

**АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ЭНХАНСЕРНОЙ РНК LINC00910,
КОРРЕЛИРУЮЩЕЙ С ИММУНОРЕГУЛЯТОРОМ STAT3, В
КЛЕТКАХ ГЛИОБЛАСТОМЫ**

Стасевич Е. М. ^{1,2},
Симонова А. В. ³,
Уварова А. Н. ¹,
Жеремян Э. А. ¹,
Корнеев К. В. ¹,
Богомолова Э. А. ³,
Демин Д. Э. ¹

¹ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины, 119991 Москва, Россия.

² Московский физико-технический институт, 141700 Московская область, г. Долгопрудный, Россия.

³ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Лаборатория передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии, 119991 Москва, Россия.

**ANALYSIS OF ENHANCER RNA LINC00910 EXPRESSION
CORRELATING WITH THE IMMUNOREGULATOR STAT3 IN
GLIOBLASTOMA CELLS**

Stasevich E. M. ^{a,b},
Simonova A. V. ^c,
Uvarova A. N. ^a,
Zheremyan E. A. ^a,
Korneev K. V. ^a,
Bogomolova E. A. ^c,
Demin D. E. ^a

^a Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russia.

^b Moscow Center for Advanced Studies, 20, Kulakova Str., Moscow, Russia.

^c Laboratories for the Transmission of Intracellular Signals in Normal and Pathological Conditions, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russia.

Резюме

Фактор транскрипции STAT3 играет ключевую роль в передаче сигнала от рецепторов цитокинов и поэтому выполняет роль иммунорегулятора. В то же время, в различных типах раковых клеток STAT3 принимает участие в молекулярных механизмах онкогенеза. В частности, для глиобластомы была показана связь иммунорегулятора STAT3 с устойчивостью к наиболее распространенному для лечения этого типа рака химическому агенту темозоломиду. Кроме того, в литературе есть данные о том, активация данного онкогена в клетках глиобластомы способна играть ключевую роль в модуляции толерогенного микроокружения опухоли, ослабляя противоопухолевый иммунный ответ и способствуя агрессивному течению заболевания. Таким образом, подавление STAT3 может влиять не только на рост клеток и устойчивость к химиотерапии, но и также на микроокружение опухоли, усиливая иммунный ответ.

С развитием технологий секвенирования появились данные о том, что большая часть транскрибируемого материала в клетке является некодирующей. Все больше популярности набирает исследование длинных некодирующих РНК в онкогенезе, для которых была показана функциональная роль в развитии различных заболеваниях, в том числе в онкологии. В частности, особое внимание привлекает подтип длинных некодирующих РНК, транскрибируемый с энхансерных элементов, называемый энхансерные РНК, так как данный класс РНК обладает высокой специфичностью в различных клетках и тканях. Анализ коэкспрессии генов в опухолях глиобластомы выявил корреляцию экспрессии STAT3 с энхансерной РНК LINC00910, ген которой находится в одном хромосомном домене с геном STAT3. Ранее по литературным данным LINC00910 была ассоциирована с колоректальным раком и раком желудка. Данные базы GeneHancer также указывают на возможное участие энхансерной РНК LINC00910 в регуляции иммунорегулятора STAT3. Мы провели эффективный нокдаун энхансерной РНК LINC00910 с использованием метода РНК-интерференции, который привел к 8 - 10 кратному снижению его экспрессии в клеточных линиях глиобластомы. Снижение экспрессии LINC00910 не оказало значительного влияния на экспрессию гена STAT3 в клеточных линиях глиобластомы DBTRG-05MG и U251. Это указывает на то, что корреляция экспрессии РНК LINC00910 с экспрессией гена STAT3 не является следствием прямого участия LINC00910 в регуляции гена STAT3 в этих клетках. Дальнейшие исследования с использованием подобранной интерферирующей РНК позволят уточнить роль энхансерной РНК LINC00910 в других сигнальных путях, а также потенциальную связь данной энхансерной РНК с развитием рака.

Ключевые слова: энхансерная РНК, эРНК, STAT3, глиобластома, РНК-интерференция, некодирующая РНК, LINC00910.

Abstract

The transcription factor STAT3 serves as an immunoregulator by playing a crucial role in cytokine receptor signalling. However, in various cancer cell types, STAT3 is involved in the molecular mechanisms of oncogenesis. Specifically, in glioblastoma, the STAT3 immunoregulator has been linked to resistance to temozolomide, the most commonly used chemical agent for treating this type of cancer. Furthermore, literature suggests that activation of this oncogene in glioblastoma cells can significantly impact the tolerogenic tumour microenvironment, weakening the antitumour immune response and contributing to the aggressive course of the disease. Therefore, suppressing STAT3 may not only affect cell growth and resistance to chemotherapy but also enhance the immune response by improving the tumour microenvironment.

The development of sequencing technologies has revealed that most of the transcribed material in the cell is noncoding. Long non-coding RNAs are gaining popularity in the study of oncogenesis due to their functional role in the development of various diseases, including oncology. A subtype of long non-coding RNAs transcribed from enhancer elements, known as enhancer RNAs, has garnered attention due to their high specificity in various cells and tissues. Gene co-expression analysis in glioblastoma tumours showed a correlation between STAT3 expression and the enhancer RNA LINC00910, which is located in the same chromosomal domain as the STAT3 gene. Previous literature has shown that LINC00910 is associated with both colorectal and gastric cancer. Additionally, data from the GeneHancer database suggests that the enhancer RNA LINC00910 may be involved in regulating the STAT3 immunoregulator. RNA interference was used to effectively knockdown the enhancer RNA LINC00910, resulting in an 8- to 10-fold reduction in its expression in glioblastoma cell lines. The reduction of LINC00910 expression did not significantly affect STAT3 gene expression in glioblastoma cell lines DBTRG-05MG and U251. This suggests that the correlation between LINC00910 RNA expression and STAT3 gene expression is not due to LINC00910's direct involvement in STAT3 gene regulation in these cells. Further studies using the selected interfering RNA will help to clarify the role of the enhancer RNA LINC00910 in other signalling pathways, as well as its potential relationship with cancer development.

Keywords: enhancer RNA, eRNA, STAT3, glioblastoma, RNA interference, non-coding RNA, LINC00910.

1 Введение

Глиобластома является тяжелым онкологическим заболеванием с пятилетней выживаемостью около 10%. Стандартная терапия этого наиболее распространенного вида рака мозга заключается в хирургическом удалении опухоли, лучевой терапии и воздействии алкилирующим химическим агентом темозоломидом. Однако процент летальных исходов остается высоким, в частности, из-за высокой устойчивости к темозоломиду [1]. STAT3 является одним из важных онкогенов, влияющих на клеточный рост и устойчивость глиобластомы к химиотерапевтическим препаратам. Известно, что нокдаун STAT3 или его ингибирование увеличивают чувствительность клеток глиобластомы к темозоломиду [2,3]. Помимо регуляции опухолевой инвазии, ангиогенеза, пролиферации раковых клеток, а также предотвращения их апоптотической гибели, STAT3 играет ключевую роль в поддержании химиорезистентности глиобластомы, подавляя противоопухолевый иммунный ответ, что делает STAT3 потенциальной иммунотерапевтической мишенью [4]. Цитокины, экспрессируемые стволовыми клетками глиобластомы, активируют иммунорегуляторный белки B7-H4 в опухолевых макрофагах посредством STAT3-сигналинга, что в дальнейшем блокирует функцию Т-клеток и способствует иммунному избеганию опухолевых клеток [5,6]. Таким образом, воздействие на STAT3 может являться перспективным направлением иммунотерапии рака.

Некодирующие РНК составляют большую часть транскриптов в клетке [7]. Энкхансерные РНК (эРНК) - подтип длинных некодирующих РНК, транскрибируемый с энхансерных элементов. Известно, что экспрессия эРНК коррелирует с активностью тканеспецифического энхансера [8]. Для многих эРНК была показана способность влиять на экспрессию онкогенов, что влияет на клеточную пролиферацию и устойчивость к химиотерапии [9,10]. эРНК, влияющая на экспрессию STAT3, может быть как маркером активности конкретного энхансера, что даст понимание в механизме регулирования STAT3, так и потенциальной мишенью для подавления экспрессии STAT3.

2 Материалы и методы

Ведение клеточных линий и нокдаун

В работе использовались клеточные линии глиобластомы DBTRG-05MG и U251. Клеточные линии велись в среде DMEM с содержанием глюкозы 4,5 г/л (Панэко), с добавлением смеси антибиотиков из пенициллина (100 Ед./мл) и стрептомицина (100 мкг/мл) (Панэко), 1% раствора заменимых аминокислот (Панэко) и 10% эмбриональной бычьей сывороткой (FBS, Biosera).

Подавление экспрессии эРНК LINC00910 производилось с помощью метода РНК-интерференции. Для этого с помощью программы Invivogen siRNA Wizard v3.1 tool (<https://www.invivogen.com/sirnazard/>) были подобраны последовательности малых интерферирующих РНК (siRNA). Нокдаун эРНК

42 LINC00910 производился с помощью siRNA:
 43 GUCGGACAACUAGCCAUUAUCTdTdT;
 44 AGAUAUGGCUAGUUGUCCGACdTdT (ДНК-Синтез). В качестве контроля
 45 были использованы рандомизированные РНК:
 46 GUCUCCACUCCGAAGUAUAGAdTdT;
 47 UCUAUACUUCGGAGUGGAGACdTdT (ДНК-Синтез). Доставка siRNA
 48 производилась с помощью реагента Lipofectamine RNAiMAX (InvitroGen).

49 Через час после трансфекции к клеточным линиям был добавлен темозоломид
 50 (TMZ) в концентрации 20 мкг/мл, растворенный в DMSO. В качестве контроля
 51 был использован растворитель терапевтического вещества DMSO.

52 Выделение РНК и полимеразная цепная реакция в реальном времени.

53 Выделение тотальной РНК из клеток производилось через 24 часа после
 54 трансфекции с помощью реагента ExtractRNA (Евроген) по протоколу,
 55 рекомендованному в наборе. кДНК из тотальной РНК получали с помощью
 56 набора реагентов MMLV RT kit (Евроген) с использованием олиго-дТ
 57 праймеров и случайных нуклеотидных праймеров в соотношении 1 к 1,
 58 согласно инструкции. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) проводился с
 59 помощью реагентов qPCRmix-HS SYBR (Евроген) и специфичных праймеров:
 60 LINC00910 - TCTGCACCCAAACCAGATGC;
 61 TCAGGCGGTGATACTTGCTC, STAT3 - ATGGAGATTGCCCGGATTGTG;
 62 GCTGCTGTGGGGTGGTTG. Нормировка производилась на ген домашнего
 63 хозяйства GAPDH - CAAGGTCATCCATGACAACCTTG;
 64 GGCCATCCACAGTCTTCTGG.

65 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

66 Для нахождения эРНК, способной контролировать экспрессию гена STAT3,
 67 был проведен поиск с использованием различных баз данных. По базе данных
 68 эРНК eRic (<https://hanlaboratory.com/eRic/>) были отобраны РНК,
 69 коррелирующие по экспрессии с STAT3. Среди отобранных вариантов была
 70 обнаружена одна эРНК, про которую была найдена информация в литературе.
 71 Было показано, что происходит значительное повышение экспрессии
 72 LINC00910 в мононуклеарных клетках периферической крови при
 73 колоректальном раке [11]. При раке желудка LINC00910 была
 74 гиперметилована и высоко экспрессировалась при раке желудка [12]. Также
 75 по данным базы GeneHancer Double Elite энхансер (GH17J043366),
 76 перекрывающийся с РНК LINC00910, может взаимодействовать с промотором
 77 STAT3. Используя данные базы GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn>), была так же
 78 подтверждена корреляция между эРНК LINC00910 и STAT3 (рис. 1А). В
 79 кортексах человека, представленных в проекте GTEx, был произведен анализ
 80 коэкспрессии генов с LINC00910 как описано в [13]. Среди полученных
 81 функциональных кластеров были обнаружены группы, связанные с

82 репарацией ДНК и клеточным циклом, что соответствует предположению об
83 участии LINC00910 в регуляции хемирезистентности и клеточного роста.

84 На клеточных линиях глиобластомы был произведен нокаут эРНК LINC00910
85 с помощью РНК-интерференции (рис 2). Экспрессия LINC00910 снизилась в
86 среднем в 6-8 раза при добавлении si LINC00910, как при добавлении
87 темозоломида, так в контрольных образцах (рис 2А, В).

88 При нокауте LINC00910 экспрессия STAT3 осталась неизменной (рис 2Б, Г).
89 Таким образом в клетках глиобластомы DBTRG-05MG и U251 эффект на
90 онкоген STAT3 не наблюдается. При этом отдельно отметим, что часто можно
91 наблюдать специфичный для клеток эффект, таким образом в других
92 клеточных линиях глиобластомы может наблюдаться воздействие от эРНК
93 LINC00910 на STAT3.

94 3 Заключение

95 STAT3 - важный онкоген и иммуносупрессор в глиобластоме. С помощью
96 различных баз данных был осуществлен поиск эРНК, коррелирующих с
97 STAT3 и энхансер которых потенциально взаимодействует с промотором
98 STAT3. Среди кандидатов мы остановили свое внимание на РНК LINC00910,
99 так как она аннотирована и имела упоминания в научной литературе.

100 Для подавления РНК LINC00910 были успешно подобраны малые
101 интерферирующие РНК. Нокаун производился на клеточных линиях
102 глиобластомы DBTRG-05MG и U251, и снижение экспрессии LINC00910
103 составило около 0,15 от экспрессии РНК в контрольных образцах. Такое
104 изменение экспрессии свидетельствует о высокой эффективности
105 подобранной малой интерферирующей РНК. Однако, предварительные
106 прогнозы, касательно влияния LINC00910 на сигнальный путь STAT3 в этих
107 клеточных линиях, основанные на данных биоинформатических баз, не нашли
108 подтверждения. В свете этих результатов, представляется целесообразным
109 провести дальнейшие исследования для оценки влияния данной РНК на
110 другие сигнальные пути с использованием отработанной методики.

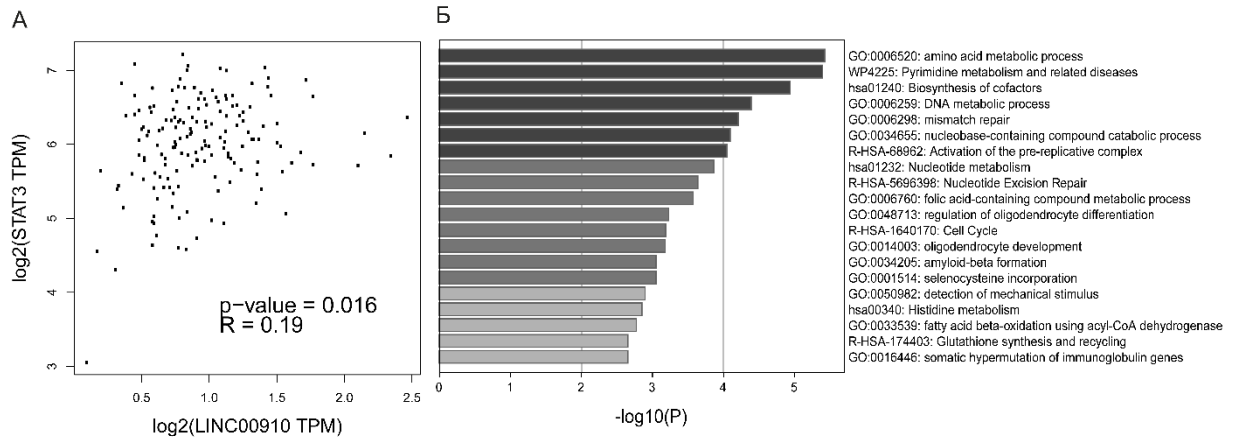
111 Благодарности

112 Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда
113 (грант No24-24-00130).

РИСУНКИ

Рисунок 1. Корреляционный анализ эРНК LINC00910.

Figure 1. Correlation analysis of LINC00910 eRNA.

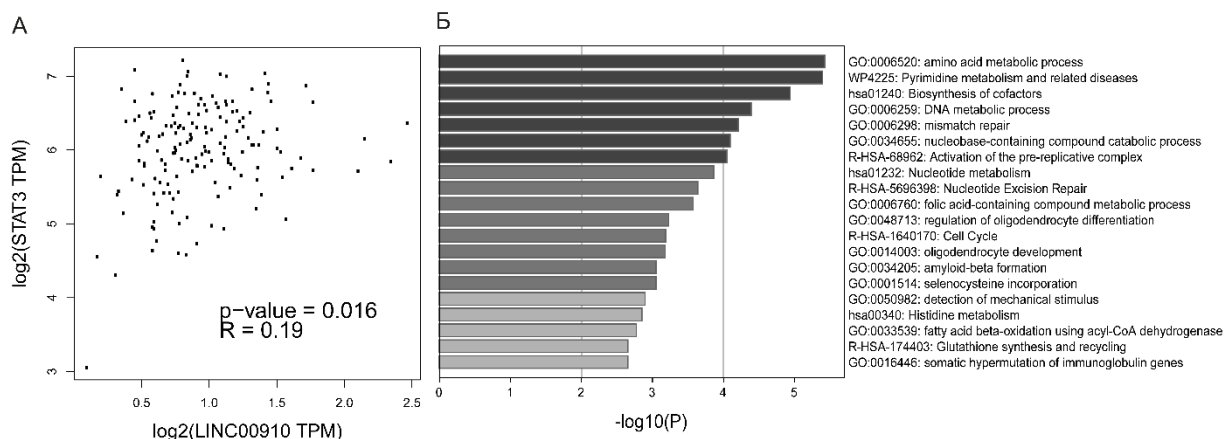


(A) На рисунке представлен корреляционный анализ эРНК LINC00910 и STAT3 в образцах глиобластомы человека (корреляционный коэффициент Пирсона). Для расчета взяты данные РНК секвенирования по глиобластомам из проекта TCGA. (Б) Обогащение функциональных групп с тысячей положительно коэкспрессируемых с LINC00910 генов в кортексах человека из проекта GTEx.

(A) The figure displays the correlation analysis of LINC00910 and STAT3 eRNA in human glioblastoma samples using Pearson's correlation coefficient. RNA sequencing data on glioblastomas from the TCGA project were used for calculation. (B) Enrichment of functional groups with thousand positively co-expressed with LINC00910 genes in human cortexes from the GTEx project.

Рисунок 2. Нокдаун РНК LINC00910 в клеточных линиях глиобластомы.

Figure 2. LINC00910 RNA knockdown in glioblastoma cell lines.



На рисунке изображена экспрессия РНК LINC00910 (А, В) и STAT3 (Б, Г) в клеточных линиях DBTRG-05MG (А, Б) и U251 (В, Г) при подавлении РНК LINC00910 (si LINC00910) при добавлении TMZ и растворителя DMSO. * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ (критерий Манна-Уитни). Данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего.

The figure displays the expression of LINC00910 (A, C) and STAT3 (B, D) RNA in DBTRG-05MG (A, B) and U251 (C, D) cell lines when LINC00910 RNA (si LINC00910) was suppressed by the addition of TMZ and DMSO solvent. Statistical significance is indicated by * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$ (Mann-Whitney test). The data are presented as the mean value and standard error of the mean.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Стасевич Екатерина Михайловна – младший научный сотрудник Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия;

адрес: 119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32. ИМБ РАН;

телефоны: 8(499)135-14-05 / 8(903)662-62-42;

e-mail: ogstasevich@gmail.com

Stasevich Ekaterina Mikhailovna – Junior Research Associate, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;

address: Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russia;

telephones: 8(499)135-14-05 / 8(903)662-62-42;

e-mail: ogstasevich@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Симонова Анастасия Владимировна – старший лаборант лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии «Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия;

Simonova Anastasia Vladimirovna – Senior Laboratory Assistant, Laboratories for the Transmission of Intracellular Signals in Normal and Pathological Conditions, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;

Уварова Аксинья Николаева – младший научный сотрудник Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия.

Uvarova Aksinya Nikolaevna – Junior Laboratory Assistant, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.

Жеремян Элина Алексеевна – старший лаборант лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии «Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия.

Zheremyan Elina Alekseevna – Senior Laboratory Assistant, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.

Корнеев Кирилл Викторович – к.б.н., научный сотрудник центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия.

Korneev Kirill Viktorovich – PhD, Laboratory Assistant, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine. Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.

Богомолова Эльвина Андреевна – старший лаборант лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии «Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия.

Bogomolova Elvina Andreevna – Senior Laboratory Assistant, Laboratories for the Transmission of Intracellular Signals in Normal and Pathological Conditions, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.

Демин Денис Эриксонович – к.б.н., младший научный сотрудник Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта» Российской академии наук, Москва, Россия.

Demin Denis Eriksonovich – Ph.D., Junior Research Associate, Center for Precision Genome Editing and Genetic Technologies for Biomedicine, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ЭНХАНСЕРНОЙ РНК LINC00910,
КОРРЕЛИРУЮЩЕЙ С ИММУНОРЕГУЛЯТОРОМ STAT3, В КЛЕТКАХ
ГЛИОБЛАСТОМЫ

ANALYSIS OF ENHANCER RNA LINC00910 EXPRESSION CORRELATING
WITH THE IMMUNOREGULATOR STAT3 IN GLIOBLASTOMA CELLS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АНАЛИЗ ЭРНК, КОРРЕЛИРУЮЩЕЙ С STAT3

eRNA ANALYSIS CORRELATED WITH STAT3

Ключевые слова: энхансерная РНК, эРНК, STAT3, глиобластома, РНК-интерференция, некодирующая РНК, LINC00910.

Keywords: enhancer RNA, eRNA, STAT3, glioblastoma, RNA interference, non-coding RNA, LINC00910.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 3,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 2.

03.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Cruz J. V. R. et al. Obstacles to glioblastoma treatment two decades after temozolomide. <i>Cancers</i> , 2022, Т. 14, №. 13, С. 3203.	-	https://doi.org/10.3390/cancers14133203
2	Kohsaka S. et al. STAT3 inhibition overcomes temozolomide resistance in glioblastoma by downregulating MGMT expression. <i>Molecular cancer therapeutics</i> , 2012, Т. 11, №. 6, С. 1289-1299.	-	https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0801
3	Lee E. S. et al. Inhibition of STAT3 reverses drug resistance acquired in temozolomide-resistant human glioma cells. <i>Oncology letters</i> , 2011, Т. 2, №. 1, С. 115-121.	-	https://doi.org/10.3892/ol.2010.210
4	Chang N. et al. The role of STAT3 in glioblastoma progression through dual influences on tumor cells and the immune microenvironment. <i>Molecular and cellular endocrinology</i> , 2017, Т. 451, С. 53-65.	-	https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.004

5	Piperi C., Papavassiliou K. A., Papavassiliou A. G. Pivotal role of STAT3 in shaping glioblastoma immune microenvironment. <i>Cells</i> , 2019, T. 8, №. 11, C. 1398.	-	https://doi.org/10.3390/cells8111398
6	Yao Y. et al. B7-H4 (B7x)–Mediated Cross-talk between glioma-initiating cells and macrophages via the IL6/JAK/STAT3 pathway lead to poor prognosis in glioma patients. <i>Clinical Cancer Research</i> , 2016, T. 22, №. 11, C. 2778-2790.	-	https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0858
7	Quinn J. J., Chang H. Y. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. <i>Nature reviews genetics</i> , 2016, T. 17, №. 1, C. 47-62.	-	https://doi.org/10.1038/nrg.2015.10
8	Wu H. et al. Tissue-specific RNA expression marks distant-acting developmental enhancers. <i>PLoS genetics</i> , 2014, T. 10, №. 9, C. e1004610.	-	https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004610
9	Stasevich E. M. et al. Enhancer RNA AL928768. 3 from the IGH locus regulates MYC expression and controls the proliferation and chemoresistance of Burkitt lymphoma cells with IGH/MYC translocation. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 2022, T. 23, №. 9, C. 4624.	-	https://doi.org/10.3390/ijms23094624
10	Stasevich E. M. et al. The role of non-coding RNAs in the regulation of the proto-oncogene	-	https://doi.org/10.3390/biomedicines9080921

	MYC in different types of cancer. Biomedicines, 2021, T. 9, №. 8, C. 921.		
11	Li Z. et al. Novel PBMC LncRNA signatures as diagnostic biomarkers for colorectal cancer. Pathology-Research and Practice, 2024, T. 253, C. 154985.	-	https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154985
12	Lv Z. et al. Joint analysis of lncRNA m 6 A methylome and lncRNA/mRNA expression profiles in gastric cancer. Cancer cell international, 2020, T. 20, C. 1-14.	-	https://doi.org/10.1186/s12935-020-01554-8
13	Demin D. E. et al. Adversary of DNA integrity: A long non-coding RNA stimulates driver oncogenic chromosomal rearrangement in human thyroid cells. International Journal of Cancer, 2023, T. 152, №. 7, C. 1452-1462.	-	https://doi.org/10.1002/ijc.34396