

# ИССЛЕДОВАНИЕ микроРНК У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

**А.Н. Ширшова<sup>1</sup>, Д.Н. Кушлинский<sup>2</sup>, М.Л. Филипенко<sup>1</sup>,  
С.В. Муштенко<sup>3</sup>, И.В. Терешкина<sup>3</sup>, Л.В. Адамян<sup>2</sup>, Н.Е. Кушлинский<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ФГБНУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

<sup>2</sup> ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина, Москва

*Одним из наиболее выдающихся открытий в биологии последнего десятилетия следует считать обнаружение системного уровня регуляции активности генов с помощью малых некодирующих молекул — микроРНК. На основании анализа мировой литературы в статье показана биологическая и клиническая роль микроРНК в патогенезе рака яичников. Поскольку рак яичников, как и любой вид злокачественных опухолей, характеризуется глубокими генетическими и эпигенетическими нарушениями уровней экспрессии микроРНК, онкогинекологи проявляют пристальный интерес к изучению этой проблемы. Предпринимаются попытки выявления ключевых микроРНК, перспективных для диагностики, оценки прогноза и создания таргетных препаратов при этой патологии, что и было представлено авторами на основании анализа данных мировой литературы.*

**Ключевые слова:** микроРНК, таргетная терапия, диагностика опухолей, рак яичников.

## THE STUDY OF microRNA IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

**A.N. Shirshova<sup>1</sup>, D.N. Kushlinskiy<sup>2</sup>, M.L. Filipenko<sup>1</sup>,  
S.V. Mushtenko<sup>3</sup>, I.V. Tereshkina<sup>3</sup>, L.V. Adamyan<sup>2</sup>, N.E. Kushlinskiy<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «Academician V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center», Moscow

*The identification of systemic level of gene expression regulation through the use of small non-coding molecules — microRNA should be considered one of the most outstanding discoveries in biology over the last decade. Based on the analysis of the world literature the article demonstrates biological and clinical role of microRNA in the pathogenesis of ovarian cancer. Since ovarian cancer as any type of malignant tumors is characterized by deep genetic and epigenetic disorders in the levels of microRNA expression, gynecologic oncologists take a particular interest in the study of this problem. At the present time a number of efforts have been made to reveal the key microRNA, prospective for the diagnosis, evaluation of the prognosis and for the creation of targeted therapy drugs for this pathology. All this was presented by the authors based on the review of the world literature.*

**Key words:** microRNA, targeted therapy, diagnosis of tumors, ovarian cancer.

К настоящему времени сформулированы основные и дополнительные признаки, отличающие опухолевую клетку от клетки нормальной ткани, однако эти характеристики изменяются и дополняются в результате значительного прогресса, достигнутого в последние годы в области экспериментальной онкологии, молекулярной генетики и биохимии [3, 25, 35]. Одним

из наиболее выдающихся открытий в биологии последнего десятилетия следует считать обнаружение системного уровня регуляции активности генов с помощью малых некодирующих молекул — микроРНК [1]. Подавление экспрессии генов с участием микроРНК считают важным механизмом, вовлеченным в большинство внутриклеточных сигнальных путей у многих

эукариот. Нарушение этого механизма обнаружено при различных патологиях, в том числе и при развитии опухоли [1].

МикроРНК представляют собой небольшие молекулы, транскрибируются с геномной ДНК, подвергаются процессингу и экспорту в цитоплазму. Они могут входить в состав транскриптов, кодирующих белки, либо транскрибироваться с белок-некодирующих участков. Первый процессинг происходит с участием специализированного ферментного комплекса либо в ходе стандартного сплайсинга мРНК. После экспорта в цитоплазму промежуточный продукт подвергается окончательному процессингу с образованием активного РНК-белкового комплекса, способного связываться с комплементарными участками мРНК-«мишеней». Результатом такого связывания является подавление трансляции с данной мРНК. Сама мРНК может быть расщеплена за счет РНКазной активности комплекса. Известно, что в геноме человека закодировано несколько тысяч микроРНК, образующих обширную регуляторную сеть, которая задействована в самых разных сигнальных путях и клеточных процессах.

МикроРНК активно изучают при онкологических заболеваниях, в качестве перспективных маркеров и потенциальных терапевтических агентов. Кроме того, предполагают использовать микроРНК в диагностике и определении прогноза онкологических заболеваний [2, 4, 5]. Пристальный интерес к исследованию микроРНК проявляют онкогинекологи, особенно у больных раком яичников (РЯ), поскольку эти опухоли отличаются крайне агрессивным клиническим течением, неблагоприятным прогнозом и вторичной химиорезистентностью, что приводит к быстрой гибели больных.

К злокачественным опухолям яичников относят неэпителиальные опухоли и собственно РЯ, происходящий из клеток эпителия. Патогенез заболевания сложен, многообразен и до конца не изучен. К основным факторам риска развития РЯ относят пожилой возраст, позднюю первую беременность или отсутствие беременностей, короткий срок лактации. Известно, что 5–10% от общего числа случаев РЯ являются наследственными. Выделяют три формы семейного РЯ: 1) РЯ; 2) сочетание РЯ и рака молочной железы; 3) сочетание РЯ и колоректального рака (син-

дром Линча). Наследственная форма РЯ в том числе обусловлена мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Прогноз при неэпителиальных злокачественных опухолях яичников в целом более благоприятный, чем при эпителиальных. Морфологически эпителиальные злокачественные опухоли яичников подразделяют на серозные, муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные, плоскоклеточные, переходно-клеточные, смешанные эпителиальные и недифференцированную карциному. Наиболее неблагоприятным РЯ считают его светлоклеточный тип. При распространенном процессе прогноз РЯ в большей степени определяет TNM-стадия заболевания.

В 2002 г. G.A.Calin et al. впервые опубликовали данные о вовлеченности микроРНК в канцерогенез [9]. За последующие 13 лет различными научными группами выполнено множество исследований, посвященных роли микроРНК в злокачественной трансформации клетки. Показана ассоциация специфических профилей экспрессии микроРНК с TNM стадией заболевания, гистологическим типом опухоли, молекулярно-генетическими событиями в клетках опухоли, ответом на терапию.

Первое исследование изменения уровня экспрессии микроРНК при РЯ выполнено в 2007 г. в лаборатории С.М. Стосе на 15 образцах нормальной ткани яичников и 69 образцах РЯ, из них: серозный (31), эндометриоидный (8), светлоклеточный (4), муцинозный (1), гистологические типы и 9 недифференцированных карцином [29]. Показано, что наиболее значимо увеличиваются уровни экспрессии микроРНК-200a, -141, К-200с и -200b и снижаются уровни микроРНК-199A, -140, микроРНК-145 и -125b1. На основании предложенного профиля экспрессии микроРНК авторам удалось не только дифференцировать образцы РЯ от нормальных тканей яичников, но и выделить некоторые гистологические его подтипы. Так, например, микроРНК-21, микроРНК-203 и микроРНК-205 были сверхэкспрессированы только в образцах опухолей эндометриоидного гистотипа РЯ [29]. E.J.Nam et al. также обнаружили высокую экспрессию онкогенной микроРНК-21 в 85% и значительное снижение экспрессии микроРНК-125b в 95% образцах РЯ [46].

L. Zhang et al. в исследовании образцов опухолей на ранних и поздних стадиях РЯ

показали связь значительного снижения экспрессии микроРНК-15а, -34а и -34b с опухоль-супрессорной функцией [73]. Ген микроРНК-15а оказался делетирован в 23,9% образцах РЯ [73]. R.Eitan et al. аналогично наблюдали снижение уровня микроРНК-34а, а также микроРНК-200а и -449b по мере прогрессии заболевания от I стадии к III [20].

В настоящее время, по данным различных исследовательских групп, более 50 микроРНК, определяемых в плазме крови, являются онкомирами в отношении РЯ (табл. 1).

Роль членов семейства микроРНК-200 (-141, -200а, -200b, -200с, -429) в патогенезе РЯ не однозначна. С одной стороны, известно, что микроРНК-200 ингибируют эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), т.е. выступают онкосупрессорами; с другой стороны, опубликованы данные о том, что высокий уровень микроРНК-200 ассоциирован с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Мишенями микроРНК-200 являются репрессоры транскрипции E-кадгерина Zeb-1, Zeb-2. E-кадгерин вовлечен в механизмы регуляции межклеточной адгезии, клеточной подвижности и пролиферации эпителиальных клеток. Подавление экспрессии E-кадгерина — необходимое условие ЭМП. Известно, что ЭМП представляет собой процесс утраты клетками опухоли эпителиального фенотипа в пользу мезенхимального, характеризующегося синтезом N-кадгерина, виментина, фибробласт-специфического протеина-1, матриксных металлопротеиназ. ЭМП является центральным событием в механизмах метастазирования [33].

S.V. Pecot et al. показали, что микроРНК-200 также ингибируют ангиогенез, снижая экспрессию цитокинов интерлейкина-8 и CXCL1. На различных экспериментальных моделях авторы убедительно продемонстрировали торможение ангиогенеза и регрессию опухоли в целом при введении синтетических микроРНК-200 [51]. Помимо микроРНК-200 в негативной регуляции ангиогенеза участвуют микроРНК-145, -125b, -199а и 27а [33].

МикроРНК-181а, напротив, активирует ЭМП ингибированием Smad7 — негативного регулятора индуктора ЭМП — трансформирующего фактора роста b (TGFb). МикроРНК-9 также активирует ЭМП, непосредственно ингибируя экспрессию E-кадгерина [49].

МикроРНК-31, -214 и -155 вовлечены в регуляцию формирования опухоль-ассоциированных фибробластов — компонента опухолевого микроокружения, обеспечивающего ее прогрессию [45].

*BRCA1/2* являются генами-супрессорами опухолевого роста, кодируют белки системы репарации двуцепочечных разрывов ДНК. Носительство мутаций в генах *BRCA 1/2* ассоциировано с высоким риском развития злокачественных опухолей яичников. Тем не менее у таких пациенток прогноз в целом благоприятнее, чем при носительстве генов дикого типа, что объясняется лучшим ответом на терапию препаратами платины, нарушающими структуру ДНК.

Однако известно, что в некоторых случаях пациентки с диким типом генов *BRCA 1/2* также могут демонстрировать хороший ответ на терапию препаратами платины. Y. Gu et al. предположили, что в этом случае уровень белков *BRCA 1/2* снижается за счет негативного регулирования

Таблица 1

**МикроРНК, экспрессирующиеся дифференциально в клетках РЯ различных гистотипов, в сравнении с нормальными клетками яичников, доброкачественной аденомой или эндометриозом**

Гистологические варианты рака яичников	Уровень экспрессии	
	Высокий	Низкий
Серозный [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]	МикроРНК-21, -141, -200а/b/c, -203, -205, -214, -92, -93, -126, -29а, -30с-1-3р, -16, -191, -4284, -205	МикроРНК-let-7а/b/c/d/f, -155, -127, -99b, -181а-3р, -343-3р, -450-5р, -132, -26а, -145
Светлоклеточный [14, 16, 17]	МикроРНК-21, -92, -93, -126, -29а, -16, -21, -191, -205	МикроРНК-155, -127, -99b, -let-7f
Эндометриозидный [14, 15, 16, 17]	МикроРНК-21, -92, -93, -126, -29а, -30с-1-3р, -16, -21, -191, -205	МикроРНК-155, -127, -99b, -181а-3р, -343-3р, -450-5р, -let-7f
[14, 17]	МикроРНК-21, -92, -93, -126, -29а, -205	МикроРНК-155, -127, -99b, -let-7f

некоторыми микроРНК [24]. В исследовании авторы обнаружили три кандидатные микроРНК: -146а, -148а и -545, показавшие ассоциацию с благоприятным течением заболевания (общая выживаемость и отсутствие рецидивов) у пациенток с диким типом генов *BRCA 1/2* [24].

Биологическая и клиническая роли некоторых микроРНК в патогенезе злокачественных опухолей яичников представлена в таблице 2.

Прогностическая роль микроРНК оценивают в проспективных исследованиях. В таблице 3 приведены данные девяти исследований, в которых показана ассоциация микроРНК с течением и исходом РЯ, главным образом с показателем общей выживаемости и временем выявления рецидива от начала лечения.

Недостаточный уровень белков системы биосинтеза микроРНК в клетках опухолей ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. А. Faggad et al. в своем исследовании, выполненном на 87 образцах серозного РЯ, обнаружили значительное снижение уровня белка Dicer — ключевого ком-

понента биосинтеза микроРНК [21]. Уровень Dicer обратно коррелировал со стадией заболевания и оказался значительно ассоциирован с общей выживаемостью пациенток. Авторы сделали предположение о глобальном вкладе снижения уровня Dicer в механизмы снижения экспрессии микроРНК в раковых клетках [21]. W.M. Merritt et al. наблюдали снижение мРНК Dicer и Drosha в клетках РЯ на 60 и 51% соответственно [43]. Низкий уровень экспрессии Dicer и Drosha оказался ассоциирован с поздней стадией заболевания и общей выживаемостью. Медиана выживаемости пациенток с низким уровнем Dicer составила 2,33 года, тогда как с высоким — 9,25 лет. С низким уровнем Drosha — 2,74 года, с высоким — 7,92 года соответственно. При одновременной недостаточной экспрессии Dicer и Drosha медиана выживаемости составила 2,66 года, а при высоких их уровнях — 11 лет [43].

Исследования роли микроРНК в формировании химиорезистентности РЯ основаны на сравнении уровней микроРНК в клетках

Таблица 2

**Биологическая и клиническая значимость некоторых микроРНК**

МикроРНК	Мишень	Биологическая и клиническая значимость	
-let-7	HMGA2	Злокачественная трансформация [25, 26]	
-506	SNAI2	Эпителиально-мезенхимальный переход [27]	
	CDK4, CDK6	Пролиферация [28]	
-92а	ITGA5	Клеточная адгезия, инвазия, пролиферация [29]	
-31	MET	Чувствительность к паклитакселу [30]	
	CEBPA, STK40, E2F2	Пролиферация [31]	
-502d-3p	EPHA2, EPHB2	Пролиферация, миграция, инвазия [32]	
-484	VEGFB, VEGFR2	Ангиогенез [33]	
Кластер -199/214	-199а-5p	IKKB, HIF-1A, HIF-2A	Воспаление, миграция, метастазирование, ответ на терапию [34, 35, 36]
	-199а-3p	CD44	Ответ на терапию [37]
	-199b-5p	JAG1	Чувствительность к цисплатину [38]
	-214	PTEN, CCL5	Пролиферация, чувствительность к цисплатину, жизнеспособность клеток, активность опухоль-ассоциированных фибробластов [23, 35, 39]
Семейство -200	-141	KEEP1	Чувствительность к цисплатину [40]
	-141, -200а	MAPK14	Ответ на окислительный стресс, чувствительность к паклитакселу [41]
	-200а	ZEB2	Эпителиально-мезенхимальный переход, миграция, инвазия, клеточное старение [42]
	-200с	ZEB1, TUBB3	Эпителиально-мезенхимальный переход, клеточное старение, клеточная адгезия, миграция, инвазия, чувствительность к паклитакселу [43, 44, 45]
	-200а/б	IL8, CXCL1	Ангиогенез [21]

нечувствительных и чувствительных опухолей или клеточных линий, выявлении дифференциально экспрессирующихся микроРНК и их мишеней. Ввиду широкой гетерогенности молекулярно-генетических особенностей опухолевых клеток внутри одного гистологического типа (статуса иммуногистохимических маркеров) и двойственной роли отдельных микроРНК в канцерогенезе исследователи получают большое число потенциально значимых микроРНК и, в том числе, противоречивые результаты.

Так, в исследовании A. Sorrentino et al. проанализированы уровни экспрессии 381 микроРНК на клеточных линиях РЯ, чувствительных и устойчивых к паклитакселу и цисплатину [58]. Выявлены дифференциально экспрессирующиеся микроРНК: let-7, -30с, -125b, -130a и микроРНК-335. Авторы предполагают, что снижение уровней микроРНК-30с, микроРНК-130a и микроРНК-335, обнаруженное в обеих устойчивых линиях, вносит наибольший вклад в формирование лекарственной резистентности [58].

Одной из мишеней микроРНК-130a является колониестимулирующий фактор макрофагов (М-КСФ). Известно, что М-КСФ стимулирует пролиферацию, дифференцировку и выживание моноцитов, макрофагов и клеток-предшественников костного мозга; продуцируется эпителиальными, стромальными клетками, макрофагами в норме и эпителиальными злокачественными опухолями. Показано, что 75% первичных РЯ и 69% метастазов РЯ продуцируют М-КСФ на уровне, значительно превышающим норму, в связи с чем М-КСФ считают потенциальным маркером, который может быть включен в общую панель маркеров (СА-125II, СА 15–13, СА 72–74), используемых в клинике для диагностики РЯ [59].

Высокий уровень экспрессии М-КСФ и его рецептора ассоциирован с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом в целом. М-КСФ активирует урокиназный активатор плазминогена (uPA), выполняющий, вероятно, ключевую роль в инвазии и метастазировании клеток, так как он превращает плазминоген в плазмин. Плазмин способен непосредственно разрушать некоторые белки внеклеточного матрикса, а также активировать другие металлопротеазы [55]. Роль микроРНК-130a в формировании химиорезистентности в публикации A. Sorrentino et al. мало описана [61]. X. Zhang et al. также показали снижение уровня микроРНК-130a в цисплатин-резистентной культуре клеток РЯ [63]. В своей работе авторы сфокусировались на иной мишени микроРНК-130a—Х-связанных ингибиторах апоптоза, важнейших регуляторах цисплатин-индуцированного апоптоза [74].

Опубликованы данные о том, что ЭМП раковых клеток помимо метастазирования ассоциирован с формированием химиорезистентности. Высокие уровни микроРНК семейств -200, -let-7 и микроРНК-141, ингибирующих ЭМП, характерны для эпителиального фенотипа клеток опухоли. Более того, микроРНК-200, вероятно, увеличивает чувствительность клеток к препаратам, действующим на микротрубочки (паклитаксел, винкристин, эпотилон В), ингибируя β-тубулин III. Тем не менее опубликованы данные о том, что высокий уровень микроРНК семейства -200 также ассоциирован с неблагоприятным прогнозом РЯ [62]. Позже, в 2013 г. S. Prislei et al. в своей работе показали, что высокий уровень экспрессии микроРНК-200 коррелирует с благоприятным или неблагоприятным прогнозом в зависимости от клеточной локализации РНК-связывающего

Таблица 3

**Потенциально прогностически значимые микроРНК для РЯ**

Высокий уровень экспрессии	Прогностическая значимость
МикроРНК-21, -25, -221, -29b, -30d, -410, -645, -519a, -	Неблагоприятный (общая выживаемость) [46, 47, 48, 49, 50]
МикроРНК-203	Неблагоприятный (общая выживаемость, рецидив) [51]
МикроРНК-100, отношение -221/-222, -128, -200, -485–5p, -215/625, -502–5p	Благоприятный (общая выживаемость) [52, 53, 54, 55]
МикроРНК-150, -34a	Благоприятный (общая выживаемость, прогрессирование заболевания) [56]
МикроРНК-187, -335, -31	Благоприятный (общая выживаемость, рецидив) [57, 58]

белка HuR, стабилизирующего мРНК, содержащие AU-богатые элементы [64]. МикроРНК-200 способна усиливать ассоциацию мРНК β-тубулина III с HuR и, таким образом, ее трансляцию. В случае, если белок HuR локализован преимущественно в цитоплазме, микроРНК-200 стимулирует синтез β-тубулина III и опосредует агрессивное течение заболевания [53].

В 2009 г. в работе T. Voren et al. опубликованы результаты исследования уровней экспрессии 335 микроРНК в клетках 16 линий рецидивирующего РЯ, нечувствительных к одному или нескольким из препаратов стандартной химиотерапии: цисплатин, доксорубин, топотекан, паклитаксел, доцетаксел и гемцитабин [6]. 27 микроРНК оказались ассоциированными с резистентностью к терапии, в том числе 7 микроРНК — одновременно к двум препаратам: микроРНК-213, -181a и -181b к доксорубину и гемцитабину, -99b и -514 — к доцетакселу и паклитакселу, -518c — к докситакселу и топотекану, -520f — к доксорубину и цисплатину. Для 52 генов из предполагаемых авторами мишеней ассоциированных микроРНК в литературных источниках описана роль в формировании химиорезистентности [6].

R. Eitan et al. исследовали уровни дифференциально экспрессирующихся микроРНК в образцах опухолей РЯ III стадии, чувствительных и резистентных к препаратам платины [20]. Значимы для формирования химиорезистентности, по мнению авторов, следующие уровни экспрессии микроРНК: высокие уров-

ни микроРНК-23a, -27a, -30c, -let-7g, -199a-3p и низкие уровни -378 и -625 [20].

Роль микроРНК семейства -let-7 в формировании химиорезистентности не однозначна: описано как снижение, так и увеличение уровня экспрессии -let-7 в раковых клетках, нечувствительных к препаратам одной группы.

В 2008 г. N. Yang et al. показали, что рост уровня экспрессии -let-7i увеличивает резистентность раковых клеток к препаратам платины [71]. В 2011 г. L.Lu et al. в проспективном исследовании, напротив, показали, что при высоком уровне -let-7a пациентки хорошо отвечали на монотерапию препаратами платины, а при низком — на терапию препаратами платины в сочетании с паклитакселом [40].

Низкий уровень экспрессии микроРНК-let-7 ассоциирован с резистентностью к препаратам, тропным к микротрубочкам. В основе механизма лежит ингибирование микроРНК-let-7 гена белка IMP-1, стабилизирующего некоторые мРНК. В случае ко-экспрессии IMP-1 стабилизирует мРНК белка множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1, multi-drug resistance 1) [7].

В табл. 4 приведены результаты изучения разными группами исследователей экспрессии микроРНК на клеточных линиях РЯ и в образцах опухолей яичников, показавшие ассоциацию с формированием химиорезистентности клеток рака яичников. Однако для использования этих данных в клинической практике необходимы более глубокие исследования.

Таблица 4

**МикроРНК, вовлеченные в формирование химиорезистентности злокачественных опухолей яичников**

Вид терапии	МикроРНК-ая панель	Уровень экспрессии	Роль в канцерогенезе	Прогноз ответа на терапию (при условии, что уровень экспрессии микроРНК высокий)
Паклитаксел [61, 65, 69, 70, 71]	МикроРНК-30c, -130a/b, -335, -29c, -331, -185, -106a, -9, -155, -200c, -30a-5p, 20b	Высокий	Опухолевый супрессор	Благоприятный
	МикроРНК-514, -126, -99b, -23b, -381, -340, -520f, -22, -367, -let-7e, -21, -321	Сниженный	Онкоген	Неблагоприятный
Цисплатин [39, 40, 63, 66, 72, 73, 74]	МикроРНК-20, -let-7c/e, -30c, -130a, -335, -130a	Высокий	Опухолевый супрессор	Благоприятный
	МикроРНК-300, -93, -141, -214	Сниженный	Онкоген	Неблагоприятный; для микроРНК-141: неблагоприятный для серозного и наиболее неблагоприятный для остальных гистотипов РЯ

Вид терапии	МикроРНК-ая панель	Уровень экспрессии	Роль в канцерогенезе	Прогноз ответа на терапию (при условии, что уровень экспрессии микроРНК высокий)
Доксорубин [65]	МикроРНК-518с	Высокий	Опухолевый супрессор	Благоприятный
	МикроРНК-213, -181b, -181a, -let-7e, -520f, -21	Сниженный	Онкоген	Неблагоприятный
Доцетаксел [65, 71]	МикроРНК-502, -514, -371, -99b, -518с, -515-5р	Сниженный	Онкоген	Неблагоприятный
Гемцитабин [65]	МикроРНК-132, -330, — 339	Высокий	Опухолевый супрессор	
	МикроРНК-213, -181b, -181a	Сниженный	Онкоген	
Топотекан [65]	МикроРНК-142-5р	Высокий	Опухолевый супрессор	
	МикроРНК-34b, -431, -518с	Сниженный	Онкоген	
Препараты платины [12, 39, 54, 64, 66, 67, 71, 75]	МикроРНК-let-7i/a, -200a, -200с, -24-2, -30d, -506, -449b, -106a, -130a/b, -185, -321, -331, -335, -378, -509, -625	Высокий	Опухолевый супрессор	Благоприятный; для микроРНК-let-7a: благоприятный при терапии препаратами платины (не паклитакселом)
	МикроРНК-200с, -27a, -23a/b, -21, -let-7a/g, -1b-1, -22, 30с, -152, -196a, -198, -199a-3р, -214, -216, -340, -370, -381, -519е, -520е/ф, -521	Сниженный	Онкоген	Неблагоприятный; для микроРНК-27a: Крайне неблагоприятный; для микроРНК-let-7a: благоприятный при терапии препаратами платины и паклитакселом
Препараты стандартной терапии [33]	МикроРНК-484, -642, -217	Высокий	Опухолевый супрессор	Благоприятный

РЯ, как и любой вид злокачественных опухолей, характеризуется глубокими генетическими и эпигенетическими нарушениями уровней экспрессии микроРНК. Гетерогенность опухолей и сложная интеграция микроРНК в сети регуляции генов осложняет выявление ключевых

микроРНК, перспективных для диагностики, оценки прогноза и создания таргетных препаратов. Тем не менее, достигнутые результаты вдохновляют исследователей и, несомненно, биологическая и клиническая роль микроРНК в патогенезе РЯ будет установлена.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аушев В.Н. МикроРНК — малые молекулы с большим значением // Онкогематология. — 2015. — № 8(1). — С. 1–12.
2. Киселев Ф.Л. МикроРНК и рак // Молекулярная биология. — 2014. — № 48(2). — С. 232–242.
3. Кушлинский Н.Е. Молекулярно-биологические признаки злокачественных опухолей // Молекулярная медицина. — 2015. — № 2. — С. 13–18.
4. Ширинова А.Н., Аушев В.Н., Филипенко М.Л., Кушлинский Н.Е. МикроРНК при онкологических заболеваниях // Молекулярная медицина. — 2015. — № 2. — С. 4–12.
5. Ширинова А.Н., Сметанина М.А., Аушев В.Н., Филипенко М.Л., Кушлинский Н.Е. МикроРНК — новые перспективные биомаркеры опухолей и мишени химиотерапии. Часть 2. Исследование микроРНК в качестве биомаркеров // Вопр. биол. мед. фарм. химии. — 2015. — № 3. — С. 35–50.
6. Boren T., Xiong Y., Hakam A., Wenham R., Apte S., Chan G., Kamath S.G., Chen D.-T., Dressman H., Lancaster J.M. MicroRNAs and their target messenger RNAs associated with ovarian cancer response to chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* — 2009, 113(2):249–255.
7. Boyerinas B., Park S.-M., Murmann A.E., Gwin K., Montag A.G., Zillardt M.R., Hua Y.-J., Lengye E., Peter M.E. Let-7 modulates acquired resistance of ovarian cancer to Taxanes via IMP-1-mediated stabilization of MDR1. *Int. J. Cancer.* — 2012, 130(8):1787–1797.
8. Cai J., Yang C., Yang Q., Ding H., Jia J., Guo J., Wang J., Wang Z. Deregulation of let-7e in epithelial ovarian cancer promotes the development of resistance to cisplatin. *Oncogenesis.* — 2013, 2:75.

9. Calin G.A., Dumitru C.D., Shimizu M., Bichi R., Zupo S., Noch E., Aldler H., Rattan S., Keating M., Rai K., Rassenti L., Kipps T., Negrini M., Bultrich F., Croce C.M. Frequent deletion and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002, 99(24):15524–15529.
10. Cao J., Cai J., Huang D., Han Q., Chen Y., Yang Q., Yang C., Kuang Y., Li D., Wang Z. MiR-335 represents an independent prognostic marker in epithelial ovarian cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* — 2014, 141(3):437–442.
11. Chao A., Lin C.Y., Lee Y.S., Tsai C.L., Wei P.C., Hsueh S., Wu T.I., Tsai C.N., Wang C.J., Chao A.S., Wang T.H., Lai C.H. Regulation of ovarian cancer progression by microRNA-187 through targeting Disabled homolog-2. *Oncogene.* — 2012, 31(6):764–775.
12. Chen D., Zhang Y., Wang J., Chen J., Yang C., Cai K., Wang X., Shi F., Dou J. MicroRNA-200c overexpression inhibits tumorigenicity and metastasis of CD117+CD44+ ovarian cancer stem cells by regulating epithelial-mesenchymal transition. *J. Ovarian. Res.* — 2013, 6(1):50.
13. Chen N., Chon H.S., Xiong Y., Marchion D.C., Judson P.L., Hakam A., GonzalezBosquet J., Permeth-Wey J., Wenham R.M., Apte S.M., Cheng J.Q., Sellers T.A., Lancaster J.M. Human cancer cell line microRNAs associated with in vitro sensitivity to paclitaxel. *Oncol. Rep.* — 2014, 31(1):376–383.
14. Chen R., Alvero A.B., Silasi D.A., Kelly M.G., Fest S., Visintin I., Leiser A., Schwartz P.E., Rutherford T., Mor G. Regulation of IKK $\beta$  by miR-199a affects NF- $\kappa$ B activity in ovarian cancer cells. *Oncogene.* — 2008, 27(34):4712–4723.
15. Cheng W., Liu T., Wan X., Gao Y., Wang H. MicroRNA-199a targets CD44 to suppress the tumorigenicity and multidrug resistance of ovarian cancer-initiating cells. *FEBS J.* — 2012, 279(11):2047–2059.
16. Chung Y.W., Bae H.S., Song J.Y., Lee J.K., Lee N.W., Kim T., Lee K.W. Detection of microRNA as novel biomarkers of epithelial ovarian cancer from the serum of ovarian cancer patients. *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2013, 23(4):673–679.
17. Cittelly D.M., Dimitrova I., Howe E.N., Cochrane D.R., Jean A., Spoelstra N.S., Post M.D., Lu X., Broaddus R.R., Spillman M.A., Richer J.K. Restoration of miR-200c to ovarian cancer reduces tumor burden and increases sensitivity to paclitaxel. *Mol. Cancer Ther.* — 2012, 11(12):2556–2565.
18. Cochrane D.R., Spoelstra N.S., Howe E.N., Nordeen S.K., Richer J.K. MicroRNA-200c mitigates invasiveness and restores sensitivity to microtubule-targeting chemotherapeutic agents. *Mol. Cancer Ther.* — 2009, 8(5):1055–1066.
19. Creighton C.J., Fountain M.D., Yu Z., Nagaraja A.K., Zhu H., Khan M., Olokpa E., Zariff A., Gunaratne P.H., Matzuk M.M., Anderson M.L. Molecular profiling uncovers a p53-associated role for microRNA-31 in inhibiting the proliferation of serous ovarian carcinomas and other cancers. *Cancer Res.* — 2010, 70(5):1906–1915.
20. Eitan R., Kushnir M., Lithwick-Yanai G., David M.B., Hoshen M., Glezerman M., Hod M., Sabah G., Rosenwald S., Levavi H. Tumor microRNA expression patterns associated with resistance to platinum based chemotherapy and survival in ovarian cancer patients. *Gynecol. Oncol.* — 2009, 114(2):253–259.
21. Faggad A., Budczies J., Tchernitsa O., Darb-Esfahani S., Sehouli J., Muller B.M., Wirtz R., Chekerov R., Weichert W., Sinn B., Mucha C., Elwali N.E., Schafer R., Dietel M., Denkert C. Prognostic significance of Dicer expression in ovarian cancer-link to global microRNA changes and oestrogen receptor expression. *J. Pathol.* — 2010, 220:382–391.
22. Flavin R., Smyth P., Barrett C., Russell S., Wen H., Wei J., Laios A., O'Toole S., Ring M., Denning K., Li J., Aherne S., Sammarrae D., Aziz N.A., Alhadi A., Finn S.P., Loda M., B.S., Sheils O., O'Leary J.J. MiR-29b expression is associated with disease-free survival in patients with ovarian serous carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer.* — 2009, 19(4):641–647.
23. Fu X., Tian J., Zhang L., Chen Y., Hao Q. Involvement of microRNA-93, a new regulator of PTEN/Akt signaling pathway, in regulation of chemotherapeutic drug cisplatin chemosensitivity in ovarian cancer cells. *FEBS Lett.* — 2012, 586(9):1279–1286.
24. Gu Y., Zhang M., Peng F., Fang L., Zhang Y., Liang H., Zhou W., Ao L., Guo Z. The BRCA1/2-directed miRNA signature predicts a good prognosis in ovarian cancer patients with wild-type BRCA1/2. *Oncotarget.* — 2015, 6(4):2397–2406.
25. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* — 2011, 144 (4):646–74.
26. Hausler S.F., Keller A., Chandran P.A., Ziegler K., Zipp K., Heuer S., Krockenberger M., Engel J.B., Honig A., Scheffler M., Dietl J., Wischhusen J. Whole blood-derived miRNA profiles as potential new tools for ovarian cancer screening. *Br. J. Cancer.* — 2010, 103(5):693–700.
27. Hong F., Li Y., Xu Y., Zhu L. Prognostic significance of serum microRNA-221 expression in human epithelial ovarian cancer. *J. Int. Med. Res.* — 2013, 41(1):64–71.
28. Hu X., Macdonald D.M., Huettner P.C., Feng Z., El Naqa I.M., Schwarz J.K., Mutch D.G., Grigsby P.W., Powell S.N., Wang X. A miR-200 microRNA cluster as prognostic marker in advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* — 2009, 114(3):457–464.
29. Iorio M.V., Visone R., Di Leva G., Donati V., Petrocca F., Casalini P., Taccioli C., Volinia S., Liu C.G., Alder H., Calin G.A., Menard S., Croce C.M. MicroRNA signatures in human ovarian cancer. *Cancer Res.* — 2007, 67(18):8699–8707.
30. Jin M., Yang Z., Ye W., Xu H., Hua X. MicroRNA-150 predicts a favorable prognosis in patients with epithelial ovarian cancer, and inhibits cell invasion and metastasis by suppressing transcriptional repressor ZEB1. *PLoS ONE.* — 2014, 9(8):103965.
31. Joshi H.P., Subramanian I.V., Schnettler E.K., Ghosh G., Rupaimoole R., Evans C., Saluja M., Jing Y., Cristina I., Roy S., Zeng Y., Shah V.H., Sood A.K., Ramakrishnan S. Dynamin 2 along with microRNA-199a reciprocally regulate hypoxia-inducible factors and ovarian cancer metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2014, 111(14):5331–5336.

32. Kan C.W., Hahn M.A., Gard G.B., Maidens J., Huh J.Y., Marsh D.J., Howell V.M. Elevated levels of circulating microRNA-200 family members correlate with serous epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer*. — 2012, 12:627.
33. Kinose Y., Sawada K., Nakamura K., Kimura T. The role of microRNAs in ovarian cancer. *Biomed. Res. Int.* — 2014, 2014:249393. doi: 10.1155/2014/249393.
34. Kumar S., Kumar A., Shah P.P., Rai S.N., Panguluri S.K., Kakar S.S. MicroRNA signature of cis-platin resistant vs. cis-platin sensitive ovarian cancer cell lines. *J. Ovarian Res.* — 2011, 4(1):17.
35. Kushlinskii N.E., Nemtsova M.V. Molecular mechanisms of tumor growth. *Pathogenesis*. — 2014, 12 (1):5–15.
36. Lee H., Park C.S., Deftereos G., Morihara J., Stern J.E., Hawes S.E., Swisher E., Kiviat N.B., Feng Q. MicroRNA expression in ovarian carcinoma and its correlation with clinicopathological features. *World J. Surg. Oncol.* — 2012, 10:174.
37. Li X., Lu Y., Chen Y., Lu W., Xie X. MicroRNA profile of paclitaxel-resistant serous ovarian carcinoma based on formalin-fixed paraffin-embedded samples. *BMC Cancer*. — 2013, 13:216.
38. Liu G., Sun Y., Ji P., Li X., Cogdell D., Yang D., Parker Kerrigan B.C., Shmulevich I., Chen K., Sood A.K., Xue F., Zhang W. MiR-506 suppresses proliferation and induces senescence by directly targeting the CDK4/6-FOXO1 axis in ovarian cancer. *J. Pathol.* — 2014, 233(3):308–318.
39. Liu M.X., Siu M.K.Y., Liu S.S., Yam J.W.P., Ngan H.Y.S., Chan D.W. Epigenetic silencing of microRNA-199b-5p is associated with acquired chemoresistance via activation of JAG1-Notch1 signaling in ovarian cancer. *Oncotarget*. — 2014, 5(4):944–958.
40. Lu L., Schwartz P., Scarampi L., Rutherford T., Canuto E.M., Yu H., Katsaros D. MicroRNA let-7a: a potential marker for selection of paclitaxel in ovarian cancer management. *Gynecol. Oncol.* — 2011, 122(2):366–371.
41. Marchini S., Cavalieri D., Fruscio R., Calura E., Garavaglia D., Fuso Nerini I., Mangioni C., Cattoretti G., Clivio L., Beltrame L., Katsaros D., Scarampi L., Menato G., Perego P., Chiorino G., Buda A., Romualdi C., D'Incalci M. Association between miR-200c and the survival of patients with stage I epithelial ovarian cancer: a retrospective study of two independent tumour tissue collections. *Lancet Oncol.* — 2011, 12(3):273–285.
42. Mateescu B., Batista L., Cardon M., Gruosso T., de Feraudy Y., Mariani O., Nicolas A., Meyniel J.P., Cottu P., Sastre-Garau X., Mechta-Grigoriou F. MiR-141 and miR-200a act on ovarian tumorigenesis by controlling oxidative stress response. *Nat. Med.* — 2011, 17(12):1627–1635.
43. Merritt W.M., Lin Y.G., Han L.Y., Kamat A.A., Spannuth W.A., Schmandt R., Urbauer D., Pennacchio L.A., Cheng J.F., Nick A.M., Deavers M.T., Mourad-Zeidan A., Wang H., Mueller P., Lenburg M.E., Gray J.W., Mok S., Birrer M.J., Lopez-Berestein G., Coleman R.L., Bar-Eli M., Sood A.K. Dicer, Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* — 2008, 359(25):2641–2650.
44. Mitamura T., Watari H., Wang L., Kanno H., Hassan M.K., Miyazaki M., Katoh Y., Kimura T., Tanino M., Nishihara H., Tanaka S., Sakuragi N. Downregulation of miRNA-31 induces taxane resistance in ovarian cancer cells through increase of receptor tyrosine kinase MET. *Oncogenesis*. — 2013, 2: 40.
45. Mitra A.K., Zillhardt M., Hua Y., Tiwari P., Murmann A.E., Peter M.E., Lengyel E. MicroRNAs reprogram normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts in ovarian cancer. *Cancer Discovery*. — 2012, 2(12):1100–1108.
46. Nam E.J., Yoon H., Kim S.W., Kim H., Kim Y.T., Kim J.H., Kim J.W., Kim S. MicroRNA expression profiles in serous ovarian carcinoma. *Clin. Cancer Res.* — 2008, 14(9):2690–2695.
47. Nishimura M., Jung E.J., Shah M.Y., Lu C., Spizzo R., Shimizu M., Han H.D., Ivan C., Rossi S., Zhang X., Nicoloso M.S., Wu S.Y., Almeida M.I., Bottsford-Miller J., Pecot C.V., Zand B., Matsuo K., Shahzad M.M., Jennings N.B., Rodriguez-Aguayo C., Lopez-Berestein G., Sood A.K., Calin G.A. Therapeutic synergy between microRNA and siRNA in ovarian cancer treatment. *Cancer Discovery*. — 2013, 3(11):1302–1315.
48. Ohyagi-Hara C., Sawada K., Kamiura S., Tomita Y., Isobe A., Hashimoto K., Kinose Y., Mabuchi S., Hisamatsu T., Takahashi T., Kumasawa K., Nagata S., Morishige K., Lengyel E., Kurachi H., Kimura T. MiR-92a inhibits peritoneal dissemination of ovarian cancer cells by inhibiting integrin  $\alpha 5$  expression. *Am. J. Pathol.* — 2013, 182(5):1876–189.
49. Parikh A., Lee C., Joseph P., Marchini S., Baccarini A., Kolev V., Romualdi C., Fruscio R., Shah H., Wang F., Mullokandov G., Fishman D., D'Incalci M., Rahaman J., Kalir T., Redline R.W., Brown B.D., Narla G., DiFeo A. microRNA-181a has a critical role in ovarian cancer progression through the regulation of the epithelial-mesenchymal transition. *Nat. Commun.* — 2014, 5:2977. doi: 10.1038/ncomms3977.
50. Park S.M., Shell S., Radjabi A.R., Schickel R., Feig C., Boyerinas B., Dinulescu D.M., Lengyel E., Peter M.E. Let-7 prevents early cancer progression by suppressing expression of the embryonic gene HMGA2. *Cell Cycle*. — 2007, 6(21):2585–2590.
51. Pecot C.V., Rupaimoole R., Yang D., Akbani R., Ivan C., Lu C., Wu S., Han H.D., Shah M.Y., Rodriguez-Aguayo C., Bottsford-Miller J., Liu Y., Kim S.B., Unruh A., Gonzalez-Villasana V., Huang L., Zand B., Moreno-Smith M., Mangala L.S., Taylor M., Dalton H.J., Sehgal V., Wen Y., Kang Y., Baggerly K.A., Lee J.S., Ram P.T., Ravoori M.K., Kundra V., Zhang X., Ali-Fehmi R., Gonzalez-Angulo A.M., Massion P.P., Calin G.A., Lopez-Berestein G., Zhang W., Sood A.K. Tumour angiogenesis regulation by the miR-200 family. *Nat. Commun.* — 2013, 4:2427–2456.
52. Peng D.-X., Luo M., Qiu L.-W., He Y.-L., Wang X.-F. Prognostic implications of microRNA-100 and its functional roles in human epithelial ovarian cancer. *Oncol. Rep.* — 2012, 27(4):1238–1244.

53. Prislei S., Martinelli E., Mariani M., Raspaglio G., Sieber S., Ferrandina G., Shahabi S., Scambia G., Ferlini C. MiR-200c and HuR in ovarian cancer. *BMC Cancer*. — 2013, 13:72.
54. Resnick K.E., Alder H., Hagan J.P., Richardson D.L., Croce C.M., Cohn D.E. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. *Gynecol. Oncol.* — 2009, 112(1):55–59.
55. Setsuko K.C. Role of CSF-1 in progression of epithelial ovarian cancer. *Future Oncol.* — 2009, 5(9):1429–1440.
56. Shell S., Park S.M., Radjabi A.R., Schickel R., Kistner E.O., Jewell D.A., Feig C., Lengyel E., Peter M.E. Let-7 expression defines two differentiation stages of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2007, 104(27):11400–11405.
57. Shih K.K., Qin L.X., Tanner E.J., Zhou Q., Bisogna M., Dao F., Olvera N., Viale A., Barakat R.R., Levine D.A. A microRNA survival signature (MiSS) for advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* — 2011, 121(3):444–450.
58. Sorrentino A., Liu C.G., Addario A., Peschle C., Scambia G., Ferlini C. Role of microRNAs in drug-resistant ovarian cancer cells. *Gynecol. Oncol.* — 2008, 111(3):478–486.
59. Suryawanshi S., Vlad A.M., Lin H.M., Mantia-Saldone G., Laskey R., Lee M., Lin Y., Donnellan N., Klein-Patel M., Lee T., Mansuria S., Elishaev E., Budi R., Edwards R.P., Huang X. Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* — 2013, 19(5):1213–1224.
60. Taylor D.D., Gercei-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* — 2008, 110(1):13–21.
61. Van Jaarsveld M.T., Helleman J., Berns E.M., Wiemer E.A. MicroRNAs in ovarian cancer biology and therapy resistance. *Int. J. Biochem. Cell Biology*. — 2010, 42(8):1282–1290.
62. Van Jaarsveld M.T., Helleman J., Boersma A.W., van Kuijk P.F., van Ijcken W.F., Despierre E., Vergote I., Mathijssen R.H., Berns E.M., Verweij J., Pothof J., Wiemer E.A. MiR-141 regulates KEAP1 and modulates cisplatin sensitivity in ovarian cancer cells. *Oncogene*. — 2013, 32(36):4284–4293.
63. Vecchione A., Belletti B., Lovat F., Volinia S., Chiappetta G., Giglio S., Sonogo M., Cirombella R., Onesti E.C., Pellegrini P., Califano D., Pignata S., Losito S., Canzonieri V., Sorio R., Alder H., Wernicke D., Stoppacciaro A., Baldassarre G., Croce C.M. A microRNA signature defines chemoresistance in ovarian cancer through modulation of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2013, 110(24):9845–9850.
64. Wang S., Zhao X., Wang J., Wen Y., Zhang L., Wang D., Chen H., Chen Q., Xiang W. Upregulation of microRNA-203 is associated with advanced tumor progression and poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Med. Oncol.* — 2013, 30(3):681.
65. Wang X., Meng X., Li H., Liu W., Shen S., Gao Z. MicroRNA-25 expression level is an independent prognostic factor in epithelial ovarian cancer. *Clin. Transl. Oncol.* — 2014, 16(11):954–958.
66. Wu Q., Guo R., Lin M., Zhou B., Wang Y. MicroRNA-200a inhibits CD133/1+ ovarian cancer stem cells migration and invasion by targeting E-cadherin repressor ZEB2. *Gynecol. Oncol.* — 2011, 122(1):149–154.
67. Wurz K., Garcia R.L., Goff B.A., Mitchell P.S., Lee J.H., Tewari M., Swisher E.M. MiR-221 and MiR-222 alterations in sporadic ovarian carcinoma: relationship to CDKN1B, CDKN1C and overall survival. *Genes Chromosomes Cancer*. — 2010, 49(7): 577–840.
68. Xu Y.-Z., Xi Q.-H., Ge W.-L., Zhang X.-Q. Identification of serum microRNA-21 as a biomarker for early detection and prognosis in human epithelial ovarian cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2013, 14(2):1057–1060.
69. Yang D., Sun Y., Hu L., Zheng H., Ji P., Pecot C.V., Zhao Y., Reynolds S., Cheng H., Rupaimoole R., Cogdell D., Nykter M., Broaddus R., Rodriguez-Aguayo C., Lopez-Berestein G., Liu J., Shmulevich I., Sood A.K., Chen K., Zhang W. Integrated analyses identify a master microRNA regulatory network for the mesenchymal subtype in serous ovarian cancer. *Cancer Cell*. — 2013, 23(2):186–199.
70. Yang H., Kong W., He L., Zhao J.J., O'Donnell J.D., Wang J., Wenham R.M., Coppola D., Kruk P.A., Nicosia S.V., Cheng J.Q. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer: miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN. *Cancer Res.* — 2008a, 68(2):425–433.
71. Yang N., Kaur S., Volinia S., Greshock J., Lassus H., Hasegawa K., Liang S., Leminen A., Deng S., Smith L., Johnstone C.N., Chen X.M., Liu C.G., Huang Q., Katsaros D., Calin G.A., Weber B.L., Bützow R., Croce C.M., Coukos G., Zhang L. MicroRNA microarray identifies Let-7i as a novel biomarker and therapeutic target in human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res.* — 2008b, 68(24):10307–10314.
72. Yin G., Chen R., Alvero A.B., Fu H.H., Holmberg J., Glackin C., Rutherford T., Mor G. TWISTing stemness, inflammation and proliferation of epithelial ovarian cancer cells through MIR199A2/214. *Oncogene*. — 2010, 29(24):3545–3553.
73. Zhang L., Volinia S., Bonome T., Calin G.A., Greshock J., Yang N., Liu C.G., Giannakakis A., Alexiou P., Hasegawa K., Johnstone C.N., Megraw M.S., Adams S., Lassus H., Huang J., Kaur S., Liang S., Sethupathy P., Leminen A., Simossis V.A., Sandaltzopoulos R., Naomoto Y., Katsaros D., Gimotty P.A., DeMichele A., Huang Q., Bützow R., Rustgi A.K., Weber B.L., Birrer M.J., Hatzigeorgiou A.G., Croce C.M., Coukos G. Genomic and epigenetic alterations deregulate microRNA expression in human epithelial ovarian cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2008, 105(19):7004–7009.
74. Zhang X., Huang L., Zhao Y., Tan W. Downregulation of miR-130a contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells by targeting X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) directly. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* — 2013, 45(12):995–1001.
75. Zheng H., Zhang L., Zhao Y., Yang D., Song F., Wen Y., Hao Q., Hu Z., Zhang W., Chen K. Plasma miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer. *PLoS One*. — 2013, 8(11):e77853.