOXC8, поэтому высокий уровень IncPHK SNHG3 может служить маркером плохого прогноза у больных ОС [73].

IncPHK SNHG5 индуцирует прогрессию и метастазирование клеток ОС за счет связывания miR-212-3p и последующей активации ее генамишени *SGK3* (кодирует регулятор ионных каналов и мембранных транспортеров) через путь SN-HG5/ miR-212-3p/SGK3 [74]. Аналогично, IncPHK SNHG5 действует как онкоген в клетках OC через ось SNHG5/miR-26a/ROCK1 [75].

IncPHK SNHG7 стимулирует рост опухоли *in vitro* и *in vivo* и, связывая и снижая уровень miR-34a, повышает уровень экспрессии ряда мишеней miR-34a, включая ассоциированный с пролиферацией Notch1, апоптозассоциированный BCL-2 и ассоциированный с регуляцией клеточного цикла CDK6, а также ЭМП-ассоциированный SMAD4 [55]. IncPHK SNHG12 конкурирует с Notch2 за связывание miR-195-5p и вовлечена в миграцию и инвазию клеток ОС по оси SNHG12/miR-195-5p/Notch2 [54]. IncPHK SNHG12 может повышать пролиферацию и метастазирование ОС за счет активации другой мишени miR-195-5p – мPHK IGF1R (receptor insulin-like growth factor 1) – через путь SNHG12/miR-195-5p/IGF1R [76].

IncPHK SNHG16 индуцирует пролиферацию и прогрессию ОС, конкурируя с мРНК ZEB1 за связывание miR-205 и с мРНК BCL9 за связывание miR-1301, т.е. через две оси: SNHG16/miR-205/ZEB1 и SNHG16/miR-1301/BCL9 [77, 78].

IncPHK SNHG20 также играет роль онкогена при ОС и индуцирует пролиферацию и инвазию клеток через ось SNHG20/miR-139/RUNX2 (runtrelated transcription factor 2). Нокдаун IncPHK SNHG20 активирует митохондриальный путь апоптоза [79].

Таким образом, прогрессию ОС стимулирует 7 членов семейства lncPHK SNHG: 1, 3, 5, 7, 12, 16 и 20; причем почти все они вовлечены в несколько сигнальных путей – с разными "наборами" как miPHK, так и мPHK-мишеней.

IncPHK PVT1 (Plasmacytoma Variant Translocation 1) связывает miR-195 в клетках ОС in vitro, a снижение уровня miR-195 приводит к усилению экспрессии ее гена-мишени ВСL2 и, как следствие. к ингибированию апоптоза. Увеличение содержания других мишеней miR-195 может индуцировать арест клеточного цикла через сигналинг miR-195/ CCND1 (Cyclin D1) и вызывать миграцию и инвазию через miR-195/FASN (fatty acid synthase) [80]. Валидирована также ось PVT1/miR-497/HK2 и роль PVT1 в активации гликолиза и прогрессии OC [81]. Можно отметить, что, согласно базе star-Base v2.0, на PVT1 имеются по одному, реже по два участка связывания для более чем 20 miPHK, включая miR-195-5р и miR-497-5р [80, 81]. Кроме того, экзосомы, секретируемые стволовыми клетками костного мозга. переносят и повышают содержание PVT1 в клетках ОС, что индуцирует метастазирование. В этом случае lncPHK PVT1 вовлечена в ось PVT1/miR-183-5p/ERG, которая ингибирует деградацию и убиквитинирование онкобелка ERG (v-ets avian erythroblastosis virus E26 oncogene homolog, относится к семейству транскрипционных факторов ETS) [82]. lncPHK PVT1 стимулирует онкогенез и прогрессию ОС по нескольким путям, включающим 3 miPHK (miR-195, miR-497, miR-183) и 5 их генов-мишеней (BCL2, CCND1, FASN, HK2, ERG).

Как показано на рис. 2, для **IncPHK TUG1** (Taurine Upregulated 1) в клетках ОС идентифицировано 8 осей с конкурирующими мРНК при посредничестве miPHK (TUG1/miPHK/мРНК): TUG1/miR-9-5p/POU2F1 (POU class 2 homeobox 1) [83], TUG1/miRNA-144-3p/EZH2 (enhancer of zeste



Рис. 2. Восемь регуляторных осей онкогенной lncPHK TUG1 в клетках остеосаркомы. Показано также соучастие lncPHK MALAT1 в ингибировании miR-425-5p, а также miR-425-5p – в ингибировании трех мPHK-мишеней. Обозначения lncPHK даны жирным шрифтом на сером фоне. В овалах без фона даны мишени lncPHK TUG1 и MALAT1 – miPHK (средние ряды) – и мишени miPHK – мPHK белков (верхний и нижний ряды). Схема построена на основании данных, полученных в работах [83–90].

homolog 2), участвующего в пути Wnt/β-катенин [84], TUG1/miR-335-5p/ROCK1 [86], TUG1/ miR-132-3p/SOX4 [85], TUG1/miR-212-3p/ FOXA1 (forkhead box A1) [87], TUG1/miR-143-5p/HIF-1α [88], TUG1/miR-425-5p/CTNNB1 (CCND1, c-Myc) [89], TUG1/miR-140-5p/PFN2 (Profilin-2) [90].

Эти данные раскрывают разнообразие механизмов влияния lncPHK TUG1 на прогрессию и метастазирование OC. Интересным наблюдением стало участие двух lncPHK, TUG1 и MALAT1, в общих осях: TUG1 (MALAT1)/miR-425-5p/ CTNNB1 (CCND1, c-Myc), – вовлеченных в сигнальный путь Wnt/β-катенин [89] (рис. 2). Можно предполагать, что изменения уровней lncPHK MALAT1 и TUG1 согласованно влияют на активность сигналинга Wnt/β-катенин.

Сообщено также о влиянии TUG1 на прогрессию ОС через воздействие непосредственно на мРНК гена *RUNX2* (runt-related transcription factor 2), однако возможное посредническое участие какой-либо или каких-либо miPHK в этих регуляторных функциях пока не исследовано [91].

Характеристика функций белков, в регуляцию которых вовлечена lncPHK TUG1 в клетках OC (рис. 2), и их участие в сигнальных путях по базам данным Gene Cards (https://www.genecards.org/), KEGG (https://www.genome.jp/kegg/pathway.html) и Panther (http://www.pantherdb.org/panther/globalSearch.jsp?) представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, среди белков, на экспрессию которых влияет lncPHK TUG1, много связанных с цитоскелетом и его преобразованиями, а также транскрипционных факторов.

IncPHK NEAT1 (Nuclear Enriched Abundant Transcript 1) также проявляет онкогенные свойства в тканях и клеточных линиях OC. Для нее выявлены взаимодействия по осям NEAT1/miR-34c/BCL2 (CCND1) [92] и NEAT1/miR-339-5p/TGF- β 1 (transforming growth factor β 1) [93].

IncPHK APTR (Alu-mediated p21 Transcriptional Regulator) участвует в прогрессии ОС через ось APTR/miR-132-3p/YAP1 (Yes-associated protein 1) [94].

Онкогенная lncPHK DICER1-AS1 участвует в процессах пролиферации, миграции, аутофагии *in vitro* и *in vivo* через ось DICER1-AS1/miR-30b/ATG5 (autophagy related 5) [95].

Межгенная IncPHK LINC00858 участвует в патогенезе ОС через ось LINC00858/miR-139/CDK14 (cyclin-dependent kinase 14) [96].

Антисмысловая IncPHK HOXA11-AS (Homeobox All Antisense), локализованная в генном кластере HOXA11, участвует в развитии и прогрессии ОС посредством нескольких сигнальных осей, из которых определены две: HOXA11-AS-miR-124-3p-ROCK1 [97] и HOXA11-AS/miR-125a-5p/Rab3D (Rab GTPase 3D, регулятор внутриклеточного транспорта везикул) [98].

Антисмысловая lncPHK FEZF1-AS1 (FEZF1 Antisense RNA 1, антисмысловая lncPHK гена цинковый палец-1 семейства FEZ) стимулирует пролиферацию, миграцию, инвазию OC *in vitro* и *in vivo*

длинные некодирующие рнк

Белок	Характеристика по GeneCards	Влияние на сигнальные пути и процессы в ОС ^а	Сигнальные пути по KEGG	Сигнальные пути по Panther
POU2F1	Транскрипционный фак- тор, белок гомеобокса	Пролиферация, образование коло- ний, подавление апоптоза, переход от G0 к G1 [83]		С/п рецептора гонадо- тропин-релизинг-гор- мона
SOX4	Транскрипционный фак- тор, связан с путями апоптоза, ведущими к смерти клетки или онкоге- незу, опосредует влияние паратиреоидного гормона на образование кости	Пролиферация и подавление апо- птоза [86]		
PFN2	Регулирует полимериза- цию актина в ответ на вне- клеточные сигналы	Пролиферация, миграция и инвазия [90]		
EZH2	Принадлежит к группе Polycomb, репрессирует транскрипцию за счет метилирования гистонов	Миграция клеток и ЭМП, с/п Wnt/β- catenin [84]		
FOXA1	Активатор транскрипции, открывает конденсиро- ванный хроматин за счет взаимодействия с нукле- осомами	Пролиферация, подавление апоптоза [87]		
ROCK1	Серин/треониновая киназа, регулирующая фокальную адгезию и стрессовые волокна	Миграция и инва- зия [85]	Направление аксонов, плот- ный контакт, трансэндоте- лиальная миграция лейко- цитов, фокальная адгезия, регуляция актинового цитоскелета; с/п: TGFβ, хемокинов	Регуляция цитоске- лета RHO GTРазой; опосредованное хемо- кинами воспаление; с/п цитокинов
HIF1A	Мастер-регулятор ответа на гипоксию	Пролиферация, метастазирование, ангиогенез [88]	Дифференцировка Th17 кле- ток, митофагия (животные), аутофагия (животные), с/п: тиреоидных гормонов, HIF-1, PD-L1 экспрессии и PD-1 контрольной точки при раке	Ангиогенез; опосредо- ванный активацией HIF ответ на гипо- ксию; с/п VEGF
CTN- NB1	Часть комплекса адгези- онных контактов, связан с актиновым цитоскелетом и контактным торможе- нием деления клеток	Пролиферация, миграция и инвазия [89]	Адгезионные контакты, фокальная адгезия трансэн- дотелиальная миграция лей- коцитов; с/п: Rap1, Wnt, Hippo, тиреоидных гормо- нов, регулирующие плюри- потентность стволовых клеток	Ангиогенез; с/п: кад- герина, Wnt, петли обратной связи-2 p53, рецептора гонадотро- пин-релизинг-гор- мона

Таблица 1. Функции белков, связанных с регуляторными осями lncPHK TUG1

Белок	Характеристика по GeneCards	Влияние на сигнальные пути и процессы в ОС ^а	Сигнальные пути по KEGG	Сигнальные пути по Panther
сМҮС	Ядерный фосфопротеин, играющий роль в прогрес- сии клеточного цикла и апоптозе, онкоген, обра- зует гетеродимер с тран- скрипционным фактором MAX	Пролиферация, миграция и инвазия [89]	Центральный углеводный обмен при раке, нарушение регуляции транскрипции при раке, клеточное старе- ние, клеточный цикл; с/п: MAPK, ErbB, PI3K/AKT, Wnt, TGFβ, Hippo, JAK/STAT, тиреоидных гор- монов, p53 и регулирующие плюрипотентность стволо- вых клеток	Ответ на окислитель- ный стресс; с/п: интерлейкинов, PDGF, петли обрат- ной связи-2 р53
CCND1	Циклин, активность кото- рого в комплексе с дру- гими белками необходима для G1/S перехода	Пролиферация, миграция и инвазия [89]	Клеточное старение, клеточ- ный цикл, фокальная адге- зия, плотные контакты, протеогликаны при раке; с/п: PI3K/AKT, Hedgehog, FoxO, p53, AMPK, Wnt, Hippo, JAK/STAT, тиреоид- ных гормонов	Клеточный цикл; с/п: PI3K, Wnt

Таблица 1. Окончание

^а Здесь и в табл. 2 и 3: с/п – сигнальный(е) путь(и).

через сигнальные взаимодействия FEZF1-AS1/ miR-4443/NUPR1 (nuclear protein 1, transcriptional regulator) [99].

Антисмысловая lncPHK TP73-AS1 (Tumour Protein P73 Antisense RNA 1), тоже проопухолевого типа, способствует прогрессии ОС через ось взаимодействий TP73-AS1/miR-142/Rac1 (RAS related C3 botulinum substrate 1) [100].

Нокдаун **IncPHK ODRUL** приводит к повышению уровня миграции клеток OC, инвазии и роста опухоли *in vitro* и *in vivo*. Идентифицированы прямые последовательно ингибирующие взаимодействия по оси ODRUL/miR-3182/MMP2 (matrix metalloproteinase 2) [101].

IncPHK UCA1 (Urothelial Carcinoma Associated 1) активирует пролиферацию, миграцию и инвазию OC. Выявлено прямое связывание UCA1 с miR-182 и miR-182 с iASPP (inhibitor of apoptosis-stimulating protein of p53), из чего следует, что в патогенез OC вовлечена ось UCA1/miR-182/iASPP [102].

Межгенная IncPHK LINC00511 (Long Intergenic Non-protein Coding RNA 511) стимулирует прогрессию OC, что связано с активацией протоонкогена MAEL (Maelstrom) через прямые взаимодействия вдоль оси LINC00511/miR-618/MAEL [37].

Уровень IncPHK OIP5-AS1 (Opa-Interacting Protein 5 Antisense Transcript 1) повышен при ОС, OIP5-AS1 связывает miR-200b-3p и повышает экспрессию CDK14 (циклинзависимой киназы 14)

через ось OIP5-AS1/miR-200b-3p/CDK14, что ассоциировано с подавлением апоптоза и активацией пролиферации клеток OC [103]. Активация другой мишени miR-200b-3p — мРНК FN1 (фибронектин 1) — приводит к снижению чувствительности клеток OC к доксорубицину *in vitro* и *in vivo* через ось OIP5-AS1/miR-200b-3p/FN1 [104].

Для онкогенной IncPHK XIST (X Inactive-Specific Transcript) выявлено 6 путей влияния на прогрессию ОС через прямые воздействия на несколько miPHK и их мишени (рис. 3). На рис. 3 отражены 5 осей проопухолевого влияния XIST: XIST/miR-320b/RAP2B (Ras-related protein 2B) [105]. XIST/miR-193a-3p/RSF1 (remodeling and spacing factor 1) [106], XIST/miR-195-5p/YAP [107], XIST/miR-375-3p/mTOR [108] и XIST/miR-137/ММР2, ММР9 [109]. В противоречии с данными этих 5 статей находится работа [110], согласно которой lncPHK XIST негативно влияет на прогрессию и метастазирование ОС, повышая содержание онкосупрессора PDCD4 (programmed cell death 4) по оси XIST/miR-21-5p/ PDCD4) (рис. 3).

Среди белков, на экспрессию которых влияет IncPHK XIST, присутствуют связанные с перестройкой цитоскелета клетки, взаимодействием с внеклеточным матриксом, ремоделированием хроматина и регуляцией транскрипции. Особняком стоит PDCD4 (табл. 2). Возможно, при взаимодействии с разными мишенями функция

длинные некодирующие рнк

Белок	Характеристика по GeneCards	Влияние на сигнальные пути и процессы в опухоли	Сигнальные пути по KEGG	Сигнальные пути по Panther
RAP2B	Предполагается роль в перестройке цитоске- лета; GTP-связываю- щий белок, вовлечен в с/п EGFR и CHRM3	Пролиферация и инвазия [105]		С/п интегринов
mTOR	Киназа, опосредующая клеточный ответ на повреждение ДНК и дру- гие стрессовые воздей- ствия; связана с арестом клеточного цикла, часть с/п PI3K/AKT	Пролиферация и аутофагия, подавле- ние апоптоза [108]	Клеточное старение, ауто- фагия (животные), устой- чивость к ингибиторам EGFR тирозинкиназ, цен- тральный углеводный обмен при раке, метабо- лизм холина при раке, диф- ференцировка Th17-клеток; синтез, секреция и действие гормона роста; с/п: mTOR, фосфолипазы D, инсулина, адипоцитокина, PI3K/AKT, ErbB, HIF-1, AMPK, тирео- идных гормонов, PD-L1 экспрессии и PD-1 кон- трольной точки при раке, JAK/STAT, MAPK, p53	Ответ на гипоксию, опосредованный акти- вацией HIF; с/п: интер- лейкинов, PDGF, p53 и вызванный глюкоз- ным голоданием
RSF1	Часть комплекса ремоде- лирования хроматина, гистоновый шаперон	Активация с/п MAPK/ERK [106]		
MMP2	Расщепляет компо- ненты внеклеточного матрикса и молекулы, участвующие в передаче сигнала	Пролиферация и инвазия [109]	Протеогликаны при раке, трансэндотелиальная миграция лейкоцитов; с/п: эстрогена, рецептора гона- дотропин-релизинг-гор- мона	
MMP9	Играет роль в расщепле- нии внеклеточного мат- рикса и миграции лейкоцитов, в резорбции кости остеокластами	Пролиферация и инвазия [109]	Протеогликаны при раке, трансэндотелиальная миграция лейкоцитов; с/п: IL-17, TNF и эстрогена	
YAP1	Транскрипционный регулятор (коактиватор и корепрессор), эффек- тор, действующий на сигнальный каскад ниже Нірро	Пролиферация инва- зия, ЭМП [107]	С/п Нірро	
PDCD4	Ингибирует инициацию трансляции, участвует в апоптозе, модулирует активацию JUN-киназы	Ингибирование про- лиферации, мигра- ции и инвазии [110]	Протеогликаны при раке	

Таблица 2. Функции белков, связанных с регуляторными осями lncPHK XIST



Рис. 3. Регуляторные оси онкогенной lncPHK XIST в клетках остеосаркомы. Показано 5 онкогенных функций lncPHK XIST и одна супрессорная. Мишени lncPHK XIST – miPHK (средний ряд), мишени miPHK – мPHK белков (нижний ряд). Схема составлена на основании результатов, представленных в работах [105–110].

IncPHK XIST может варьировать, чем можно объяснить "выпадение" результатов, полученных в работе [110]. В этой работе настораживает другое – сниженный уровень этой IncPHK при OC, в то время как по результатом других авторов он всегда повышен относительно нормального.

Для наиболее хорошо изученной онкогенной IncPHK MALAT1 (Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1) найдено наибольшее число (более 10) осей регуляции генов в клетках ОС по механизму сеРНК, а именно: MALAT1/miR-205/SMAD4 [111], MALAT1/miR-144-3p/ROCK1 (ROCK 2) [112], MALAT1/miR-142-3p/HMGB1 MALAT1/miR-129-5p/HMGB1 или [113], MALAT1/miR-206/CDK9 [114], MALAT1/ miR-129-5p/RET [115], MALAT1/miR-509/Rac1 [58], MALAT1/miR-140-5p/HDAC4 [116], MALAT1/ miR-34a/c-5p/c-Met, MALAT1/miR-34a/c-5p/ SOX4, MALAT1/miR-449a/b/c-Met, MALAT1/ miR-449a/b/SOX4 [117], MALAT1/miR-34a/CCND1 [118]. Данные этих работ по участию MALAT1 в регуляции генов при ОС по механизму сеРНК суммированы на рис. 4. Соучастие lncPHK MALAT1 с IncPHK TUG1 в оси miR-425-5p/CTNNB1 (CCND1, с-Мус) [89] отражено выше на рис. 2.

Стоит обратить внимание на пересечение осей, проходящих через miR-142-3p и miR-129-5p, в мРНК общего целевого белка HMGB1 (High mobility group box 1) (рис. 4) [113]. Через miR-129-5p IncPHK MALAT1 активирует и протоонкоген RET (REarranged during Transfection). Это повышает стволовоподобные свойства клеток ОС и активирует путь PI3K/AKT [115]. Множественность функций IncPHK отражает пересечение осей через miR-34a/c-5p и miR-449a/b в общих мишенях мРНК белков с-Met и SOX4 [117]. Через связывание miR-34a IncPHK MALAT1 активирует циклин D1 [118]. Среди белков, на экспрессию которых влияет lncPHK MALAT1, много участвующих в регуляции деления и клеточного цикла, состояния цитоскелета и взаимодействия клетки с внеклеточным матриксом, а также присутствуют факторы ремоделирования хроматина и транскрипции (табл. 3).

Обнаружение множества осей для ряда IncPHK через набор miPHK подтверждает наличие в их молекулах нескольких сайтов связывания, предназначенных для разных miPHK, а следовательно, и их мультифункциональность. В некоторых работах определены конкретные элементы ответа miPHK, за счет которых осуществляется регуляторное взаимодействие lncPHK с мРНК. Так, 7 нуклеотидов на 5'-конце miR-144-3р комплементарны идентичным между собой 7-нуклеотидным участкам 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) MALAT1 и мРНК ROCK1 [111]. Элементы ответа miPHK выявлены также в miR-140-5р и в 3'-UTR IncPHK MALAT1 и мPHK HDAC4 (histone deacetylase 4) [116]. Отмечается чрезмерно высокий уровень экспрессии IncPHK MALAT1 в клетках OC, который ассоциирован с усилением пролиферации, подвижности, инвазии, ЭМП и метастазирования, а также с активацией сигнальных путей PI3K/AKT и Rac1/JNK и повышенным проявлением стволовоподобных свойств. Во многих работах указано, что IncPHK MALAT1 может служить перспективной прогностической и терапевтической мишенью для пациентов с ОС [58, 89, 111-118]. Таким образом, эти данные подтверждают участие IncPHK MALAT1 в регуляции экспрессии генов пролиферации, клеточного цикла, подвижности, стволовости и метастазирования клеток ОС.



Рис. 4. Регуляторные оси множественной онкогенной lncPHK MALAT1 в клетках остеосаркомы. Мишени lncPHK MALAT1 – miPHK, мишени miPHK – мPHK белков. Показаны пересечения ряда осей в общих мPHK-мишенях (HMGB1, SOX4 и с-Met), наличие двух мишеней у miR-129-5p, miR-144-3p и miR-449a/b и трех мишеней у miR-34a/c-5p. Схема составлена на основании данных, представленных в работах [58, 111–118].

Недавно показано, что в прогрессию ОС вовлечен еще ряд онкогенных lncPHK по механизму сеPHK через оси, представленные на рис. 5.

Так, **IncPHK SND1-IT1** (SND1 Intronic Transcript 1) активирует ген *POU2F1* (POU domain, class 2, transcription factor 1) через прямое связывание с miRNA-665 по оси SND1-IT1/miRNA-665/POU2F1, что усиливает пролиферацию и миграцию клеток OC [119].

Антисмысловая lncPHK ILF3-AS1 (Interleukin Enhancer-Binding Factor 3, Antisense RNA 1), индуцированная фактором транскрипции SP1, активирует транскрипционный фактор SOX5 через связывание с miR-212 по оси SP1-ILF3-AS1/miR-212/SOX5, что стимулирует прогрессию OC [120].

Межгенная lncPHK LINC00689, также индуцированная SP1, активирует транскрипционный фактор SOX18 по оси SP1-LINC00689/miR-655/SOX18 [121].

Антисмысловая lncPHK KCNQ1OT1 (KCNQ1 Opposite Strand/Antisense Transcript 1) активирует циклин D2 через miR-4458 по оси KCNQ1OT1/ miR-4458/CCND2, что также ассоциировано с прогрессией OC [122].

IncPHK DLEU1 (Deleted in Lymphocytic Leukemia 1) широко экспрессирована в клетках и опухолевых тканях ОС и как онкоген активирует DDX5 (DEAD-box helicase 5, PHK-хеликаза) посредством прямых взаимодействий с miR-671-5р через ось DLEU1/miR-671-5p/DDX5 [123].

Межгенная антисмысловая lncPHK HOTAIR (HOX Transcript Antisense Intergenic RNA) через miR-217 вовлечена в активацию экспрессии белка ZEB1 (zinc finger transcription factor), стимулирующего переход ЭМП по оси HOTAIR/miR-217/ ZEB1 [124] (рис. 5).

В прогрессию ОС вовлечены также межгенная lncPHK LINC00460 по оси: LINC00460/miR-1224-5p/FADS1 (fatty acid desaturase 1) [125] и lncPHK CCAT2 (Colon Cancer-Associated Transcript 2), которая, активируя VEGF, стимулирует ангиогенез в опухоли по оси CCAT2/miR-200b/ VEGF [126].

IncPHK MIR31HG ((miR-31)-host gene) высоко экспрессирована в клеточных линиях ОС и в тканях опухолей пациентов с распространенной стадией ОС и отдаленными метастазами. Повышенная экспрессия MIR31HG *in vitro* и *in vivo* стимулирует рост клеток ОС посредством ингибирования miR-361 и усиления экспрессии VEGF, FOXM1 (активатор транскрипции, вовлеченный в клеточную пролиферацию) и Twist (транскрипционный фактор) по оси MIR31HG/miR-361/VEGF (FOXM1, Twist) [127].

Перечисленные выше 9 недавно открытых осей 9 онкогенных lncPHK, которые стимулируют развитие и прогрессию ОС по механизму сеPHK, приведены на рис. 5.

Таким образом, все рассмотренные выше (около 30) lncPHK действуют по типу сеPHK (по отношению к miPHK и мPHK) и проявляют, главным образом, онкогенные проопухолевые свойства в отношении развития и прогрессии OC.

Белок	Характеристика по GeneCards	Влияние на сигнальные пути и процессы в опухоли	Сигнальные пути по КЕGG	Сигнальные пути по Panther
Rac1	Мембранная GTPаза, регулирует сек- реторные процессы, поляризацию, миграцию и адгезию клеток	Пролиферация [58]	Направление аксонов, адгезионные контакты, плотные контакты, прансэн- дотелиальная миграция лейкоцитов, протеогликаны при раке, дифференци- ровка остеокластов, регуляция актино- вого цитоскелета, фокальная адгезия, опосредованная натуральными килле- рами цитотоксичность, FсyR-опосредо- ванный фагоцитоз; с/п: Wnt, Ras, Rapl, P13K/AKT, Toll-подобных рецепторов, нейротрофинов, MAPK, хемокинов, сфинголипидов, VEGF, рецепторов B-клеток, FceRI	Ангиогенез, наведение аксонов, активация В-кле- ток, регуляция цитоскелета GT Разой RHO, активация Т-клеток, активация сигна- линга VEGF; с/п: опосредо- ванное хемокинами и ци- токинами воспаление, EGF, Ras, рецептора гона- дотропин-релизинг-гор- мона
RET	Тирозинкиназа – трансмембранный рецептор, регулирует клеточную про- лиферацию, миграцию и дифференци- ровку	Активирует с/п РІЗК/АКТ, увеличивает стволовость клеток [115]	Центральный углеводный обмен при раке	
HMGBI	Ядерный негистоновый белок, влияю- щий на организацию ДНК, связан с репликацией, транскрипцией, ремоде- лированием хроматина, репарацией, рекомбинацией и стабильностью ДНК; ДНК-шаперон. Связан с иммуните- том, воспалением, клеточной диффе- ренцировкой и миграцией	Пролиферация, подав- ление апоптоза [113]	Эксцизионная репарация оснований, аутофагия (животные), некроптоз	С/п p53
CDK9	Циклинзависимая протеинкиназа, регулирует прогрессию клеточного цикла, транскрипцию	Пролиферация [114]	Нарушения регуляции транскрипции при раке	
HDAC4	Гистоновая деацетилаза, подавляет транскрипцию	Пролиферация, подав- ление апоптоза [116]		

Таблица 3. Функции белков, связанных с регуляторными осями lncPHK MALAT1

788

КУШЛИНСКИЙ и др.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ том 54 № 5 2020

Белок	Характеристика по GeneCards	Влияние на сигнальные пути и процессы в опухоли	Сигнальные пути по КЕGG	Сигнальные пути по Panther
MAD4	Белок, активируемый трансмембран- ным рецептором – серин/треониновой киназой – в ответ на ТGFβ. Регулятор транскрипции, антионкоген, подав- ляет ангиогенез и увеличивает сосуди- стую проницаемость; критическая роль в развитии кости	Пролиферация [111]	Дифференцировка клеток Тh l7, кле- точный цикл, адгезионные контакты; с/п: ТGFβ, Нірро, регулирующие плюрипотентность стволовых клеток, FoxO, Wnt	С/п: TGFβ, Wnt, активин β, рецептора гонадотропин- релизинг-гормона
SOX4	Транскрипционный фактор, связан с путями апоптоза, ведущими к смерти клетки или онкогенезу, опосредует влияние паратиреоидного гормона на образование кости	Пролиферация, мигра- ция и инвазия [117]		
cMET	Рецепторная тирозинкиназа, реагиру- ющая на сигналы из внеклеточного матрикса, регулирует пролиферацию, морфогенез и выживание клеток, активирует с/п RAS/ERK и PI3K/AKT	Пролиферация, мигра- ция и инвазия [117]	Устойчивость к ингибиторам EGFR тирозинкиназ, нарушение регуляции транскрипции при раке	
CCNDI	Циклин, активность которого в ком- плексе с другими белками необходима для перехода G1/S	Выживаемость, мигра- ция и инвазия клеток [118]	Клеточное старение, клеточный цикл, фокальная адгезия, плотные контакты, протеогликаны при раке; с/п: PI3K/AKT, Hedgehog, FoxO, p53, AMPK, Wnt, Hippo, JAK/STAT, тиреоидных гормонов	Клеточный цикл; с/п: Wnt, киназы Р13К
ROCKI	Серин/треониновая киназа, регулирующая фокальную адгезию и стрессовые волокна	Пролиферация, мета- стазирование [112]	Наведение аксонов, плотные контакты, трансэндотелиальная миграция лейко- цитов, фокальная адгезия, регуляция актинового цитоскелета, протеогли- каны при раке; с/п: ТGFβ и хемокинов	Регуляция цитоскелета GTPазой RHO, с/п воспа- ления, опосредованного хемокинами и цитокинами
ROCK2	Серин/треониновая киназа, регулирующая фокальную адгезию и стрессовые волокна	Пролиферация, мета- стазирование [112]	Наведение аксонов, плотные контакты, трансэндотелиальная миграция лейко- цитов, фокальная адгезия, регуляция актинового цитоскелета, протеогли- каны при раке; с/п: Wnt, хемокинов и сфинголипидов	Регуляция цитоскелета GT Разой RHO

длинные некодирующие рнк

789

Таблица 3. Продолжение



Рис. 5. Оси 9 онкогенных lncPHK в клетках остеосаркомы: SND1-IT1, DLEU1, CCAT2, KCNQ1OT1, HOTAIR, LINC00460, ILF3-AS1, LINC00689, MIR31HG. Мишени lncPHK – miPHK, мишени miPHK – мPHK белков (третий нижний ряд). Транскрипционный фактор SP1 активирует промоторы двух lncPHK: LINC00689 и ILF3-AS1. Схема составлена на основании данных, представленных в работах [119–127].

СУПРЕССОРНЫЕ IncPHK, ДЕЙСТВУЮЩИЕ ПО МЕХАНИЗМУ сеРНК В КЛЕТКАХ ОСТЕОСАРКОМЫ

Для ряда lncPHK выявлена супрессорная активность в отношении пролиферации, миграции и инвазии клеток ОС по механизму последовательного прямого связывания через ось lncPHK/miPHK/ мPHK. В этом случае, как правило, при низком содержании lncPHK повышен уровень соответствующей miPHK, что приводит к подавлению уровня мPHK гена-мишени.

Так, Ва и соавт. [128] обнаружили, что экспрессия lncPHK CASC2 снижена в клинических образцах и клеточных линиях ОС и это коррелировало с прогрессирующей стадией, в то время как эктопическая экспрессия lncPHK CASC2 ингибировала пролиферацию клеток ОС, образование колоний и инвазию. Авторы выяснили, что эктопическая экспрессия lncPHK CASC2 в клеточных линиях ОС подавляла экспрессию miR-181a и усиливала экспрессию RASSF6 (члена 6 семейства Ras-ассоциированных доменов), PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten; ингибитор PI3K/AKT пути) и Ser/Thrпротеинкиназы АТМ – важной контрольной точки клеточного цикла. Кроме того, мРНК RASSF6, PTEN и ATM идентифицированы как прямые

мишени miR-181a. Подтверждением оси CASC2/ miR-181a/RASSF6 стало выявление прямой корреляции между уровнями lncPHK CASC2 и мPHK RASSF6 [128] (рис. 6).

Экспрессия lncPHK-p21 снижена в ткани OC, а *in vitro* показана способность этой lncPHK подавлять пролиферацию клеточных линий и повышать уровень PTEN через связывание miR-130b, т.е. по оси lncPHK-p21/miR-130b/PTEN [129] (рис. 6).

IncPHK NBAT1 (Neuroblastoma Associated Transcript 1) функционирует как опухолевый супрессор в разных видах злокачественных опухолей, в том числе и ОС. lncPHK NBAT1 подавляет рост и метастазирование in vitro и in vivo за счет ингибирования miR-21 путем прямого связывания, что приводит к повышению экспрессии мишеней последней – мРНК, кодирующих РТЕN, РDCD4 (programmed cell death protein 4), TPM1 (tropomyosin alpha-1 chain) и RECK (reversion inducing cysteine rich protein with kazal motifs). Все эти белки проявляют супрессорные свойства [130]. RECK, негативный регулятор ММР9, рассматривают как супрессор метастазирования. Эти взаимодействия отражает ось NBAT1/miR-21/PTEN (PDCD4, TPM1, RECK) (рис. 6).

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ том 54 № 5 2020



Рис. 6. Регуляторные оси 7 супрессорных lncPHK: CASC2, lncPHK-p21, NBAT1, FER1L4, CEBPA-AS1, LINC00588, GAS5 – в клетках остеосаркомы. Мишени lncPHK – miPHK, мишени miPHK – мPHK белков (третий нижний ряд). Видны множественные мишени для пар CASC2/miR-181a и NBAT1/miR-21. Показаны две оси, регулируемые lncPHK GAS5, и регуляция самой GAS5 под действием транскрипционного фактора ZBTB7A и ингибирующей его miR-665a. Схема построена по данным, представленным в работах [128–136].

IncPHK GAS5 (Growth Arrest-Specific 5) подавляет миграцию и инвазию клеток ОС через связывание miR-203a, тем самым ингибируя ее взаимодействие с мишенью – мРНК ТІМР2 (tissue inhibitor of metalloproteinases 2). Аналогично GAS5 влияет на путь miR-221/ARHI (aplysia ras homology member I, или GTP-binding protein Di-Ras3) [131, 132]. Интересно, что связывание транскрипционного фактора ZBTB7A (zinc finger and BTB domain-containing protein 7A) с промоторным районом гена lncPHK GAS5 ингибирует экспрессию этой IncPHK. В свою очередь экспрессию ZBTB7A может регулировать miR-663a, для которой мРНК этого белка служит мишенью [133]. Таким образом, суммируя данные по IncPHK GAS5 в клетках ОС [131-133], можно предположить ее участие в двух регуляторных путях: 1) miR-663a/ZBTB7A/GAS5/miR-203/TIMP2 и 2) miR-663a/ZBTB7A/GAS5/miR-221/ARHI, сопряженность которых отражена на рис. 6. В работе Zhang и соавт. [133] показано, что белок ZBTB7A, ингибируя lncPHK GAS5, защищает клетки ОС от апоптоза, индуцированного стрессом эндоплазматического ретикулума. В целом, результаты, представленные в этих работах по IncPHK GAS5, отражают динамичность регуляторной функции lncPHK в опухолевых клетках, в частности ОС.

Супрессорная lncPHK FER1L4 (Fer-1-Like Protein 4) индуцирует апоптоз и ингибирует экспрессию ЭМП-маркеров и PI3K/AKT-сигналинг в результате прямого связывания и подав-

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ том 54 № 5 2020

ления miR-18a-5p и последующей активации SOCS5 (suppressor of cytokine signaling 5). Цепочка прямых ингибирующих взаимодействий FER1L4/miR-18a-5p/SOCS5 (рис. 6) подтверждена с применением разных методов, включая люциферазный тест [134].

Антисмысловая онкосупрессорная IncPHK CEBPA-AS1 (ССААТ Enhancer-Binding Protein Alpha-AS1) при повышении экспрессии ингибирует сигнальный путь Notch в результате повышения содержания белка NCOR2 (nuclear receptor corepressor 2), что осуществляется через цепочку последовательных прямых ингибирующих взаимодействий: IncPHK CEBPA-AS1/miR-10b-5p/ NCOR2 (рис. 6). Показано, что эктопическая экспрессия CEBPA-AS1 ингибирует пролиферацию, миграцию и индуцирует апоптоз клеток через сигнальный путь Notch [135].

Межгенная lncPHK LINC00588, как показано Zhou и coaвт. [136], ингибирует пролиферацию, миграцию, инвазию клеток и ЭМП, но не апоптоз. Установлено, что при этом LINC00588 выступает как сеРНК, ингибирующая miR-1972, что активирует мРНК p53 – прямую мишень miR-1972 – по цепи LINC00588/miR-1972/p53 (рис. 6). Эти прямые взаимодействия подтверждены с применением комплекса методов, включая люциферазный тест [136]. Следует отметить неоднозначные свойства этой lncPHK: ее экспрессия снижена в OC, но повышена в метастазах, выделенных из ткани легких [136]. Эти факты, по-видимому, отражают вариабельность влияния lncPHK на процессы в клетках OC.

ПРИМЕРЫ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ МЕХАНИЗМОВ

Итак, при рассмотрении опубликованных работ нами выявлено около 30 онкогенных и только 7 супрессорных lncPHK, регулирующих гены и сигнальные пути в клетках ОС по механизму сеРНК. Этот механизм действия lncPHK доказан во многих исследованиях, но обсуждаются и другие возможные механизмы действия lncPHK, например, активация miPHK под действием lncPHK.

Так. онкогенная IncPHK ASBEL (Anti-Sense Transcript of *BTG3* (B cell translocation gene 3) locus) повышает экспрессию miR-21, которая, в свою очередь, подавляет свою мишень – мРНК РР2А (protein phosphatase 2A, связанная с негативным контролем клеточного роста и деления) по обычному сценарию для miPHK, взаимодействующих с мРНК гена-мишени [137]. Механизм участия ASBEL в активации miR-21 не выяснен, однако понятно, что lncPHK ASBEL и мРНК РР2А не конкурируют за связывание miR-21 по механизму сеРНК. Замечено, что IncPHK ASBEL, участвуя в подавлении экспрессии РР2А, стимулирует активацию онкогенных сигнальных путей PI3K/ AKT/GSK3β (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase 3/glycogen synthase kinase-3β) и MEK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated protein kinase) и может служить биомаркером и потенциальной терапевтической мишенью при лечении ОС [137].

Аналогично Shen и соавт. показали [138], что активация miR-361-5р происходит под действием IncPHK MEG3 (Maternally Expressed Gene 3), которая напрямую связывает miR-361-5p, не понижая, а повышая ее экспрессию. Молекулярный механизм пока не совсем понятен. Подтверждено (с использованием люциферазного теста) прямое связывание почти по всей длине miR-361-5p с сегментом, расположенным ближе к началу транскрипции IncPHK MEG3. Обнаружено, что изменение уровня MEG3 влияет на таковой для miR-361-5p, а изменение уровня miPHK MEG3 практически не отражается на IncPHK MEG3. Известно, что miR-361-5р ингибирует экспрессию гена *FOXM1* (Forkhead box protein M1) – как прямую мишень по классическому сценарию, связываясь с 3'-UTR транскрибируемой мРНК. Следует отметить, что данные литературы относительно свойств lncPHK MEG3 противоречивы. Так, авторы наблюдали пониженную экспрессию MEG3 и miR-361-5p, причем как в клеточных линиях, так и в 200 образцах ОС, что предполагает онкосупрессорные свойства MEG3, так как MEG3 и miR-361-5p, снижая содержание FOXM1, подавляют пролиферацию и инвазию клеток ОС. В то же

время Wang & Kong [66], напротив, обнаружили повышенную экспрессию lncPHK MEG3 в культурах клеток и способность стимулировать прогрессию OC, что указывает на возможные онкогенные свойства MEG3. По данным этих авторов, lncPHK MEG3 действует по типу сеPHK по оси lncPHK MEG3/miR-127/ZEB1. Вопрос о роли MEG3 как супрессора или онкогена при OC требует дополнительных исследований. Расхождение данных разных авторов может быть связано с различным уровнем метилирования промоторного района гена, кодирующего lncPHK MEG3, что влияет на уровень ее экспрессии, — как это показано Ding и соавт. [139].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ IncPHK ПРИ ОСТЕОСАРКОМЕ

Известно, что молекулы lncPHK достаточно стабильны - их детектируют в различных биологических жидкостях человека, - что повышает их потенциал как перспективных биомаркеров опухолей [140]. Это относится и к диагностике ОС. Возможности применения циркулирующих IncPHK в диагностике ОС суммированы в обзоре Botti и соавт. [141]. Повышенный уровень в сыворотке или плазме IncPHK ATB [67], UCA1 [142], TUG1 [143], MALAT1 [144] позволяет с высокой точностью отличить больных ОС от здоровых. Оценка показателя AUC, характеризующего чувствительность и специфичность маркера, варьирует от 0.83 до 0.92, в то время как для щелочной фосфатазы, традиционно используемой в диагностике опухолей костей, AUC составляет 0.75. Сочетанное применение показателей IncPHK и щелочной фосфатазы позволяет еще больше повысить значение AUC, как по показаниям чувствительности, так и специфичности [144]. Таким образом, использование IncPHK в качестве маркеров позволит повысить эффективность неинвазивной диагностики ОС.

Актуально использование lncPHK и как прогностических маркеров выживаемости, риска осложнений и метастазирования ОС. В проведенном мета-анализе [145] обобщены результаты 20 исследований, охвативших 1749 пациентов. Сделан вывод, что повышенный уровень тех или иных lncPHK достоверно коррелирует с общей выживаемостью, а также с наличием метастазов. Sun & Zhao [146] попытались идентифицировать наиболее значимые lncPHK, применение которых позволит разделить больных ОС с высоким и низким риском неблагоприятного прогноза. Среди 211 дифференциально экспрессирующихся IncPHK авторы выделили 9, сочетание данных по которым наиболее информативно для прогноза общей выживаемости. Это IncPHK CH17-360D5.2, LINC00987, LINC01526, RP11-15A1.3, RP11-213H15.1, RP11-218F4.1, RP11-242F11.2,

RP11-411H5.1 и RP11-834C11.5. Коэффициент, вычисленный на основании их концентраций, дает AUC 0.93 на тестовой выборке и 0.90 при валидации.

IncPHK связаны с тонкой регуляцией биохимических путей в опухолях. Уже сейчас возможно их использование для предсказания чувствительности опухоли к тем или иным видам лечения и эффективности ответа на них. Li и соавт. [35] обнаружили, что уровень IncPHK ODRUL повышен в устойчивых к доксирубицину линиях ОС и у пациентов с плохим ответом на лечение. Нокдаун этой IncPHK снижал экспрессию ABCB1-кассеты и устойчивость клеток к доксирубицину. Терапия цисплатином усиливает экспрессию IncPHK LINC00161, что стимулирует апоптоз за счет ее взаимодействия с miR-645 [35]. Таким образом, увеличение экспрессии IncPHK LINC00161 может быть маркером эффективного ответа на лечение.

Прямое применение аналогов или антагонистов lncPHK в медицине пока что дальняя перспектива, однако в некоторых работах их эффект проверен не только на клеточных линиях, но и на ксенотрансплантатах. Так, в исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что нокдаун онкогенной lncPHK NEAT1 повышает чувствительность к цисплатину [92]. Онкогенная lncPHK OIP5-AS1, связанная с фибронектином-1 через ось OIP5-AS1/miR-200b-3p/FN1, предложена в качестве терапевтической мишени для повышения чувствительности к доксорубицину у пациентов с OC [104].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя miPHK связаны с тонкой регуляцией экспрессии генов, изменяя ее не более чем в два раза, консорциум ENCODE по результатам своих исследований поместил miPHK в начало регуляторных сетей, возлагая на них роль "мастер-регулятора" сигнальных каскадов в клетке. Считается, что miPHK способны управлять экспрессией до 50% белоккодирующих генов и регулируют многие процессы жизнедеятельности клеток, в частности раковых: пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, адгезию, ЭМП и метастазирование. Однако еще более интригующим стало открытие порядка 100 тыс. молекул IncPHK, обладающих разнообразными, прежде всего регуляторными, функциями. Это приковало внимание исследователей к ним, особенно в последние пять лет.

Механизм действия lncPHK как эндогенных PHK, конкурирующих с мPHK белоккодирующих генов за связывание с miPHK, становится все более популярным и достаточно хорошо доказанным для опухолей разных локализаций, включая OC. Этот механизм в клетках OC реализуется не менее 40 lncPHK, среди которых около 30 онкогенных – повышение их экспрессии приводит к ак-

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ том 54 № 5 2020

тивации белков с онкогенным потенциалом и прогрессии заболевания. Онкосупрессорных lncPHK, действующих при ОС по типу сеРНК, выявлено пока в разы меньше. Характерная ли это особенность lncPHK или отражает ориентацию исследователей на поиск молекулярных драйверов онкогенеза, пока непонятно.

В отличие от доказанных примеров участия IncPHK в патогенезе ОС по механизму сеРНК известны случаи, когда lncPHK участвуют в регуляции мРНК-мишеней не по классическому сценарию – при посредничестве miPHK, активируемой под действием lncPHK. Так, онкогенная IncPHK ASBEL активирует miR-21, что ведет к снижению мРНК белка РР2А и активирует онкогенные сигнальные пути PI3K/AKT/GSK3β и MEK/ERK. Еще один пример активирующего влияния lncPHK на miPHK – прямое связывание IncPHK MEG3 с miR-361-5р и ее активация, что приводит к снижению содержания FOXM1 и подавлению пролиферации и инвазии клеток ОС. Разумеется, эти примеры нельзя отнести к классическому механизму действия сеРНК.

В некоторых работах вообще не рассматривается участие miPHK как посредника между lncPHK и мPHK. Например, показано влияние lncPHK TUG1 на прогрессию ОС через воздействие на ген *RUNX2* (runt-related transcription factor 2), однако возможное посредническое участие каких-либо miPHK в этих регуляторных функциях не исследовано [91]. Аналогично показана роль lncPHK SNHG20 в активации ЭМП за счет изменения уровней экспрессии ЭМП-маркеров (ZEB1, ZEB2, Е-кадгерин и т.п.), хотя прямое связывание lncPHK SNHG20 с мPHK этих белков не подтверждено [147].

Вызывают интерес широкие возможности влияния lncPHK на обратимость и динамику процессов в клетке по механизму конкурентных взаимодействий и с учетом числа (до 100 тыс.) уже открытых lncPHK. Неоднозначность действия miPHK общеизвестна — в зависимости от клеточного контекста они могут проявлять и онкогенные, и супрессорные свойства [148]. Двойственность поведения обнаружена и для некоторых lncPHK, как в случае XIST, MEG3 и LINC00588, что расширяет наши представления о вариабельности и динамичности их влияния на клеточные процессы.

На примере ОС обнаружен целый ряд lncPHK (MALAT1, PVT1, члены семейства SNHG, TUG1, XIST, NEAT1, HOXA11-AS и др.) с множественными регуляторными осями, что подтверждает наличие на этих lncPHK множества участков связывания разных miPHK и раскрывает разнообразные функции lncPHK при OC.

В регуляторные оси lncPHK/miPHK/мPHK, исследованные в клетках ОС, вовлечены мPHK многих транскрипционных факторов и белков, участвующих в ремоделировании хроматина, преобразованиях цитоскелета и взаимодействии клетки с внеклеточным матриксом, а также мастер-регуляторы различных процессов, в том числе клеточного цикла (согласно базам данных Gene Cards, KEGG и Panther [43, 149, 150]). Из этого можно сделать вывод, что эти lncPHK играют ключевую роль в патогенезе OC.

Дифференциальная диагностика опухолей костей до сих пор недостаточно разработана. Во многих случаях диагноз установить не удается даже при привлечении ведущих морфологов. Кроме того, разработка новых методов диагностики остается важнейшей задачей детской онкологии. За последнее время созданы наборы lncPHK для неинвазивной "жидкостной" диагностики OC, позволяющие отличить больных от здоровых с высокой точностью (AUC 0.9). Показан потенциал ряда lncPHK (ODRUL, LINC00161, NEAT1, OIP5-AS1) как маркеров лекарственной устойчивости – основной причины прогрессии и рецидивов у пациентов с OC.

Таким образом, поиск и идентификация новых lncPHK и исследование их функций в регуляции генов позволит нам лучше понять механизмы развития и прогрессии OC – самого распространенного и наиболее агрессивного злокачественного заболевания костей у детей в пубертатном периоде. На основании этих знаний уже предложены новые диагностические и прогностические биологические маркеры, потенциальные терапевтические мишени и маркеры ответа на химиотерапию.

Взаимодействия между разными видами эндогенных РНК, включая мРНК, miPHK и lncPHK, по механизму конкуренции, представляет собой новую форму регуляции генов, которая играет важную роль в патогенезе OC.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России на выполнение государственного задания учреждения и Минздрава РФ в 2020 году.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- ENCODE Consortium (2012) Landscape of transcription in human cells. *Nature*. 489(7414), 101–108. https://doi.org/10.1038/nature11233
- Diederichs S., Bartsch L., Berkmann J.C., Fröse K., Heitmann J., Hoppe C., Iggena D., Jazmati D., Karschnia P., Linsenmeier M., Maulhardt T., Möhrmann L., Morstein J., Paffenholz S.V., Röpenack P., Rückert T., Sandig L., Schell M., Steinmann A., Voss G., Wasmuth J., Weinberger M.E., Wullenkord R. (2016) The dark matter of the cancer genome: aberra-

tions in regulatory elements, untranslated regions, splice sites, non-coding RNA and synonymous mutations. *EMBO Mol. Med.* **8**(5), 442–457. https://doi.org/10.15252/emmm.201506055

- Yang D., Sun L., Li Z., Gao P. (2016) Noncoding RNAs in regulation of cancer metabolic reprogramming. *Adv. Exp. Med. Biol.* **927**, 191–215. https://doi.org/10.1007/978-981-10-1498-7_7
- Baek D., Villén J., Shin C., Camargo F.D., Gygi S.P., Bartel D.P. (2008) The impact of microRNAs on protein output. *Nature*. 455(7209), 64–71. https://doi.org/10.1038/nature07242
- ENCODE Consortium (2012) Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data. *Nature*. 489(7414), 91–100. https://doi.org/10.1038/nature11245
- Chan S.H., Wang L.H. (2015) Regulation of cancer metastasis by microRNAs. J. Biomed. Sci. 22, 9. https://doi.org/10.1186/s12929-015-0113-7
- Логинов В.И., Рыков С.В., Фридман М.В., Брага Э.А. (2015) Метилирование генов микроРНК и онкогенез. Биохимия. 80(2), 184–203.
- Sanchez Calle A., Kawamura Y., Yamamoto Y., Takeshita F., Ochiya T. (2018) Emerging roles of long non-coding RNA in cancer. *Cancer Sci.* **109**(7), 2093–2100. https://doi.org/10.1111/cas.13642
- Leygue E. (2007) Steroid receptor RNA activator (SRA1): unusual bifaceted gene products with suspected relevance to breast cancer. *Nucl. Recept. Signal.* 5, e006. https://doi.org/10.1621/nrs.05006
- Quinn J.J., Chang H.Y. (2016) Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nat. Rev. Genet.* 17(1), 47–62. https://doi.org/10.1038/nrg.2015.10
- Буре И.В., Кузнецова Е.Б., Залетаев Д.В. (2018) Длинные некодирующие РНК и их роль в онкогенезе. Молекуляр. биология. 52(6), 907–920.
- Salmena L., Poliseno L., Tay Y., Kats L., Pandolfi P.P. (2011) A ceRNA hypothesis: the Rosetta Stone of a hidden RNA language? *Cell.* 146(3), 353–358. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.07.014
- Tian J., Wang Y., Zhang X., Ren Q., Li R., Huang Y., Lu H., Chen J. (2017) Calycosin inhibits the *in vitro* and *in vivo* growth of breast cancer cells through WDR7-7-GPR30 signaling. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **36**(1), 153. https://doi.org/10.1186/s13046-017-0625-y
- Bhan A., Soleimani M., Mandal S.S. (2017) Long noncoding RNA and cancer: a new paradigm. *Cancer Res.* 77(15), 3965–3981. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2634
- Patop I.L., Kadener S. (2018) circRNAs in cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 48, 121–127. https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.11.007
- Chan J.J., Tay Y. (2018) Noncoding RNA: RNA regulatory networks in cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 19(5), E1310. https://doi.org/10.3390/ijms19051310
- 17. Friebele J.C., Peck J., Pan X., Abdel-Rasoul M., Mayerson J.L. (2015) Osteosarcoma: a meta-analysis and review of the literature. *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ).* **44**(12), 547–553.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ том 54 № 5 2020

- Bahl A., George P., Bhattacharyya T., Ghoshal S., Bakshi J., Das A.J. (2015) Osteosarcoma of larynx: a rare case report with review of literature. *Cancer Res. Ther.* 11(4), 1038. https://doi.org/10.4103/0973-1482.139274
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. (2016) Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin.* 66(1), 7–30. https://doi.org/10.3322/caac.21332
- Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Брага Э.А. (2016) Молекулярные механизмы и микроРНК в патогенезе остеосаркомы. Биохимия. 81(4), 448– 464.
- He X., Gao Z., Xu H., Zhang Z., Fu P. (2017) A metaanalysis of randomized control trials of surgical methods with osteosarcoma outcomes. *J. Orthop. Surg. Res.* 12(1), 5. https://doi.org/10.1186/s13018-016-0500-0
- Zhu L., McManus M.M., Hughes D.P. (2013) Understanding the biology of bone sarcoma from early initiating events through late events in metastasis and disease progression. *Front. Oncol.* 3, 230. https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00230
- Lin Y.H., Jewell B.E., Gingold J., Lu L., Zhao R., Wang L.L., Lee D.F. (2017) Osteosarcoma: Molecular pathogenesis and iPSC modeling. *Trends Mol. Med.* 23, 737–755.
 - https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.06.004
- Palmini G., Marini F., Brandi M.L. (2017) What is new in the miRNA world regarding osteosarcoma and chondrosarcoma? *Molecules*. 22(3), 417. https://doi.org/10.3390/molecules22030417
- Pan Y., Lu L., Chen J., Zhong Y., Dai Z. (2018) Identification of potential crucial genes and construction of microRNA-mRNA negative regulatory networks in osteosarcoma. *Hereditas.* 155, 21. https://doi.org/10.1186/s41065-018-0061-9
- Liu Q., Wang Z., Zhou X., Tang M., Tan W., Sun T., Deng Y. (2019) miR-342-5p inhibits osteosarcoma cell growth, migration, invasion, and sensitivity to doxorubicin through targeting Wnt7b. *Cell Cycle*. 18(23), 3325–3336. https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1676087
 - https://doi.org/10.1080/15384101.2019.10/008/
- Wang J., Liu S., Shi J, Li J., Wang S., Liu H., Zhao S., Duan K., Pan X., Yi Z. (2019) The role of miRNA in the diagnosis, prognosis, and treatment of osteosarcoma. *Cancer Biother. Radiopharm.* 34(10), 605-613. https://doi.org/10.1089/cbr.2019.2939
- Sasaki R., Osaki M., Okada F. (2019) MicroRNAbased diagnosis and treatment of metastatic human osteosarcoma. *Cancers (Basel)*. 11(4), 553. https://doi.org/10.3390/cancers11040553
- 29. Viera G.M., Salomao K.B., de Sousa G.R., Baroni M., Delsin L.E.A., Pezuk J.A., Brassesco M.S. (2019) miRNA signatures in childhood sarcomas and their clinical implications. *Clin. Transl. Oncol.* **21**(12), 1583–1623.
 - https://doi.org/10.1007/s12094-019-02104-z
- Li Z., Yu X., Shen J. (2016) Long non-coding RNAs: emerging players in osteosarcoma. *Tumour Biol.* 37(3), 2811–2816. https://doi.org/10.1007/s13277-015-4749-4
- 31. Chen R., Wang G., Zheng Y., Hua Y., Cai Z. (2017) Long non-coding RNAs in osteosarcoma. *Oncotarget*.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ том 54 № 5 2020

8(12), 20462-20475.

https://doi.org/10.18632/oncotarget.14726

- Smolle M.A., Pichler M. (2018) The role of long noncoding RNAs in osteosarcoma. *Noncoding RNA*. 4(1), 7. https://doi.org/10.3390/ncrna4010007
- Wang J.Y., Yang Y., Ma Y., Wang F., Xue A., Zhu J., Yang H., Chen Q., Chen M., Ye L., Wu H., Zhang Q. (2020) Potential regulatory role of lncRNA-miRNAmRNA axis in osteosarcoma. *Biomed. Pharmacother.* 121, 109627. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109627
- Yang Z., Li X., Yang Y., He Z., Qu X., Zhang Y. (2016) Long noncoding RNAs in the progression, metastasis, and prognosis of osteosarcoma. *Cell Death Dis.* 7(9), 2389. https://doi.org/10.1038/cddis.2016.272
- Li Z., Dou P., Liu T., He S. (2017) Application of long noncoding RNAs in osteosarcoma: biomarkers and therapeutic targets. *Cell Physiol. Biochem.* 42(4), 1407–1419. https://doi.org/10.1159/000479205
- Wang C., Jing J., Cheng L. (2018) Emerging roles of non-coding RNAs in the pathogenesis, diagnosis and prognosis of osteosarcoma. *Invest. New Drugs.* 36(6), 1116–1132.
 - https://doi.org/10.1007/s10637-018-0624-7
- 37. Guo W., Yu Q., Zhang M., Li F., Liu Y., Jiang W., Jiang H., Li H. (2019) Long intergenic non-protein coding RNA 511 promotes the progression of osteosarcoma cells through sponging microRNA 618 to upregulate the expression of maelstrom. *Aging (Albany NY)*. **11**(15), 5351–5367. https://doi.org/10.18632/aging.102109
- 38. McManus M.M., Weiss K.R., Hughes D.P. (2014) Understanding the role of Notch in osteosarcoma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 804, 67–92. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04843-7 4
- 39. Wang Y.M., Wang W., Qiu E.D. (2017) Osteosarcoma cells induce differentiation of mesenchymal stem cells into cancer associated fibroblasts through Notch and Akt signaling pathway. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **10**(8), 8479–8486.
- 40. Yu L., Xia K., Gao T., Chen J., Zhang Z., Sun X., Simões B.M., Eyre R., Fan Z., Guo W., Clarke R.B. (2019) The Notch pathway promotes osteosarcoma progression through activation of ephrin reverse signaling. *Mol. Cancer Res.* **17**(12), 2383–2394. https://doi.org/10.1158/1541-7786
- Danieau G., Morice S., Rédini F., Verrecchia F., Royer B.B. (2019) New insights about the Wnt/β-catenin signaling pathway in primary bone tumors and their microenvironment: a promising target to develop therapeutic strategies? *Int. J. Mol. Sci.* 20(15), 3751. https://doi.org/10.3390/ijms20153751
- Guan H., Tan P., Xie L., Mi B., Fang Z., Li J., Yue J., Liao H., Li F. (2015) FOXO1 inhibits osteosarcoma oncogenesis via Wnt/β-catenin pathway suppression. *Oncogenesis.* 4, 166. https://doi.org/10.1038/oncsis.2015.25
- Kanehisa M., Sato Y., Furumichi M., Morishima K., Tanabe M. (2019) New approach for understanding genome variations in KEGG. *Nucleic Acids Res.* 47(D1), 590-595. https://doi.org/10.1093/nar/gky962

Yang J., Li Y.H., He M.T., Qiao J.F., Sang Y., Cheang L.H., Gomes F.C., Hu Y., Li Z.Y., Liu N., Zhang H.T., Zha Z.G. (2020) HSP90 regulates osteosarcoma cell apoptosis by targeting the p53/TCF-1-mediated transcriptional network. *J. Cell Physiol.* 235(4), 3894–3904.

https://doi.org/10.1002/jcp.29283

- 45. Velletri T., Xie N., Wang Y., Huang Y., Yang Q., Chen X., Chen Q., Shou P., Gan Y., Cao G., Melino G., Shi Y. (2016) P53 functional abnormality in mesenchymal stem cells promotes osteosarcoma development. *Cell Death Dis.* 7, 2015. https://doi.org/10.1038/cddis.2015.367
- Han Y., Kim Y.M., Kim H.S., Lee K.Y. (2017) Melatonin promotes osteoblast differentiation by regulating Osterix protein stability and expression. *Sci. Rep.* 7, 5716.

https://doi.org/10.1038/s41598-017-06304-x

47. Komori T. (2018) Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation. *Histochem. Cell Biol.* **149**, 313-323.

https://doi.org/10.1007/s00418-018-1640-6

- Zhou W., Hao M., Du X., Chen K., Wang G., Yang J. (2014) Advances in targeted therapy for osteosarcoma. *Discov. Med.* 17(96), 301–307.
- 49. Li Y.S., Deng Z.H., Zeng C., Lei G.H. (2016) JNK pathway in osteosarcoma: pathogenesis and therapeutics. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* **36**(5), 465–470. https://doi.org/10.3109/10799893.2015.1122045
- 50. Yu G.H., Li A.M., Li X., Yang Z., Peng H. (2017) Bispecific antibody suppresses osteosarcoma aggressiveness through regulation of NF-κB signaling pathway. *Tumour Biol.* **39**(6), https://doi.org/10.1177/1010428317705572
- de Azevedo J.W.V., de Medeiros Fernandes T.A.A., Fernandes J.V. Jr., de Azevedo J.C.V., Lanza D.C.F., Bezerra C.M., Andrade V.S., de Araújo J.M.G., Fernandes J.V. (2020) Biology and pathogenesis of human osteosarcoma. *Oncol. Lett.* 19(2), 1099–1116. https://doi.org/10.3892/ol.2019.11229
- Si Z., Hu K. (2020) Identification of osteosarcoma driver genes using a network method. *Oncol. Lett.* 19(2), 1215–1222. https://doi.org/10.2802/ol.2010.11212

https://doi.org/10.3892/ol.2019.11212

- Pan B.L., Wu L., Pan L., Yang Y.X., Li H.H., Dai Y.J., He Z.Q., Tan L., Huang Y.G., Tong Z.W., Liao J.L. (2018) Up-regulation of microRNA-340 promotes osteosarcoma cell apoptosis while suppressing proliferation, migration, and invasion by inactivating the CT-NNB1-mediated Notch signaling pathway. *Biosci. Rep.* 38(4), BSR20171615. https://doi.org/10.1042/BSR20171615
- 54. Zhou S., Yu L., Xiong M., Dai G. (2018) LncRNA SNHG12 promotes tumorigenesis and metastasis in osteosarcoma by upregulating Notch2 by sponging miR-195-5p. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **495**(2), 1822–1832.

https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.12.047

55. Deng Y., Zhao F., Zhang Z., Sun F., Wang M. (2018) Long noncoding RNA SNHG7 promotes the tumor growth and epithelial-to-mesenchymal transition via regulation of miR-34a signals in osteosarcoma. *Cancer Biother. Radiopharm.* 33(9), 365–372. https://doi.org/10.1089/cbr.2018.2503

- 56. Mayer I.A., Arteaga C.L. (2016) The PI3K/AKT pathway as a target for cancer treatment. *Annu. Rev. Med.* 67, 11–28. https://doi.org/10.1146/annurev-med-062913-051343
- Méndez-Pertuz M., Martínez P., Blanco-Aparicio C., Gómez-Casero E., Belen García A., Martínez-Torrecuadrada J., Palafox M., Cortés J., Serra V., Pastor J., Blasco M.A. (2017) Modulation of telomere protection by the PI3K/AKT pathway. *Nat. Commun.* 8(1), 1278.

https://doi.org/10.1038/s41467-017-01329-2

- 58. Zhang Y., Dai Q., Zeng F., Liu H. (2018) MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells by activating the Rac1/JNK pathway via targeting miR-509. Oncol. Res. https://doi.org/10.3727/096504017X14957939026111
- 59. Li C., Wang F., Wei B., Wang L., Kong D. (2019) LncRNA AWPPH promotes osteosarcoma progression via activation of Wnt/beta-catenin pathway through modulating miR-93-3p/FZD7 axis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **514**(3), 1017–1022. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.203
- 60. Zhao J., Cheng L. (2017) Long non-coding RNA CCAT1/miR-148a axis promotes osteosarcoma proliferation and migration through regulating PIK3IP1. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* **49**(6), 503–512. https://doi.org/10.1093/abbs/gmx041
- Jiang N., Wang X., Xie X., Liao Y., Liu N., Liu J., Miao N., Shen J., Peng T. (2017) IncRNA DANCR promotes tumor progression and cancer stemness features in osteosarcoma by upregulating AXL via miR-33a-5p inhibition. J. Cell. Biochem. 405, 46–55. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.06.009
- 62. Kong D., Wang Y. (2018) Knockdown of lncRNA HULC inhibits proliferation, migration, invasion, and promotes apoptosis by sponging miR-122 in osteosarcoma. J. Cell. Biochem. 119(1), 1050–1061. https://doi.org/10.1002/jcb.26273
- 63. Kumar A., Singh U. K., Kini S.G., Garg V., Agrawal S., Tomar P.K., Pathak P., Chaudhary A., Gupta P., Malik A. (2015) JNK pathway signaling: a novel and smarter therapeutic targets for various biological diseases. *Future Med. Chem.* 7(15), 2065–2086. https://doi.org/10.4155/fmc.15.132
- 64. Lin C.H., Ji T., Chen C.F., Hoang B.H. (2014) Wnt signaling in osteosarcoma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 804, 33–45.
 - https://doi.org/10.1007/978-3-319-04843-7_2
- 65. Xia B., Wang L., Feng L., Tian B., Tan Y., Du B. (2018) Knockdown of long non-coding RNA CAT104 inhibits the proliferation, migration and invasion of human osteosarcoma cells by regulating microR-NA381. Oncol. Res. 27(1), 89–98. https://doi.org/10.3727/096504018X15199511344806
- 66. Wang Y., Kong D. (2018) Knockdown of lncRNA MEG3 inhibits viability, migration, and invasion and promotes apoptosis by sponging miR-127 in osteosarcoma cell. *J. Cell. Biochem.* **119**(1), 669–679. https://doi.org/10.1002/jcb.26230
- 67. Han F., Wang C., Wang Y., Zhang L. (2017) Long noncoding RNA ATB promotes osteosarcoma cell proliferation, migration and invasion by suppressing miR-200s. *Am. J. Cancer Res.* 7(4), 770–783.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ том 54 № 5 2020

68. Jia D., Niu Y., Li D., Liu Z. (2018) lncRNA C2dat1 promotes cell proliferation, migration, and invasion by targeting miR-34a-5p in osteosarcoma cells. Oncol. Res. 26(5), 753-764.

https://doi.org/10.3727/096504017X15024946480113

- 69. Jiang Z., Jiang C., Fang J. (2018) Up-regulated Inc-SNHG1 contributes to osteosarcoma progression through sequestration of miR-577 and activation of WNT2B/Wnt/ β -catenin pathway. *Biochem. Biophys.* Res. Commun. 495(1), 238-245. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.012
- 70. Wang J., Cao L., Wu J., Wang Q. (2018) Long noncoding RNA SNHG1 regulates NOB1 expression by sponging miR-326 and promotes tumorigenesis in osteosarcoma. Int. J. Oncol. 52(1), 77-88. https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4187
- 71. Deng R., Zhang J., Chen J. (2019) lncRNA SNHG1 negatively regulates miRNA-101-3p to enhance the expression of ROCK1 and promote cell proliferation. migration and invasion in osteosarcoma. Int. J. Mol. Med. 43(3), 1157-1166. https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.4039
- 72. Zheng S., Jiang F., Ge D., Tang J., Chen H., Yang J., Yao Y., Yan J., Qiu J., Yin Z., Ni Y., Zhao L., Chen X., Li H., Yang L. (2019) LncRNA SNHG3/miRNA-151a-3p/RAB22A axis regulates invasion and migration of osteosarcoma. Biomed. Pharmacother. 112, 108695.

https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108695

- 73. Chen J., Wu Z., Zhang Y. (2019) LncRNA SNHG3 promotes cell growth by sponging miR-196a-5p and indicates the poor survival in osteosarcoma. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 33, 2058738418820743. https://doi.org/10.1177/2058738418820743
- 74. Ju C., Zhou R., Sun J., Zhang F., Tang X., Chen K.K., Zhao J., Lan X., Lin S., Zhang Z., Lv X.B. (2018) LncRNA SNHG5 promotes the progression of osteosarcoma by sponging the miR-212-3p/SGK3 axis. Cancer Cell Int. 18, 141. https://doi.org/10.1186/s12935-018-0641-9
- 75. Wang Z., Wang Z., Liu J., Yang H. (2018) Long noncoding RNA SNHG5 sponges miR-26a to promote the tumorigenesis of osteosarcoma by targeting ROCK1. Biomed. Pharmacother. 107, 598-605. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.025
- 76. Xu N., Xu J., Zuo Z., Liu Y., Yan F., Han C. (2020) Downregulation of lncRNA SNHG12 reversed IGF1R-induced osteosarcoma metastasis and proliferation by targeting miR-195-5p. Gene. 726, 144145. https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144145
- 77. Zhu C., Cheng D., Qiu X., Zhuang M., Liu Z. (2018) Long noncoding RNA SNHG16 promotes cell proliferation by sponging microRNA-205 and upregulating ZEB1 expression in osteosarcoma. Cell Physiol. Biochem. 51(1), 429-440. https://doi.org/10.1159/000495239
- 78. Wang X., Hu K., Chao Y., Wang L. (2019) LncRNA SNHG16 promotes proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells by targeting miR-1301/BCL9 axis. *Biomed. Pharmacother.* **114**, 108798. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108798
- 79. Wang W., Luo P., Guo W., Shi Y., Xu D., Zheng H., Jia L. (2018) LncRNA SNHG20 knockdown suppresses the osteosarcoma tumorigenesis through the mi-

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ 2020 том 54 Nº 5

tochondrial a poptosis pathway by miR-139/RUNX2 axis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 503(3), 1927-1933.

https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.07.137

- 80. Zhou Q., Chen F., Zhao J., Li B., Liang Y., Pan W., Zhang S., Wang X., Zheng D. (2016) Long non-coding RNA PVT1 promotes osteosarcoma development by acting as a molecular sponge to regulate mi \hat{R} -195. Oncotarget. 7(50), 82620-82633. https://doi.org/10.18632/oncotarget.13012
- 81. Song J., Wu X., Liu F., Li M., Sun Y., Wang Y., Wang C., Zhu K., Jia X., Wang B., Ma X. (2017) Long non-coding RNA PVT1 promotes glycolysis and tumor progression by regulating miR-497/HK2 axis in osteosarcoma. Biochem. Biophys. Res. Commun. 490(2), 217-224.

https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.06.024

- 82. Zhao W., Qin P., Zhang D., Cui X., Gao J., Yu Z., Chai Y., Wang J., Li J. (2019) Long non-coding RNA PVT1 encapsulated in bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes promotes osteosarcoma growth and metastasis by stabilizing ERG and sponging miR-183-5p. Aging (Albany NY). 11(21), 9581-9596. https://doi.org/10.18632/aging.102406
- 83. Xie C.H., Cao Y.M., Huang Y., Shi Q.W., Guo J.H., Fan Z.W., Li J.G., Chen B.W., Wu B.Y. (2016) Long non-coding RNA TUG1 contributes to tumorigenesis of human osteosarcoma by sponging miR-9-5p and regulating POU2F1 expression. Tumour Biol. 37(11), 15031-15041.
 - https://doi.org/10.1007/s13277-016-5391-5
- 84. Cao J., Han X., Qi X., Jin X., Li X. (2017) TUG1 promotes osteosarcoma tumorigenesis by upregulating EZH2 expression via miR-144-3p. Int. J. Oncol. 51(4), 1115-1123. https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4110
- 85. Wang Y., Yang T., Zhang Z., Lu M., Zhao W., Zeng X., Zhang W. (2017) Long non-coding RNA TUG1 promotes migration and invasion by acting as a ceRNA of miR-335-5p in osteosarcoma cells. Cancer Sci. 108(5), 859-867. https://doi.org/10.1111/cas.13201
- 86. Li G., Liu K., Du X. (2018) Long non-coding RNA TUG1 promotes proliferation and inhibits apoptosis of osteosarcoma cells by sponging miR-132-3p and upregulating SOX4 expression. Yonsei Med. J. 59(2), 226-235.

https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.2.226

87. Xie C., Chen B., Wu B., Guo J., Cao Y. (2018) LncRNATUG1 promotes cell proliferation and suppresses apoptosis in osteosarcoma by regulating miR-212-3p/FOXA1 axis. Biomed. Pharmacother. 97. 1645-1653.

https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.004

88. Yu X., Hu L., Li S., Shen J., Wang D., Xu R., Yang H. (2019) Long non-coding RNA Taurine upregulated gene 1 promotes osteosarcoma cell metastasis by mediating HIF-1 α via miR-143-5p. Cell Death Dis. **10**(4), 280. https://doi.org/10.1038/s41419-019-1509-1

89. Yang G., Zhang C., Wang N., Chen J. (2019) miR-425-5p decreases LncRNA MALAT1 and TUG1 expressions and suppresses tumorigenesis inosteosarcoma via Wnt/ β -catenin signaling pathway. Int. J. Bio*chem. Cell Biol.* **111**, 42–51. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.04.004

- 90. Zhao Z.Y., Zhao Y.C., Liu W. (2019) Long non-coding RNA TUG1 regulates the progression and metastasis of osteosarcoma cells via miR-140-5p/PFN2 axis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 23(22), 9781–9792. https://doi.org/10.26355/eurrev_201911_19541
- 91. Sheng K., Li Y. (2019) LncRNA TUG1 promotes the development of osteosarcoma through RUNX2. *Exp. Ther. Med.* **18**(4), 3002–3008. https://doi.org/10.3892/etm.2019.7880
- 92. Hu Y., Yang Q., Wang L., Wang S., Sun F., Xu D., Jiang J. (2018) Knockdown of the oncogene lncRNA NEAT1 restores the availability of *miR-34c* and improves the sensitivity to cisplatin in osteosarcoma. *Biosci. Rep.* 38(3), BSR20180375. https://doi.org/10.1042/BSR20180375
- 93. Zhang L., Lu X.Q., Zhou X.Q., Liu Q.B., Chen L., Cai F. (2019) NEAT1 induces osteosarcoma development by modulating the miR-339-5p/TGF-β1 pathway. J. Cell Physiol. 234(4), 5097–5105. https://doi.org/10.1002/jcp.27313
- 94. Guan H., Shang G., Cui Y., Liu J., Sun X., Cao W., Wang Y., Li Y. (2019) Long noncoding RNA APTR contributes to osteosarcoma progression through repression of miR-132-3p and upregulation of yes-associated protein 1. *J. Cell Physiol.* 234(6), 8998–9007. https://doi.org/10.1002/jcp.27572
- 95. Gu Z., Hou Z., Zheng L., Wang X., Wu L., Zhang C. (2018) LncRNA DICER1-AS1 promotes the proliferation, invasion and autophagy of osteosarcoma cells via miR-30b/ATG5. *Biomed. Pharmacother.* **104**, 110– 118.

https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.193

96. Gu Z., Hou Z., Zheng L., Wang X., Wu L., Zhang C. (2018) Long noncoding RNA LINC00858 promotes osteosarcoma through regulating miR-139-CDK14 axis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 503(2), 1134– 1140.

https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.131

- 97. Cui M., Wang J., Li Q., Zhang J., Jia J., Zhan X. (2017) Long non-coding RNA HOXA11-AS functions as a competing endogenous RNA to regulate ROCK1 expression by sponging miR-124-3p in osteosarcoma. *Biomed. Pharmacother.* 92, 437–444. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.081
- Cao K., Fang Y., Wang H., Jiang Z., Guo L., Hu Y. (2019) The lncRNA HOXA11-AS regulates Rab3D expression by sponging miR-125a-5p promoting metastasis of osteosarcoma. *Cancer Manag. Res.* 11, 4505–4518. https://doi.org/10.2147/CMAR.S196025
- Zhou C., Xu J., Lin J., Lin R., Chen K., Kong J., Shui X. (2018) Long non-coding RNA FEZF1-AS1 promotes osteosarcoma progression by regulating miR-4443/NUPR1 axis. Oncol. Res. https://doi.org/10.3727/096504018X15188367859402
- 100. Yang G., Song R., Wang L., Wu X. (2018) Knockdown of long non-coding RNA TP73-AS1 inhibits osteosarcoma cell proliferation and invasion through sponging miR-142. *Biomed. Pharmacother.* 103, 1238–1245. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.146
- 101. Zhu K.P., Ma X.L., Zhang C.L. (2017) LncRNA ODRUL contributes to osteosarcoma progression

through the miR-3182/MMP2 axis. *Mol. Ther.* **25**(10), 2383–2393.

https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.06.027

- 102. Li Q., Xing W., Gong X., Wang Y. (2018) Long noncoding RNA urothelial carcinoma associated 1 promotes proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells by regulating microRNA-182. *Cell Physiol. Biochem.* **51**(3), 1149–1163. https://doi.org/10.1159/000495493
- 103. Dai J., Xu L., Hu X., Han G., Jiang H., Sun H., Zhu G., Tang X. (2018) Long noncoding RNA OIP5-AS1 accelerates CDK14 expression to promote osteosarcoma tumorigenesis via targeting miR-223. *Biomed. Pharmacother.* **106**:1441–1447. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.109
- 104. Kun-Peng Z., Chun-Lin Z., Xiao-Long M., Lei Z. (2019) Fibronectin-1 modulated by the long noncoding RNA OIP5-AS1/miR-200b-3p axis contributes to doxorubicin resistance of osteosarcoma cells. J. Cell Physiol. 234(5), 6927–6939. https://doi.org/10.1002/jcp.27435
- 105. Lv G.Y., Miao J., Zhang X.L. (2017) Long non-coding RNA XIST promotes osteosarcoma progression by targeting ras-related protein RAP2B via miR-320b. *Oncol. Res.* 26(6), 837–846. https://doi.org/10.3727/096504017X14920318811721
- 106. Wu D., Nie X., Ma C., Liu X., Liang X., An Y., Zhao B., Wu X. (2017) RSF1 functions as an oncogene in osteosarcoma and is regulated by XIST/miR-193a-3p axis. *Biomed. Pharmacother.* **95**, 207–214. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.068
- 107. Yang C., Wu K., Wang S., Wei G. (2018) Long noncoding RNA XIST promotes osteosarcoma progression by targeting YAP via miR-195-5p. J. Cell Biochem. 119(7), 5646–5656. https://doi.org/10.1002/jcb.26743
- 108. Sun X., Wei B., Peng Z.H., Fu Q.L., Wang C.J., Zheng J.C., Sun J.C. (2019) Knockdown of IncRNA XIST suppresses osteosarcoma progression by inactivating AKT/mTOR signaling pathway by sponging miR-375-3p. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 12(5), 1507–1517.
- 109. Li H., Cui J., Xu B., He S., Yang H., Liu L. (2019) Long non-coding RNA XIST serves an oncogenic role in osteosarcoma by sponging miR-137. *Exp. Ther. Med.* 17(1), 730–738. https://doi.org/10.3892/etm.2018.7032
- 110. Zhang R., Xia T. (2017) Long non-coding RNA XIST regulates PDCD4 expression by interacting with miR-21-5p and inhibits osteosarcoma cell growth and metastasis. *Int. J. Oncol.* **51**(5), 1460–1470. https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4127
- Li Q., Pan X., Wang X., Jiao X., Zheng J., Li Z., Huo Y. (2017) Long noncoding RNA MALAT1 promotes cell proliferation through suppressing miR-205 and promoting SMAD4 expression in osteosarcoma. *Oncotarget.* 8(63), 106648–106660. https://doi.org/10.18632/oncotarget.20678
- 112. Wang Y., Zhang Y., Yang T., Zhao W., Wang N., Li P., Zeng X., Zhang W. (2017) Long non-coding RNA MALAT1 for promoting metastasis and proliferation by acting as a ceRNA of miR-144-3p in osteosarcoma cells. *Oncotarget.* 8(35), 59417–59434. https://doi.org/10.18632/oncotarget.19727

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ том 54 № 5 2020

- 113. Liu K., Huang J., Ni J., Song D., Ding M., Wang J., Huang X., Li W. (2017) MALAT1 promotes osteosarcoma development by regulation of HMGB1 via miR-142-3p and miR-129-5p. *Cell Cycle.* 16(6), 578–587. https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1288324
- 114. Ren D., Zheng H., Fei S., Zhao J.L. (2018) MALAT1 induces osteosarcoma progression by targeting miR-206/CDK9 axis. J. Cell Physiol. 234(1), 950–957. https://doi.org/10.1002/jcp.26923
- 115. Chen Y., Huang W., Sun W., Zheng B., Wang C., Luo Z., Wang J., Yan W. (2018) LncRNA MALAT1 promotes cancer metastasis in osteosarcoma via activation of the P13K-Akt signaling pathway. *Cell Physiol. Biochem.* 51(3), 1313–1326. https://doi.org/10.1150/000405550
 - https://doi.org/10.1159/000495550
- 116. Sun Y., Qin B. (2018) Long noncoding RNA MALAT1 regulates HDAC4-mediated proliferation and apoptosis via decoying of miR-140-5p in osteosarcoma cells. *Cancer Med.* **7**(9), 4584–4597. https://doi.org/10.1002/cam4.1677
- 117. Sun Z., Zhang T., Chen B. (2019) Long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 (MALAT1) promotes proliferation and metastasis of osteosarcoma cells by targeting c-Met and SOX4 via miR-34a/c-5p and miR-449a/b. *Med. Sci. Monit.* 25, 1410-1422. https://doi.org/10.12659/MSM.912703
- Duan G., Zhang C., Xu C., Xu C., Zhang L., Zhang Y. (2019) Knockdown of MALAT1 inhibits osteosarcoma progression via regulating the miR-34a/cyclin D1 axis. *Int. J. Oncol.* 54(1), 17–28. https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4600
- 119. Jin X.M., Xu B., Zhang Y., Liu S.Y., Shao J., Wu L., Tang J.A., Yin T., Fan X.B., Yang T.Y. (2019) LncRNA SND1-IT1 accelerates the proliferation and migration of osteosarcoma via sponging miRNA-665 to upregulate POU2F1. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 23(22), 9772–9780. https://doi.org/10.26355/eurrev 201911 19540
- 120. Hu X.H., Dai J., Shang H.L., Zhao Z.X., Hao Y.D. (2019) SP1-mediated upregulation of lncRNA ILF3-AS1 functions a ceRNA for miR-212 to contribute to osteosarcoma progression via modulation of SOX5. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **511**(3), 510–517. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.02.110
- 121. Xing W., Xu W.Y., Chang L., Zhang K., Wang S.R. (2020) SP1-induced lncRNA LINC00689 overexpression contributes to osteosarcoma progression via the miR-655/SOX18 axis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol.* Sci. 24(5), 2205–2217. https://doi.org/10.26355/eurrev 202003 20486
- 122. Wang M., Wang Z., Zhu X., Guan S., Liu Z. (2019) LncRNA KCNQ1OT1 acting as a ceRNA for miR-4458 enhances osteosarcoma progression by regulating CCND2 expression. *In Vitro Cell Dev. Biol. Anim.* **55**(9), 694–702.
 - https://doi.org/10.1007/s11626-019-00386-9
- 123. Chen X., Zhang C., Wang X. (2019) Long noncoding RNA DLEU1 aggravates osteosarcoma carcinogenesis via regulating the miR-671-5p/DDX5 axis. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **47**(1), 3322–3328. https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1648285
- 124. Wang B., Qu X.L., Liu J., Lu J., Zhou Z.Y. (2019) HOTAIR promotes osteosarcoma development by

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ том 54 № 5 2020

sponging miR-217 and targeting ZEB1. J. Cell Physiol. **234**(5), 6173–6181. https://doi.org/10.1002/jcp.27394

- 125. Lian H., Xie P., Yin N., Zhang J., Zhang X., Li J., Zhang C. (2019) Linc00460 promotes osteosarcoma progression via miR-1224-5p/FADS1 axis. *Life Sci.* 233, 116757. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116757
- 126. Liu J., Kong D., Sun D., Li J. (2019) Long non-coding RNA CCAT2 acts as an oncogene in osteosarcoma through regulation of miR-200b/VEGF. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **47**(1), 2994–3003. https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1640229
- 127. Sun Y., Jia X., Wang M., Deng Y. (2019) Long noncoding RNA MIR31HG abrogates the availability of tumor suppressor microRNA-361 for the growth of osteosarcoma. *Cancer Manag. Res.* **11**, 8055–8064. https://doi.org/10.2147/CMAR.S214569
- 128. Ba Z., Gu L., Hao S., Wang X., Cheng Z., Nie G. (2018) Downregulation of lncRNA CASC2 facilitates osteosarcoma growth and invasion through miR-181a. *Cell Prolif.* 51(1), 12409. https://doi.org/10.1111/cpr.12409
- 129. Han W., Liu J. (2018) LncRNA-p21 inhibited the proliferation of osteosarcoma cells via the miR-130b/ PTEN/AKT signaling pathway. J. Biomed. Pharmacother. 97, 911–918.
 - https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.014
- 130. Yang C., Wang G., Yang J., Wang L. (2017) Long noncoding RNA NBAT1 negatively modulates growth and metastasis of osteosarcoma cells through suppression of miR-21. *Am. J. Cancer Res.* 7(10), 2009–2019.
- Wang Y., Kong D. (2018) LncRNA GAS5 represses osteosarcoma cells growth and metastasis via sponging miR-203a. *Cell Physiol. Biochem.* 45(2), 844–855. https://doi.org/10.1159/000487178
- 132. Ye K., Wang S., Zhang H., Han H., Ma B., Nan W. (2017) Long noncoding RNA GAS5 suppresses cell growth and epithelial-mesenchymal transition in osteosarcoma by regulating the miR-221/ARHI pathway. *J. Cell Biochem.* **118**(12), 4772–4781. https://doi.org/10.1002/jcb.26145
- 133. Zhang L., Wang Y., Zhang L., Xia X., Chao Y., He R., Han C., Zhao W. (2019) ZBTB7A, a miR-663a target gene, protects osteosarcoma from endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis by suppressing lncRNA GAS5 expression. *Cancer Lett.* 448, 105–116. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.01.046
- 134. Ye F., Tian L., Zhou Q., Feng D. (2019) LncRNA FER1L4 induces apoptosis and suppresses EMT and the activation of PI3K/AKT pathway in osteosarcoma cells via inhibiting miR-18a-5p to promote SOCS5. *Gene.* **721**, 144093. https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144093
- 135. Xia P., Gu R., Zhang W., Sun Y.F. (2020) lncRNA CEBPA-AS1 overexpression inhibits proliferation and migration and stimulates apoptosis of OS cells via Notch signaling. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* **19**, 1470–1481. https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.10.017
- 136. Zhou F.C., Zhang Y.H., Liu H.T., Song J., Shao J. (2020) LncRNA LINC00588 suppresses the progression of osteosarcoma by acting as a ceRNA for miRNA-1972. *Front. Pharmacol.* 11, 255. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00255

137. Zhao J., Zhang C., Gao Z., Wu H., Gu R., Jiang R. (2018) Long non-coding RNA ASBEL promotes osteosarcoma cell proliferation, migration, and invasion by regulating microRNA-21. *J. Cell Biochem.* **119**(8), 6461–6469.

https://doi.org/10.1002/jcb.26671

- 138. Shen B., Zhou N., Hu T., Zhao W., Wu D., Wang S. (2019) LncRNA MEG3 negatively modified osteosarcoma development through regulation of miR-361-5p and FoxM1. J. Cell Physiol. 234(8), 13464–13480. https://doi.org/10.1002/jcp.28026
- 139. Ding L., Tian Y., Wang L., Bi M., Teng D., Hong S. (2019) Hypermethylated long noncoding RNA MEG3 promotes the progression of gastric cancer. *Aging (Al-bany NY)*. **11**(19), 8139–8155. https://doi.org/10.18632/aging.102309
- 140. Pardini B., Sabo A.A., Birolo G., Calin G.A. (2019) Noncoding RNAs in extracellular fluids as cancer biomarkers: the new frontier of liquid biopsies. *Cancer* (*Basel*). **11**(8), 1170. https://doi.org/10.3390/cancers11081170
- 141. Botti G., Giordano A., Feroce F., De Chiara A.R., Cantile M. (2019) Noncoding RNAs as circulating biomarkers in osteosarcoma patients. *J. Cell Physiol.* 234, 19249–19255. https://doi.org/10.1002/jcp.28744
- 142. Wen J.J., Ma Y.D., Yang G.S., Wang G.M. (2017) Analysis of circulating long non-coding RNA UCA1 as potential biomarkers for diagnosis and prognosis of osteosarcoma. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 21(3), 498–503.
- 143. Ma B., Li M., Zhang L., Huang M., Lei J.B., Fu G.H., Liu C.X., Lai Q.W., Chen Q.Q., Wang Y.L. (2016) Upregulation of long non-coding RNA TUG1 correlates with poor prognosis and disease status in osteosarcoma. *Tumour Biol.* 37(4), 4445–4455. https://doi.org/10.1007/s13277-015-4301-6

144. Huo Y., Li Q., Wang X., Jiao X., Zheng J., Li Z., Pan X. (2017) MALAT1 predicts poor survival in osteosarcoma patients and promotes cell metastasis through associating with EZH2. *Oncotarget.* 8(29), 46993– 47006.

https://doi.org/10.18632/oncotarget.16551

145. Chen D., Wang H., Zhang M., Jiang S., Zhou C., Fang B., Chen P. (2018) Abnormally expressed long non-coding RNAs in prognosis of osteosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Bone Oncol.* 13, 76–90.

https://doi.org/10.1016/j.jbo.2018.09.005

- 146. Sun K., Zhao J. (2019) A risk assessment model for the prognosis of osteosarcoma utilizing differentially expressed lncRNAs. *Mol. Med. Rep.* **19**(2), 1128–1138. https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9768
- 147. Zhang J., Ju C., Zhang W., Xie L. (2018) LncRNA SNHG20 is associated with clinical progression and enhances cell migration and invasion in osteosarcoma. *IUBMB Life*. **70**(11), 1115–1121. https://doi.org/10.1002/iub.1922
- 148. Логинов В.И., Филиппова Е.А., Куревлев С.В., Фридман М.В., Бурденный А.М., Брага Э.А. (2018) Супрессорные и гиперметилируемые микроРНК в патогенезе рака молочной железы. *Генетика*. 54(7), 757–775. https://doi.org/10.1134/S0016675818070081
- 149. Stelzer G., Rosen R., Plaschkes I., Zimmerman S., Twik M., Fishilevich S., Iny Stein T., Nudel R., Lieder I., Mazor Y., Kaplan S., Dahary D., Warshawsky D., Guan-Golan Y., Kohn A., Rappaport N., Safran M., Lancet D. (2016) The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analysis. *Curr. Protoc. Bioinformatics.* 54, 1.30.1–1.30.33. doi 10.1002 / cpbi.5
- 150. Mi H., Thomas P. (2009) PANTHER pathway: an ontology-based pathway database coupled with data analysis tools. *Methods Mol. Biol.* **563**, 123–140. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-175-2_7

LONG NON-CODING RNAs AS COMPETITIVE ENDOGENOUS RNAs IN OSTEOSARCOMA

N. E. Kushlinskii¹, M. V. Fridman², and E. A. Braga^{3, 4, *}

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 115478 Russia

²Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 117971 Russia

³Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, 125315 Russia

⁴Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, 115478 Russia

*e-mail: eleonora10 45@mail.ru

More than twenty years ago, miRNAs began to be considered and studied as a new class of RNA, but their regulatory role seems increasingly significant. It turned out, however, that the function of miRNA as a "master regulator" can be controlled by other protein non-coding RNAs (ncRNAs), in particular long ncRNAs (lncRNAs). The regulatory functions of lncRNAs were indicated in tumors of various locations and, in particular, in osteosarcomas, the most common and most aggressive malignant bone disease in children during puberty. This review discusses the studies on the role of lncRNAs in gene expression regulation by the mechanism of competitive endogenous RNAs (ceRNAs). Data confirming the involvement of lncRNAs in the main signaling pathways, Notch, PI3K/AKT, Wnt/ β -catenin, JNK, HIV/VEGF, are given. For example, involvement in Notch and PI3K/AKT signaling pathways is shown for seven members of the SNHG family (small nucleolar RNA host gene), and for almost all members of this family, several lncRNA/miRNA/mRNA reg-

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК

ulatory axes have been identified. The functions of other multifunctional oncogenic lncRNAs were also considered, among which 6–10 such axes were determined for TUG1, MALAT1, and XIST. Using the Gene Cards, KEGG, and Panther databases, key signaling pathways were identified for the targets of these three multifunctional lncRNAs. The study of lncRNA functions contributes to the development of new diagnostic and prognostic markers for the treatment of patients with osteosarcoma. According to the data presented, interactions between ceRNAs, such as miRNAs, mRNAs, and lncRNAs, represent a new form of gene expression regulation that is involved in various pathophysiological processes, including bone oncogenesis.

Keywords: miRNAs, long non-coding RNAs, competitive endogenous RNAs, osteosarcoma, signaling pathways