УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, 2021, том 52, № 3, с. 93–104

УДК 616-006

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

© 2021 г. А. Ф. Повещенко[a], В. И. Коненков[a], А. Ю. Летягин[a], Г. А. Шкурат[a, *]

[a] *Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук", Новосибирск, 630117 Россия*

**e-mail: gashkurat2016@yandex.ru*

Поступила в редакцию 04.07.2020 г.
После доработки 18.08.2020 г.
Принята к публикации 02.09.2020 г.

Биомолекулы, которые секретируются клетками опухоли, или другими клетками организма в ответ на опухоль, используются в клинической практике в качестве опухолевых биомаркеров. К ним относят протеины, ДНК- и РНК-молекулы, а также другие типы биомолекул. В данном обзоре анализируются современные данные о протеиновых, а также ДНК- и РНК-биомаркерах различных злокачественных новообразований.

Ключевые слова: биомаркеры, злокачественные новообразования

DOI: 10.31857/S030117982103005X

Злокачественные новообразования (ЗНО) – проблема высокой социальной значимости. Они являются одной из основных причин смерти и инвалидизации населения в различных странах.

Стратегия борьбы с ЗНО заключатся в комплексе профилактических, диагностических и лечебных мер. Они направлены на выявление предраковых состояний и повышение эффективности их лечения; на обнаружение опухолевого процесса на возможно более ранней стадии; на диагностику и прогноз онкологических заболеваний; на анализ агрессивности злокачественных новообразований; на обеспечение своевременности и повышение эффективности персонифицированного лечения онкологических заболеваний [3, 7, 25, 38, 65, 82, 83, 87]. Эффективными инструментами профилактики, диагностики и лечения ЗНО являются биологические маркеры (биомаркеры).

Биологические маркеры, согласно определению *National Cancer Institute*, являются биологическими молекулами, обнаруженными в тканях организма, в крови и в других биологических жидкостях и сигнализирующие о развитии нормального или патологического процесса, а также о состоянии здоровья или болезни [55]. Появление в организме биомаркеров связано с рядом факторов, включающих герминативные и соматические мутации, транскрипционные изменения и посттрансляционные модификации [55].

Выявлено огромнейшее разнообразие биомаркеров. К ним относятся нуклеиновые кислоты (например, ядерная ДНК, митохондриальная ДНК, микроРНК и другие некодирующие РНК), протеины (например, антигены, энзимы или рецепторы), пептиды и другие категории биомолекул. Биомаркеры могут появиться в результате нарушений на геномном, протеомном и метаболическом уровне. Обнаружить биомаркеры можно в циркуляторном русле и различных выделениях (стул, моча, слюна, выделениях из соска), поэтому возможны неинвазивные и серийные методы их исследования. Кроме того, с помощью биопсии или современных методов визуализации проводится биомаркерный анализ тканевых образцов [55].

Опухолевыми биомаркерами (ОБМ) в настоящее время принято считать биомолекулы, которые продуцируются или клетками опухоли, или другими клетками организма в ответ на опухоль [104]. Однако некоторые исследователи [110] считают, что к опухолевым маркерам следует относить и различные методы визуализации ЗНО.

Сокращения: ЗНО –злокачественные новообразования; ОБМ – опухолевые биомаркеры; SNP – однонуклеотидные полиморфизмы; цвгДНК – циркулирующая внеклеточная геномная ДНК; цвкДНК – циркулирующей внеклеточной ДНК; мтДНК – митохондриальная ДНК; *ncRNAs* – некодирующие РНК; *lncRNAs* – длинные РНК; *circRNAs* – кольцевые РНК.

Изучение механизмов канцерогенеза позволяет понять причины появления, продукции и секреции опухолевых маркеров в клетках опухоли, крови и (или) в других биологических жидкостях организма, а также количественное изменение их уровня при инициации, развитии опухолевого процесса и метастазировании.

Принято считать, что повышение уровня ОБМ в организме обусловлено тремя механизмами. Первый механизм включает в себя повышенную экспрессию или амплификацию генных продуктов, рост эпигенетических изменений. Второй механизм заключается в увеличении секреции клетками опухоли протеинов или в слущивании (shedding) протеинов с клеточной мембраны. Третий механизм включает в себя процессы клеточной инвазии и ангиогенез [104].

В настоящее время отсутствует общепризнанная классификация опухолевых биомаркеров (ОБМ), несмотря на попытки ее создания различными исследователями [37, 50, 70, 92, 129].

Один из вариантов классификации рассматривается в работе [92]. Mishra A. и соавт. предлагают все ОБМ разделить условно на три типа: первый – на основании стадии заболевания, второй – на основании молекулярной природы ОБМ, третий – на основании других критериев. При этом авторы подчеркивают, что одни и те же маркеры могут относиться к разным типам. К первому типу авторы отнесли прогностические, детекционные, диагностические и предиктивные биомаркеры. Прогностические биомаркеры, позволяющие выявить различия между доброкачественными и злокачественными опухолями [92], отражают естественную историю развития опухоли и предоставляет информацию о вероятном исходе и прогнозе независимо от специфического лечения. Предиктивные биомаркеры, или маркеры ответа, используются исключительно для анализа эффективности проводимого медикаментозного лечения и являются тестом на чувствительность или резистентность опухоли к данному лечению. Диагностические маркеры позволяют у конкретного пациента выявить наличие заболевания и его стадии [4, 6, 92]. Детекционые маркеры используются для скрининга групп пациентов с целью выявления ЗНО на ранних стадиях [62].

К молекулярным биомаркерам ряд авторов отнесли протеиновые, ДНК- и РНК-маркеры, а также другие виды биомаркеров (метаболические и экзосомальные маркеры, летучие органические соединения) [62, 92, 126].

ПРОТЕИНОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ

Протеины являются ключевым звеном молекулярных сигнальных путей в нормальных и трансформированных клетках. Они непосредственно связаны с инициацией и прогрессированием опухолей и поэтому протеиновые биомаркеры (пБМ) широко используются для диагностики и прогнозирования онкологических заболеваний. В клинической практике США применяются только одобренные FDA (Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов) биомаркеры [92].

Протеиновые биомаркеры можно разделить на следующие классы: онкофетальные антигены (CEA, AFP и др.); гликопротеиновые антигены (CA 125, CA 19.9, CA 15-3 и др.); ферменты (PSA, ALP, NSE и др.); гормональные рецепторы (ER, PR, β-hCG, calcitonin и др.); другие биомолекулы (VMA, 5HIAA и др.) [127].

Применение протеиновых биомаркеров в клинической практике сталкивается с рядом проблем: ранняя диагностика затруднительна, так как низкий уровень маркеров имеется и у здоровых людей; лишь опухоли больших размеров сопровождаются значительным увеличением экспрессии протеиновых маркеров по сравнению с нормальным уровнем; у некоторых пациентов, имеющих злокачественное новообразование, уровень маркеров не отличается от нормальных показателей; повышенный уровень маркера может быть вызван причинами, не связанными с канцерогенезом. Однако комбинированное использование большого числа опухолевых маркеров является эффективным средством клинического анализа онкологических заболеваний. Кроме того, в настоящее время появляются новые онкомаркеры, характеризующиеся высокой чувствительностью и специфичностью [56].

Для ранней диагностики ЗНО у пациентов, находящихся в группе высокого риска онкологических заболеваний, используют протеиновые биомаркеры (пБМ). С этой целью наиболее часто применяется альфа-фетопротеин (гепатоцеллюлярный рак, герминогенные опухоли); бета-хорионический гонадотропин человека (рак яичка, хориокарциномае); бета-2-микроглобулин (множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, некоторые лимфомы); CA-125 (рак яичника); CA-15.3, CA27-7.29 (рак молочной железы); CA-19.9 (рак поджелудочной железы, желчного пузыря, желчных протоков, желудка); CD20 (неходжкинская лимфома); Calcitonin (медуллярный рак щитовидной железы); раково-эмбриональный антиген (рак яичника, шейки матки, молочной железы, легких, опухоли мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта); лактатдегидрогеназа (герминогенные опухоли); простатический специфический антиген (рак простаты). Однако простатический специфический антиген, раково-эмбриональный антиген и CA-15.3, CA27-7.29 не обладают достаточной специфичностью и чувствительностью для диагно-

стики рака простаты и обнаружения рецидива рака молочной железы [110].

В клинической практике в настоящее время используется широкий спектр онкомаркеров: Tg (тиреоглобулин) при раке щитовидной железы; β2M (бета-2-микроглобулин) и тимидинкиназа (TK) – при множественной миеломе и хроническом лимфоцитарном лейкозе; раково-эмбриональный антиген (CEA) при колоректальном раке, раке желудка и поджелудочной железы, раке молочной железы, немелкоклеточном раке легких, раке щитовидной железы; раковый антиген 125(CA 125) – при раке яичников, молочной железы, канцероматозе брюшины; человеческий эпидидимальный протеин 4 (HE4) – при раке тела матки, яичника, немелкоклеточном рак легких; бета-хорионический гонадотрпи (Beta-HCG) – при герминогенных опухолях, хориокарциноме, уротелиальном раке; AFP (*alpha-fetoprotein*) – при гепатоцеллюлярной карциноме и герминогенных опухолях; эстрогеновый рецептор (ER), прогестероновый рецептор (PR) и рецептор эпидермального фактора роста-2 (HER 2) – при раке молочной железы; CA 15-3 – при раке молочной железы, немелкоклеточном раке легких; CA 19-9 – при раке поджелудочной железы, раке желчевыводящей системы; CA 72-4 – при муцинозном раке яичников; CYFRA 21-1 – при раке поджелудочной железы, немелкоклеточном раке легких, раке мочевого пузыря, раке пищевода; S100 – при меланоме; NSE – при нейробластоме, мелкоклеточном раке легких; ProGRP – мелкоклеточный рак легких, медуллярный рак щитовидной железы; Chromogranin A – при нейроэндокринных опухолях, мелкоклеточном раке легких; PSA/free PSA – при раке простаты; SCCA, Her-2-neu – при раке молочной железы; тиреоглобулин – при раке щитовидной железы [56, 68, 126]; использование AFP-L3% (*lens culinaris agglutinin (LCA)-reactive alpha-fetoprotein percentage of total AFP concentration*) совместно с альфа-фетопротеином может служить вспомогательным диагностическим маркером для гепатоцеллюлярного рака [15, 76].

В настоящее время список потенциальных биомаркеров можно дополнить рибосомальными протеинами [51, 126], клаудинами (*Claudin*), присутствующим в экзосомах, выделенных из плазмы больных раком яичника [51, 78, 126]; глипиканом-1, позволяющим с высокой специфичностью и чувствительностью диагностировать рак яичника [27, 88]. Сывороточные *CD*147/*CD*9-дважды-позитивные экзосомы обнаруживаются у больных колоректальным раком на ранней стадии (T1 стадия по UICC классификации), кроме того, уровень сывороточных *CD*147/*CD*9-дважды-позитивных экзосом может быть использован для анализа результатов хирургического лечения и химиотерапии этого вида онкологического заболевания [140].

Некоторые биомаркеры (гипергликозилированный хорионический гонадотропин человека (hCG), α-1-антитрипсин, фукозилированный гаптоглобин, YKL-40) из-за низкой специфичности или чувствительности процедуру валидации не прошли [68].

ДНК-МАРКЕРЫ

ДНК-маркеры, используемые в онкологической практике можно разделить на генетические и эпигенетические [64, 92]. К генетическим ДНК-маркерам различные авторы относят инсерции, делеции, однонуклеотидные полиморфизмы (*SNP*), короткие тандемные повороты, эксцизионную репарацию нуклеотидов, (*Nucleotide Excision Repair,* NER); потерю гетерозиготности, (*Loss of heterozygosity* (LOH)); микросателлитую нестабильность (*Microsatellite instability* (MSI)); потерю гетерозиготности (LOH); вариации числа копий генов; хромосомные аберрации, мутации в митохондриальной ДНК, генетические изменения в циркулирующей ДНК опухолевого происхождения и другие.

Большую группу ДНК-маркеров составляют однонуклеотидные полиморфизмы (*SNP*). В эту многочисленную группу входят такие ДНК-маркеры, как *XRCC1*, *ATM*, *p53 (*рак легкого, опухоли головы и шеи), *CYP1A1*, *RAD1*, *BRCA1* и *BRCA2* (рак молочной железы); и *PGS2* (рак легкого) [92].

Значительную группу составляют ДНК-маркеры с потерей гетерозиготности (LOH); вариацию числа копий генов; хромосомные аберрации, например, транслокации/слияния *BCR-ABL, PML-RARA* при лейкемиях; микросателлитую нестабильность (*MSI*).

Диагностика и прогноз различных ЗНО зависит также от наличия мутации (мутаций) в нуклеотидах проонкогенов (семейство *Ras*, *EGFR*), в генах-супрессорах опухолей (*p16*, *p53*, *p19*, *Rb*, *APC*), в коротких тандемных повторах в генах, кодирующих циклины, а также в генах, связанных с репарацией ДНК (*XRCC*) [126].

Эпигенетические модификации ДНК и ассоциированных с ней протеинов (гистонах и негистонах) являются важными факторами канцерогенеза [92, 109]. К ним относятся метилирование и гидроксиметилирование (*hydroxymethylation*) ДНК, ацетилирование и метилирование гистонов, репарацию в генах (например, *MLH1* или *O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene, MGMT*) ошибочно спаренных нуклеотидов.

В патогенезе многих злокачественных новообразований важную роль играет вызванный метилированием сайленсинг генов-супрессоров *RAR*-β*2*, *ARHI*, *p16*, *TP53,* а также регуляторов клеточного цикла *p21*, *p27.* Эпигенетический сайлесинг генов-онкосупрессоров приводит к ингибирова-

нию апоптоза опухолевых клеток и стимулирует канцерогенез [109].

Сайлесинг генов различных генов, в том числе *CDKN2A*, *TP53*, *APC*, *BRCA1*, посредством метилирования *CpG*-островков ДНК является одним из наиболее изученных механизмов эпигенетических модификаций. Следует отметить, что на малигнизацию процесса как правило указывает гипометилирование повторяющиеся последовательности ДНК, тогда как в нормальных соматических клетках постнатальных тканей этих структуры содержат относительно много *5-methyl cytosine* (m^5C).

При новообразовнии опухоли и ее прогрессии почти всегда имеет место повышенное метилирование ДНК, поэтому выявленное увеличение показателя метилированных генов можно рассматривать как онкомаркер. Исследовать метилированную ДНК можно как в тканях, так и в различных биологических жидкостях (плазме, сыворотке, слюне, моче и др.). Кроме того, технологии выявления метилированной ДНК с каждым годом совершенствуются. Метилированно-специфичная ПЦР (*MSP*) позволяет анализировать сотни и тысячи ДНК-метилированных паттернов и определять наличие или отсутствие генетической активности в отдельной клетке или ткани. В настоящее время выявлено более 200 таких маркеров для диагностики основных видов опухолей человека [19, 104].

В настоящее время активно исследуются циркулирующая ядерная (нуклеарная) и митохондриальная ДНК при различных опухолевых заболеваниях. Циркулирующая внеклеточная геномная ДНК (цвгДНК) в норме и при патологии присутствует в биологических жидкостях организма в виде свободных фрагментов ДНК, макро-молекулярных структур (нуклеосом, ДНК-липидных комплексов, виртосом, ДНК-ловушек, связанных с сывороточными белками или с неклеточными мембранными фрагментами), в составе внеклеточных мембранных везикул (экзосом, микровезикул, апоптических телец) [97, 102, 123].

Уровень циркулирующей внеклеточной ДНК (цвкДНК) в плазме больных колоректальным раком, раком желудка, пищевода, легких, молочной железы значительно выше по сравнению с нормой [119]. Молекулярные изменения, выявленные при анализе цвкДНК, отражают генетические и эпигенетические изменения, характерные для клеточных ДНК первичных опухолей [49]. Наиболее часто в цвкДНК, выделенных из плазмы онкологических больных, обнаруживают такие молекулярные изменения, как снижение стабильности нитей ДНК, микросаттелитные альтерации (потеря гетерозигодности или микросаттелитная нестабильность), эпигенетические изменения (гиперметиляция генов), специфические мутации в генах-супрессорах опухолей и онкогенах [118].

В настоящее время многочисленные работы посвящены изучению митохондрий и молекулярных изменений митохондриальной ДНК (мтДНК) при канцерогенезе [17, 21, 24, 43, 58, 66, 67, 114, 130].

В клетках млекопитающих митохондрии играют ключевую роль в синтезе АТФ и ГТФ, а также нуклеотидов, *Fe-S*-кластеров, гемов и аминокислот, в регуляции воспаления и и апоптоза. В опухолевых клетках митохондрии также играют важную роль в регуляции метаболизма и клеточной смерти. Канцерогенез сопровождается генетическими и эпигенетическими изменениями мтДНК, увеличением продукции активных форм кислорода, снижением окислительного фосфорилирования и, соответственно, активацией аэробного гликолиза [21, 23, 43, 130].

В норме кольцевая двуцепочечная мтДНК человека состоит из 16 569 п.н. и кодирует 11мРНК, 22 тРНК и 2 рРНК [43, 53]. 11 мРНК транслируют 13 протеинов, которые участвуют в окислительном фосфорилировании и входят в состав I, III, IV комплекса дыхательной цепи и АТФ-синтазы. мтДНК плотно упакована в хромосомоподобные структуры, нуклеоиды, белковый состав которых полностью не изучен [74, 40]. Только один протеин является общепризнанным – это коровый компонент нуклеоидов в клетках млекопитающих, митохондриальный транскрипционный фактор А (TFAM) [41, 53]. Нуклеоиды имеют сферическую форму размером около 100 нм и каждый из них содержит более одной копии мтДНК [53, 75]. мтДНК является полиплоидной, поскольку митохондрион содержит от пяти до десяти копий мтДНК, которые имеют между собой структурные отличия [128]. Клеточное содержание копий мтДНК колеблется от 100 до 10000 [20]. Цепи мтДНК отличаются между собой по нуклеотидному составу: в тяжелой цепи больше гуанинов, а в легкой – цитозинов. Уникальным свойством мтДНК является наличие контрольной (или главной некодирующей) области с так называемой смещенной петлей (*D*-петлей) (*displacement loop region*), структура и функция которых исследованы недостаточно. *D*-петля представляет собой трехцепочечный участок с коротким одноцепочечным фрагментом 7*S DNA*. Некодирующая область является регуляторным сайтом репликации и транскрипции мтДНК. В некодирующей области содержится два промотора: промотор тяжелой *H*-цепи (*HSP*) и промотор легкой *L*-цепи (*LSP*), а также точка инициации репликации *H*-цепи (*Он*). Точка инициации репликации (ориждин) *L*-цепи (O_L) находится вне некодирующей области на расстоянии около 11 kb от *Он* [20, 21, 95, 114].

Репликация нитей мтДНК в клетках происходит постоянно и асинхронно при участии ДНК-полимеразы γ (POLγ)(гены *POLG1* и *POLG2*), митохондриального транскрипционного фактора А (*TFAM*), митохондриальной хеликазы *Twinkle* (*C10orf2*), белка *mtSSB,* митохондриальной топоизомеразы I (*TOP1MT*), митохондриальной 12S rRNA диметилазы 1 и митохондриальной 12S rRNA диметилазы 2 (*TFB1M* и *TFB2M*), митохондриальной РНК-полимеразы POLRMT (*POLRMT*) [43, 53, 128, 132, 133].

Ассиметричный механизм репликации мтДНК и, в меньшей степени, нарушения в ходе синтеза дочерних копий молекул мтДНК при помощи POLγ, являются, вероятно, причиной мутагенеза [43].

Мутационные изменения мтДНК обнаружены в опухолевых клетках различных злокачественных новообразований. Анализ таких онкологических заболеваний, как рак легкого, рак головы и шеи, карцинома мочевого пузыря, почечно-клеточная карцинома, рак поджелудочной железы, рак яичника, рак молочной железы, рак желудка, глиомы выявил мутации мтДНК [67]. Масштабный анализ солидных опухолей выявил в почти 60% опухолей наличие по крайней мере одной мутации [43, 63, 116]. Подавляющее большинство этих мутаций являются транзициями C > T в *H*-цепи и T > C в *L*-цепи [43].

Соматические мутации встречаются как в кодирующих, так и в контрольной областях мтДНК клеток различных опухолей [24, 32, 33, 42, 69]. Одной из “горячих” точек является регион *D*-петли (*np* 16024-516), мутации в котором могут приводить к изменению числа копий и экспрессии митохондриальных генов. При исследовании *D*-петли выявлены соматические мутации в этой области при уротелиальном раке (инделы, однонуклеотидные замены), плоско-клеточном раке ротовой полости (точечные мутации, делеции, инсерции), при остром лимфобластном лейкозе (инсерции, однонуклеотидные замены), при гепатоцеллюлярном раке, раке желудка, раке легких, колоректальном раке [74, 141]. При анализе различных злокачественных опухолей часто выявляют мутации в *ND*5 области. В *ND*4 области мутации часто наблюдаются при раке простаты и раке легких, а в *COX*1 часто находят мутации при раке молочной железы, раке шейки матки и раке мочевого пузыря [142]. Некоторые виды мутаций мтДНК, вероятно, могут в дальнейшем быть использованы в качестве биологических маркеров для выявления различных опухолей, в том числе на ранних стадиях [130].

При исследовании многих злокачественных опухолей (рак молочной железы,колоректальный рак, рак желудка, печени, почек, легких, яичника, простаты) обнаружено уменьшение числа копий мтДНК, а при хроническом лимфоцитарном лейкозе, лимфоме Беркитта, лимфоме Ходжкина, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфоме и папиллярной карциноме щитовидной железы, наоборот, выявлено увеличение содержания мтДНК [26].

Таким образом, патогенез онкологических заболеваний сопровождается количественными и качественными изменениями ядерной и митохондриальной ДНК. Их исследование с помощью современных технологий и использование в качестве биомаркеров является перспективным направлением в области клинической онкологии.

РНК-МАРКЕРЫ

Значительную группу биомолекулярных маркеров составляют тканевые и циркулирующие РНК-маркеры [62].

Первоначально в качестве биомаркера использовалась матричная РНК для анализа дифференциальной экспрессии специфических генов при различной, в том числе онкологической, патологии. Мультигенные экспрессионные профили успешно были использованы в качестве прогностических маркеров при изучении различных ЗНО. Для классификации и прогноза рака молочной железы была успешно примененна *PAM50* экспрессионная панель, а для предсказания появления метастазов и рецидивирования рака простаты использовалась другая (31 мРНК) панель, в которой анализировались мРНК, связанные с регуляцией генов клеточного цикла [30, 86, 139].

Использование высоко-производительных технологий секвенирования нового поколения позволило выявить различие между протеин-кодирующими РНК и различными классами некодирующих РНК (*ncRNAs*). Некодирующие *ncRNAs* (короткие, средние и длинные) являются результатом общей (pervasive) транскрипции и составляют большинство транскрибируемого генома млекопитающих. Они принимают участие в различных биологических процессах, в том числе в регуляции транскрипции и трансляции протеин-кодирующих РНК. Многие из них в настоящее время используются как биомаркеры [16, 22, 60, 139].

В настоящее время имеется несколько вариантов классификации некодирующих РНК. Santosh et al. [108] разделяют некодирующие РНК на *ncRNAs*, связанные с трансляцией (транспортные и рибосомальные РНК), на короткие и длинные *ncRNAs*.

Dahariya S и соав. все некодирующие РНК (*ncRNAs*) разделяют на 2 категории: структурные *ncRNAs* и регуляторные *ncRNAs* [31]. К структурным *ncRNAs* Dahariya S. и соав. относят транспортные и рибосомальные *ncRNAs*. Регулирующие

ncRNAs они разделяют на три класса: короткие (*small*), средние (*medium*) и длинные (*long*) *non-coding RNAs* [11, 31, 101]. К коротким РНК-ам относятся *miRNA*, *siRNA*, *piRNA*, *cisRNA*, *telsRNA* и другие *ncRNAs*, длина которых в пределах 20–50 *nucleotides*, к средним – *snoRNA*, *prompts*, *tiRNA*, *snRNA* и многие другие виды *ncRNAs*, размер которых в пределах 50–200 нуклеотидов. Большую группу *ncRNAs* с наибольшим регуляторным потенциалом составляют длинные РНК (*lncRNAs*), размер которых превышает 200 нуклеотидов. К ним относятся такие категории РНК, как интронные (*intronic RNA*), энханцерные (*enhancer RNA*), промоторные (*promoter RNA*), антисмысловые (*antisense RNA*), смысловые (*sence RNA*), межгенные (*intergenic RNA*) и другие (*lncRNAs*) [22, 31, 93, 96].

Наиболее подробная характеристика различных видов длинных ncRNAs представлена в обзоре Jarroux J. et al. [60]. Авторы предложили несколько вариантов классификации *lncRNAs*, основанных на таких критериях, как молекулярная длина, транскрипционные свойства, локализация по отношению к протеин-кодирующим генам и по отношению к регуляторным элементам генов.

В зависимости от длины *lncRNAs* они [60] различают длинные (*long*) или большие (*large*) *lncRNAs*, очень большие межгенные *ncRNAs* (*vlincRNAs*) и макро *lncRNAs* (*macro lncRNAs*); от положения *lncRNAs* по отношению к генам, кодирующим белки – интронные, межгенные, энхансерные, антисмысловые, двунаправленные (*bidirectional*), перекрывающиеся, кольцевые; от расположения кодирующей *lncRNAs* последовательности по отношению к специфическим регуляторным элементам и локусам ДНК – псевдогенные *lncRNAs*, *T-UCR lncRNAs* (транскрипты ультраконсервативной области ДНК), *TERRA* (*lncRNAs*, транскрибируемые с теломер), центромерные *lncRNAs* (транскрипты центромерных последовательностей ДНК), *PALRs* (промотор-ассоциированные *lncRNAs*), энхансерные *lncRNAs*, *UTR*-ассоцииророванные (*ua*)*RNAs*.

Некодирующие РНК играют ключевую роль в различных механизмах регуляции генов, включая эпигенетическую регуляцию, Х хромосомную инактивацию, геномный импринтинг, ядерный и цитоплазматический транспорт (*trafficking*), транскрипцию, мРНК-сплайсинг [10, 12, 90, 91]. *lncRNAs* участвуют во многих процессах, в том числе таких, как клеточная пролиферация и дифференциация, клеточный цикл, метаболизм, апоптоз, поддержание плюропотентности [10, 48, 135].

Некодирующие РНК, являющиеся важнейшими участниками различных физиологических процессов [12], вовлечены в патогенез многих заболеваний, например, атеросклероза, болезнь Альцгеймера, псориаза, аутоиммунного тиреоидита, онкологических заболеваниях [28, 40, 45, 80, 125].

Огромное количество некодирующих РНК используется в качестве онкомаркеров. Среди них наиболее изученными являются микроРНК, составляющими менее 2% от общей РНК [34, 92].

МикроРНК являются небольшими некодирующими молекулами (около 22 пар нуклеотидов), регулирующими экспрессию почти 30% генов и играющими важную роль в регуляции клеточного цикла, дифференциации клеток и метаболических процессов.

Большинство генов микроРНК (около 70%) локализовано внутри интронов или экзонов протеинкодирующих генов, меньше – в межгенных областях (около 30%) [44]. Основной функцией микроРНК считается подавление экспрессии генов на посттранскрипционном уровне посредством связывания с участками в нетранслируемых областях мРНК [2]. МикроРНК регулирует экспрессию генов, воздействуя на трансляцию мРНК и ее деградацию. Этот регулирующий механизм зависит от степени комплементарности микроРНК к мРНК-мишени. Считается, что полная (или почти полная комплементарность запускает процесс деградации мРНК посредством комплекса *RISC*, в то время как при неполной комплементарности трансляция мРНК блокируется рибосомой [28]. Действия *RISC* можно разделить на два этапа – распознавание и осуществление регуляторного эффекта. За узнавание и связывание мишени отвечает комплементарное связывание участка узнавания (*seed*) в микроРНК и узнаваемого участка (*seed-match* или *miRNA response element – MRE*) в мРНК. Канонические участки узнавания включают нуклеотиды 2–7 или 2–8 с 5'-конца микроРНК, связывание которых может дополнительно подкрепляться неканоническим спариванием первого нуклеотида с 5'-конца микроРНК с аденозином мРНК-мишени. В комплексах, образованных участком узнавания и мишенью часто присутствуют ошибочно спаренные и “вывернутые” основания, причем это может играть важную функциональную роль в механизме узнавания мишени. В силу особенностей узнавания мишеней, большинство микроРНК не обладает строгой специфичностью и способны регулировать до 200–500 мРНК-мишеней. Молекулы мРНК могут содержать множественные сайты узнавания микроРНК, которые являются синергистами или антагонистами. Гибкость и конкурентность узнавания и связывания мишени приводят к формированию сложных регуляторных сетей, вовлекающих большое число экспрессируемых мРНК [2, 8, 105]. Нарушение регуляторных функций микроРНК приводит к появлению различных, в том числе онкологических, заболеваний [47].

В многочисленных работах имеются данные об участии микроРНК в различных канцер-ассо-

циативных процессах, таких как пролиферация, дифференциация, апоптоз, метаболизм, инвазия и лекарственная резистентность. Специфический экспрессионный профиль микроРНК формируется при канцерогенезе, для которого характерно увеличение экспрессии микроРНК, связанных с опухолевым ростом, и снижение экспрессии микроРНК-супрессоров [28].

МикроРНК характеризуются тканевой специфичностью и различные опухоли имеют специфические экспрессионные профили этого вида нуклеиновых кислот. Кроме того, микроРНК присутствует в крови, моче, слюне, спиномозговой и других биологических жидкостях в виде свободно циркулирующих молекул (очень часто ассоциированных с протеинами, особенно, с *Argonaute* 2, *GW*182, и *nucleophosmin*1 (*NPM*1), или внутри экзосом, микровезикул или апоптических телец [98, 97, 12, 136]. В плазме небольшое количество экстрацеллюлярной микроРНК (около 10%) находится связанной с липопротеинами высокой и низкой плотности [2, 5, 28]. Кроме того, в плазме, спино-мозговой жидкости, слюне, моче и других биологических жидкостях [73, 106, 124] циркулируют устойчивые к деградации РНКазами экзосомальные микроРНК. Экспрессионный профиль этих микроРНК в различных биологических жидкостях можно использовать для диагностики опухолей. Например, *EpCAM*-положительные экзосомы выявляются на всех стадиях рака яичника, а экспрессионный профиль экзосомальных miR-21, miR-141, miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-203, miR-205 и miR-214 может служить биомаркером этого заболевания, так в условиях нормы эти микроРНК не обнаруживаются [122].

Экспрессия ткане-специфических популяций микроРНК ассоциируется с клиническими проявлениями различных онкологических заболеваний [2, 28, 92, 99]. Например, сочетанный анализ miR-145 и miR-451 позволяет отличить больных раком молочной железы как от здоровых людей, так и от больных раком печени, легкого, колоректальным раком [28]. Mir-429 может выступать в качестве диагностического маркера при раке легкого, тела матки и простаты. В тканевых образцах этих опухолей уровень ее экспрессии значительно выше по сравнению с нормальной тканью эндометрия. С другой стороны, в таких опухолях как почечно-клеточная аденокарцинома, рак молочной железы, аденокарцинома желудка, рак пишевода, остеосаркома, плоскоклеточный рак полости рта, рак шейки матки, рак поджелудочной железы, плоско-клеточный рак языка, нефробластома, рак носоглотки, саркомы мягких тканей уровень экспрессии miR-429 снижен и ее экспрессионный профиль можно использовать как негативный индикатор развития, прогрессии, прогноза, пролиферации, метастазирования и лекарственной устойчивости этих опухолей [52].

Циркулирующие микроРНК в качестве биомаркеров используются для ранней онкологической диагностики, а также в качестве прогностических и предиктивных критериев [28, 72, 124].

С диагностической целью при раке носоглотки, пищевода, поджелудочной железы, желудка, гортани, мочевого пузыря, эндометрия, шейки матки, молочной железы, а также при гепатоцеллюлярном, колоректальном, почечно-клеточном раке, немелкоклеточном раке легких, лимфоме Ходжкина, хронических и острых лейкозах и других онкологических заболеваниях используются различные виды микроРНК и другие виды коротких некодирующих белки РНК, таких как piwi-взаимодействующие РНК (*piwi-interacting RNAs*), малые ядерные РНК (*snRNAs*), малые ядрышковые РНК (*snoRNAs*) [28].

В настоящее время кроме микроРНК в качестве онкологических биомаркеров рассматриваются длинные *ncRNAs* (*lncRNAs*) и кольцевые РНК [1, 99]. В качестве диагностических биомаркеров используются *HOTAIR* (плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, колоректальный рак, рак поджелудочной железы), *PCAT*-1 (рак мочевого пузыря), *UCA*1 (гепатоцеллюлярная карцинома), *MALAT*1 (аденокарцинама легкого, рак молочной железы, колоректальный рак), *ANRIL* (немелкоклеточный рак легкого), *ZFAS*1 (рак желудка), *HULC* (гепатоцеллюлярный рак) и многие другие *lncRNAs*. Большинство циркулирующих днРНК исследуются в плазме (сыворотке), но в меньшей степени в моче, желудочном соке, желчи, слюне [44, 46, 99, 107, 113, 143, 145].

В последние годы активно изучаются кольцевые РНК и их использование в качестве маркеров при различных онкологических заболеваниях [79, 99].

Кольцевые РНК (*circRNAs*) относятся к отдельному виду эндогенных некодирующих РНК, устойчивых к действию РНКаз и характеризующихся кольцевой структурой. Около 10% генов, транскрибируемых в клетках, могут продуцировать *circRNAs*. Образование *circRNAs* происходит в результате альтернативного бэксплайсинга премРНК. Среди *circRNAs* выделяют 4 категории: экзонные *circRNAs* (*ecircRNA*), циркулярные РНК из интронов (*ciRNAs*), экзон-интронные *circRNAs* (*EIciRNA*), и межгенные *circRNAs*. *CircRNAs* по сравнению с линейными РНК более устойчивы в периферической крови и ткани, и даже в экзосомах [9, 18, 36, 39, 79, 89].

CircRNAs выполняют разнообразные функции. Они являются молекулярными губками микроРНК, взаимодействуют с РНК связывающими протеинами, модулируют стабильность матричных РНК, регулируют транскрипцию генов. Эндогенные *circRNAs* могут быть транслированы в

протеины [9, 14, 29, 35, 54, 77, 85, 89, 94, 100, 112, 115, 117, 118, 138, 144].

Главной функцией *circRNAs* является регуляция экспрессии генов. *CircRNAs*, содержащие *MREs* (элементы ответа микроРНК), могут, подобно губкам (*sponges*), конкурентно абсорбировать микроРНК и таким образом менять функциональные свойства соответствующих микроРНК. В результате происходит ослабление ингибиторного воздействия на гены-мишени, вызывая увеличение их экспрессии. CircRNAs могут также связывать РНК-связывающие протеины (*RBPs*), такие как AGO, RNA polymerase II, QKI, EIF4A3, и MBL. Более того, связывая протеины, circRNAs могут выполнять каркасную функцию, способствуя взаимодействию между ферментами и их субстратами. CircRNAs могут связываться с рибосомами и быть транслированы в короткие протеины, содержащие функциональные домены. Благодаря взаимодействию с элементами сплайсосом и регулированию баланса между каноническим и альтернативным сплайсингом, *circRNAs* непосредственно оказывают влияние на экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровне [98, 102]. Участвуя в регуляции транскрипции генов, сплайсинга, взаимодействия с различными протеинами, кольцевые РНК вовлечены в процессы канцерогенеза различных опухолей [18, 36, 79, 89, 103, 115].

В настоящее время, несмотря на отсутствие ясного представления о роли *circRNAs* в развитии и прогрессии опухолевого процесса, исследователи считают эти нуклеиновые кислоты перспективными диагностическими биомаркерами различных опухолей [85, 103, 118, 136]. В отличие от линейных РНК кольцевые РНК (*circRNAs*) имеют закрытую высокостабильную структуру, устойчивую к разрушительному действию РНК эндонуклеаз (RNaseR). Более того, в тканевых образцах, плазме, слюне обнаруживаются клеточно-специфические и специфичные для определенных стадий канцерогенеза экспрессионные профили этой категории нуклеиновых кислот [85, 131]. Например, значительное увеличение *circCCDC66* в тканевых образцах колоректального рака указывает на плохой прогноз заболевания [57, 85]. Увеличение экспрессии *circSETDB*1 обнаружено у больных с серозным раком яичников. Высокий уровень данной кольцевой РНК позволяет отличить здоровых людей от больных этой формой рака [85, 134]. Значительное увеличение экспресионного уровня *circPVT*1 в сыворотке и в клетках ткани остеосаркомы выявлено у пациентов с остеосаркомой [14, 71]. Анализ экспрессионного профиля *hsa_circ*_0004277 показал значительное снижение экспрессии этой *circRNA* у больных острым миелиодным лейкозом [14, 81]. Достоверное увеличение в опухолевых клетках и плазме крови экспрессионного уровня *hsa_circ*_0013958 выявлено у пациентов с аденокарциномой легких [14, 146]. В ряде обзоров приводятся данные об исследовании биологических функций *circRNAs* и использовании этих молекул в качестве диагностических, прогностических и предиктивных биомаркеров онкологических заболеваний [14, 29, 77, 84, 85, 99, 112, 115, 117, 118].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время выявлено огромнейшее количество биомаркеров, но раннее обнаружение злокачественных новообразований, анализ их агрессивности и чувствительности к проводимой терапии по-прежнему остается актуальной проблемой. Остается надеяться, что в ближайшем будущем появятся идеальные биомаркеры, которые будут в арсенале клинической онкологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И.* и др. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62. № 1. С. 52–59.
2. *Запорожченко И.А.* МикроРНК плазмы крови в норме и при раке легкого, пробоподготовка, профилирование экспрессии, биоинформатический анализ и верификация потенциальных маркеров. / 2018. Диссер. ... уч. ст. к. б. н., 171 с.
3. Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993–2013 гг. / под общей ред. Каприна А.Д., Старинского В.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИРЦ” Минздрава, 2015. 511 с.
4. *Имянитов Е.Н.* Принципы индивидуализации противоопухолевой терапии. // Практическая онкология. 2013. Т. 14. № 4. С. 187–194.
5. *Петров А.М., Зефиров А.Л.* Холестерин и липидные плотики биологических мембран. Роль в секреции, рецепции и функционировании ионных каналов // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44. № 1. С. 17–38.
6. *Ракул С.А., Камилова Т.А., Голота А.С. и др.* Прогностические и предиктивные биомаркеры рака предстательной железы (обзор литературы) // Онкоурология. 2017. Т. 13. № 4. С. 111–121.
7. *Черезов А.Е.* Общая теория рака: тканевый подход. / М.: Изд-во МГУ, 1997. 252 с.
8. *Afonso-Grunz F., Müller S.* Principles of miRNA-mRNA interactions: beyond sequence complementarity. // Cell Mol. Life Sci. 2015. V. 72. № 16. P. 3127–3141.
9. *Agostini M., Ganini C., Candi E. et al.* The role of noncoding RNAs in epithelial cancer // Cell Death Discov. 2020. V. 6. P. 13.
10. *Akhade V.S., Pal D., Kanduri C.* Long Noncoding RNA: Genome Organization and Mechanism of Action // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. V. 1008. P. 47–74.
11. *Alvarez-Dominguez J.R., Lodish H.F.* Emerging mechanisms of long noncoding RNA function during normal and malignant hematopoiesis // Blood. 2017. V. 130. № 18. P. 1965–1975.

12. *Anastasiadou E., Jacob L.S., Slack F.J.* Non-coding RNA networks in cancer // Nat. Rev. Cancer. 2018. V. 18. № 1. P. 5–18.
13. *Anfossi S., Fu X., Nagvekar R., Calin GA.* MicroRNAs, regulatory messengers inside and outside cancer cells // Adv. Exp. Med. Biol. 2018. V. 1056. P. 87–108.
14. *Bach D.H., Lee S.K., Sood A.K.* Circular RNAs in cancer // Mol. Ther. Nucleic Acids. 2019. V. 16. P. 118–129.
15. *Belczacka I., Latosinska A., Metzger J. et al.* Proteomics biomarkers for solid tumors: Current status and future prospects. // Mass Spectrom. Rev. 2019. V. 38. № 1. P. 49–78.
16. *Bernardo B.C., Charchar F.J., Lin R.C. et al.* A microRNA guide for clinicians and basic scientists: background and experimental techniques // Heart Lung. Circ. 2012. V. 21. № 3. P. 131–142.
17. *Berridge M.V., Dong L., Neuzil J.* Mitochondrial DNA in tumor initiation, progression, and metastasis: role of horizontal mtDNA transfer // Cancer Res. 2015. V. 75. № 16. P. 3203–3208.
18. *Bolha L., Ravnik-Glavač M., Glavač D.* Circular RNAs: biogenesis, function, and a role as possible cancer biomarkers // Int. J. Genomics. 2017. V. 2017. P. 6218353.
19. *Booth M.J., Branco M.R., Ficz G. et al.* Quantitative sequencing of 5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine at single-base resolution // Science. 2012. V. 336. № 6083. P. 934–937.
20. *Buonaguro F.M., Caposio P., Tornesello M.L. et al.* Cancer diagnostic and predictive biomarkers 2018 // Biomed. Res. Int. 2019. V. 2019. P. 3879015.
21. *Bussard K.M., Siracusa L.D.* Understanding mitochondrial polymorphisms in cancer // Cancer Res. 2017. V. 77. № 22. P. 6051-6059.
22. *Chan J.J., Tay Y.* Noncoding RNA:RNA regulatory networks in cancer // Int. J. Mol. Sci. 2018. V. 19. № 5. P. E1310.
23. *Chandel N.S.* Mitochondria as signaling organelles // BMC Biol. 2014. V. 12. P. 34.
24. *Chatterjee A., Dasgupta S., Sidransky D.* Mitochondrial subversion in cancer // Cancer Prev. Res. (Phila). 2011. V. 4. № 5. P. 638–654.
25. *Chen X.H., Huang S., Kerr D.* Biomarkers in clinical medicine // IARC Sci. Publ. 2011. V. 163. P. 303–322.
26. *Choudhury A.R., Singh K.K.* Mitochondrial determinants of cancer health disparities // Semin. Cancer Biol. 2017. V. 47. P. 125–146.
27. *Cordonnier M., Chanteloup G., Isambert N. et al.* Exosomes in cancer theranostic: Diamonds in the rough // Cell Adh. Migr. 2017. V. 11. № 2. P. 151–163.
28. *Cui M., Wang H., Yao X. et al.* Circulating MicroRNAs in cancer: potential and challenge // Front. Genet. 2019. V. 10. P. 626.
29. *Cui X., Wang J., Guo Z. et al.* Emerging function and potential diagnostic value of circular RNAs in cancer // Mol. Cancer. 2018. V. 17. № 1. P. 123.
30. *Cuzick J., Swanson G.P., Fisher G.* Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study // Lancet Oncol. 2011. V. 12. № 3. P. 245–255.
31. *Dahariya S., Paddibhatla I., Kumar S. et al.* Long non-coding RNA: Classification, biogenesis and functions in blood cells // Mol. Immunol. 2019. V. 112. P. 82–92.
32. *Dasgupta S., Shao C., Keane T.E. et al.* Detection of mitochondrial deoxyribonucleic acid alterations in urine from urothelial cell carcinoma patients // Int. J. Cancer. 2012. V. 131. № 1. P. 158–164.
33. *Dasgupta S., Soudry E., Mukhopadhyay N. et al.* Mitochondrial DNA mutations in respiratory complex-I in never-smoker lung cancer patients contribute to lung cancer progression and associated with EGFR gene mutation // J. Cell Physiol. 2012. V. 227. № 6. P. 2451–2460.
34. *Djebali S., Davis C.A., Merkel A. et al.* Landscape of transcription in human cells // Nature. 2012. V. 489. № 7414. P. 101–8.
35. *Dong Y., He D., Peng Z. et al.* Circular RNAs in cancer: an emerging key player // J. Hematol. Oncol. 2017. V. 10. № 1. P. 2.
36. *Dragomir M., Calin G.A.* Circular RNAs in cancer – lessons learned from microRNAs // Front. Oncol. 2018. V. 8. P. 179.
37. *Drake T.M., Søreide K.* Cancer epigenetics in solid organ tumours: A primer for surgical oncologists // Eur. J. Surg .Oncol. 2019. V. 45. № 5. P. 736–746.
38. *Duffy M.J.* Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancer // Med. Princ. Pract. 2013. V. 22. № 1. P. 4–11.
39. *Eger N., Schoppe L., Schuster S. et al.* Circular RNA splicing // Adv. Exp. Med. Biol. 2018. V. 1087. P. 41–52.
40. *Esteller M.* Non-coding RNAs in human disease. // Nat. Rev. Genet. 2011. V. 12. № 12. P. 861–874.
41. *Farge G., Falkenberg M.* Organization of DNA in mammalian mitochondria // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 11. P. E2770.
42. *Ferguson L.R., Chen H., Collins A.R. et al.* Genomic instability in human cancer: Molecular insights and opportunities for therapeutic attack and prevention through diet and nutrition // Semin. Cancer Biol. 2015. V. 35. P. S5–S24.
43. *Gammage P.A., Frezza C.* Mitochondrial DNA: the overlooked oncogenome? // BMC Biol. 2019. V. 17. № 1. P. 53.
44. *Gao S., Xu X., Wang Y. et al.* Diagnostic utility of plasma lncRNA small nucleolar RNA host gene 1 in patients with hepatocellular carcinoma // Mol. Med. Rep. 2018. V. 18. № 3. P. 3305–3313.
45. *Garzon R., Calin G.A., Croce C.M.* MicroRNAs in cancer // Annu. Rev. Med. 2009. V. 60. P. 167–179.
46. *Ge X., Wang Y., Nie J. et al.* The diagnostic/prognostic potential and molecular functions of long non-coding RNAs in the exosomes derived from the bile of human cholangiocarcinoma // Oncotarget. 2017. V. 8. № 41. P. 69995–70005.
47. *Gebert L.F.R., MacRae I.J.* Regulation of microRNA function in animals. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2019. V. 20. № 1. P. 21–37.
48. *Geisler S., Coller J.* RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2013. V. 14. № 11. P. 699–712.

49. *González-Masiá J.A., García-Olmo D., García-Olmo D.C.* Circulating nucleic acids in plasma and serum (CNAPS): applications in oncology // Onco Targets Ther. 2013. V. 6. P. 819–832.
50. *Goossens N., Nakagawa S., Sun X. et al.* Cancer biomarker discovery and validation // Transl. Cancer Res. 2015. V. 4. № 3. 256–269.
51. *Guimaraes J.C., Zavolan M.* Patterns of ribosomal protein expression specify normal and malignant human cells // Genome Biol. 2016. V. 17. № 1. P. 236.
52. *Guo C.M., Liu S.Q., Sun M.Z.* miR-429 as biomarker for diagnosis, treatment and prognosis of cancers and its potential action mechanisms: A systematic literature review // Neoplasma. 2020. V.67. № 2. P. 215–228.
53. *Gustafsson C.M., Falkenberg M., Larsson N.G.* Maintenance and expression of mammalian mitochondrial DNA // Annu. Rev. Biochem. 2016. V. 85. P. 133–160.
54. *Han Y.N., Xia S.Q., Zhang Y.Y. et al.* Circular RNAs: A novel type of biomarker and genetic tools in cancer // Oncotarget. 2017. V. 8. № 38. P. 64551–64563.
55. *Henry N.L., Hayes D.F.* Cancer biomarkers // Mol. Oncol. 2012. V. 6. № 2. 140–146.
56. *Holdenrieder S., Pagliaro L., Morgenstern D. et al.* Clinically meaningful use of blood tumor markers in oncology // Biomed. Res. Int. 2016. V. 2016. P. 9795269.
57. *Hsiao K.Y., Lin Y.C., Gupta S.K. et al.* Noncoding effects of circular RNA CCDC66 promote colon cancer growth and metastasis // Cancer Res. 2017. V. 77. № 9. P. 2339–2350.
58. *Hsu C.C., Tseng L.M., Lee H.C.* Role of mitochondrial dysfunction in cancer progression. // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2016. V. 241. № 12. P. 1281–1295.
59. *Isin M., Ozgur E., Cetin G. et al.* Investigation of circulating lncRNAs in B-cell neoplasms // Clin. Chim. Acta. 2014. V. 431. P. 255–9.
60. *Jarroux J., Morillon A., Pinskaya M.* History, discovery, and classification of lncRNAs // Adv. Exp. Med. Biol. 2017. V. 1008. P. 1–46.
61. *Jones J.B., Song J.J., Hempen P.M. et al.* Detection of mitochondrial DNA mutations in pancreatic cancer offers a "mass"-ive advantage over detection of nuclear DNA mutations // Cancer Res. 2001. V. 61. № 4. P. 1299–1304.
62. *Joshi G., Kaur R., Kaur H.* Biomarkers in cancer. // IRJPBS. 2016. V. 3. № 3. P. 29-44.
63. *Ju Y.S., Alexandrov L.B., Gerstung M. et al.* Origins and functional consequences of somatic mitochondrial DNA mutations in human cancer. // Elife. 2014. V. 3. P. e029935.
64. *Kamel H.F.M., Al-Amodi H.S.A.B.* Exploitation of gene expression and cancer biomarkers in paving the path to era of personalized medicine // Genomics. Proteomics. Bioinformatics. 2017. V. 15. № 4. 220–235.
65. *Karley D., Gupta D., Tiwari A.* Biomarker for cancer: a great promise for future // World. J. Oncol. 2011. V. 2. № 4. P. 151–157.
66. *Kenny T.C., Germain D.* MtDNA, Metastasis, and the mitochondrial Unfolded Protein Response (UPRmt) // Front Cell Dev. Biol. 2017. V. 5. P. 37.
67. *Kirches E.* MtDNA as a cancer marker: a finally closed chapter? // Curr. Genomics. 2017. V. 18. № 3. P. 255–267.
68. *Kirwan A., Utratna M., O'Dwyer M.E. et al.* glycosylation-based serum biomarkers for cancer diagnostics and prognostics // Biomed. Res Int. 2015. V. 2015. P. 490531.
69. *Kloss-Brandstätter A., Schäfer G., Erhart G. et al.* Somatic mutations throughout the entire mitochondrial genome are associated with elevated PSA levels in prostate cancer patients // Am. J. Hum. Genet. 2010. V. 87. № 6. P. 802–812.
70. *Kumar K., Jain P., Sinha A. et al.* Clinical significance of tumour markers // AJPCT. 2014. V. 2. № 8. P. 1005–1015.
71. *Kun-Peng Z., Xiao-Long M., Chun-Lin Z.* Overexpressed circPVT1, a potential new circular RNA biomarker, contributes to doxorubicin and cisplatin resistance of osteosarcoma cells by regulating ABCB1 // Int. J. Biol. Sci. 2018. V. 14. № 3. P. 321–330.
72. *Larrea E., Sole C., Manterola L. et al.* New concepts in cancer biomarkers: circulating miRNAs in liquid biopsies // Int. J. Mol. Sci. 2016. V. 17. № 5. P. E627.
73. *Lau C., Kim Y., Chia D. et al.* Role of pancreatic cancer-derived exosomes in salivary biomarker development // J. Biol. Chem. 2013. V. 288. № 37. P. 26888–26897.
74. *Lee H.C., Yin P.H., Lin J.C. et al.* Mitochondrial genome instability and mtDNA depletion in human cancers // Ann. N Y Acad. Sci. 2005. V. 1042. P. 109–122.
75. *Lee S.R., Han J.* Mitochondrial nucleoid: shield and switch of the mitochondrial genome // Oxid. Med. Cell Longev. 2017. V. 2017. P. 8060949.
76. *Leerapun A., Suravarapu S.V., Bida J.P. et al.* The utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: evaluation in a United States referral population // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. V. 5. № 3. P. 394–402.
77. *Lei B., Tian Z., Fan W. et al.* Circular RNA: a novel biomarker and therapeutic target for human cancers // Int. J. Med. Sci. 2019. V. 16. № 2. P. 292–301.
78. *Li J., Sherman-Baust C.A., Tsai-Turton M. et al.* Claudin-containing exosomes in the peripheral circulation of women with ovarian cancer // BMC Cancer. 2009. V. 9. P. 244.
79. *Li J., Li H., Lv X. et al.* Diagnostic performance of circular RNAs in human cancers: A systematic review and meta-analysis // Mol. Genet. Genomic. Med. 2019. V. 7. № 7. P. e00749.
80. *Li J., Xuan Z., Liu C.* Long non-coding RNAs and complex human diseases // Int. J. Mol. Sci. 2013. V. 14. № 9. P. 18790–18808.
81. *Li W., Zhong C., Jiao J. et al.* Characterization of hsa_circ_0004277 as a new biomarker for acute myeloid leukemia via circular RNA profile and bioinformatics analysis // Int. J. Mol. Sci. 2017. V. 18. № 3. P. E597.
82. *Loomans-Kropp H.A., Umar A.* Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine // NPJ Precis. Oncol. 2019. V. 3. P. 3.
83. *Loud J.T., Murphy J.* Cancer screening and early detection in the 21st century // Semin. Oncol. Nurs. 2017. V. 33. № 2. P. 121–128.

84. *Lux S., Bullinger L.* Circular RNAs in cancer // Adv. Exp. Med. Biol. 2018. V. 1087. P. 215–230.
85. *Ma Z., Shuai Y., Gao X. et al.* Circular RNAs in the tumour microenvironment // Mol. Cancer. 2020. V. 19. № 1. P. 8.
86. *Martinez-Ledesma E., Verhaak R.G., Treviño V.* Identification of a multi-cancer gene expression biomarker for cancer clinical outcomes using a network-based algorithm // Sci. Rep. 2015. V. 5. P. 11966.
87. *Maruvada P., Wang W., Wagner P.D. et al.* Biomarkers in molecular medicine: cancer detection and diagnosis // Biotechniques. 2005. V. 38. № 4S. P. 9–15.
88. *Melo S.A., Luecke L.B., Kahlert C. et al.* Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer // Nature. 2015. V. 523. № 7559. P. 177–182.
89. *Meng S., Zhou H., Feng Z. et al.* CircRNA: functions and properties of a novel potential biomarker for cancer // Mol. Cancer. 2017. V. 16. № 1. P. 94.
90. *Mercer T.R., Dinger M.E., Mattick J.S.* Long non-coding RNAs: insights into functions // Nat. Rev. Genet. 2009. V. 10. № 3. P. 155–159.
91. *Mercer T.R., Mattick J.S.* Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation // Nat. Struct. Mol. Biol. 2013. V. 20. № 3. P. 300–307.
92. *Mishra A., Verma M.* Cancer biomarkers: are we ready for the prime time? // Cancers (Basel). 2010. V. 2. № 1. P. 190–208.
93. *Nagano T., Fraser P.* No-nonsense functions for long noncoding RNAs // Cell. 2011. V. 145. № 2. P. 178–181.
94. *Ng W.L., Mohd Mohidin T.B., Shukla K.* Functional role of circular RNAs in cancer development and progression // RNA Biol. 2018. V. 15. № 8. P. 995–1005.
95. *Nicholls T.J., Minczuk M.* In D-loop: 40 years of mitochondrial 7S DNA // Exp. Gerontol. 2014. V. 56. P. 175–181.
96. *O'Day E., Lal A.* MicroRNAs and their target gene networks in breast cancer // Breast. Cancer. Res. 2010. V. 12. № 2. P. 201.
97. *Otandault A., Anker P., Al Amir Dache Z. et al.* Recent advances in circulating nucleic acids in oncology // Ann. Oncol. 2019. V. 30. № 3. P. 374–384.
98. *Pardini B., Calin G.A.* MicroRNAs and long non-coding RNAs and their hormone-like activities in cancer // Cancers (Basel). 2019. V. 11. № 3. P. E378.
99. *Pardini B., Sabo A.A., Birolo G. et al.* Noncoding RNAs in extracellular fluids as cancer biomarkers: the new frontier of liquid biopsies // Cancers (Basel). 2019. V. 11. № 8. P. E1170.
100. *Patop I.L., Kadener S.* CircRNAs in cancer // Curr. Opin. Genet. Dev. 2018. V. 48. P. 121–127.
101. *Ponting C.P., Oliver P.L., Reik W.* Evolution and functions of long noncoding RNAs // Cell. 2009. V. 136. № 4. P. 629–641.
102. *Pös O., Biró O., Szemes T. et al.* Circulating cell-free nucleic acids: characteristics and applications // Eur. J. Hum. Genet. 2018. V. 26. № 7. P. 937–945.
103. *Ragan C., Goodall G.J., Shirokikh N.E.* Insights into the biogenesis and potential functions of exonic circular RNA // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 2048.
104. Role of Biomarkers in Medicine / Ed. by *M. Wang, F.A. Witzmann*. IntechOpen, 2016. 260 p.
105. *Rong D., Sun H., Li Z. et al.* An emerging function of circRNA-miRNAs-mRNA axis in human diseases // Oncotarget. 2017. V. 8. № 42. P. 73271–73281.
106. *Saman S., Kim W., Raya M. et al.* Exosome-associated tau is secreted in tauopathy models and is selectively phosphorylated in cerebrospinal fluid in early Alzheimer disease // J. Biol. Chem. 2012. V. 287. № 6. 3842–3849.
107. *Sanchez Calle A., Kawamura Y., Yamamoto Y. et al.* Emerging roles of long non-coding RNA in cancer // Cancer Sci. 2018. V. 109. № 7. P. 2093–2100.
108. *Santosh B., Varshney A., Yadava P.K.* Non-coding RNAs: biological functions and applications // Cell Biochem. Funct. 2015. V. 33. № 1. P. 14–22.
109. *Sarkar S., Horn G., Moulton K. et al.* Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview // Int. J. Mol. Sci. 2013. V. 14. № 10. P. 21087–113.
110. *Schiffman J.D., Fisher P.G., Gibbs P.* Early detection of cancer: past, present, and future // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2015. P. 57–65.
111. *Sethi S., Ali S., Philip P.A. et al.* Clinical advances in molecular biomarkers for cancer diagnosis and therapy // Int. J. Mol. Sci. 2013. V. 14. № 7. P. 14771–84.
112. *Shang Q., Yang Z., Jia R. et al.* The novel roles of circRNAs in human cancer // Mol. Cancer. 2019. V. 18. № 1. P. 6.
113. *Shao Y., Ye M., Jiang X. et al.* Gastric juice long noncoding RNA used as a tumor marker for screening gastric cancer // Cancer. 2014. V. 120. № 21. P. 3320–3328.
114. *Sharma N., Pasala M.S., Prakash A.* Mitochondrial DNA: Epigenetics and environment // Environ. Mol. Mutagen. 2019. V. 60. № 8. P. 668–682.
115. *Shen B., Wang Z., Li Z. et al.* Circular RNAs: an emerging landscape in tumor metastasis // Am. J. Cancer. Res. 2019. V. 9. № 4. P. 630–643.
116. *Stewart J.B., Alaei-Mahabadi B., Sabarinathan R. et al.* Simultaneous DNA and RNA mapping of somatic mitochondrial mutations across diverse human cancers // PLoS Genet. 2015. V. 11. № 6. e1005333.
117. *Su M., Xiao Y., Ma J. et al.* Circular RNAs in Cancer: emerging functions in hallmarks, stemness, resistance and roles as potential biomarkers // Mol. Cancer. 2019. V. 18. № 1. 90.
118. *Su Y., Zhong G., Jiang N. et al.* Circular RNA, a novel marker for cancer determination (Review) // Int. J. Mol. Med. 2018. V. 42. № 4. P. 1786–1798.
119. *Suraj S., Dhar C., Srivastava S.* Circulating nucleic acids: An analysis of their occurrence in malignancies. // Biomed. Rep. 2017. V. 6. № 1. P. 8-14.
120. *Tang H., Wu Z., Zhang J. et al.* Salivary lncRNA as a potential marker for oral squamous cell carcinoma diagnosis // Mol. Med. Rep. 2013. V. 7. № 3. P. 761–766.
121. *Tang Q., Ni Z., Cheng Z. et al.* Three circulating long non-coding RNAs act as biomarkers for predicting NSCLC. // Cell Physiol. Biochem. 2015. V. 37. № 3. P. 1002–1009.
122. *Taylor D.D., Gercel-Taylor C.* MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2008. V. 110. № 1. P. 13–21.

123. *Thierry A.R., El Messaoudi S., Gahan P.B. et al.* Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology // Cancer Metastasis. Rev. 2016. V. 35. № 3. P. 347–376.
124. *Thind A., Wilson C.* Exosomal miRNAs as cancer biomarkers and therapeutic targets // J. Extracell. Vesicles. 2016. V. 5. P. 31292.
125. *Trzybulska D., Vergadi E., Tsatsanis C.* miRNA and other non-coding RNAs as promising diagnostic markers // EJIFCC. 2018. V. 29. № 3. P. 221–226.
126. *Umelo I.A., Costanza B., Castronovo V.* Innovative methods for biomarker discovery in the evaluation and development of cancer precision therapies // Cancer Metastasis Rev. 2018. V. 37. № 1. P. 125–145.
127. *Vaidyanathan K., Vasudevan D.M.* Organ specific tumor markers: what's new? // Indian. J. Clin. Biochem. 2012. V. 27. № 2. P. 110–120.
128. *Van Gisbergen M.W., Voets A.M., Starmans M.H. et al.* How do changes in the mtDNA and mitochondrial dysfunction influence cancer and cancer therapy? Challenges, opportunities and models // Mutat. Res. Rev. Mutat. Res. 2015. V. 764. P. 16–30.
129. *Velpula N., Yathavakilla C.N., Ramesh A.* Tumor markers- a review // Int. J. Oral. Health. Dent. 2017. V. 3. № 1. P. 1–5.
130. *Verschoor M.L., Ungard R., Harbottle A. et al.* Mitochondria and cancer: past, present, and future // Biomed. Res. Int. 2013. V. 2013. P. 612369.
131. *Vo J.N., Cieslik M., Zhang Y. et al.* The landscape of circular RNA in cancer // Cell. 2019. V. 176. № 4. P. 869–881.
132. *Volobueva A.S., Melnichenko A.A., Grechko A.V. et al.* Mitochondrial genome variability: the effect on cellular functional activity // Ther. Clin. Risk Manag. 2018. V. 14. P. 237–245.
133. *Wang H., Zhou R., Sun L. et al.* TOP1MT deficiency promotes GC invasion and migration via the enhancements of LDHA expression and aerobic glycolysis // Endocr. Relat. Cancer. 2017. V. 24. № 11. P. 565–578.
134. *Wang W., Wang J., Zhang X. et al.* Serum circSETDB1 is a promising biomarker for predicting response to platinum-taxane-combined chemotherapy and relapse in high-grade serous ovarian cancer // Onco. Targets. Ther. 2019. V. 12. P. 7451–7457.
135. *Wang X., Song X., Glass C.K. et al.* The long arm of long noncoding RNAs: roles as sensors regulating gene transcriptional programs // Cold Spring. Harb. Perspect Biol. 2011. V. 3. № 1. P. a003756.
136. *Wang Y., Mo Y., Gong Z. et al.* Circular RNAs in human cancer // Mol. Cancer. 2017. V. 16. № 1. P. 25.
137. *Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S. et al.* The microRNA spectrum in 12 body fluids // Clin. Chem. 2010. V. 56. № 11. P. 1733–1741.
138. *Wu Q., Li P., Wu M. et al.* Deregulation of circular RNAs in cancer from the perspectives of aberrant biogenesis, transport and removal // Front. Genet. 2019. V. 10. P. 16.
139. *Xi X., Li T., Huang Y. et al.* RNA Biomarkers: frontier of precision medicine for cancer // Noncoding RNA. 2017. V. 3. № 1. P. E9.
140. *Yoshioka Y., Kosaka N., Konishi Y. et al.* Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen // Nat. Commun. 2014. V. 5. P. 3591.
141. *Yuan R.T., Sun Y., Bu L.X. et al.* Gene mutations in the D-loop region of mitochondrial DNA in oral squamous cell carcinoma // Mol. Med. Rep. 2015. V. 11. № 6. P. 4496–4500.
142. *Yuan Y., Ju Y.S., Kim Y. et al.* Comprehensive molecular characterization of mitochondrial genomes in human cancers // Nat. Genet. 2020. V. 52. № 3. P. 342–352.
143. *Zhang S., Du L., Wang L. et al.* Evaluation of serum exosomal lncRNA-based biomarker panel for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer // J. Cell Mol. Med. 2019. V. 23. № 2. P. 1396–1405.
144. *Zhao X., Cai Y., Xu J.* Circular RNAs: biogenesis, mechanism, and function in human cancers // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 16. P. E3926.
145. *Zheng Z.K., Pang C., Yang Y. et al.* Serum long noncoding RNA urothelial carcinoma-associated 1: a novel biomarker for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma // J. Int. Med. Res. 2018. V. 46. № 1. P. 348–356.
146. *Zhu X., Wang X., Wei S. et al.* Hsa_circ_0013958: a circular RNA and potential novel biomarker for lung adenocarcinoma // FEBS J. 2017. V. 284. № 14. P. 2170–2182.

Biomarkers of Malignant Neoplasms

A. F. Poveshchenko[a], V. I. Konenkov[a], A. Yu. Letyagin[a], and G. A. Shkurat[a, *]

[a] *Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630117 Russia*

** e-mail: gashkurat2016@yandex.ru*

Abstract—Biomolecules which produced by cells of tumor or by other cells of body in response to the tumor, are used in clinical practice as cancer biomarkers. These include proteins, DNA and RNA, and also other types of biomoleculs. In present review are analyzed contemporary data about protein, DNA and RNA biomarkers of different malignant neoplasms.

Keywords: biomarkers, cancer