

КЛЮЧЕВЫЕ ГЕНЫ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ МИКРОРНК В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Э.А. Брага¹, М.В. Фридман², Д.Н. Кушлинский³, Л.В. Адамян⁴, Н.Е. Кушлинский³

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

² ФГБУН «Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова» РАН

³ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

⁴ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Цель исследования. В представленном обзоре рассмотрены молекулярные механизмы основных биологических процессов, связанных с метастазированием рака яичников, и роль в этих процессах ключевых генов и микроРНК, регулирующих их экспрессию.

Материалы и методы. Приведены сведения о микроРНК и генах, вовлеченных в образование раковых стволовых клеток, эпителиально-мезенхимальном переходе, снижении фокальной адгезии, разрушении внеклеточного матрикса, повышении миграционной активности раковых клеток, образовании сфероидов, апоптозе, аутофагии, ангиогенезе, формировании метастазов в брюшной полости и появлении асцита.

Результаты. Уделено внимание сигнальным путям и микроРНК (miR-199a/CD44, mTOR; miR-199b-5p/JAG1/Notch1), связанным с лекарственной устойчивостью опухолей яичников. В отдельном разделе рассмотрены кластеры микроРНК (miR-145, miR-31, miR-506, miR-101), наиболее критичные в метастазировании рака яичников, и семейства микроРНК (miR-200, miR-214, miR-25), роль которых неоднозначна, но важна в формировании лекарственной устойчивости при прогрессировании рака яичников. Многообразие и несогласованность результатов различных исследований не позволяют пока еще выделить четких и надежных маркеров для использования в клинике с целью ранней диагностики рецидива и выявления метастазирования рака яичников.

Заключение. Представленные в обзоре микроРНК и гены, вовлеченные в прогрессию рака яичников, следует считать перспективными биологическими маркерами, однако необходимы дальнейшие исследования, унификация методов их определения и критериев оценки результатов.

Ключевые слова: регуляторные микроРНК, ключевые гены, рак яичников, метастазирование.

KEY GENES AND REGULATORY microRNAs IN OVARIAN CANCER METASTASIS

E.A. Braga¹, M.V. Friedman², D.N. Kushlinskiy³, L.V. Adamyan⁴, N.E. Kushlinskiy³

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology»

² Federal State Budgetary Scientific Institution «N.I. Vavilov Institute of General Genetics», Russian Academy of Sciences

³ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study. The review examines and summarizes molecular mechanisms of essential biological processes related to ovarian cancer metastasis and the role of key genes and microRNAs, regulating their expression, in these processes.

Materials and Methods. The article presents the evidence on microRNAs and genes involved in formation of cancer stem cells, epithelial-mesenchymal transition, reduction of focal adhesion, degradation of extracellular matrix, increase of migration activity of cancer cells, formation of spheroids, apoptosis, autophagy, angiogenesis, formation of metastases in the peritoneal cavity and occurrence of ascites.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Проект № 14–15–00654).

Results. *The emphasis is placed to signaling pathways and microRNAs (miR-199a/CD44, mTOR; miR-199b-5p/JAG1/Notch1), related to drug resistance of ovarian tumors. A separate section of the work reviews clusters of microRNAs (miR-145, miR-31, miR-506, miR-101) which has a critical role in ovarian cancer metastasis, and the families of microRNAs (miR-200, miR-214, miR-25), whose role is ambiguous but important in the formation of drug resistance in the process of ovarian cancer progression. The variety and inconsistency of the results of different studies do not allow yet to identify accurate and reliable markers for the use in clinical practice with a focus on early diagnosis of recurrence and detection of ovarian cancer metastasis.*

Conclusion. *MicroRNAs and genes, presented in this review, are involved in ovarian cancer progression and are to be considered prospective biological markers, however further research, unification of the methods of their identification and development of criteria for the assessment of the results are required.*

Key words: *regulatory microRNAs, key genes, ovarian cancer, metastasis.*

Введение. Рак яичников — наиболее агрессивная опухоль среди злокачественных онкогинекологических заболеваний и занимает пятое место по частоте неблагоприятного исхода у больных раком женщин [1]. При этом наиболее высокие показатели 5-летней выживаемости отмечены среди больных на более ранних стадиях опухолевого процесса [2]. Следовательно, главная причина низких показателей выживаемости больных раком яичников связана с выявлением опухоли на поздних стадиях, осложненных генерализацией опухолевого процесса и появлением вторичной лекарственной резистентности опухоли в процессе проводимой терапии [3]. Известно, что наиболее часто генерализация рака яичников наблюдается по брюшной полости с образованием асцита и инвазией опухоли в соседние органы и ткани. Кроме того, выявление рака яичников на поздних стадиях в значительной мере объясняется отсутствием эффективных методов ранней диагностики. Несмотря на то, что в отличие от большинства опухолей для диагностики рака яичников имеются серологические маркеры: в первую очередь СА-125, а также внедренный в практику в последние 10 лет НЕ4 — первичный скрининг и особенно раннее выявление рака яичников по-прежнему остаются актуальной проблемой, требующей новых исследований и поиска более чувствительных и специфичных молекулярно-генетических и эпигенетических маркеров [4, 5]. В частности, обнаруженная связь гиперметилирования группы онкосупрессорных белоккодирующих генов хромосомы 3 и ряда онкосупрессорных генов микроРНК с патогенезом и прогрессией серозного рака яичников показывает возможность применения этого теста в клинической практике для выявления и прогнозирования клинического течения

заболевания [6–9]. Высокий метастатический и инвазивный потенциал рака яичников обуславливает необходимость углубленного изучения механизмов распространения этой опухоли, знание которых могло бы стать основой для создания новых препаратов, целенаправленно воздействующих на процессы метастазирования и инвазии [4, 10].

В настоящее время стало очевидным, что метастазирование не сводится к пассивному распространению клеток первичной опухоли в другие органы по кровеносным и лимфатическим сосудам (см., например, обзор [11]). В метастазировании наиболее значимы три условно разделенных процесса: (а) изменение биохимии, морфологии и миграционных способностей опухолевых клеток (приобретение ими признаков стволовых клеток, изменение характера движения); (б) появление на поверхности рецепторов, обеспечивающих направленную миграцию к органам-мишеням; (в) формирование в органе-мишени специфического окружения, в которое метастатические клетки могут попасть, выжить и размножиться. В обеспечение этих особенностей вовлечены специфические гены и сигнальные пути. Поскольку в метастазировании задействованы биохимические механизмы достаточно общего значения, в регуляции соответствующих генов важную роль играют микроРНК, для которых показана вовлеченность прежде всего в наиболее общие и системные механизмы регуляции [12, 13].

МикроРНК — семейство коротких рибонуклеиновых кислот длиной 19–24 нуклеотидов, выполняющих функцию посттранскрипционного регулятора экспрессии целевых генов и играющих критичную роль в онкогенезе [14]. В рамках проекта ENCODE установлено, что регуляция посредством микроРНК преимущественно

связана с регуляторными факторами, расположенными «ближе к вершине» регуляторной сети, которые отличает значительное число регуляторных взаимодействий [13]. В соответствии с этими сведениями, не удивительно, что микроРНК отличает широкая мультитаргетность. Каждая микроРНК может участвовать в регуляции до 60% белоккодирующих генов, и наоборот, структурный ген обычно представляет мишень для целого ряда микроРНК [14].

МикроРНК играют критичную роль в клеточной дифференцировке, пролиферации, подвижности, адгезии, апоптозе, ангиогенезе, ответе на стресс и в других фундаментальных биологических процессах, связанных с развитием и прогрессией новообразований. Они могут подавлять экспрессию важных онкозначимых генов и могут функционировать и как супрессоры опухолевого роста, и как онкогены [15]. Получены многочисленные и убедительные данные о роли микроРНК и регулируемых ими генов-мишеней в патогенезе и метастазировании рака яичников [2].

В представленном обзоре рассмотрены основные биологические процессы, связанные с патогенезом и метастазированием рака яичников и роль в этих процессах ключевых генов и микроРНК, регулирующих их экспрессию.

Следует отметить, что кроме литературных источников нами использованы сведения о свойствах генов и белков из широко применяемого ресурса GeneCards (<http://www.genecards.org/>). Обозначения генов и белков приведены к стандартному виду, используемому в GeneCards. Как источник сведений о сигнальных путях использовали популярный ресурс KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, <http://www.genome.jp/kegg/kegg2.html>). И как источник сведений о функциях, значимо представленных («перепредставленных») среди генов-мишеней, использовали базу данных MiRWalk2.0. (<http://zmf.umm.uni-eidelberg.de/apps/zmf/mirwalk2/custom.html>).

Основные подтипы рака яичников

Как известно, порядка 90% всех злокачественных опухолей яичников составляют эпителиальные опухоли. Согласно определению American Association for Cancer Research считается, что раковые стволовые клетки (РСК) обла-

дают способностью к образованию опухоли и самовоспроизводству, а также дифференцировке в разных направлениях [16]. При этом не вполне понятно, каков именно источник этих клеток при раке яичников. Считается, что они, являясь эпителиальными клетками поверхностного эпителия яичников (мезотелия), могут развиваться в клетки разных типов, в частности в серозные, эндометриоидные и муцинозные, сходные соответственно с клетками эпителия фаллопиевых труб, эндометрия, желудочно-кишечного тракта и т.д. В связи с этим эпителиальные опухоли яичников делятся на пять гистологических подтипов: серозные, эндометриоидные, муцинозные, светлоклеточные и низкодифференцированные. Наибольшим количеством летальных исходов, как правило, связанных с метастазированием и потерей чувствительности к лекарствам, характеризуется наиболее широко распространенный низкодифференцированный серозный рак (60–80% всех случаев эпителиальных опухолей яичников, 5-летняя выживаемость составляет 31%) [17]. Не исключено при этом, что часть низкодифференцированного серозного рака или все подобные опухоли могут происходить из стволовых клеток, возникших среди секреторных эпителиальных клеток фаллопиевых труб.

Основные биологические процессы в метастазировании рака яичников

Образование раковых стволовых клеток

Раковые стволовые клетки — малая популяция опухолевых клеток, которые обладают способностью стволовых клеток к самообновлению [18]. Однако, пока непонятно, в какой степени дифференцированными являются предшественники РСК и в каком отношении они находятся к нормальным соматическим стволовым клеткам [16]. Не исключено, что может происходить частичная дедифференцировка эпителиальных клеток с образованием РСК в связи с эпителиально-мезенхимальным переходом [19]. Известно, что РСК обычно характеризуются высокой лекарственной устойчивостью (в значительной степени опосредованной активной экспрессией АВС-транспортеров), а также способностью к образованию многоклеточных сфероидов (см. ниже), в которых, однако, только

часть клеток представлена стволовыми. Для РСК характерен специфический набор поверхностных антигенов, при этом для рака яичников типичны такие маркеры, как CD133+, ALDH+, CD44+/CD117+, CD44+/MyD188+. Они коррелируют с определенными свойствами линии клеток, несущей эти маркеры, такими как хеморезистентность, способность к формированию сфероидов, опухолегенность, инвазивность. Так, для мышинных ксенографов опухолегенным оказывается введение уже 100 клеток CD44+CD117+, в то время как для клеток CD44-CD117- даже введение 10⁵ клеток ксенографу не приводит к развитию опухоли. Для стволовых клеток, в том числе для стволовых клеток рака яичников, характерен высокий уровень экспрессии таких генов, как *Nanog*, *OCT4*, *SOX2*, *nestin*, *ABCG2*, *CD133* и *CD117* [16]. Важную роль в регуляции стволовых клеток и их ключевых генов играют микроРНК [18]. Показано, что экспрессия miR-214 повышает долю РСК за счет репрессии p53 и происходящей в результате этой репрессии индукции *Nanog* (значим для поддержания клеточной плюрипотентности) [20]. При этом известно, что повышенный уровень miR-214 увеличивает хеморезистентность и метастазирование.

Эпителиально-мезенхимальный переход

Важную роль в метастазировании играет так называемый эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) от неподвижной, связанной с окружением поляризованной эпителиальной клетки, к подвижной клетке с мезенхимальной морфологией. Клеточная способность к инвазии при этом усиливается. Происходит уменьшение экспрессии таких белков, как E-кадгерин и γ -катенин, отвечающих за межклеточные контакты, и увеличение экспрессии таких белков, как виментин, N-кадгерин и фибронектин, а также увеличение активности некоторых металлопротеиназ внеклеточного матрикса. ЭМП стимулируется различными факторами роста (TGF- β , PDGF, FGFR), а также белками NF- κ B, Wnt, Notch и Hh. ЭМП может обращаться при подавлении компонентов Wnt и Notch сигнальных путей [21]. Обратный процесс называется мезенхимально-эпителиальным переходом (МЭП).

E-кадгерин отвечает за кальций-зависимые межклеточные взаимодействия и поддержание

организации цитоскелета эпителиального типа. Среди его прямых репрессоров — SNAIL, SLUG/SNAIL2, ZEB1, ZEB2 и E47 [21]. Для большого количества значимых при раке яичников микроРНК (miR-101, miR-150, miR-200, miR-205, miR-1236-3p и т.д.) в качестве мишени идентифицирован ZEB1, репрессирующий промотор E-кадгерина и стимулирующий ЭМП за счет вовлечения SMARCA4/BRG1. Интересно, что для клеток рака поджелудочной железы и колоректального рака показано, что ZEB1 также ингибирует экспрессию miR-200 семейства (что обеспечивает петлю положительной обратной связи) [22]. MiR-138 в клетках рака яичников имеет в качестве мишени SOX4 (регулирует, в частности EGFR) и HIF-1 α (регулирует, в частности, SLUG за счет протеасомопосредованной деградации). Эта микроРНК подавляет миграцию и инвазию клеток, ингибирует метастазы у мышинных ксенографов, ее низкий уровень коррелирует с метастазированием в лимфоузлы [23]. Каскад взаимодействий, регулирующих переходы ЭМП и МЭП с участием группы микроРНК, отражен на рис. 1.

Активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), который тоже может играть существенную роль в ЭМП, инициирует превращение плазминогена в плазмин. Это запускает протеолитический каскад, приводящий к разрушению компонентов базальной мембраны и стимулирующий ЭМП, что приводит к повышению инвазивности клеток. Связывание uPA с рецептором может активировать значительное количество сигнальных молекул, включая

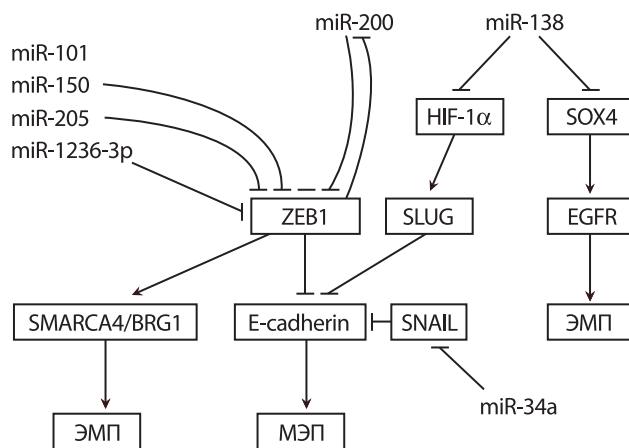


Рис. 1. Сеть генов и микроРНК, вовлеченных в регуляцию процессов ЭМП и МЭП

PI3K, семейство киназ Src, Akt, ERK/MAPK и киназу легкой цепи миозина. Образование фосфатидилинозитол-3,4,5-фосфата за счет активации PI3K оказывает влияние на морфологию актинового скелета и подвижность клеток. Применительно к раку яичников показано, что uPA является мишенью miR-193b [24], сниженный уровень которой коррелирует с наличием метастазов в лимфоузлах при этом заболевании [25].

Мезенхимальный подтип низкодифференцированного серозного рака отличается как по специфике экспрессии структурных генов (высокая экспрессия генов Wnt-сигнального пути; генов транскрипционных факторов, регулирующих онтогенез; НОХ-генов и маркеров стромальных компонентов, таких как фибробласты, а также микроваскулярных перicyтов; сниженная экспрессия Е-кадгерина), так и по специфике экспрессии микроРНК [26]. Мезенхимальный подтип составляет при этом порядка 30% всех случаев низкодифференцированного серозного рака [17]. Показано, что подтип, идентифицированный на основании данных по экспрессии микроРНК и их мишеней как мезенхимальный, характеризуется худшим прогнозом [27]. Авторами проанализирована регуляторная сеть, связанная с функциями микроРНК в мезенхи-

мальном низкодифференцированном серозном раке. Показано, что всего 8 микроРНК (miR-25, miR-29c, miR-101, miR-128, miR-141, miR-182, miR-200a, miR-506) регулируют 89% значимых мишеней, экспрессия которых изменена при этом подтипе заболевания.

Миграционная и инвазивная активность раковых клеток

Изменение миграционной и инвазивной активности раковых клеток тесно связано с ЭМП. Как уже упомянуто, этот переход могут стимулировать факторы роста. Для miR-204 показано, что ее мишенью является ростовой фактор BDNF. При гиперэкспрессии он активирует малую ГТФ-азу Rac1, приводя к реорганизации актинового цитоскелета за счет сигнального пути АКТ/mTOR и к увеличению инвазивной активности клеток. Локус, кодирующий miR-204, часто подвержен делециям при раке яичников, а экспрессия этой микроРНК подавляет опухолевый рост и метастазирование [28]. MiR-212, экспрессия которой часто снижена при эпителиальной карциноме яичников, подавляет клеточную миграцию и инвазию, а также экспрессию своей мишени — фактора роста, HBEGF [29]. Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 типа (IGF1R) является мишенью miR-217, которая ингибирует клеточную пролиферацию, миграцию и инвазию *in vitro* и рост опухоли *in vivo*, уровень экспрессии IGF1R отрицательно коррелирует с наличием метастазов в лимфоузлах [30].

Сообщалось, что экспрессия miR-124, к мишеням которой относится SPHK1, снижает подвижность клеток рака яичников [31]. Продуктом этого белка является сфингозин-1-фосфат S1P, который играет ключевую роль в NF-κB-сигнальном пути, стимулирующем ЭМП. Эта молекула связывается рецептором S1PR1, активирующим RAC1 и другие ключевые для различных сигнальных путей белки. В свою очередь, S1PR1 является мишенью miR-148a, тоже подавляющей миграционную активность и инвазию клеток рака яичников [32]. NF-κB является непосредственной мишенью miR-340, которая вовлечена в ингибирование ЭМП и инвазию клеток рака яичников [33]. На рис. 2 показана роль NF-κB-пути и группы микроРНК в регуляции клеточной подвижности, ЭМП и инвазии.

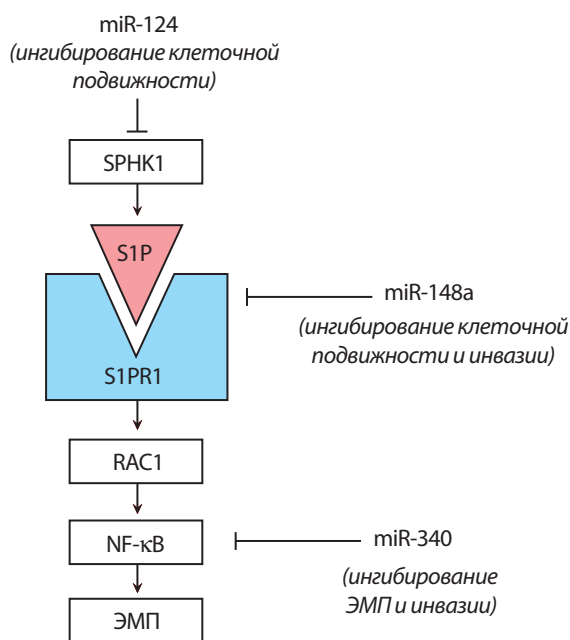


Рис. 2. NF-κB-путь и регулирующие его микроРНК в изменении клеточной подвижности, ЭМП и инвазии при раке яичников

Мишенью miR-106b является ген *RHOC*, оказывающий влияние на фокальную адгезию и образование актиновых стресс-фибрилл. Экспрессия этой микроРНК в числе прочих эффектов подавляет клеточную миграцию и инвазию [34].

Рост миграционной активности раковых клеток коррелирует с уменьшением связи с субстратом, а инвазивность — с разрушением его компонентов. *RAP1B*, связанный с клеточной адгезией, вызывает уменьшение фокальной адгезии, опосредованной интегрином. Он является мишенью miR-708. Низкий уровень этой микроРНК характерен для поздних стадий заболевания, ее экспрессия уменьшает клеточную миграцию и инвазию, сокращает размеры внутрибрюшинных метастазов на модели мышинных ксенографов [35]. Взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом (ВКМ) ингибирует гликопротеин тенасцин С (*TNC*), являющийся мишенью miR-355, в результате чего при потере этой микроРНК увеличивается метастатический потенциал клеток [19]. Существенным в этом аспекте является также действие металлопротеиназ ВКМ. Для miR-125a показано, что она ингибирует инвазивность клеток рака яичников, воздействуя на мишень *GALNT14*, активирующую металлопротеиназы *MMP2* и *MMP9* [36]. MiR-485-5p действует на *MMP14* как на мишень, подавляя инвазию и миграцию клеток [37].

Образование сфероидов

При метастазировании и образовании асцита формируются агрегации раковых клеток, способных выживать без подложки в условиях их скопления. Аналогом таких агрегаций в условиях культуры клеток служит образование сфероидов. Неоднократно показано, что сфероиды являются более адекватной моделью для тестирования ответа опухоли на лекарственные препараты, чем «плоские» культуры клеток. В сфероиде обнаружена повышенная экспрессия miR-146a по сравнению с окружающими клетками [38]. Увеличение экспрессии miR-146a усиливало образование сфероидов, а использование ингибитора miR-146a ослабляло. Характерно, что увеличение экспрессии этих же микроРНК усиливало устойчивость к цисплатину, а применение ингибитора ослабляло ее. MiR-

509-3p, действующая на мишень *YAP1*, — транскрипционный регулятор, вовлеченный в Hippo pathway, подавляет образование сфероидов на ранних стадиях [39]. Экспрессия этой микроРНК положительно коррелирует с выживаемостью при раке яичников. Образование сфероидов подавляет также miR-26b, мишенью которой является *KPNA2* (участвует в транспорте белков в ядро). В результате экспрессии этой микроРНК ингибируется ЭМП, стимулируется экспрессия Е-кадгерина и подавляется экспрессия виментина и *OCT4* [40]. Низкая экспрессия miR-26b коррелирует с риском метастазов в удаленных органах. MiR-145, ингибирующая рост опухолей и метастазирование, подавляет ЭМП и образование сфероидов, вероятно, за счет воздействия на мишени *TWIST* и *SOX9*, стимулирующие экспрессию N-кадгерина [41]. Созревание этой микроРНК ингибируется p70S6K. Это рибосомальная протеинкиназа, вовлеченная в сигнальный путь mTOR.

Апоптоз и аутофагия

В целом активный апоптоз ограничивает развитие опухоли, но апоптоз, вызванный гипоксией, недостатком питательных веществ или лекарственными препаратами, может способствовать переходу остатков опухоли в «дремлющее» состояние, в котором она менее восприимчива к этим агентам и может впоследствии дать рецидив. Кроме того, апоптоз тесно связан с аутофагией, но ограниченная аутофагия, не приводящая к гибели клетки, способствует элиминации поврежденных органелл. Этот процесс увеличивает выживаемость, но может уменьшать подверженность мутациям, поскольку снижает опасность оксидативного стресса, а значит, может уменьшать и вероятность дальнейшего развития метастазов. В целом экспрессия большинства онкогенов (*AKT*, *BCL2*) снижает аутофагию, но для некоторых, например, для *RAS*, результат может зависеть от условий. Онкосупрессоры (*PTEN*, *TSC1/TSC2*, *DAPK*) аутофагию стимулируют.

В развитии аутофагии важную роль играет *ULK1*-киназа, которая находится под контролем киназ *AMPK* и *mTOR*. *PI3K*-*AKT*-сигнальный путь подавляет аутофагию, активируя комплекс *mTORC1*, который ингибирует комплексы с *ULK1*. Соответствующий сигнальный путь

активируется факторами роста и ингибируется при голодании [42]. PTEN, 3-фосфатаза фосфатидилинозитол-3,4,5-фосфата, негативно регулирует PI3K-АКТ/ПКВ-сигнальный путь и, предположительно, при раке яичников является мишенью прометастатических miR-17-5p [43] и miR-21 [44].

В то же время под воздействием ULK1 формируется активный комплекс PI3K3C3 (каталитическая субъединица PI3K-комплекса) и BECN1, который, продуцируя PI3P, способствует биогенезу аутофагосом [42].

Для рака яичников показано, что его наиболее злокачественные формы характеризуются меньшей экспрессией LC3 (ассоциирован с мембранами аутофагосом) и BECN 1 [45]. Высокий уровень фосфорилирования АКТ и mTOR (и, соответственно, высокий уровень активности) коррелирует при раке яичников с неблагоприятным прогнозом [46].

АМПК-сигнальный путь стимулирует аутофагию за счет инактивации mTORC1 и прямой активации ULK1. Этот сигнальный путь активизируется при оксидативном стрессе, повреждениях ДНК и недостатке АТФ [42].

NF-κB-путь активирует гены, способствующие выживанию. Показано, что повышенная экспрессия miR-340, мишенью которой являет-

ся NF-κB1, вызывает апоптоз клеток рака яичников [43].

Для 96% наиболее метастатически активной низкодифференцированной аденокарциномы яичников характерны мутации онкосупрессора TP53 [38]. В норме p53 различными путями индуцирует апоптоз.

Влияние микроокружения опухоли

Ангиогенез играет важную роль в обеспечении растущей опухоли и распространяющихся метастатических клеток и в увеличении лекарственной устойчивости. В ответ на гипоксию опухоль начинает вырабатывать микроРНК, поддерживающие устойчивый рост опухоли и ангиогенез, и подавляет выработку микроРНК с противоположным действием. Так, повышается концентрация miR-27a, мишенью которой является ZBTB10, за счет чего косвенно регулируются VEGF и VEGFR. Экспрессия же miR-16, miR-15b, miR-20a и miR-20b, репрессирующих ангиогенез за счет подавления VEGF и VEGFR, в опухоли снижена [19]. MiR-145 ингибирует экспрессию HIF1-α и VEGF за счет действия на мишень p70S6K1, а miR-125b и miR-199a прямо действуют на HIF1-α и VEGF [47]. Каскад взаимодействий ряда микроРНК и ангиогенных факторов, регулирующих ангиогенез при раке яичника, показан схематически на рис. 3. Концентрация VEGF в асцитах повышена в 200 раз и отрицательно коррелирует с выживаемостью [48]. Мишенями miR-199a являются HIF1-α и HIF2-α [49].

Важным фактором окружения опухоли являются цитокины, которые направляют и стимулируют миграцию клеток, усиливая метастазирование, и стимулируют ангиогенез. В качестве мишени miR-448 идентифицирован цитокин CXCL12 [50], подавление экспрессии которого уменьшает миграцию и инвазию клеток рака яичников. Этот цитокин отсутствует в нормальной ткани, но представлен в опухоли и асците, причем его экспрессия отрицательно коррелирует с показателем выживаемости при раке яичников. CXCL12 усиливает взаимодействие клеток рака яичников с компонентами ВКМ и с мезотелиальными клетками, обеспечивая возможность формирования метастазов по брюшине [48].

Существенную роль в развитии метастазирования играет клеточное микроокружение

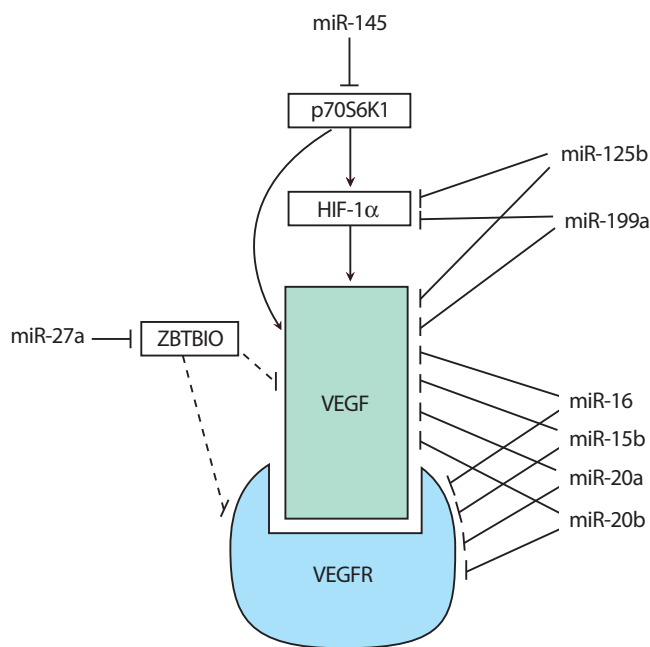


Рис. 3. Ангиогенные факторы и микроРНК в прогрессировании рака яичников

опухоли. Известно, что раковые клетки в процессе инвазии и метастазирования изменяют окружающую их строму. Важным компонентом такой стромы являются опухоль-ассоциированные фибробласты, которые стимулируют инвазию и усиливают выживаемость раковых клеток. Обнаружено, что в таких фибробластах снижена экспрессия miR-31 и miR-214 и повышена экспрессия miR-155 по сравнению с нормой для этой ткани [2]. Кроме того, само попадание в окружение мезотелиальных клеток (как при характерных для рака яичников метастазах в сальнике) может вызывать изменение пролиферативной и инвазивной активности опухолевых клеток. На трехмерной модели *ex vivo* [24] показано, что в таком окружении в опухоли возникает опосредованное DNMT1 (ДНК (цитозин-5) -метилтрансфераза) и гиперметилированием промотора снижение экспрессии miR-193b. При этом обнаружено, что экспрессия этой микроРНК на мышинных ксенографах подавляет инвазию и пролиферацию, поэтому в присутствии мезотелиальных клеток агрессивность опухоли возрастает.

Лекарственная чувствительность и лекарственная устойчивость

В клетках рака яичников человека miR-199a репрессирует экспрессию CD44 (гликопротеин поверхности клеток, участвующий в межклеточном взаимодействии, адгезии и миграции). В результате экспрессии этой микроРНК подавляется пролиферация, миграция и инвазия для опухолей CD117+CCD44C+ типа. Ингибирование этой мишени уменьшает также экспрессию гена множественной лекарственной устойчивости *ABCG2*, что увеличивает хемочувствительность опухоли. Уровень miR-199a связан также с устойчивостью к цисплатину, поскольку ее ингибирование увеличивает экспрессию mTOR и снижает цисплатин-индуцируемый апоптоз [19]. Эпигенетически обусловленное ингибирование экспрессии miR-199b-5p тоже ведет к увеличению чувствительности к цисплатину предположительно за счет ослабления действия на мишень JAG1 и активизации JAG1/Notch1 сигнального пути [51]. Далее будут рассмотрены механизмы влияния на хемочувствительность miR-214 (входящей в один кластер с miR-199a) и семейства miR-200.

МикроРНК и кластеры микроРНК, наиболее критичные в процессах метастазирования рака яичников

Рассмотрим несколько семейств микроРНК, экспрессия которых значительно изменена при раке яичников вообще и при метастазировании в частности, эти микроРНК играют критическую роль в развитии метастазов.

МикроРНК, регулируемые p53

Прежде всего следует отметить, что, по данным The Cancer Genome Atlas (TCGA), для 96% наиболее метастатически активного низкодифференцированного серозного рака яичников (проанализированы 489 образцов) характерны мутации TP53 [38]. Это означает также подавление экспрессии гена miR-34a, промотор которого активируется белком p53 [52]. Показаны снижение экспрессии miR-34a при раке яичников и роль этой микроРНК в подавлении клеточной пролиферации и миграции при данном типе заболевания [53]. В качестве ее мишени для рака яичников указывали рецептор тирозинкиназы AXL, который индуцирует фосфорилирование субъединиц PI3K и активирует PI3K/Akt-сигнальный путь [53]. Еще одной ее мишенью является SNAIL, активирующий ЭМП за счет репрессии E-кадгерина [54].

MiR-145 также регулируется TP53, отчего в низкодифференцированном серозном раке яичников ее экспрессия снижена. Показано, что эта микроРНК подавляет пролиферацию, миграцию и инвазию *in vitro*, а также подавляет опухолевый рост или предотвращает метастазирование на мышинных ксенографах [55]. Ее мишенью при раке яичников является MTDH, активирующий NF-κB, и, таким образом, miR-145 подавляет ЭМП [55]. Другие мишени этой микроРНК стимулируют апоптоз и подавляют ангиогенез.

Еще одной микроРНК, снижение уровня которой связано с мутациями TP53, является miR-31. Ее мишенью является регулятор клеточного цикла E2F2, поэтому в норме она участвует в p53-зависимом апоптозе [56]. Другой ее мишенью является рецептор тирозинкиназы MET, активирующий PI3K/Akt-путь, увеличивающий выживаемость клеток. Отмечается, что увеличение экспрессии этой микроРНК снижает устойчивость к паклитакселу [57].

Белки и процессы, регулируемые геном TP53 при посредничестве набора микроРНК, в комплексе представлены на рис. 4.

MiR-506. Показано, что эта микроРНК входит в число значимых для мезенхимального подтипа рака яичников, взаимодействуя с большим числом мишеней, измененная экспрессия которых специфична для этого типа рака [27]. Авторы установили, в частности, что мишенью miR-506 является транскрипционный фактор SNAIL2, подавляющий экспрессию E-кадгерина и вызывающий ЭМП. Кроме того, косвенным образом она может ингибировать SNAIL1, другой транскрипционный репрессор E-кадгерина. Мишенью этой микроРНК является также NF-κB, активирующий промотор N-кадгерина [58]. Гиперэкспрессия miR-506 увеличивает уровень E-кадгерина, снижает уровень N-кадгерина и виментина, приводит к приобретению клетками характерной эпителиальной морфологии, вызывает нечувствительность к действию фактора роста TGFβ, индуцирующего ЭМП. Опухоли с низким уровнем miR-506 отличаются более мезенхимальной морфологией и характеризуются достоверно неблагоприятным прогнозом [27]. Кроме всего перечисленного, мишенями miR-506 являются циклин-зависимые киназы CDK4 и CDK6, ингибирующее воздействие на которые приводит к подавлению клеточной пролиферации [27]. Одним из механизмов подавления экспрессии miR-506 может быть метилирование определенных сайтов ее промотора [27].

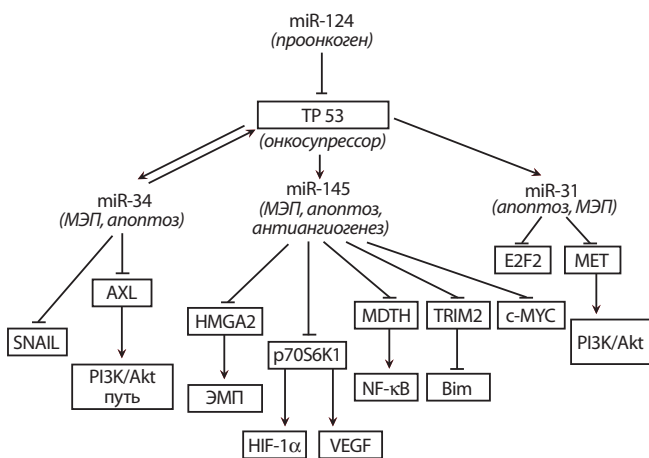


Рис. 4. Комплекс процессов, регулируемых p53 при посредничестве микроРНК

MiR-101. Это еще одна микроРНК, значимая для мезенхимального подтипа рака яичников [27]. Показано, что при этом заболевании ее мишенью служат транскрипционные факторы ZEB1 и ZEB2, прямо супрессирующие гены E-кадгерина, подавляя, таким образом, ЭМП, клеточную миграцию и инвазию [59]. Низкая экспрессия этой микроРНК может быть характерна для некоторых типов рака яичников, коррелируя со слабой дифференцировкой опухоли и устойчивостью к цисплатину. Ее гиперэкспрессия, напротив, восстанавливает чувствительность к цисплатину [58].

МикроРНК с неоднозначным характером экспрессии при раке яичников

Для некоторых микроРНК и их семейств показана дисрегуляция в опухоли и значительная роль в патогенезе, но при этом наблюдается крайне неоднозначная картина. По-видимому, это связано с тем, что для разных стадий развития опухоли и для разных типов рака яичников задействованы принципиально различные механизмы. Весьма вероятно, что они связаны с увеличением способности к метастазированию и развитием лекарственной устойчивости.

Семейство miR-200. Семейство miR-200 включает miR-200a, 200b, 200c, 141, 429 [11]. В геноме кодирующие их гены расположены двумя кластерами — miRs-200a/200b/429) и miRs-(200c/141). Так называемая «seed sequence» (участок микроРНК, связывающийся с комплементарным участком /или комплементарный участку в составе 3'-НТР гена-мишени) может отличаться у них не более чем на один нуклеотид, и по «seed sequence» идентичны miR-200a и miR-141, а также miR-200b, miR-200c и miR-429. МикроРНК этого семейства, в особенности miR-200c, при раке яичников оказывают значительное влияние на ЭМП, опухолевый рост, метастазирование и ангиогенез [60].

Применительно к раку яичников отмечено, что экспрессия miR-200a и miR-200c повышена в серозных, эндометриоидных и светлоклеточных опухолях, а экспрессия miR-200b и miR-141 повышена в серозных и эндометриоидных опухолях. Соответствующее изменение экспрессии этих микроРНК происходит также в экзосомах, что делает их потенциально ценным онкомаркером. Однако в другой работе

указывается, что в недифференцированном серозном раке яичников экспрессия miR-200с и miR-141 снижена. Сообщалось также, что экспрессия miR-200а снижена в мезенхимальном подтипе серозного рака яичников, критерии которого близки к критериям недифференцированного серозного рака [11]. Показано, что miR-200с присутствует преимущественно в опухолях CD117-CD44-, если же ее экспрессия повышается в CD117+CCD44C+, то она подавляет синтез ZEB-1 и виментина, что приводит к повышению уровня E-кадгерина и резкому снижению способности формировать колонии, мигрировать и осуществлять инвазию. На ксенографной модели это приводит к замедлению роста опухолей. Уровень miR-200а снижен в опухолях CD133+, а его повышение ингибирует миграцию и инвазию [13].

Как уже упоминалось, мишенями всех микроРНК этого семейства являются ZEB1 и ZEB2, непосредственно подавляющие транскрипцию гена E-кадгерина, что приводит к ЭМП. В свою очередь, ZEB подавляет транскрипцию семейства miR-200. Не исключено, что на начальных стадиях развития рака яичников происходит МЭП, увеличивающий экспрессию этого семейства, в то время как позже, при распространении метастазов, происходит ЭМП, уменьшающий ее. Уменьшение экспрессии miR-200 повышает уровень также таких мишеней микроРНК этого семейства, как хемокины интерлейкин-8 и CXCL1, что приводит к усилению ангиогенеза и метастазирования.

Как уже было указано выше, существенной проблемой при раке яичников является приобретение устойчивости к тем лекарственным препаратам, к которым ранее опухоль была чувствительна. Паклитаксел, применяемый обычно в комбинации с карбоплатином, воздействует на микротрубочки. Одной из мишеней miR-200 является тубулин TUBB3, причем подавление экспрессии этой формы тубулина делает опухоль более чувствительной к паклитакселу. Однако показано, что этот процесс зависит от локализации белка NuR, который при цитоплазматической локализации связывается с тубулином и стабилизирует его. При этом в отличие от варианта с его ядерной локализацией, высокий уровень экспрессии miR-200 может увеличивать лекар-

ственную устойчивость и снижать выживаемость. Достаточно сложна также картина участия miR-141 и miR-200а в оксидативном стрессе, который повышает устойчивость опухолевых клеток к паклитакселу. Ответ на оксидативный стресс связан с p38α (член семейства MAP-киназ), который является мишенью этих микроРНК. Предполагают, что на ранних стадиях развития опухоли оксидативный стресс вызывает повышение экспрессии микроРНК, в результате чего экспрессия p38α подавляется и лекарственная устойчивость не увеличивается в ответ на стресс. При развитии опухоли экспрессия miR-200 снижается и лекарственная устойчивость в ответ на стресс возрастает [11].

MiR-214 (кластер miR-214-199a-2). Для микроРНК этого кластера описана как гиперэкспрессия при раке яичников (с ассоциацией с поздними и метастатическими стадиями), так и уменьшение экспрессии по сравнению с нормой. При этом miR-214 принадлежит к микроРНК, которые обнаруживают в экзосомах и циркулируют в крови [61], и поэтому она может быть использована для неинвазивной диагностики. MiR-214 влияет практически на все этапы, отмеченные нами как значимые для метастазирования, при широком круге онкологических заболеваний. В частности, как уже упоминалось, снижение экспрессии этой микроРНК в окружающих опухоль нормальных фибробластах ведет к перепрограммированию их в опухоль-ассоциированные фибробласты с повышенной секрецией хемокинов. Показано также, что при раке яичников miR-214 подавляет цисплатин-индуцированный апоптоз, воздействуя на мишень PTEN и усиливая АКТ-путь [62].

Показано, что при раке яичников miR-214 регулирует стволовые свойства клеток, репрессируя p53 как прямую мишень и косвенно приводя к повышению экспрессии Nanog, в результате чего возрастает количество РСК (стволовых раковых клеток) и их способность к самообновлению [62]. В то же время в стволовых клетках рака яичников ее экспрессия может быть снижена по сравнению со зрелыми клетками.

MiR-25 (кластер miR-106b-25, семейство miR-92a). Данные по влиянию этой микроРНК на разные виды рака и конкретно на рак яичников

весьма противоречивы [58]. Представлены результаты о повышении и снижении ее уровня при раке яичников, о про- и антионкогенном и про- и антиметастатическом воздействии. При этом для недифференцированного серозного рака показано, что эта микроРНК взаимодействует с наибольшим количеством белок-кодирующих генов, экспрессия которых изменена при этой форме заболевания и является для нее значимой [58]. Авторы указывают, что при недифференцированном серозном раке экспрессия miR-25 снижена [58]. Не исключено, что неоднозначность ее влияния частично связана с тем, что мишенями miR-25 являются проапоптотический фактор BIM и ингибитор клеточного цикла CDKN1A, оба относящиеся к сигнальному пути TGF- β [58]. Как известно, TGF- β супрессирует канцерогенез на ранних стадиях, но по мере прогрессии опухоль становится нечувствительна к его ингибирующему действию, при этом экспрессия TGF- β стимулирует ЭМП, инвазию и метастазирование. Есть и другие механизмы влияния miR-25 на этот сигнальный путь [58].

Таким образом, к настоящему времени накоплена довольно обширная информация о влиянии микроРНК на прогрессию рака яичников. Наиболее актуальной проблемой является выяснение тех механизмов, которые приводят к повышению агрессивности, лекарственной устойчивости и развитию метастазирования. Новое направление в этой области — исследование «дремлющих метастазов». Выявлена склонность различных видов рака к образованию латентных метастазов, которые могут начать активное развитие много позже образования первичной опухоли и в «дремлющем» виде не выявляются и не поддаются терапии [63]. Вызывает интерес роль регуляторных некодирующих РНК в механизмах латентного метастазирования. Тем не менее, можно заключить, что и уже выясненные к настоящему времени молекулярные механизмы метастазирования рака яичников и роль в них микроРНК могут быть использованы в оценке прогноза метастазирования и лекарственной устойчивости опухоли, а также для выбора новых мишеней целенаправленной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Engelberth S.A., Hempel N., Bergkvist M. Development of nanoscale approaches for ovarian cancer therapeutics and diagnostics, Crit. Rev. Oncog. — 2014. — 19:281–315.
2. Kinose Y., Sawada K., Nakamura K., Kimura T. The role of microRNAs in ovarian cancer. Biomed. Res. Int. — 2014. 249393. doi: 10.1155/2014/249393.
3. Pranjol M.Z., Gutowski N., Hannemann M., Whatmore J. The potential role of the proteases Cathepsin D and Cathepsin L in the progression and metastasis of epithelial ovarian cancer. Biomolecules. — 2015. — 5:3260–3279.
4. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В., Кушлинский Н.Е. Клинические перспективы исследования микроРНК при раке яичников // Онкогинекология. — 2016. — 3:4–16.
5. Dong A., Lu Y., Lu B. Genomic/Epigenomic Alterations in ovarian carcinoma: translational insight into clinical practice. J. Cancer. — 2016. — 7:1441–1451.
6. Логинов В.И., Малюкова А.В., Серегин Ю.А., Ходырев Д.С., Казубская Т.П., Ермилова В.Д., Гарькавцева Р.Ф., Киселев Л.Л., Забаровский Е.Р., Брага Э.А. Уровень метилирования гена RASSF1A в эпителиальных опухолях почки, молочной железы и яичников. Мол. Биол. — 2004. — 38:654–667.
7. Braga E., Loginov W., Khodyrev D., Pronina I., Kazubskaya T., Bogatyrova O., Kashuba V.I., Senchenko V.N., Klein G., Lerman M.I., Kisselev L.L., Zabarovsky E.R. A novel MECA3 region in human 3p21.3 harboring putative tumor suppressor genes and oncogenes. Exp. Oncol. — 2011. — 33:33–41.
8. Kashuba V., Dmitriev A.A., Krasnov G.S., Pavlova T., Ignatjev I., Gordiyuk V.V., Gerashchenko A.V., Braga E.A., Yenamandra S.P., Lerman M., Senchenko V.N., Zabarovsky E. NotI microarrays: novel epigenetic markers for early detection and prognosis of high grade serous ovarian cancer. Int. J. Mol. Sci. — 2012. — 13(10):13352–13277.
9. Pronina I.V., Loginov V.I., Burdennyi A.M., Fridman M.V., Kazubskaya T.P., Dmitriev A.A., Braga E.A. Expression and DNA methylation alterations of seven cancer-associated 3p genes and their predicted regulator miRNAs (miR-129-2, miR-9-1) in breast and ovarian cancers. Gene. — 2016. — 576:483-91.
10. Coward J.I., Middleton K., Murphy F. New perspectives on targeted therapy in ovarian cancer. Int. J. Womens Health. — 2015. — 7:189–203.
11. Чикина А.С., Александрова А.Ю. Метастазирование: клеточные механизмы и их регуляция. Мол. Биол. — 2014. — 48:195–213.

12. Chan S.H., Wang L.H. Regulation of cancer metastasis by microRNAs. *J. Biomed. Sci.* — 2015. — 22:9. doi: 10.1186/s12929-015-0113-7. PMID:25614041.
13. Gerstein M.B., Kundaje A., Hariharan M., Landt S.G., Yan K.K., Cheng C., Mu X.J., Khurana E., Rozowsky J., Alexander R., Min R., Alves P., Abyzov A., Addleman N., Bhardwaj N., Boyle A.P., Cayting P., Charos A., Chen D.Z., Cheng Y., Clarke D., Eastman C., Euskirche G., Fietze S., Fu Y., Gertz J., Grubert F., Harmanci A., Jain P., Kasowski M., Lacroute P., Leng J., Lian J., Monahan H., O'Geen H., Ouyang Z., Partridge E.C., Patacsil D., Pauli F., Raha D., Ramirez L., Reddy T.E., Reed B., Shi M., Sliker T., Wang J., Wu L., Yang X., Yip K.Y., Zilberman-Schapira G., Batzoglou S., Sidow A., Farnham P.J., Myers R.M., Weissman S.M., Snyder M. Architecture of the human regulatory network derived from ENCODE data. *Nature.* — 2012. — 489:91–100.
14. Lopez-Serra P., Esteller M. DNA methylation-associated silencing of tumorsuppressor microRNAs in cancer. *Oncogene.* — 2012. — 31:1609–1622.
15. Loginov V.I., Rykov S.V., Fridman M.V., Braga E.A. Methylation of miRNA genes and oncogenesis. *Biochemistry (Mosc).* — 2015. — 80:145–162.
16. Chen X., Zhang J., Zhang Z., Li H., Cheng W., Liu J. Cancer stem cells, epithelial-mesenchymal transition, and drug resistance in high-grade ovarian serous carcinoma. *Hum Pathol.* — 2013. — 44:2373–2384.
17. Mittempergher L. Genomic Characterization of High-Grade Serous Ovarian Cancer: Dissecting Its Molecular Heterogeneity as a Road Towards Effective Therapeutic Strategies. *Curr. Oncol. Rep.* — 2016. — 18:44.
18. Chakraborty C., Chin K.Y., Das S. miRNA-regulated cancer stem cells: understanding the property and the role of miRNA in carcinogenesis. *Tumour Biol.* — 2016. — Jul 28. [Epub ahead of print].
19. Wang Y., Kim S., Kim I.M. Regulation of Metastasis by microRNAs in Ovarian Cancer. *Front. Oncol.* — 2014. — 4:143.
20. Xu C.X., Xu M., Tan L., Yang H., Permut-Wey J., Kruk P.A., Wenham R.M., Nicosia S.V., Lancaster J.M., Sellers T.A., Cheng J.Q. MicroRNA miR-214 regulates ovarian cancer cell stemness by targeting p53/Nanog. *J. Biol. Chem.* — 2012. — 287:34970–34978.
21. Zaravinos A. The Regulatory Role of MicroRNAs in EMT and Cancer. *J. Oncol.* — 2015. — 865816. doi: 10.1155/2015/865816. PMID: 25883654.
22. Wellner U., Schubert J., Burk U.C., Schmalhofer O., Zhu F., Sonntag A., Waldvogel B., Vannier C., Darling D., zur Hausen A., Brunton V.G., Morton J., Sansom O., Schüler J., Stemmler M.P., Herzberger C., Hopt U., Keck T., Brabletz S., Brabletz T. The EMT-activator ZEB1 promotes tumorigenicity by repressing stemness-inhibiting microRNAs. *Nat. Cell. Biol.* — 2009. — 11:1487–1495.
23. Yeh Y.M., Chuang C.M., Chao K.C., Wang L.H. MicroRNA-138 suppresses ovarian cancer cell invasion and metastasis by targeting SOX4 and HIF-1 α . *Int. J. Cancer.* — 2013. — 133:867–878.
24. Mitra A.K., Chiang C.Y., Tiwari P., Tomar S., Watters K.M., Peter M.E., Lengyel E. Microenvironment-induced down-regulation of miR-193b drives ovarian cancer metastasis. *Oncogene.* — 2015. — 34:5923–5932.
25. Li H., Xu Y., Qiu W., Zhao D., Zhang Y. Tissue miR-193b as a Novel Biomarker for Patients with Ovarian Cancer. *Med. Sci. Monit.* — 2015. — 21:3929–3934.
26. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* — 2012. — 490(7419):298.
27. 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. — 23:186–99.
28. Imam J.S., Plyler J.R., Bansal H., Prajapati S., Bansal S., Rebeles J., Chen H.I., Chang Y.F., Panneerdoss S., Zoghi B., Buddavarapu K.C., Broaddus R., Hornsby P., Tomlinson G., Dome J., Vadlamudi R.K., Pertsemliadis A., Chen Y., Rao M.K. Genomic loss of tumor suppressor miRNA-204 promotes cancer cell migration and invasion by activating AKT/mTOR/Rac1 signaling and actin reorganization. *PLoS One.* — 2012. — 7, e52397. doi: 10.1371/journal.pone.0052397. PMID: 23285024.
29. Wei L.Q., Liang H.T., Qin D.C., Jin H.F., Zhao Y., She M.C. MiR-212 exerts suppressive effect on SKOV3 ovarian cancer cells through targeting HBEGF. *Tumour Biol.* — 2014. — 35:12427–12434.
30. Li J., Li D., Zhang W. Tumor suppressor role of miR-217 in human epithelial ovarian cancer by targeting IGF1R. *Oncol. Rep.* — 2016. — 35:1671–1679.
31. Zhang H., Wang Q., Zhao Q., Di W. MiR-124 inhibits the migration and invasion of ovarian cancer cells by targeting SphK1. *J. Ovarian Res.* — 2013. — 6:84. doi: 10.1186/1757-2215-6-84. PMID: 24279510.
32. Wen Z., Zhao S., Liu S., Liu Y., Li X., Li S. MicroRNA-148a inhibits migration and invasion of ovarian cancer cells via targeting sphingosine-1-phosphate receptor 1. *Mol. Med. Rep.* — 2015. — 12:3775–3780.

33. *Li P., Sun Y., Liu Q.* MicroRNA-340 Induces Apoptosis and Inhibits Metastasis of Ovarian Cancer Cells by Inactivation of NF- κ B. *Cell. Physiol. Biochem.* — 2016. — 38(5):1915–1927.
34. *Chen S., Chen X., Xiu Y.L., Sun K.X., Zhao Y.* Inhibition of Ovarian Epithelial Carcinoma Tumorigenesis and Progression by microRNA 106b Mediated through the RhoC Pathway. *PLoS One.* — 2015. — 10:e0125714. doi: 10.1371/journal.pone.0125714. eCollection 2015.
35. *Lin K.T., Yeh Y.M., Chuang C.M., Yang S.Y., Chang J.W., Sun S.P., Wang Y.S., Chao K.C., Wang L.H.* Glucocorticoids mediate induction of microRNA-708 to suppress ovarian cancer metastasis through targeting Rap1B. *Nat. Commun.* — 2015. — 6:5917. doi: 10.1038/ncomms6917. PMID: 25569036.
36. *Ibrahim F.F., Jamal R., Syafruddin S.E., Ab Mutalib N.S., Saidin S., MdZin R.R., Hossain Mollah M.M., Mokhtar N.M.* MicroRNA-200c and microRNA-31 regulate proliferation, colony formation, migration and invasion in serous ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* — 2015. — 8:56. doi: 10.1186/s13048-015-0186-7. PMID: 26260454.
37. *Yang Y., Jiang Y., Wan Y., Zhang L., Qiu J., Zhou S., Cheng W.* UCA1 functions as a competing endogenous RNA to suppress epithelial ovarian cancer metastasis. *Tumour Biol.* — 2016. — 37:10633–10641.
38. *Vang S., Wu H.T., Fischer A., Miller D.H., MacLaughlan S., Douglass E., Comisar L., Steinhoff M., Collins C., Smith P.J., Brard L., Brodsky A.S.* Identification of ovarian cancer metastatic miRNAs. *PLoS One.* — 2013. — 8:e58226.
39. *Pan Y., Robertson G., Pedersen L., Lim E., Hernandez-Herrera A., Rowat A.C., Patil S.L., Chan C.K., Wen Y., Zhang X., Basu-Roy U., Mansukhani A., Chu A., Sipahimalani P., Bowlby R., Brooks D., Thiessen N., Coarfa C., Ma Y., Moore R.A., Schein J.E., Mungall A.J., Liu J., Pecot C.V., Sood A.K., Jones S.J., Marra M.A., Gumaratne P.H.* miR-509-3p is clinically significant and strongly attenuates cellular migration and multi-cellular spheroids in ovarian cancer. *Oncotarget.* — 2016. — 7:25930–25948.
40. *Lin J., Zhang L., Huang H., Huang Y., Huang L., Wang J., Huang S., He L., Zhou Y., Jia W., Yun J., Luo R., Zheng M.* MiR-26b/KPNA2 axis inhibits epithelial ovarian carcinoma proliferation and metastasis through downregulating OCT4. *Oncotarget.* — 2015. — 6:23793–23806.
41. *Lam S.S., Ip C.K., Mak A.S., Wong A.S.* A novel p70 S6 kinase-microRNA biogenesis axis mediates multicellular spheroid formation in ovarian cancer progression. *Oncotarget.* — 2016. — doi: 10.18632/oncotarget.9345. [Epub ahead of print]. PMID: 27191261.
42. *Titone R., Morani F., Follo C., Vidoni C., Mezzanzanica D., Isidoro C.* Epigenetic control of autophagy by microRNAs in ovarian cancer. *Biomed. Res. Int.* — 2014. — 2014:343542. doi: 10.1155/2014/343542. PMID: 24877083.
43. *Fang Y., Xu C., Fu Y.* MicroRNA-17-5p induces drug resistance and invasion of ovarian carcinoma cells by targeting PTEN signaling. *J. Biol. Res. (Thessalon).* — 2015. — 22:12. doi: 10.1186/s40709-015-0035-2. PMID: 26500892.
44. *Lou Y., Yang X., Wang F., Cui Z., Huang Y.* MicroRNA-21 promotes the cell proliferation, invasion and migration abilities in ovarian epithelial carcinomas through inhibiting the expression of PTEN protein. *Int. J. Mol. Med.* — 2010. — 26:819–827.
45. *Shen Y., Li D.D., Wang L.L., Deng R., Zhu X.F.* Decreased expression of autophagy-related proteins in malignant epithelial ovarian cancer. *Autophagy.* — 2008. — 4:1067–1068.
46. *Bunkholt E.M., Dong H.P., Ødegaard E., Holth A., Elloul S., Reich R., Tropé C.G., Davidson B.* Mammalian target of rapamycin is a biomarker of poor survival in metastatic serous ovarian carcinoma. *Hum. Pathol.* — 2010. — 41:794–804.
47. *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. U S A.* — 2013. — 110:9845–9850.
48. *Luo Z., Wang Q., Lau W.B., Lau B., Xu L., Zhao L., Yang H., Feng M., Xuan Y., Yang Y., Lei L., Wang C., Yi T., Zhao X., Wei Y., Zhou S.* Tumor microenvironment: The culprit for ovarian cancer metastasis? *Cancer Lett.* — 2016. — 377:174–182.
49. *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. U S A.* — 2014. — 111:5331–5336.
50. *Lv Y., Lei Y., Hu Y., Ding W., Zhang C., Fang C.* miR-448 negatively regulates ovarian cancer cell growth and metastasis by targeting CXCL12. *Clin. Transl. Oncol.* — 2015. — 17:903–909.
51. *Liu M.X., Siu M.K., Liu S.S., Yam J.W., Ngan H.Y., 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. — 5:944–958.
52. *Schmid G., Notaro S., Reimer D., Abdel-Azim S., Duggan-Peer M., Holly J., Fiegl H., Rössler J., Wiedemair A., Concin N., Altevogt P., Marth C., Zeimet A.G.* Expression and promotor hypermethylation of miR-34a in the various histological subtypes of ovarian cancer. *BMC Cancer.* — 2016. — 16:102.

53. Li R., Shi X., Ling F., Wang C., Liu J., Wang W., Li M. MiR-34a suppresses ovarian cancer proliferation and motility by targeting AXL. *Tumour Biol.* — 2015. — 36:7277–7283.
54. Dong P., Xiong Y., Watari H., Hanley S.J., Konno Y., Ihira K., Yamada T., Kudo M., Yue J., Sakuragi N. MiR-137 and miR-34a directly target Snail and inhibit EMT, invasion and sphere-forming ability of ovarian cancer cells. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* — 2016. — 35:132.
55. Dong R., Liu X., Zhang Q., Jiang Z., Li Y., Wei Y., Li Y., Yang Q., Liu J., Wei J.J., Shao C., Liu Z., Kong B. miR-145 inhibits tumor growth and metastasis by targeting metadherin in high-grade serous ovarian carcinoma. *Oncotarget.* — 2014. — 5:10816–10829.
56. 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. — 70:1906–1915.
57. 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:e40. doi: 10.1038/oncsis.2013.3. PMID: 23552883.
58. Sun Y., Guo F., Bagnoli M., Xue F.X., Sun B.C., Shmulevich I., Mezzanzanica D., Chen K.X., Sood A.K., Yang D., Zhang W. Key nodes of a microRNA network associated with the integrated mesenchymal subtype of high-grade serous ovarian cancer. *Chin. J. Cancer.* — 2015. — 34:28–40.
59. Guo F., Cogdell D., Hu L., Yang D., Sood A.K., Xue F., Zhang W. MiR-101 suppresses the epithelial-to-mesenchymal transition by targeting ZEB1 and ZEB2 in ovarian carcinoma. *Oncol. Rep.* — 2014. — 31:2021–2028.
60. Sulaiman S.A., Ab Mutalib N.S., Jamal R. miR-200c Regulation of Metastases in Ovarian Cancer: Potential Role in Epithelial and Mesenchymal Transition. *Front Pharmacol.* — 2016. — 7:271. doi: 10.3389/fphar.2016.00271. PMID:27601996.
61. Tang M.K., Wong A.S. Exosomes: Emerging biomarkers and targets for ovarian cancer. *Cancer Lett.* — 2015. — 367:26–33.
62. Penna E., Orso F., Taverna D. miR-214 as a key hub that controls cancer networks: small player, multiple functions. *J. Invest. Dermatol.* — 2015. — 135:960–969.
63. Malladi S., Macalinao D.G., Jin X., He L., Basnet H., Zou Y., de Stanchina E., Massagué J. Metastatic Latency and Immune Evasion through Autocrine Inhibition of WNT. *Cell.* — 2016. — 165:45–60.

АВТОРЫ

Брага Элеонора Александровна, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва, e-mail: eleonora10_45@mail.ru

Braga E.A., Dr.Sc. (Biol.), Professor, Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, e-mail: eleonora10_45@mail.ru

Фридман Марина Владимировна, кандидат биологических наук, ст. научн. сотр., Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, г. Москва.

Fridman M.V., PhD. (Biol.), N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow.

Кушлинский Дмитрий Николаевич, кандидат медицинских наук, хирург-онкогинеколог, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва.

Kushlinsky D.N., PhD. (Med.), Surgion-oncogynecologist, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Адамян Лейла Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель кафедры репродуктивной медицины и хирургии, факультет дополнительного медицинского образования, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва.

Adamiyan L.V., Dr.Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Faculty of Postgraduate Education, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Кушлинский Николай Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель лаборатории клинической биохимии, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва.

Kushlinskii N.E., Dr.Sc. (Med.), Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.