

Роль микроРНК в развитии рака молочной железы и их потенциал в качестве биомаркеров этого заболевания

К.А. Гришина¹, В.А. Хайленко^{2, 3}, Д.В. Хайленко^{2, 3}, А.В. Карпухин¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Александр Васильевич Карпухин karpukhin@med-gen.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным типом рака после рака легкого, который развивается у каждой 8-й женщины в течение жизни. Серьезным осложнением данного онкологического заболевания является его прогрессирование, что стимулирует исследователей к более детальному и глубокому изучению молекулярных процессов, происходящих при развитии неопластического заболевания в молочных железах. Это также важно для врачей, ведущих таких пациентов и подбирающих им адекватную терапию. В данной статье рассматривается роль микроРНК в развитии РМЖ, их биогенез, классификация, ассоциация с молекулярными подтипами РМЖ, потенциальная роль в разработке новых таргетных препаратов для терапии РМЖ. Проводимые исследования молекулярных механизмов прогрессирования ракового процесса в молочной железе с участием микроРНК в настоящее время направлены на создание маркеров прогноза развития РМЖ, диагностических маркеров, а также новых таргетных препаратов.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогрессирование, микроРНК, маркеры

Для цитирования: Гришина К.А., Хайленко В.А., Хайленко Д.В., Карпухин А.В. Роль микроРНК в развитии рака молочной железы и их потенциал в качестве биомаркеров этого заболевания. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(3):40–7.

DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-3-40-47

Role of microRNAs in breast cancer development and their potential as biomarkers

K.A. Grishina¹, V.A. Khaylenko^{2, 3}, D.V. Khaylenko^{2, 3}, A.V. Karpukhin¹

¹Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse; Moscow 115478, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Breast cancer is the 2nd most common malignant disease after lung cancer; about 1 in 8 women will develop breast cancer in her lifetime. Cancer progression is a serious complication of the disease that encourages comprehensive investigation of molecular mechanisms underlying breast cancer development. This is also important for healthcare professionals involved in patient management, since they have to choose an optimal treatment regimen. This article discusses the role of microRNAs in the development of breast cancer, their biogenesis, classification, association with various molecular subtypes of breast cancer, and their potential role in the development of new targeted drugs for breast cancer therapy. Current research on the role of microRNAs in breast cancer progression is focused on the development of markers for breast cancer prognosis, diagnostic markers and new targeted drugs.

Key words: breast cancer, progression, microRNAs, markers

For citation: Grishina K.A., Khaylenko V.A., Khaylenko D.V., Karpukhin A.V. Role of microRNAs in breast cancer development and their potential as biomarkers. Opuholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2018;15(3):40–7.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным типом рака после рака легкого, который развивается у каждой 8-й женщины в течение жизни [1]. Каждый год РМЖ диагностируется у 1,3 млн женщин по всему миру, что составляет 23 %

всех новых случаев рака и 14 % летальных исходов от онкологических заболеваний [2]. Развитие этого сложного неопластического процесса состоит из следующих стадий: инициации и роста, инвазии и метастазирования, ангиогенеза и возможного рецидива опухоли [3]. Серьезным осложнением РМЖ является

метастазирование опухолевых клеток в ткани других органов, что наиболее часто приводит к летальному исходу. Метастазирование РМЖ следует по каскадному пути, начинаясь с локальной инвазии в окружающие ткани, распространяется в кровеносные или лимфатические сосуды, и процесс заканчивается распространением в другие органы организма [4]. В настоящее время существует ряд эффективных методов лечения РМЖ, но метастатический РМЖ редко поддается лечению. У 1/3 женщин с РМЖ обнаруживаются метастазы в других органах (отдаленные метастазы) [5]. Место и скорость метастазирования зависят от первичного молекулярного подтипа опухоли.

В настоящее время микроРНК исследуются в качестве новых потенциальных биомаркеров РМЖ, в частности маркеров метастазирования, прогноза рецидива опухоли и опухолевого ответа на терапию.

Биогенез и действие микроРНК

МикроРНК были выделены в начале 1990-х годов у *Caenorhabditis elegans* [6]. МикроРНК представляют собой группу небольших молекул, которые эволюционно высококонсервативны и кодируются примерно 1 % генома у большинства видов [7]. С момента открытия lin-4 увеличилось число исследований таких одноцепочечных РНК. Это класс небольших белок-некодирующих РНК, которые функционируют в качестве регуляторов генов путем дегградации их мРНК-мишеней и ингибирования трансляции. Было обнаружено более 2000 микроРНК человека, которые регулируют около 30 % всех его генов [8].

С помощью полимеразы II первичная микроРНК транскрибируется из интрона кодирующего гена или межгенной области. После дальнейшей обработки с помощью ряда ферментов или функциональных белков, таких как Drosha, Exportin 5 и Dicer, зрелая микроРНК подвергается сплайсингу из ее предшественника [9]. Несмотря на то что в составе микроРНК всего 22 пары нуклеотидов, они играют важную роль в посттранскрипционной регуляции путем связывания их мишеней с неполным спариванием оснований, особенно в 3'-UTR-концах мРНК, что приводит к подавлению трансляции или дегградации мРНК [10]. Исследования показывают, что микроРНК обладают высокой специфичностью экспрессии в разных тканях и на разных стадиях развития. Также они играют важную роль в различных биологических процессах, таких как пролиферация, дифференцировка и апоптоз клеток [11]. Некоторые работы продемонстрировали, что микроРНК, расположенные в одном кластере, могут совместно участвовать в функциональных процессах, и их функции могут меняться в зависимости от физиологических или патологических условий [12].

Классификация микроРНК по их воздействию на экспрессию генов

Известно, что некоторые микроРНК имеют дифференциальную экспрессию при многих видах онкологических заболеваний, в том числе при РМЖ. Аномальная экспрессия микроРНК в опухолях РМЖ изучается, в частности, с точки зрения ее функциональной роли в прогрессировании рака. Выделяют 2 вида микроРНК: онкогенные (онкомиры, oncomirs), стимулирующие развитие опухоли, и микроРНК, подавляющие опухолевый процесс (супрессорные). Считается, что хрупкие участки и геномные области, участвующие в онкогенных перестройках в раковой клетке, также влияют на экспрессию микроРНК [13]. Различные виды рака могут иметь общие aberrантные микроРНК, хотя в большинстве своем микроРНК специфичны для каждого вида рака [14]. Например, были идентифицированы циркулирующие микроРНК, которые коррелируют с подтипами РМЖ [15]. Связь микроРНК с подтипами РМЖ показана на рис. 1.

Онкомиры в опухоли молочной железы

К микроРНК, имеющим онкогенное действие, относят микроРНК-21, -155, -182, -10b, -27a, -9. МикроРНК-21 (miR-21) является одной из наиболее известных и изученных микроРНК в разных видах опухолей. Ее экспрессия резко повышена при РМЖ, что связывают с ростом опухоли, метастазами и плохим прогнозом течения заболевания. Исследования прогнозируют взаимодействие miR-21 с такими генами, как *TPM1*, *PDCD4*, *TIMP3* и *PTEN*, что приводит к инвазии и метастазированию опухоли [16].

Гиперэкспрессия микроРНК-155 (miR-155) часто встречается в ткани опухоли молочной железы и негативно влияет на выживаемость и хемочувствительность (через ген *FOXO3a*) опухолевых клеток, в то время как пониженная экспрессия miR-155 может усилить клеточную хемочувствительность и апоптоз [17]. Гены *SOCS1*, *STAT3*, а также ген каспазы-3 являются мишенями miR-155, такие взаимодействия могут



Рис. 1. МикроРНК и молекулярные подтипы рака молочной железы
Fig. 1. MicroRNAs (miR) and molecular subtypes of breast cancer

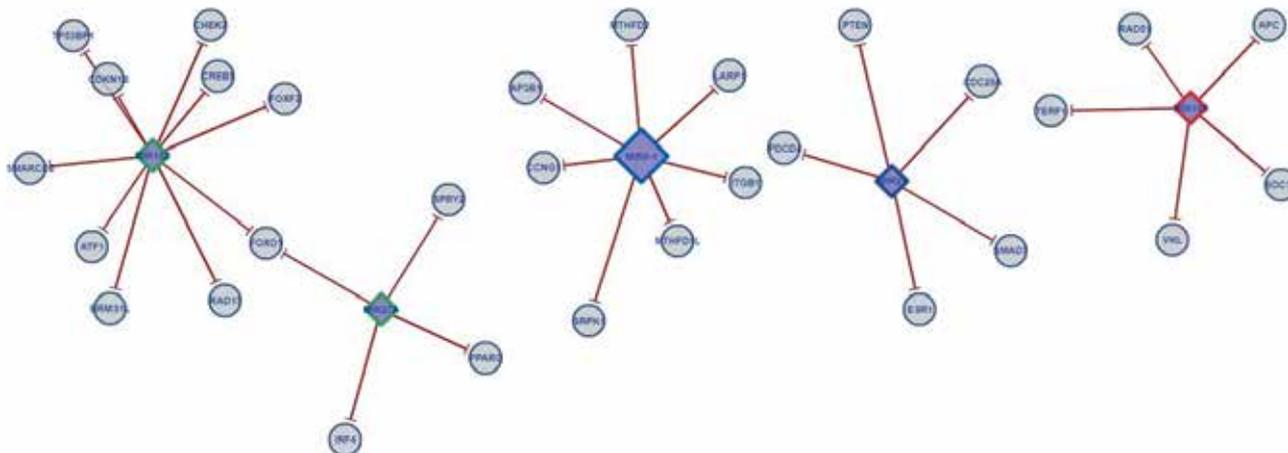


Рис. 2. Некоторые онкомиры и их таргетные гены-мишени при раке молочной железы в базе данных микроРНК miRDB

Fig. 2. Some oncomirs and their target genes in breast cancer according to the miRDB database for microRNAs

приводить к воспалительным реакциям и снижению апоптоза [18, 19].

МикроРНК-182 (miR-182) также часто гиперэкспрессируется в тканях опухоли молочной железы, что приводит (наиболее вероятно, через ген-мишень *MMP-9*) к инвазии клеток и образованию колоний опухолевых клеток. Некоторые исследования демонстрируют, что гены *MIM* и *FOXO1* также являются мишенями miR-182 и участвуют в метастазировании РМЖ. Продемонстрировано, что β-катенин, ключевой регулятор эпителиально-мезенхимального перехода, положительно регулирующий экспрессию miR-182 в тканях опухолей молочной железы, также способствует метастазированию [20, 21].

По некоторым данным, микроРНК-10b (miR-10b) также участвует в метастазировании РМЖ через

ген-мишень *TWIST1*, в инвазии и миграции клеток РМЖ – через гены-мишени *HOXD10* и *Tiam1*. Уровень экспрессии miR-10b положительно коррелирует с клинической стадией и метастазами в лимфатические узлы. Было показано, что ген *E-cadherin* вместе с miR-10b участвует в модуляции метастазов РМЖ [22].

Описано, что микроРНК-27a (miR-27a) через ген-мишень *FOXO1* способствует продвижению клеток по клеточному циклу и ингибирует гибель клеток, через ген-мишень *ZBTB10* стимулирует неоангиогенез [23, 24].

Продемонстрировано, что микроРНК-9 (miR-9) через гены-мишени *E-cadherin* и *VEGF* способствует инвазивности, метастазированию и неоангиогенезу [25].

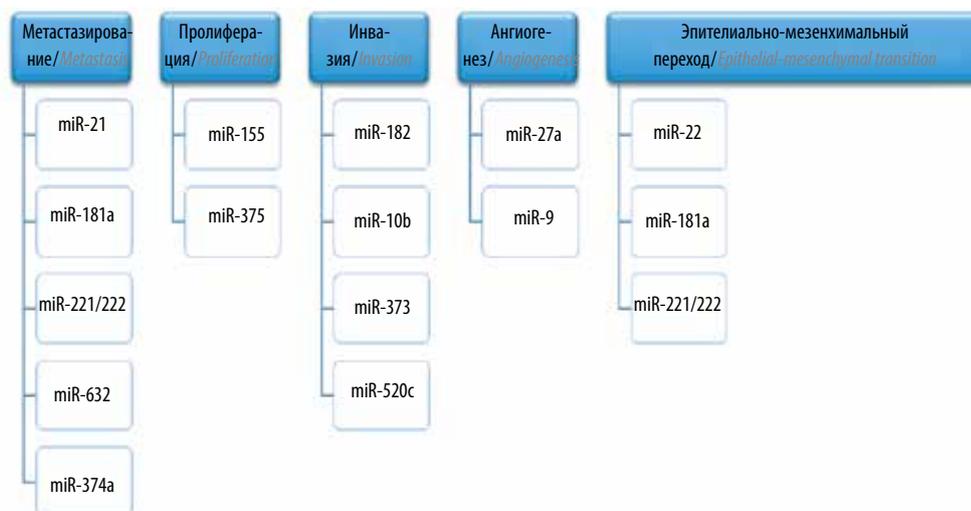


Рис. 3. Онкомиры и их участие в процессах развития рака молочной железы

Fig. 3. Oncomirs and their involvement in the development of breast cancer

Для демонстрации связи некоторых микроРНК с генами при РМЖ мы провели построение соответствующих генных сетей, используя базу данных miRDB. Результаты представлены на рис. 2. Как видно, каждая микроРНК способна взаимодействовать с несколькими генами, что может приводить к различному влиянию в зависимости от функционального состояния клетки. Продемонстрировано также действие 2 микроРНК на 1 таргетный ген.

Более полно участие онкомиров в процессах, приводящих к прогрессии РМЖ, показано на рис. 3.

МикроРНК-супрессоры в опухоли молочной железы

МикроРНК-let-7 являются самыми древними и консервативными. Они были обнаружены у *Caenorhabditis elegans* [26]. Показано, что let-7a на начальном этапе развития РМЖ снижает экспрессию генов-мишеней *H-Ras* и *HMG2*. Гиперэкспрессия let-7, по некоторым данным, приводит к задержке развития РМЖ [27]. Экспрессия let-7b часто снижена в метастазах в лимфатических узлах. Эта микроРНК подавляет миграцию клеток и инвазию через следующие гены-мишени: *PAK1*, *DIAPH2*, *RDX* и *ITGB8* [28].

МикроРНК-145 (miR-145) играет роль супрессора при РМЖ и участвует в специфических этапах развития заболевания. Ген *IRS-1* является прямой мишенью miR-145, и считается, что он необходим для дифференцировки раковых стволовых клеток [29]. Ген *ER-α* является 2-й мишенью. Он отрицательно регулируется miR-145, что приводит к снижению пролиферации клеток РМЖ [30]. MiR-145 может снижать экспрессию белка Rhotekin, что может приводить к ингибированию роста клеток и индуцированию апоптоза [31]. Ген *MUC1* также является мишенью miR-145, что, наиболее вероятно, приводит к уменьшению экспрессии β-катенина и кадгерина-11 и подавлению инвазии клеток и метастазов в легкие [32]. Обнаружено, что miR-145 блокирует экспрессию *Oct4* и способна препятствовать эпителиально-мезенхимальному переходу [33].

МикроРНК-200b (miR-200b) регулирует пластичность опухолевых клеток, а также участвует в метастазировании. Экспериментально выявлено, что miR-200b/c препятствует эпителиально-мезенхимальному переходу, ингибируя ген-мишень *ZEB2*, а также появлению макроскопических метастазов в клеточных линиях РМЖ [34, 35].

Содержание микроРНК-205 (miR-205) значительно снижено в ткани опухоли молочной железы. Некоторые работы описывают, что miR-205 отрицательно регулирует эпителиально-мезенхимальный переход через гены-мишени *ZEB1* и *ZEB2* [36]. Также через гены-мишени *HER3* и *VEGF-A* miR-205 подавляет клеточную пролиферацию, рост и инвазию клеток РМЖ в экспериментах *in vitro* [37]. Было обнаружено, что miR-205 может способствовать изменению

фенотипа стволовых клеток, ассоциированных с раком, что придает ей потенциальную терапевтическую ценность [38].

МикроРНК-335 (miR-335) часто является ключевой в метастатическом РМЖ [39] и может подавлять миграцию и инвазию его клеток через гены-мишени *SOX4* и *tenascin C* [40]. Регулируя *BRCA1*, *ER-α*, *IGF1*, *Sp1* и *ID4*, miR-335 выполняет свою супрессирующую функцию, уменьшая жизнеспособность клеток и индуцируя апоптоз [41].

МикроРНК-19a (miR-19a) через ген-мишень *Fra-1* способна влиять на фенотип макрофагов, ассоциированных с опухолью. Макрофаги, ассоциированные с опухолью, являются основными компонентами опухолевого микроокружения, которое играет доминирующую роль в развитии рака. Переход макрофагов, ассоциированных с опухолью, из проиммунного (M1) фенотипа в иммуносупрессивный (M2) является основным признаком злокачественности новообразования [42]. Повторное введение miR-19a в этот вид макрофага способствует превращению фенотипа M1 в M2, что приводит к увеличению миграции и инвазии клеток РМЖ [43].

Результаты по анализу связи некоторых супрессорных микроРНК с генами при РМЖ на основе базы данных miRDB представлены на рис. 4. Как видно, микроРНК способны блокировать несколько генов и на один и тот же ген могут воздействовать несколько микроРНК. Участие супрессорных микроРНК в различных процессах развития РМЖ представлено на рис. 5.

Профилирование микроРНК

Дифференциальная экспрессия микроРНК тесно связана со специфическими стадиями опухоли, метастазами в лимфатические узлы, плохим прогнозом и ответом на специфические методы лечения при многих типах рака, в том числе РМЖ. В конце 2000-х годов было обнаружено, что сыворотка, слюна, моча и материнское молоко содержат микроРНК, которые

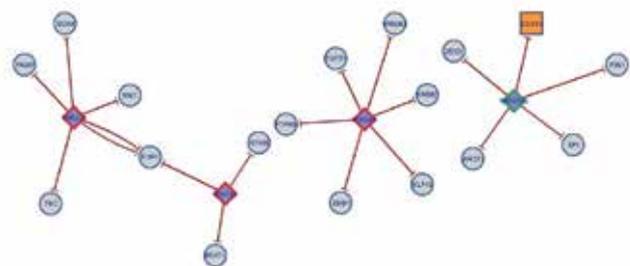


Рис. 4. Некоторые микроРНК-супрессоры и их таргетные гены-мишени при раке молочной железы в базе данных микроРНК miRDB

Fig. 4. Some microRNAs suppressors and their target genes in breast cancer according to the miRDB database

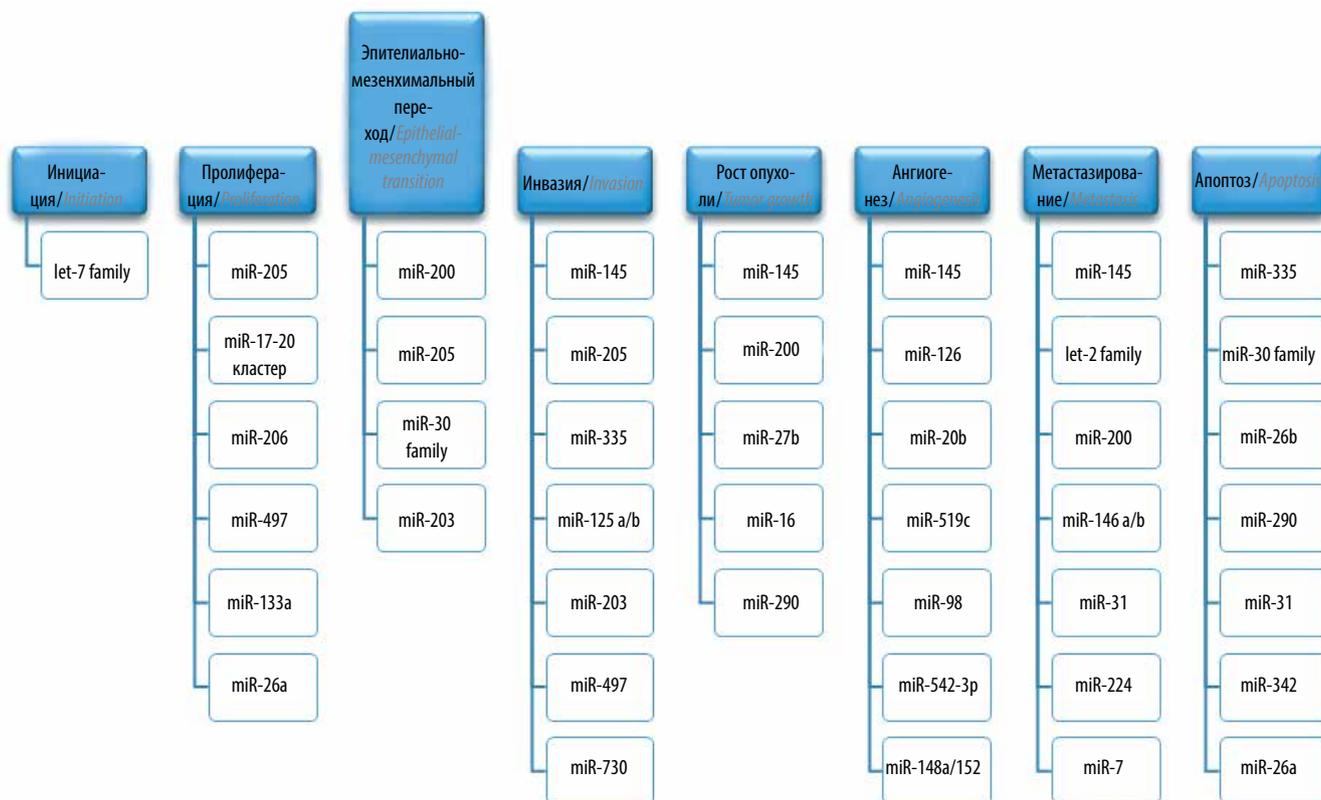


Рис. 5. Супрессорные микроРНК и их участие в ключевых элементах развития рака молочной железы
Fig. 5. Suppressor microRNAs (miR) and their involvement in key processes during breast cancer development

упакованы в микропузырьки, или экзосомы, или существуют в виде соединений с защитными модификациями [44–46].

Профилирование микроРНК коррелирует с биологическими процессами более точно, чем профилирование генов, поэтому используется для ранней диагностики РМЖ и определения прогноза терапии у пациентов с РМЖ. С. Vlenkigon и соавт. впервые проанализировали экспрессию микроРНК и геномные изменения в РМЖ человека в 2007 г. и обнаружили отчетливые сигнатуры микроРНК в различных подтипах РМЖ (люминальный тип А, люминальный тип В, базальноподобный, HER2-положительный), которые помогают определить прогноз [47]. В 2011 г. Т.А. Farazi и соавт. выполнили глубокое секвенирование микроРНК в РМЖ и показали, что кластер микроРНК 17–92 имеет гиперэкспрессию в тройном негативном РМЖ, в отличие от других типов РМЖ [48].

Профилирование микроРНК необходимо для определения прогноза. Гиперэкспрессия miR-767-3p, -128a, -769-3p связана с плохим прогнозом, как и miR-27b, -44, -210 в эстрогенотрицательных подтипах РМЖ [49]. Семейство let-7 имеет пониженную экспрессию в образцах метастазов в лимфатических узлах или РМЖ с высоким индексом пролиферации, что указывает на то, что дефицит микроРНК

семейства let-7 связан с плохим прогнозом [50]. MiR-181a и кластер miR-221/miR-222 являются ценными диагностическими и прогностическими кандидатами из-за их положительной корреляции с развитием опухоли. Было обнаружено несколько микроРНК, которые изменили свою экспрессию в плазме крови пациентов с РМЖ по сравнению со здоровыми людьми [51, 52]. Экспрессия miR-451, -21, -16 в сыворотке крови пациентов с раком молочной железы была увеличена по сравнению с экспрессией здоровых людей [53]. Также была определена разнонаправленная экспрессия микроРНК в сыворотке крови больных РМЖ: miR-21, -106a, -155 были значительно гиперэкспрессированы, тогда как экспрессия miR-126, -199a, -335 в образцах опухолей была противоположна показателям обычных образцов [54]. Существенно, что вышеуказанные повышенные уровни микроРНК были резко снижены в послеоперационном периоде по сравнению с предоперационными случаями. Полученные данные подтверждают предположение о том, что эти циркулирующие микроРНК в сыворотке могут служить диагностическими маркерами для РМЖ.

МикроРНК как маркеры

Были проанализированы уровни экспрессии микроРНК в разных молекулярных подтипах РМЖ. Так,

в базальноподобном РМЖ выявлена гиперэкспрессия miR-150, -142-3p, -142-5p, -148a, -106a/b, -18a, -93, -155, -25, -187, -135b; в HER2-положительном – гиперэкспрессия miR-150, -142-3p, -142-5p, -148a, -106b, -93, -155, -25, -187; в люминальном типе А – гиперэкспрессия miR-126, -136, -100, -99a, -145, -10a, -199a/b, -130a, -30a-3p, -30a-5p, -224, -214, -let-7a/b/c/f, -342; в люминальном типе В – гиперэкспрессия miR-106a/b, -93, -25, -10a, -30a-3p, -30a-5p, -224, -let-7b/c/f, -342.

Также по уровню экспрессии микроРНК опухоли можно разделить на эстрогенположительные и эстрогенотрицательные: у эстрогенположительных выявлены гиперэкспрессия miR-126, -136, -100, -99a, -145, -10a, -199a/b, -130a, -30a-3p, -30a-5p, -224, -214, -let7a/b/c/f, -342 и пониженная экспрессия miR-135b, -187, -25, -155, -93, -18a, -106a/b, -148a, -142-3p, -142-5p, -150, а у эстрогенотрицательных – наоборот [55].

МикроРНК также исследуются в качестве маркеров рецидива опухоли. Гиперэкспрессия miR-301 связана с высоким риском рецидива опухоли [56]. Дифференциальная экспрессия miR-10b, -34a, -155 коррелирует с наличием метастазов у больных РМЖ [57]. Для определения связи экспрессии микроРНК с клиническими характеристиками при применении неоадьювантной химиотерапии было обнаружено, что miR-375 связана с хорошим клиническим исходом, а уровень экспрессии miR-122 был значительно повышен в группе с рецидивом опухоли.

МикроРНК и лечение рака молочной железы

Несмотря на достижения в области выявления и терапии, РМЖ по-прежнему является серьезной проблемой для врачей-онкологов. Традиционные методы лечения, такие как хирургия, химиотерапия и лучевая терапия, хотя и эффективны, но имеют существенные побочные эффекты. В настоящее время проводятся исследования микроРНК, участвующих в развитии РМЖ, для выявления их терапевтического значения. Некоторые данные указывают на то, что терапия на основе микроРНК оказалась эффективной в культурах клеток. Ингибирование онкогенной miR-21 уменьшает развитие опухоли и метастатический потенциал посредством проапоптотических и ан-

типролиферативных эффектов [58]. Введение miR-205 улучшает чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы путем отрицательного воздействия на рецепторы HER3 в клетках РМЖ [59]. Снижение экспрессии miR-34 оказывает радиочувствительный эффект на мутантный белок p53 [60]. Системное лечение мышей с опухолями антагонами miR-10b также давало положительные лечебные эффекты при подавлении метастазов РМЖ [61]. Кроме того, введение let-7 оказалось эффективным при эстрогенположительном метастатическом РМЖ мыши и регулировало апоптоз и дифференцировку раковых стволовых клеток [62]. Таким образом, многие работы позволяют ожидать повышения эффективности терапии РМЖ.

Заключение

В последние десятилетия активно развиваются исследования по выяснению молекулярных механизмов развития РМЖ. Задачей настоящей работы была демонстрация существенной роли дисрегуляции микроРНК в прогрессировании РМЖ. Описаны биогенез микроРНК и молекулярные механизмы развития опухолевого процесса в молочной железе с участием микроРНК. МикроРНК обладают существенным потенциалом в качестве маркеров прогноза. Изучение взаимосвязи микроРНК и их таргетных генов-мишеней создает основу для разработки новых таргетных препаратов для терапии РМЖ. Однако поле для дальнейших исследований остается широким. Например, неизвестна роль многих микроРНК в развитии РМЖ, неясно, одинакова ли определяемая экспрессия микроРНК в сыворотке крови больных РМЖ и в опухолевой ткани молочной железы. Отдельную проблему создают взаимодействие микроРНК с несколькими мишенями и их возможное участие как в прогрессировании рака, так и в развитии нормальной ткани, что затрудняет разработку таргетных терапевтических препаратов на основе микроРНК. Таким образом, исследование молекулярных механизмов прогрессирования ракового процесса в молочной железе с участием микроРНК формирует базу для создания маркеров прогноза развития РМЖ, диагностических маркеров, а также новых таргетных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30. PMID: 23335087. DOI: 10.3322/caac.21166.
2. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90. PMID: 21296855. DOI: 10.3322/caac.20107.
3. Sica A., Larghi P., Mancino A. et al. Macrophage polarization in tumour progression. *Cancer Biol* 2008;18(5):349–55. PMID: 18467122. DOI: 10.1016/j.semcancer.2008.03.004.
4. Scully O.J., Bay B.H., Yip G. et al. Breast cancer metastasis. *Cancer Genomics Proteomics* 2012;9(5):311–20. PMID: 22990110.
5. Bartels C.L., Tsongalis G.J. MicroRNAs: novel biomarkers for human cancer. *Clin Chem* 2009;55(4):623–31. PMID: 19246618. DOI: 10.1373/clinchem.2008.112805.
6. Esquela-Kerscher A., Slack F.J. Oncomirs – microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(4):259–69. PMID: 16557279. DOI: 10.1038/nrc1840.

7. Bartel D.P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism and function. *Cell* 2004;116(2):281–97. PMID: 14744438.
8. Christodoulatos G.S., Dalamaga M. Micro-RNAs as clinical biomarkers and therapeutic targets in breast cancer: quo vadis? *World J Clin Oncol* 2014;5(2):71–81. PMID: 24829853. DOI: 10.5306/wjco.v5.i2.71.
9. Kim V.N. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(5):376–85. PMID: 15852042. DOI: 10.1038/nrm1644.
10. O'Hara S.P., Mott J.L., Splinter P.L. et al. MicroRNAs: key modulators of posttranscriptional gene expression. *Gastroenterology* 2009;136(1):17–25. PMID: 19049808. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.11.028.
11. Croce C.M., Calin G.A. MiRNAs, cancer, and stem cell division. *Cell* 2005;122(1):6–7. PMID: 16009126. DOI: 10.1016/j.cell.2005.06.036.
12. Tanzer A., Stadler P.F. Molecular evolution of a microRNA cluster. *J Mol Biol* 2004;339(2):327–35. PMID: 15136036. DOI: 10.1016/j.jmb.2004.03.065.
13. Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D. et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(9):2999–3004. PMID: 14973191. DOI: 10.1073/pnas.0307323101.
14. Andorfer C.A., Necela B.M., Thompson E.A. et al. MicroRNA signatures: clinical biomarkers for the diagnosis and treatment of breast cancer. *Trends Mol Med* 2011;17(6):313–9. PMID: 21376668. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.01.006.
15. McGuire A., Brown J.A., Kerin M.J. Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring. *Cancer Metastasis Rev* 2015;34(1):145–55. PMID: 25721950. DOI: 10.1007/s10555-015-9551-7.
16. Wang W., Luo Y. MicroRNAs in breast cancer: oncogene and tumor suppressors with clinical potential. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015;16(1):18–31. PMID: 25559952. DOI: 10.1631/jzus.B1400184.
17. Kong W., He L., Coppola M. et al. MicroRNA-155 regulates cell survival, growth, and chemosensitivity by targeting FOXO3a in breast cancer. *J Biol Chem* 2010;285(23):17869–79. PMID: 20371610. DOI: 10.1074/jbc.M110.101055.
18. Jiang S., Zhang H.W., Lu M.H. et al. MicroRNA-155 functions as an OncomiR in breast cancer by targeting the suppressor of cytokine signaling 1 gene. *Cancer Res* 2010;70(8):3119–27. PMID: 20354188. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4250.
19. Ovcharenko D., Kelnar K., Johnson C. et al. Genome-scale microRNA and small interfering RNA screens identify small RNA modulators of TRAIL-induced apoptosis pathway. *Cancer Res* 2007;67(22):10782–8. PMID: 18006822. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1484.
20. Chiang C.H., Hou M.F., Hung W.C. Up-regulation of miR-182 by β -catenin in breast cancer increases tumorigenicity and invasiveness by targeting the matrix metalloproteinase inhibitor RECK. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(4):3067–76. PMID: 23333633. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.01.009.
21. Lei R., Tang J., Zhuang X. et al. Suppression of MIM by microRNA-182 activates RhoA and promotes breast cancer metastasis. *Oncogene* 2014;33(10):1287–96. PMID: 23474751. DOI: 10.1038/onc.2013.65.
22. Liu Y., Zhao J., Zhang P.Y. et al. MicroRNA-10b targets E-cadherin and modulates breast cancer metastasis. *Med Sci Monit* 2012;18(8):BR299–308. PMID: 22847191.
23. Tang W., Yu F., Yao H. et al. MiR-27a regulates endothelial differentiation of breast cancer stem like cells. *Oncogene* 2014;33(20):2629–38. PMID: 23752185. DOI: 10.1038/onc.2013.214.
24. Guttilla I.K., White B.A. Coordinate regulation of FOXO1 by miR-27a, miR-96, and miR-182 in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2009;284(35):23204–16. PMID: 19574223. DOI: 10.1074/jbc.M109.031427.
25. Ma L., Young J., Prabhala H. et al. MiR-9, a MYC/MYCN-activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis. *Nat Cell Biol* 2010;12(3):247–56. PMID: 20173740. DOI: 10.1038/ncb2024.
26. Johnson S.M., Lin S.Y., Slack F.J. The time of appearance of the C. elegans let-7 microRNA is transcriptionally controlled utilizing a temporal regulatory element in its promoter. *Dev Biol* 2003;259(2):364–79. PMID: 12871707.
27. Yu F., Yao H., Zhu P. et al. Let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell* 2007;131(6):1109–23. PMID: 18083101. DOI: 10.1016/j.cell.2007.10.054.
28. Hu X., Guo J., Zheng L. et al. The heterochronic microRNA let-7 inhibits cell motility by regulating the genes in the actin cytoskeleton pathway in breast cancer. *Mol Cancer Res* 2013;11(3):240–50. PMID: 23339187. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0432.
29. Rubin R., Arzumanyan A., Soliera A.R. et al. Insulin receptor substrate (IRS)-1 regulates murine embryonic stem (mES) cells self-renewal. *J Cell Physiol* 2007;213(2):445–53. PMID: 17620314. DOI: 10.1002/jcp.21185.
30. Spizzo R., Nicoloso M.S., Lupini L. et al. MiR-145 participates with TP53 in a death-promoting regulatory loop and targets estrogen receptor- α in human breast cancer cells. *Cell Death Differ* 2010;17(2):246–54. PMID: 19730444. DOI: 10.1038/cdd.2009.117.
31. Wang S., Bian C., Yang Z. et al. MiR-145 inhibits breast cancer cell growth through RTKN. *Int J Oncol* 2009;34(5):1461–6. PMID: 19360360.
32. Sachdeva M., Mo Y.Y. MicroRNA-145 suppresses cell invasion and metastasis by directly targeting mucin 1. *Cancer Res* 2010;70(1):378–87. PMID: 19996288. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2021.
33. Hu J., Guo H., Li H. et al. MiR-145 regulates epithelial to mesenchymal transition of breast cancer cells by targeting Oct4. *PLoS One* 2012;7(9):e45965. PMID: 23049906. DOI: 10.1371/journal.pone.0045965.
34. Li X., Roslan S., Johnstone C.N. et al. MiR-200 can repress breast cancer metastasis through ZEB1-independent but moesin-dependent pathways. *Oncogene* 2014;33(31):4077–88. PMID: 24037528. DOI: 10.1038/onc.2013.370.
35. Dykxhoorn D.M., Wu Y., Xie H. et al. MiR-200 enhances mouse breast cancer cell colonization to form distant metastases. *PLoS One* 2009;4(9):e7181. PMID: 19787069. DOI: 10.1371/journal.pone.0007181.
36. Gregory P.A., Bracken C.P., Bert A.G. et al. MicroRNAs as regulators of epithelial-mesenchymal transition. *Cell Cycle* 2008;7(20):3112–8. PMID: 18927505. DOI: 10.4161/cc.7.20.6851.
37. Iorio M.V., Casalini P., Piovani C. et al. MicroRNA-205 regulates HER3 in human breast cancer. *Cancer Res* 2009;69(6):2195–200. PMID: 19276373. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2920.
38. Chao C.H., Chang C.C., Wu M.J. et al. MicroRNA-205 signaling regulates mammary stem cell fate and tumorigenesis. *J Clin Invest* 2014;124(7):3093–106. PMID: 24911147. DOI: 10.1172/JCI73351.
39. Png K.J., Yoshida M., Zhang X.H. et al. MicroRNA-335 inhibits tumor reinitiation and is silenced through genetic and epigenetic mechanisms in human breast cancer. *Genes Dev* 2011;25(3):226–31. PMID: 21289068. DOI: 10.1101/gad.1974211.
40. Tavazoie S.F., Alarcón C., Oskarsson T. et al. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 2008;451(7175):147–52. PMID: 18185580. DOI: 10.1038/nature06487.
41. Heyn H., Engelmann M., Schreck S. et al. MicroRNA miR-335 is crucial for the BRCA1 regulatory cascade in breast cancer development. *Int J Cancer* 2011;129(12):2797–806. PMID: 21618216. DOI: 10.1002/ijc.25962.
42. Mukhtar R.A., Nseyo O., Campbell M.J. et al. Tumor-associated macrophages in breast cancer as potential biomarkers for new treatments and diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2011;11(1):91–100. PMID: 21171924. DOI: 10.1586/erm.10.97.

43. Yang J., Zhang Z., Chen C. et al. MicroRNA-19a-3p inhibits breast cancer progression and metastasis by inducing macrophage polarization through downregulated expression of Fra-1 proto-oncogene. *Oncogene* 2014;33(23):3014–23. PMID: 23831570. DOI: 10.1038/onc.2013.258.
44. Gilad S., Meiri E., Yogev Y. et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One* 2008;3(9):e3148. PMID: 18773077. DOI: 10.1371/journal.pone.0003148.
45. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(30):10513–8. PMID: 18663219. DOI: 10.1073/pnas.0804549105.
46. Chen X., Gao C., Li H. et al. Identification and characterization of microRNAs in raw milk during different periods of lactation, commercial fluid, and powdered milk products. *Cell Res* 2010;20(10):1128–37. PMID: 20548333. DOI: 10.1038/cr.2010.80.
47. Blenkiron C., Goldstein L.D., Thorne N.P. et al. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol* 2007;8(10):R214. PMID: 17922911. DOI: 10.1186/gb-2007-8-10-r214.
48. Farazi T.A., Horlings H.M., Ten Hoeve J.J. et al. MicroRNA sequence and expression analysis in breast tumors by deep sequencing. *Cancer Res* 2011;71(13):4443–53. PMID: 21586611. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0608.
49. Buffa F.M., Camps C., Winchester L. et al. MicroRNA-associated progression pathways and potential therapeutic targets identified by integrated mRNA and microRNA expression profiling in breast cancer. *Cancer Res* 2011;71(17):5635–45. PMID: 21737487. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0489.
50. Taylor M.A., Sossey-Alaoui K., Thompson C.L. et al. TGF- β upregulates miR-181a expression to promote breast cancer metastasis. *J Clin Invest* 2013;123(1):150–63. PMID: 23241956. DOI: 10.1172/JCI64946.
51. Chen W.X., Hu Q., Qiu M.T. et al. MiR-221/222: promising biomarkers for breast cancer. *Tumour Biol* 2013;34(3):1361–70. PMID: 23529451. DOI: 10.1007/s13277-013-0750-y.
52. Cuk K., Zucknick M., Heil J. et al. Circulating microRNAs in plasma as early detection markers for breast cancer. *Int J Cancer* 2013;132(7):1602–12. PMID: 22927033. DOI: 10.1002/ijc.27799.
53. Nguyen D.P., Li J., Yadav S.S. et al. Recent insights into NF- κ B signalling pathways and the link between inflammation and prostate cancer. *BJU Int* 2014;114(2):168–76. PMID: 24215139. DOI: 10.1111/bju.12488.
54. Wang F., Zheng Z., Guo J. et al. Correlation and quantitation of microRNA aberrant expression in tissues and sera from patients with breast tumor. *Gynecol Oncol* 2010;119(3):586–93. PMID: 20801493. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.07.021.
55. Mattie M.D., Benz C.C., Bowers J. et al. Optimized high-throughput microRNA expression profiling provides novel biomarker assessment of clinical prostate and breast cancer biopsies. *Mol Cancer* 2006;5:24. PMID: 16784538. DOI: 10.1186/1476-4598-5-24.
56. Shi W., Gerster K., Alajez N.M. et al. MicroRNA301 mediates proliferation and invasion in human breast cancer. *Cancer Res* 2011;71:2926. PMID: 21393507. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3369.
57. Roth C., Rack B., Müller V. et al. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R90. PMID: 21047409. DOI: 10.1186/bcr2766.
58. Si M.L., Zhu S., Wu H. et al. MiR-21-mediated tumor growth. *Oncogene* 2007;26(19):2799–803. PMID: 17072344. DOI: 10.1038/sj.onc.1210083.
59. Meng F., Henson R., Lang M. et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. *Gastroenterology* 2006;130(7):2113–29. PMID: 16762633. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.02.057.
60. Weidhaas J.B., Babar I., Nallur S.M. et al. MicroRNAs as potential agents to alter resistance to cytotoxic anticancer therapy. *Cancer Res* 2007;67(23):11111–6. PMID: 18056433. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2858.
61. Ma L., Reinhardt F., Pan E. et al. Therapeutic silencing of miR-10b inhibits metastasis in a mouse mammary tumor model. *Nat Biotechnol* 2010;28(4):341–7. PMID: 20351690. DOI: 10.1038/nbt.1618.
62. Barh D., Malhotra R., Ravi B. et al. MicroRNA let-7: an emerging next-generation cancer therapeutic. *Curr Oncol* 2010;17(1):70–80. PMID: 20179807.

Вклад авторов

К.А. Гришина: написание текста рукописи;
 В.А. Хайленко: обзор публикаций по теме статьи;
 Д.В. Хайленко: обзор публикаций по теме статьи;
 А.В. Карпухин: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование.

Authors' contributions

K.A. Grishina: article writing;
 V.A. Khaylenko: reviewing of publications of the article's theme;
 D.V. Khaylenko: reviewing of publications of the article's theme;
 A.V. Karpukhin: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила: 02.07.2018. **Принята к публикации:** 10.08.2018.
Article received: 02.07.2018. **Accepted for publication:** 10.08.2018.