

DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-66-71

О.А. Бейлерли*, И.Ф. Гареев**МИКРО-РНК КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ
ПРИ НЕЙРОБЛАСТОМАХ**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

✉ *О.А. Бейлерли, Башкирский государственный медицинский университет, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина 3, e-mail: obeylerli@mail.ru

Нейробластома – наиболее распространенная внекраниальная солидная опухоль, которая является одной из основных причин смерти от рака у детей в возрасте от 1 до 5 лет. Причем на нее приходится около 15% всей смертности от онкологии в детском возрасте. Новообразование имеет характерные особенности, такие как ранний возраст дебюта заболевания, высокая частота метастазирования при диагностике у пациентов старше 1 года и тенденция к спонтанной регрессии у детей раннего возраста. Хотя и было ранее определено несколько прогностических факторов (возраст, стадия, гистология, наследственность), идентификация неинвазивных биомаркеров для наблюдения за болезнью и мониторинг терапии действительно все еще остаются клинической необходимостью. В обзоре описаны последние данные о микроРНК в нейробластоме с акцентом на те, которые участвуют в прогрессировании опухоли, метастазировании и имеют лекарственную устойчивость. Кроме того, обсуждено их потенциальное применение в терапии этой опухоли.

Ключевые слова:**Цитировать:****ORCID ID**

нейробластома, микроРНК, биомаркер, терапия.

Бейлерли О.А., Гареев И.Ф. Микро-РНК как терапевтические мишени при нейробластомах. Инновационная медицина Кубани. 2019;16(4):66-71. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-66-71

О.А. Бейлерли, <https://0000-0002-6149-5460>И.Ф. Гареев, <https://0000-0002-4965-0835>**О.А. Beylerli*, I.F. Gareev****MICRO-RNA AS THERAPEUTIC TARGETS FOR NEUROBLASTOMAS**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

✉ *Ozal A.Beylerli, Bashkir State Medical University, 450008, 3, Lenina street, Ufa, Republic Bashkortostan, e-mail: obeylerli@mail.ru

Neuroblastoma is one of the most common extracranial solid tumors in children. One of the main causes of death from childhood cancer in children aged one to five years, and it accounts for about 15% of all deaths from cancer in children. They have characteristic features, such as an early age of onset, a high frequency of metastasis in the diagnosis of patients older than 1 year and a tendency to spontaneous regression of tumors in young children. Although several prognostic factors were identified (age, stage, histology, heredity), identifying non-invasive biomarkers for disease surveillance and monitoring therapy is indeed still a clinical necessity. In this review, we describe the latest miRNA data in neuroblastoma, with an emphasis on those involved in tumor progression, metastasis, and drug resistance. In addition, we will discuss their potential use in the treatment of this tumor.

Keywords:**Cite this article as:****ORCID ID**

neuroblastoma, miRNA, biomarker, therapy.

Cite this article as: Beylerli O.A., Gareev I.F. Micro-RNA as therapeutic targets for neuroblastomas. Innovative Medicine of Kuban. 2019;16(4):66-71. DOI: 10.35401/2500-0268-2019-16-4-66-71

O.A. Beylerli, <https://0000-0002-6149-5460>I.F. Gareev, <https://0000-0002-4965-0835>**ВВЕДЕНИЕ**

Нейробластома (НБ) является опухолью симпатической нервной системы, считается эмбриональным раком и встречается в основном у детей и подростков. По оценкам, ежегодно в Европе диагностируется около 15 тысяч новых случаев рака у детей, при этом примерно 8-10% составляют нейробластомы, частота которых достигает 1,8 на миллион человек. НБ представляет 15% всех случаев смерти от онкологии у детей. Является эмбриональной опухолью с наименьшей относительной выживаемостью за пять лет [1]. Зачастую появляется в одном из надпочечников, но также

может возникать в нервных тканях шейного отдела, грудной клетки, живота и таза. Пациенты с НБ распределяются по разным группам риска в соответствии с клиническими патологическими переменными, такими как стадия (классификация ISSN), возраст на момент постановки диагноза, амплификация онкогена MYCN, гистология опухоли (классификация Shimada). Хотя выживаемость пациентов с низким и средним уровнем риска очень хорошая, пациенты с высоким риском имеют плохой прогноз и требуют интенсивных схем химиотерапии. Несмотря на интенсивное лечение, более 60% детей с НБ не выживают [2, 3].

Лечение нейробластом высокого риска

Последовательность лечения, применяемая к НБ высокого риска, состоит из 4 фаз: индукция, местный контроль, консолидация и лечение остаточного заболевания биологическими агентами [4]. Режим индукции состоит из комбинации антрациклинов, алкилирующих агентов, соединений платины и ингибиторов топоизомеразы II, которая называется COJEC (цисплатин, винкристин, карбоплатин, этопозид и циклофосфамид). Обычно его вводят 8 циклов по 10 дней. Этот период интенсивной химиотерапии направлен на уменьшение размера первичной опухоли (местный контроль) для облегчения ее хирургического удаления. После операции лечение вступает в фазу консолидации с высокими дозами миелоабляционной химиотерапии (бусульфан, мелфалан), с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. После выздоровления очаговая лучевая терапия применяется в месте первичной опухоли, а также в местах с метастатическими очагами. Для терапии остаточных опухолевых клеток используют биологические агенты в качестве антител, направленных против специфических антигенов НБ (например, анти-GD2); либо применяют 13-цис-Ретиноевую кислоту в качестве дифференцирующего агента, в основном в комбинации с IL-2 (участвует в активации иммунной системы).

Устойчивость к терапии

Несмотря на последовательное и комбинаторное лечение, у 60% пациентов развиваются рецидивы и метастазы [2, 5]. Прогрессирование НБ высокого риска связано с приобретением невосприимчивости к лечению, которая обычно характеризуется множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). МЛУ обычно обусловлена несколькими клеточными факторами и сигнальными путями, являющимися одним из главных препятствий для успеха химиотерапии. В МЛУ участвуют типичные элементы НБ высокого риска, такие как увеличение экспрессии онкогенов (например, MYCN), усиление передачи сигналов рецепторами тирозинкиназы (TrkB / BDNF) или изменения функции генов-супрессоров опухолей (например, p53) [6-9]. Также была показана экспрессия критических элементов апоптотических сигнальных путей [10, 11]. Кроме того, приобретенная хеморезистентность также может быть вызвана увеличением клеточного изгнания лекарств из-за сверхэкспрессии мембранных транспортеров типа ABC [12, 13]. Из-за множества механизмов, которые могут вызывать резистентность к традиционным методам лечения при НБ, однонаправленной терапии недостаточно для успешного лечения опухолей. В этом смысле желательно найти молекулы, которые могли бы влиять на множественные клеточные процессы и, таким образом, улучшать терапевтический ответ.

Эпигенетическая терапия как новая альтернатива

Эпигенетика охватывает различные механизмы регуляции экспрессии генов посредством структурных модификаций хроматина (например, метилирование ДНК, ацетилирование гистонов) и посттранскрипционную регуляцию с помощью некодирующих РНК (например, микроРНК). В НБ наблюдались изменения в эпигенетической структуре опухолевых клеток, например, в ацетилировании гистонов или aberrантном метилировании в областях промотора ДНК специфических генов, таких как каспаза-8 или крупные фрагменты хромосом [14, 15]. Эти изменения напрямую связаны с выживанием пациентов, метастатической способностью опухолей или резистентностью к терапии [16-18]. Таким образом, эпигенетическая терапия появляется в качестве альтернативы традиционному лечению и направлена на улучшение сдвигов, которые могут способствовать агрессивности опухолей. Примером первых «эпигенетических препаратов», которые в настоящее время находятся в клинической фазе, являются ингибиторы гистондеацетилазы (например, вальпроевая кислота), которые в настоящее время проверяются в клинических испытаниях с минимальными побочными эффектами [19]. Наряду с лекарственными средствами, модулирующими структуру или функцию хроматина, растет интерес к терапевтическому использованию посттранскрипционных регуляторов, таких как некодирующие РНК. На вершине этого типа молекул находятся микроРНК (miRNA), которые представляют собой некодирующие РНК небольшого размера (18-25 нуклеотидов), которые регулируют экспрессию генов посредством прямого взаимодействия с их генами-мишенями.

Функция микроРНК

Гены miRNAs могут быть расположены в межгенных последовательностях, в интронах или экзонах кодирующих генов, как в некодирующих генах. Их транскрипция может быть осуществлена с помощью РНК-полимеразы II-III и транскрибирована в простых единицах от своего собственного промотора или в более сложных молекулах из 2 или более микроРНК (называемых кластерами) от общего промотора. Исходный транскрипт (называемый pri-miRNA) имеет структуру CAP (английская кепка) на 5' конце и хвост полиаденинов на 3' конце. Эта молекула свернута в форме вилки и распознается ферментами DRISHA и DGCR8, которые обрезают концы, образуя самую короткую форму предшественника (~ 70-80 нуклеотидов), называемую pre-miRNA. Эти pre-miRNA экспортируются в цитоплазму благодаря действию фермента XPO5 и обрабатываются эндонуклеазой DICER1, что приводит к образованию функциональной двухцепочечной молекулы (18-25 нуклеотидов).

Наконец, 2 нити разделяются и включаются в мульти-протеиновый комплекс RISC (РНК-индуцированный сигнальный комплекс), функция которого состоит в том, чтобы направлять miRNA к их мРНК-мишени. Обе цепи (-5' и -3') могут быть функционально релевантными независимо от их обилия и стабильности. Как только комплекс RISC-miRNA расположен в гене-мишени, происходит ингибирование трансляции и/или деградации мРНК. В очень специфических случаях miRNAs могут выполнять свою регуляторную роль экспрессии, связываясь с 5'UTR областью [20].

Использование микроРНК в клинике

Растет число доклинических исследований, основанных на микроРНК, которые показали улучшенный или схожий эффект, по сравнению с традиционными методами лечения. Его использование может иметь различные технические преимущества:

1. miRNAs являются регуляторными элементами, которые могут воздействовать одновременно на несколько мРНК и, следовательно, влиять на разные компоненты одного и того же молекулярного сигнального пути или даже на разные. Это сводит к минимуму возможность компенсации другими избыточными путями или другими белками из того же семейства.

2. В отличие от мРНК, зрелые микроРНК уже являются непосредственно функциональным продуктом гена и не требуют какого-либо другого типа регуляции транскрипции для осуществления своей функции.

3. Наконец, miRNAs стабильны в замороженной ткани, а также в образцах тканей, фиксированных в формалине и парафине. Это позволяет извлечь их с помощью стандартизированных методов оценки, таких как количественная ПЦР, в любой момент лечения пациента.

МикроРНК и нейробластома

Lin и др. были одними из первых исследователей, наблюдавших, что анализ экспрессии подмножества miRNAs позволил классифицировать пациентов с высоким и низким риском с высокой чувствительностью и специфичностью. В настоящее время было идентифицировано множество miRNAs, которые регулируют различные онкогенные свойства НБ. Далее сосредоточимся на тех, у которых доказан терапевтический эффект в доклинических исследованиях.

МикроРНК с функцией подавления роста опухоли

Первым примером miRNA, которая подавляла рост НБ, является miR-34a [22]. Эта miRNA расположена в хромосомной области 1p36 и регулируется геном-супрессором опухоли TP53 [23]. Поэтому терапевтическая стратегия направлена на восстановление

уровней этой микроРНК. Фактически, его сверхэкспрессия вызывает уменьшение пролиферации клеток и их увеличение в результате апоптоза как *in vitro*, так и *in vivo* [24]. Одной из первых стратегий выявления микроРНК с терапевтическим потенциалом был анализ их экспрессии и корреляции с различными параметрами агрессивности опухоли. В соответствии с этой стратегией был идентифицирован miR-542, который является одной из miRNAs с более низкой экспрессией в НБ, а также сильнее коррелирует с низкой выживаемостью. Сверхэкспрессия его формы miR-542-5p в ортотопических моделях НБ вызывает явное уменьшение объема опухоли [25]. Недавно также было доказано, что лечение мышцей с НБ наночастицами, нагруженными miR-542-3p, также вызывает уменьшение пролиферации и увеличение гибели клеток вследствие апоптоза в опухолях [26]. Другой используемой стратегией было изучение miRNAs, которые могут модулировать гены или процессы, явно вовлеченные в НБ. Первым очевидным примером для изучения была регуляция MYCN с помощью miRNAs. Результаты этого исследования позволили нам идентифицировать ряд микроРНК, способных подавлять экспрессию белка MYCN, таких как miR-34ac, miR-449, miR-19ab, miR-101 и let-7/miR-202 [27]. Однако только в случае let-7 есть доказательства, которые демонстрируют его терапевтический потенциал. Molenaar и др. продемонстрировали, что регулятор let-7, LIN28B, усилен в НБ высокого риска и, следовательно, частично ответствен за низкую экспрессию let-7 и последующее увеличение экспрессии MYCN [28]. Он также высоко экспрессируется в НБ, частично из-за потери экспрессии miR-27b. Уровни экспрессии miR-27b низки в НБ. Внутривенное введение этой miRNA вызывает значительное снижение роста опухоли при лечении мышцей с НБ [29]. Аналогичные результаты были также получены при лечении мышцей, ксенотрансплантированных клеточными линиями НБ, с miR-200a. Эта miRNA принадлежит к семейству miR-200, изменение ее экспрессии было продемонстрировано во множестве опухолей [30]. Терапевтический эффект от повышения уровней miR-200a был связан со снижением экспрессии транскрипционного фактора AP2-у [31].

Существует ряд исследований, в которых утверждают, что терапия микроРНК может способствовать ограничению метастатической способности клеток НБ. Первый пример найден в работе Zhang и др., где они проанализировали регуляцию металлопротеазы MMP-14 с помощью микроРНК. MMP-14 представляет собой белок, участвующий в миграции, инвазии и метастазировании, поэтому он является терапевтической мишенью для НБ. Авторы продемонстрировали, что сверхэкспрессия miR-9 способна

снижать уровни MMP-14 и подавлять рост опухоли и метастатическую способность клеток НБ [32]. Экспрессия MMP-14 напрямую регулируется фактором HIF-2α. Недавно было отмечено, что HIF-2α может также экспрессироваться в негипоксических опухолевых областях. В свою очередь, этот фактор может регулироваться эпигенетически с помощью miR-145. Сверхэкспрессия miR-145 в НБ вызывает снижение роста опухоли, ангиогенеза и метастазирования [33]. Другой из miRNAs, участвующих в метастазировании, является miR-335. Экспрессия этой miRNA напрямую репрессируется онкогеном MYCN. Как следствие, экспрессия различных элементов сигнального пути TGF (например, ROCK, MAPK1 и LRGR1) может быть увеличена, предоставляя большую способность метастазирования клеткам НБ. В независимом исследовании miR-335 и miR-363 были идентифицированы как гены, регулируемые белком GRP-R, участвующие в онкогенезе и метастазах НБ. Сверхэкспрессия miR-335 и miR-363 в клеточных линиях НБ снижали их способность к росту опухоли и метастазированию *in vivo* [34]. Также было показано, что MYCN может взаимодействовать с HDAC2 для подавления экспрессии miRNAs, таких как miR-183. В этом случае сверхэкспрессия miR-183 также была достаточной для уменьшения роста опухоли *in vivo* [35]. Иногда экспрессии одной микроРНК может быть недостаточно для получения терапевтического эффекта, но ее можно использовать в сочетании с традиционными или экспериментальными методами лечения. Так обстоят дела с miR-138, который регулирует экспрессию гена теломеразы (hTERT), ответственного за неопределенный рост опухолей. Увеличение экспрессии miR-138 при НБ не влияло на рост опухоли само по себе, но усиливало терапевтические эффекты флавоноидов, таких как, например, апигенин [36].

МикроРНК с онкогенной функцией

Был идентифицирован ряд микроРНК, которые могут иметь онкогенные функции, их экспрессия повышена в опухолях с плохим прогнозом, а ингибирование может приводить к терапевтическому эффекту. Примером является недавно описанный miR-558. Эта микроРНК имеет нетрадиционный механизм действия. В отличие от подавляющего большинства микроРНК, основной функцией которых является подавление трансляции и индукция деградации мРНК, miR-558 связывается с промоторной областью геномишеней, таких как ген гепараназы (HSPE), стабилизирующий мРНК и повышающий уровень белка. Этот фермент участвует в процессах инвазии, роста опухоли и ангиогенеза. С другой стороны, Qi и др. продемонстрировали, что внутривенное введение молекул для ингибирования функции miR-558 (антимир) при-

водило к снижению белка HSPE, вызывая уменьшение роста опухоли, количества кровеносных сосудов и легочных метастазов [38]. Еще одна из микроРНК, ингибирование которой имеет большой терапевтический потенциал – это miR-380-5p. Эта микроРНК была идентифицирована, как регулятор гена-супрессора опухоли TP53. Хотя этот ген часто мутирует или удаляется во многих опухолях, в НБ его генетические изменения редки [39]. Однако мы знаем, что функция TP53 важна для передачи сигнала генотоксических стимулов, которые генерируются химиотерапевтическими препаратами. Следовательно, один из механизмов, с помощью которых опухолевые клетки могут переносить экспрессию гена TP53, заключается в посттранскрипционном контроле через miRNA. Функция TP53 важна для передачи сигнала генотоксических стимулов, таких, как те, которые генерируются химиотерапевтическими препаратами. Следовательно, один из механизмов, с помощью которых опухолевые клетки могут переносить экспрессию гена TP53, заключается в посттранскрипционном контроле через микроРНК. Этот вариант кажется правдоподобным для определенной группы пациентов с НБ. В частности, у пациентов с повышенным онкогеном MYCN и плохим прогнозом были обнаружены высокие уровни miR-380-5p. Ингибирование miR-380-5p путем внутрибрюшинного введения антимира было способно уменьшить рост опухолей в новообразованиях, зависящих от онкогена MYCN, индуцирующего TP53-зависимую гибель клеток [40].

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Использование микроРНК в клинической практике стало реальностью. В области онкологии первой молекулой, вступившей в клиническую фазу, является MIRX34. Это соединение имитирует miR-34, miRNA с функцией подавления опухоли, экспрессия которой снижается во множестве опухолей. Одним из ограничений этих соединений является то, что при введении венозным путем и без какого-либо типа инкапсуляции их распределение сосредоточено в основном в печени, где оно очень эффективно, но быстро метаболизируется и выводится из организма, что ограничивает его терапевтический потенциал в других тканях. Следовательно, для улучшения биораспределения микроРНК требуется расширение исследований, возможно, путем их инкапсулирования в везикулярные наночастицы, изготовленные из биосовместимых материалов. Это обеспечит большую стабильность и постоянство в кровотоке, чтобы у них было больше времени для накопления в опухолевой ткани для проявления своей противоопухолевой функции с большей эффективностью.

Таким образом, эпигенетическая терапия становится альтернативой традиционному лечению и на-

правлена на улучшение изменений, которые способствуют агрессивности опухолей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gatta G, Ferrari A, Stiller CA, et al. Embryonal cancers in Europe. *Eur J Cancer*. 2012;48:1425-33. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.027>.
- Zage PE, Kletzel M, Murray K, et al. Outcomes of the POG 9340/9341/9342 trials for children with high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:747-53.
- Seeger RC, Reynolds CP. Treatment of high-risk solid tumors of childhood with intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *PediatrClin North Am*. 1991;38:393-424.
- Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. *PediatrClin North Am*. 2008;55:97-120. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2007.10.014>.
- Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ, et al. High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: A randomised trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:247-56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70069-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70069-X).
- Ho R, Eggert A, Hishiki T, Minturn JE, Ikegaki N, Foster P, et al. Resistance to chemotherapy mediated by TrkB in neuroblastomas. *Cancer Res*. 2002;62:6462-6.
- Jaboin J, Kim CJ, Kaplan DR, Thiele CJ. Brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB protects neuroblastoma cells from chemotherapy-induced apoptosis via phosphatidylinositol 3'-kinase pathway. *Cancer Res*. 2002;62:6756-63.
- Scala S, Wosikowski K, Giannakakou P, et al. Brain-derived neurotrophic factor protects neuroblastoma cells from vinblastine toxicity. *Cancer Res*. 1996;56:3737-42.
- Keshelava N, Zuo JJ, Chen P, et al. Loss of p53 function confers high-level multidrug resistance in neuroblastoma cell lines. *Cancer Res*. 2001;61:6185-93.
- Castle VP, Heidelberger KP, Bromberg J, et al. Expression of the apoptosis-suppressing protein bcl-2, in neuroblastoma is associated with unfavorable histology and N-myc amplification. *Am J Pathol*. 1993;143:1543-50.
- Hopkins-Donaldson S, Bodmer JL, Boursoud KB, et al. Loss of caspase 8 expression in highly malignant human neuroblastoma cells correlates with resistance to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand induced apoptosis. *Cancer Res*. 2000;60:4315-9.
- Goldstein LJ, Fojo AT, Ueda K, et al. Expression of the multidrug resistance, MDR1, gene in neuroblastomas. *J Clin Oncol*. 1990;8:128-36. <https://doi.org/10.1200/JCO.1990.8.1.128>.
- Norris MD, Bordow SB, Marshall GM, et al. Expression of the gene for multidrug-resistance-associated protein and outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*. 1996;334:231-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM19961253340405>.
- Yang Q, Kiernan CM, Tian Y, et al. Methylation of CASP8, DCR2, and HIN-1 in neuroblastoma is associated with poor outcome. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3191-7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2846>.
- Buckley PG, Das S, Bryan K, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of neuroblastic tumors reveals clinically relevant epigenetic events and largescale epigenomic alterations localized to telomeric regions. *Int J Cancer*. 2011;128:2296-305. <https://doi.org/10.1002/ijc.25584>.
- Weber M, Davies JJ, Wittig D, et al. Chromosome-wide and promoter-specific analyses identify sites of differential DNA methylation in normal and transformed human cells. *Nat Genet*. 2005;37:853-62. <https://doi.org/10.1038/ng1598>.
- Grau E, Martinez F, Orellana C, et al. Epigenetic alterations in disseminated neuroblastomatous cells: Influence of TMS1 gene hypermethylation in relapse risk in NB patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:1415-21. <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0796-9>.
- Charlet J, Schnekenburger M, Brown KW, Diederich M. DNA demethylation increases sensitivity of neuroblastoma cells to chemotherapeutic drugs. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:858-65. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.009>.
- Stiborova M, Poljakova J, Eckschlager T, et al. DNA and histone deacetylases as targets for neuroblastoma treatment. *Interdiscip Toxicol*. 2010;3:47-52. <https://doi.org/10.2478/v10102-010-0010-6>.
- Soriano A, Jubierre L, Almazan-Moga A, et al. MicroRNAs as pharmacological targets in cancer. *Pharmacol Res*. 2013;75:3-14. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.03.006>.
- Lin RJ, Lin YC, Chen J, et al. microRNA signature and expression of Dicer and Drosha can predict prognosis and delineate risk groups in neuroblastoma. *Cancer Res*. 2010;70:7841-50. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>.
- Welch C, Chen Y, Stallings RL. MicroRNA-34a functions as a potential tumor suppressor by inducing apoptosis in neuroblastoma cells. *Oncogene*. 2007;26:5017-22. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210293>.
- Raver-Shapira N, Marciano E, Meiri E, et al. Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis. *Mol Cell*. 2007;26:731-43. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.05.017>.
- Tivnan A, Orr WS, Gubala V, et al. Inhibition of neuroblastoma tumor growth by targeted delivery of microRNA-34a using anti-disialoganglioside GD2 coated nanoparticles. *PLoS One*. 2012;7:e38129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038129>.
- Bray I, Tivnan A, Bryan K, et al. MicroRNA-542-5p as a novel tumor suppressor in neuroblastoma. *Cancer Lett*. 2011;303:56-64. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.01.016>.
- Althoff K, Lindner S, Odersky A, et al. miR-542-3p exerts tumor suppressive functions in neuroblastoma by downregulating Survivin. *Int J Cancer*. 2015;136:1308-20. <https://doi.org/10.1002/ijc.29091>.
- Buechner J, Tomte E, Haug BH, et al. Tumor-suppressor microRNAs let-7 and mir-101 target the proto-oncogene MYCN and inhibit cell proliferation in MYCN-amplified neuroblastoma. *Br J Cancer*. 2011;105:296-303. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.220>.
- Molenaar JJ, Domingo-Fernandez R, Ebus ME, et al. LIN28B induces neuroblastoma and enhances MYCN levels via let-7 suppression. *Nat Genet*. 2012;44:1199-206. <https://doi.org/10.1038/ng.2436>.
- Lee JJ, Drakaki A, Iliopoulos D, Struhl K. MiR-27b targets PPAR-gamma to inhibit growth, tumor progression and the inflammatory response in neuroblastoma cells. *Oncogene*. 2012;31:3818-25. <https://doi.org/10.1038/ncr.2011.543>.
- Feng X, Wang Z, Fillmore R, et al. MiR 200, a new star miRNA in human cancer. *Cancer Lett*. 2014;344:166-73. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013>.
- Gao SL, Wang LZ, Liu HY, et al. miR-200a inhibits tumor proliferation by targeting AP-2gamma in neuroblastoma cells. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:4671-6. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.11.4671>.
- Zhang H, Qi M, Li S, et al. microRNA-9 targets matrix metalloproteinase 14 to inhibit invasion, metastasis, and angiogenesis of neuroblastoma cells. *Mol Cancer Ther*. 2012;11:1454-66. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-0001>.
- Zhang H, Pu J, Qi T, et al. MicroRNA-145 inhibits the growth, invasion, metastasis and angiogenesis of neuroblastoma

cells through targeting hypoxia-inducible factor 2 alpha. *Oncogene*. 2014;33:387-97. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.574>.

34. Qiao J, Lee S, Paul P, et al. miR-335 and miR-363 regulation of neuroblastomatogenesis and metastasis. *Surgery*. 2013;154:226-33. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.005>.

35. Lodrini M, Oehme I, Schroeder C, et al. MYCN and HDAC2 cooperate to repress miR-183 signaling in neuroblastoma. *Nucleic Acids Res*. 2013;41:6018-33. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt346>.

36. Chakrabarti M, Banik NL, Ray SK. miR-138 overexpression is more powerful than hTERT knockdown to potentiate apigenin for apoptosis in neuroblastoma in vitro and in vivo. *Exp Cell Res*. 2013;319:1575-85. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.02.025>.

37. Nadir Y, Brenner B. Heparanase multiple effects in cancer. *Thromb Res*. 2014;133Suppl 2:S90-4. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(14\)50015-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(14)50015-1).

38. Qu H, Zheng L, Pu J, et al. miRNA-558 promotes tumorigenesis and aggressiveness of neuroblastoma cells through activating the transcription of heparanase. *Hum Mol Genet*. 2015;24:2539-51. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv018>.

39. Tweddle DA, Pearson AD, Haber M, et al. The p53 pathway and its inactivation in neuroblastoma. *Cancer Lett*. 2003;197:93-8. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(03\)00088-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(03)00088-0).

40. Swarbrick A, Woods SL, Shaw A, et al. miR-380-5p represses p53 to control cellular survival and is associated with

poor outcome in MYCN-amplified neuroblastoma. *Nat Med*. 2010;16:1134-40. <https://doi.org/10.1038/nm.2227>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бейлерли Озал Арзуманоглы, аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). E-mail: obeyleylerli@mail.ru.

Гареев Ильгиз Фанилевич, аспирант кафедры нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа, Россия). E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.07.2019 г.

AUTHOR CREDENTIALS

Ozal A. Beylerli, Postgraduate Student of Urology Department with ICPE course, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). E-mail: obeyleylerli@mail.ru.

Ilgiz F. Gareev, Postgraduate Student, Department of Neurosurgery and Medical Rehabilitation with ICPE course, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 27.07.2019