

УДК: 617.51/617.57-006.61:577.218

ЭКСПРЕССИОННЫЙ ПРОФИЛЬ МИКРОРНК ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Ю.А. Веряскина¹, Г.В. Какурина², Е.С. Журавлев^{1,3}, С.Е. Титов^{1,3},
И.В. Кондакова², О.В. Черемисина², Д.А. Шишкин², И.Ф. Жимулев¹,
Е.Л. Чойнзонов^{2,4}, Н.Н. Колесников¹

Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск²

ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск³

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск⁴

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8/2,

e-mail: fl-31@mail.ru¹

Аннотация

Плоскоклеточные карциномы головы и шеи (ПКГШ) отличаются высокой агрессивностью и длительным бессимптомным течением. Диагностика заболевания на ранних стадиях и оценка риска метастазирования, а также прогноза течения опухолевого процесса являются приоритетной задачей современной клинической онкологии, что требует поиска и разработки новых прогностических маркеров заболевания. Такими маркерами могут служить микроРНК (миРНК) – относительно недавно открытый класс малых некодирующих РНК. На основании литературных данных и собственных исследований мы выбрали 12 миРНК (миРНК-21, -221, -222, -155, -205, -20a, -125b, -146b, -181b, -200a, -126, -451), участвующих в процессе канцерогенеза ПКГШ. Методом ПЦР в реальном времени определены изменения уровня экспрессии выбранной группы миРНК в опухоли по сравнению с неизменной тканью. Установлено увеличение уровня экспрессии 5 миРНК: миРНК-21, -155, -181b, -126, -451 ($p < 0,05$) – непосредственно в опухоли по сравнению с окружающей неизменной тканью. Также в результате исследования получены данные, указывающие на различия в содержании миРНК-126 между опухолями с наличием и без метастазов в регионарные лимфоузлы ($p < 0,05$), что может быть важным аспектом в понимании процессов метастазирования и разработки нового прогностического маркера.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, микроРНК, метастазирование.

Клиническое течение плоскоклеточных карцином головы и шеи (ПКГШ) отличается высокой агрессивностью и длительным бессимптомным развитием, местные рецидивы ПКГШ и метастазы в лимфоузлы шеи сокращают 5-летнюю выживаемость пациентов практически вдвое [6]. Для улучшения результатов лечения важно определить риск развития рецидива опухоли и метастазов до их клинической реализации, что требует поиска и разработки новых прогностических маркеров заболевания. Предложено много новых белковых маркеров для прогнозирования течения ПКГШ: матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы, протеасомная и кальпаиновая системы [5, 14]. Активно ведется поиск новых биомаркеров ПКГШ с использованием протеомных [1, 2] и транскриптомных технологий [3]. Открытие нового класса малых некодирующих РНК – микроРНК (миРНК) (~22 нуклеотида) определило новое направление в онкологии. МиРНК, комплементарно связываясь с 3' концевым районом гена, модулируют экспрессию белок-кодирующих

генов, причем как одна миРНК имеет более десятка генов-мишеней, так и один ген может находиться под контролем нескольких миРНК. К настоящему времени показано, что миРНК не только ассоциированы с различными типами опухолей, но могут сами выступать в роли онкогенов и супрессоров новообразований, т.е. быть первопричиной злокачественных превращений наряду с соматическими мутациями в генах [10]. Анализ литературных данных о роли миРНК в канцерогенезе при ПКГШ показал, что для оценки возможности их использования в качестве маркеров или терапевтических мишеней необходимы дальнейшие исследования.

Цель исследования – поиск новых диагностических маркеров путем изучения профилирования экспрессии миРНК в образцах ткани пациентов с плоскоклеточными карциномами гортани на основе выявления ассоциативной связи между выбранной миРНК (миРНК-21, -221, -222, -155, -205, -20a, -125b, -146b, -181b, -200a, -126, -451) и клинико-морфологическими параметрами заболевания.

✉ Веряскина Юлия Андреевна, fl-31@mail.ru

Материал и методы

В работе представлены результаты исследования операционного и биопсийного материала, полученного от 60 пациентов с верифицированным диагнозом плоскоклеточной карциномы разной степени дифференцировки: $T_1N_0M_0$ (n=14), $T_2N_0M_0$ (n=14), $T_3N_0M_0$ (n=15), $T_4N_0M_0$ (n=8), $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ (n=9), поступивших на лечение в отделение опухолей головы и шеи Томского НИИ онкологии. Средний возраст больных – $53 \pm 5,3$ года. Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ № 2288, от 24.12.93), получено разрешение этического комитета Томского НИИ онкологии.

Для хранения и транспортировки операционного материала использовался раствор для стабилизации РНК RNeasy Lysis Buffer, позволяющий выделять РНК из тканей и клеток без замораживания в жидком азоте. Выделение суммарного пула РНК проводили с помощью набора «РеалБест экстракция 100» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрация и качество выделенной РНК оценивались на спектрофотометре NanoDrop 2000C (ThermoScientific, США). Чистоту препарата оценивали как отношение поглощения при длинах волн 260 нм/280 нм и 260 нм/230 нм. Для чистой РНК соотношение $A_{260/280} - 2,8$, $A_{260/230} - 1,8-2,2$. Обратная транскрипция была проведена при помощи специфичных праймеров к миРНК: hsa-miR-21, hsa-miR-221, hsa-miR-222, hsa-miR-155, hsa-miR-205, hsa-miR-20a, hsa-miR-125b, hsa-miR-146b, hsa-miR-181b, hsa-miR-200a, hsa-miR-126, hsa-miR451. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием готовой реакционной смеси «РеалБест Мастер микс ОТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Полученную кДНК, в объеме 3 мкл, сразу использовали в качестве матрицы для проведения ПЦР.

Измерение уровней экспрессии миРНК проводили методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) [8]. В качестве референсного гена использовали малую РНК U6. Реакцию ПЦР проводили в объеме 30 мкл с использованием готовой реакционной смеси «РеалБест Мастер микс» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) и раствора прямого и обратного праймеров (5 мкМ) и зонда (2.5 мкМ). Статистическая обработка проводилась с применением непараметрического U-критерия Манна – Уитни в программе Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Профилирование экспрессии миРНК у больных ПКГШ $T_{1-4}N_0M_0$ стадии

Геном человека насчитывает около 1 900 генов миРНК. Для одной миРНК характерно более 100 генов-мишеней (Release 21, <http://www.mirbase.org/>). В зависимости от их роли в процессе канцерогенеза все миРНК разделены на онкогены и онкосупрессоры. В то же время одна миРНК может выступать как в роли онкогена, так и в роли опухолевого супрессора в зависимости от её гена-мишени и ткани, в которой она экспрессируется. На основе базы mirBase, анализа литературных и собственных экспериментальных данных выбраны миРНК, относящиеся к «онкомиру» и характерные для большинства видов карцином. Анализ уровня экспрессии выбранных 12 миРНК в опухолевых образцах, взятых у больных с плоскоклеточной карциномой гортани $T_{1-4}N_0M_0$ стадии, показал увеличение уровня экспрессии 9 миРНК: миРНК -21, -221, -22, -155, -205, -146b, -181b, -200a, -126, -451 – и снижение уровня экспрессии трех миРНК: миРНК -20a, -125b, -200a (рис. 1).

Мы полагаем, что выявленные незначительные различия уровней экспрессии миРНК -221, -222, -205, -20a, -125b, -146b, -200a в опухоли и прилежа-

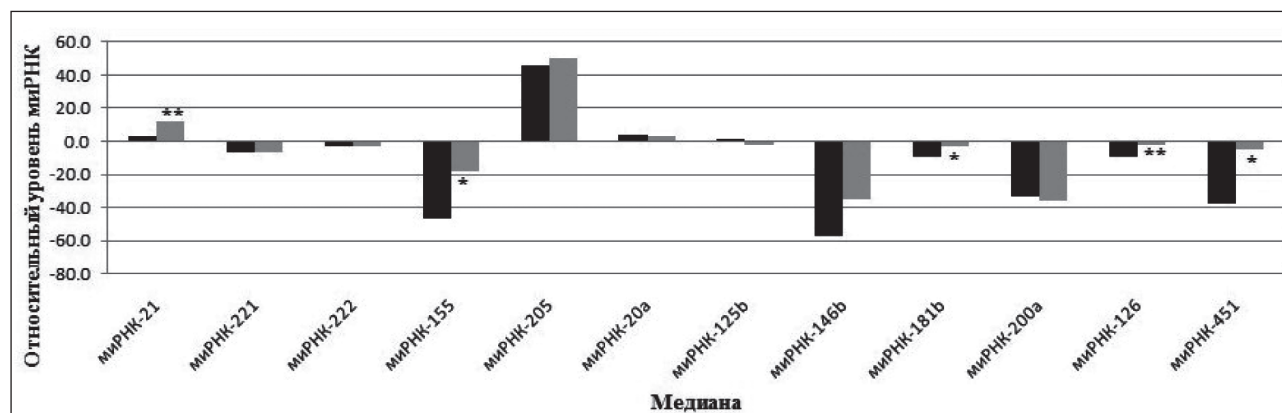


Рис. 1. Изменение экспрессии миРНК в образцах ПКГШ по сравнению с неизменной тканью: столбцы черного цвета обозначают медианное значение миРНК для группы неизменной ткани, столбцы серого цвета – медианное значение миРНК для группы опухолевой ткани. * – различия статистически значимы в опухолевой ткани по сравнению с неизменной тканью ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы в опухолевой ткани по сравнению с неизменной тканью ($p < 0,001$)

щей неизменённой ткани являются характерными для ПКГШ, в отличие от опухолей других локализаций [4]. Нами наблюдалось увеличение уровня экспрессии миРНК-21 в опухоли по сравнению с неизменённой тканью более чем в 3 раза ($p < 0,001$). МиРНК-21 является онкогеном с множеством доказанных мишеней-онкосупрессоров [16], и ее экспрессия повышена в различных злокачественных опухолях [4], в том числе и при ПКГШ [13]. Мы наблюдали увеличение уровня экспрессии миРНК-155 более чем в 2 раза в опухолевой ткани в сравнении с неизменённой тканью ($p < 0,05$). МиРНК-155 также является онкогеном, играет важную роль в различных биологических процессах, таких как гемопоэз, дифференцировка, воспаление, рак [15, 20]. Экспрессия миРНК-155 повышена практически во всех типах рака, включая ПКГШ [21]. Уровень миРНК-181b был увеличен почти в 3 раза в опухолевой ткани по сравнению с неизменённой тканью ($p < 0,001$). Согласно литературным данным, миРНК-181b обладает различными свойствами в зависимости от типа ткани, в которой она экспрессируется. Так, в клетках глиомы человека миРНК-181b является онкосупрессором и участвует в регуляции апоптоза опухолевых клеток [17]. В ПКГШ миРНК-181b является онкогеном и играет важную роль в злокачественной трансформации клеток [7, 18]. В представленной работе показано увеличение уровня миРНК-126 в опухолевой ткани более чем в 5 раз по сравнению с неизменённой тканью ($p < 0,001$). МиРНК-126 является онкосупрессором, а также участвует в процессах ангиогенеза [11]. X. Yang et al. показали, что экспрессия миРНК-126 *in vitro* значительно снижает пролиферацию клеток, прогрессию клеточного цикла и инвазию [19]. Кроме того, миРНК-126 регулирует многие аспекты эндотелиальной клеточной биологии, включая миграцию клеток, реорганизацию

цитоскелета, стабильность капиллярных сетей, и требуется для поддержания сосудистой системы [12]. Уровень миРНК-451 был увеличен более чем в 7 раз ($p < 0,05$) по сравнению с неизменённой тканью. Возможно, это связано с участием миРНК-451 в процессах инвазии [9].

Профилирование экспрессии миРНК у больных ПКГШ $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ стадии

На втором этапе работы проводилось сравнение экспрессии выбранной группы миРНК у больных с ПКГШ $T_{3-4}N_0M_0$ ($n=23$) и $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ ($n=9$). Анализ профиля миРНК в сравнительных группах выявил тенденцию к увеличению уровня экспрессии всех исследуемых миРНК. Однако статистически значимое различие наблюдается только для миРНК-126 ($p < 0,05$) (рис. 2). Вероятно, повышение уровня миРНК-126 в образцах тканей больных с ПКГШ $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ стадии по сравнению с $T_{3-4}N_0M_0$ связано со способностью регулировать процессы ангиогенеза и миграцию клеток. Полученные результаты говорят о перспективности использования миРНК-126 в качестве маркера метастазирования при ПКГШ.

Заключение

Выявленные изменения уровней экспрессии выбранной группы миРНК позволили сформировать профиль миРНК, характерный для ПКГШ, который может отражать процессы, происходящие в опухолевой ткани во время прогрессирования данного заболевания. Учитывая различия в содержании миРНК-126 в опухолях у больных с наличием и без метастазов в регионарные лимфоузлы ($p < 0,05$), мы полагаем, что этот показатель может быть важным для понимания процессов метастазирования и разработки нового прогностического маркера.

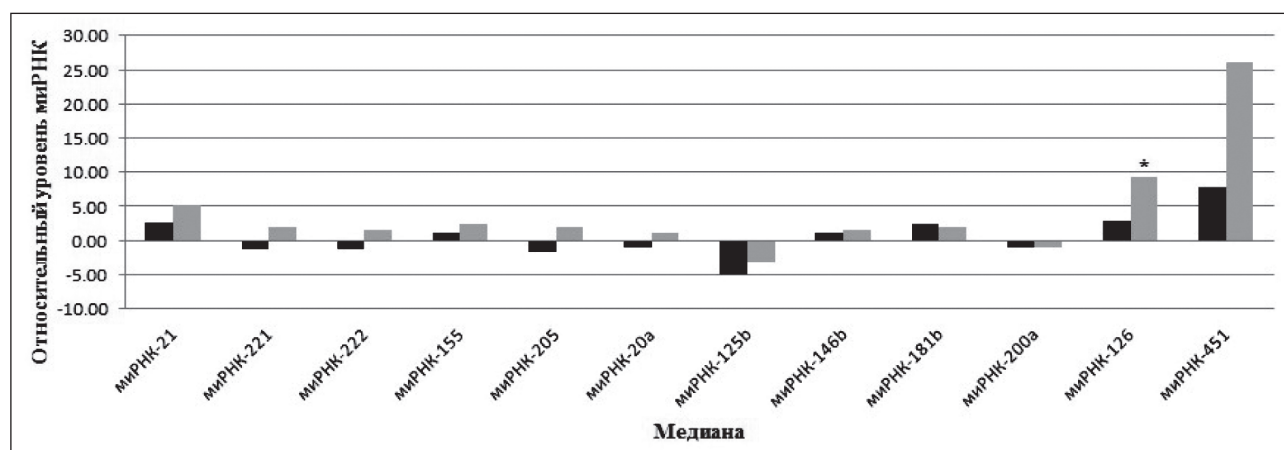


Рис. 2. Изменение экспрессии миРНК в образцах у больных с ПКГШ $T_{3-4}N_0M_0$ стадии по сравнению с больных с ПКГШ $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ стадии:

столбцы черного цвета обозначают медианное значение миРНК для опухолевой ткани при ПКГШ $T_{3-4}N_0M_0$ стадии, столбцы серого цвета – медианное значение миРНК для опухолевой ткани при ПКГШ $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ стадии; * – различия статистически значимы по сравнению с группой больных без метастазов ($p < 0,05$)

ЛИТЕРАТУРА

1. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Постгеномные технологии в прогнозе метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // Российский биотерапевтический журнал. 2011. Т. 10, № 3. С. 31–36.
2. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В. Особенности протеома сыворотки крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 2. С. 62–66.
3. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58, № 1. С. 26–32.
4. Колесников Н.Н., Титов С.Е., Веряскина Ю.А., Карпинская Е.В., Шевченко С.П., Ахмерова Л.Г., Иванов М.К., Козлов В.В., Елисафенко Е.А., Гуляева Л.Ф., Жимулев И.Ф. МикроРНК, эволюция и рак // Цитология. 2013. Т. 55, № 3. С. 159–164.
5. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 6. С. 690–694.
6. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Кицманюк З.Д., Мухамедов М.Р., Дубский С.В. Реабилитация больных опухолями головы и шеи. Томск, 2003. 296 с.
7. Cervigne N.K., Reis P.P., Machado J., Sadikovic B., Bradley G., Galloni N.N., Pintilie M., Jurisica I., Perez-Ordóñez B., Gilbert R., Gullane P., Irish J., Kamel-Reid S. Identification of a microRNA signature associated with progression of leukoplakia to oral carcinoma // Hum. Mol. Genet. 2009. Vol. 18 (24). P. 4818–4829. doi: 10.1093/hmg/ddp446.
8. Chen C., Ridzon D.A., Broomer A.J., Zhou Z., Lee D.H., Nguyen J.T., Barbisin M., Xu N.L., Mahuvakar V.R., Andersen M.R., Lao K.Q., Livak K.J., Guegler K.J. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR // Nucleic Acids. Res. 2005. Vol. 33 (20):e179.
9. Chen D., Huang J., Zhang K., Pan B., Chen J., De W., Wang R., Chen L. MicroRNA-451 induces epithelial-mesenchymal transition in docetaxel-resistant lung adenocarcinoma cells by targeting proto-oncogene c-Myc // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50 (17). P. 3050–3067. doi:10.1016/j.ejca.2014.09.008.
10. Croce C.M. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer // Nat. Rev. Genet. 2009. Vol. 10 (10). P. 704–714. doi: 10.1038/nrg2634.
11. Ebrahimi F., Gopalan V., Smith R.A., Lam A.K. MiR-126 in human cancers: clinical roles and current perspectives // Exp. Mol. Pathol. 2014. Vol. 96 (1). P. 98–107. doi: 10.1016/j.yexmp.2013.12.004.
12. Fish J.E., Santoro M.M., Morton S.U., Yu S., Yeh R.F., Wythe J.D., Ivey K.N., Bruneau B.G., Stainier D.Y., Srivastava D. MiR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity // Dev. Cell. 2008. Vol. 15 (2). P. 272–284. doi: 10.1016/j.devcel.2008.07.008.
13. Jamali Z., Asl Aminabadi N., Attaran R., Pournagiazar F., Gheriasi Oskoui S., Ahmadvpour F. MicroRNAs as prognostic molecular signatures in human head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis // Oral. Oncol. 2015. Vol. 51 (4). P. 321–331. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.008.
14. Kondakova I.V., Klishe E.V., Savenkova O.V., Kakurina G.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A., Mukhamedov M.R. Matrix metalloproteinases 2 and 9 as the factors of head and neck tumor metastases // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. 2008. Vol. 2, № 3. P. 298–301.
15. Lind E.F., Ohashi P.S. Mir-155, a central modulator of T-cell responses // Eur. J. Immunol. 2014. Vol. 44 (1). P. 11–15.
16. Pennelli G., Galuppini F., Barollo S., Cavedon E., Bertazza L., Fassan M., Guzzardo V., Pelizzo M.R., Rugge M., Mian C. The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma // Hum. Pathol. 2015. Vol. 46 (1). P. 50–57. doi: 10.1016/j.humpath.2014.09.006.
17. Shi L., Cheng Z., Zhang J., Li R., Zhao P., Fu Z., You Y. Hsa-mir-181a and hsa-mir-181b function as tumor suppressors in human glioma cells // Brain Res. 2008. Vol. 1236. P. 185–193. doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.085.
18. Yang C.C., Hung P.S., Wang P.W., Liu C.J., Chu T.H., Cheng H.W., Lin S.C. MiR-181 as a putative biomarker for lymph-node metastasis of oral squamous cell carcinoma // J. Oral Pathol. Med. 2011. Vol. 40 (5). P. 397–404. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.01003.x.
19. Yang X., Wu H., Ling T. Suppressive effect of microRNA-126 on oral squamous cell carcinoma in vitro // Mol. Med. Rep. 2014. Vol. 10 (1). P. 125–130. doi: 10.3892/mmr.2014.2171.
20. Zeng H., Fang C., Nam S., Cai Q., Long X. The clinicopathological significance of microRNA-155 in breast cancer: a meta-analysis // Biomed. Res. Int. 2014. 2014: 724209. doi: 10.1155/2014/724209.
21. Zhang J., Cheng C., Yuan X., He J.T., Pan Q.H., Sun F.Y. MicroRNA-155 acts as an oncogene by targeting the tumor protein 53-induced nuclear protein 1 in esophageal squamous cell carcinoma // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2014. Vol. 7 (2). P. 602–610. eCollection 2014.

Поступила 25.04.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Веряскина Юлия Андреевна, старший лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики, Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: fl-31@mail.ru. SPIN-код: 7989-6099.

Какурина Гелена Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1896-3144.

Журавлев Евгений Сергеевич, старший лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики, Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: evgenijur@gmail.com. SPIN-код: 6760-3609.

Титов Сергей Евгеньевич, кандидат биологических наук, научный сотрудник ЗАО «Вектор Бест», старший лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики, Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: titovse78@gmail.com. SPIN-код: 4924-8365

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9338-4149.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691.

Шишкин Дмитрий Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5793-2432.

Жимулев Игорь Федорович, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, директор Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: zhimulev@mcb.nsc.ru. SPIN-код: 5924-5307.

Чойнзонов Евгений Лхаматренович, академик РАН, доктор медицинских наук, директор Томского НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730.

Колесников Николай Николаевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: kolesnikovnn@mcb.nsc.ru. SPIN-код: 6236-1344.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EXPRESSION PROFILE OF MICRORNAS IN SQUAMOUS CELL HEAD AND NECK CARCINOMA

Yu.A. Veryaskina¹, G.V. Kakurina², E.S. Zhuravlev¹, S.E. Titov^{1,3}, I.V. Kondakova², O.V. Cheremisina², D.A. Shishkin², I.F. Zhimulev¹, E.L. Choinzonov^{2,4}, N.N. Kolesnikov¹

IMCB SB RAS, Novosibirsk¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk²

Ltd «Vector-Best», Novosibirsk³

Siberian State Medical University, Tomsk⁴

8/2, Acad. Lavrentiev Ave., 630090-Novosibirsk, Russia, e-mail: fl-31@mail.ru¹

Abstract

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a highly aggressive disease with long asymptomatic course. New molecular prognostic markers are urgently needed to identify patients at high risk for developing lymph node metastasis. MicroRNAs (miRNAs) are a recently discovered class of small non-coding RNAs. Based on literature and our data, we have chosen 12 miRNAs (miRNA-21, -221, -222, -155, -205, -20a, -125b, -146b, -181b, -200a, -126, -451), involved in HNSCC carcinogenesis. Using real-time quantitative polymerase chain reaction analysis, we have shown a change in the expression miRNA in tumor tissue compared to unmodified tissue. Significant upregulation of five miRNAs: miRNA-21, -155, -181b, -126, -451 ($p < 0.05$) has been shown in tumors. MiRNA-126 has been found to be highly expressed in metastasis tissue ($p < 0.05$), and can be an important factor in understanding the processes of metastasis and development of a new prognostic marker.

Key words: head and neck tumors, miRNA, metastasis.

REFERENCES

1. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L. Postgenome technologies in prediction of squamous cell head and neck cancer metastasis // Russian Journal of Biotherapy. 2011. Vol. 10 (3). P. 31–36. [in Russian]
2. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A. Assessment of blood serum proteome in patients with squamous cell head and neck carcinoma // Siberian Journal of Oncology. 2013. № 2. P. 62–66. [in Russian]
3. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L. Prognosis of metastasis in squamous carcinoma of the head and neck // Voprosy onkologii. 2012. Vol. 58 (1). P. 26–32. [in Russian]
4. Kolesnikov N.N., Titov S.E., Veryaskina Yu.A., Karpinskaya E.V., Shevchenko S.P., Akhmerova L.G., Ivanov M.K., Kozlov V.V., Elisafenko E.A., Gulyaeva L.F., Zhimulev I.F. MicroRNA, evolution and cancer // Tsitologiya. 2013. Vol. 55 (3). C. 159–164. [in Russian]
5. Spirina L.V., Kondakova I.V. The role of specific intracellular proteolysis in oncogenesis // Voprosy onkologii. 2008. Vol. 54 (6). C. 690–694. [in Russian]
6. Choinzonov E.L., Balatskaya L.N., Kitsmanyuk Z.D., Mukhamedov M.R., Dubsky S.V. Rehabilitation of patients with head and neck tumors // Tomsk, 2003. 296 p. [in Russian]
7. Cervigne N.K., Reis P.P., Machado J., Sadikovic B., Bradley G., Galoni N.N., Pintilie M., Jurisica I., Perez-Ordenez B., Gilbert R., Gullane P., Irish J., Kamel-Reid S. Identification of a microRNA signature associated with progression of leukoplakia to oral carcinoma // Hum. Mol. Genet. 2009. Vol. 18 (24). P. 4818–4829. doi: 10.1093/hmg/ddp446.
8. Chen C., Ridzon D.A., Broomer A.J., Zhou Z., Lee D.H., Nguyen J.T., Barbisin M., Xu N.L., Mahuvakar V.R., Andersen M.R., Lao K.Q., Livak K.J., Guegler K.J. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR // Nucleic. Acids. Res. 2005. Vol. 33 (20):e179.
9. Chen D., Huang J., Zhang K., Pan B., Chen J., De W., Wang R., Chen L. MicroRNA-451 induces epithelial-mesenchymal transition in docetaxel-resistant lung adenocarcinoma cells by targeting proto-oncogene c-Myc // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50 (17). P. 3050–3067. doi: 10.1016/j.ejca.2014.09.008.
10. Croce C.M. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer // Nat. Rev. Genet. 2009. Vol. 10 (10). P. 704–714. doi: 10.1038/nrg2634.
11. Ebrahimi F., Gopalan V., Smith R.A., Lam A.K. MiR-126 in human cancers: clinical roles and current perspectives // Exp. Mol. Pathol. 2014. Vol. 96 (1). P. 98–107. doi: 10.1016/j.yexmp.2013.12.004.
12. Fish J.E., Santoro M.M., Morton S.U., Yu S., Yeh R.F., Wythe J.D., Ivey K.N., Bruneau B.G., Stainier D.Y., Srivastava D. MiR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity // Dev. Cell. 2008. Vol. 15 (2). P. 272–284. doi: 10.1016/j.devcel.2008.07.008.
13. Jamali Z., Asl Aminabadi N., Attaran R., Pournagiazar F., Ghertasi Oskoui S., Ahmadipour F. MicroRNAs as prognostic molecular signatures in human head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis // Oral. Oncol. 2015. Vol. 51 (4). P. 321–331. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.008.
14. Kondakova I.V., Klisho E.V., Savenkova O.V., Kakurina G.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A., Mukhamedov M.R. Matrix metalloproteinases 2 and 9 as the factors of head and neck tumor metastases // Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B: Biomedical Chemistry. 2008. Vol. 2 (3). P. 298–301.
15. Lind E.F., Ohashi P.S. Mir-155, a central modulator of T-cell responses // Eur. J. Immunol. 2014. Vol. 44 (1). P. 11–15.
16. Pennelli G., Galuppini F., Barollo S., Cavedon E., Bertazza L., Fassan M., Guzzardo V., Pelizzo M.R., Rugge M., Mian C. The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma // Hum. Pathol. 2015. Vol. 46 (1). P. 50–57. doi: 10.1016/j.humpath.2014.09.006.
17. Shi L., Cheng Z., Zhang J., Li R., Zhao P., Fu Z., You Y. Hsa-mir-181a and hsa-mir-181b function as tumor suppressors in human glioma cells // Brain Res. 2008. Vol. 1236. P. 185–193. doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.085.
18. Yang C.C., Hung P.S., Wang P.W., Liu C.J., Chu T.H., Cheng H.W., Lin S.C. MiR-181 as a putative biomarker for lymph-node metastasis of oral squamous cell carcinoma // J. Oral Pathol. Med. 2011. Vol. 40 (5). P. 397–404. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.01003.x.
19. Yang X., Wu H., Ling T. Suppressive effect of microRNA-126 on oral squamous cell carcinoma in vitro // Mol. Med. Rep. 2014. Vol. 10 (1). P. 125–130. doi: 10.3892/mmr.2014.2171.
20. Zeng H., Fang C., Nam S., Cai Q., Long X. The clinicopathological significance of microRNA-155 in breast cancer: a meta-analysis // Biomed. Res. Int. 2014. 2014: 724209. doi: 10.1155/2014/724209.
21. Zhang J., Cheng C., Yuan X., He J.T., Pan Q.H., Sun F.Y. MicroRNA-155 acts as an oncogene by targeting the tumor protein 53-induced nuclear protein 1 in esophageal squamous cell carcinoma // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2014. Vol. 7 (2). P. 602–610. eCollection 2014.

ABOUT THE AUTHORS

Veryaskina Yuliya Andreevna, senior assistant of the Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cell Biology SB RAS (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: fl-31@mail.ru. SPIN-code: 7989-6099.

Kakurina Gelena Valerevna, MD, Ph.D., Senior Researcher of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 51-25-29. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1896-3144.

Zhuravlev Evgeniy Sergeevich, senior assistant of the Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cell Biology SB RAS (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: evgenijur@gmail.com. SPIN-code: 6760-3609.

Titov Sergey Evgenevich, Ph.D., Researcher of Ltd «Vector-Best», Novosibirsk, senior assistant of the Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cell Biology SB RAS (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: titovse78@gmail.com. SPIN-code: 4924-8365.

Kondakova Irina Viktorovna, Tumor Biochemistry, Tomsk Cancer Research Center (Tomsk), Russian Federation. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9338-4149.

Cheremisina Olga Vladimirovna, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9579-2691.

Shishkin Dmitriy Aleksandrovich, Ph.D., Senior Researcher of the laboratory of the department of head and neck tumors, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5793-2432.

Zhimulev Igor Fedorovich, DSc, Professor, Academician RAN, Director of Institute of molecular and cell biology SB RAS (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: 8 (383) 363-90-41. E-mail: zhimulev@mcb.nsc.ru. SPIN-code: 5924-5307.

Choinzonov Evgeny Lhamatsirenovich, MD, DSc, Professor, Academician of RAS, Director of the Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 2240-8730.

Kolesnikov Nikolay Nikolaevich, DSc, Principal Investigator of the laboratory of molecular genetics, Institute of molecular and cell biology SB RAS (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: kolesnikovnn@mcb.nsc.ru. SPIN-code: 6236-1344.