

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616-006.04-07

Кит О.И.¹, Кириченко Е.Ю.², Кириченко Ю.Г.³, Новикова И.А.¹, Селютина О.Н.¹, Филиппова С.Ю.²**ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК, АССОЦИИРОВАННЫЕ С КАНЦЕРОГЕНЕЗОМ: БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ**¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, Ростов-на-Дону; ²ЮФУ «Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского», лаборатория функциональной нейроморфологии и электронной микроскопии, 344090, Ростов-на-Дону, Россия; ³ГБУ Ростовской области «Патологоанатомическое бюро», 344085, Ростов-на-Дону

В последнее десятилетие развитие таких технологий, как РНК-секвенирование и биочипы, привело к открытию новых перспективных биомаркеров для персонализированной диагностики рака. Среди них особый интерес представляют длинные некодирующие РНК (lncРНК), которые, согласно недавним исследованиям, выступают как важные регуляторы экспрессии генов на эпигенетическом, транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. В данном обзоре рассматривается роль длинных некодирующих РНК в канцерогенезе и оценивается возможность их применения в диагностике. Представлен ряд примеров перспективных диагностических и прогностических маркеров и обсуждается степень их внедрения в онкологическую практику.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК; злокачественный рост; биомаркеры; молекулярная диагностика.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (1): 13–16.

Kit O.I.¹, Kirichenko E.Yu.², Kirichenko Yu.G.³, Novikova I.A.¹, Selyutina O.N.¹, Filippova S.Yu.²

THE LONG NON-CODING RNA ASSOCIATED WITH CANCEROGENESIS: BIOLOGICAL SIGNIFICANCE AND PERSPECTIVES OF APPLICATION IN DIAGNOSTIC

¹The Rostov oncological research institute of Minzdrav of Russia, 344037 Rostov-on-Don, Russia; ²The D.I. Ivanovskii academy of biology and biotechnology, laboratory of functional neuromorphology and electronic microscopy, 344090 Rostov-On-Don, Russia; ³The Rostov oblast "Pathologicoanatomic bureau", 344085 Rostov-On-Don, Russia

The last decade is characterized by development of such technologies as RNA-sequencing and biochips which resulted in discovery of new perspective biomarkers for personalized diagnostic of cancer. Among them, the long non-coding RNA (lncRNA) are of special interest because according the recent studies they are positioned as important regulators of gene expression on epigenetic, transcription and post-transcription levels. The review considers the role of long non-coding RNA in cancerogenesis. The corresponding of their application in diagnostic is evaluated. A number of examples of perspective diagnostic and prognostic markers. Their degree of implementation in oncological practice is discussed.

Key words: long non-coding RNA; malignant growth; biomarker; molecular diagnostic.

Citation: Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 61 (1): 13–16. (in Russ.)

Введение. Недавние исследования с применением технологий РНК-секвенирования и полногеномных биочипов показали, что совокупно в клетках разных тканей человека и других млекопитающих транскрибируется с разной эффективностью большая часть генома и только 1–2% из этой массы являются кодирующими белок последовательностями [1]. Кроме того, оказалось, что около двух третей транскриптов, которые не относятся к рибосомальной или транспортной РНК, представляют собой регуляторные некодирующие РНК [2]. Среди них класс длинных некодирующих РНК (lncРНК от long non-coding) при относительно слабой изученности демонстрирует большой потенциал для биологической и медицинской науки.

Согласно классическому определению, lncРНК – это молекулы РНК длиной более 200 пар нуклеотидов, с которых не транслируются белки. Большая часть этих транскриптов подвергается полиаденилированию и сплайсингу и имеет ядерную локализацию [3]. В последнем релизе проекта GENCODE (версия 21), выпущенном в июле 2014 г., содержится 15 877 генов длинных некодирующих РНК, на которых могут транскрибироваться 26 414 некодирующих транскриптов [4]. Несмотря на ежегодно возрастающее число описанных разновидностей lncРНК, на настоящий

момент функциональная аннотация известна всего для нескольких сотен этих молекул. Показано [3], что lncРНК играют важную роль во многих клеточных процессах, таких как активация и подавление экспрессии генов, импринтинг и деметилирование ДНК, РНК-интерференция, ремоделирование хроматина и др. Кроме того, в ряде исследований продемонстрирована выраженная связь lncРНК с процессами онкогенеза.

Целью настоящей обзорной работы является обобщение данных литературы по исследованию lncРНК, ассоциированных с процессами развития злокачественных новообразований, и перспективам их применения в качестве потенциальных биомаркеров канцерогенеза для персонализированной диагностики рака.

Молекулярные основы участия длинных некодирующих РНК в процессах канцерогенеза

Будучи вовлеченными в ключевые процессы регуляции экспрессии генов, lncРНК могут проявлять себя как онкогены или онкосупрессоры наравне с кодирующими белок генами. Мутации и/или эпигенетические нарушения могут приводить к изменению экспрессии и структурно-функциональных характеристик той или иной lncРНК, провоцируя неопластический рост ткани. Онкогенный эффект в каждом конкретном случае будет обусловлен функциональным назначением lncРНК в молекулярных клеточных путях.

Функциональное назначение любой lncРНК определяется ее нуклеотидной последовательностью и вторичной структу-

Для корреспонденции: Филиппова С.Ю., E-mail: filsv@yandex.ru

For correspondence: Filippova Svetlana, E-mail: filsv@yandex.ru

рой, которая может образовывать разнообразные элементы – дуплексы, шпильки, внутренние петли и др., выступающие сайтами связывания для многих белков. При этом некоторые lncРНК образуют сложные третичные пространственные структуры, которые служат в качестве своеобразных строительных лесов для сборки и осуществления ферментативной активности многокомпонентных белковых комплексов [5]. К таким комплексам, например, относятся белковые системы, образуемые гистонмодифицирующими белками и белками модификаторами хроматина, деятельность которых в процессах онкогенеза часто нарушена. Одним из примеров lncРНК, задействованной в канцерогенезе на этом уровне, является транскрипт HOTAIR (HOX Antisense Intergenic RNA), повышенная экспрессия которого наблюдается во многих случаях неопластической трансформации тканей. Показано, что эта lncРНК участвует как минимум в двух механизмах эпигенетической регуляции экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста. HOTAIR является специфическим негативным регулятором ряда так называемых гомеобоксных генов, направляя белки ингибиторного комплекса 2 (PRC2) к локусу HOXD, расположенному на 2-й хромосоме [6]. Гомеобоксные гены играют ключевую роль в процессах апоптоза, клеточной сигнализации, подвижности и ангиогенеза, поэтому нарушение их экспрессии часто оказывает онкогенное действие [7]. Кроме того, HOTAIR взаимодействует с гистонмодифицирующим комплексом, участвуя в метилировании и деметилировании гистонов, неспецифически подавляя экспрессию некоторых генов-онкосупрессоров, например PTEN и GDF15 [8, 9].

Другим примером сложных молекулярных комплексов, функция которых может быть нарушена при росте злокачественной опухоли, являются сплайсеосомы, одним из компонентов которых является длинная некодирующая РНК под названием MALAT1 (Metastasis-Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1). Показано, что эта lncРНК регулирует клеточный уровень активных форм SR белков, осуществляющих альтернативный сплайсинг [10]. Повышенная экспрессия MALAT1 вызывает усиленную пролиферацию клеток, изменяя уровень процессинга пре-мРНК факторов транскрипции, участвующих в прохождении клеточного цикла [11].

Взаимодействуя с ДНК, некоторые длинные некодирующие РНК формируют дуплексы, создавая функциональные мотивы для связывания белков, как это происходит, например, в процессах направления факторов транскрипции к определенным генетическим локусам. Известно, что опухоль часто сопровождается аномальным функционированием специфических факторов транскрипции, однако пока мало сведений о том, как в этот процесс могут быть вовлечены lncРНК. Ярким примером здесь могут быть длинные некодирующие транскрипты PCGEM1 (Prostate Cancer Gene Expression Marker 1) и PRNCR1 (Prostate Cancer Associated Non-Coding RNA 1), которые в норме направляют связывание андрогенового рецептора со специфическими андрогензависимыми энхансерами в геноме человека. В то же время при инициации и развитии рака предстательной железы наблюдается повышенная экспрессия этих lncРНК в ткани опухоли. Предположительно, увеличение концентрации этих молекул ведет к повышению как гормонозависимой, так и независимой активации генетических программ, ведущих к неконтролируемой пролиферации клеток, что, в частности, может быть одной из причин развития устойчивых к кастрации форм рака предстательной железы [12].

Взаимодействие неспаренных участков молекул lncРНК с другими РНК может являться основой регуляции функций коротких регуляторных нкРНК, участвующих в процессах РНК-интерференции. Нарушение нормального течения этих процессов при раке иногда ассоциируется с транскрипцией псевдогенов – нефункциональных копий структурных генов, утративших способность кодировать белок, – которые также относятся к lncРНК. Так, показано, что транскрипт псевдогена PTENP1 в норме, вероятно, участвует в защите структур-

ного гена PTEN от подавляющего влияния процессов РНК-интерференции, выступая в качестве молекулярной губки для ряда комплементарных микроРНК (miR-20a, miR-19b, miR-26a, miR-21, miR-214, miR-216, miR-217). Возможно, именно потерей этого механизма объясняется снижение уровня PTEN при выключении экспрессии PTENP1, установленное для некоторых случаев колоректальной карциномы [13].

Более того, длинные нкРНК могут подвергаться процессингу с образованием коротких РНК-фрагментов, которые будут осуществлять независимые регуляторные функции в различных компартментах клетки. В частности, lncРНК могут служить источниками онкогенных микроРНК, как это происходит при некоторых случаях развития глиобластом, сопровождающихся ростом экспрессии в ткани опухоли транскрипта H19. Показано [14], что эта lncРНК расщепляется с образованием miR-675, которая подавляет экспрессию T-кадгерина. Этот белок является важным компонентом межклеточных взаимодействий, и его отсутствие ассоциируется с высокой степенью злокачественности опухоли, инвазивным ростом и наличием метастазов [14].

Возможности применения длинных некодирующих РНК в качестве биомаркеров для диагностики рака

Изучение механизмов участия lncРНК в инициации и развитии рака не только расширяет наше понимание биологических основ неопластической трансформации клеток, но и открывает большие возможности для использования lncРНК в молекулярной диагностике. По результатам исследования дифференциальной экспрессии lncРНК в биопсийном или послеоперационном материале некоторых опухолей определен ряд перспективных биомаркеров, специфически связанных с определенными аспектами злокачественного роста, наиболее интересные примеры lncРНК представлены в таблице. В основном lncРНК проявляют себя как диагностические и прогностические маркеры, позволяющие определить наличие злокачественного роста и степень агрессивности опухоли. В меньшей степени исследована возможность применения lncРНК в качестве предсказательных биомаркеров для определения эффективности того или иного лечения.

Перспектива применения РНК в качестве циркулирующего биомаркера долгое время оставалась под вопросом из-за низкой стабильности свободных нуклеиновых кислот в крови и других жидкостях организма. Тем не менее совершенствование методов детекции РНК позволило получить некоторые свидетельства в пользу перспективности применения lncРНК в малоинвазивной онкологической диагностике. Например, показано [35], что повышенное содержание в плазме крови длинной некодирующей РНК HULC (Highly Up-regulated in Liver Cancer) ассоциируется с развитием рака печени [33,34]. Для таких lncРНК, как TUG1 (Taurine Upregulated Gene 1), MALAT1, HOTAIR и GAS5, было продемонстрировано увеличение их содержания в плазме больных множественной миеломой, а повышенная экспрессия lincRNA-p21 ассоциируется с хроническим лимфолейкозом [35].

Помимо плазмы крови, lncРНК определяются и в других жидкостях организма, однако диагностическое значение таких молекул изучено меньше. Известным примером является вошедший в клиническую практику в качестве биомаркера длинной некодирующей РНК PCA3 (Prostate Cancer Antigen 3). Определение уровня этой lncРНК в моче применяется в совокупности с определением уровня простатспецифического антигена в крови и других клинических показателей в диагностических исследованиях неоплазий предстательной железы, и ее высокое содержание ассоциируется с озлокачествлением опухоли [36]. Другим примером малоинвазивного биомаркера для ранней диагностики злокачественного роста может служить lncРНК AA174084, повышенное содержание которой определяется в желудочном соке больных раком желудка [37].

Помимо определения в крови и тканях опухоли дифференциальной экспрессии единичных lncРНК, многообещающим направлением в создании средств диагностики рака яв-

Примеры lncРНК – перспективных тканевых биомаркеров в онкологической практике

lncРНК	Определяемый процесс/ свойство	Наличие/ отсутствие в образце, +/-	Опухоль
Диагностические маркеры			
HOTAIR	Злокачественный рост	+	Плоскоклеточная карцинома гортани [9], гепатоцеллюлярная карцинома [15], поджелудочная железа [8], колоректальная карцинома [16]
PCAT-1 (Prostate Cancer Associated Transcript 1)	Злокачественный рост	+	Колоректальная карцинома [17]
UCA1 (Urothelial Cancer Associated 1)	Злокачественный рост	+	Карцинома мочевого пузыря [18], плоскоклеточная карцинома пищевода [19]
MALAT1	Злокачественный рост	+	Карцинома поджелудочной железы [20], колоректальная карцинома [21]
ANRIL	Злокачественный рост	+	Карцинома желудка [22]
LINC00152	Злокачественный рост	+	Карцинома желудка [23]
Прогностические маркеры			
HOTAIR	Метастазирование	+	Карцинома толстой кишки [24], карцинома молочной железы [25]
	Рецидивирование	+	Гепатоцеллюлярная карцинома [26]
MALAT1	Метастазирование	+	Немелкоклеточная карцинома легкого [27]
	Рецидивирование	+	Гепатоцеллюлярная карцинома [28]
ANRIL (Antisense Non-coding RNA in the INK4 Locus)	Метастазирование	+	Немелкоклеточная карцинома легкого [29]
GAS5 (Growth Arrest-Specific 5)	Низкая степень выживаемости	-	Карцинома толстой кишки [30], гепатоцеллюлярная карцинома [31]
Предсказательные маркеры			
XIST (The X-Inactive-Specific Transcript)	Чувствительность к препаратам химиотерапии	+	Карцинома яичника [32]

ляется поиск уникальных молекулярных профилей на основе полного некодирующего транскриптома, характерных для различных типов или стадий онкологического процесса. Так, N. Erho и соавт. показали, что включение в транскриптомный анализ данных об экспрессии lncРНК позволяет получить панель из 22 некодирующих последовательностей РНК, которая дает возможность определять группы повышенного риска развития метастазов после радикальной простатэктомии с существенно большей точностью, чем традиционные клинические показатели или панели на основе кодирующих белок последовательностей [38]. Полученная диагностическая панель оказалась очень эффективной и была введена в клиническую практику [39,40]. Применение авторами описанного подхода к предсказанию агрессивного течения рака после удаления опухоли также дало обнадеживающие результаты в отношении злокачественных новообразований щитовидной железы [41] и мочевого пузыря [42].

Заключение. Несмотря на то что lncРНК демонстрируют тесную связь с процессами канцерогенеза и было получено множество свидетельств в пользу перспективности их применения в качестве биомаркеров, реальная практика их использования в клинической диагностике пока ограничивается лишь небольшим количеством примеров. Среди них следует отметить панель маркеров на основе 22 некодирующих РНК, позволяющую предсказать развитие метастазов после радикальной простатэктомии [40], и тест на РСА3 [36]. Основной причиной слабого внедрения молекулярных тестов на основе lncРНК является недолгая история пристального изучения их диагностического потенциала в онкологии. Несмотря на то что первая по дате публикация из базы данных PubMed по запросу «lncRNA + cancer + biomarker» относится к 1988 г., 80% работ приходится на последние 4 года, причем именно с 2012 г. количество публикаций начинает увеличиваться ежегодно более чем в 2 раза [43]. Это связано прежде всего с тем, что поиск биомаркеров рака среди lncRNA первоначально

опирался на технологию биочипов, которая позволяла учесть только известные последовательности. В настоящее время в связи с развитием методов РНК-секвенирования нового поколения уровень исследований резко возрос и сопровождается определением новых транскриптов, обладающих большим диагностическим и прогностическим потенциалом. Отмеченная тенденция свидетельствует о возрастающем интересе к длинным некодирующим РНК, что в итоге приведет к расширению практики их применения в качестве потенциальных онкомаркеров в клинической диагностике.

Работа выполнена при поддержке внутреннего гранта Южного федерального университета № 213.01-07-2014/05 ПЧВГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kapranov P., Cawley S.E., Drenkow J., Bekiranov S., Strausberg R.L., Fodor S.P. et al. Large-scale transcriptional activity in chromosomes 21 and 22. *Science*. 2002; 296 (5569): 916–9.
2. Harrow J., Frankish A., Gonzalez J.M., Tapanari E., Diekhans M., Kokocinski F. et al. GENCODE: the reference human genome annotation for The ENCODE Project. *Genome Res*. 2012; 22 (9): 1760–74.
3. Mercer T.R., Dinger M.E., Mattick J.S. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat. Rev. Genet*. 2009; 10 (3): 155–9.
4. lncRNADB (2014). Available at: <http://www.lncrnadb.org/> (accessed 4 April 2015).
5. St Laurent G., Savva Y.A., Kapranov P. Dark matter RNA: an intelligent scaffold for the dynamic regulation of the nuclear information landscape. *Front. Genet*. 2012; 3: 57.
6. Rinn J.L., Kertesz M., Wang J.K., Squazzo S.L., Xu X., Bruggmann S.A. et al. Functional Demarcation of Active and Silent Chromatin Domains in Human HOX Loci by Non-Coding RNAs. *Cell*. 2007; 129 (7): 1311–23.
7. Shah N., Sukumar S. The Hox genes and their roles in oncogenesis. *Nat. Rev. Cancer*. 2010; 10 (5): 361–71.

8. Kim K., Jutooru I., Chadalapaka G., Johnson G., Frank J., Burghardt R. et al. HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene*. 2013; 32 (13): 1616–25.
9. Li D., Feng J., Wu T., Wang Y., Sun Y., Ren J. et al. Long intergenic noncoding RNA HOTAIR is overexpressed and regulates PTEN methylation in laryngeal squamous cell carcinoma. *Am. J. Pathol.* 2013; 182 (1): 64–70.
10. Tripathi V., Ellis J.D., Shen Z., Song D.Y., Pan Q., Watt A.T. et al. The Nuclear-Retained Noncoding RNA MALAT1 Regulates Alternative Splicing by Modulating SR Splicing Factor Phosphorylation. *Mol. Cell.* 2010; 39 (6): 925–38.
11. Tripathi V., Shen Z., Chakraborty A., Giri S., Freier S.M., Wu X. et al. Long noncoding RNA MALAT1 controls cell cycle progression by regulating the expression of oncogenic transcription factor B-MYB. *PLoS Genet.* 2013; 9 (3). Available at: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1003368> (Accessed 25 March 2015).
12. Yang L., Lin C., Jin C., Yang J.C., Tanasa B., Li W. et al. LncRNA-Dependent Mechanisms of Androgen Receptor-regulated Gene Activation Programs. *Nature*. 2013; 500 (7464): 598–602.
13. Poliseno L., Salmena L., Zhang J., Carver B., Haveman W.J., Pandolfi P.P. A coding-independent function of gene and pseudogene mRNAs regulates tumour biology. *Nature*. 2010; 465 (7301): 1033–8.
14. Shi Y., Wang Y., Luan W., Wang P., Tao T., Zhang J. et al. Long non-coding RNA H19 promotes glioma cell invasion by deriving miR-675. *PLoS One*. 2014; 9 (1). Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0086295> (Accessed 20 March 2015).
15. Geng Y.J., Xie S.L., Li Q., Ma J., Wang G.Y. Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39 (6): 2119–28.
16. Kogo R., Shimamura T., Mimori K., Kawahara K., Imoto S., Sudo T. et al. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. *Cancer Res.* 2011; 71 (20): 6320–6.
17. Ge X., Chen Y., Liao X., Liu D., Li F., Ruan H. et al. Overexpression of long noncoding RNA PCAT-1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Med. Oncol.* 2013; 30 (2): 588.
18. Wang X.S., Zhang Z., Wang H.C., Cai J.L., Xu Q.W., Li M.Q. et al. Rapid identification ofUCA1 as a very sensitive and specific unique marker for human bladder carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12 (16): 4851–8.
19. Li J.Y., Ma X., Zhang C.B. Overexpression of long non-coding RNAUCA1 predicts a poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (11): 7938–44.
20. Pang E.J., Yang R., Fu X.B., Liu Y.F. Overexpression of long non-coding RNA MALAT1 is correlated with clinical progression and unfavorable prognosis in pancreatic cancer. *Tumour Biol.* 2015; 36 (4): 2403–7.
21. Zheng H.T., Shi D.B., Wang Y.W., Li X.X., Xu Y., Tripathi P. et al. High expression of lncRNA MALAT1 suggests a biomarker of poor prognosis in colorectal cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (6): 3174–81.
22. Zhang E., Kong R., Yin D., You L., Sun M., Han L. et al. Long noncoding RNA ANRIL indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes tumor growth by epigenetically silencing of miR-99a/miR-449a. *Oncotarget*. 2014; 5 (8): 2276–92.
23. Pang Q., Ge J., Shao Y., Sun W., Song H., Xia T. et al. Increased expression of long intergenic non-coding RNA LINC00152 in gastric cancer and its clinical significance. *Tumour Biol.* 2014; 35 (6): 5441–7.
24. Wu Z.H., Wang X.L., Tang H.M., Jiang T., Chen J., Lu S. et al. Long non-coding RNA HOTAIR is a powerful predictor of metastasis and poor prognosis and is associated with epithelial-mesenchymal transition in colon cancer. *Oncol. Rep.* 2014; 32 (1): 395–402.
25. Sørensen K.P., Thomassen M., Tan Q., Bak M., Cold S., Burton M. et al. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker of metastasis in estrogen receptor-positive primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2013; 142 (3): 529–36.
26. Yang Z., Zhou L., Wu L.M., Lai M.C., Xie H.Y., Zhang F. et al. Overexpression of long non-coding RNA HOTAIR predicts tumor recurrence in hepatocellular carcinoma patients following liver transplantation. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 18 (5): 1243–50.
27. Ji P., Diederichs S., Wang W., Böing S., Metzger R., Schneider P.M. et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene*. 2003; 22 (39): 8031–41.
28. Lai M., Yang Z., Zhou L., Zhu Q., Xie H., Zhang F. et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med. Oncol.* 2012; 29 (3): 1810–6.
29. Lin L., Gu Z.T., Chen W.H., Cao K.J. Increased expression of the long non-coding RNA ANRIL promotes lung cancer cell metastasis and correlates with poor prognosis. *Diagn. Pathol.* 2015; 10 (1): 14.
30. Yin D., He X., Zhang E., Kong R., De W., Zhang Z. Long noncoding RNA GAS5 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Med. Oncol.* 2014; 31 (11): 253.
31. Tu Z.Q., Li R.J., Mei J.Z., Li X.H. Down-regulation of long non-coding RNA GAS5 is associated with the prognosis of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014; 7 (7): 4303–9.
32. Huang K.C., Rao P.H., Lau C.C., Heard E., Ng S.K., Brown C. et al. Relationship of XIST expression and responses of ovarian cancer to chemotherapy. *Mol. Cancer Ther.* 2002; 1 (10): 769–76.
33. Panzitt K., Tschernatsch M.M., Guelly C., Moustafa T., Stradner M., Strohmaier H.M. et al. Characterization of HULC, a novel gene with striking up-regulation in hepatocellular carcinoma, as noncoding RNA. *Gastroenterology*. 2007; 132 (1): 330–42.
34. Xie H., Ma H., Zhou D. Plasma HULC as a promising novel biomarker for the detection of hepatocellular carcinoma. *BioMed. Res Int.* 2013; 2013: 136106.
35. Isin M., Ozgur E., Cetin G., Erten N., Aktan M., Gezer U. et al. Investigation of circulating lncRNAs in B-cell neoplasms. *Clin. Chim. Acta.* 2014; 431: 255–9.
36. Lee G.L., Dobi A., Srivastava S. Prostate cancer: diagnostic performance of the PCA3 urine test. *Nat. Rev. Urol.* 2011; 8 (3): 123–4.
37. Shao Y., Ye M., Jiang X., Sun W., Ding X., Liu Z. et al. Gastric juice long noncoding RNA used as a tumor marker for screening gastric cancer. *Cancer*. 2014; 120 (21): 3320–8.
38. Erho N., Crisan A., Vergara I.A., Mitra A.P., Ghadessi M., Buerki C. et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS One*. 2013; 8 (6). Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0066855> (Accessed 22 March 2015).
39. Karnes R.J., Bergstralh E.J., Davicioni E., Ghadessi M., Buerki C., Mitra A.P. et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *J. Urol.* 2013; 190 (6): 2047–53.
40. Decipher test (2015). Available at: <http://deciphertest.com/> (accessed 2 April 2015).
41. Wiseman S.M., Haddad Z., Walker B., Vergara I.A., Sierocinski T., Crisan A. et al. Whole-transcriptome profiling of thyroid nodules identifies expression-based signatures for accurate thyroid cancer diagnosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013; 98 (10): 4072–9.
42. Mitra A.P., Lam L.L., Ghadessi M., Erho N., Vergara I.A., Alshalalfa M. et al. Discovery and validation of novel expression signature for postcystectomy recurrence in high-risk bladder cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014; 106 (11). Available at: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/106/11/dju290.long> (Accessed 25 March 2015).
43. PubMed (2015). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (accessed 15 March 2015).

Поступила 27.06.15
Received 27.06.15