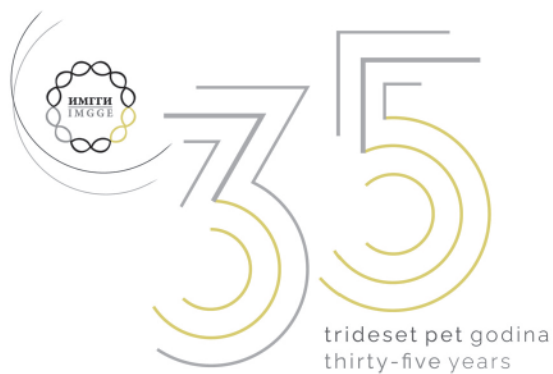


Broj 1 • septembar 2021. N° 1 • September 2021.



Trendovi u **molekularnoj biologiji**
Trends in **Molecular Biology**



Beograd • Belgrade • 2021.
IMGGI • IMGGE

Sadržaj • Content

Personalizovana medicina i COVID-19: značaj genomskog profilisanja pacijenata i bioinformatike Branka Zukić, Biljana Stanković, Nikola Kotur	6	Personalized medicine and COVID-19: the importance of genomic host profiling and bioinformatics
Izotermalna amplifikacija posredovana petljom (LAMP) kao metoda za terensku detekciju SARS-CoV-2 virusa Mila Džisalov, Teodora Knežić, Ljiljana Janjušević, Željko D. Popović, Petar Kosijer, Ivana Gadjanski	21	Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) as a point-of-care SARS-CoV-2 detection method
CRISPR-Cas9 tehnologija: od osnovnih istraživanja do kliničke prakse Marko Panić	33	CRISPR-Cas9 technology: from basic research to clinical application
Primena CRISPR/Cas9 tehnologije u otkrivanju novih molekularnih terapeutika Anita Skakić, Maja Stojilković	42	Application of CRISPR/Cas9 technology in the discovery of new molecular therapeutics
Nova paradigma u dijagnostici retkih bolesti Milica Keckarević Marković, Miljana Kecmanović, Dušan Keckarević	54	Diagnostics of rare diseases: New paradigm
Genetička i epigenetička karakterizacija varijantnih <i>DMPK</i> ekspanzija kao modifikatora fenotipa miotonične distrofije tipa 1 Jovan Pešović, Stojan Perić, Lana Radenković, Vidosava Rakočević-Stojanović, Dušanka Savić-Pavićević	60	Genetic and epigenetic characterization of variant <i>DMPK</i> expansions as a modifier of phenotype in myotonic dystrophy type 1
Molekularna osnova primarne cilijarne diskinezije Marina Anđelković	71	Molecular basis of primary ciliary dyskinesia
Molekularna osnova monogenetskog dijabetesa Jovana Komazec, Milena Ugrin	84	The Molecular Basis of Monogenic Diabetes
Diferencijalna dijagnoza eozinofilnog infiltrata u sluznici jednjaka primenom molekularno-bioloških metoda Nina Ristić, Tijana Išić Denčić, Radmila Janković	96	Differential diagnosis of eosinophilic infiltrate in esophageal mucosa by applying molecular biology methods
Molekularni markeri u sistemskoj sklerozii: geni kandidati i terapijski modaliteti Vesna Spasovski, Miša Vreća	107	Molecular markers in systemic sclerosis: candidate genes and therapeutic modalities
Duga nekodirajuća RNK GAS5 kao novi biomarker u onkologiji Vladimir Gašić, Nataša Tošić	113	Long noncoding RNA GAS5 as a new biomarker in oncology
Prediktivna i prognostička uloga gena p16INK4a, p14ARF i KRAS u karcinomu rektuma čoveka Bojana Kožik, Milena Krajnović, Nikola Kokanov	123	Predictive and prognostic role of p16INK4a, p14ARF and KRAS genes in human rectal carcinoma
Savremena molekularno-biološka ispitivanja prognostičkih faktora papilarnog tiroidnog karcinoma i mogućnost njihove primene u kliničkoj praksi Ilona Đorić, Jelena Janković Miljuš, Sonja Šelemetjev	133	Contemporary molecular-biological investigations of papillary thyroid carcinoma prognostic factors and their potential for application in clinical practice
Nekodirajuće RNK kao perspektiva u dijagnostici i lečenju kardiovaskularnih bolesti Ljiljana Rakićević	146	Non-coding RNAs as a prospect in diagnostics and treatment of cardiovascular diseases
Biološko delovanje polifenola nara na komponente metaboličkog sindroma: implikacije na oksidativni stres Milica Kojadinović i Aleksandra Arsić	152	Biological effect of pomegranate polyphenols on the components of metabolic syndrome: implications on oxidative stress
Biogeni utišavači virulencije vrste <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Milka Malešević, Branko Jovčić	166	Biogenic silencers of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> virulence
Silicijum kao antistres element za biljke izložene toksičnim koncentracijama bakra Dragana Bosnić, Dragana Nikolić, Jelena Samardžić	180	Silicon as an anti-stress element for plants exposed to toxic copper

PREDGOVOR

Molekularna biologija doživljava svoj procvat u XXI veku. Od naučne discipline koja je početkom 1930-ih bila u povojima, i koja je nastojala da objedini genetiku, biohemiju i biofiziku kako bi rasvetlila tajne života, izrasla je u nauku čija su postignuća doprinela velikom napretku u medicini, veterini, poljoprivredi i farmaciji. Uz informaciono komunikacione tehnologije, molekularna biologija je najperspektivnija oblast istraživanja, od koje se očekuje da značajno doprinese boljitku života ljudi u budućnosti.

U Srbiji je molekularna biologija prepoznata relativno rano, pre nego na mnogim drugim meridijanima. Već u školskoj 1972/73. se na Biološkom fakultetu u Beogradu (tada Prirodno-matematički fakultet) osniva smer- molekularna biologija i fiziologija. U našoj zemlji se tako edukuju generacije molekularnih biologa već pola veka. I veliki naučni instituti u Srbiji osnivaju laboratorije u kojima istraživanja prate, a ponekad i predvode, svetske trendove u molekularnoj biologiji. Jedna od tih naučnih institucija je Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo (IMGGI), osnovan 1986. godine u Beogradu. Već 35 godina naučnici iz IMGGI stavljaju najmodernije teme iz molekularne biologije u fokus svojih istraživanja.

Ovaj Tematski zbornik ima za cilj da prikaže aktuelne teme i postignuća iz oblasti molekularne biologije u prethodnoj, 2020. godini i da svedoči o tome kako su naučnici u Srbiji učestvovali u tim svetskim trendovima. Poglavlja su rezultat doktorskih teza mladih molekularnih biologa ali i prikaz aktuelnih istraživanja u kojima je istaknut doprinos naših naučnika. Od godine 2020. se očekivao veliki napredak u mnogim disciplinama zahvaljujući novim saznanjima iz molekularne biologije. Početak godine je doneo pandemiju KOVID-19 bolesti, koja je imala sve karakteristike epidemija iz ranijih vekova. Bili smo na pragu velikog razočaranja. A onda je molekularna biologija upotrebila sve svoje kapacitete, tako što je omogućila karakterizaciju virusa, uzročnika bolesti, za izuzetno kratko vreme. Iz tog razloga metode za detekciju virusa su bile razvijene u rekordnom roku, te je brza i efikasna dijagnostika postala dostupna lekarima. A potom su se pojavile vakcine, rezultat modernih metoda genetičkog inženjerstva. I tako je 2020. godina ipak bila jedinstvena u istoriji, jer je odgovor na epidemiju bio brz i efikasan, zahvaljujući, u velikoj meri, molekularnoj biologiji. Iste godine, Nobelova nagrada za hemiju je dodeljena metodi koja efikasno i tačno edituje humani genom. Vrata medicine budućnosti su se širom otvorila.

Ova sveska bi trebalo da bude prva u nizu godišnjih tematskih zbornika posvećenih aktuelnim temama iz molekularne biologije. Svesni smo kako će ovi rezultati izgledati za deceniju ili dve. Ali, ovo su „znakovi pored puta“ koje je naše vreme ostavilo, osvetljavajući put kojim se ide napred. Mi smo zadivljeni napretkom naše nauke, kad pogledamo u prošlost, ali smo i svesni koji su njeni dometi u odnosu na ono čemu nauka stremi. Radujemo se budućim sveskama i verujemo da će one otvarati nove perspektive i trasirati put napretka.

Nadamo se da će ovaj Tematski zbornik naći put do mladih ljudi, da će ih inspirisati da se opredele za naučni rad, posebno za molekularnu biologiju. Verujemo da će buduće generacije uvideti da naučni rad i u ovoj zemlji može dati doprinos svetskoj nauci a pri tome i dovesti do poboljšanja života ljudi u našoj zemlji. Od svih koji su učestvovali u stvaranju ovog svedočenja o našem vremenu, poruka za vas koji dolazite je:

„Hoćemo li na molekularnu?!“

Sonja Pavlović

IZ RECENZIJA TEMATSKOG ZBORNIKA

Trendovi u molekularnoj biologiji

Tematski zbornik *Trendovi u molekularnoj biologiji* oslikava trenutno stanje i fokus istraživanja u molekularnoj biologiji u Srbiji. Izabrane tematske oblasti i reprezentativni radovi jasno govore o mogućnostima i dometima ove naučne oblasti i spremnosti istraživača u Srbiji da prate trendove i savremene naučne pristupe.

Osim trenutno aktuelnog COVID-19, molekularna biologija je unapredila i obogatila istraživanja u medicini kroz oblast biomedicine. Težište ovog Tematskog zbornika je na rezultatima istraživanja molekularne osnove kompleksnih i retkih bolesti. Proučavanje prokariota dovelo je do mnogih fundamentalnih i revolucionarnih otkrića u molekularnoj biologiji, koja su otvorila put ka biotehnološkoj primeni. Jedno od takvih otkrića je i CRISPR/Cas9 tehnologija za editovanje genoma. Veoma važna oblast istraživanja je i potraga za inovativnim načinima kontrole infekcija izazvanih bakterijama koje su rezistentne na konvencionalne antibiotike. O ovim temama se takođe govori u Tematskom zborniku. Istraživanja u molekularnoj biologiji biljaka ne samo da su proširila znanja o ovim organizmima, već su otvorila put ka primeni savremenih metoda za poboljšanje osobina biljaka i povećanje prinosa. U tom smislu je veoma zanimljiv i ilustrativan rad koji je prikazan u ovom Zborniku.

Tematski zbornik *Trendovi u molekularnoj biologiji* jasno je ukazao na naučni i širi društveni značaj istraživanja u molekularnoj biologiji. Ovim prvim brojem nagoveštava se da će Zbornik ne samo pratiti i dokumentovati najznačajnija dostignuća u molekularnoj biologiji, već da će biti podstrek i inspiracija istraživačima u Srbiji.

Prof. Svetlana Radović, redovni profesor Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji“ je sačinjen od 17 poglavlja u kojima su predstavljeni naučni rezultati iz oblasti molekularne biologije koje su ostvarili naučnici iz Srbije. Veliki broj poglavlja iz Zbornika je posvećen istraživanjima iz oblasti biomedicine. Doprinos koji je molekularna biologija dala modernoj medicini je izuzetno veliki. Danas su u kliničkoj praksi mnogobrojni dijagnostički, prognostički i terapijskih molekularni markeri. Posebno je značajno što je medicina u Srbiji pratila svetske trendove, i to zahvaljujući i velikim naporima molekularnih biologa u našoj zemlji.

Najbolji primer postignuća molekularne biomedicine je odgovor ove nauke na pandemiju KOVID-19. Dijagnostika je omogućena uzuzetno brzo jer je molekularna biologija bila spremna za ovaj zadatak. Ipak je razvoj vakcina u fascinantnom roku najveće postignuće ove nauke. Molekularna biologija je pokazala svoju snagu u pravom trenutku i postala najznačajnija nauka u kriznim momentima za čovečanstvo, kako u svetu, tako i u našoj zemlji.

Sigurno je da će ovako koncipiran Tematski zbornik imati budućnost, jer je napredak medicine nemoguće zamisliti bez novih dostignuća molekularne biologije.

Prof. dr Vesna Škodrić-Trifunović, redovni profesor Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Ovaj Tematski zbornik kroz četiri celine daje pregled najznačajnijih ostvarenja u molekularnoj biologiji u svetu, a kojima se bave i istraživači u Srbiji. U okviru 17 preglednih radova prikazani su različiti rezultati - od onih koji su obeležili prethodnu godinu (posvećeni COVID-19 i CRISPR/Cas9 tehnologiji), preko novih dostignuća u biomedicini (retkih i kompleksnih bolesti), do molekularno bioloških istraživanja prokariota i biljaka.

Značaj ovog Zbornika je višestruk, ogleda se ne samo u činjenici da su najrelevantnija saznanja iz navedenih oblasti objedinjena i postala dostupna široj javnosti na maternjem jeziku, već i zbog toga što su radove napisali istraživači iz različitih naučnih instituta (6), fakulteta (3) i klinika (2) iz Srbije, u kojima se ta istraživanja aktivno sprovode. Naime, saznanja o SARS-CoV-2 koronavirusu, uzročniku nove bolesti COVID-19, se kontinuirano uvećavaju i veoma je važno što i naučnici iz naše zemlje daju doprinos u razumevanju ove pandemije. Isto se odnosi i na najnovije tehnologije za manipulaciju molekula DNK, koje su dovele do revolucionarnih pomaka u biomedicinskim naukama. Stoga, prikazana istraživanja molekularne osnove različitih bolesti najsavremenijim metodološkim pristupima, primena dobijenih rezultata u dijagnozi, preciznom predviđanju progresije bolesti i lečenju, kao i razvoju novih molekularnih terapeutika, daju realnu osnovu očekivanjima da će personalizovana medicina uskoro postati široko dostupna.

Dr Gordana Nikčević, naučni savetnik Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo, Univerzitet u Beogradu

Duga nekodirajuća RNK GAS5 kao novi biomarker u onkologiji

Vladimir Gašić, Nataša Tošić

Laboratorija za molekularnu biomedicinu, Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Kontakt: natasa.tosic@imgge.bg.ac.rs

Apstrakt

Growth arrest specific 5 (GAS5) je duga nekodirajuća RNK koja zaustavlja ćelijski ciklus i promovira apoptozu. Ponašajući se kao signalni protein, kao mamac za druge molekule ili kao transportni molekul, ova regulatorna RNK utiče na niz puteva i molekula koji su bitni za rast ćelije i apoptozu, među kojima se ističu p53 mreža, mTOR signalni put, AKT signalni put, kao i molekuli mikro RNK, PTEN i slični. Brojne studije na različitim tipovima karcinoma su pokazale da nivo ekspresije GAS5 utiče na razvoj i tok bolesti kod hematoloških maligniteta, ginekoloških karcinoma, glioma, karcinoma dojke, karcinoma gastrointestinalnog trakta, bubrega, bešike, prostate i pluća. Shodno tome, GAS5 je novi biomarker u onkologiji, koji ima dijagnostički i prognostički značaj.

Ključne reči: Duga nekodirajuća RNK, GAS5, biomarker, karcinomi

Long noncoding RNA GAS5 as a new biomarker in oncology

Vladimir Gasic, Natasa Totic

Laboratory for Molecular Biomedicine, Institute of Molecular Genetics and Genetic Engineering University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Correspondence: natasa.tosic@imgge.bg.ac.rs

Abstract

Growth arrest specific 5 (GAS5) is a long noncoding RNA which halts the cell cycle and promotes apoptosis. Acting as a signal protein, as a decoy for other molecules or as a transport molecule, this regulatory RNA influences a number of pathways and molecules relevant for the growth of the cell and apoptosis, among them the most important being the p53 network, the mTOR signal pathway, the AKT signal pathway, as well as molecules of microRNA, PTEN and others.

Numerous studies on diverse cancer types have confirmed that the expression of GAS5 influences the development and the course of hematological malignancies, gynecologic carcinoma, gliomas, breast cancer, gastrointestinal cancer, kidney cancer, bladder cancer, prostate cancer and lung cancer. Therefore, GAS5 is a promising new diagnostic and prognostic biomarker in oncology,

Key words: Long noncoding RNA, GAS5, biomarkers, cancers

DUGE NEKODIRAJUĆE RNK

Danas se shvatanje centralne dogme molekularne biologije, po kojoj je molekul RNK posrednik između DNK, koja nosi genetsku informaciju, i proteina koji učestvuju u biološke procesima u ćeliji, drastično promenilo. Veliki međunarodni konzorcijumi kao što je ENCODE (The Encyclopedia of DNA Elements), su pokazali da se 80% genoma transkribuje, dok samo 1,5% ovog transkribovanog materijala kodira proteine [1]. Ovim je pokazano da su nekodirajuće RNK mnogo zastupljenije nego što se očekivalo.

Na osnovu dužine transkripata, nekodirajuće RNK su podeljene u dve grupe: kratke i duge nekodirajuće RNK. Prva grupa uključuje klase kao što su transportne RNK, male nuklearne RNK, male nukleolarne RNK, mikro RNK i druge. Druga grupa uključuje rRNK i duge nekodirajuće RNK (dnkRNK) čije funkcije nisu dovoljno dobro poznate.

dnkRNK se definišu kao transkripti duži od 200 baznih parova koji ne sadrže produženi otvoreni okvir čitanja. Osvrćući se na anotacije FANTOM5 projekta, dolazi se do podatka da ljudski genom sadrži skoro 28 000 gena za dnkRNK, što se može porediti sa brojem gena koji kodiraju proteine [2]. One su jako slične iRNK, pošto često imaju kapu, poliadensilane su i podležu splajsovanju. Međutim, postoje razlike [3]. Prosečno, dnkRNK imaju manje egzona u svojoj strukturi i kraće su. Oko 42% dnkRNK sadrže dve egzona u poređenju sa samo 6% među iRNK. Prosečna dužina dnkRNK je 592 nukleotida, dok je kod iRNK 2453 nukleotida. Generalno, dnkRNK imaju niže nivoe ekspresiju, njihova ekspresija je tkivno-specifična i većina dnkRNK ima nuklearnu lokalizaciju. Između ostalog, dnkRNK su manje konzervirane od iRNK, ali konzervacije sekvence nije uvek u korelaciji sa njihovom funkcijom.

Do sada, mali broj dnkRNK je funkcionalno anotiran [4,5]. Međutim, razne studije su pokazale da dnkRNK mogu da učestvuju u mnogim ćelijskim procesima, uključujući regulaciju genske ekspresije na transkripcionom [6–8] i post transkripcionim nivoima [9–11]. Štaviše, poznato je da mnoge dnkRNK mogu da doprinesu razvoju bolesti kod ljudi. Trenutno, nekoliko baza podataka sadrži podatke o asocijacijama između dnkRNK i bolesti, kao što su Lnc2Cancer, MNDR, LncRNADisease. Za neke dnkRNK, asocijacija sa humanim patologijama je ustanovljena u GWAS studijama (eng. genome-wide association study) ili u istraživanjima transkriptoma. Pojedine od ovih RNK, eksperimentalno su ispitivane *in vitro*. Na kraju, neke dnkRNK i njihove uloge u razvoju bolesti su utvrđene tokom *in vivo* eksperimenata na mišjim modelima, te su u nekim slučajevima predložene kao osnova za ciljanu terapiju.

DUGA NEKODIRAJUĆA RNK GAS5

Growth arrest specific 5 (eng. GAS5) je dnkRNK, koja je u skorije vreme postala jedna od temeljnije izučavanih RNK ove vrste. Gen za GAS5 se nalazi na 1q25 lokusu. Sastoji se od 12 egzona, koji alternativnim splajsovanjem daju forme GAS5a i GAS5b. Razlika između ova dva transkripta je u egzonu 7. Kod GAS5a, nije transkribovan ceo egzon 7, dok je kod GAS5b transkribovan ceo. Introni, kojih ima 11 u GAS5 genu, se transkribuju u male nukleolarne RNK (mnRNK) [12].

Na 5' kraju, GAS5 sadrži oligopirimidinski trakt dugačak 6 nukleotida [13]. Zbog kratkog otvorenog okvira čitanja, GAS5 sadrži više stop kodona, što dovodi do degradacije transkripta [14].

dnkRNK GAS5 inhibira ćelijski ciklus, dok, u isto vreme, stimuliše apoptozu [12]. Ovaj dvostruki efekat je pokazan kod T-limfocita [15] i utvrđeno je da je GAS5 dovoljna za zaustavljanje ćelijskog ciklusa.

MEHANIZMI DELOVANJA GAS5

Postoje tri načina na koji GAS5 učestvuje u signalnim putevima.

Prvo, GAS5 može da funkcioniše kao signalni protein. U ovom slučaju je transkribovan po delovanju određenih signala, pa učestvuje u prenosu signala kao čvor [16]. Na primer, eksperimenti su utvrdili da, po oštećenju DNK u ljudskim kolorektalnim ćelijama, GAS5 povećava ekspresiju mnRNK, te GAS5 mnRNK aktivira p53 signalni put i odgovora na oštećenje DNK. GAS5 služi kao signalni protein u ovom procesu i direktno učestvuje u regulaciji p53 signalnog puta [17].

Drugo, GAS5 može da se ponaša kao mamac, pa deluje kao molekularni sunder koji se vezuje direktno za ciljanu RNK ili za proteine, time blokirajući njihovo nishodno funkcionisanje [18]. Na primer, GAS5 vezuje miR-21, sprečavajući njeno inhibitorno delovanje na *PTEN* i *PDCD4*, pospešujući povećanu ekspresiju *PTEN* i *PDCD4* [19].

Treće, GAS5 može da služi kao transportni molekul. Po vezivanju može da vodi protein do specifične DNK sekvence gde reguliše transkripciju nishodnih molekula [20]. Prethodno je prijavljeno da GAS5 promovise vezivanje E2F transkripcionog faktora 1 (E2F1) za promotor gena za ciklin-zavisni kinazni inhibitor 1B (*P27kip1*) navodeći ga da aktivira *P27kip1* [21].

Od do sada izučavanih interakcije između GAS5 i drugih signalnih mreža i molekula izdvajaju se p53 mreža, mTOR signalni put, glukokortikoidni signalni put, AKT i mikro RNK.

dnkRNK mogu direktno da interaguju sa promotorima kako bi modulirali transkripciju [22]. GAS5 se vezuje za regulatorne elemente, dovodeći do aktivacije ili inhibicije genske ekspresije [22]. GAS5 može indirektno da aktivira *P27kip1* transkripciju tako što pospešuje vezivanje E2F1 za *p27kip1* promotor, što postiže direktnim vezivanjem za E2F1 [23]. Takođe je zabeleženo da GAS5 inhibira translaciju c-Myc iRNK tako što interaguje sa eukariotskim translacionim inicijacionim faktorom 4E, bez uticanja na transkripcionu ili proteinsku stabilnost c-Myc iRNK [24].

Pokazano je i da GAS5 povećava apoptozu ćelija karcinoma pluća, indukovanu gefitinibom, selektivnim inhibitorom tirozin kinaznog receptora epidermalnog faktora rasta, tako što inhibira epidermalni faktor rasta i nishodno reguliše ekspresiju receptora faktora rasta nalik insulinu 1 [25]. Dodatno, povišena ekspresija GAS5 u ćelijama, koja je posledica ishemijske povrede miokarda, dovodi do aktivacije p38 MAPK signalnog puta i do povećanja ekspresije LAS1, što dovodi do apoptoze [26].

GAS5 je takođe uključen u PTEN regulaciju kroz niz mehanizama. PTEN je važan tumor supresor koji ima značajnu ulogu u ćelijskom rastu, apoptozi i migraciji [27]. GAS5 može indirektno da pospešuje translaciju PTENA tako što suprimira miR-21a-5p [28]. Dodatno, u papilarnom tiroidnom karcinomu, GAS5 može da služi kao molekularni sunder za miR-222-3p, koji aktivira PTEN/AKT put [29]. Slično tome, GAS5 se pokazao i kao sunder za miR-222, te indirektno suprimira PTEN ekspresiju u karcinomu dojke [30].

TP53 je detaljno izučavan tumor supresorski gen koji kodira protein p53 koji reguliše ćelijski ciklus i sprečava karcinogenezu [30]. Stoga se p53 naziva „zaštitnikom genoma“ [31]. Predominantna uloga p53 je da održava genomsku stabilnost i da izbegne nastanak mutacija. Pokazano je da više dnkRNK reguliše p53 mrežu [32,33]. Ranije studije su ukazale na to da je smanjena ekspresija GAS5 asocirana sa zaustavljanjem ćelijskom ciklusa preko povećane p53 ekspresije [32–34]. Kod ćelijske linije kolorektalnog karcinoma pokazano je da je p53 povezan sa nivoima mnRNK koje su nastale iz GAS5 [17]. Stoga, GAS5 možda reguliše p53 ekspresiju preko povratne sprege. Povratna sprega je aktivirana posle DNK oštećenja, pošto GAS5 produkuje mnRNK koje direktno promoviraju ekspresiju p53 i inhibiraju G1 fazu ćelijskog ciklusa, što inhibira DNK oštećenje u ćelijama koje prolaze kroz mitozu.

mTOR je uključen u niz signalnih puteva, uključujući ćelijsku proliferaciju, diferencijaciju, autofagiju i apoptozu [35]. Potvrđeno je da GAS5 reguliše mTOR [36,37]. Kada je GAS5 preterano eksprimiran, pokazano je da inhibiše proliferaciju ćelija želuca tako što smanjuje ekspresiju mTOR, što znači da GAS5 ostvaruje svoje biološku funkciju kroz mTOR put [38]. Ovo delovanje ostvaruje tako što inhibiše funkciju miR-106a-5p. U ćelijskoj liniji ezofagealnog karcinoma, pokazano je da je GAS5 ekspresija snižena. Pokazalo se da povećana ekspresija GAS5 inhibiše proliferaciju, migraciju i da smanjuje PI3K ekspresiju, kao i AKT i mTOR fosforilaciju. Ovo ukazuje na to da GAS5 svoj efekat ostvaruje kroz PI3K/mTOR put u ezofagealnim karcinomskim ćelijama [39,40].

miRNK su klasa RNK kratke dužine koje su brojne kod eukariota [41]. Prethodne studije su pokazale da je GAS5 u bliskom odnosu sa brojnim miRNK [42–44]. Na primer, studije su pokazale da postoji povratna sprega između GAS5 i miR-21. U ovom slučaju, GAS5 indukuje smanjenu ekspresiju miR-21 kako bi pokrenula translaciju bitnih gena, uključujući PTEN i PDCD4 [45,46]. Dodatno je pokazano da GAS5 vezuje miR-103 kako bi povećala PTEN ekspresiju [19]. Dodatno, povećana ekspresija GAS5 može dovesti do povećane ekspresije receptora za oslobađanje kortikotropina 1, samim tim i do dugoročne aktivacije hipotalamo-pituitarno-adrenalne ose, verovatno zato što GAS5 inhibira miR449a [47].

Glukokortikoidni receptori (GR) su važni članovi familije nuklearnih receptora i oni su uobičajeni transkripcioni regulatori koji zavise od nivoa hormona [48]. Po vezivanju hormona, GR reguliše ekspresiju ciljanih gena, kao što su apoptotski geni *cIAP2* i *SGK1*, tako što interaguju sa elementom glukokortikoidnog odgovora (eng. GRE) [14]. GAS5 i GR interaguju tako što GAS5 se ponaša kao sunder za GR, što ukazuje na to da GAS5 može biti biomarker glukokortikoidne senzitivnosti ili rezistencije [49]. Prethodne studije su pokazale da GAS5 kompetira sa GRE kako bi se vezao za DNK-vezujući domen (DBD) na GR [50,51]. Ovaj proces blokira GR vezivanje za GRE, samim tim sprečavajući transkripcionu aktivnost ciljanih gena [52]. Dakle, GAS5 deluje kao ribopresor za GR.

AKT signalni put predstavlja put signalne transdukcije koji promoviraju preživljavanje i rast ćelije kao odgovor na vanćelijske signale. Aktivacija AKT puta se odigrava kroz niz različitih signalnih puteva, kao što su MAPK, PI3K/AKT i mTOR. AKT put je povezan sa proliferativnim i invazivnim sposobnostima tumorskih ćelija. GAS5 služi važnoj ulozi u regulaciji AKT puta [53,54]. Ranije studije su pokazale da GAS5 interaguje sa PDCD4 proteinom [55,56]. Pokazano je da GAS5 reguliše ekspresiju PDCD4 tako što cilja miR-21 i indirektno inhibira PI3K/AKT signalni put [57]. Takođe, kompetitivnim vezivanjem za miR-532-5p, GAS5 pospešuje inhibiciju PI3K/AKT signalnog puta [58].

GAS5 U HEMATOLOŠKIM MALIGNITETIMA

Genomsko profilisanje hematoloških maligniteta dovelo je do otkrića velikog broja genetičkih markera koji su značajni u kliničkoj praksi za dijagnozu, prognozu i izbor terapije [59].

Iako je pokazano da „dugačke nekodirajuće RNK“ (dnkRNK) igraju važnu ulogu u patogenezi karcinoma, njihov uticaj na nastanak leukemija je veoma malo izučavan. U slučaju akutne mijeloidne leukemije (AML), najčešćeg hematološkog maligniteta kod odraslih, pokazano je da je uvećana ekspresija GAS5 povezana sa citogenetski lošom grupom rizika, a samim tim i sa kraćim ukupnim preživljavanjem obolelih [60,61]. Ovo je u suprotnosti sa pretpostavljenom ulogom GAS5 kao tumor-supresor gena koji inhibira proliferaciju i promovise apoptozu. Međutim, pokazano je da pojedine varijante u genu za GAS5 mogu predstavljati rizik za pojavu AML [51]. GAS5 je i od velikog značaja za B-ALL koju karakteriše visoka hiperdiploidija odnosno prisustvo t(1;19)(q23;p13) translokacije (TCF3/PBX1 rearanžman), a njen značaj je povezan sa terapijskom primenom glukokortikoida [62,63]. Takođe, značaj GAS5 u ALL se ogleda i u tome što se putem negativne korelacije između ekspresije GAS5 i miR-222 vrši modulacija proliferacije, apoptoze i invazije leukemijskih ćelija, te je stoga smanjenje ekspresije GAS5 povezano sa progresijom B-ALL [43]. U slučaju dečje akutne limfoblastne leukemije, pokazano je da nivo ekspresije gena za GAS5 može biti prediktor odgovora na terapiju u početnoj fazi lečenja, indukcija remisije [62].

U studiji Isin M et al. koja je izučavala visinu ekspresije cirkulišuće GAS5 kod drugih B neoplazmi, hroničnoj limfocitnoj leukemiji (HLL) i multiplom mijelomu (MM), detektovani su kontradiktorni rezultati [64]. U MM njegova ekspresija je bila smanjena, dok je u HLL ekspresija GAS5 bila nešto viša od one detektovane kod zdravih kontrola. Smanjenje ekspresije GAS5 je u skladu sa njegovom tumor-supresorskom ulogom, a takođe je pokazano da GAS5 štiti leukemijske ćelije od anti-proliferativnog efekta hemoterapije [65]. Sa druge strane pokazano je da GAS5 predstavlja glavni regulator preživljavanja ćelija limfoidne loze, pa nije čudno što je GAS5 ekspresija povišena u slučaju HLL [66]. U slučaju „mantle“ ćeijskog limfoma pokazano je da regulacija ekspresije GAS5 može imati uticaja na bolje preživljavanje [67].

GAS5 U GINEKOLOŠKIM KARCINOMIMA

U karcinomu cerviksa (KC), koji predstavlja jedan od najčešćih uzroka smrti kod žena, GAS5 ima ulogu tumor-supresora i njegova ekspresija je smanjena, što za posledicu ima uvećanje ekspresije miR-196a i miR-205. Ove miRNK svoju onkogenu ulogu vrše preko „forkhead box protein O1“ - FOXO1, odnosno „phosphatase and tensin homolog“-PTEN, uvećavajući proliferaciju, ćelijski rast, invazivnost i migraciju tumorskih ćelija [68,69]. Preko miR-21, GAS5 može uticati na prevazilaženje cisplastinske rezistencije u KC [70]. Prediktivni modeli su pokazali da GAS5 može delovati kao molekularni „sunder“ za miR-106b, promovišući proliferaciju, a inhibirajući apoptozu endometrijalnih ćelija [71]. Kompleks GAS5/miR-106b vodi ka povećanoj senzitivnosti tumorskih ćelija na primenjenu radijacionu terapiju [72]. Takođe, u KC smanjena ekspresija GAS5 može biti posledica poremećene metilacije u GAS5, što sve govori u prilog tome da ova dnkRNK predstavlja potencijalni biomarker za ovo oboljenje [73]. Slično je i kod karcinoma jajnika, još jednom čestom vrstom ginekološkog karcinoma, gde je smanjenje ekspresije GAS5 takođe u direktnoj vezi sa uznapredovalim stadijumom tumora, i lošom prognozom [74].

GAS5 U GLIOMIMA

Gliom je agresivni maligni tumor mozga, u čijoj patogenezi veliku ulogu imaju epigenetičke promene, između ostalog i aberantna ekspresija regulatornih RNK kao što su dnkRNK. GAS5 u gliomima pokazuje tumor-supresorske karakteristike, tj. njegova ekspresija je smanjena. Obim smanjenja GAS5 je direktno proporcionalan stadijumu bolesti, sa gotovo potpunim izostankom ekspresije GAS5 u uznapredovalim stadijumima tumora [75]. Prema bioinformatičkim predikcijama GAS5 ima više mesta za vezivanje različitih miRNA preko kojih GAS5 obavlja svoju funkciju, kao što su miR-222, miR-10b i miR-196a-5p. Smanjenjem ekspresije GAS5 dolazi do povećanja ekspresije miR-222 koja reguliše proces apoptoze preko članova Bcl2 familije, tačnije preko „Bcl-2-modifying factor“ (Bmf), tumor-supresora čija je ekspresija veoma niska kod glioma. Smanjena ekspresija Bmf ima anti-apoptotski efekat jer dovodi do povećane ekspresije Bcl2, a smanjene ekspresije Bax. Uvećana ekspresija ne samo miR-222, već i miR-221, koja je primećena u kasnijim stadijumima glioma, utiče na smanjenje proteina tirozin fosfataze μ (PTP μ), a kao posledica toga dolazi do povećanja u pokretljivosti ćelija, odnosno do uvećane invazivnosti tumora [76].

miR-196a-5p vrši funkciju onkogeni i njena ekspresija u gliomima je uvećana. GAS5 koja ima sposobnost vezivanja za ovu mikro RNK „poništava“ njen onkogeni efekat delovanjem preko „forkhead box protein O1“- (FOXO1). FOXO1 povećava ekspresiju „phosphotyrosine interaction domain containing 1“ (PID1) i „migration and invasion inhibitory protein“ (MIIP), inhibirajući rast tumora i njegovu invazivnost [77].

GAS5 se vezuje i za miR-10b i tako doprinosi sprečavanju daljeg širenja glioma. Ovaj efekat se uspostavlja putem smanjenja ekspresije Sirtuina 1, što dovodi do poremećaja u fosforilaciji fosfatidilinozitol kinaze-3 (PI3K), proteinske kinaze B (AKT), mitogen-aktivirane protien kinaze (MEK) i ekstracelularnim signalom regulisane kinaze (ERK), a takođe dolazi i do uvećanja ekspresije fosfataza i tenzin homologa (PTEN) tumor-supresora. Inhibicijom miR-10b onkogenog

efekta od strane GAS5 dolazi do direktnog smanjenja ekspresije Bcl2, a povećanja ekspresije Bax, što dovodi do aktivacije procesa apoptoze [78].

U gliomima je pokazana povećana ekspresija miR-18a-5p za koju se pretpostavlja da ima onkogenu ulogu kao i u većini drugih tipova karcinoma [79,80]. GAS5, koji ima mesto za vezivanje miR-18a-5p u egzonu 2, vrši represiju miR-18a-5p inhibirajući progresiju tumora [81].

GAS5 se potencijalno vezuje i za miR-34a, a ekspresija navedenih RNK je izrazito smanjena kod glioma [82]. S obzirom na to da miR-34a ima tumor-supresorsku ulogu u gliomima [83], pretpostavlja se da je priroda međusobne interakcije GAS5-miR-34a drugačija od prethodno navedenih primera- GAS5 (tumor-supresor) – miRNA (onkogen). Smatra se da je GAS5-miR-34a interakcija tkivno-specifična, odnosno da zavisi od šire „mreže“ interagujućih molekula, čiji ukupan „neto“ rezultat utiče na progresiju ili inhibiciju tumora.

Još jedna mikro RNK sa tumor-supresorskom ulogom u gliomima je i miR-424. U ćelijama glioma GAS5 povećava ekspresiju tumor-supresorke miR-424 tako što smanjuje metilaciju njenog promotoru stimulišući formiranje polikomb represivnog kompleksa 2 (PRC2) i redukujući nivo DNK-metiltransferaze [84]. Primećeno je da je miR-424 ekspresija znatno smanjena kod glioma i da miR-424 pokazuje tumor-supresorska svojstva inhibirajući invazivnost tumorskih ćelija, a promovišući njihovu apoptozu [85]. Rezultati ove studije ukazuju na to da pospešivanje GAS5, odnosno miR-424 može predstavljati nov pristup u terapiji glioma. Naime, visina ekspresije GAS5 ne predstavlja specifičan biomarker glioma, ali je nekoliko studija pokazalo njegov značaj u kombinaciji sa drugim biomarkerima u substratifikaciji pacijenata u određene grupe rizika. Tako na primer, u kombinaciji sa prisustvom mutacija u izocitrat dehidrogenaza 1 genu (*IDH1*), uvećan nivo GAS5 ekspresije kod pacijenata sa II i III stadijumom glioma i sa *IDH1* mutacijom ukazuje na poboljšano preživljavanje [86]. Takođe, pokazano je da nosioci rs145204276 polimorfizma u GAS5 genu pokazuju uvećanu susceptibilnost ka pojavi glioma [87].

GAS5 U KARCINOMU DOJKE

Kod karcinoma dojke (KD), vodećim tipom karcinoma kod žena, ekspresija GAS5 je smanjena i povezana sa lošijim kliničkim parametrima, izostankom receptora za estrogen, većim volumenom tumora i prisustvom metastaza [88]. Nivo GAS5 izmeren u plazmi KD pacijenata pre i posle operacije je pokazao je da se na osnovu cirkulišuće GAS5 može izvršiti preoperativna evaluacija pacijentkinja i predikcija ishoda nakon hirurškog tretmana [89]. Svoju tumor-supresorsku ulogu GAS5 u KD vrši preko različitih mikro RNK, pa tako npr. vezujući se za miR-23a pospešuje autofagiju [90]. Takođe, kod KD pokazano je postojanje negativne povratne sprege GAS5/miR-21, pa uvećanjem ekspresije GAS5 dolazi do derepresije PTEN i do suprimiranja rasta tumorskih ćelija i invazivnosti tumora [19]. Pozitivna korelacija GAS5/PTEN je veoma važna u prevazilaženju rezistencije na tamoksifen. Naime u tamoksifen-rezistentnoj ćelijskoj liniji MCF-7R primećeno je uvećanje ekspresije onkogene miR-222. Međutim, supresijom miR-222 od strane GAS5 dolazi do aktivacije PTEN i do poboljšanja efikasnosti tamoksifenske terapije kod KD [30]. Uvećanje ekspresije GAS5 dovodi do poboljšanog odgovora na konvencionalu hemoterapiju kao što je primena imatiniba (PI3K/mTOR inhibitora), tako što u prisustvu ovog dvostrukog inhibitora GAS5 pospešuje apoptozu ćelija karcinoma [91].

GAS5 U KARCINOMIMA GASTROINTESTINALNOG TRAKTA

Karcinom pankreasa (KP) predstavlja jedan od najletalnijih tipova pankreasa i u njemu GAS5 obavlja tumor-supresorsku ulogu, tj. njegova ekspresija je značajno smanjena u tumorskom tkivu [92,93]. Smanjena ekspresija GAS5 je detektovana i u uzorcima plazme obolelih, pa GAS5 predstavlja potencijalni biomarker za ranu detekciju KP koji se uglavnom detektuje u kasnim stadijumima oboljenja [28]. GAS5 je negativni regulator za ciklin-zavisnu kinazu 6 (CDK6), pa tako smanjuje proliferaciju izazivajući zaustavljanje ćelijskog-ciklusa [93]. GAS5 učestvuje i u sprečavanju rezistencije na primenjenu terapiju tako što inhbira miR-181c-5p i suprimira Hippo signalni put [92]. Preko miR-221/SOCS3 i mir_32-5p/PTEN signalnog puta GAS5 ukida rezistenciju na gemcitabin, inhibira rast tumora i metastaze [28,94].

U karcinomu želuca (KŽ), najčešćem malignom oboljenju na svetu, smanjena ekspresija GAS5 je povezana sa uznapredovalim stadijumom bolesti, veličinom tumora i sa kraćim ukupnim preživljavanjem [95,96]. Takođe, utvrđeno je postojanje rs145204276 polimorfizma u GAS5 genu, gde prisustvo del alela ukazuje na malu susceptibilnost za pojavu KŽ, a kod obolelih, del/del genotip je ukazivao na visoku stopu preživljavanja i nisku stopu pojave metastaza [97]. Smanjena ekspresija GAS5 je povezana i sa rezistencijom na adriamicin, a povećanje njegove ekspresije je uticalo na anti-proliferativnu i pro-apoptotsku aktivnost ovog terapeutika [98]. Uticaj GAS5 na proliferaciju ćelija KŽ se vrši direktno regulacijom CDK6, ali i preko miR-222, odnosno preko PTEN/AKT/mTOR signalnog puta koji predstavlja potencijalni target za ciljanu terapiju kod ovog tipa karcinoma [38]. U ostalim gastrointestinalnim karcinomima GAS5 ima sličnu ulogu, pa je tako i kod kolorektalnog karcinoma (KRK) smanjena ekspresija GAS5 povezana sa višim tumorskim stadijumom

i veličinom tumora, dok je kod hepatocelularnog karcinoma ona bila povezana sa kraćim ukupnim preživljavanjem [69,95]. U slučaju karcinoma jednjaka, odnosno njegovog najčešćeg tipa, karcinoma skvamoznih ćelija jednjaka, smanjena ekspresija GAS5 je mogla biti detektovana i u tumorskom tkivu i u serumu pacijenata [39]. Zanimljivo je da je u ovoj vrsti karcinoma detektovano da je GAS5 indukovana od strane interferona (IFN), i da tako, preko JAK/STAT signalnog puta, obavlja svoju anti-tumorsku funkciju [40].

GAS5 U UROLOŠKIM MALIGNITETIMA

Među urološkim malignitetima, jedan od najčeće dijagnostifikovanih tumora sa veoma lošom prognozom je karcinom bubrega. U tumorskom tkivu detektovano je smanjenje ekspresije GAS5 koje ukazuje na progresiju i recidiv tumora, a takođe predstavlja i nezavisan faktor predikcije dužine trajanja kompletne remisije [99]. Na osnovu ko-ekspresionog profila GAS5 i miR-34 tumor-supresorskih RNK, pacijenti oboleli od karcinoma bubrega mogu biti subklasifikovani u određene grupe rizika, što ukazuje na potencijalni značaj ovih tumor-supresorskih RNK u prognozi i terapiji [82].

Karcinom bešike je još jedan čest tip uroloških karcinoma sa lošom prognozom. Kod njega je niska ekspresija GAS5 povezana sa višim stadijumom bolesti i sa kraćim trajanjem kompletne remisije [100]. Pored toga, kod neinvazivnog mišićnog karcinoma bešike niska ekspresija GAS5 je u jasnoj vezi sa viskom EORT („European Organization for Research and Treatment of Cancer“) grupom rizika. Kod ove grupe karcinoma bešike, koja je prisutna u oko 70% slučajeva, GAS5 se ponaša kao nezavisni prognostički biomarker [101]. U karcinomu bešike je pokazano da GAS5 direktno interaguje sa E2F transkripcionim faktorom 4 (EZH2) na nivou iRNK, inhibirajući ga, i tako promovise apoptozu tumorskih ćelija [102]. Takođe, GAS5 interakcijom sa CDK6 ima uticaja i na proliferaciju [103], a uvećana ekspresija GAS5 dovodi do ukidanja rezistencije na doksorubicin [100].

Karcinom prostate je najčešće detektovani malignitet muške populacije. Kod ovog tipa karcinoma GAS5 ima ulogu kompetirajuće endogene RNK za miR-223. Smanjena ekspresija GAS5 utiče na rast tumora tako što umanjuje aktivnost miR-223 koja inhibitorno deluje na rast ćelija, apoptozu i invaziju [99]. Pored ekspresije GAS5, na predikciju ishoda karcinoma prostate utiče i prisustvo polimorfizama rs145204276 i rs55829688 u GAS5 genu, a na prognozu i ukupno preživljavanje pacijenata u mnogome utiče i aktivnost GAS5/miR-21/PTEN i GAS5/miR-1284/AKT signalnog puta [56]. Sve navedeno ukazuje na veliki značaj GAS5 u karcinomu prostate, ne samo kao dijagnostičkog markera već i kao targeta za ciljanu terapiju.

GAS5 U KARCINOMU PLUĆA

Tumor supresorska uloga GAS5 je ispitivana i u nemikroćelijskom karcinomu pluća, najčešćem histološkom tipu raka pluća prisutnom u oko 80% slučajeva. Nađeno je da je GAS5 ekspresija smanjena u tumorskom tkivu i da je direktno povezana sa kliničko-patološkim parametrima kao što su uznapredovali stadijum bolesti i veličina tumora [104]. Kod obolelih, nivo GAS5 je bio nizak i u uzorcima plazme, a pokazano je da nakon izvršene operacije uklanjanja tumora dolazi do znatnog povećanja njegove ekspresije, što je bilo povezano sa povoljnom prognozom [105,106]. Regulisujući ekspresiju *TP53* i E2F transkripcionog faktora 1 (*E2F1*) i inhibirajući miR-23a, GAS5 značajno utiče na smanjenje proliferacije i invazivnost tumorskih ćelija, a promovise njihovu apoptozu [104,107]. Kao i kod nekih drugih tipova karcinoma, detektovana je povezanost rs145204276 polimorfizma u GAS5 genu sa susceptibilnošću za pojavu karcinoma pluća, a prisustvo del/del alela je bilo povezano sa višom ekspresijom GAS5 [108].

Smanjena ekspresija GAS5 je bila povezana i sa pojavom rezistencije na primenjenu terapiju. Naime, GAS5/miR-21/PTEN signalni put utiče na senzitivnost tumora na cisplastin, pa uvećanje ekspresije GAS5 dovodi do aktivacije cisplastin-indukovane apoptoze [109]. Forsirana ekspresija GAS5 inhibira tumorogenezu i uvećava osetljivost tumorskih ćelija na radioterapiju direktnom interakcijom sa miR-135b [110]. I u slučaju EGFR-tirozin kinaznih inhibitora, nađeno je da uvećana ekspresija GAS5 doprinosi prevazilaženju rezistenciju na terapiju ovim lekovima [25].

ZAKLJUČAK

GAS5 je duga nekodirajuća RNK, čija uloga nije dovoljno izučena. Doduše, jasno je da zaustavlja ćelijski ciklus i da podstiče apoptozu u ćelijama. Međutim, mehanizmi preko kojih ostvaruje svoje dejstvo u različitim bolestima su dovoljno specifični da zavređuju posebnu pažnju, kao što je i pokazano u mnogobrojnim istraživanjima. Iako postoje tri opšta oblika delovanja GAS5, molekuli na koje on deluje se razlikuju međusobno kada su različita patološka stanja u pitanju. Shodno tome, GAS5 treba dalje proučavati, pogotovo u kontekstu njegovog uticaja na interindividualne razlike kada je u pitanju odgovor na terapiju kod različitih stanja.

GAS5 ima važnu ulogu u karcinogenezi, a njena aberantna ekspresija pospešuje proliferaciju i migraciju, a ukida apoptozu tumorskih ćelija. Brojne studije na različitim tipovima karcinoma su pokazale da GAS5 ima dijagnostički i prognostički značaj, odnosno da se može koristiti kao molekularni marker samostalno, ili u kombinaciji sa drugim molekularnim i kliničkim karakteristikama. Novija istraživanja su usmerena ne samo ka određivanju ekspresije GAS5 u tumorskom tkivu već i ka detekciji cirkulišuće, tzv. „cell-free“ GAS5. Naime, iskorišćena je činjenica da su dncRNK veoma stabilne u cirkulaciji i da ekspresija GAS5 u ovim uzorcima oslikava stanje obolelih pre, a naročito nakon operacije uklanjanja primarnog tumora. Na taj način primenom neinvazivne metode, detektovana ekspresija GAS5 može biti indikator prisustva minimalne rezidualne bolesti, odnosno ranog relapsa. Tumor-supresorka uloga GAS5 ukazuje i na to da ona može biti iskorišćena kao target za primenu ciljane terapije, a u nekim tipovima karcinoma, indukcija uvećane ekspresije GAS5 je osnova za prevazilaženje rezistencije na već primenjenu terapiju.

U skorije vreme, personalizovana medicina se fokusirala na razvoj oblasti nužnih za individualizaciju terapije, kao što su farmakogenomika i farmakotranskriptomika [111]. Varijante u transkriptomu, koje se odnose i na ekspresiju GAS5, sve više su u fokusu biomedicinskih istraživanja.

ZAHVALNICA

Izrada ovog rada je omogućena zahvaljujući projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije – broj ugovora 451-03-9/2021-14/200042.

LITERATURA

- Dunham I, Kundaje A, Aldred S, Collins P, Davis C, Doyle F, et al. The ENCODE Project Consortium: An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. 2012. *Nature* 489: 57–74. *Nature*. 2012 Sep 5;489:57–74.
- Hon C-C, Ramilowski JA, Harshbarger J, Bertin N, Rackham OJL, Gough J, et al. An atlas of human long non-coding RNAs with accurate 5' ends. *Nature* 2017 Mar 9;543(7644):199–204.
- Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res*. 2012 Sep;22(9):1775–89.
- Kornienko AE, Dotter CP, Guenzl PM, Gisslinger H, Gisslinger B, Cleary C, et al. Long non-coding RNAs display higher natural expression variation than protein-coding genes in healthy humans. *Genome Biol*. 2016 Jan 29;17:14.
- Quek X, Thomson D, Maag J, Bartonicek N, Signal B, Clark M, et al. IncRNAdb v2.0: expanding the reference database for functional long noncoding RNAs. *Nucleic Acids Res*. 2015;43:D168–73.
- Ng S-Y, Johnson R, Stanton LW. Human long non-coding RNAs promote pluripotency and neuronal differentiation by association with chromatin modifiers and transcription factors. *EMBO J*. 2012 Feb 1;31(3):522–33.
- Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Bruggmann SA, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell*. 2007 Jun 29;129(7):1311–23.
- Zhao J, Sun BK, Erwin JA, Song J-J, Lee JT. Polycomb Proteins Targeted by a Short Repeat RNA to the Mouse X Chromosome. *Science* (80-). 2008 Aug 2;322(5902):750–6.
- Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. *Cell*. 2011 Oct 14;147(2):358–69.
- Gong C, Maquat LE. IncRNAs transactivate STAU1-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements. *Nature*. 2011 Feb 10;470(7333):284–8.
- Yoon J-H, Abdelmohsen K, Srikantan S, Yang X, Martindale JL, De S, et al. LincRNA-p21 suppresses target mRNA translation. *Mol Cell*. 2012 Aug 24;47(4):648–55.
- Ma C, Shi X, Zhu Q, Li Q, Liu Y, Yao Y, et al. The growth arrest-specific transcript 5 (GAS5): a pivotal tumor suppressor long noncoding RNA in human cancers. *Tumor Biol*. 2016;37(2):1437–44.
- Schneider C, King RM, Philipson L. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells. *Cell*. 1988;54(6):787–93.
- Tani H, Torimura M, Akimitsu N. The RNA Degradation Pathway Regulates the Function of GAS5 a Non-Coding RNA in Mammalian Cells. *PLoS One*. 2013 Jan 30;8(1):e55684.
- Mourtada-Maarabouni M, Hedge VL, Kirkham L, Farzaneh F, Williams GT. Growth arrest in human T-cells is controlled by the non-coding RNA growth-arrest-specific transcript 5 (GAS5). *J Cell Sci*. 2008 Apr 1;121(7):939–46.
- Jiang L, Wang C, Shen X. LncRNA GAS5 suppresses ER stress-induced apoptosis and inflammation by regulating SERCA2b in HG-treated retinal epithelial cell. *Mol Med Rep*. 2020;22(2):1072–80.
- Krell J, Frampton AE, Mirnezami R, Harding V, De Giorgio A, Roca Alonso L, et al. Growth arrest-specific transcript 5 associated snoRNA levels are related to p53 expression and DNA damage in colorectal cancer. *PLoS One*. 2014 Jun 13;9(6):e98561–e98561.
- Qian X, Xu C, Zhao P, Qi Z. Long non-coding RNA GAS5 inhibited hepatitis C virus replication by binding viral NS3 protein. *Virology*. 2016;492:155–65.
- Zhang Z, Zhu Z, Watabe K, Zhang X, Bai C, Xu M, et al. Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-21. *Cell Death Differ*. 2013/08/09. 2013 Nov;20(11):1558–68.
- Liu X, Jiao T, Wang Y, Su W, Tang Z HC. Long non-coding RNA GAS5 acts as a molecular sponge to regulate miR-23a in gastric cancer. *Minerva Med*. 2016;
- Luo G, Liu D, Huang C, Wang M, Xiao X, Zeng F, et al. LncRNA GAS5 Inhibits Cellular Proliferation by Targeting P27 and Kip1.

Mol Cancer Res. 2017 Jul 1;15(7):789 LP – 799.

22. Eilebrecht S, Wilhelm E, Benecke B-J, Bell B, Benecke AG. HMGA1 directly interacts with TAR to modulate basal and Tat-dependent HIV transcription. *RNA Biol.* 2013/02/07. 2013 Mar;10(3):436–44.
23. Aminian K, Mashayekhi F, Mirzanejad L, Salehi Z. A functional genetic variant in GAS5 lncRNA (rs145204276) modulates p27Kip1 expression and confers risk for gastric cancer. *Br J Biomed Sci.* 2019;76(2):83–5.
24. Hu G, Lou Z, Gupta M. The Long Non-Coding RNA GAS5 Cooperates with the Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E to Regulate c-Myc Translation. *PLoS One.* 2014 Sep 8;9(9):e107016.
25. Dong S, Qu X, Li W, Zhong X, Li P, Yang S, et al. The long non-coding RNA, GAS5, enhances gefitinib-induced cell death in innate EGFR tyrosine kinase inhibitor-resistant lung adenocarcinoma cells with wide-type EGFR via downregulation of the IGF-1R expression. *J Hematol Oncol.* 2015 Apr 29;8:43.
26. Liu SD, Meng WX, Xu L, Chi C, Sun X, Liu HY. GAS5 promotes myocardial apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury via upregulating LAS1 expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(23):8447–53.
27. Xing Y, Lin NU, Maurer MA, Chen H, Mahvash A, Sahin A, et al. Phase II trial of AKT inhibitor MK-2206 in patients with advanced breast cancer who have tumors with PIK3CA or AKT mutations, and/or PTEN loss/PTEN mutation. *Breast Cancer Res.* 2019 Jul 5;21(1):78.
28. Gao Z-Q, Wang J-F, Chen D-H, Ma X-S, Wu Y, Tang Z, et al. Long non-coding RNA GAS5 suppresses pancreatic cancer metastasis through modulating miR-32-5p/PTEN axis. *Cell Biosci.* 2017 Dec 4;7:66.
29. Zhang X-F, Ye Y, Zhao S-J. LncRNA Gas5 acts as a ceRNA to regulate PTEN expression by sponging miR-222-3p in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget.* 2017 Dec 16;9(3):3519–30.
30. Gu J, Wang Y, Wang X, Zhou D, Shao C, Zhou M, et al. Downregulation of lncRNA GAS5 confers tamoxifen resistance by activating miR-222 in breast cancer. *Cancer Lett.* 2018;434:1–10.
31. Silva JL, Lima CGS, Rangel LP, Ferretti GDS, Pauli FP, Ribeiro RCB, et al. Recent Synthetic Approaches towards Small Molecule Reactivators of p53. *Biomolecules.* 2020 Apr 20;10(4):635.
32. Mazar J, Rosado A, Shelley J, Marchica J, Westmoreland TJ. The long non-coding RNA GAS5 differentially regulates cell cycle arrest and apoptosis through activation of BRCA1 and p53 in human neuroblastoma. *Oncotarget.* 2017 Jan 24;8(4):6589–607.
33. Dong P, Xiong Y, Yue J, J B Hanley S, Kobayashi N, Todo Y, et al. Exploring lncRNA-Mediated Regulatory Networks in Endometrial Cancer Cells and the Tumor Microenvironment: Advances and Challenges. *Cancers (Basel).* 2019 Feb 16;11(2):234.
34. Ye D, Bao Z, Yu Y, Han Z, Yu Y, Xu Z, et al. Inhibition of cardiomyocyte differentiation of human induced pluripotent stem cells by Ribavirin: Implication for its cardiac developmental toxicity. *Toxicology.* 2020;435:152422.
35. Zou Z, Tao T, Li H, Zhu X. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell Biosci.* 2020 Mar 10;10:31.
36. Yacqub-Usman K, Pickard MR, Williams GT. Reciprocal regulation of GAS5 lncRNA levels and mTOR inhibitor action in prostate cancer cells. *Prostate.* 2015 May 1;75(7):693–705.
37. Li H, Liu Y, Huang J, Liu Y, Zhu Y. Association of genetic variants in lncRNA GAS5/miR-21/mTOR axis with risk and prognosis of coronary artery disease among a Chinese population. *J Clin Lab Anal.* 2020 Oct;34(10):e23430–e23430.
38. Li Y, Gu J, Lu H. The GAS5/miR-222 Axis Regulates Proliferation of Gastric Cancer Cells Through the PTEN/Akt/mTOR Pathway. *Dig Dis Sci.* 2017;62(12):3426–37.
39. Wang C, Sun J, Zhao H, Li H. Long Non-Coding RNA (lncRNA) Growth Arrest Specific 5 (GAS5) Suppresses Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cell Proliferation and Migration by Inactivating Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling Pathway. *Med Sci Monit.* 2018 Oct 28;24:7689–96.
40. Huang J, Li Y, Lu Z, Che Y, Sun S, Mao S, et al. Long non-coding RNA GAS5 is induced by interferons and plays an antitumor role in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med.* 2018 May 9;7(7):3157–67.
41. Rustagi Y, Jaiswal HK, Rawal K, Kundu GC, Rani V. Comparative Characterization of Cardiac Development Specific microRNAs: Fetal Regulators for Future. *Vol. 10, PloS one.* 2015. p. e0139359.
42. Shen X, Zhang Y, Wu X, Guo Y, Shi W, Qi J, et al. Upregulated lncRNA-PCAT1 is closely related to clinical diagnosis of multiple myeloma as a predictive biomarker in serum. *Cancer Biomarkers.* 2017;18:257–63.
43. Jing Z, Gao L, Wang H, Chen J, Nie B, Hong Q. Long non-coding RNA GAS5 regulates human B lymphocytic leukaemia tumourigenesis and metastasis by sponging miR-222. *Cancer Biomarkers.* 2019;26:385–92.
44. Wang W, Jia Y, Yang Y, Xue M, Zheng Z, Wang L, et al. LncRNA GAS5 exacerbates renal tubular epithelial fibrosis by acting as a competing endogenous RNA of miR-96-5p. *Biomed Pharmacother.* 2020;121:109411.
45. Chen D, Guo Y, Chen Y, Guo Q, Chen J, Li Y, et al. LncRNA growth arrest-specific transcript 5 targets miR-21 gene and regulates bladder cancer cell proliferation and apoptosis through PTEN. *Cancer Med.* 2020 Apr;9(8):2846–58.
46. Lyu K, Xu Y, Yue H, Li Y, Zhao J, Chen L, et al. Long Noncoding RNA GAS5 Acts As A Tumor Suppressor In Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Via miR-21. *Cancer Manag Res.* 2019 Sep 17;11:8487–98.
47. Nemoto T, Kakinuma Y, Shibasaki T. Impaired miR449a-induced downregulation of Crhr1 expression in low-birth-weight rats. *J Endocrinol.* 2015; 224(2):195–203.
48. Weikum ER, Okafor CD, D'Agostino EH, Colucci JK, Ortlund EA. Structural Analysis of the Glucocorticoid Receptor Ligand-Binding Domain in Complex with Triamcinolone Acetonide and a Fragment of the Atypical Coregulator, Small Heterodimer Partner. *Mol Pharmacol.* 2017 Jul;92(1):12–21.
49. Lucafo M, De Iudicibus S, Di Silvestre A, Pelin M, Candussio L, Martelossi S, et al. Long Noncoding RNA GAS5: A Novel Marker Involved in Glucocorticoid Response. *Current Molecular Medicine.* 2015; 15: 94–9.
50. Ghareouran J, Taheri M, Sayad A, Ghafouri-Fard S, Mazdeh M, Omrani MD. The Growth Arrest-Specific Transcript 5 (GAS5) and Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1 (NR3C1): Novel Markers Involved in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Cell Med.* 2018;7(2):102–10.
51. Ketab FNG, Ghareouran J, Ghafouri-Fard S, Dastar S, Mazraeh SA, Hosseinzadeh H, et al. Dual biomarkers long non-coding RNA GAS5 and its target, NR3C1, contribute to acute myeloid leukemia. *Exp Mol Pathol.* 2020;114:104399.
52. Kino T, Hurt DE, Ichijo T, Nader N, Chrousos GP. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor. *Sci Signal.* 2010 Feb 2;3(107):ra8–ra8.
53. Chen L, Ren P, Zhang Y, Gong B, Yu D, Sun X. Long non-coding RNA GAS5 increases the radiosensitivity of A549 cells through interaction with the miR-21/PTEN/Akt axis. *Oncol Rep.* 2020 Mar;43(3):897–907.
54. Dong Z, Li S, Wang X, Si L, Ma R, Bao L, et al. lncRNA GAS5 restrains CCl4-induced hepatic fibrosis by targeting miR-23a through the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2019 Feb 8;316(4):G539–50.

55. Xiang W, Li Z, Lin Z, You K, Pan M, Zheng G. Association between indel polymorphism (rs145204276) in the promoter region of lncRNA GAS5 and the risk of febrile convulsion. *J Cell Physiol.* 2019:1-9
56. Zhu L, Zhu Q, Wen H, Huang X, Zheng G. Mutations in GAS5 affect the transformation from benign prostate proliferation to aggressive prostate cancer by affecting the transcription efficiency of GAS5. *J Cell Physiol.* 2019 Jun 1;234(6):8928–40.
57. Zhou X-H, Chai H-X, Bai M, Zhang Z. LncRNA-GAS5 regulates PDCD4 expression and mediates myocardial infarction-induced cardiomyocytes apoptosis via targeting miR-21. *Cell Cycle.* 2020 Jun 2;19(11):1363–77.
58. Li J, Lv H, Che Y-Q. Long non-coding RNA Gas5 potentiates the effects of microRNA-21 downregulation in response to ischaemic brain injury. *Neuroscience.* 2020;437:87–97.
59. Marjanovic I, Kostic J, Stanic B, Pejanovic N, Lucic B, Karan-Djurasevic T, et al. Parallel targeted next generation sequencing of childhood and adult acute myeloid leukemia patients reveals uniform genomic profile of the disease. *Tumor Biol.* 2016;37(10):13391–401.
60. Zimta A-A, Tomuleasa C, Sahnoune I, Calin GA, Berindan-Neagoe I. Long Non-coding RNAs in Myeloid Malignancies. *Front Oncol.* 2019 Oct 18;9:1048.
61. Yan H, Zhang D-Y, Li X, Yuan X-Q, Yang Y-L, Zhu K-W, et al. Long non-coding RNA GAS5 polymorphism predicts a poor prognosis of acute myeloid leukemia in Chinese patients via affecting hematopoietic reconstitution. *Leuk Lymphoma.* 2017 Aug 3;58(8):1948–57.
62. Gasic V, Stankovic B, Zukic B, Janic D, Dokmanovic L, Krstovski N, et al. Expression Pattern of Long Non-coding RNA Growth Arrest-specific 5 in the Remission Induction Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Med Biochem.* 2019 May 11;38(3):292–8.
63. Rodriguez PD, Paculova H, Kogut S, Heath J, Schjerven H, Frieze S. Non-Coding RNA Signatures of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 7;22(5):2683.
64. 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.
65. Mourtada-Maarabouni M, Hasan AM, Farzaneh F, Williams GT. Inhibition of human T-cell proliferation by mammalian target of rapamycin (mTOR) antagonists requires noncoding RNA growth-arrest-specific transcript 5 (GAS5). *Mol Pharmacol.* 2010 Jul;78(1):19–28.
66. Gee HE, Buffa FM, Camps C, Ramachandran A, Leek R, Taylor M, et al. The small-nucleolar RNAs commonly used for microRNA normalisation correlate with tumour pathology and prognosis. *Br J Cancer.* 2011;104(7):1168–77.
67. Mourtada-Maarabouni M, Williams GT. Role of GAS5 Noncoding RNA in Mediating the Effects of Rapamycin and Its Analogues on Mantle Cell Lymphoma Cells. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2014 Dec 1;14(6):468–73.
68. Yang W, Hong L, Xu X, Wang Q, Huang J, Jiang L. LncRNA GAS5 suppresses the tumorigenesis of cervical cancer by downregulating miR-196a and miR-205. *Tumor Biol.* 2017 Jul 1;39(7):1010428317711315.
69. Liu L, Meng T, Yang X-H, Sayim P, Lei C, Jin B, et al. Prognostic and predictive value of long non-coding RNA GAS5 and microRNA-221 in colorectal cancer and their effects on colorectal cancer cell proliferation, migration and invasion. *Cancer Biomarkers.* 2018;22:283–99.
70. Wen Q, Liu Y, Lyu H, Xu X, Wu Q, Liu N, et al. Long Noncoding RNA GAS5, Which Acts as a Tumor Suppressor via microRNA 21, Regulates Cisplatin Resistance Expression in Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Jul;27(6):1096–108.
71. Yang W, Xu X, Hong L, Wang Q, Huang J, Jiang L. Upregulation of lncRNA GAS5 inhibits the growth and metastasis of cervical cancer cells. *J Cell Physiol.* 2019 Dec 1;234(12):23571–80.
72. Gao J, Liu L, Li G, Cai M, Tan C, Han X, et al. LncRNA GAS5 confers the radio sensitivity of cervical cancer cells via regulating miR-106b/IER3 axis. *Int J Biol Macromol.* 2019;126:994–1001.
73. Yang X, Xie Z, Lei X, Gan R. Long non-coding RNA GAS5 in human cancer. *Oncol Lett.* 2020 Sep;20(3):2587–94.
74. Ma N, Li S, Zhang Q, Wang H, Qin H, Wang S. Long non-coding RNA GAS5 inhibits ovarian cancer cell proliferation via the control of microRNA-21 and SPRY2 expression. *Exp Ther Med.* 2018 Jul;16(1):73–82.
75. Zhao X, Wang P, Liu J, Zheng J, Liu Y, Chen J, et al. Gas5 Exerts Tumor-suppressive Functions in Human Glioma Cells by Targeting miR-222. *Mol Ther.* 2015 Dec;23(12):1899–911.
76. Quintavalle C, Garofalo M, Zanca C, Romano G, Iaboni M, del Basso De Caro M, et al. miR-221/222 overexpression in human glioblastoma increases invasiveness by targeting the protein phosphate PTPu. *Oncogene.* 2012;31(7):858–68.
77. Zhao X, Liu Y, Zheng J, Liu X, Chen J, Liu L, et al. GAS5 suppresses malignancy of human glioma stem cells via a miR-196a-5p/FOXO1 feedback loop. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2017;1864(10):1605–17.
78. Ding Y, Wang J, Zhang H, Li H. Long noncoding RNA-GAS5 attenuates progression of glioma by eliminating microRNA-10b and Sirtuin 1 in U251 and A172 cells. *BioFactors.* 2020 May 1;46(3):487–96.
79. Wu W, Zhou X, Yu T, Bao Z, Zhi T, Jiang K, et al. The malignancy of miR-18a in human glioblastoma via directly targeting CBX7. *Am J Cancer Res.* 2017 Jan 1;7(1):64–76.
80. Song Y, Wang P, Zhao W, Yao Y, Liu X, Ma J, et al. MiR-18a regulates the proliferation, migration and invasion of human glioblastoma cell by targeting neogenin. *Exp Cell Res.* 2014;324(1):54–64.
81. Liu Q, Yu W, Zhu S, Cheng K, Xu H, Lv Y, et al. Long noncoding RNA GAS5 regulates the proliferation, migration, and invasion of glioma cells by negatively regulating miR-18a-5p. *J Cell Physiol.* 2019 Jan 1;234(1):757–68.
82. Toraih EA, Alghamdi SA, El-Wazir A, Hosny MM, Hussein MH, Khashana MS, et al. Dual biomarkers long non-coding RNA GAS5 and microRNA-34a co-expression signature in common solid tumors. *PLoS One.* 2018 Oct 5;13(10):e0198231–e0198231.
83. Møller HG, Rasmussen AP, Andersen HH, Johnsen KB, Henriksen M, Duroux M. A systematic review of microRNA in glioblastoma multiforme: micro-modulators in the mesenchymal mode of migration and invasion. *Mol Neurobiol.* 2013 Feb;47(1):131–44.
84. Jin C, Zhao J, Zhang Z-P, Wu M, Li J, Xiao G-L, et al. Long non-coding RNA GAS5, by up-regulating PRC2 and targeting the promoter methylation of miR-424, suppresses multiple malignant phenotypes of glioma. *J Neurooncol.* 2020;148(3):529–43.
85. Jin C, Li M, Ouyang Y, Tan Z, Jiang Y. MiR-424 functions as a tumor suppressor in glioma cells and is down-regulated by DNA methylation. *J Neurooncol.* 2017;133(2):247–55.
86. Wang Y, Xin S, Zhang K, Shi R, Bao X. Low GAS5 Levels as a Predictor of Poor Survival in Patients with Lower-Grade Gliomas. *J Oncol.* 2019 Feb 3;2019:1785042.
87. Yuan J, Zhang N, Zheng Y, Chen Y-D, Liu J, Yang M. LncRNA GAS5 Indel Genetic Polymorphism Contributes to Glioma Risk Through Interfering Binding of Transcriptional Factor TFAP2A. *DNA Cell Biol.* 2018;37(9):750–7.
88. Mourtada-Maarabouni M, Pickard MR, Hedge VL, Farzaneh F, Williams GT. GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer. *Oncogene.* 2009;28(2):195–208.
89. Han L, Ma P, Liu S-M, Zhou X. Circulating long noncoding RNA GAS5 as a potential biomarker in breast cancer for assessing the surgical effects. *Tumor Biol.* 2016;37(5):6847–54.

90. Gu J, Wang Y, Wang X, Zhou D, Wang X, Zhou M, et al. Effect of the LncRNA GAS5-MiR-23a-ATG3 Axis in Regulating Autophagy in Patients with Breast Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2018;48(1):194–207.
91. Pickard MR, Williams GT. Regulation of apoptosis by long non-coding RNA GAS5 in breast cancer cells: implications for chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):359–70.
92. Gao Z-Q, Wang J, Chen D-H, Ma X-S, Yang W, Zhe T, et al. Long non-coding RNA GAS5 antagonizes the chemoresistance of pancreatic cancer cells through down-regulation of miR-181c-5p. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:809–17.
93. Lu X, Fang Y, Wang Z, Xie J, Zhan Q, Deng X, et al. Downregulation of gas5 increases pancreatic cancer cell proliferation by regulating CDK6. *Cell Tissue Res*. 2013;354(3):891–6.
94. Liu B, Wu S, Ma J, Yan S, Xiao Z, Wan L, et al. lncRNA GAS5 Reverses EMT and Tumor Stem Cell-Mediated Gemcitabine Resistance and Metastasis by Targeting miR-221/SOCS3 in Pancreatic Cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2018 Dec 7;13:472–82.
95. Sun M, Jin F, Xia R, Kong R, Li J, Xu T, et al. Decreased expression of long noncoding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer. *BMC Cancer*. 2014 May 6;14:319.
96. Guo X, Deng K, Wang H, Xia J, Shan T, Liang Z, et al. GAS5 Inhibits Gastric Cancer Cell Proliferation Partly by Modulating CDK6. *Oncol Res Treat*. 2015;38(7–8):362–6.
97. Li Q, Ma G, Guo H, Sun S, Xu Y, Wang B. The Variant rs145204276 of GAS5 is Associated with the Development and Prognosis of Gastric Cancer. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018 Mar 31;27(1 SE-Original Article).
98. Zhang N, Wang A-Y, Wang X-K, Sun X-M, Xue H-Z. GAS5 is downregulated in gastric cancer cells by promoter hypermethylation and regulates adriamycin sensitivity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(15):3199–205.
99. Dong X, Kong C, Liu X, Bi J, Li Z, Li Z, et al. GAS5 functions as a ceRNA to regulate hZIP1 expression by sponging miR-223 in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2018 Aug 1;8(8):1414–26.
100. Zhang H, Guo Y, Song Y, Shang C. Long noncoding RNA GAS5 inhibits malignant proliferation and chemotherapy resistance to doxorubicin in bladder transitional cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(1):49–55.
101. Avgeris M, Tsilimantou A, Levis PK, Tokas T, Sideris DC, Stravodimos K, et al. Loss of GAS5 tumour suppressor lncRNA: an independent molecular cancer biomarker for short-term relapse and progression in bladder cancer patients. *Br J Cancer*. 2018 Dec;119(12):1477–86.
102. Wang M, Guo C, Wang L, Luo G, Huang C, Li Y, et al. Long noncoding RNA GAS5 promotes bladder cancer cells apoptosis through inhibiting EZH2 transcription. *Cell Death Dis*. 2018 Feb 14;9(2):238.
103. Liu Z, Wang W, Jiang J, Bao E, Xu D, Zeng Y, et al. Downregulation of GAS5 promotes bladder cancer cell proliferation, partly by regulating CDK6. *PLoS One*. 2013 Sep 17;8(9):e73991–e73991.
104. Mei Y, Si J, Wang Y, Huang Z, Zhu H, Feng S, et al. Long Noncoding RNA GAS5 Suppresses Tumorigenesis by Inhibiting miR-23a Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncol Res*. 2017 Jul 5;25(6):1027–37.
105. Vesovic N, Tosic N, Karan Djurasevic T, Andric Z, Zdravkovic D, Pavlovic S, et al. Expression pattern of circulating long non-coding RNA GAS5 as a novel biomarker in non-small cell lung cancer patients. *Arch Med Sci*. 2020; <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.98815>
106. Tan Q, Zuo J, Qiu S, Yu Y, Zhou H, Li N, et al. Identification of circulating long non-coding RNA GAS5 as a potential biomarker for non-small cell lung cancer diagnosis non-small cell lung cancer, long non-coding RNA, plasma, GAS5, biomarker. *Int J Oncol*. 2017;50(5):1729–38.
107. Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Kong R, Chen F, et al. A critical role for the long non-coding RNA GAS5 in proliferation and apoptosis in non-small-cell lung cancer. *Mol Carcinog*. 2015 Jul 1;54(S1):E1–12.
108. Li W, Huang K, Wen F, Cui G, Guo H, Zhao S. Genetic variation of lncRNA GAS5 contributes to the development of lung cancer. *Oncotarget*. 2017; 8: 91025–9.
109. Cao L, Chen J, Ou B, Liu C, Zou Y, chen Q. GAS5 knockdown reduces the chemo-sensitivity of non-small cell lung cancer (NSCLC) cell to cisplatin (DDP) through regulating miR-21/PTEN axis. *Biomed Pharmacother*. 2017;93:570–9.
110. Xue Y, Ni T, Jiang Y, Li Y. Long Noncoding RNA GAS5 Inhibits Tumorigenesis and Enhances Radiosensitivity by Suppressing miR-135b Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncol Res*. 2017 Sep 21;25(8):1305–16.
111. Pavlovic S, Kotur N, Stankovic B, Zukic B, Gasic V, Dokmanovic L. Pharmacogenomic and Pharmacotranscriptomic Profiling of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Paving the Way to Personalized Treatment. *Genes (Basel)*. 2019 Mar 1;10(3):191.

IMPRESUM

Trendovi u molekularnoj biologiji, 2021.

Izdavač

**Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
Univerzitet u Beogradu**

Uređivački odbor

Dr **Sonja Pavlović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Dr **Jelena Begović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Prof. dr **Ivana Novaković**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr **Dužanka Savić Pavićević**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Ana Đorđević**, naučni savetnik,
Univerzitet u Beogradu Institut za biološka istraživanja
„Siniša Stanković“

Recenzenti

Dr **Svetlana Radović**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Vesna Škodrić Trifunović**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Gordana Nikčević**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Dizajn i izrada korica

Ivan Strahinić

Štampa

Curent Print, Beograd

Periodičnost izlaza publikacije

Godišnje

Tiraž

200 primeraka

Autori

Anđelković Marina	71
Arsić Aleksandra	152
Bosnić Dragana	180
Djusalov Mila	21
Đorić Ilona	133
Gadjanski Ivana	21
Gašić Vladimir	113
Išić Denčić Tijana	96
Janjušević Ljiljana	21
Janković Miljuš Jelena	133
Janković Radmila	96
Jovčić Branko	166
Keckarević Dušan	54
Keckarević Marković Milica	54
Kecmanović Miljana	54
Knežić Teodora	21
Kojadinović Milica	152
Kokanov Nikola	123
Komazec Jovana	84
Kosijer Petar	21
Kotur Nikola	6
Kožik Bojana	123
Krajnović Milena	123
Malešević Milka	166
Nikolić Dragana	180
Panić Marko	33
Perić Stojan	60
Pešović Jovan	60
Popović D. Željko	21
Radenković Lana	60
Rakićević Ljiljana	146
Rakočević-Stojanović Vidosava	60
Ristić Nina	96
Samardžić Jelena	180
Savić-Pavićević Dužanka	60
Šelemetjev Sonja	133
Skakić Anita	42
Spasovski Vesna	107
Stanković Biljana	6
Stojiljković Maja	42
Tošić Nataša	113
Ugrin Milena	84
Vreća Miša	107
Zukić Branka	6

CIP - Каталогизacija y publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

577.2

TRENDOVI u molekularnoj biologiji = Trends in
Molecular Biology. - 2021, br. 1 (sep.)- . - Beograd :
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
2021- (Beograd : Curent Print). - 28 cm

Godišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.
ISSN 2787-2947 = Trendovi u molekularnoj biologiji
COBISS.SR-ID 45105929