



Д. А. Рябчиков



С. В. Чулкова



А. В. Снеговой



А. М. Казаков

МикроРНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы

Д. А. Рябчиков, д.м.н., в.н.с. отделения хирургического лечения опухолей молочных желез № 5¹
И. К. Воротников, д.м.н., проф., зав. отделением хирургического лечения опухолей молочных желез № 5¹

О. А. Талипов, аспирант отделения хирургического лечения опухолей молочных желез № 5¹

С. В. Чулкова, к.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории иммунологии гемопозза^{1,2}

В. И. Логинов, к.б.н., в.н.с. лаборатории патогеномики и транскриптомики^{1,3}

А. В. Снеговой, д.м.н., зав. отделением амбулаторной химиотерапии¹

М. С. Винокуров, врач консультативного отделения¹

А. М. Казаков, клинический ординатор отделения хирургического лечения опухолей молочных желез № 5¹

М. Н. Хагажеева, аспирант отделения амбулаторной химиотерапии¹

Ф. К. Бердова, аспирант отделения хирургического лечения опухолей молочных желез № 5¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва

MicroRNA and their role in pathogenesis and diagnosis of breast cancer

D. A. Ryabchikov, I. K. Vorotnikov, O. A. Talipov, S. V. Chulkova, V. I. Loginov, A. V. Snegovoy, M. S. Vinokurov, A. M. Kazakov, M. N. Khagazheeva, F. K. Berdova

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Research Institute of General Pathology and Pathophysiology; Moscow, Russia

Резюме

В данной статье рассмотрены механизмы влияния микроРНК на канцерогенез при раке молочной железы (РМЖ), их потенциальная роль в качестве маркеров раннего выявления, прогноза и эффективности терапии РМЖ. Описаны эпигенетические механизмы регуляции экспрессии микроРНК и их опосредованное влияние на патогенез заболевания.

Ключевые слова: микроРНК, эпигенетика, рак молочной железы.

Summary

This article discusses the mechanisms of the influence of microRNAs on carcinogenesis in breast cancer (breast cancer), their potential role as markers for the early detection, prognosis and effectiveness of breast cancer treatment. Epigenetic mechanisms of regulation of microRNA expression and their indirect effect on the pathogenesis of the disease are described.

Key words: microRNA, epigenetics, breast cancer.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является лидирующей онкологической патологией среди женского населения во многих экономически развитых странах мира, прочно удерживая первое место. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями у женщин РМЖ составляет 21,1% [1]. По мировым данным общая ежегодная ожидаемая смертность среди женского населения в мире от РМЖ составляет 500 тысяч [1].

В настоящее время не существует достоверной и полной информации о точных механизмах возникновения РМЖ, по этой причине все результаты лечения остаются относительно удовлетворительными [2]. В данный момент не существует общепринятых маркеров

эффективности гормонотерапии и химиотерапии РМЖ, поэтому сложно предугадать случаи низкой чувствительности и устойчивости опухоли к лечению [3].

Поэтому поиск новых молекулярных маркеров, позволяющих прогнозировать течение РМЖ является весьма актуальным. Перспективным прогностическим маркером агрессивности РМЖ, помогающим в определении тактики лечения, включая выбор препарата и режим его дозирования, может служить метилирование микроРНК [4, 5].

Роль микроРНК в патогенезе рака

МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК, состоящие из 20–22 нуклеотидов и способные регулировать экспрессию гена на пост-

транскрипционном уровне. Они также играют важную роль во многих биологических процессах у многоклеточных организмов, таких как клеточная пролиферация, дифференцировка, апоптоз, адгезия, ангиогенез, ответ на стресс, а также задействованы в регуляции ключевых сигнальных путей, в том числе в механизмах с обратной связью [6]. МикроРНК, связанные с болезнями человека, впервые были охарактеризованы при хронической лимфоцитарной лейкемии.

Молекулы-предшественники микроРНК (pri-miRNAs) транскрибируются в ядре с их родственных генов. Как только микроРНК транскрибируется, она подвергается дальнейшему процессингу, чтобы стать зрелой микроРНК [7]. Зре-

лая микроРНК направляет RISC (RNA-induced silencing complex) к специфическим мишеням на мРНК [8]. Следует отметить, что только зрелая микроРНК способна обеспечить распознавание в мРНК последовательности, которая была бы комплементарна ключевой последовательности (seed sequence) микроРНК (рис. 1) [7]. В зависимости от степени (полной или неполной) комплементарности последовательностей между микроРНК и мишенью на мРНК, их взаимодействие приводит либо к деградации мРНК-мишени, если она полностью комплементарна, либо к блокировке трансляции, если комплементарность частичная. В любом случае мРНК становится нефункциональной и в дальнейшем деградирует. Наконец, само по себе нахождение RISC-комплекса на мРНК препятствует посадке и продвижению рибосомы. Важно отметить, что одна и та же микроРНК может воздействовать на все мРНК, имеющие в своей последовательности соответствующие сайты связывания. Более того, поскольку для посадки RISC-комплекса не требуется полной комплементарности, эти сайты могут иметь слегка различающиеся последовательности. Таким образом, микроРНК обладает универсальным механизмом подавления экспрессии и, по разным оценкам, от 30 до 60 % генов человека являются мишенями микроРНК [9]. Нарушение экспрессии и регуляторной функции микроРНК может быть одним из ключевых процессов в развитии разных патологий. МикроРНК вовлечены в развитие более 300 заболеваний, включая онкологические, и претендуют на роль идеальных маркеров. МикроРНК имеют стабильный уровень в сыворотке крови, устойчивы к разрушению РНКазой и другими ферментами, обладают высокой специфичностью и чувствительностью [8]. Значение микроРНК в онкогенезе двоякое. Существуют онкогенные микроРНК, которые подавляя экспрессию генов-супрессоров опухолевого роста, способствуют опухолевой трансформации. МикроРНК, известные как супрессорные, ингибируют экспрессию онкогенов и тем самым сдерживают опухолевую трансформацию [10].

Важно отметить, что в зависимости от вида рака одна и та же микроРНК может играть роль как онкогена, в случае, если ее активность запускает про-

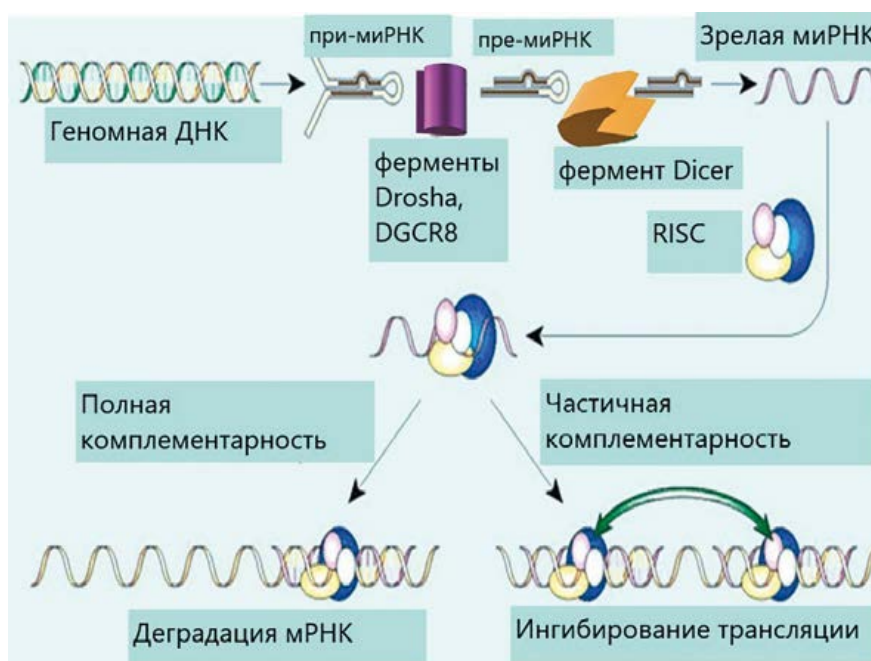


Рисунок 1. Биогенез микроРНК.

цессы, способствующие развитию опухоли, так и гена-супрессора, если микроРНК подавляет экспрессию про-онкогенов опухоли. Среди опухолей можно выделить те микроРНК, которые наиболее часто встречаются только для конкретного вида рака [11].

Понимание механизмов влияния микроРНК на процессы онкогенеза может помочь выявить дополнительные молекулярные мишени для лекарственной терапии. Поскольку одна микроРНК может потенциально воздействовать на несколько клинически значимых мишеней, метилирование определенных микроРНК несет диагностический потенциал при выявлении опухолевых заболеваний, в том числе РМЖ. Потенциальная возможность использования микроРНК в качестве инструмента диагностики обусловлено тем, что микроРНК являются тканеспецифичными и соответственно связаны с типом опухоли, они могут стабильно обнаруживаться в биологических жидкостях [12]. Например, в кровотоке микроРНК присутствуют в чрезвычайно низких концентрациях, но достаточных для обнаружения с использованием стандартной методики количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени [8].

Присутствие микроРНК в биожидкостях обусловлено их пассивным высвобождением из опухолевых клеток, таким образом, внеклеточные микроРНК поступают из апоптотных или некроти-

ческих тканей. Также существует мнение, что микроРНК активно секретируется опухолевыми клетками. Выдвинута гипотеза, что такое сложное взаимодействие микроРНК с различными клетками может являться формой межклеточной коммуникации, хотя механизмы, посредством которых определенные микроРНК секретируются и поглощаются, остаются неизвестными [8, 11].

На сегодняшний день накоплены данные о роли микроРНК в регуляции генов мишеней, развитии и прогрессии РМЖ [13]. Одним из путей регуляции экспрессии генов микроРНК является изменение метилирования CpG-островка, прилежащего или перекрывающего ген микроРНК.

Роль некоторых микроРНК в патогенезе РМЖ

В регулировании экспрессии генов, связанных с развитием онкологических заболеваний, существенную роль играет метилирование промоторных CpG-островков – эпигенетическая модификация, которое можно использовать как прогностический фактор течения РМЖ и его ответа на лекарственную терапию [14, 15]. Эпигенетические изменения затрагивают клетки опухоли и редко определяются в нормальных клетках того же органа. В литературе встречаются сообщения о том, что метилирование можно обнаружить за несколько лет до диагностики РМЖ [4, 16].

МикроРНК miR-203 локализована в области 14q32.33 и участвует в активации программы дифференцировки эпидермальных стволовых клеток. К выявленным мишеням miR-203 относят ряд онкогенов Akt2, ABL1, bcl-2, а также гены, ответственные за метастатический потенциал опухоли, – *ZEB 2*, *Bmi*, *Survivin* и *Runx2* [17]. Статус метилирования этого гена в опухолях различной локализации по результатам анализа литературы весьма противоречив. Так, показаны высокая частота метилирования и эпигенетическое подавление экспрессии в опухолях различной локализации [18, 19]. Напротив, деметилирование промоторных участков вносит вклад в повышение экспрессии miR-203 при новообразованиях яичников [17].

Ген **MIR-375** локализован в локусе 2q35. Известно, что CpG-островок гена *MIR-375* довольно крупный и включает как сам ген *MIR-375*, так и его промоторную область. На основании литературных данных, по изменению метилирования гена *MIR-375* в опухолях можно судить о неоднозначности результатов и, что важно, о его специфичности для каждого вида рака. Гиперметилирование *MIR-375* показано в опухолях разных локализаций и ассоциировано со снижением экспрессии этого гена [20, 21]. В зарубежной литературе рассматриваются разные варианты использования miR-375 в диагностике, прогнозе и лечении РМЖ. Так, в одних работах miR-375 рассматривается как новый биологический маркер для раннего выявления метастазов [22], в других – как новый прогностический маркер течения РМЖ [23], в третьих – как лекарственное средство [24].

Ген **MIR-127** расположен в локусе 14q32.2 вместе с еще четырьмя генами микроРНК (*MIR-431*, *-432*, *-433* и *-136*). И хотя эти гены имеют общий CpG-островок, они транскрибируются отдельно [25]. Сама miR-127 действует как ген-супрессор, подавляя экспрессию генов, вовлеченных в развитие рака яичников [26]. Снижение ее экспрессии в ответ на метилирование показано при раке яичников и молочной железы [27, 28]. Следует отметить, что восстановление экспрессии miR-127 под действием деметилирующих агентов в клеточных линиях РМЖ приводило к инактивации гена-мишени miR-127 – BCL-6 (B-cell lymphoma protein-6) [29]. Эти результаты позволяют отнести *MIR-127* к онкосу-

прессорным микроРНК. За последние несколько лет в зарубежной литературе появлялись предложения об использовании miR-127 в диагностике, прогнозе и лечении РМЖ. Так, в работах miR-127 рассматривается и как новый биологический маркер для раннего выявления метастазов, и как новый прогностический маркер течения РМЖ, или же как новая молекулярная мишень для лечения этого вида опухоли [30].

МикроРНК miR-125b кодируется двумя генами *MIR-125b-1* и *MIR-125b-2*, расположенными в локусах 11q24 и 21q21 соответственно [31]. Было показано, что уровень экспрессии miR-125b может быть как повышен, так и понижен, в зависимости от типа опухоли, это говорит о том, что miR-125b является тканеспецифичной микроРНК [32]. В ряде работ было выявлено подавление экспрессии miR-125b при метастазировании РМЖ [33], что, по-видимому, связано с гиперметилированием промоторного CpG-островка *MIR-125b-1* [34]. Можно предполагать, что miR-125b является геном супрессором опухоли и, взаимодействуя со своими генами-мишенями (*ERBB 2* и *ERBB 3*), подавляет прогрессию РМЖ [35]. Следовательно, часто встречающаяся пониженная экспрессия miR-125b в совокупности с повышенным метилированием может представлять дальнейший интерес для потенциальных терапевтических стратегий в будущем, в частности для ранней диагностики РМЖ.

MiR-137. Ген *MIR-137* (1p21.3) расположен внутри некодирующего белка гена-хозяина *MIR 137HG*. MiR-137 подавляет пролиферацию клеток, вызывает остановку клеточного цикла в фазе G₁ и апоптоз, ингибирует миграцию и инвазию клеток, влияет на дифференцировку стволовых клеток [36]. Так, исследования, проведенные на клеточной линии MDA-MB-231 РМЖ, показали, что гиперэкспрессия miR-137 приводила к уменьшению пролиферации и миграции, воздействуя на экспрессию эстрогенового рецептора (ERRα) [37]. Это говорит о том, что miR-137 можно использовать в качестве потенциального терапевтического агента для лечения РМЖ.

Гиперметилирование промоторного района miR-137 ассоциировано с подавлением экспрессии этого гена при многих новообразованиях, в том числе при РМЖ [38]. За последние 5 лет в за-

рубежной литературе появились доклинические исследования об использовании гиперметилирования miR-137 в диагностике, прогнозе и лечении различных онкозаболеваний. Так, в одних работах гиперметилирование miR-137 рассматривается как прогностический маркер для колоректального рака [39], в других – как маркер плохого прогноза и низкой выживаемости при диффузном раке желудка [40].

Mir-124a. МикроРНК miR-124a представлена в геноме тремя локусами: *MIR-124a-1* (8p23.1), *MIR-124a-2* (8q12.3) и *MIR-124a-3* (20q13.33). По данным литературы, экспрессия всех трех генов микроРНК *MIR-124A* (*MIR-124a-1*, *-2*, *-3*) инактивируется в результате метилирования их промоторных CpG-островков в новообразованиях толстой кишки, молочной железы, желудка, печени и при лейкемии [41, 42, 43]. Исследователи показали, что низкий уровень экспрессии miR-124 был характерен для метастатических и агрессивных форм РМЖ [44]. В то же время повышенная экспрессия miR-124 приводит к подавлению экспрессии генов *STAT3*, *Bcl-2* и *Cyclin D1*, тем самым ингибируя клеточную инвазию и пролиферацию, индуцируя остановку клеточного цикла в фазе G₀/G₁ и облегчая апоптоз клетки [45]. В другом исследовании было показано, что гиперэкспрессия miR-124 ингибировала пролиферацию, метастазирование, эпителиально-мезенхимальный переход [46, 47]. Таким образом, miR-124 может быть потенциальной терапевтической мишенью для будущего лечения злокачественных новообразований молочной железы.

MiR-107. Ген *MIR-107* (10q23.31) расположен в интроне гена *PANK1*. В регуляции экспрессии miR-107 может участвовать как собственный CpG-островок, отстоящий на 400 п. н. от 5'-конца гена, так и CpG-остров в промоторной области хозяйского гена. MiR-107 в норме участвует в регулировании метаболизма глюкозы, в ответе на гипоксию [48], в регулировке ангиогенеза и дифференцировки клеток [49]. В зависимости от вида ткани miR-107 проявляет свойства как онкогена, так и гена-супрессора опухолевого роста. MiR-107 снижает экспрессию при гепатоцеллюлярной карциноме [50], опухолях головы и шеи [51]. При раке желудка, наоборот, наблюдается гиперэкспрессия miR-107,

ассоциированная с метастазами и репрессией *DICER1* [52]. Гиперэкспрессия miR-107 в опухолях молочной железы подавляет аутофагию, опухолевый рост и миграцию клеток через подавление экспрессии гена *HMGB1* (high mobility group protein B1).

Эпигенетическая регуляция гена *MIR-107* исследована на клеточных линиях рака поджелудочной железы MiaPACA-2 и PANC-1, где была показана роль изменений хроматина и метилирования ДНК. Причем при восстановлении экспрессии miR-107. Отмечено подавление клеточного роста уровня экспрессии гена *CDK6* [52]. Метилирование локуса *MIR-107* показано и при хронической лимфоцитарной лейкемии [53].

Заключение

Понимание молекулярных особенностей механизма развития онкологических заболеваний делает диагностику онкологических заболеваний более информативной, а также позволит создать методы персонализированной терапии и оценки безрецидивного периода. Разработка методов ранней диагностики онкологических заболеваний является общей проблемой для опухолей различной локализации. Вместе с тем перед клиническим онкологом, с момента обнаружения неоплазии, существует потребность в ее дополнительной детальной характеристике для оптимального выбора дальнейшей тактики лечения. Таким образом, несмотря на многообразие существующих подходов в диагностике РМЖ, необходим дальнейший поиск новых диагностических биологических маркеров, а также маркеров эффективности терапии РМЖ, одним из которых могут стать микроРНК.

Список литературы

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- Tjensvoll K, Olffedal S, Farnen RK, Shammis FV, Heikkilä R, Kvaloy JT, Gilje B, Smaaland R, Nordgård O. Disseminated tumor cells in bone marrow assessed by TWIST1, cytokeratin 19, and mamoglobin A mRNA predict clinical outcome in operable breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*. 2010; 10 (5): 378–84. DOI: 10.3816/CBC.2010.n.050.
- Hussain S, Singh A, Nazir SU, Tulsyan S, Khan A, Kumar R, Bashir N, Tanwar P, Mehrotra R. Cancer drug resistance: A fleet to conquer. *J Cell Biochem*. 2019; 2010; 10.1002/jcb.28782.
- Бурденный А. М., Челышева Д. С., Ходырев Д. С. и др. Роль гиперметилирования промоторных регионов генов *RASSF1A* и *MGMT* в развитии рака молочной железы и яичников. *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2015; 26, № 2. С. 39–44.
- Aure MR, Vitelli V, Jernström S, Kumar S, Krohn M, Due EU, Haukaas TH, Leivonen SK, Vollen HK, Ljders T, Røland E, Vaske CJ, Zhao W, Møller EK, Nord S, Gjesfjeldgård GF, Bøghen TF, Caudas C, Tramm T,

- Altnier J, Overgaard J, Geisler J, Bukholm IR, Naume B, Schlichting E, Sauer T, Mills GB, Kåresen R, Mølandsmo GM, Lingjærde OC, Frigessi A, Kristensen VN, Børresen-Dale AL, Sahlgren KK: OSBREAC. Integrative clustering reveals a novel split in the luminal A subtype of breast cancer with impact on outcome. *Breast Cancer Res*. 2017; 19 (1): 44. DOI: 10.1186/s13058-017-0812-y.
- Kim KC, Yun J, Son DJ, Kim JY, Jung JK, Choi JS, Kim YR, Song JK, Kim SY, Kang SK, Shin DH, Roh YS, Han SB, Hong JT. Suppression of breast cancer progression by inhibition of chitinase 3-like 1 expression by miR-125a-3p-mediated up-regulation of USF1. *Theranostics*. 2018; 8 (16): 4409–4428. DOI: 10.7150/tno.26467.
- Рябчиков Д. А., Абдуллаева Э. И., Дудина И. А. и др. Роль микроРНК в канцерогенезе и прогнозе злокачественных новообразований молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. 2018; 18(2): 1–20. Доступно по: <http://vestnik.mcr.ru/vestnik/v18/docs/ryabchikov.pdf>.
- Чукова С. В., Рябчиков Д. А., Дудина И. А. и др. Перспективы использования микроРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров меланомы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019; 18(4): 51–56. DOI: 10.17650/1726-9794-2019-18-4-51-56.
- Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018; 23 (5): 556–565. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0535.
- McAnena P, Lowery A, Kerin MJ. Role of micro-RNAs in breast cancer surgery. *Br J Surg*. 2018; 105 (2): e19–e30. DOI: 10.1002/bjs.10790.
- Benatti M, Montagnana M, Danese E, Paviati E, Giudici S, Franchi M, Lippi G. Evaluation of miR-203 Expression Levels and DNA Promoter Methylation Status in Serum of Patients with Endometrial Cancer. *Clin Lab*. 2017; 63 (10): 1675–1681. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.170421.
- Gaetano Santulli. Editor microRNA: Basic Science From Molecular Biology to Clinical Practice 2015, 267p Gao JJ, Swain SM. Luminal A Breast Cancer and Molecular Assays: A Review. *Oncologist*. 2018; 23 (5): 556–565. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0535.
- Khoradadmeir M, Shahbazi R, Ezzati H, Jigari-Asl F, Sadreddini S, Baradaran B. Key microRNAs in the biology of breast cancer: emerging evidence in the last decade. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (6): 8316–8326. DOI: 10.1002/jcp.27716.
- Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. *Theranostics*. 2015; 5 (10): 1122–43. DOI: 10.7150/tno.11543.
- Sarkar S, Horn G, Moulton K, Oza A, Byler SH, Kokolus SH, Longacre M. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int. J. Mol. Sci*. 2013; 14(10): 21087–21113. DOI: 10.3390/ijms141021087.
- Логинов В. И., Рыков С. В., Фридман М. В., Брага Э. А. Метилирование генов микроРНК и онкогенез (обзор). *Биохимия*. 2015; 2, № 2. С. 184–203.
- Zhao G, Guo Y, Chen Z, Wang Y, Yang C, Dudas A, Du Z, Liu W, Zou Y, Zabo E, Lee SC, Sims M, Gu W, Tillmanns T, Pfeffer LM, Tigyi G, Yue J. miR-203 Functions as a Tumor Suppressor by Inhibiting Epithelial to Mesenchymal Transition in Ovarian Cancer. *J Cancer Sci Ther*. 2015; 7 (2): 34–43.
- Obayashi M, Yoshida M, Tsunematsu T, Ogawa I, Sasahira T, Kuniyasu H, Imoto I, Abiko Y, Xu D, Fukunaga S, Tahara H, Kudo Y, Nagao T, Takata T. microRNA-203 suppresses invasion and epithelial-mesenchymal transition induction by targeting NAK1 in head and neck cancer. *Oncotarget*. 2016; 7 (7): 8223–39. DOI: 10.18632/oncotarget.6972.
- Benatti M, Montagnana M, Danese E, Paviati E, Giudici S, Franchi M, Lippi G. Evaluation of miR-203 Expression Levels and DNA Promoter Methylation Status in Serum of Patients with Endometrial Cancer. *Clin Lab*. 2017; 63 (10): 1675–1681. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2017.170421.
- Yan JW, Lin JS, He XX. The emerging role of miR-375 in cancer. *Int J Cancer*. 2014; 135 (5): 1011–8. DOI: 10.1002/ijc.28563.
- Pronina IV, Loginov VI, Burdenny AM, Fridman MV, Senchenko VN, Kazubskaya TP, Kuzhinskii NE, Dmitriev AA, Braga EA. DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer-associated microRNAs and breast cancer progression. *Gene*. 2017; 604: 1–8. DOI: 10.1016/j.gene.2016.12.018.
- Madhavan D, Peng C, Wallwiener M, Zucknick M, Nees J, Schott S, Rudolph A, Riethdorf S, Trump A, Pantel K, Sohn C, Chang-Claude J, Schneeweiss A, Burwinkel B. Circulating miRNAs with prognostic value in metastatic breast cancer and for early detection of metastasis. *Carcinogenesis*. 2016; 37 (5): 461–70. DOI: 10.1093/carcin/bgw008.
- Manzanarez-Ozuna E, Flores LD, Gutiérrez-López E, Cervantes D, Juárez P. Model based on GA and DNN for prediction of miR-Smad7 expression regulated by miRNAs in breast cancer. *Theor Biol Med Model*. 2018; 15 (1): 24. DOI: 10.1186/s12976-018-0095-8.
- Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J. MiR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2010; 31, 766–776.
- Song G, Wang L. A conserved gene structure and expression regulation of miR-433 and miR-127 in mammals. *PLoS One*. 2009; 4 (11): e7829. DOI: 10.1371/journal.pone.0007829.
- Ferguson NL, Bell J, Heide R, Lee S, Vanmeter S, Duncan L, Munsey B, Panella T, Orucovic A. Prognostic value of breast cancer subtypes, Ki-67 proliferation index, age, and pathologic tumor characteristics on breast cancer survival in Caucasian women. *Breast J*. 2013; 19 (1): 22–30. DOI: 10.1111/tbj.12059.
- Loginov VI, Pronina IV, Burdenny AM, Filippova EA, Kazubskaya TP, Kuzhinskii NE, Utkin DO, Khodyrev DS, Kuzhinskii NE, Dmitriev AA, Braga EA. Novel miRNA genes deregulated by aberrant methylation in ovarian carcinoma are involved in metastasis. *Gene*. 2018 Jul 1; 662: 28–36. DOI: 10.1016/j.gene.2018.04.005.
- Pronina IV, Loginov VI, Burdenny AM, Fridman MV, Senchenko VN, Kazubskaya TP, Kuzhinskii NE, Dmitriev AA, Braga EA. DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer-associated microRNAs and breast cancer progression. *Gene*. 2017; 604: 1–8. DOI: 10.1016/j.gene.2016.12.018.
- Zhao X, Duan Z, Liu X, Wang B, Wang X, He J, Yao Z, Yang J. MicroRNA-127 is downregulated by Tudor-SN protein and contributes to metastasis and proliferation in breast cancer cell line MDA-MB-231. *Anat Rec (Hoboken)*. 2013; 296 (12): 1842–9. DOI: 10.1002/ar.22823.
- Sareyeldin RM, Gupta I, Al-Hoshimi I, Al-Thawadi HA, Al-Farsi HF, Vranic S, Al-Moustafa AE. Gene Expression and miRNAs Profiling: Function and Regulation in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (5). pii: E646. DOI: 10.3390/cancers11050646.
- Kim KC, Yun J, Son DJ, Kim JY, Jung JK, Choi JS, Kim YR, Song JK, Kim SY, Kang SK, Shin DH, Roh YS, Han SB, Hong JT. Suppression of metastasis through inhibition of chitinase 3-like 1 expression by miR-125a-3p-mediated up-regulation of USF1. *Theranostics*. 2018; 8 (16): 4409–4428. DOI: 10.7150/tno.26467.
- Harada T, Yamamoto E, Yamano HO, Nojima M, Maruyama R, Kumegawa K, Ashida M, Yoshikawa K, Kimura T, Harada E, Takagi R, Tanaka Y, Aoki H, Nishizono M, Nakaoka M, Tsuyada A, Ninuma T, Kai M, Shimoda K, Shinomura Y, Sugai T, Imai K, Suzuki H. Analysis of DNA methylation in bowel lavage fluid for detection of colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 Oct; 7 (10): 1002–10.
- Nie J, Jiang HC, Zhou YC, Jiong B, He WJ, Wang YF, Dong J. MiR-125b regulates the proliferation and metastasis of triple negative breast cancer cells via the Wnt/β-catenin pathway and EMT. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2019; 83 (6): 1062–1071. DOI: 10.1080/09168451.2019.1584521.
- Filippova EA, Loginov VI, Pronina IV, Khodyrev DS, Burdenny AM, Kazubskaya TP, Braga EA. A Group of Hypermethylated miRNA Genes in Breast Cancer and Their Diagnostic Potential. *Mol Biol (Mosk)*. 2019; 53 (3): 421–429. DOI: 10.1134/S0026898419030054.
- Wang S, Huang J, Lyu H, Lee CK, Tan J, Wang J, Liu B. Functional cooperation of miR-125a, miR-125b, and miR-205 in enflinostat-induced downregulation of erbB2/erbB3 and apoptosis in breast cancer cells. *Cell Death Dis*. 2013; 4: e556. DOI: 10.1038/cddis.2013.79.
- Zhang W, Chen JH, Shan T, Aguilera-Barrantes I, Wang LS, Huang TH, Rader JS, Sheng X, Huang YW. miR-137 is a tumor suppressor in endometrial cancer and is repressed by DNA hypermethylation. *Lab Invest*. 2018 Nov; 98 (11): 1397–1407. DOI: 10.1038/s41374-018-0092-x.
- Zhao Y, Li Y, Lou G, Zhao L, Xu Z, Zhang Y, He F. MiR-137 targets estrogen-related receptor alpha and impairs the proliferative and migratory capacity of breast cancer cells. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e39102.
- Virba L, Muñoz-Rodríguez JL, Stampfer M, R., Futscher B. W. miRNA Gene Promoters Are Frequent Targets of Aberrant DNA Methylation in Human Breast Cancer. *PLoS One*. 2013; 8, e54398.
- Harada T, Yamamoto E, Yamano HO, Nojima M, Maruyama R, Kumegawa K, Ashida M, Yoshikawa K, Kimura T, Harada E, Takagi R, Tanaka Y, Aoki H, Nishizono M, Nakaoka M, Tsuyada A, Ninuma T, Kai M, Shimoda K, Shinomura Y, Sugai T, Imai K, Suzuki H. Analysis of DNA methylation in bowel lavage fluid for detection of colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014 Oct; 7 (10): 1002–10.
- Stepanovskiy R, Kupcinskis J, Langner C, et al. Epigenetic silencing of miR-137 is a frequent event in gastric carcinogenesis. *Mol Carcinog*. 2016; 55: 376–386.
- Lujambio A, Ropero S, Ballestar E, Fraga M, F., Cerrato C., Setién F., Casado S., Suarez-Gauthier A., Sanchez-Cespedes M., Gil A., Spiteri I., Das P. P., Caldas C., Miska E., Esteller M. Genetic unmasking of an epigenetically silenced microRNA in human cancer cells. *Cancer Res*. 2007; 67, 1424–1429.
- Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J. MiR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2010; 31, 766–776.
- Peixoto A, Relvas-Santos M, Azevedo R, Santos LS, Ferreira JA. Protein Glycosylation and Tumor Microenvironment Alterations Driving Cancer Hallmarks. *Front Oncol*. 2019; 9: e380. DOI: 10.3389/fonc.2019.00380.
- Li W, Zang W, Liu P, et al. (2014) MicroRNA-124 inhibits cellular proliferation and invasion by targeting Ets1 in breast cancer. *Tumour Biol*. 35 (11): 10897–10904.
- Wu Z, Huang W, Chen B, et al. (2017) Up-regulation of miR-124 inhibits invasion and proliferation of prostate cancer cells through mediating JAK-STAT3 signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 21 (10): 2338–2345.
- Ji H, Song M, Liu F, Ai N, Geng C. miR-124 regulates EMT based on ZEB2 target to inhibit invasion and metastasis in triple-negative breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2019 Apr; 215 (4): 697–704. DOI: 10.1016/j.prp.2018.12.039.
- Yuan L, Li S, Zhou Q, Wang D, Zou D, Shu J, Huang Y. MiR-124 inhibits invasion and induces apoptosis of ovarian cancer cells by targeting programmed cell death 6. *Oncol Lett*. 2017 Dec; 14 (6): 7311–7317. DOI: 10.3892/ol.2017.7157.
- Tang X, Muniapalan L, Tang G, Özcan S. Identification of glucose-regulated miRNAs from pancreatic [beta] cells reveals a role for miR-30d in insulin transcription. *RNA*. 2009; 15, 287–293.
- Finnerty J. R., Wang W. X., Hébert S. S., Wilfred B. R., Mao G., Nelson P. T. The miR-15/107 group of microRNAs: evolutionary biology, cellular functions, and roles in human diseases. *J. Mol. Biol*. 2010; 402, 491–509.
- Ladeiro Y., Couchy G., Balabaud C., Bioulac-Sage P., Pelletier L., Rebouissou S., Zucman-Rossi J. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations. *Hepatology*. 2008; 47, 1955–1963.
- Datta J., Smith A., Lang J. C., Islam M., Dutt D., Teknos T. N., Pan Q. microRNA-107 functions as a candidate tumor-suppressor gene in head and neck squamous cell carcinoma by downregulation of protein kinase C. *Oncogene*. 2012; 31, 4045–4053.
- Inoue T., Iinuma H., Ogawa E., Inaba T., Fukushima R. Clinicopathological and prognostic significance of microRNA-107 and its relationship to DICER1 mRNA expression in gastric cancer. *Oncol. Rep.*. 2012; 27, 1759–1764.
- Pallasch C. P., Patz M., Park Y. J., Hagist S., Eggle D., Claus R., Debey-Pascher S., Schulz A., Frenzel L. P., Claassen J., Kutsch N., Krause G., Mayr C., Rosenwald A., Plass C., Schulte J. L., Hallek M., Wendtner C. M. miRNA deregulation by epigenetic silencing disrupts suppression of the oncogene *PLAG1* in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009; 114, 3255–3264.

Для цитирования: Рябчиков Д.А., Воронников И.К., Талипов О.А., Чукова С.В., Логинов В.И., Снеговая А.В., Винокуров М.Г., Казakov А.М., Хагазеева М.Н., Бердова Ф.К. МикроРНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы. *Медицинский алфавит*. 2020; (8): 12–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-12-15>

For citation: Ryabchikov D.A., Voronnikov I.K., Talipov O.A., Chukova S.V., Loginov V.I., Snegovaya A.V., Vinokurov M.G., Kazakov A.M., Khagazheeva M.N., Berdova F.K. MicroRNA and their role in pathogenesis and diagnosis of breast cancer. *Medical alpha-bet*. 2020; (8): 12–15 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-8-12-15>

