

<https://doi.org/10.17816/mechnikov201911291-97>

## ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК И ИХ РОЛЬ В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ

О.А. Бейлерли, И.Ф. Гареев, А.Т. Бейлерли

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Для цитирования: Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Бейлерли А.Т. Длинные некодирующие РНК и их роль в метастазировании // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т. 11. – № 2. – С. 91–97. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911291-97>

Поступила: 17.04.2019

Одобрена: 21.05.2019

Принята: 10.06.2019

♦ **Метастазирование рака** — это многоступенчатый процесс, при котором раковые клетки покидают первичный очаг, выживают в кровотоке и колонизируются в отдаленном органе, что служит основной причиной заболеваемости и смертности от рака. Метастазирование опосредуется многоступенчатым процессом, называемым метастатическим каскадом. Начальные шаги включают локальную инвазию и миграцию, ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход и интравасацию. Некодирующие РНК образуют большую часть транскриптома, причем длинные некодирующие РНК (lncRNAs) составляют значительную долю. В последние несколько лет считалось, что значение длинных некодирующих РНК как фрагментов РНК и транскрипционного шума заключалось в том, что они являются мишенями различных физиологических процессов. Было доказано, что они принимают участие в модулировании метастазирования через регуляторные сети на всех стадиях канцерогенеза. В обзоре рассмотрена роль длинных некодирующих РНК как промоторов или ингибиторов метастатического каскада, в частности в метастазировании злокачественных новообразований в головной мозг.

♦ **Ключевые слова:** длинные некодирующие РНК; рак; метастазирование; ангиогенез; клеточная инвазия.

## LONG NON-CODING RNAs AND THEIR ROLE IN METASTASIS

O.A. Beylerli, I.F. Gareev, A.T. Beilerli

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

For citation: Beylerli OA, Gareev IF, Beilerli AT. Long non-coding RNAs and their role in metastasis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(2):91-97. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911291-97>

Received: April 17, 2019

Revised: May 21, 2019

Accepted: June 10, 2019

♦ **Cancer metastasis** is a multistep process in which cancer cells leave the primary focus, survive in the bloodstream, and colonize in a distant organ. This is the main cause of cancer morbidity and mortality. It is mediated by a multistep process called the metastatic cascade. Initial steps include local invasion and migration, angiogenesis, epithelial-mesenchymal transition (EMT) and intravasation. Non-coding RNAs represent a large part of the transcriptome, with long non-coding RNAs (lncRNAs) constituting a large proportion. The perception of long non-coding RNAs as fragments of RNA and transcriptional noise has been constantly replaced by their role as confirmed targets for various physiological processes in the past few years. A large amount of evidence has revealed their role at all stages of carcinogenesis and in modulating metastasis through regulatory networks. In this review, we focus on the role of long non-coding RNAs as promoters or inhibitors in the main stages of the metastatic cascade, and in particular consider their role in the metastasis of malignant tumors into the brain.

♦ **Keywords:** long non-coding RNAs; cancer; metastasis; angiogenesis; cell invasion.

### Введение

Секвенирование генома человека позволило идентифицировать 20 000 кодирующих белок генов, которые составляют менее 2 % генома. Однако было показано, что 70 % человеческого генома транскрибируется в РНК, при этом образуется много тысяч некодиру-

ющих РНК (нкРНК) [1]. Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) представляют большую группу нкРНК длиной более 200 нуклеотидов. lncRNAs, функционирующие как регуляторные факторы, определены для нескольких сложных клеточных процессов, таких как гибель кле-

ток, рост, дифференциация, апоптоз, эпигенетическая регуляция и т. д. В рамках проекта ENCORE были идентифицированы 14 880 человеческих lncRNAs [2]. Они транскрибируются РНК-полимеразой II и почти всегда покрыты тромбоцитами, полиаденилированы и часто срачиваются [3]. Существует несколько разновидностей lncRNA: смысловые, антисмысловые, двунаправленные, интронные и межгенные [4]. Идентификация lncRNAs была ускорена с помощью высокопроизводительного секвенирования РНК (RNA-Seq) и его комбинации с биоинформационными алгоритмами [5]. Благодаря исследованиям профилирования транскрипции было установлено участие lncRNAs в развитии рака человека [6]. Метастазирование служит основной причиной смерти больных раком. Оно опосредуется многоступенчатым процессом, называемым метастатическим каскадом [7, 8]. Начальные шаги включают локальную инвазию и миграцию, ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и интравазацию. Опухолевые клетки поступают в кровообращение в виде отдельных клеток или циркулирующих комплексов опухолевых клеток, покрываются тромбоцитами, чтобы избежать иммунного ответа, и впоследствии останавливаются в капиллярах отдаленных органов для экстравазации. Колонизация начинается с возвращения опухолевых клеток в поддерживающие ниши паренхимы органа, после чего следует латентная фаза, которая может длиться от нескольких месяцев до десятилетий. Необходимым условием роста микрометастазов является их адаптация к локальной микросреде и приобретение способствующих колонизации признаков [9–12]. Характер колонизированных отдаленных органов зависит от типа опухоли и может варьировать от преимущественного распространения в один орган до колонизации различных органов последовательно или одновременно [13]. Некоторые гены и их продукты были идентифицированы для обеспечения важных этапов метастатического процесса, таких как инициация и прогрессирование метастазирования, а также были определены специфические для органа функции метастазирования (вирулентность) [14, 15]. Эти генные продукты включают протеазы, хемокины, цитокины и их рецепторы, ангиогенные факторы, внутриклеточные и трансмембранные киназы, молекулы адгезии, компоненты внеклеточного матрикса, GPI-связанные рецепторы и ферменты, связанные с углеводным обменом [14, 15]. Позже было обнаружено влияние РНК-связанных молекул

на метастазирование. lncRNA и другие типы РНК модулируют метастазирование через регуляторные сети [16, 17]. В этом обзоре мы рассмотрим роль lncRNAs в метастазировании.

### **lncRNAs как новые игроки в метастазировании рака**

lncRNAs обычно определяют как РНК-транскрипты длиной более 200 нуклеотидов без потенциала кодирования белка. Благодаря высокопроизводительным технологиям, таким как секвенирование следующего поколения, исследователи установили функцию lncRNAs в патогенезе заболевания. lncRNAs обнаружены как в цитоплазме, так и в ядре. В зависимости от своего расположения lncRNA может регулировать экспрессию генов *in trans* или *in cis* [18–21]. Нарушение регуляции lncRNAs связано с прогрессированием рака человека [22]. Многие lncRNAs экспрессируются на низком уровне со значительно высокой специфичностью к тканям или типам клеток, что делает их потенциальными мишенями для лечения рака. Метастаз служит наиболее распространенной причиной смерти от рака. Современные данные указывают на то, что lncRNAs играют ключевую роль в метастатическом каскаде посредством множества механизмов.

Органоспецифический метастаз зависит от сложных взаимодействий между раковыми клетками и органами [23]. Каждый орган обладает уникальной средой, которая по-разному препятствует колонизации раковых клеток. Некоторые виды рака распространяются преимущественно на один орган, например, рак предстательной железы метастазирует в костную систему, в то время как другие виды рака могут колонизировать несколько систем органов, рак молочной железы метастазирует в костную систему, легкие, мозг и печень [24]. Помимо лимфатических узлов, печень, легкие, кости и головной мозг являются основными органами, подверженными колонизации различными видами рака [24]. Мы остановимся на участии lncRNAs в основных этапах метастазирования, а также рассмотрим их значение при метастазировании различных опухолей в головной мозг.

### **Молекулярный механизм lncRNA при метастазировании рака**

Метастатический каскад представляет собой скоординированную последовательность клеточно-биологических событий, которая вклю-

чает локальную клеточную инвазию и позволяет раковым клеткам выходить из первичного очага, развивать новые кровеносные сосуды (ангиогенез), мигрировать и проникать через микроокружение, проводить интравазацию и экстравазацию, выживать в кровообращении и, наконец, колонизировать отдаленные органы [25]. Ученые предоставляют все больше доказательств роли lncRNAs на каждом этапе метастазирования. Четкое понимание того, как lncRNAs регулируют разнообразные механизмы при метастазировании, будет способствовать разработке новой терапии пациентов с онкологией.

### Участие lncRNA в клеточной инвазии

Раковые клетки, чтобы распространиться в отдаленные органы, должны отделиться от первичной опухоли, используя внеклеточные протеазы, разрушить внеклеточный матрикс и проникнуть в соседнюю паренхиму. Затем происходит метастазирование, когда инвазивные раковые клетки поступают в кровеносные и лимфатические сосуды, проходят через кровоток и проникают в эндотелий, в конечном счете оседая в отдаленном органе и создавая вторичную опухоль [26]. ЭМП — один из центральных процессов, который позволяет клеткам эпителия приобретать миграционную способность и проникать в клетки [27, 28]. ЭМП осуществляется путем активации ряда транскрипционных факторов (ЭМП-ТФ), главным образом семейства ZEB, SNAIL и TWIST [29]. Исследователи сообщают, что lncRNAs являются основными регуляторами инвазии. Мы суммировали наиболее хорошо изученные lncRNAs, вовлеченные в регуляцию ЭМП-ТФ для стимуляции метастазирования. Несколько lncRNAs, включая lncRNA-ATB21 и HOTAIR, функционирует как miRNA, чтобы модулировать уровни ZEB и SNAIL при раке [30]. Другие lncRNAs также участвуют в эпигенетической регуляции экспрессии ЭМП-ТФ, например, TRERNA1 усиливает рекрутирование SNAIL и ZEB1-AS1p300 в промоторе ZEB1 [31, 32]. lncRNAs для регулирования метастазирования функционируют посредством взаимодействий РНК – белок. В частности, GAPLINC стимулирует экспрессию SNAIL2 посредством связывания с PSF и белком NONO [33]. Hu et al. выявили более 99 lncRNAs, вовлеченных в индуцированные TWIST процессы ЭМП [34]. Механизмы связывания lncRNAs с сигнальными путями TWIST/ЭМП были подтверждены

и другими группами ученых. TWIST связывается с lncRNA HOTTIP, которая набирает и направляет WDR5 в кластер HOX и индуцирует экспрессию HOXA9 [35]. Высокий уровень HOXA9 коррелирует с агрессивным клеточным фенотипом при раке предстательной железы. Было показано, что, кроме прямого связывания с TWIST, lncRNA CHRF регулирует путь передачи сигналов TWIST/ЭМП, действуя как miR-489 [36]. CHRF ингибирует экспрессию TWIST и дополнительно подавляет прогрессирование ЭМП в CRC [36]. Было продемонстрировано, что другая lncRNA-Hh участвует в регуляции раковых стволовых свойств в индуцированных TWIST процессах ЭМП [37].

### Роль lncRNA в ангиогенезе

Ангиогенез — это развитие новых кровеносных сосудов из уже существующих. Ангиогенез необходим для ускоренного роста опухоли и метастазирования и важен с точки зрения контроля прогрессирования опухоли. Кровеносные сосуды не только обеспечивают опухоль питательными веществами, но и создают пути для выхода и распространения опухолевых клеток в отдаленные органы. Антиангиогенная терапия, нацеленная на VEGF или его рецепторы, стала основой лечения рака [38]. lncRNA PVT1 амплифицируется при многих типах рака [39]. Помимо регуляции стабильности MYC, PVT1 также повышает способность эндотелиальных клеток к образованию капилляров. Он образует комплексы с STAT3 и стимулирует ангиогенез посредством активации комплекса STAT3/VEGFA [40]. Повышенная регуляция PVT1 при раке желудка положительно коррелирует с VEGFA, а высокий уровень PVT1 и VEGFA сопряжен с плохим прогнозом [40]. Сверхэкспрессия JHDM1D-AS1 ускоряет рост опухоли поджелудочной железы за счет активации нескольких проангиогенных факторов, таких как HGF и FGF1, и провоспалительных факторов, таких как MMP3 и MMP9, без влияния на экспрессию JHDM1D [41]. Обнаружено, что MALAT1 обогащен и консервативен в эндотелиальных клетках [42]. Потеря MALAT1 ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток и уменьшает васкуляризацию сетчатки новорожденных. Роль MALAT1 в стимулировании ангиогенеза при нейроblastоме и раке желудка подтвердили две группы ученых [43, 44]. MVIN является другой некодирующей РНК, которая связана с микрососудистой инвазией и метастазированием опухолевого узла при

гепатоцеллюлярной карциноме [45]. Yuan et al. сообщили, что MVIN активирует индуцирующей опухоль ангиогенез путем ингибирования секреции фосфолипидкиназы 1, которая участвует в ангиогенном процессе в виде дисульфидредуктазы [46].

Рак мочевого пузыря часто связан с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Лимфангиогенез (процесс формирования лимфатических сосудов) коррелирует с метастазированием в лимфатические узлы и выживанием без метастазов при раке мочевого пузыря [47]. lncRNA BLACAT2 идентифицирована при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря [48]. У пациентов с высоким уровнем BLACAT2 зафиксирована невысокая общая выживаемость без метастазирования, что подчеркивает роль lncRNAs в прогрессировании рака мочевого пузыря. Интересно, что уровень BLACAT2 также коррелирует с внутриопухольной и перитуморальной плотностью лимфатических сосудов посредством эпигенетической активации уровня VEGF-C при раке мочевого пузыря. Именно поэтому BLACAT2 может служить потенциальной мишенью при раке мочевого пузыря с лимфангиогенезом и лимфатическим метастазированием [48].

Известно, что некоторые виды рака могут расти и метастазировать без ангиогенеза при использовании ранее существующих сосудов органа-хозяина [38]. Сосудистая коопция также объясняет, почему некоторые опухоли не реагируют на антиангиогенную терапию [49]. Легкие, печень и мозг, которые богаты кровеносными сосудами, также подвержены поражению неангиогенными опухолями. lnc-BM способствуют прилипанию раковых клеток и растяжению сосудистых капилляров при метастазировании рака молочной железы. Ингибирование lnc-BM вызывает FasL-индуцированный апоптоз посредством ингибирования ICAM1. Эти данные позволяют предположить, что lncRNAs также играют важную роль в стимулировании роста и метастазировании неангиогенных опухолей.

### Значение lncRNA в метастазировании в головной мозг

В 20–40 % случаев рак на поздней стадии метастазирует в мозг, а метастазы в мозг имеют особенно плохой прогноз. Метастазы в мозг встречаются при агрессивной аденокарциноме легких, раке молочной железы и меланоме. Отмечено участие HOTAIR и MALAT1 в мета-

стазировании рака в мозг. Nakagawa et al. исследовали экспрессию HOTAIR в 77 случаях немелкоклеточного рака легкого в смежных нормальных тканях легкого и метастазах в головном мозге и обнаружили высокую экспрессию HOTAIR в метастатических тканях мозга по сравнению с тканями первичного рака [50]. Экспрессия MALAT1 также значительно выше в тканях опухоли легких с метастазированием в мозг, чем в тканях без метастазирования, а высокий уровень MALAT1 коррелирует с более короткой безрецидивной выживаемостью пациентов с немелкоклеточным раком легкого [51, 52]. Изменения, которые увеличивают количество копий ДНК, относительно часто наблюдаются при раке [53]. CASC15 расположен на хромосоме 6p22.3, которая активно транскрибируется в клетках метастатической меланомы [54]. Повышенная регуляция CASC15 при метастатической меланоме коррелирует с увеличением числа копий в локусе CASC15 и связана с прогрессированием до метастазирования в мозг. lnc-BM — недавно обнаруженная длинная некодирующая РНК, вовлеченная в метастазирование рака молочной железы [55]. Метастатические клетки, чтобы колонизировать мозг, должны пересекать плотно упакованные кровеносные сосуды, которые составляют гематоэнцефалический барьер. Для секреции CCL2 (C-C motif ligand 2) опухолями молочной железы необходимы воспалительные моноциты для облегчения метастазирования рака молочной железы [56]. Связывающая JAK2 lncRNA lnc-BM индуцирует секрецию CCL2 посредством активации пути JAK2/STAT3, который связывает клетки рака молочной железы и головного мозга.

### Заключение

Метастазирование — это сложный процесс, в котором задействовано множество разнообразных молекулярных механизмов. Значительный прогресс в понимании метастазирования рака на молекулярном и клеточном уровнях, а также путей передачи сигналов позволяет ставить новые цели для вмешательства в метастазирование. lncRNA участвуют в онкогенезе и метастазировании. Полное понимание экспрессии и биологических функций lncRNAs расширит наши знания о их роли в метастазировании и создаст основу для разработки терапевтических стратегий, связанных с lncRNA. Несмотря на быстрый рост числа известных lncRNAs и то, что многие из них являются по-

тенциальными кандидатами для терапии, представление об их функциях остается неполным. Последние достижения в системе редактирования ДНК CRISPR/Cas9 и системе редактирования РНК CRISPR/Cas13 способствуют изучению функций lncRNA *in vitro* и *in vivo* [57, 58]. В отличие от генов, кодирующих белок, lncRNA все еще изучены недостаточно, и только небольшая часть lncRNAs охарактеризована полностью. Новые экспериментальные подходы и технологии могут дополнить сведения о lncRNA, а также улучшить понимание роли lncRNAs в метастазировании рака.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Информация о вкладе каждого автора**

О.А. Бейлерли — концепция и дизайн исследования.

И.Ф. Гареев — сбор и обработка материалов.

А.Т. Бейлерли — анализ полученных данных, написание текста.

**Литература**

- Mattick JS, Rinn JL. Discovery and annotation of long noncoding RNAs. *Nat Struct Mol Biol.* 2015;22(1):5-7. <https://doi.org/10.1038/nsmb.2942>.
- Derrien T, Johnson R, Brassfield G, et al. *Genome Res.* 2012;22(11):1775-1789. <https://doi.org/10.1101/gr.132159.111>.
- Ulitsky I, Bartel DP. lncRNAs: genomics, evolution and mechanisms. *Cell.* 2013;154(1):26-46. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.020>.
- Hauptman N, Glavac D. Long non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci.* 2013;14(3):4655-4669. <https://doi.org/10.3390/ijms14034655>.
- Djebali S, Davies CA, Merkel A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature.* 2012;489(7414):101-108.
- Yan X, Hu Z, Feng Y, et al. Comprehensive genomic characterization of long non-coding RNAs across human cancers. *Cancer Cell.* 2015;28(4):529-540. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2015.09.006>.
- Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastases: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(6):453-458. <https://doi.org/10.1038/nrc1098>.
- Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited — the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer.* 2011;128(11):2527-2535. <https://doi.org/10.1002/ijc.26031>.
- Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. *Semin Cancer Biol.* 2011;21(2):139-146. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.01.002>.
- Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(4):285-293. <https://doi.org/10.1038/nrc2621>.
- Massague J, Obenauf AC. Metastatic colonization by circulating tumor cells. *Nature.* 2016;529(7586):298-306. <https://doi.org/10.1038/nrc2621>.
- Steege PS. Targeting metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(4):201-218. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.25>.
- Obenauf AC, Massague J. Surviving at a distance: organ specific metastasis. *Trends Cancer.* 2015;1(1):76-91.
- Chang AC, Massague J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2814-2823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0805239>.
- Vanharanta S, Massague J. Control of metastatic progression by microRNA regulatory networks. *Cancer Cell.* 2013;24:410-421.
- Pencheva N, Tavazoie SF. Control of metastatic progression by microRNA regulatory networks. *Nat Cell Biol.* 2013;15(6):546-554. <https://doi.org/10.1038/ncb2769>.
- Bouyssou JM, Manier S, Huynh D, et al. Regulation of microRNAs in cancer metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1845(2):255-265. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2014.02.002>.
- Rashid F, Shah A, Shan G. Long Non-coding RNAs in the Cytoplasm. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2016;14(2):73-80. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.03.005>.
- Yu B, Shan G. Functions of long noncoding RNAs in the nucleus. *Nucleus.* 2016;7(2):155-166. <https://doi.org/10.1080/19491034.2016.1179408>.
- Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell.* 2018;172(3):393-407. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.011>.
- Chen LL. Linking long noncoding RNA localization and function. *Trends Biochem Sci.* 2016;41(9):761-772. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.07.003>.
- Yan X, Hu Z, Feng Y, et al. Comprehensive genomic characterization of long non-coding RNAs across human cancers. *Cancer cell.* 2015;28(4):529-540. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.09.006>.
- Lu X, Kang Y. Organotropism of breast cancer metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2007;12(2-3):153-162. <https://doi.org/10.1007/s10911-007-9047-3>.
- Obenauf AC, Massague J. Surviving at a distance: organ-specific metastasis. *Trends Cancer.* 2015;1(1):76-91. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2015.07.009>.
- Jafri MA, Al-Qahtani MH, Shay JW. Role of miRNAs in human cancer metastasis: Implications for therapeutic intervention. *Semin Cancer Biol.* 2017;44:117-131. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.02.004>.
- Leber MF, Efferth T. Molecular principles of cancer invasion and metastasis (review). *Int J Oncol.* 2009;34(4):881-895.
- Tsai JH, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev.* 2013;27:2192-2206. <https://doi.org/10.1101/gad.225334.113>.

28. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging biological principles of metastasis. *Cell*. 2017;168(4):670-691. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.037>.
29. Sanchez-Tillo E, Liu Y, de Barrios O, et al. EMT-activating transcription factors in cancer: beyond EMT and tumor invasiveness. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69:3429-3456. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1122-2>.
30. Liu YW, Sun M, Zhang E-b, et al. LincHOTAIR epigenetically silences miR34a by binding to PRC2 to promote the epithelial-to-mesenchymal transition in human gastric cancer. *Cell Death Dis*. 2015;6(7):e1802. <https://doi.org/10.1038/cddis.2015.150>.
31. Wu H, Sun M, Xia R, et al. LncRNA TRERNA1 function as an enhancer of SNAI1 promotes gastric cancer metastasis by regulating epithelial-mesenchymal transition. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2017;8:291-299. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.06.021>.
32. Liu C, Lin J. Long noncoding RNA ZEB1-AS1 acts as an oncogene in osteosarcoma by epigenetically activating ZEB1. *Am J Transl Res*. 2016;8(10):4095-4105.
33. Yang P, Chen T, Xu Z, et al. Long noncoding RNA GAPLINC promotes invasion in colorectal cancer by targeting SNAI2 through binding with PSF and NONO. *Oncotarget*. 2016;7:42183-42194. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9741>.
34. Hu P, Hou Y, Zhang H, et al. LncRNA expression signatures of twist-induced epithelial-to-mesenchymal transition in MCF10A cells. *Cell Signal*. 2014;26(1):83-93. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.10.001>.
35. Malek R, Rajendra PG, Russel DW, et al. TWIST1-WDR5-hottip regulates Hoxa9 chromatin to facilitate prostate cancer metastasis. *Cancer Res*. 2017;77(12):3181-3193. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2797>.
36. Tao Y, Han T, Zhang T, et al. LncRNA CHRf-induced miR-489 loss promotes metastasis of colorectal cancer via TWIST1/EMT signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8:36410-36422. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16850>.
37. Zhou M, Hou Y, Yang G, et al. LncRNA-Hh strengthen cancer stem cells generation in twist-positive breast cancer via activation of hedgehog signaling pathway. *Stem Cells*. 2016;34:55-66. <https://doi.org/10.1002/stem.2219>.
38. Jayson GC, Hicklin DJ, Ellis LM. Antiangiogenic therapy-evolving view based on clinical trial results. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(5):297-303. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.8>.
39. Tseng YY, Moriarty BS, Gong W, et al. PVT1 dependence in cancer with MYC copy-number increase. *Nature*. 2014;512(7512):82-86. <https://doi.org/10.1038/nature13311>.
40. Zhao J, Du P, Cui P, et al. LncRNA PVT1 promotes angiogenesis via activating the STAT3/VEGFA axis in gastric cancer. *Oncogene*. 2018;37(30):4094-4109. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0250-z>.
41. Kondo A, Nonaka A, Shimamura T, et al. long noncoding RNA JHDM1D-AS1 promotes tumor growth by regulating angiogenesis in response to nutrient starvation. *Mol Cell Biol*. 2017;37(18).pii.e00125-17. <https://doi.org/10.1128/MCB.00125-17>.
42. Michalik KM, You X, Manavski Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth. *Circ Res*. 2014;114(9):1389-1397. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303265>.
43. Tee AE, Liu B, Song R, et al. The long noncoding RNA MALAT1 promotes tumor-driven angiogenesis by up-regulating pro-angiogenic gene expression. *Oncotarget*. 2016;7:8663-8675. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6675>.
44. Li Y, Wu Z, Yuan J, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis by regulating vasculogenic mimicry and angiogenesis. *Cancer Letters*. 2017;395:31-44. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.02.035>.
45. Yuan SX, Yang F, Yang Y, et al. Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy. *Hepatology*. 2012;56:2231-2241. <https://doi.org/10.1002/hep.25895>.
46. Lay AJ, Jiang XM, Kisker O, et al. Phosphoglycerate kinase acts in tumour angiogenesis as a disulphide reductase. *Nature*. 2000;408(6814):869-873. <https://doi.org/10.1038/35048596>.
47. Karaman S, Detmar M. Mechanisms of lymphatic metastasis. *J Clin Invest*. 2014;124(3):922-928. <https://doi.org/10.1172/JCI71606>.
48. He W, Zhong G, Jiang N, et al. Long noncoding RNA BLACAT2 promotes bladder cancer-associated lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *J Clin Invest*. 2018;128(2):861-875. <https://doi.org/10.1172/JCI96218>.
49. Donnem T, Reynolds AR, Kuczyński EA, et al. Non-angiogenic tumours and their influence on cancer biology. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(5):323-336. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.14>.
50. Nakagawa T, Endo H, Yokoyama M, et al. Large noncoding RNA HOTAIR enhances aggressive biological behavior and is associated with short disease-free survival in human non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;436(2):319-324. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.05.101>.
51. Arun G, Diermeier S, Akerman M, et al. Differentiation of mammary tumors and reduction in metastasis upon Malat1 lncRNA loss. *Genes Dev*. 2016;30(1):34-51. <https://doi.org/10.1101/gad.270959.115>.
52. Shen L, Chen L, Wang Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes brain metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition in lung cancer. *J Neurooncol*. 2015;121(1):101-108. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1613-0>.
53. Myllykangas S, Himberg J, Böhling T, et al. DNA copy number amplification profiling of human neo-

- plasms. *Oncogene*. 2006;25(55):7324-7332. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209717>.
54. Lessard L, Liu M, Marzese DM, et al. The CASC15 long intergenic noncoding RNA locus is involved in melanoma progression and phenotype switching. *J Invest Dermatol*. 2015;135(10):2464-2474. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.200>.
55. Wang S, Yang L, Lin Ch, et al. JAK2-binding long noncoding RNA promotes breast cancer brain metastasis. *J Clin Invest*. 2017;127:4498-4515. <https://doi.org/10.1172/JCI91553>.
56. Qian BZ, Li J, Zhang H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature*. 2011;475(7355):222-225. <https://doi.org/10.1038/nature10138>.
57. Zhu S, Li W, Liu J, et al. Genome-scale deletion screening of human long non-coding RNAs using a paired-guide RNA CRISPR-Cas9 library. *Nat Biotechnol*. 2016;34(12):1279-1286. <https://doi.org/10.1038/nbt.3715>.
58. Cox DBT, Gootenberg JS, Abudayyeh OO, et al. RNA editing with CRISPR-Cas13. *Science*. 2017;358(6366):1019-1027. <https://doi.org/10.1126/science.aag0180>.

◆ **Адрес автора для переписки** (*Information about the author*)

Озал Арзуман оглы Бейлерли / Ozal Beylerli

E-mail: obeyleerli@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6149-5460>

SPIN-код: 7392-3152