

# Нарушения экспрессии длинных некодирующих РНК в новообразованиях щитовидной железы

Якушина В.Д.<sup>1</sup>, Танас А.С.<sup>1,2</sup>, Лавров А.В.<sup>1,2</sup>

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»  
115522, Россия, Москва, ул. Москворечье, д.1

2 — ГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Актуальность.** Длинные некодирующие РНК (днРНК) при раке щитовидной железы плохо изучены; не известны днРНК, общие и специфичные для фолликулярного и классического вариантов папиллярного рака, не установлены днРНК, aberrantly экспрессированные при других основных субтипах злокачественных новообразований щитовидной железы, а также при доброкачественных новообразованиях.

**Цель исследования** – определить днРНК, aberrantly экспрессированные при фолликулярной аденоме (ФА), фолликулярном раке (ФРЩЖ), фолликулярном и классическом вариантах папиллярного рака (ПРЩЖ), анапластическом раке (АРЩЖ) щитовидной железы.

**Методы.** Проанализирована экспрессия днРНК по данным исследований на микрочипах (8 независимых экспериментов, доступных в GEO) и секвенирования РНК (PRJEB11591 и TCGA-THCA). Исследованы 246 образцов нормальной ткани щитовидной железы, 26 – ФА, 30 – ФРЩЖ, 181 – фолликулярного варианта ПРЩЖ, 481 – классического варианта ПРЩЖ и 49 – АРЩЖ. Для классического и фолликулярного вариантов ПРЩЖ выполнена валидация дифференциальной экспрессии *in silico*. Потенциальные биологические функции были оценены в результате анализа обогащения коэкспрессированных генов.

**Результаты.** Определены днРНК, дифференциально экспрессированные при ФА, ФРЩЖ, фолликулярном и классическом вариантах ПРЩЖ и АРЩЖ. Выявлены 8 днРНК, экспрессия которых изменена во всех субтипах новообразований щитовидной железы, 22 – общих для ПРЩЖ, 32 – специфичных для классического варианта ПРЩЖ, 1 – специфичная для фолликулярного варианта ПРЩЖ, и 177 – специфичных для АРЩЖ. Статистически значимо дифференциально экспрессированных днРНК в ФРЩЖ по сравнению с ФА не выявлено. Ранее известные онкогенные и супрессорные днРНК NR2F1-AS1, LINC00511, SLC26A4-AS1, CRNDE, RMST впервые обнаружены в новообразованиях щитовидной железы. Выявленные днРНК предположительно вовлечены в клеточную адгезию, организацию экстрацеллюлярного матрикса, образование эндодермы, регуляцию клеточного цикла и митоза, полярности клеток, сигнальные пути VEGF и WNT.

**Выводы.** Установлены общие и специфичные паттерны экспрессии днРНК в доброкачественных и злокачественных новообразованиях щитовидной железы.

**Ключевые слова:** длинные некодирующие РНК, SLC26A4-AS1, TNRC6C-AS1, CRNDE, RMST, рак щитовидной железы.

**Для цитирования:** Якушина В.Д., Танас А.С., Лавров А.В. Нарушения экспрессии длинных некодирующих РНК в новообразованиях щитовидной железы. *Медицинская генетика* 2019; 18(7): 17-25.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2019.07.17-25

**Автор для корреспонденции:** Якушина Валентина Дмитриевна; **e-mail:** vdyakushina@gmail.com

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России на выполнение НИР.

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

**Поступила:** 22.07.2019

## Aberrant expression of long non-coding RNA in thyroid neoplasms

Yakushina V.D.<sup>1</sup>, Tanas A.S.<sup>1,2</sup>, Lavrov A.V.<sup>1,2</sup>

1 — Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia  
Moskvorechie st., 1, 115522 Moscow, Russia

2 — Pirogov Russian National Research Medical University  
Ostrovityanova st. 1, 117997 Moscow, Russia

Background. Long non-coding RNA (lncRNA) in thyroid cancer are poorly investigated; no lncRNAs common and specific for the follicular and classical variants of papillary cancer, as well as no lncRNAs aberrantly expressed in benign nodules or other subtypes of thyroid cancer are established. The objective of the study is to determine long noncoding RNAs aberrantly expressed in follicular adenoma (FA), follicular carcinoma (FTC), follicular and classical variants of papillary carcinoma (PTC), anaplastic carcinoma (ATC).

**Methods.** lncRNA expression was analyzed in dataset of Microarray (8 independent experiments available in GEO) and RNA-seq studies (PRJEB11591 and TCGA-THCA). In total, 246 samples of normal thyroid tissue, 26 FAs, 30 FTCs, 181 follicular variant PTCs, 481 classic variant PTCs and 49 ATCs were examined. *In silico* validation was performed. Potential biological functions were assessed by enrichment analysis of coexpressed genes.

**Results.** lncRNAs differentially expressed in FA, FTC, follicular, and classical variants of PTC, and ATC are identified. There are 8 lncRNAs common for all investigated thyroid nodules, 22 common for PTC, 32 specific for classical PTC, 1 specific for follicular variant of PTC, and 177 specific for ATC. No lncRNA significantly differentially expressed in FTC compared to FA is identified. The previously described oncogenic and suppressor lncRNAs NR2F1-AS1, LINC00511, SLC26A4-AS1, CRNDE, RMST are detected in thyroid carcinomas for the first time. Identified lncRNA are putatively involved in cell adhesion, extracellular matrix organization, endoderm formation, VEGF signaling pathway, WNT signaling pathway and cell polarity, cell cycle and mitosis.

**Conclusion.** The general and specific patterns of lncRNA expression in benign and malignant thyroid nodules are established.

**Keywords:** long non-coding RNA, SLC26A4-AS1, TNRC6C-AS1, CRNDE, RMST, follicular thyroid carcinomas, follicular adenoma, papillary thyroid carcinoma, anaplastic thyroid cancer.

**For citation:** Yakushina V.D., Tanas A.S., Lavrov A.V. Aberrant expression of long non-coding RNA in thyroid neoplasms. *Medical genetics* 2019; 18(7): 17-25 [In Rus]

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2019.07.17-25

**Corresponding author:** Yakushina Valentina; **e-mail:** vdyakushina@gmail.com

**Funding:** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Conflict of interests:** The authors declare no conflict of interests.

**Accepted:** 22.07.2019

## Введение

В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о важной роли длинных некодирующих РНК (днРНК) в злокачественной трансформации клеток, опухолевой прогрессии и метастазировании [1]; днРНК рассматриваются в качестве возможных диагностических и прогностических маркеров, а также терапевтических мишеней. Они представляют собой молекулы РНК длиной более 200 нуклеотидов, обычно характеризуются отсутствием функциональной открытой рамки считывания. Значительная часть днРНК содержит несколько экзонов, подвергается 5'-кэпированию, полиаденилированию и альтернативному сплайсингу. Функции днРНК реализуются различными путями: привлечение транскрипционных факторов и хроматин-модифицирующих комплексов; образование ДНК-РНК триплексов, стабилизирующих эффекторные белки у промотора; конкурентное связывание микроРНК и белков; интерференция на этапе постпроцессинга белков [2–4]. По локализации относительно кодирующих генов выделяют следующие классы днРНК: межгенные (lincRNA), антисмысловые, смысловые интронные, смысловые перекрывающие (на цепи белок-кодирующего гена, транскрипт с интронов кодирующего гена, или перекрывает интронные области), двунаправленные (в результате транскрипции со второй цепи в противоположном направлении от промоторного региона белок-кодирующего гена), 3'-перекрывающие (перекрывают 3'UTR белок-кодирующей последовательности на той же цепи). На сегодняшний день, согласно Ensembl версии 93, аннотировано 14 720 днРНК [5].

Исследования роли днРНК при раке щитовидной железы, появившиеся преимущественно в 2015–2017 годах, крайне малочисленны, ограничены папиллярным раком (ПРЩЖ) и не учитывают молекулярных особенностей основных субтипов ПРЩЖ. Вместе с тем, на основании различий молекулярной структуры (прежде всего, мутационного профиля), морфологической и клинической картины фолликулярного и классического вариантов ПРЩЖ, можно предположить, что данные субтипы характеризуются специфическими наборами экспрессии днРНК. Отсутствуют исследования днРНК при других субтипах рака щитовидной железы, в том числе фолликулярном (ФРЩЖ) и анапластическом раке (АРЩЖ), а также доброкачественных узловых образованиях (включая фолликулярную аденому, ФА). Выявление днРНК, отличающих ФРЩЖ и ФА имеет важное практическое значение, так как данные молекулы могут являться потенциальными маркерами в дифференциальной диагностике. Специфичные для АРЩЖ днРНК могут быть ассоциированы с агрессивным течением заболевания, инвазивным и метастатическим потенциалом, неблагоприятным прогнозом.

## Материалы и методы

### Наборы транскриптомных данных

Для определения профиля экспрессии днРНК в новообразованиях щитовидной железы проанализированы следующие наборы данных: 1. данные, полученные на микрочипах Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Ar-

ray (GSE3467, GSE60542, GSE35570, GSE76039, GSE53157, GSE33630, GSE65144, GSE29265); 2. данные секвенирования РНК проекта PRJEB11591 (Yoo с соавт., EBI European Nucleotide Archive, <https://www.ebi.ac.uk/ena/data/view/PRJEB11591>) [6]; 3. транскриптомные данные, полученные в рамках проекта TCGA-THCA.

Из указанных наборов данных отобраны результаты исследования образцов ФА, ФРЩЖ, фолликулярного ПРЩЖ, классического ПРЩЖ, АРЩЖ. Количество исследованных образцов с подразделением по гистологическим субтипам опухоли представлено в **табл. 1**.

#### Анализ транскриптомных данных

Исходные данные микрочипов получены в формате CEL файлов из базы GEO (Gene Expression Omnibus, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>), выполнена нормализация с использованием пакета *R gcrma*. Аннотация данных выполнена по базе Ensembl в. 93 с использованием пакета *R biomaRt* [7].

Первичные данные секвенирования РНК PRJEB11591 получены в формате FASTQ, картирование прочтений выполнено с использованием *hisat2*, матрица количества прочтений построена с помощью *featureCounts* (пакет *Rsubread*), аннотация выполнена по Ensembl в. 93. В качестве группирующего признака взят ID гена по базе Ensemble [8, 9].

Данные секвенирования РНК TCGA-THCA были получены с портала Genomic Data Commons Data Portal (GDC, <https://portal.gdc.cancer.gov/>) в виде матрицы количества прочтений HTSeq.

При анализе данных секвенирования РНК PRJEB11591 и TCGA были отфильтрованы гены с низким количеством прочтений после нормализации, выполнены ТММ-нормализация (пакет *edgeR*) и voom анализ (пакет *Limma*) [10].

#### Отбор генов днРНК

Для последующего анализа были отобраны следующие типы генов согласно классификации Navana: межгенные, антисмысловые днРНК, 3'-перекрывающие не-

кодирующие РНК, двунаправленные РНК, смысловые интронные, смысловые перекрывающие, другие не классифицируемые процессуемые транскрипты.

#### Статистический анализ

Для определения дифференциально экспрессированных днРНК, выполнен линейный регрессионный анализ с использованием пакета *Limma* с учетом поправки FDR. Дифференциально экспрессированными считались гены, для которых уровень значимости  $p$  с учетом поправки ( $p.adj.$ ) составил  $\leq 0,01$  и кратность изменения (FC) составила  $\geq 2,0$ .

#### Валидация

Для классического ПРЩЖ и фолликулярного варианта ПРЩЖ было проанализировано пересечение дифференциально экспрессированных генов, выявленных по данным ДНК-микрочипов и секвенирования РНК проектов PRJEB11591 и TCGA-THCA. Валидированными считались гены, дифференциально экспрессированные во всех трех наборах, или в двух наборах секвенирования РНК в случае отсутствия соответствующих проб на микрочипах.

#### Оценка возможной биологической роли

Для выявленных днРНК определены коэкспрессированные гены: коэффициент корреляции Пирсона  $r \geq 0,7$ , уровень значимости  $p < 0,05$ . Анализ обогащения групп Генной Онтологии по биологическим процессам и молекулярным функциям (GO Biological Process / Molecular Function, 2018), Энциклопедии генов и геномов Киото (KEGG, 2016) и Реактом (2016) выполнен для коэкспрессированных генов с использованием *Enrichr* [11].

#### Результаты

Выявлены дифференциально экспрессированные днРНК ( $p.adj. \leq 0,01$  и  $FC \geq 2$ ) в новообразованиях щитовидной железы по сравнению с нормальной тканью.

Таблица 1

Количество исследованных образцов

	ДНК-микрочипы	РНК секвенирование PRJEB11591	РНК секвенирование TCGA-THCA
Нормальная ткань	107	81	58
ФА	-	26	-
ФРЩЖ	-	30	-
Фолликулярный вариант ПРЩЖ	32	48	101
Классический ПРЩЖ	48	77	356
АРЩЖ	49	-	-

По данным микрочипов 84 гена дифференциально экспрессированы при фолликулярном варианте ПРЩЖ, 137 – при классическом ПРЩЖ, 376 – при АРЩЖ. По данным РНК секвенирования PRJEB11591 143 гена найдены при ФА, 213 – при ФРЩЖ, 213 – при фолликулярном варианте ПРЩЖ и 401 – при классическом ПРЩЖ. По данным TCGA-THCA 174 гена дифференциально экспрессированы при фолликулярном варианте ПРЩЖ и 308 – при классическом ПРЩЖ.

При классическом ПРЩЖ валидирована дифференциальная экспрессия 116 днРНК (рис. 1 А): сорок пять генов выявлены во всех проанализированных наборах данных; 71 выявлен в наборах PRJEB11591 и TCGA и отсутствует в составе микрочипов. Для фолликулярного варианта ПРЩЖ валидированы 62 днРНК (рис. 1 Б).

Кластерный анализ новообразований щитовидной железы по дифференциальной экспрессии генов днРНК показал выраженную кластеризацию АРЩЖ (рис. 2). Можно выделить кластеризацию классического ПРЩЖ, кластеризация фолликулярного варианта ПРЩЖ слабая, ФРЩЖ и ФА представляют собой один кластер (рис. 2).

*Общие для рака щитовидной железы различных гистологических подтипов днРНК*

Из 32 днРНК, дифференциально экспрессированных во всех подтипах карцином, но не в ФА, 6 генов валидированы и статистически достоверно дифференциально экспрессированы в классическом и фолликулярном вариантах ПРЩЖ по сравнению с ФА (табл. 2). Дифференциально экспрессированные в ФРЩЖ днРНК по сравнению с ФА не выявлены.

*Общие для папиллярных карцином днРНК*

Из 84 днРНК, выявленных в классическом и фолликулярном вариантах ПРЩЖ, но не в других субтипах дифференцированных карцином, 22 гена были валидированы и достоверно дифференциально экспрессированы по сравнению с ФА и ФРЩЖ. Данные гены могут рассматриваться в качестве днРНК, ассоциированных с папиллярными свойствами карцином щитовидной железы. Десять днРНК с наиболее выраженной дифференциальной экспрессией представлены в табл. 3.

Таблица 2

**Общие для рака щитовидной железы различных гистологических подтипов днРНК**

ENSG ID	HGNC символ	Тип	Log(FC)			
			ФРЩЖ	Фолликулярный вариант ПРЩЖ	Классический ПРЩЖ	АРЩЖ
ENSG00000256268	LINC02454	lincRNA	2,0	4,2	4,5	NA
ENSG00000225342	-	анти-смысловой	1,7	4,4	3,1	-
ENSG00000250343	STK32A-AS1	анти-смысловой	1,6	3,1	3,2	NA
ENSG00000272384	-	lincRNA	1,1	1,9	2,5	NA
ENSG00000233251	-	анти-смысловой	-1,4	-2,3	-1,6	NA
ENSG00000254489	-	анти-смысловой	-1,8	-3,2	-3,9	NA

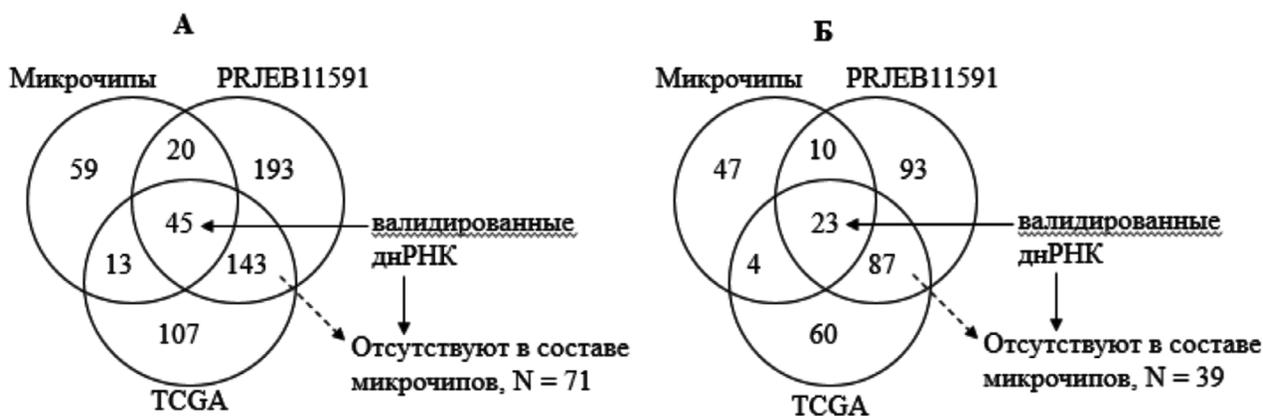
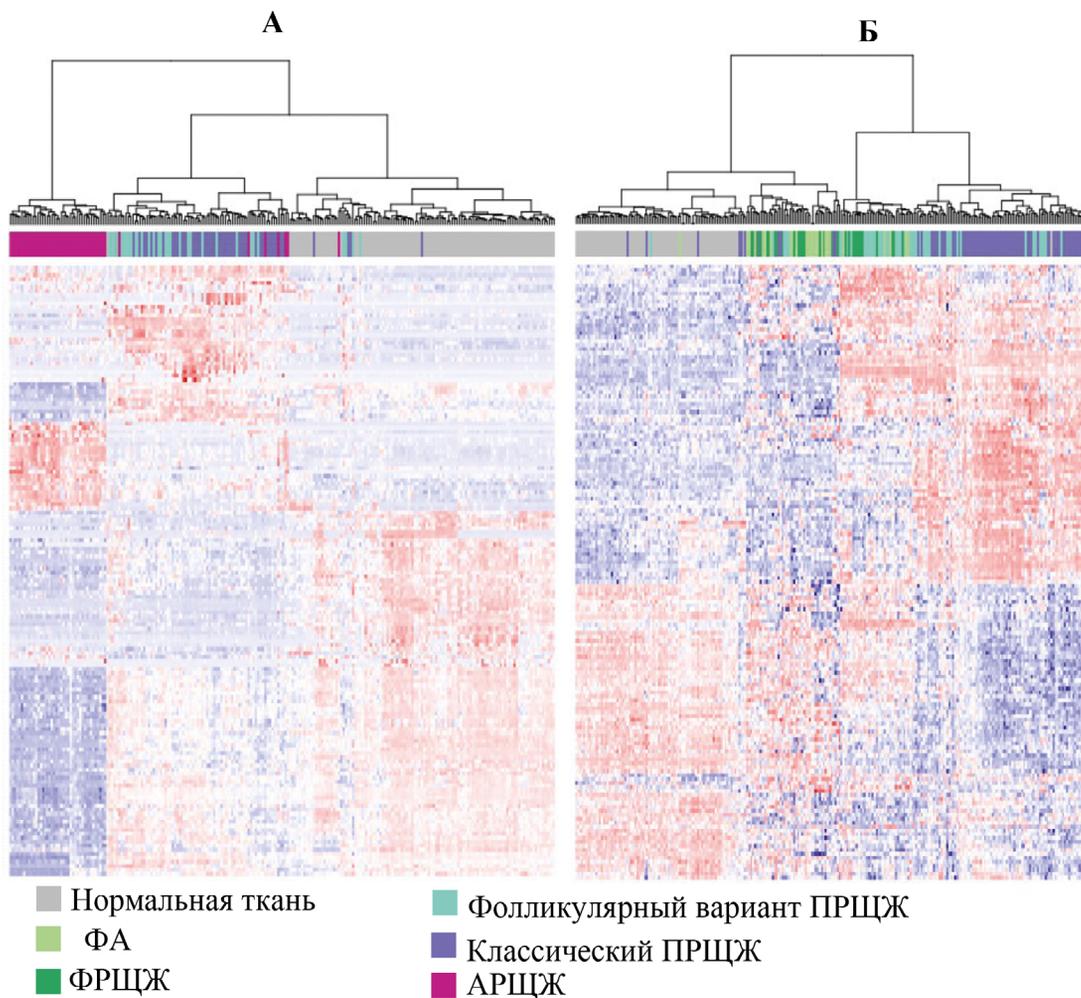


Рис. 1. *In silico* валидация дифференциальной экспрессии днРНК в классическом (А) и фолликулярном варианте (Б) ПРЩЖ.



**Рис. 2.** Кластеризация новообразований щитовидной железы по дифференциальной экспрессии днРНК по данным микрочипов (А) и секвенирования РНК PRJEB11591 (Б).

Таблица 3

**Десять днРНК с наиболее выраженной дифференциальной экспрессией, общих для фолликулярного и классического вариантов ПРЦЖ**

ENSG ID	HGNC символ	Тип	Log(FC)	
			фолликулярный	классический
ENSG00000237463	-	антисмысловой	4,2	6,4
ENSG00000203585	LINC02408	lincRNA	2,0	4,8
ENSG00000251002	-	антисмысловой	4,2	4,7
ENSG00000272482	-	lincRNA	1,7	3,6
ENSG00000204282	TNRC6C-AS1	антисмысловой	2,4	3,4
ENSG00000197301	-	антисмысловой	2,4	3,4
ENSG00000267199	-	антисмысловой	1,7	3,1
ENSG00000228613	-	антисмысловой	-2,2	-2,6
ENSG00000267034	-	lincRNA	-2,6	-2,9
ENSG00000261399	-	антисмысловой	-2,0	-3,3

*Специфичные для фолликулярного варианта ПРЦЖ днРНК*

Из 29 днРНК, избирательно дифференциально экспрессированных в фолликулярном варианте ПРЦЖ, только lincRNA ENSG00000257647 была валидирована и значимо дифференциально экспрессирована по сравнению с ФА, ФРЦЖ и классическим ПРЦЖ.

*Специфичные для классического ПРЦЖ днРНК*

Из 203 днРНК избирательно дифференциально экспрессированных при классическом ПРЦЖ 32 были валидированы и достоверно дифференциально экспрессированы по сравнению с фолликулярным вариантом ПРЦЖ, ФА и ФРЦЖ. Эти днРНК специфичны для классического ПРЦЖ. Десять днРНК с

наиболее выраженной дифференциальной экспрессией представлены в **табл. 4**.

*Специфичные для АРЦЖ днРНК*

Из 249 днРНК, выявленных только в АРЦЖ, 185 были статистически значимо дифференциально экспрессированы по сравнению с классическим и фолликулярным вариантами ПРЦЖ, эти днРНК специфичны для АРЦЖ. Десять днРНК с наиболее выраженной дифференциальной экспрессией в **табл. 5**.

*Потенциальные биологические функции дифференциально экспрессированных днРНК*

Для днРНК, специфичных и общих для всех исследованных типов новообразований щитовидной железы, определены потенциальные биологические функ-

Таблица 4

**Десять днРНК с наиболее выраженной дифференциальной экспрессией, специфичных для классического ПРЦЖ**

ENSG ID	HGNC символ	Тип	Log(FC)
ENSG00000227036	LINC00511	lincRNA	2,5
ENSG00000237187	NR2F1-AS1	антисмысловой	2,5
ENSG00000260604	-	lincRNA	2,2
ENSG00000262903	-	антисмысловой	2,1
ENSG00000231107	LINC01508	lincRNA	-2,0
ENSG00000267128	RNF157-AS1	антисмысловой	-2,0
ENSG00000229457	LINC01789	lincRNA	-2,0
ENSG00000249487	LINC01586	lincRNA	-2,7
ENSG00000224568	LINC01886	lincRNA	-2,7
ENSG00000233705	SLC26A4-AS1	антисмысловой	-3,0

Таблица 5

**Десять днРНК с наиболее выраженной дифференциальной экспрессией, специфичных для АРЦЖ**

ENSG ID	HGNC символ	Тип	Log(FC)
ENSG00000272872	-	смысловой интронный	3,5
ENSG00000271858	-	антисмысловой	-3,3
ENSG00000236155	-	процесированный транскрипт	-3,3
ENSG00000224078	SNHG14	антисмысловой	-3,5
ENSG00000250073	-	антисмысловой	-3,8
ENSG00000203709	MIR29B2CHG	lincRNA	-4,1
ENSG00000261183	SPINT1-AS1	антисмысловой	-4,2
ENSG00000229891	LINC01315	lincRNA	-4,3
ENSG00000257151	PWAR6	lincRNA	-4,8
ENSG00000255794	RMST	lincRNA	-5,7

ции в результате анализа обогащения коэкспрессированных генов по функциональным группам GO Biological Process, GO Molecular Function, KEGG и Reactome. Наиболее значимые биологические функции, в которые вовлечены выявленные дифференциально экспрессированные днРНК, следующие: L1CAM взаимодействия (днРНК, общие для исследованных новообразований); активность альдегиддегидрогеназы NAD (днРНК, общие для классического и фолликулярного вариантов ПРЩЖ); бета-катенин незави-

симый WNT-сигналинг (днРНК, специфичные для фолликулярного варианта ПРЩЖ); организация экстрацеллюлярного матрикса (днРНК, специфичные для классического варианта ПРЩЖ); митотический клеточный цикл (днРНК, специфичные для АРЩЖ); процессинг кепированных интрон-содержащих пре-мРНК (днРНК, специфичные для ФРЩЖ).

На рис. 3 представлено по 5 наиболее значимых процессов для каждого типа рака щитовидной железы и для новообразований щитовидной железы в целом.

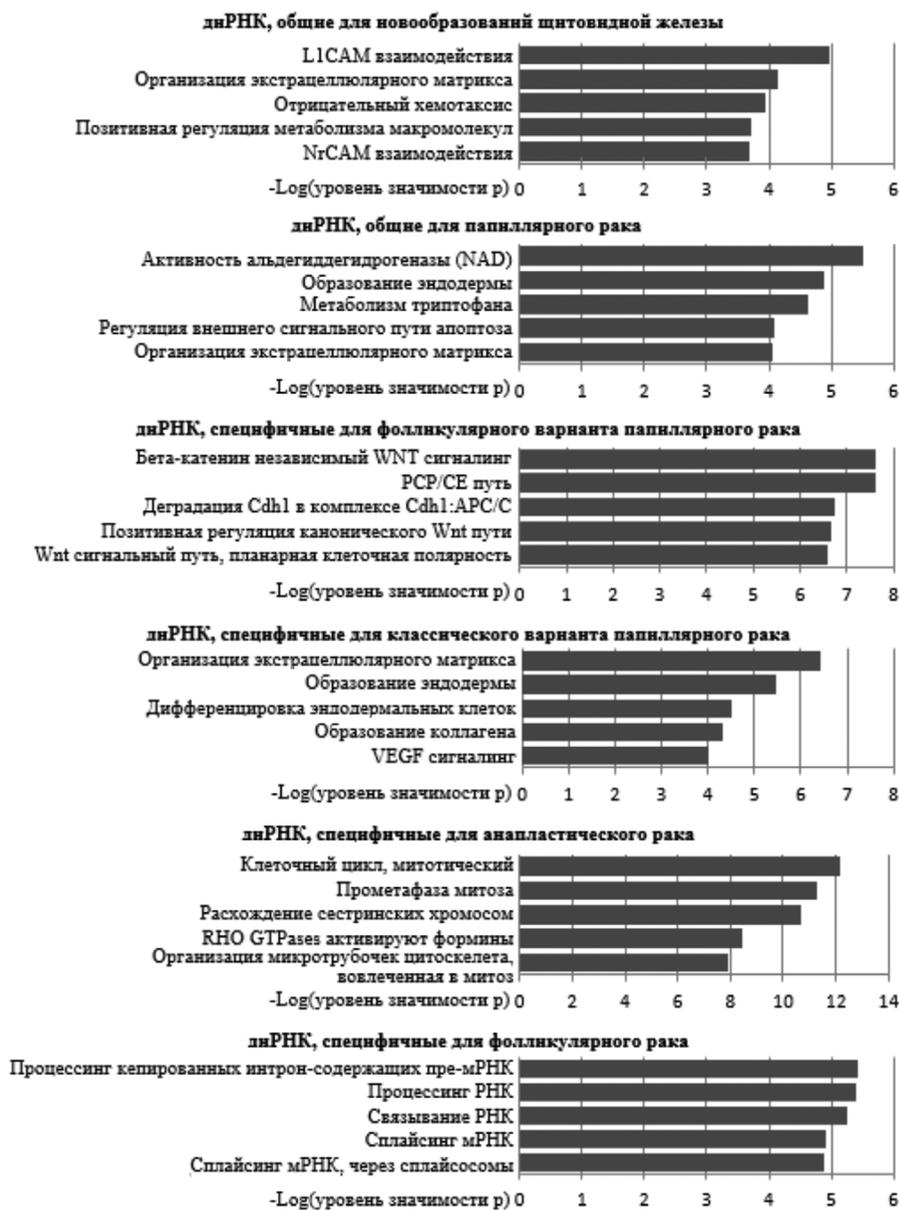


Рис. 3. Потенциальные биологические процессы (по 5 наиболее значимых), в которые вовлечены aberrantly экспрессированные днРНК.

## Обсуждение

Гистологические субтипы рака щитовидной железы значительно различаются по мутационному профилю и клинической картине. Несмотря на то, что ФРЩЖ и ПРЩЖ являются дифференцированными карциномами, в ФРЩЖ преобладают мутации генов *KRAS*, *HRAS*, *NRAS* и *PAX8/PPARG*, в то время как в классическом варианте ПРЩЖ преобладают мутации гена *BRAF* и генные перестройки тирозинкиназ. ФРЩЖ метастазирует преимущественно в отдаленные органы, классический вариант ПРЩЖ – преимущественно в лимфоузлы и шею [12]. Фолликулярный вариант ПРЩЖ занимает промежуточное положение, и выделение данного подтипа как варианта папиллярного рака остается спорным [13]. Предполагается, что ФА является доброкачественным предшественником ФРЩЖ и выявление общих и отличительных молекулярных маркеров является важным для развития новых диагностических и терапевтических подходов. АРЩЖ считается наиболее злокачественной стадией рака щитовидной железы и отличается агрессивным течением, в связи с чем можно предположить, что АРЩЖ характеризуется особенностями молекулярного профиля, в том числе аберрантно экспрессированных днРНК, ассоциированных с агрессивным течением заболевания.

В данной работе исследована экспрессия днРНК в основных субтипах новообразований щитовидной железы: ФА, ФРЩЖ, фолликулярном и классическом вариантах ПРЩЖ, АРЩЖ. Проанализированный набор данных (8 независимых исследований на микрочипах; РНК-секвенирование проектов PRJEB11591 и TCGA) позволил провести достоверную *in silico* валидацию результатов для фолликулярного и классического вариантов ПРЩЖ, а также включить в анализ репрезентативную группу образцов ФА, ФРЩЖ и АРЩЖ. Экспрессия днРНК в ФА, ФРЩЖ и АРЩЖ проанализирована впервые. Установлены днРНК, общие для всех исследованных узловых образований щитовидной железы, общие для папиллярных карцином классического и фолликулярного вариантов (ассоциированы с папиллярными чертами), специфичные для фолликулярного варианта ПРЩЖ, классического варианта ПРЩЖ и АРЩЖ. Наибольшее количество дифференциально экспрессированных днРНК обнаружено в АРЩЖ, затем – в ПРЩЖ. Специфичные для АРЩЖ днРНК, вероятно, ассоциированные с анапластическими чертами рака щитовидной железы (потеря дифференцировки), выявлены впервые.

В нашем исследовании подтверждена аберрантная экспрессия отдельных днРНК, ранее найденная

Liyanarachchi с соавт. Основная часть подтвержденных днРНК оказалась общей для обоих вариантов ПРЩЖ [14]. Нами впервые выявлены днРНК, описанные ранее при раках других локализаций как онкогенные или опухолевые супрессоры: NR2F1-AS1, LINC00511 и SLC26A4-AS1 – при классическом ПРЩЖ; CRNDE и RMST – при АРЩЖ [15–19].

Предположительно, дифференциально экспрессируемые днРНК, общие для исследованных новообразований, вовлечены в клеточную адгезию и организацию экстрацеллюлярного матрикса; днРНК, специфичные для фолликулярного варианта папиллярного рака – в сигнальный путь WNT и клеточную полярность; днРНК, специфичные для классического ПРЩЖ – в организацию экстрацеллюлярного матрикса, образование эндодермы и сигнальный путь VEGF; днРНК, общие для обоих вариантов ПРЩЖ, вовлечены в образование эндодермы и организацию экстрацеллюлярного матрикса; днРНК, специфичные для АРЩЖ – в регуляцию клеточного цикла и митоза.

## Список литературы

1. Буре И.В., Кузнецова Е.Б., Залетаев Д.В. Длинные некодирующие РНК и их роль в онкогенезе. Молекулярная биология. 2018;52(6):907–920
2. Derrien T., Johnson R., Bussotti G. et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. Genome Res. 2012;22(9):1775–1789.
3. Fang Y., Fullwood M.J. Roles, Functions, and Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Cancer. Genomics Proteomics Bioinformatics. 2016;14(1):42–54.
4. Li R., Zhu H., Luo Y. Understanding the Functions of Long Non-Coding RNAs through Their Higher-Order Structures. Int J Mol Sci. 2016;17(5):E702.
5. Zerbino D.R., Achuthan P., Akanni W. et al. Ensembl 2018. Nucleic Acids Research. 2018;46(D1):D754–D761.
6. Yoo S.K., Lee S., Kim S.J. et al. Comprehensive Analysis of the Transcriptional and Mutational Landscape of Follicular and Papillary Thyroid Cancers. PLoS Genet. 2016;12(8):e1006239.
7. Durinck S., Spellman P.T., Birney E., Huber W. Mapping identifiers for the integration of genomic datasets with the R/Bioconductor package biomaRt. Nat Protoc. 2009;4:1184–91.
8. Kim D., Langmead B., Salzberg S.L. HISAT: a fast spliced aligner with low memory requirements. Nat Methods. 2015;12(4):357–360.
9. Liao Y., Smyth G.K., Shi W. The Subread aligner: fast, accurate and scalable read mapping by seed-and-vote. Nucleic Acids Res. 2013;41(10):e108–e108.
10. McCarthy D.J., Chen Y., Smyth G.K. Differential expression analysis of multifactor RNA-Seq experiments with respect to biological variation. Nucleic Acids Res. 2012;40(10):4288–4297.
11. Kuleshov M.V., Jones M.R., Rouillard A.D. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. Nucleic Acids Res. 2016;44(W1):W90–97.
12. Acquaviva G., Visani M., Repaci A. et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. Histopathology. 2018;72(1):6–31.
13. Agrawal N., Akbani R., Aksoy B.A. et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. 2014;159(3):676–690.

14. Liyanarachchi S., Li W., Yan P. et al. Genome-wide expression screening discloses long noncoding RNAs involved in thyroid carcinogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4005-4013.
15. Huang H., Chen J., Ding C.-M., Jin X., Jia Z.-M., Peng J.. LncRNA NR2F1-AS1 regulates hepatocellular carcinoma oxaliplatin resistance by targeting ABCC1 via miR-363. *J Cell Mol Med.* 2018;22:3238–3245.
16. Sun C.-C., Li S.-J., Li G., Hua R.-X., Zhou X.-H., Li D.-J. Long Intergenic Noncoding RNA 00511 Acts as an Oncogene in Non-small-cell Lung Cancer by Binding to EZH2 and Suppressing p57. *Mol Ther - Nucleic Acids.* 2016;5:e385.
17. Xu S., Kong D., Chen Q., Ping Y., Pang D. Oncogenic long noncoding RNA landscape in breast cancer. *Mol Cancer.* 2017;16(1):129.
18. Xie H., Ma B., Gao Q. et al. Long non-coding RNA CRNDE in cancer prognosis: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;485:262–271.
19. Wang L., Liu D., Wu X. et al. Long non-coding RNA (LncRNA) RMST in triple-negative breast cancer (TNBC): Expression analysis and biological roles research. *J Cell Physiol.* 2018;233(10):6603–6612.
7. Durinck S., Spellman P.T., Birney E., Huber W. Mapping identifiers for the integration of genomic datasets with the R/Bioconductor package biomaRt. *Nat Protoc.* 2009;4:1184–91.
8. Kim D., Langmead B., Salzberg S.L. HISAT: a fast spliced aligner with low memory requirements. *Nat Methods.* 2015;12(4):357–360.
9. Liao Y., Smyth G.K., Shi W. The Subread aligner: fast, accurate and scalable read mapping by seed-and-vote. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(10):e108–e108.
10. McCarthy D.J., Chen Y., Smyth G.K. Differential expression analysis of multifactor RNA-Seq experiments with respect to biological variation. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(10):4288–4297.
11. Kuleshov M.V., Jones M.R., Rouillard A.D. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(W1):W90-97.
12. Acquaviva G., Visani M., Repaci A. et al. Molecular pathology of thyroid tumours of follicular cells: a review of genetic alterations and their clinicopathological relevance. *Histopathology.* 2018; 72(1):6–31.
13. Agrawal N., Akbani R., Aksoy B.A. et al. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014;159(3):676–690.
14. Liyanarachchi S., Li W., Yan P. et al. Genome-wide expression screening discloses long noncoding RNAs involved in thyroid carcinogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4005-4013.
15. Huang H., Chen J., Ding C.-M., Jin X., Jia Z.-M., Peng J.. LncRNA NR2F1-AS1 regulates hepatocellular carcinoma oxaliplatin resistance by targeting ABCC1 via miR-363. *J Cell Mol Med.* 2018;22:3238–3245.
16. Sun C.-C., Li S.-J., Li G., Hua R.-X., Zhou X.-H., Li D.-J. Long Intergenic Noncoding RNA 00511 Acts as an Oncogene in Non-small-cell Lung Cancer by Binding to EZH2 and Suppressing p57. *Mol Ther - Nucleic Acids.* 2016;5:e385.
17. Xu S., Kong D., Chen Q., Ping Y., Pang D. Oncogenic long noncoding RNA landscape in breast cancer. *Mol Cancer.* 2017;16(1):129.
18. Xie H., Ma B., Gao Q. et al. Long non-coding RNA CRNDE in cancer prognosis: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018; 485:262–271.
19. Wang L., Liu D., Wu X. et al. Long non-coding RNA (LncRNA) RMST in triple-negative breast cancer (TNBC): Expression analysis and biological roles research. *J Cell Physiol.* 2018;233(10): 6603–6612.

## References

1. Bure I.V., Kuznetsova E.B., Zaletaev D.V. Dlinnyye nekodiruyushchiye RNK i ikh rol' v onkogeneze. [Long non-coding RNAs and their role in oncogenesis]. *Molekulyarnaya biologiya [Molecular Biology]*. 2018;52(6):907-920 (In Rus)
2. Derrien T., Johnson R., Bussotti G. et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res.* 2012;22(9):1775–1789.
3. Fang Y., Fullwood M.J. Roles, Functions, and Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2016;14(1):42–54.
4. Li R., Zhu H., Luo Y. Understanding the Functions of Long Non-Coding RNAs through Their Higher-Order Structures. *Int J Mol Sci.* 2016;17(5):E702.
5. Zerbino D.R., Achuthan P., Akanni W. et al. Ensembl 2018. *Nucleic Acids Research.* 2018;46(D1):D754-D761.
6. Yoo S.K., Lee S., Kim S.J. et al. Comprehensive Analysis of the Transcriptional and Mutational Landscape of Follicular and Papillary Thyroid Cancers. *PLoS Genet.* 2016;12(8):e1006239.