

УДК 616.006

микроРНК при миелодиспластическом синдроме

Ю. А. Веряскина^{1,2*}, С. Е. Титов^{2,3}, И. Б. Ковынев⁴, С. С. Федорова⁴, Т. И. Поспелова⁴, И. Ф. Жимулёв²

¹Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, 630090, Россия

²Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск, 630090, Россия

³АО «Вектор-Бест», Новосибирск, 630117, Россия

⁴Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Новосибирск, 630091, Россия

*E-mail: microrna@inbox.ru

Поступила в редакцию 21.09.2020

Принята к печати 15.12.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.11209

РЕФЕРАТ Миелодиспластические синдромы (МДС), представляющие собой группу гематологических нарушений с неэффективной дифференцировкой гемопоэтических предшественников, дисплазией костного мозга, генетической нестабильностью и повышенным риском развития острого миелоидного лейкоза, занимают особое место среди онкологических заболеваний крови. В развитии МДС участвуют как генетические, так и эпигенетические факторы, включая микроРНК – короткие некодирующие РНК, которые являются важными регуляторами нормального гемопоэза. Нарушение экспрессии микроРНК может способствовать развитию гематологических опухолей. Для прогноза течения МДС используется международная система оценки, которая учитывает кариотип, количество бластных клеток и степень дефицита различных клеток крови. Однако общая выживаемость и эффективность проводимой терапии не всегда соответствуют прогнозу. Поиск новых биомаркеров с последующей их интеграцией в прогностическую систему позволит максимально персонализировать проводимую терапию. Нами представлен полный обзор о роли микроРНК в регуляции гемопоэза и патогенезе МДС. Также приведены данные о взаимосвязи уровней экспрессии микроРНК с прогнозом общей выживаемости и ответа на проводимую терапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА миелодиспластический синдром, микроРНК, острый миелоидный лейкоз.

ВВЕДЕНИЕ

микроРНК (миРНК, miR) – короткие некодирующие РНК, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционной стадии. На сегодняшний день анонсировано более 2600 миРНК человека, каждая из которых способна регулировать сотни генов-мишеней [1]. миРНК играют ключевые регуляторные роли в различных биологических процессах, включая пролиферацию, дифференцировку клеток, контроль клеточного цикла, апоптоз, ангиогенез [2–5]. Кроме того, в патогенезе опухолей различного генеза, включая гематологические, миРНК могут действовать либо как онкогены, либо как опухолевые супрессоры [6, 7]. миРНК участвуют в регуляции дифференцировки и развития гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), поэтому очевидно, что изменения уровней их экспрессии могут способствовать развитию миелоидных и лимфоидных новообразований [8].

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу нарушений

ГСК, характеризующихся дефицитом одного или нескольких типов клеток крови из-за неэффективного гемопоэза, а также дисплазией клеток костного мозга [9]. Эпидемиологические данные по уровню заболеваемости МДС в России отсутствуют, но по данным программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) США за 2012–2017 годы МДС выявлен у 28032 человек, причем преимущественно у лиц старше 70 лет [10]. МДС также имеет повышенный риск трансформации в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [11]. Механизмы возникновения и развития МДС до конца не изучены, а современные методы лечения и диагностики недостаточно эффективны из-за неоднородности этого заболевания [12].

Поскольку сведения о роли миРНК в развитии и прогнозе МДС фрагментарны, то данный обзор сфокусирован на обсуждении роли миРНК в нормальном гемопоэзе, а также на комплексном анализе вариаций уровней их экспрессии при развитии МДС, в том числе и при измененном кариотипе. Особое

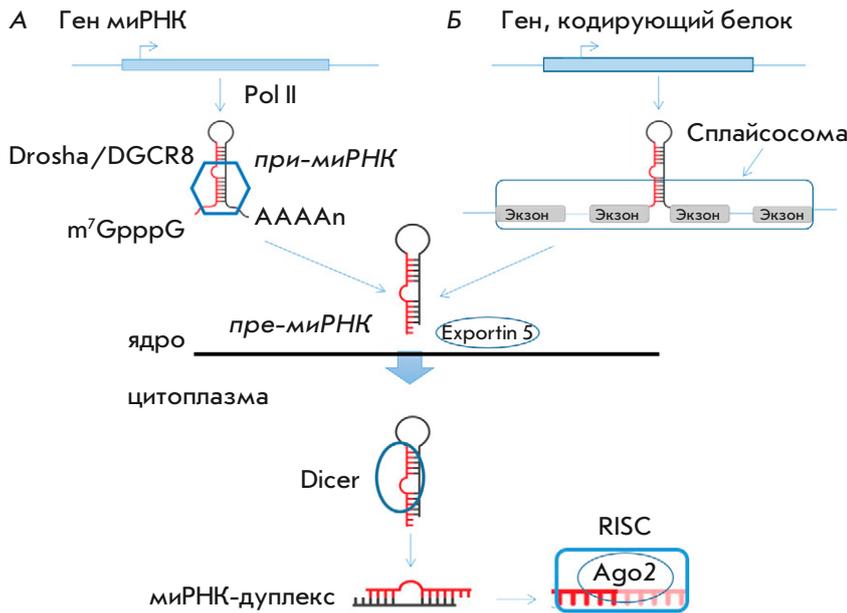


Рис. 1. Процессинг миРНК. А – канонический путь процессинга миРНК. миРНК транскрибируются с помощью РНК-полимеразы II для получения первичного транскрипта («при-миРНК»). «При-миРНК» расщепляется микропроцессором, который включает в ферменты Drosha и DGCR8, образуя предшественник миРНК («пре-миРНК»). Пре-миРНК экспортируется из ядра в цитоплазму с помощью белка Exportin 5. Фермент Dicer расщепляет петлю, и одна нить миРНК-дуплекса связывается с белком Ago2 с образованием РНК-индуцируемого комплекса сайленсинга (RISC). Б – один из вариантов неканонического пути процессинга миРНК (Drosha-независимый). В ходе сплайсинга образуются короткие интронные шпильки, которые служат субстратом для дальнейшего процессинга миРНК

внимание уделено использованию миРНК в качестве перспективных прогностических маркеров развития МДС и оценки эффективности ответа на проводимую терапию.

БИОГЕНЕЗ микроРНК

Открытие малой некодирующей РНК *lin-4* у *Caenorhabditis elegans* в 1993 году послужило фундаментом для нового направления научных исследований. Основной находкой данного открытия стала способность миРНК *lin-4* негативно регулировать экспрессию гена *lin-14* на посттранскрипционном уровне путем комплементарного связывания уникальной короткой последовательности миРНК *lin-4* (область seed) и 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) мРНК гена *lin-14* [13, 14]. На сегодняшний день по данным ресурса PubMed опубликовано порядка 100000 статей, содержащих результаты исследования миРНК. Часть генов миРНК располагается в интронах и, в редких случаях, в экзонах белоккодирующих генов, но большая часть находится в межгенных областях и регулируется собственными промоторами. Промоторы миРНК подобны промоторам белоккодирующих генов, однако транскрипт подвергается более сложному процессингу [15].

Зрелая миРНК состоит из 18–24 нуклеотидов, которая формируется путем многоступенчатого процесса с участием многочисленных ферментов: ДНК → первичные «при-миРНК» → предшественники «пре-миРНК» → зрелые миРНК. Процессинг миРНК может проходить по каноническому и неканоническому пути (рис. 1). Канонический путь процессинга миРНК встречается чаще, чем неканонический. При каноническом варианте при по-

мощи РНК-полимеразы II (Pol II) транскрибируется «при-миРНК» с последующим преобразованием в «пре-миРНК» комплексом, состоящим из DGCR8 и Drosha. Затем шпильчатая РНК длиной примерно 70 нуклеотидов («пре-миРНК») экспортируется в цитоплазму при помощи комплекса, в который входят белки Exportin 5/RanGTP. Далее эндонуклеаза Dicer удаляет концевую петлю, что приводит к формированию зрелого дуплекса миРНК. Поскольку различные ткани могут содержать альтернативные цепи миРНК, то для обозначения функциональной цепи зрелым миРНК часто присваивается суффикс «5р» или «3р». Как правило, нить с более низкой 5'-стабильностью или 5'-урацилом считается направляющей, далее она попадает в состав комплекса RISC (РНК-индуцируемый комплекс сайленсинга), непосредственно участвующего в регуляции генов-мишеней, а оставшаяся «пассажирская цепь» удаляется (рис. 2). Экспрессия гена-мишени подавляется путем расщепления мРНК на 10–11 нуклеотидов выше 5'-конца направляющей цепи. Это опосредуется активностью белка Ago2, одного из основных компонентов комплекса RISC [16].

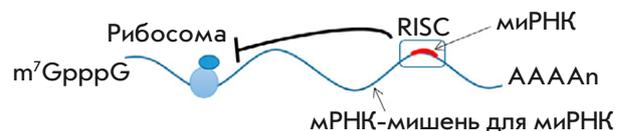


Рис. 2. Механизм подавления трансляции мРНК гена-мишени миРНК при помощи комплекса RISC, включающего зрелую миРНК. Комплекс RISC препятствует продвижению рибосомы по мРНК, блокируя трансляцию

Помимо этого, существуют неканонические пути биогенеза миРНК. В этих путях задействованы различные комбинации белков, участвующих в каноническом пути; в основном они различаются наличием/отсутствием ферментов Drosha и Dicer [17]. Drosha/DGCR8-независимые пути могут генерировать пре-миРНК-подобные шпильки, которые служат субстратами для фермента Dicer. Так, в ходе сплайсинга образуются «миртроны» – короткие интронные шпильки. Таким образом, сплайсинг может выступать в качестве альтернативы ферменту Drosha. Образование шпилек такого рода возможно в качестве побочного продукта процессинга других РНК, к примеру, тРНК. Dicer-независимые пути – это весьма редкие частные случаи процессинга определенных миРНК. В частности, процессинг миРНК-451, занимающей важное место в кроветворении, протекает по такому неканоническому пути. При-miR-451 обрабатывается комплексом ферментов Drosha/DGCR8, и полученная пре-miR-451 напрямую связывается с белком Ago2 – основным компонентом комплекса RISC [18]. Процессинг миРНК с использованием некоторых неканонических путей встречается относительно редко, поэтому в данном обзоре мы не будем их рассматривать детально.

В большинстве случаев миРНК взаимодействуют с 3'-UTR мРНК генов-мишеней, однако, опубликованы данные о взаимодействии миРНК с другими областями, включая 5'-UTR, кодирующую последовательность и промоторы генов [16]. Зрелые миРНК в большинстве случаев взаимодействуют с мРНК-мишенью за счет полного либо частичного комплементарного связывания seed-области миРНК с 3'-UTR мРНК-мишени. Стоит отметить, что возможность неполной комплементарности связывания обуславливает наличие у одной миРНК множество генов-мишеней [19]. Степень комплементарности определяет, происходит ли Ago2-зависимое расщепление мРНК-мишени или ингибирование трансляции [16]. На сегодняшний момент доступен ряд ресурсов (miRTarBase, TargetScan, mirDB, miRWalk, miRanda), позволяющих прогнозировать гены-мишени миРНК и тем самым идентифицировать миРНК, максимально специфичные для исследуемых заболеваний. Однако для понимания роли миРНК в механизмах инициации и развития заболеваний крови необходимы комплексные знания о функциях миРНК в поддержании нормального гемопоэза.

миРНК В НОРМАЛЬНОМ ГЕМОПОЭЗЕ

Гемопоэз – процесс образования клеток крови, который начинается в раннем эмбриональном периоде и представляет собой каскад делений и дифферен-

цировки мультипотентной гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) [20]. Стволовые клетки подвергаются симметричному и асимметричному делению, за счет этого поддерживается пул стволовых клеток, а также образуются дифференцированные клетки. Симметричное деление предполагает образование двух идентичных клеток, а асимметричное – одной исходной и одной дифференцированной, способной проходить путь от мультипотентного предшественника до зрелой клетки крови. Мультипотентные предшественники (МПП) дают начало общему лимфоидному предшественнику (ОЛП) и общему миелоидному предшественнику (ОМП). МДС представляют собой группу заболеваний гемопоэтических стволовых клеток, характеризующихся мультилинейной дисплазией в миелокариоцитах и неэффективным гемопоэзом. Нарушения развития клеток миелоидной линии лежат в основе патогенеза МДС [21].

В поддержании нормального гемопоэза участвуют как генетические, так и эпигенетические механизмы регуляции, включая миРНК (рис. 3). Chen и соавт. опубликовали одну из первых работ, описывающих роль миРНК в контроле дифференцировки гемопоэтических линий клеток млекопитающих [22]. миРНК, как показано в многочисленных исследованиях, участвуют в регуляции всех ветвей иерархического дерева развития клеток крови [23, 24]. Особо стоит отметить, что мутации гена *Dicer*, продукт которого является ключевым участником процессинга миРНК, влияют на нормальный гемопоэз, подчеркивая важную роль миРНК-регуляции в нем [25, 26]. Баланс между самообновлением и дифференцировкой стволовых клеток также контролируется посредством миРНК. Выделяют 33 миРНК, специфичных для гемопоэза, в частности miR-17, -24, -146, -155, -128 и miR-181, которые блокируют дифференцировку ГСК в более зрелые клетки крови [27]. miR-22 также участвует в контроле самообновления ГСК [28]. В обзорной статье Gupta и соавт. акцент сделан на повышении уровней экспрессии miR-146a, -10a, -29a, -126, -17 и miR-181 в ГСК, и на их функции, которая заключается в поддержании фенотипа ГСК и регуляции перехода МПП в ОМП или ОЛП [8]. На клетках мышцы установлено, что miR-125a, -99, -130a и miR-33 участвуют в контроле самообновления ГСК [26, 29–31].

Диагноз МДС основан на выявлении диспластических изменений одного или нескольких ростков гемопоэза. Морфологические изменения клеток эритро-, гранулоцито- и мегакариопоэза в костном мозге и крови очень разнообразны, а соотношение нормальных и диспластических элементов у разных больных существенно варьирует. Клеточная линия считается измененной, если число диспластических

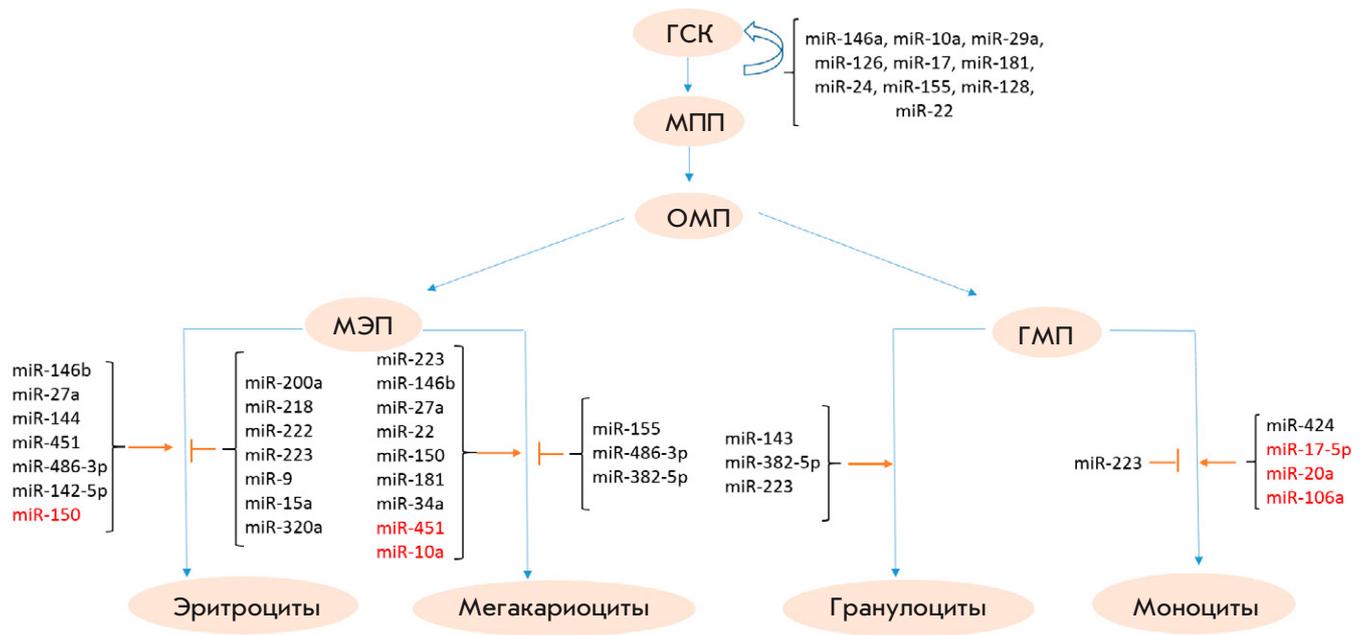


Рис. 3. Схема миелопоэза с указанием списка miRNA (miR), участвующих в регуляции разных этапов нормального гемопоэза. Черным приведены названия miRNA, уровень экспрессии которых повышен, а красным – понижен, в процессе регуляции гемопоэза (ГСК – гемопозитические стволовые клетки, МПП – мультипотентный предшественник, ОМП – общий миелоидный предшественник, МЭП – мегакариоцит-эритроидный предшественник, ГМП – предшественник гранулоцитов и макрофагов)

элементов в ней более 10%. Далее рассмотрим роль miRNA в развитии каждой линии кроветворения более подробно.

Эритропоэз – процесс дифференцировки ОМП в общий предшественник мегакариоцитов и эритроцитов (МЭП) с последующим образованием эритроцитов. Дисплазия эритроцитов выражается в изменении их формы, в частности, возникающей вследствие нарушения цитоскелета. МДС часто сопровождается анемией. Анализ опубликованных данных показал, что miRNA контролируют каждый шаг в процессах кроветворения. Одни miRNA способствуют дифференцировке предшественников в зрелые клетки крови, а другие блокируют эти процессы, воздействуя на гены-мишени, вовлеченные в гемопоэз (рис. 4).

В частности, повышенные уровни экспрессии miR-200a, -218, -222, -223, -9, -15a, -320a блокируют, а miR-27a, -451, -144, -486-3p, -146b способствуют эритропоэзу [32–46]. Кроме того, пониженный уровень экспрессии miR-150 способствует эритропоэзу [39]. Показано, что уровни экспрессии miR-142-3p, miR-142-5p, miR-146a и miR-451 динамически изменяются во время дифференцировки эритроидной линии [40]. Интересно и то, что высокая гипоксическая среда значительно увеличивает количество эритроцитов, а также влияет на профили miRNA эритроцитов человека. Особо отмечается значительное увеличение уровней экспрессии miR-144-5p и miR-30b-5p [47].

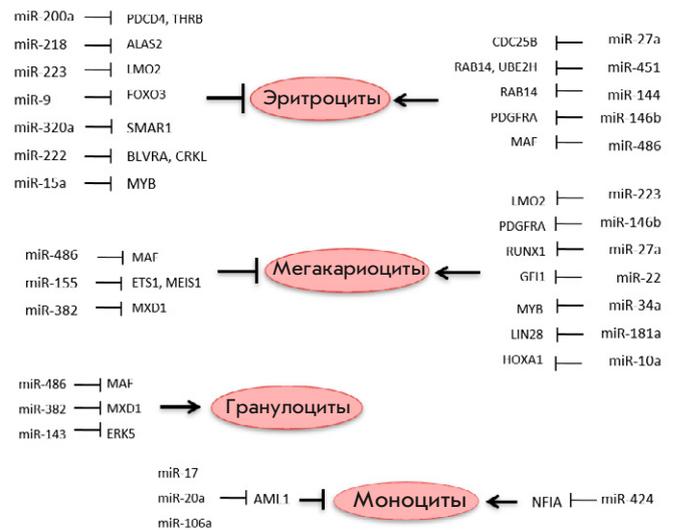


Рис. 4. miRNA и их гены-мишени, участвующие в регуляции гемопоэза

Мегакариопоэз представляет собой многоэтапный процесс, финальным этапом которого является образование тромбоцитов [48]. Как уже отмечено, miR-451 способствует эритропоэзу, однако уровень экспрессии miR-451 понижен в процессе дифференцировки мегакариоцитов, что указывает на решающую роль данной miRNA на стадии дифференцировки обще-

го предшественника эритроцитов и мегакариоцитов [49]. Аналогичным образом действует miR-150, повышенный уровень экспрессии которой способствует мегакариопозу, а пониженный эритропозу [50]. Анализ опубликованных данных показал, что повышение уровня экспрессии miR-223, -27a, -22, -146b, -34a, -181a способствует дифференцировке мегакариоцитов, тогда как повышенный уровень экспрессии miR-155, -486-3p, -382-5p ингибирует дифференцировку мегакариоцитов [35, 46, 51–56]. Кроме того, экспрессия miR-10a подавляется во время дифференцировки мегакариоцитов [57].

Гранулоциты и моноциты формируются в результате последовательных этапов дифференцировки, начиная с ОМП. Отмечено, что miR-486-3p способствует дифференцировке гранулоцитов при подавлении дифференцировки моно-макрофагов [45]. Повышенный уровень экспрессии miR-223 способствует гранулопозу и блокирует моноцитарно-макрофагальную дифференцировку [37]. Кроме того, уровни экспрессии miR-143 и miR-382-5p повышены в ходе гранулоцитарной дифференцировки [56, 58]. В ходе дифференцировки моноцитов наблюдается повышение уровня экспрессии miR-424 и снижение уровня miR-17-5p, -20a и miR-106a [59–61]. Сформирован профиль миРНК зрелых моноцитов и гранулоцитов, выделенных из пуповинной крови, и идентифицированы 46 миРНК, уровни экспрессии которых изменялись в обоих типах клеток относительно ОМП. Отмечено снижение уровней экспрессии miR-125b и miR-10a в зрелых клетках – в 10 и 100 раз соответственно [62].

миРНК ПРИ МДС

миРНК вовлечены в регуляцию нормального гемопоэза, поэтому не удивительно, что изменение уровня их экспрессии может способствовать развитию гематологических неоплазий. За последние 10 лет опубликованы результаты ряда масштабных исследований профиля экспрессии миРНК при МДС (табл. 1) [63–83]. Результаты, полученные в этих исследованиях, совпадают лишь частично, что, безусловно, связано с типом и качеством образцов, методами анализа, а также способами статистической обработки данных.

Установлено, что при МДС подавлена экспрессия гена *DICER1*, ключевого участника канонического пути процессинга миРНК [71]. Отмечается, что повышение уровня экспрессии miR-205-5p способствует развитию МДС за счет подавления *PTEN*, т.е., в кроветворных клетках эта миРНК действует как онкоген. Кроме того, повышение уровня экспрессии miR-205-5p не было связано с понижением общей выживаемости или прогнозом определен-

ной группы МДС. Это указывает на участие miR-205-5p в инициации, но не в прогрессии МДС [82]. Предполагается, что увеличение уровней экспрессии miR-10a/b связано с расширением пула миелобластов [79].

миРНК, детектируемые в крови, относятся к группе «циркулирующих миРНК». Стоит отметить, что миРНК анализируют не только в крови, но и в особых структурных элементах – экзосомах. Экзосомы, связанные с раком, представляют собой наноразмерные мембранные пузырьки (внеклеточные везикулы), которые играют важную роль в микроокружении опухоли. Отмечается, что опухолевые клетки выделяют значительно больше экзосом в микроокружение опухоли, чем нормальные клетки, что приводит к повышению уровня экзосом в кровеносной системе. Ген, способствующий росту опухоли, может транспортироваться экзосомами и способствовать метастазированию. В частности, миРНК, находящиеся в экзосомах, могут участвовать в онкогенезе [84]. Проведен уникальный сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК в плазме крови и миРНК, инкапсулированных в везикулы. Обнаружено значительное снижение уровней экспрессии miR-103a-3p, -103b, -107, -221-3p, -221-5p и miR-130b-5p в плазме пациентов с МДС более поздних стадий. В свою очередь, уровни экспрессии miR-127-3p, -154-5p, -323b-3p, -382-3p, -409-5p и miR-485-3p, кластеризованных в хромосомной области 14q32, повышены на ранних стадиях МДС. По-видимому, определенный профиль экспрессии миРНК в плазме и фракции везикул можно рассматривать как два разных биомаркера МДС [83].

миРНК И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ МДС

Неоднократно показано, что изменение кариотипа коррелирует с уникальным профилем экспрессии миРНК (табл. 2).

Максимально полно результаты изучения корреляций между уровнями экспрессии миРНК и кариотипом пациентов с МДС рассмотрены в обзоре [85]. Для МДС характерны несбалансированные хромосомные аномалии, из которых наиболее распространены del(5q), моносомия хромосомы 7 или del(7q), трисомия хромосомы 8 и del(20q) [88]. Обнаружено значительное снижение уровня экспрессии miR-595 при МДС с -7/7q, а также при сложном кариотипе, включающем аномалии хромосомы 7 [86]. Выявлено снижение относительного уровня экспрессии miR-194-5p у пациентов с МДС и трисомией хромосомы 1 по сравнению с носителями нормального кариотипа [66]. Изучена роль miR-150 в развитии МДС с del(5q). Мишенью этой миРНК является транскрипционный фактор MYB, подавление которого способству-

Таблица 1. миРНК, дифференциально экспрессирующиеся при МДС

Исследуемый материал	миРНК с повышенным уровнем экспрессии	миРНК с пониженным уровнем экспрессии	Ссылка
КМ	miR-21, miR-720	miR-671-5p, miR-BART13	[63]
КМ/МНК	miR-17-3p, miR-17-5p, miR-21, miR-155, miR-18a, miR-126, miR-181a, miR-10a, miR-10b, miR-15a, miR-16, miR-222		[64]
ПК	miR-17-3p, miR-17-5p, miR-21, miR-18a, miR-15a, miR-142-3p		[64]
КМ	miR-299-3p, miR-299-5p, miR-323-3p, miR-329, miR-665, miR-370, miR-409-3p, miR-431, miR-432, miR-494, miR-654-5p	miR-196a, miR-423-5p, miR-525-5p, miR-507, miR-583, miR-940, miR-1284, miR-1305	[65]
КМ	miR-194-5p и miR-320a		[66]
КМ		miR-378	[67]
КМ		miR-93-5p	[68]
КМ/МНК		miR-124a, miR-155, miR-182, miR-200c, miR-342-5p, let-7a	[69]
КМ	miR-99a-5p		[70]
КМ	miR-4462	miR-30d-5p, miR-222-3p, miR-30a-3p	[71]
КМ	miR-661		[72]
КМ/МНК		miR-124	[73]
КМ/МНК	miR-636	miR-103, miR-140, miR-150, miR-342, miR-378, miR-483, miR-632	[74]
КМ	miR-21		[75]
КМ/МНК	miR-222, miR-10a, miR-196a, miR-320, miR-100	miR-124, miR-206, miR-26, miR-97, miR-875-5p, miR-146a, miR-150, let-7e	[76]
КМ	miR-550a-5p		[77]
КМ	miR-210 и miR-155		[78]
КМ	miR-10a и miR-10b		[79]
Плазма		miR-16 и let-7a	[80]
Плазма	miR-150-5p	miR-16-5p, miR-27a-3p, miR-199a-5p, miR-451a	[81]
КМ	miR-205-5p		[82]
Плазма/везикулы	miR-10a-5p, miR-29a-3p, miR-34a-5p, miR-99b-5p, miR-125a-5p, miR-146b-5p, miR-150-3p/5p		[83]
Плазма	let-7a-3p, miR-21-3p, miR-221-3p, miR-221-3p/5p, miR-223-3p		[83]

Примечание. КМ – костный мозг, ПК – периферическая кровь, МНК – мононуклеарные клетки.

ет ингибированию пролиферации [89]. Внимание привлекает также участие миРНК в развитии МДС у пациентов с del(5q). Подчеркивается, что для МДС с данным кариотипом характерна aberrantная экспрессия более 20 миРНК, причем большинство из них локализованы вне удаляемой области 5q32 [90]. Анализ профиля экспрессии 13 миРНК, локализованных на 5q, выявил значительное снижение

уровней экспрессии miR-145 и miR-146a у пациентов с МДС и del(5q) по сравнению с контрольной группой и пациентами с диплоидным кариотипом [91]. Однако опубликованы данные, согласно которым уровни экспрессии miR-378 и miR-146a значительно снижены, а уровень miR-34a повышен при МДС с del(5q), тогда как уровни экспрессии miR-143 и miR-145 немного повышены [92].

Таблица 2. Дифференциальная экспрессия миРНК при МДС в зависимости от кариотипа

Тип хромосомно-го нарушения	миРНК с повышенным уровнем экспрессии	миРНК с пониженным уровнем экспрессии	Ссылка
del(5q)	miR-34a, miR-148a, miR-451, miR-486, miR-125a/b, miR-151, miR-199a, miR-10a/b, miR-29c, miR-130a, miR-24, miR-126, miR-335, miR-99b, miR-21, miR-17, miR-18a, miR-155	miR-128b, miR-95, miR-213, miR-520c, miR-146a, miR-449a, miR-300, miR-210, miR-193a-3p, miR-874, miR-589, miR-150, miR-143-3p, miR-378, miR-145	[85]
Моносомия 7/ del(7q)	miR-144, miR-451, miR-92a, miR-96, miR-340, miR-433, miR-105	miR-140-5p, miR-196b, miR-25, miR-590-3p, miR-511, miR-134	[85]
Трисомия 8	miR-511, miR-146b, miR-134, miR-410, miR-153, miR-433, miR-105, miR-383	miR-10b, miR-452, miR-152, miR-181b, miR-28, miR-92, miR-10a, miR-324-3p, let-7a, miR-497, miR-24, miR-196b, miR-19a, miR-181c, miR-20a, miR-130b, miR-99a, miR-100, miR-515-3p, miR-199a	[85]
del(20q)	miR-206, miR-296-5p, miR-34b, miR-323-5p, miR-499-5p, miR-493, miR-503, miR-632, miR-98, miR-769-5p	miR-144, miR-451, miR-92a	[85]
Моносомия 7/ del(7q)		miR-595	[86]
t(2; 11)(p21; q23)	miR-125b-1		[87]
Трисомия 1		miR-194-5p	[66]

Сбалансированные хромосомные изменения у пациентов с МДС встречаются редко. Одной из хромосомных транслокаций при МДС является t(2; 11)(p21; q23). Повышение уровня экспрессии miR-125b-1, находящейся вблизи точки разрыва хромосомы 11, подтверждает, что изменение профилей экспрессии миРНК ассоциировано с хрупкими сайтами генома [87].

Анализ уровней экспрессии миРНК, находящихся на хромосоме 8 (при трисомии по этой хромосоме), показал увеличение уровня экспрессии лишь одной из них – miR-383. Этот результат указывает на то, что увеличение плоидности не способствует повышению уровня большинства миРНК на этой хромосоме, подтверждая сложность опосредованных механизмов регуляции МДС при помощи миРНК [90].

Мутации – неотъемлемая часть генетических изменений, способствующих развитию МДС, в частности, мутации генов *SF3B1*, *SRSF2* и *U2AF1*, участвующих в сплайсинге, являются частым событием при МДС [88]. Показано, что уровни экспрессии let-7, miR-423 и miR-103a при МДС с мутациями в этих генах ниже, чем в образцах дикого типа, что предполагает существование сложных молекулярно-генетических каскадов при МДС [93]. Анализ связи между соматическими мутациями и уровнями циркулирующих миРНК при МДС показал, что мутации в гене *Dnmt3a* ассоциированы с изменениями уровней экспрессии около 30 миРНК в плазме и порядка 20 миРНК в везикулах, а в клетках с мутантным геном *SF3B1* дифференциально экспрессируются примерно 20 миРНК в плазме и 10 миРНК в везикулах, при этом лишь miR-100-5p и miR-450b-5 имеют оди-

наковую динамику изменения уровней экспрессии как в плазме, так и в везикулах [83].

МИКРОРНК И ТЕРАПИЯ ПРИ МДС

В последнее десятилетие наблюдается значительный прорыв в лечении МДС. Одобрены три гипометилирующие препараты: азацитидин, децитабин и леналидомид. Тем не менее добиться ответа на проводимую терапию удается не всегда [94]. Опубликовано множество работ, направленных на анализ корреляции экспрессии миРНК с ответом на терапию при МДС. Так, определение уровня экспрессии miR-21 может использоваться для прогноза ответа на гипометилирующие агенты: более высокая частота ответов на проводимую терапию отмечена у пациентов с низкими уровнями экспрессии miR-21 в сыворотке [95].

Уровень экспрессии miR-124 у пациентов с МДС был ниже, чем у здоровых доноров, но лечение низкими дозами гипометилирующего агента децитабина позволило повысить уровень экспрессии miR-124 у семи из 18 пациентов [73].

Анализ экспрессии миРНК в клетках костного мозга до и во время лечения гипометилирующим агентом азацитидином показал, что пациенты с повышенным уровнем экспрессии miR-17-3p и пониженными уровнями miR-100-5p и miR-133b значительно лучше отвечали на проводимую терапию. Важно отметить, что высокий уровень miR-100-5p в начале исследования был связан с более короткой общей выживаемостью. Кроме того, наблюдалось снижение уровней экспрессии miR-10b-5p, miR-15a-5p/b-5p, miR-24-3p и miR-148b-3p у пациентов, отвечающих на терапию

Таблица 3. миРНК, ассоциированные с прогрессированием заболевания

миРНК	Материал	Уровень экспрессии при МДС	Эффект	Ссылка
miR-422a, miR-617, miR-181a, miR-222, miR-210	КМ	Повышение	Прогрессирование заболевания	[85]
miR-196b-5p	КМ	Повышение	Риск трансформации в ОМЛ	[101]
miR-29b	КМ	Снижение	Риск трансформации в ОМЛ	[102]
miR-125a	КМ	Повышение	Снижение общей выживаемости	[103]
let-7a	КМ	Повышение	Снижение общей выживаемости	[85]
miR-194-5p	КМ	Снижение	Снижение общей выживаемости	[66]
miR-22	КМ	Повышение	Снижение общей выживаемости	[28, 104]
miR-661	КМ	Повышение	Снижение общей выживаемости	[72]
miR-126, miR-155	КМ	Повышение	Снижение общей выживаемости/ без прогрессирования	[69]
miR-124a	КМ	Повышение	Снижение общей выживаемости	[69]
miR-223-3p	Плазма	Снижение	Снижение общей выживаемости	[81]
miR-451	Плазма	Снижение	Снижение выживаемости без прогрессирования	[81]

Примечание. КМ – костный мозг.

[96]. Отмечено также, что анализ профилей экспрессии miR-423-5p, -126-3p, 151a-3p, -125a-5p и miR-199a-3p в плазме пациентов с МДС позволяет предсказать ответ на лечение азацитидином [83].

При МДС подтипа del(5q) применяют иммуномодулирующий и антиангиогенный препарат леналидомид. Анализ уровней экспрессии миРНК в клетках костного мозга, полученных от пациентов с МДС с del(5q) в ходе лечения леналидомидом, выявил дифференциальную экспрессию миРНК, картированных в 14q32 [97]. Остается решить, вызвано ли изменение профилей экспрессии миРНК действием леналидомида или просто уменьшением количества аномальных клонов. В другом исследовании обнаружено снижение уровней экспрессии miR-34a-3p и miR-34a-5p, а также повышение уровней miR-378-3p и miR-378-5p в моноцитах периферической крови при воздействии леналидомида по сравнению с уровнями экспрессии до проведения терапии [98]. Показано увеличение уровней экспрессии miR-143 и miR-145 при воздействии леналидомида, при этом отмечена их роль в чувствительности МДС к проводимой терапии [99]. Определение точного механизма действия леналидомида при МДС имеет важное значение для онкогематологии. Однако в настоящее время отсутствуют маркеры, позволяющие предсказать ответ на этот препарат. Предполагается, что миРНК можно рассматривать в качестве перспективных молекулярных предикторов ответа на леналидомид.

микрРНК И ПРОГНОЗ ПРИ МДС

Для прогноза течения МДС используется международная система оценки (IPSS-R – Revised

International Prognostic Scoring System), которая делит пациентов на пять подгрупп риска, учитывает кариотип, количество бластных клеток и степень дефицита различных клеток крови. В частности, эта прогностическая система позволяет оценить общую выживаемость и риск трансформации в ОМЛ у пациентов с МДС [100]. Однако эта система не полностью отражает генетическую сложность этого заболевания. Помимо признанных предикторов, в качестве потенциальных прогностических маркеров МДС рассматриваются миРНК. МДС считается заболеванием, которое предшествует лейкозу: примерно в 30% случаев МДС в конечном итоге переходит в ОМЛ [11]. Анализ опубликованных данных указывает на существование различий в профилях экспрессии миРНК на ранней и поздней стадиях МДС, что подтверждает участие миРНК в патогенезе МДС и, как следствие, в трансформации МДС в ОМЛ (табл. 3).

Kuang и соавт. опубликовали обзор данных о корреляции уровней экспрессии миРНК со степенью прогрессии заболевания. В частности, повышенные уровни miR-422a, -617, -181a, -222 и miR-210 связаны с прогрессией заболевания, а повышенные уровни miR-17-5p, miR-20a и miR-34a ассоциированы с МДС низкого риска [85]. В дальнейшем представления о вкладе миРНК в развитие МДС были расширены. Так, установлено, что уровень экспрессии miR-196b-5p повышен в группах более высокого риска, а также у пациентов с ОМЛ, который развился на фоне МДС. Это позволяет рассматривать miR-196b-5p в качестве биомаркера, связанного с риском трансформации МДС в лейкоз [101]. Кроме того, показа-

но, что снижение уровня экспрессии miR-29b также способствует трансформации МДС в ОМЛ [102]. Показано, что в группах с прогнозируемым высоким риском уровни экспрессии miR-21, -146b-5p, -126 и miR-155 были значительно выше, чем при низком риске в соответствии с системой прогноза IPSS. Более того, высокие уровни экспрессии miR-126 и miR-155 коррелировали со значительно меньшей общей выживаемостью и выживаемостью без трансформации в лейкоз, предполагая, что эти miРНК могут быть связаны с прогрессированием МДС и его трансформацией в ОМЛ [69]. Обнаружено, что уровень экспрессии miR-595 снижен при МДС высокого риска, однако подчеркивается, что полученные данные требуют подтверждения на большой выборке. Кроме того, прямой мишенью miR-595 является ген *RPL27A*, подавление экспрессии которого нарушает эритропоэз [86]. Отмечается, что miR-125a также способствует нарушению эритропоэза, уровень ее экспрессии повышен при МДС и отрицательно коррелирует с общей выживаемостью пациентов [103].

В ряде работ обнаружены корреляции между уровнями экспрессии miРНК и прогнозом выживаемости пациентов при МДС. В частности, пониженные уровни экспрессии miR-181 и miR-21 коррелируют с более длительным общим выживанием, а повышенные уровни экспрессии *let-7a* коррелируют с меньшей выживаемостью пациентов [85]. Кроме того, низкий уровень экспрессии miR-194-5p коррелирует со снижением общей выживаемости пациентов при МДС [66].

Возможность использования для анализа не только клеток КМ, но и крови пациентов позволяет рассматривать miРНК в качестве доступных маркеров развития и прогноза заболевания. Анализ циркулирующих miРНК в плазме пациентов с МДС показал, что уровни экспрессии miR-27a-3p, -150-5p, -199a-5p, -223-3p и miR-451a были снижены при МДС более высокого риска. Кроме того, низкий уровень экспрессии miR-451 ассоциирован со снижением выживаемости без прогрессии МДС, а низкий уровень miR-223-3p – со значительным снижением общей выживаемости пациентов [81]. Представлена диагностическая панель, включающая miR-144, -16, -25, -451, -651, -655 и *let-7a*, которая позволяет разделять пациентов с нормальным кариотипом в зависимости от прогноза выживаемости [105].

Помимо МДС *de novo* в клинической практике встречаются случаи вторичного МДС на фоне предшествующей цитостатической терапии, которые содержат ряд генетических изменений, общих с первичными МДС. Однако стоит отметить, что международная прогностическая система IPSS-R ориентирована только на первичные МДС. Вторичные

МДС неоднородны и требуют такой же тщательной дифференциации в отношении риска, как и первичные, поэтому поиск прогностических маркеров для вторичных МДС наряду с МДС *de novo* представляет актуальную задачу онкогематологии [88]. Опубликованы единичные результаты анализа уровней экспрессии miРНК при вторичном МДС. В частности, уровень экспрессии miR-99a-5p в группах МДС высокого риска и при вторичном МДС на фоне предшествующей терапии был выше, чем в группах низкого риска [70].

МУТАЦИИ В ГЕНАХ МИКРОРНК ПРИ МДС

Изменение уровней экспрессии miРНК и, как следствие, развитие неоплазий ассоциированы не только с мутациями белоккодирующих генов, но также непосредственно с мутациями самих генов miРНК. Так, в одном исследовании у семи пациентов с МДС выявлены мутации в генах miРНК. Все мутации были гетерозиготными и большинство из них локализовались в seed-области гена miR-142-3p. Наличие мутации в seed-области способствует образованию новых генов-мишеней, а также потери генов-мишеней, обычно специфичных для данной miРНК. Таким образом, можно сделать вывод, что мутации, затрагивающие seed-область, снижают специфичность к мишени, способствуя развитию лейкозов [106].

Подобно белоккодирующим генам, гены miРНК также регулируются посттранскрипционно, что можно рассматривать как еще один механизм регуляции уровней экспрессии miРНК. В частности, транскрипционный фактор TWIST-1 способствует увеличению экспрессии miR-10a/b, связываясь непосредственно с промоторами генов miR-10a/b, способствуя развитию МДС [79]. Другой пример – регуляция miR-34a транскрипционным фактором, кодируемым опухолевым геном-супрессором *p53*. Кроме того, уровень экспрессии miR-34a повышается на ранней стадии МДС [85].

Гиперметилирование промоторов генов miРНК также вносит вклад в патогенез и прогрессирование МДС. В частности, гиперметилирование промотора miR-34b, обнаруженное при МДС, произошло, вероятно, во время прогрессирования в ОМЛ [85]. Кроме того, гипометилирование промоторов *let-7a-3* и miR-124-3 коррелирует с низкой выживаемостью и плохим прогнозом при МДС [107, 108].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетические маркеры все чаще применяются для описания опухолей различного генеза, включая МДС [109–113]. Анализ как генетических, так и эпигенетических маркеров позволяет отличить МДС от других нарушений гемопоэза. Установлено,

что различные подтипы МДС имеют уникальные профили экспрессии миРНК. Тем не менее для понимания сложных механизмов, регулирующих взаимодействие миРНК с их генами-мишенями при МДС, необходимы дальнейшие исследования. В большинстве работ анализируют уровни экспрессии миРНК в КМ или периферической крови. Стоит отметить высокую стабильность миРНК, что делает доступным анализ материала КМ, фиксированного в парафиновых блоках или на предметных стеклах.

Необходимо признать, что в настоящее время нет универсальной прогностической шкалы, которая включает все значимые параметры МДС. Поэтому актуальной задачей клинической онкологии является поиск дополнительных молекулярно-генетических маркеров с возможностью интеграции в уже существующие международные прогностические системы. Одними из наиболее перспективных маркеров в данном контексте считаются миРНК. Полученные на сегодняшний день данные о роли миРНК при МДС указывают на потенциал миРНК в качестве инструмента для диагностики, прогноза выживаемости и терапевтического ответа пациентов при МДС.

Помимо диагностических и прогностических задач, одним из перспективных направлений, связанных с миРНК, является анализ использования миРНК для противоопухолевой терапии. В качестве потенциального средства против рака легкого наиболее хорошо изучена miR-mimics-34, инкапсулированная в липидные наночастицы. Кроме того, в нескольких доклинических исследованиях изучена стратегия, основанная на подавлении онко-миРНК с использованием антисмысловых олигонуклеотидов (anti-миРНК). Применение химически модифициро-

ванного ингибитора miR-21 при МДС способствует нормальному эритропоэзу и увеличению гематокрита [114].

В заключение хотелось бы отметить, что встречается также вторичный МДС, связанный с нарушениями морфологии клеток КМ и дисбалансом различных видов клеток крови, схожим с первичным МДС. Вторичный МДС может развиваться после цитостатической терапии, а также на фоне аутоиммунных заболеваний, солидных новообразований, некоторых инфекций и другой патологии, сопровождающейся реактивными нарушениями гемопоэза. Особый интерес представляет вторичный МДС, выявляемый при морфологическом исследовании костного мозга при злокачественных лимфомах еще до начала терапии. Важно, что у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами с признаками дисплазии клеток эритроидного ряда анемия встречается почти в 2 раза чаще, чем у пациентов с нормальной морфологией клеток костного мозга, и в совокупности ассоциированы с высокими темпами опухолевой прогрессии, низкой трехлетней выживаемостью и резистентностью к проводимой терапии [115].

Таким образом, поиск дополнительных дифференциально-диагностических маркеров МДС *de novo* и вторичных поражений гемопоэза позволит максимально персонализировать проводимую терапию и оптимизировать прогностическую оценку течения заболевания. ●

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-34-60024.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. // Nucl. Acids Res. 2019. V. 8. № 47(D1). P. 155–162.
- Bueno M.J., Malumbres M. // Biochim. Biophys. Acta. 2011. V. 1812. № 5. P. 592–601.
- Pileczki V., Cojocneanu-Petric R., Maralani M., Neagoe I.B., Sandulescu R. // Clujul. Med. 2016. V. 89. № 1. P. 50–55.
- Landskroner-Eiger S., Moneke I., Sessa W.C. // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2013. V. 3. № 2. P. a006643.
- Hwang H.W., Mendell J.T. // Br. J. Cancer. 2006. V. 94. № 6. P. 776–780.
- Zhang B., Pan X., Cobb G.P., Anderson T.A. // Dev. Biol. 2007. V. 302. № 1. P. 1–12.
- Mardani R., Jafari Najaf Abadi M.H., Motieian M., Taghizadeh-Boroujeni S., Bayat A., Farsinezhad A., Gheibi Hayat S.M., Motieian M., Pourghadamyari H. // J. Cell. Physiol. 2019. V. 234. № 6. P. 8465–8486.
- Gupta R., Rahman K. Hematopathology. Singapore: Springer, 2019. P. 435–448.
- Montalban-Bravo G., Garcia-Manero G. // Am. J. Hematol. 2018. V. 93. № 1. P. 129–147.
- SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013 / Eds Howlader N. et al. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/
- Chen J., Kao Y.R., Sun D., Todorova T.I., Reynolds D., Narayanagari S.R., Montagna C., Will B., Verma A., Steidl U. // Nat. Med. 2019. V. 25. № 1. P. 103–110.
- Lindsley R.C. // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2017. V. 1. P. 447–452.
- Wightman B., Ha I., Ruvkun G. // Cell. 1993. V. 75. № 5. P. 855–862.
- Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. // Cell. 1993. V. 75. № 5. P. 843–854.
- Corcoran D.L., Pandit K.V., Gordon B., Bhattacharjee A., Kaminski N., Benos P.V. // PLoS One. 2009. V. 4. № 4. e5279.
- O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2018. V. 9. P. 402.
- Abdelfattah A.M., Park C., Choi M.Y. // Biomol. Concepts. 2014. V. 5. № 4. P. 275–287.
- Yang J.S., Lai E.C. // Mol. Cell. 2011. V. 43. № 6. P. 892–903.
- Agarwal V., Bell G.W., Nam J.W., Bartel D.P. // Elife. 2015. V. 4. e05005.
- Wang L.D., Wagers A.J. // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2011. V. 12. № 10. P. 643–655.

21. Will B., Zhou L., Vogler T.O., Ben-Neriah S., Schinke C., Tamari R., Yu Y., Bhagat T.D., Bhattacharyya S., Barreyro L., et al. // *Blood*. 2012. V. 120. № 10. P. 2076–2086.
22. Chen C.Z., Li L., Lodish H., Bartel D. // *Science*. 2004. V. 303. P. 83–86.
23. Montagner S., Dehó L., Monticelli S. // *BMC Immunol*. 2014. V. 15. P. 14.
24. Kotaki R., Koyama-Nasu R., Yamakawa N., Kotani A. // *Int. J. Mol. Sci*. 2017. V. 18. № 7. P. 1495.
25. Muljo S.A., Ansel K.M., Kanellopoulou C., Livingston D.M., Rao A., Rajewsky K. // *J. Exp. Med*. 2005. V. 202. № 2. P. 261–269.
26. Guo S., Lu J., Schlanger R., Zhang H., Wang J.Y., Fox M.C., Purton L.E., Fleming H.H., Cobb B., Merckenschlager M., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. № 32. P. 14229–14234.
27. Georgantas R.W. 3rd, Hildreth R., Morisot S., Alder J., Liu C., Heimfeld S., Calin G.A., Croce C.M., Civin C.I. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. № 8. P. 2750–2755.
28. Song S.J., Ito K., Ala U., Kats L., Webster K., Sun S.M., Jongen-Lavrencic M., Manova-Todorova K., Teruya-Feldstein J., Avigan D.E. // *Cell Stem Cell*. 2013. V. 13. № 1. P. 87–101.
29. Khalaj M., Woolthuis C.M., Hu W., Durham B.H., Chu S.H., Qamar S., Armstrong S.A., Park C.Y. // *J. Exp. Med*. 2017. V. 214. № 8. P. 2453–2470.
30. Herrera-Merchan A., Cerrato C., Luengo G., Dominguez O., Piris M.A., Serrano M., Gonzalez S. // *Cell Cycle*. 2010. V. 9. № 16. P. 3277–3285.
31. Krivdova G., Erwin S.E., Voisin V., Murison A., Hermans K.G., Prat L.G., Gan O.I., Wagenblast E., Trotman-Grant A., Lechman E.R. // *Blood*. 2018. V. 132 (Suppl. 1). P. 3824.
32. Li Y., Zhang Q., Du Z., Lu Z., Liu S., Zhang L., Ding N., Bao B., Yang Y., Xiong Q., et al. // *Br. J. Haematol*. 2017. V. 176. № 1. P. 50–64.
33. Li Y., Liu S., Sun H., Yang Y., Qi H., Ding N., Zheng J., Dong X., Qu H., Zhang Z., et al. // *Int. J. Mol. Sci*. 2015. V. 16. № 12. P. 28156–28168.
34. Jiang L., Wang X., Wang Y., Chen X. // *Cell Biochem. Funct*. 2018. V. 36. № 2. P. 95–105.
35. Yuan J.Y., Wang F., Yu J., Yang G.H., Liu X.L., Zhang J.W. // *J. Cell. Mol. Med*. 2009. V. 13. № 11–12. P. 4551–4559.
36. Zhang Y., Li L., Yu C., Senyuk V., Li F., Quigley J.G., Zhu T., Qian Z. // *Sci. Rep*. 2018. V. 8. № 1. P. 6519.
37. Vian L., Di Carlo M., Pelosi E., Fazi F., Santoro S., Cerio A.M., Boe A., Rotilio V., Billi M., Racanicchi S. // *Cell Death Differ*. 2014. V. 21. № 2. P. 290–301.
38. Wang D., Si S., Wang Q., Luo G., Du Q., Liang Q., Guo X., Zhang G., Feng J., Leng Z. // *Cell. Physiol. Biochem*. 2018. V. 46. № 1. P. 365–374.
39. Bruchova-Votavova H., Yoon D., Prchal J.T. // *Leuk. Lymphoma*. 2010. V. 51. № 4. P. 686–693.
40. Jin H.L., Kim J.S., Kim Y.J., Kim S.J., Broxmeyer H.E., Kim K.S. // *Mol. Cells*. 2012. V. 34. № 2. P. 177–183.
41. Kim M., Tan Y.S., Cheng W.C., Kingsbury T.J., Heimfeld S., Civin C.I. // *Br. J. Haematol*. 2015. V. 168. № 4. P. 583–597.
42. Felli N., Pedini F., Romania P., Biffoni M., Morsilli O., Castelli G., Santoro S., Chicarella S., Sorrentino A., Peschle C., et al. // *Haematologica*. 2009. V. 94. № 4. P. 479–486.
43. Zhao H., Kalota A., Jin S., Gewirtz A.M. // *Blood*. 2009. V. 113. P. 505–516.
44. Mittal S.P., Mathai J., Kulkarni A.P., Pal J.K., Chattopadhyay S. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 2013. V. 45. № 11. P. 2519–2529.
45. Bianchi E., Bulgarelli J., Ruberti S., Rontautoli S., Sacchi G., Norfo R., Pennucci V., Zini R., Salati S., Prudente Z., et al. // *Cell Death Differ*. 2015. V. 22. № 12. P. 1906–1921.
46. Zhai P.F., Wang F., Rui S., Lin H.S., Jiang C.L., Yang G.H., Yu J., Zhang J.W. // *J. Biol. Chem*. 2014. V. 289. P. 22600–22613.
47. Sun L., Fan F., Li R., Niu B., Zhu L., Yu S., Wang S., Li C., Wang D. // *Front. Physiol*. 2018. V. 9. P. 1099.
48. Deutsch V.R., Tomer A. // *Br. J. Haematol*. 2006. V. 134. № 5. P. 453–466.
49. Kohrs N., Kolodziej S., Kuvardina O.N., Herglotz J., Yillah J., Herkt S., Piechatzek A., Salinas Riester G., Lingner T., Wichmann C., et al. // *PLoS Genet*. 2016. V. 12. № 3. e1005946.
50. Lu J., Guo S., Ebert B.L., Zhang H., Peng X., Bosco J., Pretz J., Schlanger R., Wang J.Y., Mak R.H., et al. // *Dev. Cell*. 2008. V. 14. № 6. P. 843–853.
51. Ben-Ami O., Pencovich N., Lotem J., Levanon D., Groner Y. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. № 1. P. 238–243.
52. Weiss C.N., Ito K. // *Blood Adv*. 2019. V. 3. № 1. P. 33–46.
53. Navarro F., Gutman D., Meire E., Cáceres M., Rigoutsos I., Bentwich Z., Lieberman J. // *Blood*. 2009. V. 114. № 10. P. 2181–2192.
54. Li X., Zhang J., Gao L., McClellan S., Finan M.A., Butler T.W., Owen L.B., Piazza G.A., Xi Y. // *Cell Death Differ*. 2012. V. 19. № 3. P. 378–386.
55. Romania P., Lulli V., Pelosi E., Biffoni M., Peschle C., Marziali G. // *Br. J. Haematol*. 2008. V. 143. № 4. P. 570–580.
56. Zini R., Rossi C., Norfo R., Pennucci V., Barbieri G., Ruberti S., Rontautoli S., Salati S., Bianchi E., Manfredini R. // *Stem Cells Dev*. 2016. V. 25. № 19. P. 1433–1443.
57. Zarif M.N., Soleimani M., Abolghasemi H., Amirizade N., Arefi E., Rahimian A. // *Hematology*. 2013. V. 18. № 2. P. 93–100.
58. Hartmann J.U., Bräuer-Hartmann D., Kardosova M., Wurm A.A., Wilke F., Schödel C., Gerloff D., Katzerke C., Krakowsky R., Namasu C.Y., et al. // *Cell Death Dis*. 2018. V. 9. № 8. P. 814.
59. Rosa A., Ballarino M., Sorrentino A., Sthandier O., De Angelis F.G., Marchioni M., Masella B., Guarini A., Fatica A., Peschle C., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. P. 19849–19854.
60. Shen X., Tang J., Hu J., Guo L., Xing Y., Xi T. // *Biotechnol. Lett*. 2013. V. 35. № 11. P. 1799–1806.
61. Fontana L., Pelosi E., Greco P., Racanicchi S., Testa U., Liuzzi F., Croce C.M., Brunetti E., Grignani F., Peschle C. // *Nat. Cell. Biol*. 2007. V. 9. № 7. P. 775–787.
62. Rajasekhar M., Schmitz U., Flamant S., Wong J.J., Bailey C.G., Ritchie W., Holst J., Rasko J.E.J. // *Sci. Rep*. 2018. V. 8. № 1. P. 7264.
63. Borze I., Scheinin I., Siitonen S., Elonen E., Juvonen E., Knuutila S. // *Leuk. Lymphoma*. 2011. V. 52. № 8. P. 1567–1573.
64. Pons A., Nomdedeu B., Navarro A., Gaya A., Gel B., Diaz T., Valera S., Rozman M., Belkaid M., Montserrat E., et al. // *Leuk. Lymphoma*. 2009. V. 50. № 11. P. 1854–1859.
65. Dostalova Merkerova M., Krejci Z., Votavova H., Belickova M., Vasikova A., Cermak J. // *Eur. J. Hum. Genet*. 2011. V. 19. № 3. P. 313–319.
66. Choi J.S., Nam M.H., Yoon S.Y., Kang S.H. // *Leuk. Res*. 2015. V. 39. № 7. P. 763–768.
67. Kuang X., Wei C., Zhang T., Yang Z., Chi J., Wang L. // *Int. J. Oncol*. 2016. V. 49. № 5. P. 1921–1930.
68. Liang H.W., Luo B., Du L.H., He R.Q., Chen G., Peng Z.G., Ma J. // *Cancer Med*. 2019. V. 8. № 13. P. 6021–6035.
69. Choi Y., Hur E.H., Moon J.H., Goo B.K., Choi D.R., Lee J.H. // *Korean J. Intern. Med*. 2019. V. 34. № 2. P. 390–400.
70. Ying L.E., Zhang X.P., Xiong Y.Q., Li X.Y., Zhao W.H., Long Y., Luo J., Cheng P., Liu Z.F. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2019. V. 27. № 1. P. 134–140.
71. Ozdogan H., Gur Dedeoglu B., Oztumur Isalakoglu Y., Aydos A., Kose S., Atalay A., Yegin Z.A., Avcu F., Uckan Cetinkaya D., Ilhan O. // *Leuk. Res*. 2017. V. 63. P. 62–71.

72. Kang S.H., Choi J.S. // *Leuk. Lymphoma*. 2019. V. 60. № 11. P. 2779–2786.
73. Meng Y.S., Gao S., Hua F.L., Li Y. // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2016. V. 24. № 6. P. 1807–1810.
74. Erdogan B., Facey C., Quattieri J., Tedesco J., Rinker E., Isett R.B., Tobias J., Baldwin D.A., Thompson J.E., Carroll M., et al. // *Exp. Hematol*. 2011. V. 39. № 9. P. 915–926.
75. Bhagat T.D., Zhou L., Sokol L., Kessel R., Caceres G., Gundabolu K., Tamari R., Gordon S., Mantzaris I., Jodlowski T. // *Blood*. 2013. V. 121. № 15. P. 2875–2881.
76. Sokol L., Caceres G., Volinia S., Alder H., Nuovo G.J., Liu C.G., McGraw K., Clark J.A., Sigua C.A., Chen D.T., et al. // *Br. J. Haematol*. 2011. V. 153. № 1. P. 24–32.
77. Zhang Y.H., Yang Y., Zhang C., Sun Y.F., Zhu W., Ma C.L., Zhou X.Y. // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016. V. 18. № 12. P. 1302–1307.
78. Lee D.W., Futami M., Carroll M., Feng Y., Wang Z., Fernandez M., Whichard Z., Chen Y., Kornblau S., Shpall E.J., et al. // *Oncogene*. 2012. V. 31. P. 4085–4094.
79. Li X., Xu F., Chang C., Byon J., Papayannopoulou T., Deeg H.J., Marcondes A.M. // *Haematologica*. 2013. V. 98. № 3. P. 414–419.
80. Zuo Z., Calin G.A., de Paula H.M., Medeiros L.J., Fernandez M.H., Shimizu M., Garcia-Manero G., Bueso-Ramos C.E. // *Blood*. 2011. V. 18. № 2. P. 413–415.
81. Dostalova Merkerova M., Hrustincova A., Krejcik Z., Votavova H., Ratajova E., Cermak J., Belickova M. // *Neoplasma*. 2017. V. 64. № 4. P. 571–578.
82. Jang S.J., Choi I.S., Park G., Moon D.S., Choi J.S., Nam M.H., Yoon S.Y., Choi C.H., Kang S.H. // *Leuk. Res*. 2016. V. 47. P. 172–177.
83. Hrustincova A., Krejcik Z., Kundrat D., Szikszai K., Belickova M., Pecherkova P., Klema J., Vesela J., Hrubá M., Cermak J., et al. // *Cells*. 2020. V. 9. № 4. P. 794.
84. Huang T., Deng C.X. // *Int. J. Biol. Sci*. 2019. V. 15. № 1. P. 1–11.
85. Kuang X., Chi J., Wang L. // *Hematology*. 2016. V. 21. № 10. P. 593–602.
86. Alkhatibi H.A., McLornan D.P., Kulasekararaj A.G., Malik F., Seidl T., Darling D., Gaken J., Mufti G.J. // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 30. P. 47875–47890.
87. Bousquet M., Quelen C., Rosati R., Mansat-De Mas V., La Starza R., Bastard C., Lippert E., Talmant P., Lafage-Pochitaloff M., Leroux D., et al. // *J. Exp. Med*. 2008. V. 205. № 11. P. 2499–2506.
88. Veryaskina Y.A., Titov S.E., Kovynev I.B., Pospelova T.I., Zhimulev I.F. // *Medicina (Kaunas)*. 2020. V. 56. № 8. P. E376.
89. Hussein K., Theophile K., Büsche G., Schlegelberger B., Göhring G., Kreipe H., Bock O. // *Leuk. Res*. 2010. V. 34. № 3. P. 328–334.
90. Fang J., Varney M., Starczynowski D.T. // *Curr. Pharm. Des*. 2012. V. 18. № 22. P. 3170–3179.
91. Starczynowski D.T., Kuchenbauer F., Argiropoulos B., Sung S., Morin R., Muranyi A., Hirst M., Hogge D., Marra M., Wells R.A., et al. // *Nat. Med*. 2010. V. 16. № 1. P. 49–58.
92. Votavova H., Grmanova M., Dostalova Merkerova M., Belickova M., Vasikova A., Neuwirtova R., Cermak J. // *J. Hematol. Oncol*. 2011. V. 4. P. 1.
93. Aslan D., Garde C., Nygaard M.K., Helbo A.S., Dimopoulos K., Hansen J.W., Severinsen M.T., Treppendahl M.B., Sjø L.D., Grønbaek K., et al. // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 9. P. 9951–9963.
94. Zeidan A.M., Linhares Y., Gore S.D. // *Blood Rev*. 2013. V. 27. № 5. P. 243–259.
95. Kim Y., Cheong J.W., Kim Y.K., Eom J.I., Jeung H.K., Kim S.J., Hwang D., Kim J.S., Kim H.J., Min Y.H. // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 2. e86933.
96. Krejcik Z., Belickova M., Hrustincova A., Votavova H., Jonasova A., Cermak J., Dyr J.E., Dostalova Merkerova M. // *Cancer Biomark*. 2018. V. 22. № 1. P. 101–110.
97. Krejčík Z., Beličková M., Hruštinová A., Kléma J., Zemanová Z., Michalová K., Čermák J., Jonášová A., Dostálová Merkerová M. // *Cancer Genet*. 2015. V. 208. № 4. P. 156–161.
98. Merkerova M.D., Krejcik Z., Belickova M., Hrustincova A., Klema J., Stara E., Zemanova Z., Michalova K., Cermak J., Jonasova A. // *Eur. J. Haematol*. 2015. V. 95. № 1. P. 35–43.
99. Venner C.P., Woltosz J.W., Nevill T.J., Deeg H.J., Caceres G., Platzbecker U., Scott B.L., Sokol L., Sung S., List A.F., et al. // *Haematologica*. 2013. V. 98. № 3. P. 409–413.
100. Greenberg P.L., Tuechler H., Schanz J., Sanz G., Garcia-Manero G., Solé F., Bennett J.M., Bowen D., Fenaux P., Dreyfus F., et al. // *Blood*. 2012. V. 120. № 12. P. 2454–2465.
101. Wen J., Huang Y., Li H., Zhang X., Cheng P., Deng D., Peng Z., Luo J., Zhao W., Lai Y., et al. // *Int. J. Hematol*. 2017. V. 105. № 6. P. 777–783.
102. Kirimura S., Kurata M., Nakagawa Y., Onishi I., Abe-Suzuki S., Abe S., Yamamoto K., Kitagawa M. // *Pathology*. 2016. V. 48. № 3. P. 233–241.
103. Gañán-Gómez I., Wei Y., Yang H., Pierce S., Bueso-Ramos C., Calin G., Boyano-Adánez Mdel C., García-Manero G. // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 4. e93404.
104. Ma Y., Qiao T., Meng Y. // *Leuk. Lymphoma*. 2020. P. 1–3.
105. Zuo Z., Maiti S., Hu S., Loghavi S., Calin G.A., Garcia-Manero G., Kantarjian H.M., Medeiros L.J., Cooper L.J., Bueso-Ramos C.E. // *Mod. Pathol*. 2015. V. 28. № 3. P. 373–382.
106. Thol F., Scherr M., Kirchner A., Shahswar R., Battmer K., Kade S., Chaturvedi A., Koenecke C., Stadler M., Platzbecker U., et al. // *Haematologica*. 2015. V. 100. № 4. e122–4.
107. Wang H., Zhang T.T., Jin S., Liu H., Zhang X., Ruan C.G., Wu D.P., Han Y., Wang X.Q. // *Clin. Epigenetics*. 2017. V. 9. P. 91.
108. Wu D.H., Yao D.M., Yang L., Ma J.C., Wen X.M., Yang J., Guo H., Li X.X., Qian W., Lin J., et al. // *Leuk. Lymphoma*. 2017. V. 58. № 1. P. 96–103.
109. Veryaskina Y.A., Titov S.E., Kometova V.V., Rodionov V.V., Zhimulev I.F. // *Noncoding RNA*. 2020. V. 6. № 2. P. 16.
110. Titov S.E., Ivanov M.K., Karpinskaya E.V., Tsvilikova E.V., Shevchenko S.P., Veryaskina Y.A., Akhmerova L.G., Poloz T.L., Klimova O.A., Gulyaeva L.F., et al. // *BMC Cancer*. 2016. V. 16. P. 201.
111. Veryaskina Y.A., Titov S.E., Kovynev I.B., Pospelova T.I., Zhimulev I.F. // *Cells*. 2020. V. 9. P. 2318.
112. Titov S.E., Demenkov P.S., Lukyanov S.A., Sergiyko S.V., Katanyan G.A., Veryaskina Y.A., Ivanov M.K. // *J. Clin. Pathol*. 2020. V. 73. № 11. P. 722–727.
113. Kovynev I.B., Titov S.E., Ruzankin P.S., Agakishiev M.M., Veryaskina Y.A., Nedel'ko V.M., Pospelova T.I., Zhimulev I.F. // *Biomedicines*. 2020. V. 8. P. 607.
114. Rupaimoole R., Slack F. // *Nat. Rev. Drug Discov*. 2017. V. 16. P. 203–222.
115. Дьячкова Н.Ю., Ковынев И.Б., Воропаева Е.Н., Шамаева Г.В., Лямкина А.С. // *Вестник СО РАМН*. 2011. Т. 31. № 2. С. 37–40.