

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-21-30>

# Взаимосвязь транспозонов с длинными некодирующими РНК и пептидами в канцерогенезе

**Р.Н. Мустафин**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3*

**Контакты:** Рустам Наилевич Мустафин [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

Доказано, что 98 % генома человека транскрибируется. Основная часть образующихся при этом молекул после их процессинга функционирует в качестве различных молекул РНК, среди которых наиболее известны длинные некодирующие РНК (днРНК) и микроРНК. У человека выявлены 126 тыс. генов днРНК, регулирующих транскрипцию, трансляцию, модификации гистонов, образование гетерохроматина, сплайсинг, экспрессию и формирование микроРНК, а также посттранскрипционные модификации матричной РНК (мРНК). Важным свойством днРНК является взаимо- и саморегуляция образующимися при их трансляции пептидами, которые влияют также на экспрессию белок-кодирующих генов. Данное свойство может быть обусловлено происхождением днРНК от транспозонов и представляет собой консервативную эволюционную характеристику днРНК как одно из свойств при образовании новых генов для изменчивости и адаптации. Доказана роль возникших от ретроэлементов днРНК и образуемых при их процессинге микроРНК в специфической регуляции генов, участвующих в канцерогенезе. Образующие при трансляции днРНК пептиды могут быть использованы как универсальные инструменты для таргетной терапии злокачественных новообразований. Анализ научной литературы позволил описать 21 днРНК, которая транслируется с образованием пептидов, вовлеченных в патогенез специфических опухолей. Поскольку способность днРНК к саморегуляции продуктами собственной трансляции, которая характерна для всех днРНК, является также свойством транспозонов, перспективно исследование мобильных генетических элементов и их взаимосвязи с днРНК для проектирования новых терапевтических моделей.

**Ключевые слова:** длинные некодирующие РНК, злокачественные новообразования, канцерогенез, микроРНК, транспозоны, ретроэлементы

**Для цитирования:** Мустафин Р.Н. Взаимосвязь транспозонов с длинными некодирующими РНК и пептидами в канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(4):21–30. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-21-30>

## Relationship of transposable elements with long non-coding RNAs and peptides in carcinogenesis

*R. N. Mustafin*

*Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenin St., Ufa 450008, Russia*

**Contacts:** Rustam Nailevich Mustafin [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

It has been proven that 98 % of the human genome is transcribed. The main part of resulting molecules after their processing function as various RNA molecules, among which the best known are long noncoding RNA (lncRNA) and microRNA. There are 126,000 lncRNA genes in humans that regulate transcription, translation, histone modifications, heterochromatin formation, splicing, microRNA expression and formation, and matrix RNA (mRNA) post-transcriptional modifications. An important property of lncRNAs is their mutual and self-regulation by peptides formed during their translation, which also affect the expression of protein-coding genes. This property may be due to origin of lncRNAs from transposable elements and is a conservative evolutionary characteristic of lncRNA, as one of properties in formation of new genes for variability and adaptation. The role of lncRNAs originating from retroelements and microRNAs formed during their processing in the specific regulation of genes involved in carcinogenesis has been proven. The peptides formed during lncRNA translation can be used as universal tools for targeted therapy of malignant neoplasms. Analysis of the scientific literature made it possible to describe 21 lncRNAs that are translated to form peptides involved in specific tumors pathogenesis. Since the ability of lncRNA to self-regulate by products of its own translation, which is characteristic of all lncRNAs, is also a property of transposable elements, it is promising to study transposons and their relationship with lncRNAs for designing new therapeutic models.

**Keywords:** long non-coding RNAs, malignant neoplasms, carcinogenesis, miRNAs, transposons, retroelements

**For citation:** Mustafin R.N. Relationship of transposable elements with long non-coding RNAs and peptides in carcinogenesis. *Uspehi Molekularnoj Onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10 (4):21–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-21-30>

## ВВЕДЕНИЕ

Исследования в рамках современных проектов Functional Annotation of the Mammalian Genome (FANTOM) и Encyclopedia of DNA elements (ENCODE) показали, что около 98 % генома человека транскрибируется. Однако экзоны белок-кодирующих генов (БКГ) составляют не более 1,5 % всей хромосомной ДНК. Большая часть транскриптов аннотируются как некодирующие РНК (нкРНК), подразделяющиеся на малые нкРНК с длиной зрелых молекул 20–30 нуклеотидов (микроРНК, piРНК, siРНК) и длинные нкРНК (днРНК), которые состоят из 200 и более нуклеотидов [1]. В геноме человека на 2022 г. аннотированы 126 000 генов днРНК (по базе данных NONCODEv4), что значительно превышает количество БКГ [2]. В то же время около 69 % генома человека состоит из мобильных генетических элементов (МГЭ) и их фрагментов [3], часть из которых в эволюции стали источником отдельных днРНК [4].

Для злокачественных новообразований (ЗНО) характерны особенности экспрессии днРНК [5], что может отражать активацию в них МГЭ [6] в связи с ключевой ролью последних в образовании и регуляции нкРНК. Анализ результатов секвенирования молекул РНК и базы данных GENCODE показал, что 83 % всех известных днРНК содержат остатки МГЭ, которые занимают в среднем не менее 41 % их нуклеотидных последовательностей [4]. Интроны БКГ, которые в эволюции также произошли от МГЭ, составляют 25 % генома человека [7]. Мобильные генетические элементы являются ключевыми регуляторами онтогенетического развития, поскольку необходимы для пространственной и временной дифференцировки клеток, начиная с эмбриогенеза, что отражается на регуляторной роли происходящих от них нкРНК [8].

Мобильные генетические элементы классифицируют на ДНК-транспозоны (перемещающиеся путем вырезания и вставки) и ретроэлементы (РЭ). Механизм мобилизации РЭ связан со встраиванием в новый локус генома с помощью эндонуклеазы образованных из их транскриптов (с помощью обратной транскриптазы) молекул комплементарной ДНК (кДНК). Ретроэлементы, кодирующие собственные ферменты, необходимые для обратной транскрипции и интеграции, называют автономными. К ним относятся содержащие длинные концевые повторы (long terminal repeats, LTRs) РЭ и non-LTR РЭ (LINE). Ретроэлементы, содержащие длинные концевые повторы, являются эндогенными ретровирусами человека (HERV) и занимают 8 % генома человека [6]; более 17 % составляют LINE-1 (около 500 000 копий) [9]. К неавтономным non-LTR РЭ относятся SINE (11 % генома) и SVA

(SINE, VNTR, Alu). Системный обзор данных научной литературы показал, что МГЭ играют ключевую роль в развитии ЗНО, являясь инициаторами канцерогенеза [6]. Метаанализы показали гипометилирование LINE-1 (наиболее значительное при раке желудка и колоректальном раке) [10] и Alu-элементов [11] в тканях различных ЗНО по сравнению с нормальными, неопухолевыми тканями.

При исследовании 7769 образцов различных ЗНО, принадлежащих к 15 типам ЗНО, выявлена активация РЭ в большинстве из них (до 87 % случаев). При этом наблюдалась стимуляция экспрессии онкогенов под влиянием промоторов LINE-1 и HERV [12]. Анализ активности LINE-1 в 2954 образцах различных опухолей позволил выявить соматические транспозиции в 35 % из них [13]. Секвенирование РНК из образцов рака простаты, молочной железы (PMЖ) и ободочной кишки показало локус-специфическую экспрессию 155 различных HERV по сравнению с нормальными тканями, а также в зависимости от типа ЗНО [14]. Приведенные данные свидетельствуют о важной роли МГЭ в развитии новообразований. Кроме того, в ходе анализа активности LINE-1 в 3620 образцах колоректального рака выявлена достоверная положительная корреляция с выживаемостью пациентов [9], что свидетельствует о возможном влиянии этого фактора на эффективность проводимой химиотерапии и агрессивность опухоли. Поэтому исследование особенностей активации МГЭ в различных ЗНО может стать основой как для прогноза, так и для разработки таргетной терапии. Поскольку МГЭ не только являются основными эволюционными источниками большинства днРНК (в результате их инактивации и одомашнивания для нужд генома хозяина) [4], но и могут служить непосредственными генами днРНК (функционирование одновременно в качестве эндогенных ретровирусов сочетается с процессированием их транскриптов в днРНК) [15], исследование днРНК позволит определить роль МГЭ в канцерогенезе.

На примере клеточной линии рака легкого было показано, что днРНК способны к трансляции с образованием функциональных пептидов, также вовлеченных в развитие специфических ЗНО [16]. Их исследование является перспективным направлением для разработки эффективной таргетной терапии опухолей. Гены днРНК распределены по всему геному человека не только в межгенных локусах ДНК и интронах, но и в областях промоторов БКГ и псевдогенах [17], в возникновении которых ключевую роль играют МГЭ [18]. Кроме того, уникальной характеристикой днРНК является транскрипция с антисмысловой цепи ДНК БКГ. Несмотря на происхождение от РЭ,

изменчивость и эволюционирование генов днРНК происходят за счет инсерций в них кДНК-неавтономных РЭ *Alu*, транскрипты которых придают молекулам зрелых днРНК новые функции за счет несовершенных спариваний оснований с матричными РНК (мРНК) генов [19].

### РОЛЬ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Несмотря на наличие большого количества генов днРНК, изменение экспрессии одной специфической днРНК может оказывать значительное воздействие на развитие ЗНО [20]. Это обусловлено тканеспецифичностью транскрипции днРНК и их плейотропным действием [5]. Так, ингибирование днРНК *MALAT1* вызывает активацию транскрипционного фактора *p53* и подавление экспрессии онкогенного транскрипционного фактора *B-MYB* (необходим для перехода из фазы *G2* в фазу *M*), что приводит к остановке клеточного цикла и уменьшению размера опухоли [20]. Профилирование транскриптомов различных ЗНО в 2011 г. показало большое количество ассоциированных с опухолями днРНК: *ANRIL*, *anti-NOS2A*, *BC200*, *BIC/MIRHG155/MIRHG2*, *DD3/PCA3*, *GAS5/SNHG2*, *HOTAIR*, *HULC*, *H19*, *LOC285194*, *MALAT1/α/NEAT2*, *MEG3*, *ncRAN*, *PCGEM1*, *PRNCR1*, *PTENP1*, *SRA-1/SRA*, *TUC338*, *UCA1/CUDR*, *uc.73A* [5].

Длинные некодирующие РНК могут формировать специфические трехмерные структуры, способные связываться с определенными последовательностями ДНК [2], что, вероятно, отражает свойство МГЭ выступать в качестве источников возникновения жизни и ее эволюции за счет взаиморегуляции РНК и ДНК [8]. Длинные некодирующие РНК используются в качестве гидов для специфического метилирования ДНК (днРНК *Airn*, *ecCEBP*, *H19*, *Kcnq1ot1*, *PAPAS*, *pRNA*, *PTENpa1-AS*, *TARID*, *Xist*) и модификаций гистонов (*ANRASSF1*, *ANRIL*, *BORDERLINE*, *Kcnq1ot1*, *NeST*, *PINT*). Они регулируют экспрессию БКГ за счет взаимодействий с транскрипционными факторами (*AK141205*, *AK028326*, *ES1*, *ES2*, *ES3*, *linc-RoR*, *Evx1as*, *Noxb5/bas*) и за счет транспорта мРНК путем их редактирования (*ALU-РНК*) [17]. Подобно микроРНК, днРНК участвуют в антисмысловой интерференции для кодирующих мРНК, подавляя (*Uchl1-as1*) или стимулируя (*lincMD1*, *lincRNA-p21*, *1/2-sbsRNA*) трансляцию [1, 2, 17].

Ключевая роль МГЭ в формировании генов днРНК в эволюции [4], а также функционирование транскриптов МГЭ в качестве днРНК [15] свидетельствуют о значении днРНК в канцерогенезе, драйверами которого являются сами МГЭ [6]. Действительно, получен ряд доказательств непосредственного участия возникших от МГЭ днРНК в развитии специфических ЗНО. Было продемонстрировано, что происходящая от *HERV* днРНК *TROJAN* способствует прогрессированию трижды негативного РМЖ за счет разрушения

фактора репрессии метастазов *ZMYND8* [21]. От *LTR-РЭ* произошла *lncMER52A*, которая стимулирует развитие гепатоцеллюлярной карциномы путем взаимодействия с *p120-катенином* [22]. В эволюции *ERV* встраивались в область *HLA-B* между генами *MICA* и *MICB* и стали основой для возникновения гена днРНК *HCP5*, который участвует в канцерогенезе и развитии аутоиммунной патологии [23]. Произошедшая от *HERV* днРНК *PRLH1*, вовлеченная в гомологичную рекомбинацию, стимулирует пролиферацию клеток рака печени [24].

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК С МИКРОРНК И ТРАНСПОЗОМАМИ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Помимо множества вышеперечисленных функций, днРНК могут взаимодействовать с микроРНК в качестве приманок (губок) для их инактивации [2] или предшественников микроРНК [1] (см. рисунок). Многие участвующие в канцерогенезе микроРНК закодированы в генах днРНК [25]. Так, у человека из днРНК *MIR155HG* процессируется онкогенная *pri-miRNA-155* [26], которая транслируется в пептид *miPEP155* из 17 аминокислот (подавляет аутоиммунное воспаление путем регуляции транспорта и презентации антигенов в антигенпрезентирующих клетках) [27]. В патогенезе РМЖ участвуют днРНК *LOC554202* (предшественник *miR-31*) [28] и днРНК *H19* (предшественник *miR-675*) [29]. Длинная некодирующая РНК *MIR497HG* транскрибируется в *pri-miR-497*, которая процессируется в 2 зрелые микроРНК: *miR-497* и *miR-195*. При этом *pri-miR-497* транслируется в пептид *miPEP497* с онкосупрессорной функцией [25].

Роль днРНК в качестве губок для микроРНК (конкурентных эндогенных РНК (кэРНК)) может свидетельствовать о происхождении микроРНК и днРНК от мобильных генетических элементов, поскольку для МГЭ характерна саморегуляция как собственными процессированными транскриптами, так и продуктами трансляции [8]. Примером общего происхождения днРНК и микроРНК от единого источника является днРНК *UCA1*, которая подавляет экспрессию *miR-193a-3p* (за счет наличия комплементарных нуклеотидных последовательностей), повышая уровни гена-мишени *ERBB4* этой микроРНК при немелкоклеточном раке легкого [30]. Другие некодирующие РНК также могут иметь общее происхождение с микроРНК. Так, кольцевая РНК *circCCDC66*, способствующая прогрессированию рака ободочной кишки, служит губкой для *miR-670* и *miR-4326* [31]. Длинная некодирующая РНК *sSMARCA5*, подавляющая рост гепатоцеллюлярной карциномы, является губкой для *miR-17-3p* и *miR-181b-5p* [32].

Длинные некодирующие РНК в качестве кэРНК хорошо изучены на примере РМЖ: днРНК *linc-ROR* специфически гиперэкспрессируется в тканях опухоли как кэРНК для *miR-205*, предотвращая разрушение

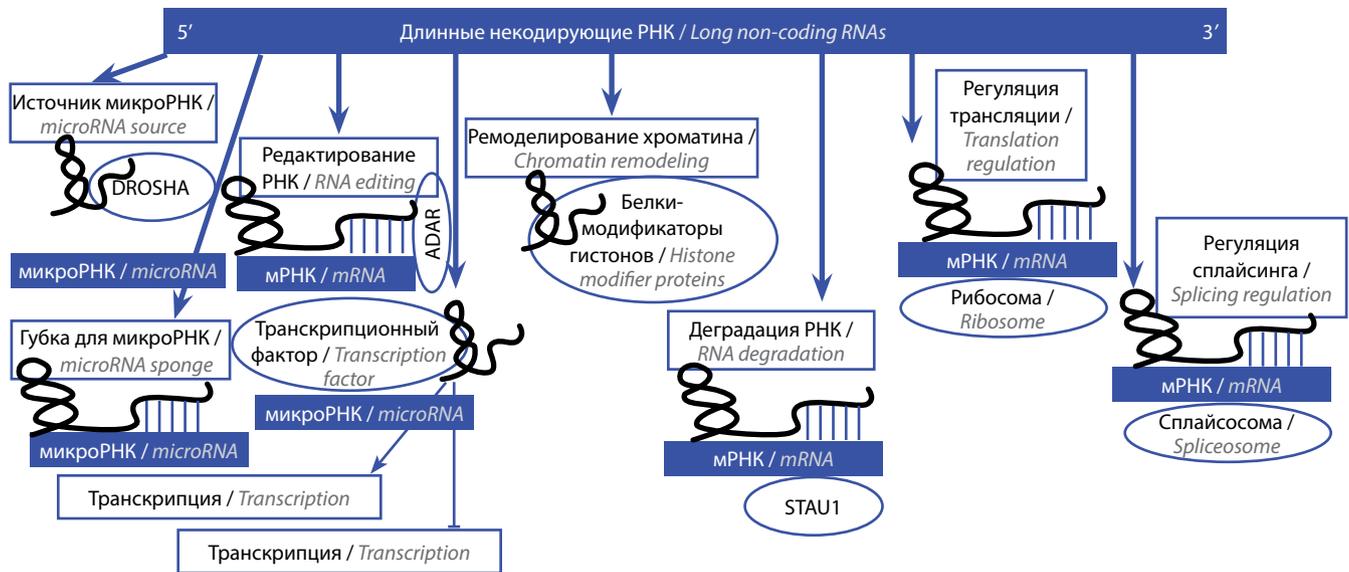


Схема функционирования длинных некодирующих РНК. мРНК – матричная РНК  
 Scheme of long non-coding RNAs functioning. mRNA – matrix RNA

мРНК генов гомеобоксов 1 и 2, связывающих E-бокс цинкового пальца ZEB1 и ZEB2 (zinc finger E-box-binding homeobox 1 and 2). Белковые продукты этих генов являются транскрипционными факторами, которые индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход, необходимый для прогрессирования РМЖ [33]. NEAT1 является кэРНК для miR-448 (повышая уровень ее мишени ZEB1) [34]; MALAT способствует метастазированию РМЖ за счет воздействия на miR-1, что стимулирует экспрессию генов *Slug* и виментина [35]; lincK стимулирует ZEB1 путем конкурентного связывания с miR-200 [36]; LSINCT5 воздействует на пути Wnt, являясь губкой для miR-30a [37]. Прогрессирование рака желудка положительно коррелирует с низким уровнем экспрессии LINC01133, которая является кэРНК для miR-106a-3p [38].

Длинная некодирующая РНК MIAT способствует прогрессированию рака щитовидной железы в качестве кэРНК для miR-150-5p (мишень – EZH2 [39]); RHPN1-AS1 препятствует апоптозу рака простаты, являясь губкой для miR-7-5p и активируя экспрессию EGFR [40]; MIR210HG вызывает прогрессирование глиомы, функционируя как кэРНК для miR-377-3p и ингибируя транскрипцию LMX1A (LIM homeobox transcription factor 1) – транскрипционного фактора, который связывается с AT-богатыми повторами нуклеотидов в промоторной области инсулина, стимулируя его экспрессию [41]. LINC00936 подавляет развитие рака яичника путем комплементарного взаимодействия с miR-221-3p и контроля экспрессии LAMA3 [42]. В табл. 1 представлены обобщенные сведения о роли днРНК в качестве кэРНК для микроРНК в канцерогенезе различных типов опухолей. Приведенные данные могут стать основой для таргетной терапии ЗНО, как было показано на примере ингибирования MALAT1 [35] и NEAT1 [34] при РМЖ.

В эволюции источниками генов всех днРНК могли быть МГЭ, которые в результате накопления мутаций под влиянием отбора с обретением новых адаптивных регуляторных свойств стали использоваться для новых функций хозяев. Многие зрелые днРНК идентичны последовательностям МГЭ [43]. В среднем для 41 % экзонов днРНК доказано происхождение от транспозонов, а 83 % из них содержат хотя бы один фрагмент МГЭ. Это дает основу для формирования функциональных доменов молекул РНК, участвующих в разнообразных биологических реакциях. Помимо участия в структурных конфигурациях зрелых транскриптов, МГЭ образуют сайты полиаденилирования, промоторы, донорные и акцепторные сайты сплайсинга [44]. Отдельные семейства МГЭ наиболее часто встречаются в генах lincRNA. Характерны также межвидовые различия состава МГЭ в генах lincRNA, что может быть связано с особенностями распределения МГЭ в этих геномах [45]. Одним из подтверждений вероятного происхождения всех днРНК от транспозонов являются данные о непосредственной роли МГЭ (без накопления мутаций и полной инактивации) в регуляции экспрессии генов. Например, HERV функционируют в качестве ядерных днРНК, необходимых для поддержания идентичности эмбриональных стволовых клеток человека [15]. При процессинге транскриптов отдельных МГЭ могут образовываться днРНК, влияющие на образование гетерохроматина и экспрессию специфических БКГ [46]. Несмотря на то что гены днРНК в эволюции произошли главным образом от МГЭ, они имеют общие черты с БКГ, поскольку транскрибируются РНК-полимеразой II с последующим кэпированием и сплайсингом [2]. Это может свидетельствовать о вероятной роли МГЭ в происхождении некоторых БКГ, о чем получены достоверные свидетельства [18]. Одним из возможных доказательств

**Таблица 1.** Длинные некодирующие РНК в качестве конкурентных эндогенных РНК для микроРНК в канцерогенезе**Table 1.** Long non-coding RNAs as competitive endogenous RNAs for miRNAs in carcinogenesis

днРНК (кэРНК) lncRNA (ceRNA)	микроРНК miRNA	Тип опухоли Tumor type	Год описания, автор Descriptions year, author
linc-ROR	miR-205	Рак молочной железы Breast cancer	2014, [33]
MALAT1	miR-1	Рак молочной железы Breast cancer	2016, [35]
UCA1	miR-193a-3p	Немелкоклеточный рак легкого Non-small cell lung cancer	2016, [30]
circCCDC66	miR-670	Рак ободочной кишки Colon cancer	2017, [31]
	miR-4326		
cSMARCA5	miR-17-3p	Гепатоцеллюлярная карцинома Hepatocellular carcinoma	2018, [32]
	miR-181b-5p		
NEAT1	miR-448	Рак молочной железы Breast cancer	2018, [34]
LINC01133	miR-106a-3p	Рак желудка Stomach cancer	2018, [38]
lincK	miR-200	Рак молочной железы Breast cancer	2019, [36]
LSINCT5	miR-30a	Рак молочной железы Breast cancer	2020, [37]
MIAT	miR-150-5p	Рак щитовидной железы Thyroid cancer	2021, [39]
RHPN1-AS1	miR-7-5p	Рак простаты Prostate cancer	2022, [40]
MIR210HG	miR-377-3p	Глиома Glioma	2022, [41]
LINC00936	miR-221-3p	Рак яичника Ovarian cancer	2023, [42]

роли МГЭ в происхождении генов днРНК являются характерные для них эпигенетические метки: метилирование CpG-островков, ацетилирование лизина в 4, 9 и 36-м в положениях гистона 3 (H3K4, H3K9, H3K36), транскрипционная регуляция факторами Nanog, Oct, p53 [1].

В эволюции гены сплайсосомных интронов и белков сплайсосомы произошли от МГЭ [7], которые также являются источниками транскрипции длинных интронных и кольцевых днРНК [17]. Вышеперечисленные факты также являются свидетельствами ключевой роли МГЭ в возникновении днРНК. Поскольку дисрегуляция МГЭ представляет собой важный фактор развития ЗНО [6], исследование днРНК может стать основой для разработки эффективной терапии, направленной на нормализацию нарушенной экспрессии МГЭ. Необходимо отметить, что, несмотря на свое название («длинные некодирующие РНК»), днРНК обладают потенциалом транслироваться на рибосо-

мах с образованием функциональных пептидов [47], и наиболее удобными молекулами воздействия на днРНК и МГЭ могут стать образуемые при трансляции днРНК пептиды.

### ТРАНСЛЯЦИЯ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК И КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Классические открытые рамки считывания (open reading frames, ORF), кодирующие белки или пептиды, характеризуются наличием стартового кодона (AUG) и длиной более 300 п. н. Поэтому долгое время считалось, что нкРНК, в которых отсутствует стартовый кодон и длина которых не превышает 300 п.н., не транслируются. Благодаря достижениям в профилировании рибосом, технологиям секвенирования и протеомным методикам, появляется все больше данных о роли нкРНК в качестве источников белков и пептидов. Для этого используются программы: калькулятор кодирующего потенциала (CPC2), ORFscore,

ORF-RATER, sORF finder, а также COME (coding potential calculation tool), RNACode, PhyloCSF, PORTRAIT, CPAT. Взаимосвязь нкРНК с рибосомами определяют с помощью PROTEOFORMER, ORF classifier, RibORF, RiboTaper [47]. Еще в 2008 г. был описан пептид, состоящий из 39 аминокислот, названный MEOLE-1 и синтезируемый из днРНК MEOLE в клетках меланомы. Особенностью этой днРНК оказалось наличие нескольких ORF [48], в связи с чем в последующие годы охарактеризованы пептиды MEOLE-2 (44 аминокислоты) и MEOLE-3 (54 аминокислоты), транслируемые из этой днРНК, в зависимости от расположения последовательностей внутренних сайтов входа в рибосому [49].

В 2015 г. был описан ген *CRNDE*, характеризующийся усиленной транскрипцией в тканях колоректального рака. Образованная при этом днРНК транслировалась в пептид из 84 аминокислот, локализованный преимущественно в ядре [50]. В ходе исследований 2017 г. у человека были выявлены miPEP-200a и miPEP-200b, ингибирующие эпителиально-мезенхимальный переход, за счет чего они подавляют миграцию клеток рака простаты [51]. В 2019 г. полноразмерное транслирующее секвенирование молекул мРНК с профилированием рибосом позволило определить 308 полипептидов, которые транслируются из специфических днРНК. При этом для 3330 днРНК показана способность активно связываться с рибосомами [16].

На примере miPEP133 (состоит из 133 аминокислот) продемонстрирована саморегуляция пептидов путем взаимодействия с онкосупрессорами в канцерогенезе: в линии клеток рака носоглотки активация p53 приводит к гиперэкспрессии ргi-miR-34a и образованию miPEP133, который стимулирует транскрипцию гена *TP53* [52]. Поскольку белок p53 имеет важнейшее значение в подавлении развития большинства опухолей, исследование подобных механизмов перспективно для таргетной терапии ЗНО. Не исключена взаимосвязь и других генов-онкосупрессоров со специфическими микроРНК, что может отражать их происхождение от МГЭ. Эти микроРНК характеризуются саморегуляцией с транспозонами, поскольку МГЭ влияют на онкогены и онкосупрессоры [6]. Длинная некодирующая РНК MIR497HG транслируется в пептид miPEP497, состоящий из 21 аминокислоты, который подавляет рост клеток рака шейки матки за счет ингибирования генов *CDC25A*, *CDK6*, *Cyclin E* [25]. В 2017 г. описан кодируемый днРНК *HOXB-AS3* консервативный пептид длиной 53 аминокислоты, ингибирующий рост рака ободочной кишки за счет репрограммирования метаболизма и изменения сплайсинга мРНК гена пируваткиназы М [53]. В том же году экспериментально охарактеризован пептид из 68 аминокислот, транслируемый из LINC01420 в клетках лейкоза и РМЖ [54].

В 2018 г. определен пептид PINT (p53-induced transcript) длиной 87 аминокислот, кодируемый кольцевой

днРНК и подавляющий пролиферацию клеток глиобластомы *in vitro* и *in vivo* [55]. Кольцевая днРНК SHPRH (SNF2 histone linker PHD RING helicase) транслируется в белок длиной 146 аминокислот, ингибирующий пролиферацию клеток глиобластомы [56]. При трансляции *circ-FBXW7* (в норме высоко экспрессируется в головном мозге) образуется белок длиной 185 аминокислот, ингибирующий глиобластому [57], а также трижды негативный РМЖ [58]. В образцах ткани рака мочевого пузыря выявлен повышенный уровень *circ-Gprc5a*, транслируемого в пептид из 11 аминокислот (способствует прогрессированию данного ЗНО) [59]. При раке толстой кишки определяется экспрессия *circ-PPP1R12A*, транслируемого в пептид из 73 аминокислот (стимулирует рост опухоли) [60] и *circ-FNDC3B*, транслируемого в белок из 218 аминокислот (подавляет рост опухоли) [61]. Клетки гепатоцеллюлярной карциномы вырабатывают *circ-β-catenin*, транслируемый в белок из 370 аминокислот, который способствует развитию опухоли [62]. В клетках рака легкого вырабатывается днРНК *UBAP1-AST6* с онкогенными свойствами, транслируемая в одноименный белок [16].

В 2020 г. в тканях трижды негативного РМЖ выявлен пептид *CIP2A-VP* из 52 аминокислот, образующийся при трансляции LINC00665 [63], а также пептид *ASRPS* из 60 аминокислот (транслируется из LINC00908) [64]. Оба пептида ингибировали развитие трижды негативного РМЖ. В том же году обнаружены днРНК *LOC90024* (транслируется в белок длиной 130 аминокислот) [65] и LINC-00266-1 (пептид *RBRP* из 71 аминокислот) стимулирующие прогрессирование колоректального рака [66], LINC00998 (транслируется в пептид *SMIM30* из 59 аминокислот, активирующий рост гепатоцеллюлярной карциномы) [67]. В табл. 2 представлены данные о транслируемых нкРНК, вовлеченных в развитие специфических ЗНО. Пептиды, участвующие в канцерогенезе, могут быть использованы в комплексе с микроРНК (или их имитаторами) для доставки в определенные ткани с возможностью мониторинга в реальном времени биологических функций. Так, еще в 2018 г. была описана эффективная целевая доставка в ткань опухоли и клетки HeLa самособирающегося наноконструкта, образованного миметиками микроРНК (онкосупрессорная miR-34a) с функциональным пептидным конъюгатом (*FA-R9-FPcas3*). В результате индуцировался апоптоз клеток HeLa и подавлялся рост опухоли в эксперименте на живых мышках [68].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для определенных типов опухолей характерна экспрессия специфических нкРНК, одной из причин которой может служить патологическая активация РЭ, участвующих в канцерогенезе, что, вероятно, обусловлено эволюционным происхождением некоторых генов нкРНК от транспозонов и непосредственным

Таблица 2. Некодирующие РНК, транслируемые в пептиды, участвующие в канцерогенезе

Table 2. Non-coding RNAs translated into peptides involved in carcinogenesis

Название некодирующей РНК Non-coding RNA name	Длина пептида (метод обнаружения) Peptide length (detection method)	Воздействие на опухоль Effect on the tumor	Год описания, автор Year of description, author
MELOE-1	39 ( <i>in vivo</i> )	Стимулирует меланому Stimulates melanoma	2008, [48]
CRNDE	84 ( <i>in vitro</i> )	Стимулирует колоректальный рак Stimulates colorectal cancer	2015, [50]
MEOLE-2	44 ( <i>in vitro</i> )	Стимулирует меланому Stimulates melanoma	2016, [49]
MEOLE-3	54 ( <i>in vitro</i> )	Стимулирует меланому Stimulates melanoma	2016, [49]
LINC01420	68 ( <i>in vitro</i> )	Стимулирует клетки лейкоза и рака молочной железы Stimulates leukemia and breast cancer	2017, [54]
pri-miR-200a	187 ( <i>in vitro</i> )	Ингибирует рак простаты Inhibits prostate cancer	2017, [51]
pri-miR-200b	54 ( <i>in vitro</i> )	Ингибирует рак простаты Inhibits prostate cancer	2017, [51]
HOXB-AS3	53 ( <i>in vivo</i> )	Ингибирует рак ободочной кишки Inhibits colon cancer	2017, [53]
Circ-Gprc5a	11 ( <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> ) 11 ( <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> )	Стимулирует рак мочевого пузыря Stimulates bladder cancer	2018, [59]
PINT	87 ( <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> ) 87 ( <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> )	Ингибирует глиобластому Inhibits glioblastoma	2018, [55]
SHPRH	146 ( <i>in vitro</i> )	Ингибирует глиобластому Inhibits glioblastoma	2018, [56]
circ-FBXW7	185 ( <i>in vivo</i> )	Ингибирует глиобластому Inhibits glioblastoma	2018, [57]
		Ингибирует рак молочной железы Inhibits breast cancer	2019, [58]
circ-PPP1R12A	73 ( <i>in vivo</i> )	Стимулирует рак толстой кишки Stimulates colon cancer	2019, [60]
circ- $\beta$ -catenin	370 ( <i>in vitro</i> )	Стимулирует рак печени Stimulates liver cancer	2019, [62]
UBAP1-AST6	– ( <i>in vitro</i> )	Стимулирует клетки рака легкого Stimulates lung cancer cells	2019, [16]
pri-miR-34a	133 ( <i>in vivo</i> )	Ингибирует рак носоглотки Inhibits nasopharyngeal cancer	2020, [52]
circ-FNDC3B	218 ( <i>in vivo</i> )	Ингибирует рак толстой кишки Inhibits colon cancer	2020, [61]
LINC00665	52 ( <i>in vitro</i> )	Ингибирует рак молочной железы Inhibits breast cancer	2020, [63]
LOC90024	130 ( <i>in vivo</i> )	Стимулирует колоректальный рак Stimulates colorectal cancer	2020, [65].
LINC00998	59 ( <i>in vitro</i> )	Стимулирует гепатоцеллюлярную карциному Stimulates hepatocellular carcinoma	2020, [67]
LINC00908	60 ( <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> ) 60 ( <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> )	Ингибирует трижды негативный рак молочной железы Inhibits triple negative breast cancer	2020, [64]
LINC-00266-1	71 ( <i>in vivo</i> )	Стимулирует колоректальный рак Stimulates colorectal cancer	2020, [66]
MIR497HG	21 ( <i>in vitro</i> )	Ингибирует рак шейки матки Inhibits cervical cancer	2021, [25]

процессингом транскриптов РЭ с образованием молекул днРНК. Последние могут быть предшественниками или губками для микроРНК, вовлеченных в механизмы развития опухоли. Данные взаимосвязи могут стать основой для разработки таргетной терапии специфических ЗНО с использованием в качестве мишеней РЭ, днРНК и микроРНК. Перспективным направлением является применение пептидов, образуемых при трансляции нкРНК. Анализ научной литературы позволил выявить 21 специфический пеп-

тид, вовлеченный в пути канцерогенеза, транслируемый из нкРНК и характерный для определенных опухолей, что может стать основой для таргетной терапии ЗНО. О перспективах воздействия на РЭ свидетельствует эффективность ингибирования обратной транскриптазы, кодируемой LINE-1, за счет подавления прогрессирования ЗНО с восстановлением дифференцировки опухолевых клеток и репрограммированием глобального транскрипционного профиля [9].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kour S., Rath P.C. Long noncoding RNAs in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev* 2016;26:1–21. DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.001
- Fico A., Fiorenzano A., Pascale E. et al. Long non-coding RNA in stem cell pluripotency and lineage commitment: functions and evolutionary conservation. *Cell Mol Life Sci* 2019;76:1459–71. DOI: 10.1007/s00018-018-3000-z
- De Koning A.P., Gu W., Castoe T.A. et al. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genetics* 2011;7(12):e1002384. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002384
- Kelley D., Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell-specific class of long noncoding RNAs. *Genome Biol* 2012;13(11):R107. DOI: 10.1186/gb-2012-13-11-r107
- Gibb E.A., Brown C.J., Lam W.L. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. *Mol Cancer* 2011;10:38. DOI: 10.1186/1476-4598-10-38
- Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль ретроэлементов в развитии наследственных опухолевых синдромов. *Успехи молекулярной онкологии* 2021;8(4):42–52. DOI: 2313-805X-2021-8-4-42-52  
Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of retroelements in the development of hereditary tumor syndromes. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2021; 8(4):42–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52
- Haack D.B., Toor N. Retroelement origins of pre-mRNA splicing. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2020;11(4):e1589. DOI: 10.1002/wrna.1589
- Мустафин Р.Н. Функциональный дуализм транскриптов транспозонов в эволюции эукариотических геномов. *Онтогенез* 2018;4S1:3–20.  
Mustafin R.N. Functional dualism of transposon transcripts in the evolution of eukaryotic genomes. *Ontogenesis* 2018;4S1:3–20. (In Russ.).
- Ye D., Jiang D., Li Y. et al. The role of LINE-1 methylation in predicting survival among colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2017;22(4):749–57. DOI: 10.1007/s10147-017-1106-1
- Barchitta M., Quattrocchi A., Maugeri A. et al. LINE-1 hypomethylation in blood and tissue samples as an epigenetic marker for cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(10):e109478. DOI: 10.1371/journal.pone.0109478
- Ye D., Jiang D., Zhang X., Mao Y. Alu methylation and risk of cancer: a meta-analysis. *Am J Med Sci* 2020;359(5):271–80. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.03.002
- Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y. et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet* 2019;51(4):611–7. DOI: 10.1038/s41588-019-0373-3
- Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A. et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet* 2020;52(3):306–19. DOI: 10.1038/s41588-019-0562-0
- Steiner M.C., Marston J.L., Iniguez L.P. et al. Locus-specific characterization of human endogenous retrovirus expression in prostate, breast, and colon cancers. *Cancer Res* 2021;81(13):3449–60. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3975
- Lu X., Sachs F., Ramsay L. et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat Struct Mol Biol* 2014;21(4):423–5. DOI: 10.1038/nsmb.2799
- Lu S., Zhang J., Lian X. et al. A hidden human proteome encoded by ‘non-coding’ genes. *Nucleic Acids Res* 2019;47(15):8111–25. DOI: 10.1093/nar/gkz646
- Grammatikakis I., Panda A.C., Abdelmohsen K., Gorospe M. Long noncoding RNAs (lncRNAs) and the molecular hallmarks of aging. *Aging (Albany NY)* 2014;6(12):992–1009. DOI: 10.18632/aging.100710
- Feschotte C. Transposable elements and the evolution of regulatory networks. *Nat Rev Genet* 2008;9(5):397–405. DOI: 10.1038/nrg2337
- Hadijargyrou M., Delihis N. The intertwining of transposable elements and non-coding RNAs. *Int J Mol Sci* 2013;14(7):13307–28.
- Abdelmohsen K., Gorospe M. Noncoding RNA control of cellular senescence. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2015;6(6):615–29.
- Jin X., Xu X., Jiang Y. et al. The endogenous retrovirus-derived long noncoding RNA TROJAN promotes triple-negative breast cancer progression via ZMYND8 degradation. *Sci Adv* 2019;5(3):eaat9820. DOI: 10.1126/sciadv.aat9820
- Wu Y., Zhao Y., Huan L. et al. An LTR retrotransposon-derived long noncoding RNA lncMER52A promotes hepatocellular carcinoma progression by binding p120-Catenin. *Cancer Res* 2020;80(5):976–87. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2115
- Kulski J.K. Long noncoding RNA HCP5, a hybrid HLA class I endogenous retroviral gene: structure, expression, and disease associations. *Cells* 2019;8(5):480. DOI: 10.3390/cells8050480
- Deng B., Xu W., Wang Z. et al. An LTR retrotransposon-derived lncRNA interacts with RNF169 to promote homologous recombination. *EMBO Rep* 2019;20(11):e47650. DOI: 10.15252/embr.201847650
- Prel A., Dozier C., Combier J.P. et al. Evidence that regulation of Pri-miRNA/miRNA expression is not a general rule of miPEPs function in humans. *Int J Mol Sci* 2021;22(7):3432. DOI: 10.3390/ijms22073432
- Testa U., Pelosi E., Castelli G., Labbaye C. miR-146 and miR-155: two key modulators of immune response and tumor development. *Noncoding RNA* 2017;3(3):22. DOI: 10.3390/nrna3030022
- Niu L., Lou F., Sun Y. et al. A micropeptide encoded by lncRNA MIR155HG suppresses autoimmune inflammation via modulating antigen presentation. *Sci Adv* 2020;6(21):eaaz2059. DOI: 10.1126/sciadv.aaz2059

28. Augoff K., McCue B., Plow E.F., Sossey-Alaoui K. MiR-31 and its host gene lncRNA LOC554202 are regulated by promoter hypermethylation in triple-negative breast cancer. *Mol Canc* 2012;11:5. DOI: 10.1186/1476-4598-11-5
29. Collette J., Le Bourhis X., Adriaenssens E. Regulation of human breast cancer by the long non-coding RNA H19. *Int J Mol Sci* 2017;18(11):2319. DOI: 10.3390/ijms18112319
30. Nie W., Ge H.J., Yang X.Q. et al. LncRNA-UCA1 exerts oncogenic functions in non-small cell lung cancer by targeting miR-193a-3p. *Cancer Lett* 2016;371(1):99–106. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.11.024
31. Hsiao K.Y., Lin Y.C., Gupta S.K. et al. noncoding effects of circular RNA CCDC66 promote colon cancer growth and Metastasis. *Cancer Res* 2017;77(9):2339–50. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1883
32. Yu J., Xu Q.G., Wang Z.G. et al. Circular RNA cSMARCA5 inhibits growth and metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;68(6):1214–27. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.01
33. Hou P., Zhao Y., Li Z. et al. LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis. *Cell Death Dis* 2014;5(6):e1287. DOI: 10.1038/cddis.2014.249
34. Jiang X., Zhou Y. NEAT1 contributes to breast cancer progression through modulating miR-448 and ZEB1. *J Cell Physiol* 2018;233(11):8558–66. DOI: 10.1002/jcp.26470
35. Chou J., Wang B., Zheng T. et al. MALAT1 induced migration and invasion of human breast cancer cells by competitively binding miR-1 with cdc42. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;472(1):262–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.02.102
36. Li J., Hao Y., Mao W. LincK contributes to breast tumorigenesis by promoting proliferation and epithelial-to-mesenchymal transition. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):19. DOI: 10.1186/s13045-019-0707-8
37. Zhang G., Song W. Long non-coding RNA LSINCT5 inactivates Wnt/ $\beta$ -catenin pathway to regulate MCF-7 cell proliferation and motility through targeting the miR-30a. *Ann Transl Med* 2020;8(24):1635. DOI: 10.21037/atm-20-7253
38. Yang X.Z., Cheng T.T., He Q.J. et al. LINC01133 as ceRNA inhibits gastric cancer progression by sponging miR-106a-3p to regulate APC expression and the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Mol Cancer* 2018;17(1):126. DOI: 10.1186/s12943-018-0874-1
39. Guo K., Qian K., Shi Y. et al. LncRNA-MIAT promotes thyroid cancer progression and function as ceRNA to target EZH2 by sponging miR-150-5p. *Cell Death Dis* 2021;12(12):1097. DOI: 10.1038/s41419-021-04386-0
40. Ma X., Ren H., Zhang Y. et al. LncRNA RHPN1-AS1 inhibition induces autophagy and apoptosis in prostate cancer cells via the miR-7-5p/EGFR/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Environ Toxicol* 2022;37(12):3013–27. DOI: 10.1002/tox.23656
41. Yu Z., Che N., He Y., Zhang B. ceRNA network of lncRNA MIR210HG/miR-377-3p/LMX1A in malignant proliferation of glioma cells. *Genes Genomics* 2022;44(12):1445–55. DOI: 10.1007/s13258-022-01312-2
42. Shu C., Wang W., Wu L. et al. LINC00936/microRNA-221-3p regulates tumor progression in ovarian cancer by interacting with LAMA3. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2023;18(1):66–79. DOI: 10.2174/1574892817666220316152201
43. Kapusta A., Feschotte C. Volatile evolution of long noncoding RNA repertoires: mechanisms and biological implication. *Trends Genet* 2014;30(10):439–52. DOI: 10.1016/j.tig.2014.08.004
44. Johnson R., Guigo R. The RIDL hypothesis: transposable elements as functional domains of long noncoding RNAs. *RNA* 2014;20(7):959–76. DOI: 10.1261/rna.044560
45. Kapusta A., Kronenberg Z., Lynch V.J. et al. Transposable elements are major contributors to the origin, diversification, and regulation of vertebrate long noncoding RNAs. *PLoS Genet* 2013;9(4):e1003470. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003470
46. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE-1s in development. *Dev Cell* 2018;46(2):132–4. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.06.022
47. Zhou B., Yang H., Yang C. et al. Translation of noncoding RNAs and cancer. *Cancer Lett* 2021;497:89–99. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.002
48. Godet Y., Moreau-Aubry A., Guilloux Y. et al. MELOE-1 is a new antigen overexpressed in melanomas and involved in adoptive T cell transfer efficiency. *J Exp Med* 2008;205(11):2673–82. DOI: 10.1084/jem.20081356.
49. Charpentier M., Croyal M., Carbone D. et al. IRES-dependent translation of the long non coding RNA meloe in melanoma cells produces the most immunogenic MELOE antigens. *Oncotarget* 2016;7(37):59704–13. DOI: 10.18632/oncotarget.10923
50. Szafron L.M., Balcerak A., Grzybowska E.A. et al. The novel gene journal pre-proof 25 CRNDE encodes a nuclear peptide (CRNDEP) which is overexpressed in highly proliferating tissues. *PLoS One* 2015;10(5):e0127475. DOI: 10.1371/journal.pone.0127475
51. Fang J., Morsalin S., Rao V.N., Reddy E.S.P. Decoding of non-coding DNA and non-coding RNA: pri-micro RNA-encoded novel peptides regulate migration of cancer cells. *J Pharm Sci Pharmacol* 2017;3:23–7.
52. Kang M., Tang B., Li J. et al. Identification of miPEP133 as a novel tumor-suppressor microprotein encoded by miR-34a pri-miRNA. *Mol Cancer* 2020;19:143. DOI: 10.1186/s12943-020-01248-9
53. Huang J.Z., Chen M., Chen D. et al. A peptide encoded by a putative lncRNA HOXB-AS3 suppresses colon cancer growth. *Mol Cell* 2017;68(1):171–84.e6. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.09.015
54. D’Lima N.G., Ma J., Winkler L. et al. A human microprotein that interacts with the mRNA decapping complex. *Nat Chem Biol* 2017;13(2):174–80. DOI: 10.1038/nchembio.2249
55. Zhang M., Zhao K., Xu X. et al. A peptide encoded by circular form of LINC-PINT suppresses oncogenic transcriptional elongation in glioblastoma. *Nat Commun* 2018;9(1):4475. DOI: 10.1038/s41467-018-06862-2
56. Zhang M., Huang N., Yang X. et al. A novel protein encoded by the circular form of the SHPRH gene suppresses glioma tumorigenesis. *Oncogene* 2018;37(13):1805–14. DOI: 10.1038/s41388-017-0019-9
57. Yang Y., Gao X., Zhang M. et al. Novel role of FBXW7 Circular RNA in repressing glioma tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(3):304–15. DOI: 10.1093/jnci/djx166
58. Ye F., Gao G., Zou Y. et al. circFBXW7 inhibits malignant progression by sponging miR-197-3p and encoding a 185-aa protein in triple-negative breast cancer. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019;18:88–98. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.07.023
59. Gu C., Zhou N., Wang Z. et al. circGprc5a promoted bladder oncogenesis and metastasis through Gprc5a-targeting peptide. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018;13:633–41. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.10.008
60. Zheng X., Chen L., Zhou Y. et al. A novel protein encoded by a circular RNA circPPP1R12A promotes tumor pathogenesis and metastasis of colon cancer via Hippo-YAP signaling. *Mol Cancer* 2019;18(1):47. DOI: 10.1186/s12943-019-1010-6
61. Pan Z., Cai J., Lin J. et al. A novel protein encoded by circFNDC3B inhibits tumor progression and EMT through regulating Snail in colon cancer. *Mol Cancer* 2020;19(1):71. DOI: 10.1186/s12943-020-01179-5
62. Liang W.C., Wong C.W., Liang P.P. et al. Translation of the circular RNA circbeta-catenin promotes liver cancer cell growth through activation of the Wnt pathway. *Genome Biol* 2019;20(1):84. DOI: 10.1186/s13059-019-1685-4
63. Guo B., Wu S., Zhu X. et al. Micropeptide CIP2A-BP encoded by LINC00665 inhibits triple-negative breast cancer progression. *Embo J* 2020;39(1):e102190. DOI: 10.15252/embo.2019102190
64. Wang Y., Wu S., Zhu X. et al. LncRNA-encoded polypeptide ASRPS inhibits triple-negative breast cancer angiogenesis. *J Exp Med* 2020;217(3):jem.20190950. DOI: 10.1084/jem.20190950
65. Meng N., Chen M., Chen D. et al. Small protein hidden in lncRNA LOC90024 promotes “cancerous” RNA splicing and tumorigenesis. *Advanced Sci (Weinh)* 2020;7(10):1903233. DOI: 10.1002/adv.201903233

66. Zhu S., Wang J.Z., Chen D. et al. An oncopeptide regulates m(6)A recognition by the m(6)A reader IGF2BP1 and tumorigenesis. *Nat Commun* 2020;11(1):1685. DOI: 10.1038/s41467-020-15403-9
67. Pang Y., Liu Z., Han H. et al. Peptide SMIM30 promotes HCC development by inducing SRC/YES1 membrane anchoring and MAPK pathway activation. *J Hepatol* 2020;73(5):1155–69. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.028
68. Xiao X., Wang X., Wang Y. et al. Multi-functional peptide-microRNA nanocomplex for targeted microRNA delivery and function imaging. *Chemistry* 2018;24(9):2277–85. DOI: 10.1002/chem.201705695

**ORCID автора / ORCID of author**

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.