



РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ДЛИННОЙ НЕКОДИРУЮЩЕЙ РНК *PVT1* В РАЗВИТИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

*Тимашева Я.Р.^{1,2}, Фаттахова В.Р.³, Некрасова Т.Р.⁴, Насибуллин Т.Р.¹,
Туктарова И.А.¹, Эрдман В.В.¹, Галиуллин Т.Р.², Заплахова О.В.², Бахтиярова К.З.²

¹Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, пр. Октября 71, лит. 1Е

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет», Россия, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан Республиканская клиническая психиатрическая больница, 450069, Уфа, ул. Прудная, 15, к. 1

*E-mail: ianina_t@mail.ru

Резюме

Локус гена длинной некодирующей РНК *PVT1* при помощи альтернативного сплайсинга обеспечивает образование множества регуляторных молекул РНК, являясь в связи с этим перспективным объектом для разработки таргетной терапии различных заболеваний. В результате проведения анализа ассоциаций с рассеянным склерозом (РС) полиморфных вариантов rs4410871 и rs759648 гена *PVT1* в этнических группах русских, татар и башкир, проживающих в Волго-Уральском регионе России, нами была выявлена ассоциация аллеля rs759648*С с РС в группе татар ($OR=1.42$, $P_{Bonf}=0.046$), подтвержденная затем благодаря выполнению мета-анализа в трёх этнических группах ($OR=1.28$, $P=0.015$). Проведенный гаплотипический анализ позволил выявить ассоциацию гаплотипа rs759648*С/rs4410871*С с РС у мужчин в общей группе исследования ($\chi^2=6.083$, $P_{perm}=0.012$), а сочетание генотипов rs4410871*С/С + rs759648*С/С в этой группе было связано с повышенным риском РС ($OR=2.71$, $P_{perm}=0.027$) согласно данным мультилокусного анализа. Результаты проведенного анализа указывают на значимость полиморфизма rs759648, расположенного вблизи последовательности ДНК, ответственной за синтез miR-1208. Дальнейшие исследования позволят уточнить молекулярные механизмы вовлеченности полиморфизма гена *PVT1* в этиопатогенез РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, длинная некодирующая РНК, *PVT1*, генетический полиморфизм, ассоциативное исследование

Цитирование: Тимашева Я.Р., Фаттахова В.Р., Некрасова Т.Р., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Эрдман В.В., Галиуллин Т.Р., Заплахова О.В., Бахтиярова К.З. Роль полиморфизма гена длинной некодирующей РНК *PVT1* в развитии рассеянного склероза // *Biomics*. 2023. Т.15(1). С.54-59. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-8

© Авторы

THE ROLE OF THE LONG NON-CODING RNA GENE *PVT1*
POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

*Timasheva Y.R.^{1,2}, Fattakhova V.R.³, Nekrasova T.R.⁴, Nasibullin T.R.¹,
Tuktarova I.A.¹, Erdman V.V.¹, Galiullin T.R.², Zaplakhova O.V.², Bakhtiyarova K.Z.²

¹Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 71 Pr. Oktyabrya, 450054, Ufa, Russia

²Bashkir State Medical University, 3 Lenina Str., 450008, Ufa, Russia

³Bashkir State University, 32 Zaki Validi Str., 450076, Ufa, Russia

⁴Republic Clinical Psychiatric Hospital, 15 Prudnaya Str., 450069 Ufa, Russia

*E-mail: ianina_t@mail.ru

Resume

Long non-coding RNA locus *PVT1* produces multiple regulatory RNA molecules via alternative splicing, and therefore is a promising object for the development of targeted therapies of different disorders. Performing association analysis of genetic variants rs4410871 and rs759648 at the *PVT1* locus with multiple sclerosis (MS) in the ethnic group of Russians, Tatars, and Bashkirs from the Volga-Ural region of Russia, we established an association between rs759648*C and MS in the group of Tatars (OR=1.42, P_{Bonf} 0.046), confirmed by the results of meta-analysis in the three ethnic groups (OR=1.28, $P = 0.015$). Haplotypic analysis has revealed an association of the rs759648*C/rs4410871*C haplotype with MS in the total study group ($\chi^2=6.083$, $P_{perm}=0.012$), while rs4410871*C/C + rs759648* C/C combination conferred an increased risk of MS (OR = 2.71, $P_{perm} = 0.027$) in this group according to the data yielded by the multilocus analysis. The results of our analysis indicate the significance of the rs759648 polymorphism located near the DNA sequence producing miR-1208. Further studies will help to elucidate the molecular mechanisms of the involvement of *PVT1* gene in the etiopathogenesis of MS.

Keywords: multiple sclerosis, long non-coding RNA, *PVT1*, gene polymorphism, association study

Citation: Timasheva Y.R., Fattakhova V.R., Nekrasova T.R., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Erdman V.V., Galiullin T.R., Zaplakhova O.V., Bakhtiyarova K.Z. The role of the long non-coding RNA gene *PVT1* polymorphism in the development of multiple sclerosis. *Biomcs*. 2023. V.15(1). P. 54-59. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2023-8 (In Russian)

© The Authors

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание, характеризующееся аутоиммунно-дегенеративным поражением миелиновых оболочек проводников центральной нервной системы. Общее количество людей с данным заболеванием в мире на 2020 год достигло 2.8 млн. человек, женщины страдают РС в 2 раза чаще, чем мужчины [Walton et al., 2020]. В России уровень распространенности РС в 2020 году составил 55 случаев на 100 тыс. человек, а в Республике Башкортостан в 2018 году – 47.9 случаев на 100 тыс. населения [Войко et al., 2020]. РС – многофакторное заболевание, возникающее в результате комплексного взаимодействия генетических и средовых факторов [Olsson et al., 2017]. В результате полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association studies – GWAS) идентифицировано более 400 генетических вариантов, ассоциированных с РС, многие из которых являются биомаркерами иммунного ответа и воспаления и связаны с развитием других заболеваний [Baranzini et al., 2017].

Локус гена *PVT1* (plasmacytoma variant translocation 1) локализован на длинном плече хромосомы 8 (8q24) и отличается сложной организацией [Traversa et al., 2022]. При помощи альтернативного сплайсинга данный ген продуцирует 176 линейных молекул РНК и 29 циркулярных РНК (circРНК), а также 5 высококонсервативных микроРНК [Traversa et al., 2022]. Установлена гиперэкспрессия длинных некодирующих РНК (днкРНК) *PVT1* при различных опухолевых заболеваниях, в частности, колоректальном раке [He et al., 2019]. Ассоциация с РС впервые была выявлена для полиморфных вариантов rs4410871 и rs2019960 гена *PVT1* в исследовании с участием 9772 пациентов с РС и 16849 лиц группы контроля европейского происхождения [The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case Control Consortium et al., 2011]. Последующие исследования позволили воспроизвести ассоциацию с rs4410871, а также идентифицировать новые генетические варианты, ассоциированные с РС – rs759648 [International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) et al., 2013], rs6990534 и

rs13254990 [International Multiple Sclerosis Genetics Consortium et al., 2019]. Как видно из рис. 1, ассоциированные с РС полиморфные варианты расположены в основном в интроне 1 локуса *PVT1* вблизи микроРНК miR-1204 (rs6990534 и rs4410871), и в 3'-нетранслируемой области вблизи miR-1208 (rs759648 и rs2019960). Анализ неравновесия по сцеплению, выполненный с помощью LDmatrix [Machiela et al., 2015] позволил установить, что

полиморфные варианты rs6990534 и rs4410871, а также rs759648 и rs2019960, попарно сцеплены друг с другом ($r^2=0.896$ и $r^2=0.581$, соответственно, для европейских популяций) (рис.1).

Цель исследования состояла в анализе ассоциаций полиморфных вариантов rs4410871 и rs759648 локуса *PVT1* с рассеянным склерозом в популяциях Волго-Уральского региона (русских, татар и башкир).

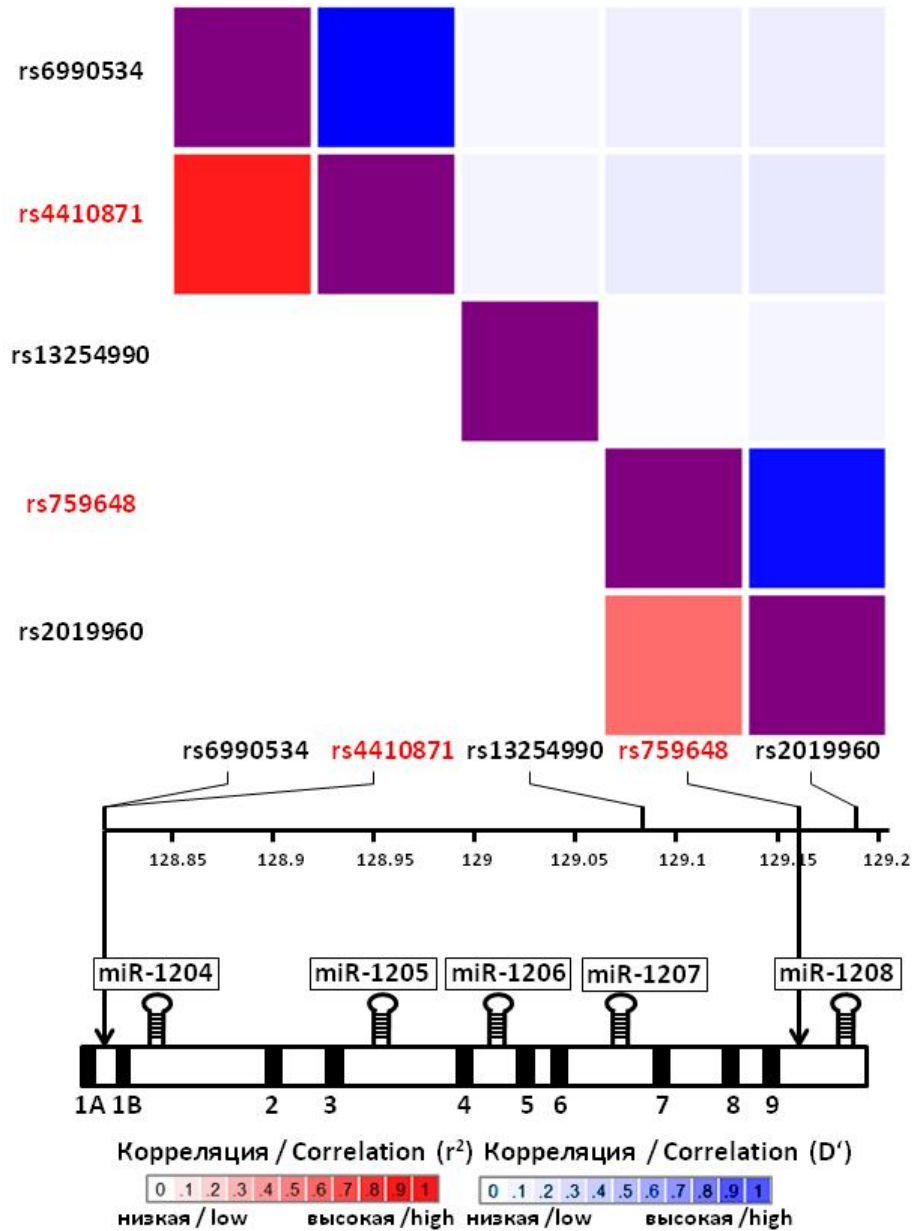


Рис. 1. Структура локуса *PVT1* и результаты анализа неравновесия по сцеплению полиморфных вариантов, ассоциированных с рассеянным склерозом

Fig. 1. *PVT1* locus structure and the results of the analysis of linkage disequilibrium of the polymorphic variants associated with multiple sclerosis

Материалы и методы

Работа выполнялась в соответствии с принципами биоэтики, разрешение на проведение исследования было получено от этического комитета ИБГ УФИЦ РАН. Все участники предоставили письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В группу исследования вошли 541 пациент с РС (241 русских, 217 татар и 83 башкир) и 707 практически здоровых лиц (320 русских, 264 татар и 123 башкир), не проявляющих признаков РС и других нейродегенеративных или аутоиммунных заболеваний. Количественное соотношение женщин и мужчин среди пациентов составляло 2:1.

ДНК выделяли фенольно-хлороформным методом, генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами (rs759648) и ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (rs4410871). Анализ ассоциаций полиморфных вариантов с РС проводился методом логистической регрессии с использованием пола в качестве ковариаты при аддитивной генетической модели с помощью программы PLINK 1.07 [Purcell et al., 2007]. Гаплотипический анализ выполнен с использованием EM алгоритма в программе Haploview 4.2 [Barrett et al., 2005]. Мультилокусный анализ проводился с использованием программы APSampler 3.6.0 [Favorov et al., 2005]. В качестве поправки на множественность сравнений применялся пермутационный тест.

Результаты и обсуждение

Согласно данным анализа ассоциаций с РС полиморфных вариантов rs4410871 и rs759648 гена длинной некодирующей РНК *PVT1* в этнических группах русских, татар и башкир, аллель rs759648*С ассоциирован с заболеванием в группе татар (OR=1.42, 95% CI_{OR} 1.05-1.92, P_{Bonf}0.046). При проведении мета-анализа в трёх этнических группах обнаружено, что аллель rs759648*С гена *PVT1* связан с повышенным риском РС (OR=1.28, P = 0.015). В результате выполнения гаплотипического анализа выявлена ассоциация гаплотипа rs759648*С/rs4410871*С с РС у мужчин в общей группе исследования (без разделения на подгруппы с учетом этнической принадлежности) ($\chi^2=6.083$, P=0.014, P_{perm}=0.012). При помощи мультилокусного анализа в общей группе исследования также идентифицировано сочетание генотипов изучаемых полиморфных вариантов, предрасполагающее к повышенному риску развития РС – rs4410871*С/С + rs759648*С/С (OR = 2.71, P_{perm} = 0.027) (рис.2).

Полученные нами результаты для трех этнических групп, проживающих в Волго-Уральском регионе, согласуются с данными GWAS в отношении

полиморфизма rs759648 гена *PVT1*, хотя выявленный в нашем исследовании эффект для аллеля rs759648*С несколько выше, чем тот, который был обнаружен в GWAS (OR=1.08 в GWAS; OR=1.42 в группе татар, OR=1.28, мета-анализ в трёх этнических группах). Можно предположить, что увеличение размера эффекта в нашем исследовании обусловлено меньшей этнической гетерогенностью группы исследования по сравнению с GWAS, которое проводилось в выборке жителей 9 европейских стран, а также потомков европейских переселенцев в Австралии, Новой Зеландии и Соединенных Штатов Америки [International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) et al., 2013].

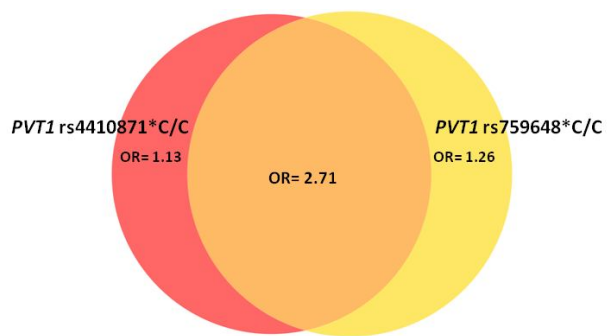


Рис. 2. Диаграмма Эйлера-Венна, характеризующая ассоциацию с рассеянным склерозом сочетания генотипов исследуемых полиморфных маркеров в общей группе исследования

Fig. 2. Euler-Venn diagram characterizing the association with multiple sclerosis of the genotype combination of the studied polymorphic variants

Необходимо отметить, что полиморфизм rs759648 расположен вблизи miR-1208, которая напрямую воздействует на 3'-нетранслируемую область гена киназы, содержащей домен TBC1 (*TBCK*), являющейся медиатором цитостатиков (цисплатина и апоптоз-индуцированного лиганда из семейства фактора некроза опухолей TRAIL), тем самым влияя на апоптоз и действуя как онкосупрессор [Kim et al., 2019]. Кроме того, circРНК *PVT1*, связываясь с miR-1208, блокирует PI3K/АКТ/mTOR-сигнальный путь, ускоряя тем самым апоптоз и повышая чувствительность к лучевой терапии клеток немелкоклеточного рака легких [Huang et al., 2021].

Несмотря на то, что для полиморфного варианта rs4410871 не было выявлено ассоциаций с РС при индивидуальном исследовании, результаты гаплотипического и мультилокусного анализа позволили установить связь данного локуса с заболеванием. Ранее сообщалось об ассоциации с РС аллеля *PVT1* rs4410871*Т в сочетании с

полиморфным вариантом митохондриальной ДНК m.4216 rs1599988*С у русских жителей Московской области [Kozin et al., 2020]. Полиморфный вариант rs4410871 расположен в 3'-нетранслируемой области гена протонкогена *MYC*, кодирующего фактор транскрипции, участвующий в регуляции различных процессов, включая рост, дифференцировку и апоптоз клеток, а также вблизи микроРНК miR-1204. Возможно, идентифицированные ассоциации rs4410871 с различными заболеваниями, в том числе с РС, обусловлены влиянием регуляторных РНК, продуцируемых локусом *PVT1*, на транскрипционную активность гена *MYC*.

Заключение

Выявленные в результате нашего исследования ассоциации полиморфных вариантов rs4410871 и rs759648 с рассеянным склерозом могут указывать на участие гена длинной некодирующей РНК *PVT1* в этиопатогенезе заболевания. Хромосомная локализация, структура и функция гена *PVT1* делают его интересным кандидатом для использования в предиктивной медицине для прогнозирования РС, а также разработки таргетной терапии.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке мегагранта Правительства Российской Федерации (№ 075-15-2021-595) и НИР (№ госрегистрации 122041400169-2) с использованием оборудования ЦКП "Агидель" и УНУ "КОДИНК" и образцов ДНК из коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение № 007-030164/2).

Литература

1. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years // *Trends Genet.* 2017. V.33(12). P.960-970. doi: 10.1016/j.tig.2017.09.004
2. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps // *Bioinformatics.* 2005. V. 21(2). P. 263-5. doi: 10.1093/bioinformatics/bth457
3. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies // *Brain Sciences.* 2020. V.10(5). P.305. doi: 10.3390/brainsci10050305
4. Favorov AV, Andreewski TV, Sudomoina MA, Favorova OO, Parmigiani G, Ochs MF. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans // *Genetics.* 2005. V.171(4). P.2113-2121. doi: 10.1534/genetics.105.048090
5. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis // *Nature Reviews*

6. Neurology. 2017. V.13(1). P.25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187
6. He F, Song Z, Chen H, Chen Z, Yang P, Li W, Yang Z, Zhang T, Wang F, Wei J, Wei F, Wang Q, Cao J. Long noncoding RNA *PVT1*-214 promotes proliferation and invasion of colorectal cancer by stabilizing *Lin28* and interacting with *miR-128* // *Oncogene.* 2019. V.38(2). P.164-179. doi: 10.1038/s41388-018-0432-8
7. Huang M, Li T, Wang Q, Li C, Zhou H, Deng S, Lv Z, He Y, Hou B, Zhu G. Silencing circ*PVT1* enhances radiosensitivity in non-small cell lung cancer by sponging microRNA-1208 // *Cancer Biomarkers.* 2021. V.31. P.263-279. doi: 10.3233/CBM-203252
8. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case Control Consortium, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen, M., <...> McVean, G. Donnelly, P. Compston, A. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis // *Nature.* 2011. V.476(7359). P.214-219. doi: 10.1038/nature10251
9. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara, D. K. <...> De Jager, P., Sawcer, S. J., McCauley, J. L. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis // *Nat Genet.* 2013. V.45(11). P.1353-1360. doi: 10.1038/ng.2770
10. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello, A. <...> Ivinson, A. J., Olsson, T., De Jager, P. L. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility // *Science.* 2019. V.365(6460). P.1417-1427. doi: 10.1126/science.aav7188
11. Kim E-A, Jang J-H, Sung E-G, Song I-H, Kim J-Y, Lee T-J. MiR-1208 Increases the Sensitivity to Cisplatin by Targeting *TBCK* in Renal Cancer Cells // *International Journal of Molecular Sciences.* 2019. V.20(14). P. 3540. doi: 10.3390/ijms20143540
12. Kozin M, Kulakova O, Kiselev I, Baulina N, Boyko A, Favorova O. Mitonuclear interactions influence multiple sclerosis risk // *Gene.* 2020. V.758. P.144962. doi: 10.1016/j.gene.2020.144962
13. Machiela MJ, Chanock SJ. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants // *Bioinformatics.* 2015. V.31(21). P.3555-3557. doi: 10.1093/bioinformatics/btv402
14. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis // *Nature Reviews Neurology.* 2017. V.13(1). P.25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187
15. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker

- PIW, Daly MJ, Sham PC. PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses // *The American Journal of Human Genetics*. 2007. V. 81(3). P. 559-75. doi: 10.1086/519795
16. Traversa D, Simonetti G, Tolomeo D, Visci G, Macchia G, Ghetti M, Martinelli G, Kristensen LS, Storlazzi CT. Unravelling similarities and differences in the role of circular and linear PVT1 in cancer and human disease // *British Journal of Cancer*. 2022. V.126(6). P.835-850. doi: 10.1038/s41416-021-01584-7
17. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS // *Multiple Sclerosis Journal*. 2020. V.26(14). P.1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841
- McVean, G. Donnelly, P. Compston, A. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011. V.476(7359). P.214-219. doi: 10.1038/nature10251
9. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara, D. K. <...> De Jager, P., Sawcer, S. J., McCauley, J. L. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013. V.45(11). P.1353-1360. doi: 10.1038/ng.2770
10. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello, A. <...> Ivinson, A. J., Olsson, T., De Jager, P. L. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019. V.365(6460). P.1417-1427. doi: 10.1126/science.aav7188
11. Kim E-A, Jang J-H, Sung E-G, Song I-H, Kim J-Y, Lee T-J. MiR-1208 Increases the Sensitivity to Cisplatin by Targeting TBCK in Renal Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. V.20(14). P. 3540. doi: 10.3390/ijms20143540
12. Kozin M, Kulakova O, Kiselev I, Baulina N, Boyko A, Favorova O. Mitonuclear interactions influence multiple sclerosis risk. *Gene*. 2020. V.758. P.144962. doi: 10.1016/j.gene.2020.144962
13. Machiela MJ, Chanock SJ. LDlink: a web-based application for exploring population-specific haplotype structure and linking correlated alleles of possible functional variants. *Bioinformatics*. 2015. V.31(21). P.3555-3557. doi: 10.1093/bioinformatics/btv402
14. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2017. V.13(1). P.25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187
15. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ, Sham PC. PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses // *The American Journal of Human Genetics*. 2007. V. 81(3). P. 559-75. doi: 10.1086/519795
16. Traversa D, Simonetti G, Tolomeo D, Visci G, Macchia G, Ghetti M, Martinelli G, Kristensen LS, Storlazzi CT. Unravelling similarities and differences in the role of circular and linear PVT1 in cancer and human disease. *British Journal of Cancer*. 2022. V.126(6). P.835-850. doi: 10.1038/s41416-021-01584-7
17. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020. V.26(14). P.1816-1821. doi: 10.1177/1352458520970841

References

1. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet*. 2017. V.33(12). P.960-970. doi: 10.1016/j.tig.2017.09.004
2. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps // *Bioinformatics*. 2005. V. 21(2). P. 263-5. doi: 10.1093/bioinformatics/bth457
3. Boyko A, Melnikov M. Prevalence and Incidence of Multiple Sclerosis in Russian Federation: 30 Years of Studies. *Brain Sciences*. 2020. V.10(5). P.305. doi: 10.3390/brainsci10050305
4. Favorov AV, Andreewski TV, Sudomoina MA, Favorova OO, Parmigiani G, Ochs MF. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005. V.171(4). P.2113-2121. doi: 10.1534/genetics.105.048090
5. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2017. V.13(1). P.25-36. doi: 10.1038/nrneurol.2016.187
6. He F, Song Z, Chen H, Chen Z, Yang P, Li W, Yang Z, Zhang T, Wang F, Wei J, Wei F, Wang Q, Cao J. Long noncoding RNA PVT1-214 promotes proliferation and invasion of colorectal cancer by stabilizing Lin28 and interacting with miR-128. *Oncogene*. 2019. V.38(2). P.164-179. doi: 10.1038/s41388-018-0432-8
7. Huang M, Li T, Wang Q, Li C, Zhou H, Deng S, Lv Z, He Y, Hou B, Zhu G. Silencing circPVT1 enhances radiosensitivity in non-small cell lung cancer by sponging microRNA-1208. *Cancer Biomarkers*. 2021. V.31. P.263-279. doi: 10.3233/CBM-203252
8. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case Control Consortium, Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen, M., <...>