



## Los RNAs pequeños nucleolares y su participación en el cáncer

Ruth Ruiz Esparza-Garrido y Miguel Ángel Velázquez-Flores\*

Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

### Resumen

**Introducción:** Los RNAs pequeños nucleolares (snoRNAs) son especies de RNA de aproximadamente 60-300 nt que participan principalmente en la maduración de los RNAs nucleares (snRNAs) y ribosomales (rRNAs) al modificarlos químicamente. La función de los snoRNAs depende de secuencias conservadas «cajas» que los distinguen, de su estructura secundaria, así como de las proteínas con las que se asocian. Con base en esto, los snoRNAs se clasifican en tres subtipos: los de cajas C/D y cajas H/ACA, y los scaRNAs; esto últimos se localizan en los cuerpos de Cajal y contienen motivos característicos. Si bien los snoRNAs están altamente conservados en diferentes especies, la forma en la que se distribuyen en los diferentes genomas y el modo en el que se transcriben son altamente variables y hacen más complejo su estudio. **Importante,** la expresión y función de estos RNAs están alteradas en diferentes enfermedades, incluyendo el cáncer. **Objetivo:** Describir las funciones de los snoRNAs y su participación en el cáncer. **Material y métodos:** Se hizo una revisión sistemática en la base de datos Pubmed, con las palabras clave «snoRNAs» o «snoRNAs and cancer». **Resultados:** Tanto en el tejido tumoral como en el suero sanguíneo, los snoRNAs tienen cambios en su expresión en el cáncer, lo cual ha permitido proponer potenciales biomarcadores para su diagnóstico y pronóstico. **Conclusiones:** Los snoRNAs tienen un gran potencial para ser usados en la práctica clínica como herramientas moleculares para el diagnóstico y pronóstico de varios tipos de cáncer; no obstante, es necesario ahondar más en su estudio.

**Palabras clave:** snoRNA. scaRNA. Cáncer. Biomarcadores.

### Small nucleolar RNAs and their participation in cancer

#### Abstract

**Background:** Small nucleolar RNAs (snoRNAs) are RNA species of about 60-300 nucleotides of length that are involved in the processing of both small nuclear RNAs and ribosomal RNAs. The function of snoRNAs is dependent of conserved sequences called “boxes”, which distinguish them, by their secondary structure and proteins with which they are associated. Based on this, snoRNAs are classified into three subtypes: C/D box and H/ACA box, and scaRNAs. The latter are located in the Cajal Bodies (CBs) and possess characteristic motifs. Although snoRNAs are highly conserved in different species, their genomic distribution and the form in which they are transcribed are highly variable, which makes more complex the snoRNAs study. **Importantly,** the expression and function of snoRNAs were altered in different diseases, particularly cancer. **Objective:** To describe the functions of snoRNAs and their involvement in cancer. **Results:** snoRNAs have expression changes in both

#### Correspondencia:

\*Miguel Ángel Velázquez-Flores

E-mail: dr.velazquez.imss@gmail.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 22-05-2018

Fecha de aceptación: 25-03-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000109

Disponible en internet: 12-06-2019

Gac Mex Oncol. 2019;18:102-112

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

tumor and in the blood serum of patients with cancer. This has allowed to propose specific snoRNAs as biomarkers with a potential use in the medical practice. **Conclusions:** snoRNAs have a great potential to be used in the medical practice as molecular tools for the diagnosis and prognosis of many types of cancer; however, it is necessary gain more knowledge about snoRNAs.

**Key words:** snoRNAs. C/D box. H/ACA box. Cancer. Biomarkers.

## Introducción

Los snoRNAs son RNAs pequeños no codificantes de aproximadamente 60-300 nt (en los mamíferos) que son predominantemente requeridos para la maduración de los snRNAs (RNAs nucleares)<sup>1</sup> y rRNAs (RNAs ribosomales)<sup>2</sup>; sin embargo, hay evidencia que indica que los snoRNAs tienen otras funciones celulares tales como la regulación postranscripcional «similar a la de los microRNAs (miRNAs)», pseudouridilación de los mRNAs blanco, modificación de los pre-mRNAs, para dirigir el *splicing*, y regulación de la edición de los RNAs<sup>3,4</sup>.

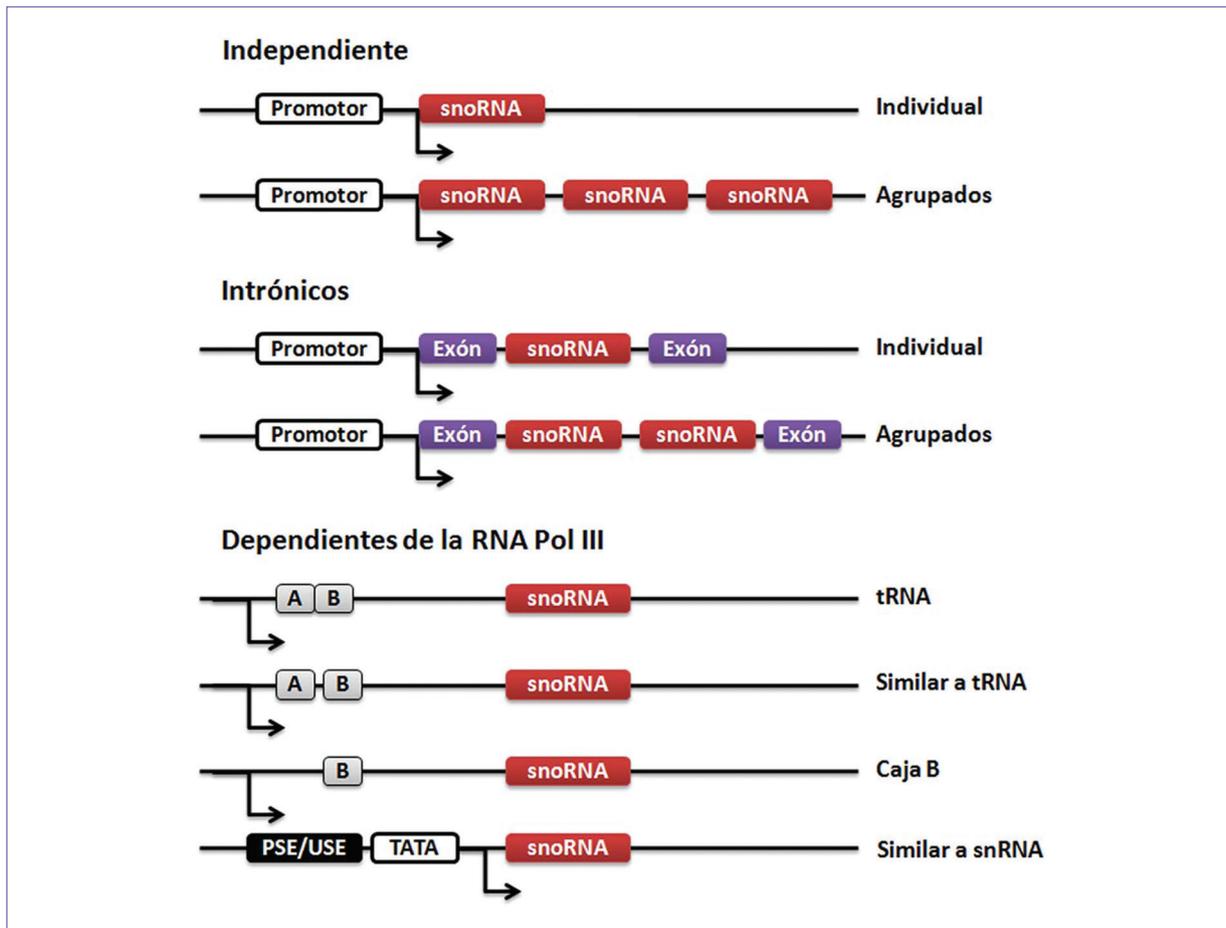
Con base en diferentes criterios, los snoRNAs se clasifican en dos clases: los de cajas C/D y los de cajas H/ACA, los cuales guían (por apareamiento de bases) la metilación de la 2'-O ribosa y la pseudouridilación de nucleótidos específicos de sus RNAs blanco, al formar complejos ribonucleoproteicos (snoRPs) con proteínas particulares<sup>5</sup>. De forma muy interesante, existen unos snoRNAs que tienen las secuencias consenso de los de tipo C/D y/o de los H/ACA, en adición a una caja CAB (H/ACA scaRNAs) o una G•U/U•G (C/D scaRNAs), las cuales son necesarias para dirigirlos hacia los cuerpos de Cajal (CBs)<sup>6</sup>. En general, los snoRNAs están altamente conservados en las diferentes especies<sup>7</sup>, pero tanto su localización genómica como la forma en la que se transcriben es muy variable y compleja<sup>8</sup> (Fig. 1). En el cáncer, el estudio de los RNAs no codificantes (ncRNAs, *non-coding RNAs*) se ha centrado principalmente en los miRNAs y RNAs largos no codificantes (lncRNAs); sin embargo, diversas líneas de evidencia indican la participación de diferentes snoRNAs en estas enfermedades<sup>9,10</sup>. Estos estudios han demostrado que los snoRNAs pueden funcionar como oncogenes o supresores tumorales y han revelado su posible uso como biomarcadores de diagnóstico y/o pronóstico. Asimismo, algunos estudios han profundizado en la dilucidación de los mecanismos moleculares que subyacen a la función de los snoRNAs en el cáncer y han revelado funciones que no están necesariamente asociadas a la modificación química de otras especies de RNA<sup>4,11</sup>.

## snoRNAs de tipo caja C/D y caja H/ACA

Los snoRNAs se localizan principalmente en el nucléolo y subtipos muy particulares de estos, llamados scaRNAs (*small Cajal bodies-specific RNAs*), en los CBs. No obstante, hay evidencia de la presencia de estos RNAs en el citoplasma celular, tanto en un entorno homeostático como durante condiciones lipotóxicas, por estrés oxidante y ausencia de suero<sup>4,12</sup>. Las funciones principales de los snoRNAs son la formación del espliceosoma y la maduración del ribosoma al modificar químicamente a los snRNAs y rRNAs, respectivamente<sup>13,14</sup>. Además de estas tareas, los snoRNAs ejercen otras funciones tales como la regulación postranscripcional «similar a la de los miRNAs», pseudouridilación de sus mRNAs blanco, modificación de los pre-mRNAs (para dirigir el *splicing*) y regulación de la edición de los RNAs<sup>4,12</sup>. La función de los snoRNAs está determinada en parte por la presencia de secuencias consenso específicas, por su estructura secundaria, así como por los complejos proteicos a los que se asocian<sup>15</sup>. De acuerdo a esto, los snoRNAs se clasifican en dos clases, los de caja C/D y caja H/ACA; los primeros poseen una caja C (ugauga), que se localiza en el extremo 5'-terminal, y una D (cuga) que está en el extremo 3'-terminal (Fig. 2). Por su parte, los de tipo H/ACA tienen cajas H (ANANNA) y ACA (aca), ubicadas respectivamente en la «bisagra» y en la región 3'-terminal (Fig. 2). Los snoRNAs de tipo C/D median la 2'-O-metilación al formar snoRPs (complejos ribonucleoproteicos) con las proteínas FBRL (fibrilarina, RNA metilasa), NOP56 (ribonucleoproteína NOP56), NOP58 (ribonucleoproteína NOP58) y NH2L1 (ribonucleoproteína pequeña nuclear 13), mientras que los de tipo H/ACA inducen la pseudouridilación de otras especies de RNA, al formar snoRPs con DKC1 (diskerina pseudouridina sintasa 1), GAR 1 (ribonucleoproteína GAR1), NHP2 (ribonucleoproteína NHP2) y NOP10 (ribonucleoproteína NHP2) (Fig. 2).

## scaRNAs

Los RNAs «guía» que son responsables de la modificación de los snRNAs, son snoRNAs especializados



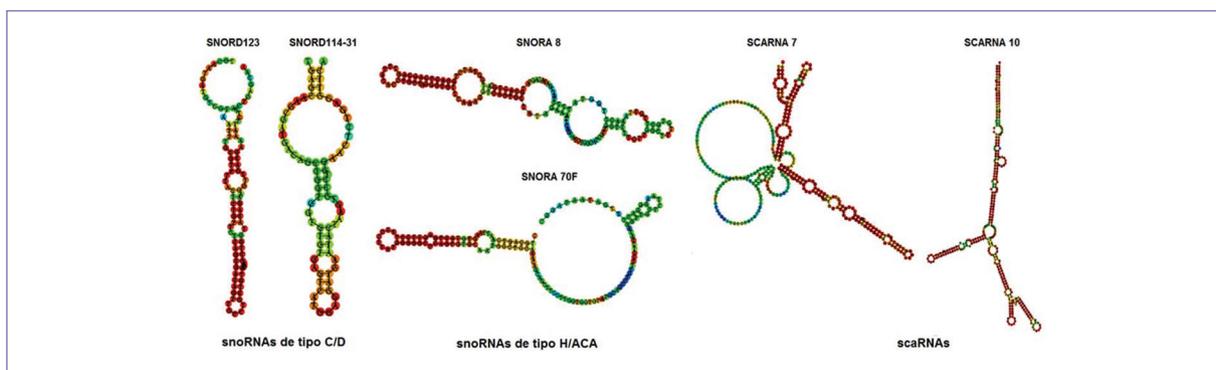
**Figura 1.** Modos de transcripción de los snoRNAs. La transcripción de los snoRNAs puede ser de forma monocistrónica (transcripción de un producto) o policistrónica (transcripción de varios productos), y puede (dependiente) o no depender (autónoma) del promotor del gen en el que están hospedados. La mayoría son transcritos por la RNA polimerasa II y algunos por la RNA polimerasa III. Interesantemente, algunos snoRNAs se transcriben como dicistrones de tipo: snoRNA-snoRNA, tRNA-snoRNA o snoRNA-miRNA.

que se localizan en los CBs y se denominan scaRNAs<sup>16</sup>. Este tipo de snoRNAs poseen todas las características de los de tipo C/D y H/ACA, y motivos adicionales que determinan su localización en los CBs: los scaRNAs H/ACA poseen una caja CAB (ugAC) y los C/D una secuencia G•U/U•G (Fig. 2). La caja CAB es reconocida por la proteína WAP53 (WD repeat containing anti-sense to TP53) y es necesaria para la localización de los scaRNPs en los CBs<sup>6,17</sup>; sin embargo, a pesar de que los scaRNAs C/D no tienen caja CAB, también son direccionados por la proteína WAP53 hacia los CBs<sup>6</sup>. A la fecha se han descrito 29 scaRNAs, de los cuales los de tipo H/ACA son los más abundantes (aproximadamente 20 veces más que los de tipo C/D) y esto concuerda con la abundancia de los scaRNPs de los scaRNAs H/ACA en los CBs, comparado con las

proteínas que conforman a los snRNPs de los de tipo C/D (Tabla 1)<sup>18,19</sup>.

### Organización genómica de los snoRNAs

En los eucariontes se han descrito diversos tipos de organización genómica para las unidades que codifican para los snoRNAs y cada uno corresponde a un modo particular de transcripción. Los snoRNAs se codifican a partir de regiones intrónicas o intergénicas, y se transcriben de forma individual «monocistrónicos» o en grupo «policistrónicos», y dependen (dependientes) o no (autónomos) del promotor del gen en el que están inmersos<sup>19-25</sup>. En diferentes organismos se ha detectado la presencia de dicistrones de RNA de tipo tRNA-snoRNA<sup>26</sup>,



**Figura 2.** snoRNAs y scaRNAs. Los snoRNAs se clasifican en los que tienen cajas de tipo C/D o H/ACA. Cada uno de estos snoRNAs interaccionan con complejos proteicos específicos que determinan su función. Los snoRNAs de tipo C/D median la metilación, mientras que los de tipo H/ACA la pseudouridilación de otras especies de RNA. Por su parte, los scaRNAs pueden ser de tipo C/D o H/ACA, o ambos y se localizan en los cuerpos de Cajal. La secuencia de los snoRNAs que se ejemplifican en la imagen se buscó en el *National Center for Biotechnology Information* y las estructuras secundarias se visualizaron por medio del servidor RNAfold.

snoRNA-snoRNA<sup>27</sup> y snoRNA-miRNA<sup>28</sup>. En el caso de los scaRNAs, su organización genómica puede ser en tándem, con cuatro secuencias «guía» potenciales (en lugar de dos) y pueden formar scaRNAs híbridos: un scaRNA H/ACA se inserta en el asa de uno de tipo C/D y esto resulta en la formación de un scaRNA con dos sitios potenciales de pseudouridilación y dos de metilación.

### Modos de transcripción

Hasta la fecha se conoce muy poco acerca de la organización de los promotores de los genes que son transcritos de manera autónoma y que codifican para snoRNAs. En las levaduras, estos promotores están formados por octámeros y motivos CCAAT, cajas TATA y Homol D, y elementos ricos en A/T, en donde se unen factores de transcripción tales como Rap1 (RAP1A, miembro de la familia de oncogenes RAS), Abf1p (musculina) y Tbf1; estas regiones son transcritas por la RNA polimerasa II<sup>29-31</sup>. Se sabe que la caja Homol D es crítica para la transcripción del snoRNA U3, mientras que la caja TATA tiene una gran influencia sobre la eficiencia de la transcripción, pero no es esencial<sup>30</sup>. Además de estos motivos, hay otros localizados río arriba del U3 que también son capaces de dirigir la transcripción de su promotor<sup>29</sup>, lo cual denota la complejidad que tiene la transcripción de los snoRNAs.

Por otro lado, también hay snoRNAs, como el SNR52, que son transcritos por la RNA polimerasa III, quien reconoce cajas de control de tipo A y B, que son típicas

de regiones que codifican para tRNAs (Fig. 2)<sup>32,33</sup>. En la *Arabidopsis Thaliana* y la *Oryza sativa*, algunos snoRNAs son transcritos de forma dicistrónica para formar especies híbridas de RNA: tRNA-snoRNA<sup>26</sup>. Específicamente, se identificaron 12 nuevas familias de genes que codifican snoRNAs de tipo C/D (snoR43) y que se localizan río abajo de genes que codifican para el tRNA(Gly). Estas familias parecen transcribirse a partir del promotor del tRNA y producen precursores dicistrónicos tRNA(Gly)-snoR43, los cuales son procesados por la RNasa Z<sup>26,34</sup>. Es importante mencionar que el procesamiento de esta especie de RNA dicistrónica depende de las proteínas que forman el snoRNP<sup>34</sup>.

En las levaduras, se observó que los snoRNAs 190 y U14 son transcritos simultáneamente para dar como resultado un dicistrón de tipo snoRNA-snoRNA, el cual es procesado por la RNase III. La disrupción de esta enzima resultó en una disminución dramática en los niveles de las formas maduras de estos snoRNAs y en la acumulación del dicistrón snR190-U14. En contraste, la adición de la enzima recombinante de la Rnt1 indujo la hidrólisis de los RNAs dicistrónicos y llevó a la producción de las formas maduras; esto indica que los RNAs dicistrónicos corresponden a precursores funcionales que son parte del procesamiento de ciertos snoRNAs<sup>27</sup>. De acuerdo a lo anterior, es necesario el estudio de los mecanismos que controlan la transcripción y el procesamiento de los snoRNAs en el humano, ya que esto nos permitirá entender qué mecanismos pudieran estar alterados en el cáncer y esto llevar a la creación de tratamientos efectivos.

**Tabla 1.** scaRNAs identificados a la fecha

Nombre	Nombre alternativo	ID	Tipo	Blanco 1	Blanco 2	Blanco 3	Blanco 4
SCARNA7	U90	snoID_0598	C/DSCARNA	5.8S-76	U1.1-70		
SCARNA28		snoID_0620	C/DSCARNA	U2.2-47	NA		
SCARNA1	ACA35	snoID_0603	H/ACA-SCARNA	NA	18S-1441		
SCARNA3	HBI-100	snoID_0596	H/ACA-SCARNA	NA	U6.6-40		
SCARNA4	ACA26	snoID_0595	H/ACA-SCARNA	U2.3-41	U2.3-39		
SCARNA8	U92	snoID_0601	H/ACA-SCARNA	U2.3-34	U2.3-44		
SCARNA11	ACA57	snoID_0610	H/ACA-SCARNA	NA	U5.3-41		
SCARNA14	U100	snoID_0612	H/ACA-SCARNA	NA	U1.1-72		
SCARNA15	ACA45	snoID_0604	H/ACA-SCARNA	NA	U2.3-39		
SCARNA16	ACA47	snoID_0602	H/ACA-SCARNA	NA	U1.4-5		
SCARNA18	U109	snoID_0609	H/ACA-SCARNA	NA	U1.4-6		
SCARNA18B		snoID_0707	H/ACA-SCARNA	NA	U1.4-6		
SCARNA19	hTR/TERC	snoID_1118	H/ACA-SCARNA	Telómeros			
SCARNA20	ACA66	snoID_0592	H/ACA-SCARNA	NA	U12.1-27		
SCARNA21B		snoID_0577	H/ACA-SCARNA	U12.1-18	28S-4426		
SCARNA22	ACA11	snoID_0611	H/ACA-SCARNA	NA	NA		
SCARNA23	ACA12	snoID_0594	H/ACA-SCARNA	NA	U6.6-40		
SCARNA26A		snoID_0618	H/ACA-SCARNA	U4.2-79	NA		
SCARNA26B		snoID_0625	H/ACA-SCARNA	U4.1-79	NA		
SCARNA27		snoID_0614	H/ACA-SCARNA	NA	NA		
SCARNA5	U87	snoID_0597	Híbrido	U5.1-39	18S-595	18S-1530	U4.1-65
SCARNA6	U88	snoID_0613	Híbrido	U5.1-39	18S-1628	28S-2861	28S-1530
SCARNA10	U85	snoID_0608	Híbrido	18S-283	U5.1-44	1818S-101	U5.1-43
SCARNA12	U89	snoID_0607	Híbrido	NA	18S-917	18S-556	18S-464
SCARNA21	ACA68	snoID_0599	Híbrido	U2.1-17	U12.1-18	U6atac-83	28S-4426
SCARNA2	HBII-382	snoID_0593	CD en tándem	U2.1-25	NA	18S-1363	28S-1963
SCARNA9	MgU2-19/30	snoID_0605	CD en tándem	U2.1-19	NA	NA	U2.1-30
SCARNA9L		snoID_0600	CD en tándem	U2.1-19	NA	NA	U2.1-30
SCARNA17	U91	snoID_0591	CD en tándem	U12-21	NA	U4.1-8	U2.1-43
SCARNA13	U93	snoID_0606	HACA en tándem	NA	U7-7	U5.1-39	U2.3-54

scaRNAs: small Cajal bodies-specific RNAs (pequeños RNAs específicos de cuerpos de Cajal).  
Adaptada de Meier, 2017<sup>xx</sup>.

### Participación de los snoRNAs en el cáncer

Actualmente existen diferentes estudios que demuestran la participación de los snoRNAs en diferentes tipos de cáncer, los cuales se centran en los tipos que tienen

una mayor incidencia e índice de mortalidad. Si bien la mayoría de los estudios simplemente demuestran cambios en la expresión de diferentes snoRNAs (comparando tejido tumoral y/o líneas celulares vs. tejido no neoplásico o células no transformadas), los menos han

**Tabla 2.** SnoRNAs como potenciales biomarcadores en diferentes tipos de cáncer

Tipo de cáncer	snoRNAs útiles para la clasificación molecular	snoRNAs asociados con el pronóstico de la enfermedad	snoRNAs asociados con la detección temprana
Leucemias	snoRD 112 } snoRD 113 } Mannoer, et al., 2014 <sup>40</sup> snoRD 114 } ACA11 }	snoRD 6 } snoRD 31 } snoRD 62 } Ronchetti, et al., 2012 <sup>47</sup> snoRD 71C } 201348 } snoRD 116-18 } SNORA70F } SNORA74A }	
Cáncer de pulmón		snoRD28 } snoRD76 } Gao, et al., 2015 <sup>38</sup> SNORA3 } SNORA21 } SNORA42 } SNORA47 } SNORA68 } SNORA78 }	snoRD33 } snoRD66 } Su, et al., 2016 <sup>37</sup> snoRD76 } snoRD78 }
Cáncer de mama		GAS5 } RNAU44 } Mei, et al., 2012 <sup>39</sup> snoRD46 } snoRD89 }	
Cáncer de hígado	SNHG6 } Mourtada, et al., 2009 <sup>41</sup> ACA11 } Gee, et al., 2011 <sup>42</sup>	snoRD47 } Krishnan, et al., 2016 <sup>43</sup> SNORD113-1 } Koduru, et al., 2017 <sup>44</sup>	
Cáncer de colon		SNORA42 } Su, et al., 2014 <sup>45</sup> SNORA21 } Stepanov, et al., 2016 <sup>46</sup>	
Cáncer de próstata			
Tumores cerebrales	GBM: SNORD76 } Ronchetti, et al., 2012 <sup>47</sup>		

SnoRNAs: Small nucleolar RNAs (RNAs pequeños nucleolares).

dilucidado los mecanismos por los que estas especies de RNA funcionan como supresores tumorales u oncogenes. Importantemente, los estudios en donde se evaluaron los cambios en la expresión de los snoRNAs han arrojado ciertos biomarcadores diagnósticos y pronósticos (Tabla 2), y se ha propuesto su uso para posibles terapias contra estas enfermedades; no obstante, todavía se está lejos para poder usarlos en la clínica.

### CÁNCER DE PULMÓN

Un número importante de los estudios que arrojan información acerca de la participación de los snoRNAs en el cáncer, se han realizado en tejidos y/o en líneas celulares de cáncer de pulmón, debido a que es el tipo de cáncer más común en el mundo y la principal causa de muerte asociada a cáncer<sup>48</sup>. Estos estudios indican que ciertos snoRNAs tienen una expresión aberrante

en tejidos tumorales y en líneas celulares que ejemplifican los diferentes subtipos de este cáncer; un dato importante es que la expresión de algunos de estos RNAs puede ser detectada en el suero sanguíneo de los pacientes con cáncer de pulmón, lo cual tiene un significado para la detección no invasiva de la enfermedad<sup>49</sup>. Por ejemplo, los SNORDs 33, 66, 76 y 78 son útiles para el diagnóstico temprano de este cáncer<sup>37</sup>, mientras que la expresión diferencial de los snoRDs: snoRAs 3, 21, 42, 47, 68 y 78, y snoRDs 28 y 66, se asocia con la supervivencia promedio de los pacientes con cáncer de pulmón; por ende, estos últimos podrían ser snoRNAs biomarcadores para identificar el pronóstico de los pacientes<sup>38</sup>.

En cuanto a los mecanismos moleculares que se asocian con la expresión aberrante y función de los snoRNAs en el cáncer de pulmón, se sabe que el incremento en la expresión del SNORA42 está relacionado con la amplificación genómica de su gen y con

la tumorigénesis al inducir la evasión de la apoptosis que es dependiente de p53<sup>50</sup>. De igual forma, su sobreexpresión se detectó en células CD133+ y esto se asocia con la inducción de la proliferación celular, la autorrenovación de las células iniciadoras del tumor y la tumorigénesis<sup>51</sup>. En el mismo sentido, Langhendries, et al.<sup>49</sup> revelaron que los snoRNAs U3 y U8 inducen la tumorigénesis al controlar la síntesis de las subunidades pequeña y grande del ribosoma. En resumen, a la fecha existen algunos snoRDs que pudieran funcionar como biomarcadores del diagnóstico temprano y del pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón; sin embargo, aún se conoce muy poco acerca de los mecanismos moleculares involucrados.

### CÁNCER DE MAMA

Mourtada-Maarabouni, et al.<sup>52</sup>, demostraron que el GAS5 (transcrito 5, específico del arresto del crecimiento celular) está expresado a la baja en tejido tumoral de cáncer de mama, lo cual resulta en un crecimiento celular descontrolado y en la evasión de la apoptosis. Un estudio posterior corroboró que la disminución en la expresión de GAS5 y del snoRNA RNU44, se asoció con el mal pronóstico de los pacientes con este tipo de cáncer<sup>39</sup>. Estudios de secuenciación revelaron que 13 snoRNAs, entre ellos los snoRDs 46 y 89, están relacionados con la supervivencia promedio y/o la libre de recurrencia de los pacientes<sup>53</sup>. Similarmente, en tumores triple negativos se observó la expresión diferencial de ncRNAs, incluyendo diferentes snoRNAs; sin embargo, los autores no asociaron los cambios en la expresión de los snoRDs con las características clínicas de los pacientes<sup>54</sup>. De acuerdo a lo anterior, a la fecha existen snoRDs específicos que pueden funcionar como biomarcadores para predecir la progresión del cáncer de mama y para distinguir el subtipo triple negativo de otros.

Ahondando acerca de los mecanismos moleculares involucrados, Su, et al.<sup>55</sup> demostraron que la supresión de la biogénesis de los snoRDs y de la expresión de la fibrilarina inhiben el crecimiento celular y que esto es dependiente de la activación de p53. Asimismo, en células MCF-7 se observó que la expresión ectópica de varios snoRNAs indujo la transcripción de los miRNAs y la activación de vías relacionadas con la respuesta al sistema inmunitario y la apoptosis<sup>56</sup>. Estos resultados sugieren que los snoRDs están involucrados en el control transcripcional de los genes que codifican para proteínas y/o miRNAs, y que la inducción

transcripcional de los miRNAs podría regular la función de diversas vías de señalización celular.

### LEUCEMIAS

En los diferentes tipos de leucemias estudiados, la expresión global de los snoRNAs está regulada a la baja y esto es útil para distinguir subtipos particulares de leucemias<sup>40,57-60</sup>. Por ejemplo, la expresión de los snoRNAs 112-114 es una firma molecular de la leucemia promielocítica aguda<sup>40</sup> y la del snoRNA ACA11, de pacientes con mieloma múltiple que son positivos para la translocación cromosómica t(4;14)<sup>59</sup>. Por su parte, la expresión del scaRNA22 permite diferenciar a los pacientes con mieloma múltiple que tienen la translocación D4 (TC4 mieloma múltiple); la expresión a la alta de los snoRNAs 115 y 116 caracteriza al grupo positivo para células TC2<sup>58</sup>. Algo similar ocurre en las líneas celulares, en donde Teittinen, et al.<sup>60</sup> demostraron que cada una de ellas tiene una firma particular de snoRNAs. En adición a esto, la reducción de los niveles de expresión de los snoRNAs se asoció con el pronóstico de pacientes con leucemia linfocítica o leucemia crónica aguda<sup>58</sup>, por lo que estos snoRNAs podrían emplearse para la detección temprana de la enfermedad.

Además de identificar los niveles de expresión de los snoRNAs en los diferentes tipos y subtipos de leucemias, existen estudios que han intentado identificar la función de estos RNAs en este tipo de cáncer. En este sentido, se sabe que el SNORD114-1 promueve el crecimiento celular al mediar el paso de la fase G0/G1 a la S, vía Rb/p16 y que el snoRD ACA11 induce el crecimiento de las células cancerosas, la resistencia a la quimioterapia y fomenta el estrés oxidativo en pacientes con leucemia promielocítica aguda<sup>40</sup> y mieloma múltiple<sup>59</sup>, respectivamente. Por su parte, Zhou, et al.<sup>10</sup> demostraron que la 2'-O-metilación del rRNA, mediada por la activación de los snoRNAs de tipo C/D es crítica para la inducción de la autorrenovación, del potencial clonogénico y de la oncogénesis en la leucemia mieloide aguda. En conjunto, estos resultados indican que estos snoRDs tienen un efecto oncogénico al controlar diferentes procesos celulares en el cáncer de mama.

### CÁNCER DE HÍGADO

La inserción genómica de una región viral de 6 kb en el genoma del ratón es capaz de inducir cáncer hepático, lo cual se asocia con un incremento en la expresión de diferentes snoRNAs y miRNAs<sup>59</sup>. Igualmente, el incremento en la expresión del snoRNA

SNHG6 se asocia con el grado histológico y con la oncogénesis, esto al controlar la evasión de la apoptosis, la activación del ciclo celular e inducción de la metástasis por la activación de la transición epitelio mesénquima. De manera muy interesante, el SNHG6 es un regulador negativo de la función del miRNA 101-3p, al competir por el sitio de unión de este miRNA a su mRNA blanco. Asimismo, se sabe que este snoRNA interacciona con la proteína RENT1 (*Up-Frameshift Mutation 1 Homolog*) y regula la expresión de SMAD7 (miembro 7 de la familia SMAD)<sup>41</sup>. Estos datos resultan muy interesantes, debido a que revelan nuevos mecanismos por los que los snoRDs están actuando en el cáncer, particularmente en el cáncer hepático.

El incremento en la expresión de otros snoRDs, tales como ACA11 y 47, también está relacionado con la oncogénesis del cáncer hepático. Al igual que para el SNHG6, los niveles de expresión de ACA11 se relacionan con el grado histológico y la activación del ciclo celular, y de la proliferación, migración e invasión celular<sup>42</sup>. De igual forma, el snoRD47 induce la metástasis e invasión celular, al regular la expresión de marcadores de la EMT, y su expresión se relaciona con la clasificación TNM (*tumour, node and metastasis*) y con el mal pronóstico de los pacientes<sup>43</sup>. En contraste, la expresión del SNORD113-1 está a la baja en el tejido neoplásico (debido a la metilación de las islas CpG de su región promotora) y esto se relaciona con el mal pronóstico de los pacientes. La inducción de la expresión de este snoRNA, en células HepG2y Huh7, suprimió el crecimiento celular al controlar la fosforilación de las proteínas ERK1/2 (*mitogen-activated protein kinases 3 and 1*) y SMAD2/3 (miembros 2 y 3 de la familia SMAD), las cuales son proteínas efectoras de las vías de las proteínas activadas por mitógenos (MAPK) y factor de crecimiento tumoral beta (TGF- $\beta$ ), respectivamente<sup>44</sup>. En conjunto, estos resultados resaltan el uso de los snoRNAs SNHG6 y ACA11 para la clasificación molecular del cáncer hepático, y de los snoRDs 47 y 113-1 como biomarcadores pronósticos.

### CÁNCER DE COLÓN

En este tipo de cáncer se sabe que la hipermetilación de las regiones promotoras de los snoRNAs controla los niveles de expresión de estos RNAs<sup>62</sup>. Los promotores de los snoRNAs U70C y ACA59B se encuentran hipermetilados en la línea celular de cáncer colorrectal HCT-116 y esto derivó en su silenciamiento transcripcional. Debido a que esto se observó también en otro tipo de tumores, la alteración de la regulación

epigenética parece ser un evento común en el cáncer. Por el contrario, también hay snoRNAs que está regulados a la alta en este tipo de cáncer.

Un ejemplo de esto es GAS5, cuya expresión se induce en respuesta al daño del DNA, de manera dependiente de p53<sup>63</sup>. Similarmente, el incremento en la sobreexpresión del SNORA42 es un factor de riesgo relacionado con la metástasis y el mal pronóstico de los pacientes. Esto se relaciona con un incremento en la proliferación, migración e invasión celular y con la resistencia a la anoikis e inducción de la tumorigénesis<sup>45</sup>. Otros snoRDs que están expresados a la alta en el cáncer colorrectal son los snoRAs 15, 21 y 41, de los cuales el snoRA21 es un predictor de mal pronóstico<sup>46,64</sup>. La inhibición de la expresión de SNORA21 disminuyó la proliferación e invasión celular al modular vías relacionadas con el cáncer<sup>46</sup>.

### CÁNCER DE PRÓSTATA

Al igual que en los otros tipos de cáncer, los niveles de expresión de los snoRNAs está alterada en el cáncer de próstata. En tumores metastásicos, del SNORD78 está expresado a la alta y el SNORA55 circulante (en suero sanguíneo) fue un predictor de supervivencia libre de recaída de los pacientes. La disminución forzada de la expresión del SNORD78 inhibió la proliferación y migración celular, al regular vías de señalización asociadas con factores de crecimiento y la expresión de citocinas proinflamatorias<sup>65</sup>. Entonces, el snoRD78 y el snoRA55 parecen ser respectivamente indicadores de un peor y mejor pronóstico de los pacientes con cáncer de próstata.

### TUMORES CEREBRALES

En el neuroblastoma, la amplificación del gen MYCN (MYCN Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor) es una marca de mal pronóstico para los pacientes<sup>66</sup>. Como era de esperarse, los tumores con MYCN amplificado tienen un transcriptoma distinto al de los tumores sin la amplificación, lo cual se relaciona con la activación de la vía mTOR (Blanco de la Rapamicina). Con base en lo anterior, Schramm, et al.<sup>67</sup> sugieren el uso de inhibidores de esta vía para el tratamiento de los pacientes con este subtipo tumoral. Por otro lado, Cheng, et al.<sup>47</sup> demostraron que la expresión a la baja del SNORD76 se asocia con la clasificación y un fenotipo tumoral más agresivo del glioblastoma multiforme. La inducción de la expresión de este snoRNA inhibió la proliferación y el crecimiento de las células tumorales,

lo cual se vio reflejado en una disminución tanto del tamaño como del volumen del tumor.

En gliomas pediátricos de alto grado, la expresión del clúster del snoRNA HBII-52 está disminuida y esto fue específico para los tumores que no tienen la mutación H3FA<sup>68</sup>. Un estudio reciente, realizado en astrocitomas pediátricos, mostró que estos tumores tienen una expresión aberrante de diferentes snoRNAs; no obstante, el significado biológico no se conoce<sup>69</sup>. Con base en lo anterior, podemos decir que el SNORD76 es un biomarcador pronóstico del glioblastoma multiforme y que los niveles del clúster HBII-52 son una marca molecular adicional para los gliomas pediátricos de alto grado que son negativos para la mutación H3FA. No obstante, el estudio de los snoRNAs en los tumores cerebrales es escaso y son necesarios más estudios para comprender la importancia que tienen estas especies de RNA en el cáncer del sistema nervioso.

## LINFOMA

Inicialmente, Tanaka, et al.<sup>70</sup> sugirieron que el snoRNA U50HG podría tener una participación en el linfoma de células B, ya que este se localiza en el punto de rotura de la translocación cromosómica t(3;6)(q27;q15), la cual es una marca molecular de este tipo de cáncer. Posteriormente, en el linfoma de células periféricas (que tiene un mal pronóstico) se demostró una disminución en la expresión global de los snoRNAs. En contraste, el incremento en expresión del snoRNA HBII-239 se asoció con un pronóstico favorable de los pacientes con linfoma angioinmunoblástico de células T y en linfoma que no es de células periféricas<sup>61</sup>. Entonces, la expresión de los snoRNAs podría ser usada para distinguir los subtipos de linfoma y para pronosticar a los pacientes con esta enfermedad.

## CÁNCER DE PÁNCREAS

En el cáncer de páncreas, Cui, et al.<sup>71</sup> demostraron que la expresión del SNORA23 se detectó únicamente en los tejidos neoplásicos. Los niveles de este snoRA se correlacionaron con la invasión y de manera inversa con el tiempo de supervivencia, libre de la enfermedad, de los pacientes con adenocarcinoma pancreático ductal. Dentro de los mecanismos que podría estar regulando el snoRA23 en el PDAC, es el control de la expresión de SYNE2 (*spectrin repeat-containing nuclear envelope 2*), que participa en el control de la invasividad dependiente del anoikis. El bloqueo de la actividad de este snoRA (por un RNA antisentido) disminuyó el

crecimiento de los tumores, la expresión tumoral de SYNE2 y la diseminación tumoral y la metástasis hacia el hígado<sup>71</sup>. Con base en esto, este snoRA parece tener una participación central en la oncogénesis del adenocarcinoma pancreático ductal y podría ser utilizado para determinar el pronóstico de los pacientes.

## OSTEOSARCOMA Y CARCINOMA ADRENOCORTICAL

En ratones mutantes para p53, que desarrollan osteosarcoma, se demostró el incremento en la expresión de un clúster de snoRNAs que son regulados transcripcionalmente por el factor ETS2 (*Proto-Oncogene 2, Transcription Factor*). Como era de esperarse, la eliminación de este factor de transcripción redujo los niveles de estos snoRNAs y revirtió el fenotipo prometastático; sin embargo, no afectó el desarrollo del osteosarcoma<sup>72</sup>. Estos datos muestran nuevamente la importancia de los SNORDs en el cáncer y revela la participación del Ets2 en la regulación de su expresión.

Por su parte, el carcinoma adrenocortical mostró la expresión diferencial de 19 snoRNAs, los cuales podrían ser usados como molécula biomarcadoras<sup>65</sup>.

## Conclusiones

Los snoRNAs tienen funciones relativamente bien identificadas como son la 2'-O-metilación y pseudouridilación de otras especies de RNA, y otras que no son tan conocidas, pero que indican que la función celular de los snoRNAs es más compleja de lo que se creía. Importantemente, ahora se sabe que su expresión es aberrante en diferentes tipos de cáncer y que esta podría usarse pronto en la parte clínica para el diagnóstico y/o pronóstico de este grupo de enfermedades. No obstante, aún falta mucho por conocer acerca de los mecanismos que rigen su función celular y se están alterados en el cáncer.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Tycowski KT, You ZH, Graham PJ, Steitz JA. Modification of U6 spliceosomal RNA is guided by other small RNAs. *Mol Cell*. 1998;2:629-38.
2. Tollervey D, Lehtonen H, Carmo-Fonseca M, Hurt EC. The small nuclear RNP protein NOP1 (fibrillarin) is required for pre-rRNA processing in yeast. *EMBO J*. 1991;10:573-83.
3. Schwartz S, Bernstein DA, Mumbach MR, Jovanovic M, Herbst RH, León-Ricardo BX, et al. Transcriptome-wide mapping reveals widespread dynamic-regulated pseudouridylation of ncRNA and mRNA. *Cell*. 2014;159:148-62.

4. Kishore S, Khanna A, Zhang Z, Hui J, Balwierz PJ, Stefan M, et al. The snoRNA MBII-52 (SNORD 115) is processed into smaller RNAs and regulates alternative splicing. *Hum Mol Genet.* 2010;19:1153-64.
5. Bousquet-Antonelli C, Henry Y, G'elugne JP, Caizergues-Ferrer M, Kiss T. A small nucleolar RNP protein is required for pseudouridylation of eukaryotic ribosomal RNAs. *EMBO J.* 1997;16:4770-6.
6. Tycowski KT, Shu MD, Kukoyi A, Steitz JA. A conserved WD40 protein binds the Cajal body localization signal of scaRNP particles. *Mol Cell.* 2009;34:47-57.
7. Liang XH, Hury A, Hoze E, Uliel S, Myslyuk I, Apatoff A, et al. Genome-wide analysis of C/D and H/ACA-like small nucleolar RNAs in *Leishmania major* indicates conservation among trypanosomatids in the repertoire and in their rRNA targets. *Eukaryot Cell.* 2007;6:361-77.
8. Filippini D, Renzi F, Bozzoni I, Caffarelli E. U86, a novel snoRNA with an unprecedented gene organization in yeast. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288:16-21.
9. Pourebrahim R, Zhang Y, Liu B, Gao R, Xiong S, Lin PP, et al. Integrative genome analysis of somatic p53 mutant osteosarcomas identifies Ets2-dependent regulation of small nucleolar RNAs by mutant p53 protein. *Genes Dev.* 2017;31:1847-57.
10. Zhou F, Liu Y, Rohde C, et al. AML1-ETO requires enhanced C/D box snoRNA/RNP formation to induce self-renewal and leukaemia. *Nat Cell Biol.* 2017;19:844-855.
11. Patterson DG, Roberts JT, King VM, Pauli C, Gerloff D, Köhn M, et al. Human snoRNA-93 is processed into a microRNA-like RNA that promotes breast cancer cell invasion. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3:25.
12. Sienna N, Larson DE, Sells BH. Altered subcellular distribution of U3 snoRNA in response to serum in mouse fibroblasts. *Exp Cell Res.* 1996;227:98-105.
13. Deryusheva S, Gall JG. Novel small Cajal-body-specific RNAs identified in *Drosophila*: probing guide RNA function. *RNA (New York, NY).* 2013;19:1802-14.
14. Schwartz S, Bernstein DA, Mumbach MR, et al. Transcriptome-wide mapping reveals widespread dynamic-regulated pseudouridylation of ncRNA and mRNA. *Cell.* 2014;159:148-62.
15. Caffarelli E, Losito M, Giorgi C, Fatica A, Bozzoni I. In vivo identification of nuclear factors interacting with the conserved elements of box C/D small nucleolar RNAs. *Mol Cell Biol.* 1998;18:1023-8.
16. Darzacq X, Jády BE, Verheggen C, Kiss AM, Bertrand E, Kiss T. Cajal body-specific small nuclear RNAs: a novel class of 2'-O-methylation and pseudouridylation guide RNAs. *EMBO J.* 2002;21:2746-56.
17. Richard P, Darzacq X, Bertrand E, Jády BE, Verheggen C, Kiss T. A common sequence motif determines the Cajal body-specific localization of box H/ACA scaRNAs. *EMBO J.* 2003;22:4283-93.
18. Jorjani H, Kehr S, Jedlinski DJ, et al. An updated human snoRNAome. *Nucleic Acids Res.* 2016;44:5068-82.
19. Meier UT. RNA modification in Cajal bodies. *RNA Biol.* 2017;14:693-700.
20. Liang D, Zhou H, Zhang P, et al. A novel gene organization: intronic snoRNA gene clusters from *Oryza sativa*. *Nucleic Acids Res.* 2002;30:3262-72.
21. Moore AN, Russell AG. Clustered organization, polycistronic transcription, and evolution of modification-guide snoRNA genes in *Euglena gracilis*. *Mol Genet Genomics.* 2012;287:55-66.
22. Huang ZP, Zhou H, Liang D, Qu LH. Different expression strategy: multiple intronic gene clusters of box H/ACA snoRNA in *Drosophila melanogaster*. *J Mol Biol.* 2004;341:669-83.
23. Liang XH, Ochaion A, Xu YX, Liu Q, Michaeli S. Small nucleolar RNA clusters in trypanosomatid *Leptomonas collosoma*. Genome organization, expression studies, and the potential role of sequences present upstream from the first repeated cluster. *J Biol Chem.* 2004;279:5100-9.
24. Qu LH, Meng Q, Zhou H, Chen YQ. Identification of 10 novel snoRNA gene clusters from *Arabidopsis thaliana*. *Nucleic Acids Res.* 2001;29:1623-30. Erratum in: *Nucleic Acids Res.* 2001;29(9):0. Liang-Hu, Q corrigido a Qu, LH; Qing, M corrigido a Meng, Q; Hui, Z corrigido a Zhou, H; Yue-Qin, C corrigido a Chen, YQ.
25. Dunbar DA, Chen AA, Wormsley S, Baserga SJ. The genes for small nucleolar RNAs in *Trypanosoma brucei* are organized in clusters and are transcribed as a polycistronic RNA. *Nucleic Acids Res.* 2000;28:2855-61.
26. Shaw PJ, Beven AF, Leader DJ, Brown JW. Localization and processing from a polycistronic precursor of novel snoRNAs in maize. *J Cell Sci.* 1998;111:2121-8.
27. Leader DJ, Clark GP, Watters J, Beven AF, Shaw PJ, Brown JW. Clusters of multiple different small nucleolar RNA genes in plants are expressed as and processed from polycistronic pre-snoRNAs. *EMBO J.* 1997;16:5742-51.
28. Kruszká K, Barneche F, Guyot R, et al. Plant dicistronic tRNA-snoRNA genes: a new mode of expression of the small nucleolar RNAs processed by RNase Z. *EMBO J.* 2003;22:621-32.
29. Chanfreau G, Rotondo G, Legrain P, Jacquier A. Processing of a dicistronic small nucleolar RNA precursor by the RNA endonuclease Rnt1. *EMBO J.* 1998;17:3726-37.
30. Qu G, Kruszká K, Plewka P, et al. Promoter-based identification of novel non-coding RNAs reveals the presence of dicistronic snoRNA-miRNA genes in *Arabidopsis thaliana*. *BMC Genomics.* 2015;16:1009.
31. Ach RA, Weiner AM. Cooperation between CCAAT and octamer motifs in the distal sequence element of the rat U3 small nucleolar RNA promoter. *Nucleic Acids Res.* 1991;19:4209-18.
32. Nabavi S, Nazar RN. U3 snoRNA promoter reflects the RNA's function in ribosome biogenesis. *Curr Genet.* 2008;54:175-84.
33. Preti M, Ribeyre C, Pascali C, et al. The telomere-binding protein Tbf1 demarcates snoRNA gene promoters in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell.* 2010;38:614-20.
34. Guffanti E, Ferrari R, Preti M, et al. A minimal promoter for TFIIC-dependent in vitro transcription of snoRNA and tRNA genes by RNA polymerase III. *J Biol Chem.* 2006;281:23945-57.
35. Harismendy O, Gendrel CG, Soularue P, et al. Genome-wide location of yeast RNA polymerase III transcription machinery. *EMBO J.* 2003;22:4738-47.
36. Barbezier N, Canino G, Rodor J, et al. Processing of a dicistronic tRNA-snoRNA precursor: combined analysis in vitro and in vivo reveals alternate pathways and coupling to assembly of snoRNP. *Plant Physiol.* 2009;150:1598-610.
37. Su Y, Guamera MA, Fang H, Jiang F. Small non-coding RNA biomarkers in sputum for lung cancer diagnosis. *Mol Cancer.* 2016;15:36.
38. Gao L, Ma J, Mannoor K, Guamera MA, Shetty A, Zhan M, et al. Genome-wide small nucleolar RNA expression analysis of lung cancer by next-generation deep sequencing. *Int J Cancer.* 2015;136:E623-9.
39. Gee HE, Buffa FM, Camps C, et al. The small-nucleolar RNAs commonly used for microRNA normalisation correlate with tumour pathology and prognosis. *Br J Cancer.* 2011;104:1168-77.
40. Valleron W, Laprevotte E, Gautier EF, Quelen C, Demur C, Delabesse E, et al. Specific small nucleolar RNA expression profiles in acute leukemia. *Leukemia.* 2012;26:2052-60.
41. Chang L, Yuan Y, Li C, Guo T, Qi H, Xiao Y, et al. Upregulation of SNHG6 regulates ZEB1 expression by competitively binding miR-101-3p and interacting with UPF1 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2016;383:183-94.
42. Wu L, Zheng J, Chen P, Liu Q, Yuan Y. Small nucleolar RNA ACA11 promotes proliferation, migration and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting the PI3K/AKT signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2017;90:705-12.
43. Li G, He Y, Liu X, Zheng Z, Zhang M, Qin F, et al. Small nucleolar RNA 47 promotes tumorigenesis by regulating EMT markers in hepatocellular carcinoma. *Minerva Med.* 2017;108:396-404.
44. Xu G, Yang F, Ding CL, Zhao LJ, Ren H, Zhao P, et al. Small nucleolar RNA 113-1 suppresses tumorigenesis in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer.* 2014;13:216.
45. Okugawa Y, Toiyama Y, Toden S, Mitoma H, Nagasaka T, Tanaka T, et al. Clinical significance of SNORA42 as an oncogene and a prognostic biomarker in colorectal cancer. *Gut.* 2017;66:107-17.
46. Yoshida K, Toden S, Weng W, Shigeysu K, Miyoshi J, Turner J, et al. SNORA21 - An oncogenic small nucleolar RNA, with a prognostic biomarker potential in human colorectal cancer. *EBioMedicine.* 2017;22:68-77.
47. Chen L, Han L, Wei J, Zhang K, Shi Z, Duan R, et al. SNORD76, a box C/D snoRNA, acts as a tumor suppressor in glioblastoma. *Sci Rep.* 2015;5:8588.
48. Global Cancer Observatory [Internet]. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer [fecha de consulta: 16 de noviembre del 2017]. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/facts\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/facts_sheets_cancer.aspx)
49. Langhendries JL, Nicolas E, Doumont G, Goldman S, Lafontaine DL. The human box C/D snoRNAs U3 and U8 are required for pre-rRNA processing and tumorigenesis. *Oncotarget.* 2016;7:59519-34.
50. Mei YP, Liao JP, Shen J, Yu L, Liu BL, Liu L, et al. Small nucleolar RNA 42 acts as an oncogene in lung tumorigenesis. *Oncogene.* 2012;31:2794-804.
51. Mannoor K, Shen J, Liao J, Liu Z, Jiang F. Small nucleolar RNA signatures of lung tumor-initiating cells. *Mol Cancer.* 2014;13:104.
52. Mourtada-Maarabouni M, Pickard MR, Hedge VL, Farzaneh F, Williams GT. GAS5, a non-protein-coding RNA, controls apoptosis and is down-regulated in breast cancer. *Oncogene.* 2009;28:195-208.
53. Krishnan P, Ghosh S, Wang B, et al. Profiling of small nucleolar RNAs by next generation sequencing: potential new players for breast cancer prognosis. *PLoS One.* 2016;11:e0162622.
54. Koduru SV, Tiwari AK, Leberfinger A, et al. A comprehensive NGS data analysis of differentially regulated miRNAs, piRNAs, lncRNAs and sn/snoRNAs in triple negative breast cancer. *J Cancer.* 2017;8:578-96.
55. Su H, Xu T, Ganapathy S, et al. Elevated snoRNA biogenesis is essential in breast cancer. *Oncogene.* 2014;33:1348-58.
56. Stepanov GA, Filippova JA, Nushtaeva AA, et al. Artificial analogues of circulating Box C/D RNAs induce strong innate immune response and MicroRNA activation in human adenocarcinoma cells. *Adv Exp Med Biol.* 2016;924:121-5.
57. Ronchetti D, Todoerti K, Tuana G, et al. The expression pattern of small nucleolar and small Cajal body-specific RNAs characterizes distinct molecular subtypes of multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2012;2:e96.
58. Ronchetti D, Mosca L, Cutrona G, et al. Small nucleolar RNAs as new biomarkers in chronic lymphocytic leukemia. *BMC Med Genomics.* 2013;6:27.

59. Vendramini E, Giordan M, Giarin E, et al. High expression of miR-125b-2 and SNORD116 noncoding RNA clusters characterize ERG-related B cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Oncotarget*. 2017; 8:42398-413.
60. Teittinen KJ, Laiho A, Uusimäki A, Pursiheimo JP, Gyenesei A, Lohi O. Expression of small nucleolar RNAs in leukemic cells. *Cell Oncol (Dordr)*. 2013;36:55-63.
61. Donsante A, Miller DG, Li Y, et al. AAV vector integration sites in mouse hepatocellular carcinoma. *Science*. 2007;317:477.
62. Ferreira HJ, Heyn H, Moutinho C, Esteller M. CpG island hypermethylation-associated silencing of small nucleolar RNAs in human cancer. *RNA Biol*. 2012;9:881-90.
63. Krell J, Frampton AE, Mirnezami R, et al. Growth arrest-specific transcript 5 associated snoRNA levels are related to p53 expression and DNA damage in colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9:e98561.
64. Yang X, Li Y, Li L, Liu J, Wu M, Ye M. SnoRNAs are involved in the progression of ulcerative colitis and colorectal cancer. *Dig Liver Dis*. 2017;49:545-51.
65. Crea F, Quagliata L, Michael A, et al. Integrated analysis of the prostate cancer small-nucleolar transcriptome reveals SNORA55 as a driver of prostate cancer progression. *Mol Oncol*. 2016;10:693-703.
66. Wang Y, Gao S, Wang W, Xia Y, Liang J. Downregulation of NMyC inhibits neuroblastoma cell growth via the Wnt/ $\beta$ catenin signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2018;18(1):377-84.
67. Schramm A, Köster J, Marschall T, et al. Next-generation RNA sequencing reveals differential expression of MYCN target genes and suggests the mTOR pathway as a promising therapy target in MYCN-amplified neuroblastoma. *Int J Cancer*. 2013;132:E106-15.
68. Jha P, Agrawal R, Pathak P, et al. Genome-wide small noncoding RNA profiling of pediatric high-grade gliomas reveals deregulation of several miRNAs, identifies downregulation of snoRNA cluster HBII-52 and delineates H3F3A and TP53 mutant-specific miRNAs and snoRNAs. *Int J Cancer*. 2015;137:2343-53.
69. Ruiz Esparza-Garrido R, Rodríguez-Corona JM, López-Aguilar JE, et al. Differentially Expressed Long Non-Coding RNAs Were Predicted to Be Involved in the Control of Signaling Pathways in Pediatric Astrocytoma. *Mol Neurobiol*. 2017;54:6598-608.
70. Tanaka R, Satoh H, Moriyama M, et al. Intronic U50 small-nucleolar-RNA (snoRNA) host gene of no protein-coding potential is mapped at the chromosome breakpoint t(3;6)(q27;q15) of human B-cell lymphoma. *Genes Cells*. 2000;5:277-87.
71. Cui L, Nakano K, Obchoei S, et al. Small nucleolar noncoding RNA SNORA23, up-regulated in human pancreatic ductal adenocarcinoma, regulates expression of spectrin repeat-containing nuclear envelope 2 to promote growth and metastasis of xenograft tumors in mice. *Gastroenterology*. 2017;153:292-306.e2.
72. Pourebrahim R, Zhang Y, Liu B, et al. Integrative genome analysis of somatic p53 mutant osteosarcomas identifies Ets2-dependent regulation of small nucleolar RNAs by mutant p53 protein. *Genes Dev*. 2017;31:1847-57.