

ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК В ОПУХОЛЯХ ЧЕЛОВЕКА (НА ПРИМЕРЕ PANDAR)

© 2019 г. С. А. Кошкин¹, Л. С. Адонин¹, М. А. Иванова¹, Е. Н. Толкунова¹, *

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

*E-mail: entolk62@mail.ru

Поступила в редакцию 04.06.2019 г.

После доработки 25.06.2019 г.

Принята к публикации 26.06.2019 г.

Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) представляют собой нуклеотидные последовательности длиной свыше 200 нуклеотидов и играют важную роль в различных процессах, включая пролиферацию и дифференцировку клеток. Многочисленные исследования показали, что длинная некодирующая РНК PANDAR играет онкогенную роль в солидных опухолях человека. Хотя аномальная экспрессия PANDAR детально изучена в ряде солидных опухолей человека, она практически не исследована в глиобластоме. В настоящем обзоре мы обобщаем современные данные о биологических функциях и механизмах, обеспечивающих вовлеченность PANDAR в процессы развития опухоли.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК, диагностические и предиктивные маркеры рака, стволовые клетки глиобластомы

DOI: 10.1134/S004137711908008X

Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении онкологических заболеваний благодаря хирургическим и лучевым методам, а также химио- и таргетной терапии, прогноз течения рака, особенно прогрессирующего, остается плохим (Van Cutsem et al., 2016; Zugazagoitia et al., 2016). Различные биологические проявления злокачественности, а также сложные механизмы развития опухолей – основные причины, из-за которых диагностика опухоли и последующее ее лечение затруднены (Heaney, 2011; Watters et al., 2013). Поэтому важным и неотложным является поиск новых потенциальных терапевтических мишеней и характерных биомаркеров для ранней диагностики и прогнозирования течения онкологического процесса. Среди таких маркеров – длинные некодирующие белок РНК (lncRNAs), длина которых превышает 200 нуклеотидов. За редким исключением молекулы этого класса не имеют очевидной рамки считывания (Chen et al., 2017; Li P. et al., 2015; Ma Y. et al., 2016; Ruan et al., 2016).

Продемонстрировано, что lncRNAs играют жизненно важную роль в патофизиологии заболеваний

человека. Они являются либо онкогенами, либо генами-супрессорами опухолей и нарушение их экспрессии связано с различными клеточными процессами, такими как пролиферация, дедифференцировка, миграция, инвазия и апоптоз (Li J. et al., 2017). Молекулярные механизмы функционирования lncRNAs в опухолегенезе и прогрессировании раковых заболеваний сложны и разнообразны. Так, они могут играть роль “приманки” (decoys to interact) для взаимодействия с транскрипционными факторами, служить “точкой сбора” (скаффолдом) для различных белковых комплексов или конкурировать с микроРНК (miRNAs), выступая в качестве конкурирующей эндогенной РНК (ceRNA) (Wang et al., 2011; Pickard, Williams, 2016; Sun et al., 2016; Yang et al., 2016). Однако детали регуляторного механизма функционирования большинства lncRNAs пока остаются непонятными и в большинстве случаев для его понимания требуются систематические исследования.

Важно отметить, что благодаря высокой тканеспецифичности, эффективности действия и повышенной стабильности молекул, lncRNAs имеют огромный потенциал как индикаторы (маркеры) для выявления рака (Ling et al., 2015; Zhang et al., 2016). Благодаря развитию технологий секвенирования генома с момента аннотации генома мыши (проект FANTOM) (Kawai et al., 2001) и генома человека (Dunham et al., 2012; Harrow et al., 2012), установлены роли длинных некодирующих РНК в координации специфических сигнальных путей с использованием

Принятые сокращения: ГКК – гепатоклеточная карцинома, МФГ – мультиформная глиобластома, ОСК – опухолевые стволовые клетки, lncRNAs – длинные некодирующие РНК (long non-coding RNA), miR – микроРНК, Oct-4 – транскрипционный фактор, кодируемый геном *Pou5f1*; PANDAR (promoter of CDKN1A antisense DNA damage activated RNA) – антисмысловая РНК на промоторе гена *CDKN1A*, активируемая повреждением ДНК.