

DOI: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-66-81
УДК: 616.155.392.8-08



Для цитирования: Перепечаева М.Л., Горева О.Б., Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Гришанова А.Ю. Кластер miR-17-92 и miR-203A как предикторы течения хронического миелолейкоза. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(4): 66–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-66-81
For citation: Perepechaeva M.L., Goreva O.B., Lyamkina A.S., Pospelova T.I., Grishanova A.Yu. miR-17-92 and miR-203A clusters as predictors of the clinical course of chronic myeloid leukemia. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(4): 66–81. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-4-66-81

КЛАСТЕР miR-17-92 И miR-203A КАК ПРЕДИКТОРЫ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

М.Л. Перепечаева¹, О.Б. Горева¹, А.С. Лямкина², Т.И. Поспелова²,
А.Ю. Гришанова¹

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52

Аннотация

Введение. В терапии хронического миелолейкоза (ХМЛ) в настоящее время повсеместно применяются ингибиторы тирозинкиназ, и прогрессирование заболевания часто связано с развитием резистентности к ним. Существует потребность в дополнительных инструментах контроля терапии, и таковыми могут стать уровни экспрессии определенных микроРНК (miR). **Цель исследования** – оценка уровня экспрессии miR-203a и miR-17-92 в костном мозге и субстратах периферической крови – лимфоцитах, плазме и внеклеточных везикулах у пациентов с ХМЛ с разными характеристиками патологического процесса и врачебного вмешательства. **Материал и методы.** Образцы крови и костного мозга 56 пациентов с диагнозом ХМЛ были взяты из Городского гематологического центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» с 2016 по 2017 гг. Уровень экспрессии miR оценивали методом ОТ-ПЦР в реальном времени по принципу TaqMan. **Результаты.** В костном мозге и лимфоцитах крови уровень экспрессии miR-17, miR-18a и miR-20a оказался выше у пациентов в фазе акселерации (ФА) по сравнению с хронической фазой (ХФ), а также у больных с неблагоприятным прогнозом. Уровень экспрессии miR-19a и miR-19b в плазме был выше у пациентов с ХФ по сравнению с бластным кризом (БК) и у пациентов с благоприятным прогнозом. Уровень экспрессии miR-19a был выше у пациентов с благоприятным прогнозом в микровезикулах, а уровень экспрессии miR-203 был выше у пациентов с благоприятным прогнозом в микровезикулах и плазме крови. Также экспрессия miR-203 оказалась существенно выше в микровезикулах у пациентов, достигших большого молекулярного ответа (БМО). **Заключение.** Наиболее перспективными в плане возможного практического применения представляются miR-17, miR-18a и miR-20a в костном мозге и лимфоцитах, miR-19a и miR-19b в плазме крови, а также miR-203 в плазме крови и в микровезикулах.

Ключевые слова: ХМЛ, miR-203a, miR-17-92, внеклеточные везикулы, лимфоциты, периферическая кровь, костный мозг, фазы ХМЛ, прогноз ХМЛ.

miR-17-92 AND miR-203A CLUSTERS AS PREDICTORS OF THE CLINICAL COURSE OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

M.L. Perepechaeva¹, O.B. Goreva¹, A.S. Lyamkina², T.I. Pospelova²,
A.Yu. Grishanova¹

¹Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

2/12, Timakova St., Novosibirsk, 630117, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

Background. Tyrosine kinase inhibitors are now widely used for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), and disease progression is often linked with the development of resistance to these drugs. There is a need for additional theranostic tools, and they may include expression levels of certain microRNAs (miR). **Purpose:** to study expression levels of miR-203a and of miR-17-92 cluster members in bone marrow and peripheral-blood components (lymphocytes, plasma, and extracellular vesicles) from CML patients with various clinical characteristics and treatment responses. **Material and Methods.** Blood and bone marrow samples were collected from 56 patients having a CML diagnosis from the City Hematology Center at the government-funded healthcare institution (Novosibirsk Oblast) City Clinical Hospital No. 2 from the years 2016 to 2017. Expression levels of miRNAs were quantified by reverse-transcription real-time PCR according to the TaqMan principle. **Results.** In bone marrow and blood lymphocytes, expression levels of miR-17, miR-18a, and miR-20a were higher in patients in the acceleration phase (FA) as compared to the chronic phase (CF) and in patients with an unfavorable prognosis. In plasma, expression levels of miR-19a and miR-19b were higher in patients with CF compared to the blast crisis (BC) phase and higher in patients with a favorable prognosis. MiR-19a expression was also higher in extracellular vesicles of patients with a favorable prognosis, and miR-203 expression was higher in patients with a favorable prognosis in extracellular vesicles and in blood plasma. Furthermore, miR-203 expression proved to be significantly greater in extracellular vesicles of patients who achieved a major molecular response. **Conclusion.** MiR-17, miR-18a, and miR-20a in bone marrow and lymphocytes seem to be the most promising for the possible practical application, and the same is true for miR-19a and miR-19b in blood plasma and miR-203 in blood plasma and extracellular vesicles.

Key words: CML, miR-203a, miR-17-92, extracellular vesicles, lymphocytes, peripheral blood, bone marrow, CML phase, CML prognosis.

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), по международной классификации – chronic myeloid leukemia [1], представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации ранних гемопоэтических стволовых клеток, в основе которой лежит хромосомная мутация t(9;22)(q34;q11) (так называемая филадельфийская (Ph) хромосома). В результате данной транслокации формируется химерный ген *BCR::ABL1* [2, 3]. Белковый продукт гена *BCR::ABL1* – тирозинкиназа с аномально повышенной активностью, регулирует сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз [2, 3].

В развитии ХМЛ выделяют 3 фазы, первую (начальную) из которых называют хронической (ХФ), затем следует фаза акселерации (ФА) – более продвинутый этап развития патологического процесса, начало прогрессирования заболевания. Бластный криз (БК) является последней и самой агрессивной стадией ХМЛ, а начало болезни с БК – неблагопри-

ятный прогностический признак. На этой стадии медианная продолжительность жизни пациента составляет 6–12 мес [2, 3].

После появления таргетных ингибиторов тирозинкиназы (ИТК), таких как иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб и асциминиб, частота прогрессирования заболевания в позднюю фазу снизилась, и сейчас 10-летняя выживаемость при ХМЛ составляет 80–90 % [4]. При постоянном приеме ИТК опухолевый клон подвергается редукции, риск прогрессирования заболевания снижается. Основной целью терапии является достижение большого молекулярного ответа – благоприятного фактора длительной выживаемости [2].

При терапии ИТК основной проблемой является развитие резистентности к терапии, обусловленной, в первую очередь, появлением дополнительных хромосомных aberrаций гена *BCR::ABL1*. В этом случае заболевание прогрессирует и переходит из моноклоновой фазы (ХФ) в поликлоновую (ФА и БК) [4]. Для улучшения результатов общей и бесслышной выживаемости при ХМЛ рекомендуется регулярный контроль эффективности терапии

и переход больного на следующую линию ИТК в случае появления неблагоприятных признаков резистентности к терапии и прогрессирования гемобластоза. Контроль терапии в настоящее время осуществляют путем проведения общего развернутого анализа крови, цитологического и цитогенетического исследования мазка костного мозга, молекулярно-цитогенетического исследования методом FISH, исследования экспрессии *BCR::ABL1* (соотношение *BCR-ABL1/ABL1*) [2].

микроРНК (miR) – класс небольших некодирующих РНК, которые играют важную роль в регуляции экспрессии генов и широкого спектра биологических процессов, включая канцерогенез и метастазирование, активно участвуют в патогенезе злокачественных новообразований человека [5]. miR посттранскрипционно регулируют работу генов, взаимодействуя с определенными мРНК, включая их деградацию и репрессию трансляции [5].

За последние годы достигнут серьезный прогресс в определении функций различных miR, для которых идентифицируются «рабочие» молекулярные мишени в случае разных заболеваний, в разных типах тканей и т.п. Одной из проблем является множественность мишеней, управляемых каждой miR, что часто дает неоднозначную картину. Однако считается, что miR могут быть надежным диагностическим инструментом, в достаточной степени отвечая таким критериям биомаркеров, как доступность, специфичность и чувствительность. Важную роль в малоинвазивной диагностике отводят циркулирующим miR, которые выделяются в кровь и другие биологические жидкости из патологического очага [6].

При необходимости регулярного мониторинга течения заболевания либо ответа на терапию, как при ХМЛ, профилирование экспрессии miR может стать ценным диагностическим маркером, наряду с цитогенетическим исследованием и молекулярно-генетическим исследованием, либо войти в комплекс диагностических инструментов при ведении пациентов с ХМЛ. miR достаточно стабильны в жидкостях организма, и их уровень экспрессии может быть измерен с помощью ОТ-ПЦР [7], и, таким образом, miR могут иметь хороший потенциал в качестве биомаркера течения и ответа на лечение при ХМЛ.

Кластер miR-17-92 расположен в геноме человека на хромосоме 13 и включает miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a и miR-92a [8]. Кластер miR-17-92 регулирует множество генов-мишеней и многие клеточные процессы. Гены кластера miR-17-92 играют роль онкогена либо опухолевого супрессора в зависимости от типа ткани и клеточного контекста [8–10]. Этот кластер отсутствует при раке яичников, молочной железы и кожи [9], но активирован при лимфомах человека и описан как распространенный сайт вставки ретровирусов [9]. Сообщалось, что miR-17-92 воздействует на

ряд генов-супрессоров опухолей, способствуя развитию опухоли [11]. Среди генов-мишеней miR-17-92 – антиапоптотические факторы: *MCL1*, *BCL2* и *BCL2L10*; проапоптотические факторы: *BID*, *BCL2L1* и каспаза 8; регуляторы клеточного цикла: *E2F1*, белок ретинобластомы *RBI*, мутантный при атаксии-телеангиэктазии белок *ATM*, *CCND1*, трансформирующий фактор роста бета *TGFβ*; супрессор опухоли фосфатаза *PTEN* и ряд других [12–14].

miR-17-92 играют патогенную роль в развитии различных лейкозов. Они регулируются химерной тирозинкиназой *BCR::FGFR1*, усиливая пролиферацию клеток, подавление апоптоза и развитие агрессивных гемобластозов, связанных с аномалиями *FGFR1* (В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, Т- или В-клеточные лимфомы) [15]. miR-17-92 способствуют пролиферации и выживанию клеток, влияя на *CDKN1A* и *PTEN* при гемобластозах. Обратная корреляция уровней экспрессии наблюдается между miR-17-92 и *CDKN1A* и *PTEN* у пациентов с хроническим лимфолейкозом [15]. Кластер miR-17-92 является онкогеном, ассоциированным с ХМЛ. Экспрессия кластера miR-17-92 повышена в лейкоэмических CD34⁺ клетках ХМЛ [11]. Члены кластера miR-17-92 действуют как опухолевые промоторы *BCR::ABL1* через фактор транскрипции c-myc [11, 16, 17]. *BCR::ABL1* индуцирует экспрессию гена *c-MYC*, который необходим для трансформации *BCR::ABL1* при ХМЛ [18].

С использованием мышиной модели трансплантации опухолевых гемопоэтических стволовых клеток *BCR::ABL1*-позитивных показано, что miR-17-92 способствует развитию ХМЛ путем ингибирования белка A20 и активации ядерного фактора-κВ (NF-κB) [17]. Активация NF-κB характерна для большинства злокачественных новообразований и играет важную роль в развитии ХМЛ [19]. A20 действует как супрессор опухоли, способствуя усилению апоптоза и остановке роста клеток в лейкоэмических CD34⁺ клетках ХМЛ, а его ингибирование способствует пролиферации и выживанию клеток опухолевого клона [19].

Сообщалось, что несколько членов кластера miR-17-92, особенно miR-17 и miR-20, участвуют в регуляции клеточного цикла, но действуют ли они как активаторы или ингибиторы, зависит от клеточного контекста [10]. Показано, что miR-92a1-5p способствует прогрессированию ХМЛ, подавляя экспрессию и активность белка MLKL, участвуя в посттранскрипционной регуляции ключевых генов некроптоза (программируемой некротической гибели клетки, сопровождаемой активацией взаимодействующей с рецептором протеинкиназы-3) [16].

miR-203 расположена на хромосоме 14q32.33 и впервые была выявлена как участвующая в гомеостазе кожи и врожденного иммунитета;

аберрантная экспрессия miR-203 связана с прогрессированием иммунных нарушений, нейродегенерацией и раком [20, 21]. miR-203 играет важную роль в росте, миграции и инвазии опухолевых клеток, способствует аномальной пролиферации, инвазии и метастазированию [22]. Мишени miR-203 участвуют в путях апоптоза, воздействуя на Bcl-2-подобный белок 2 (Bcl2l2), диацилглицеролкиназу бета (Dgkb), митоген-активируемую киназу 10 (Mapk10), визининоподобный белок 1 (Vsnl1); в NF-κB-зависимых воспалительных путях – на IL-24 и IL-8, адапторный белок MyD88, белок SOCS3 [20]. Показано, что miR-203 может быть как онкогеном, так и супрессором опухоли даже в пределах одного типа злокачественных новообразований. Например, снижение экспрессии miR-203 усиливает рост и метастазирование карциномы почек за счет сверхэкспрессии FGF2 [23], но при той же карциноме почек miR-203 может играть роль супрессора опухоли, действуя как блокатор сигнального пути PI3K/AKT, ингибируя *CAVI* и подавляя эпителиально-мезенхимальный переход, миграцию и инвазию раковых клеток [24].

При ХМЛ miR-203a является антионкогеном. Подавление экспрессии miR-203a коррелирует с появлением опухолевого клона и прогрессированием ХМЛ [25]. Экспрессия miR-203a обладает противоопухолевым действием: улучшает чувствительность человеческих клеток ХМЛ K562 к химиотерапевтическим препаратам [26]. Сообщается, что транскрипционный фактор EGR1 положительно регулирует экспрессию miR-203a, генами-мишенями которой являются проонкогенные белок опухоли Вильмса 1 (*WT1*), *BM1* и белок-ингибитор апоптоза *XIAP* [27]. И, таким образом, EGR1, положительно влияя на экспрессию miR-203a, ослабляет ингибирующее действие miR-203a на трансляцию генов-мишеней (*WT1*, *BM1* и *XIAP*) и влияет на пролиферацию клеток K562 [27].

В *BCR::ABL1*-положительных клеточных линиях ХМЛ происходит подавление экспрессии miR-203 по различным генетическим и эпигенетическим механизмам, таким как гиперметилирование промотора miR-203 [28]. Иматиниб вызывает деметилирование промоторной области miR-203, что приводит к подавлению экспрессии *BCR::ABL1*, в результате снижается пролиферация опухолевых клеток [25]. Повышение экспрессии miR-203 в клетках BaF3-BCR::ABL1 с устойчивой к иматинибу мутацией T315I ингибирует рост опухоли и повышает чувствительность к иматинибу [29].

Целью исследования явилось выявление возможных закономерностей различий уровня активности гена miR-203a, в основном известной как антионкогенная miR и miRs, принадлежащих к кластеру miR-17-92: miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, и miR-92a, являющихся при

ХМЛ проонкогенными miR, в субстратах крови и костном мозге у пациентов с ХМЛ в зависимости от фазы и прогноза заболевания и ответа на лечение, ряда клинических и лабораторных показателей. Вовлеченность miR-203a и miR-17-92 в патогенез ХМЛ в целом известна, но информации о связи изменений уровня их экспрессии и динамики патологического процесса недостаточно.

Материал и методы

В работе использовали образцы клинического материала (периферическая кровь и костный мозг) 56 пациентов, которые проходили лечение в отделении гематологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2» с 2016 по 2017 г. Всем пациентам был поставлен диагноз ХМЛ. Диагностика ХМЛ и показания к началу терапии определялись в соответствии с международными критериями ELN 2013 г. и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронического миелолейкоза [30–32]. Среди больных было 40 женщин (средний возраст – 54 ± 15 лет) и 16 мужчин (средний возраст – 53 ± 15 лет). У большинства пациентов ($n=50$) наблюдалась хроническая фаза заболевания (ХФ), у 3 – фаза акселерации (ФА) и у 3 больных – фаза бластного криза (БК).

Прогноз ХМЛ определялся, исходя из группы риска, определенной согласно международным индексам прогноза Sokal (прогноз прогрессирования в ФА и БК) либо EUTOS (прогноз достижения полного цитогенетического ответа (ПЦО) к 18 мес терапии иматинибом) [33]. Также прогноз определялся как неблагоприятный при наличии ФА либо БК. Среди пациентов было 33 человека с благоприятным прогнозом, 15 – с промежуточным, 8 – с неблагоприятным прогнозом. У 47 пациентов на момент забора биоматериала показатели гемограммы и миелограммы были в норме, клинические проявления заболевания отсутствовали. У двоих отмечалась анемия, из них у одного – панцитопения и низкая клеточность по результату миелограммы. У 7 пациентов наблюдался лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы, гиперклеточность костного мозга за счет клеток миелоидного ряда, при этом у 2 из 7 больных дополнительно наблюдался бластоз в костном мозге более 20 %. Сопутствующей патологии у 18 пациентов не отмечено, у остальных самым распространенным сопутствующим заболеванием была артериальная гипертензия ($n=26$), а также другая патология сердечно-сосудистой системы ($n=11$) и желудочно-кишечного тракта ($n=12$).

Пациенты получали ингибиторы тирозинкиназы (ИТК): иматиниб ($n=47$), дазатиниб ($n=5$) или нилотиниб ($n=1$), первичные больные в ХФ ($n=3$) получали химиотерапию (гидроксикарбамид). У 31 пациента достигнут большой молекулярный

Таблица/Table

Последовательности олигонуклеотидов для проведения ОТ-ПЦР
Oligonucleotide sequences for reverse-transcription PCR

miR	Тип/Type	Последовательность/Sequence (5'→3')
miR-203a-3p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCTAGTGGT
	Прямой/Forward	GCCGCGTGAATGTTTAGG
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACCTAGTGGT[BHQ-1]
miR-17-5p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCTACCTGC
	Прямой/Forward	GCCGCCAAAGTGCTTACAGT
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACCTACCTGC[BHQ1]
miR-18a-5p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACCTATCTGC
	Прямой/Forward	GCCGCTAAGGTGCATCTAGT
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACCTATCTGC[BHQ1]
miR-19a-5p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTTGTAAGTGC
	Прямой/Forward	GCCGCAGTTTGCATAGTT
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACTGTAAGTGC[BHQ1]
miR-19b1-3p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTTCACTTTT
	Прямой/Forward	GCCGCTGTGCAAATCCATGC
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACTTCACTTTT[BHQ1]
miR-20a-5p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTCTACCTGC
	Прямой/Forward	GCCGCTAAAGTGCTTATAGT
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACCTACCTGC[BHQ1]
miR-92a1-5p	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACTAGCATTGC
	Прямой/Forward	GCCGCAGGTTGGGATCGGTT
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACAGCATTGC[BHQ1]
RNU6-1	Адаптер/Adapter	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTTCGCACTGGATACGACGGCCATGC
	Прямой/Forward	GCCGCATACAGAGAAGATTA
	Зонд/Probe	[FAM]TTCGCACTGGATACGACGGCCATGC[BHQ1]
	Обратный (общий)/Reverse (common)	AGTGCAGGGTCCGAGGTA

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

ответ (БМО, снижение экспрессии *BCR::ABL1* ниже уровня 0,1 %); у 7 пациентов – полный цитогенетический ответ (ПЦО, характеризующийся отсутствием Ph-хромосомы при стандартном цитогенетическом исследовании). У 9 больных получен клинико-гематологический ответ (КГО, отсутствие лишь клинических симптомов и изменений в гемограмме). У 9 пациентов не получено ответа на терапию.

Забор материала, выделение моноклеаров костного мозга, лимфоцитов крови, плазмы крови и микровезикул из плазмы крови производили аналогично нашему предыдущему исследованию [34]. Выделение суммарной РНК, постановку реакции обратной транскрипции и оценку экспрессии генов также проводили аналогично исследованию [34]. Последовательности олигонуклеотидов представлены в таблице. В качестве эталонного гена использовали малую ядерную РНК U6. Последовательности микроРНК взяты из miRBase (<http://www.mirbase.org>), последовательность малой ядер-

ной РНК U6 – из базы данных Nucleotide (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). ПЦР в реальном времени по принципу TaqMan проводили на оборудовании iCycler CFX96 real-time PCR detection system (Bio-Rad Laboratories, USA) аналогично исследованию [34]. Каждый образец амплифицировали трижды. Для оценки экспрессии применялся показатель ΔCT [35].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета STATISTICA software и MS Excel. Характер распределения данных определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллифорса. Для оценки значимости различий групп использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна–Уитни либо только критерий Манна–Уитни. При демонстрации результатов в виде $X \pm m$ показатель вариабельности m представлен как среднеквадратичное отклонение. Значения уровня экспрессии

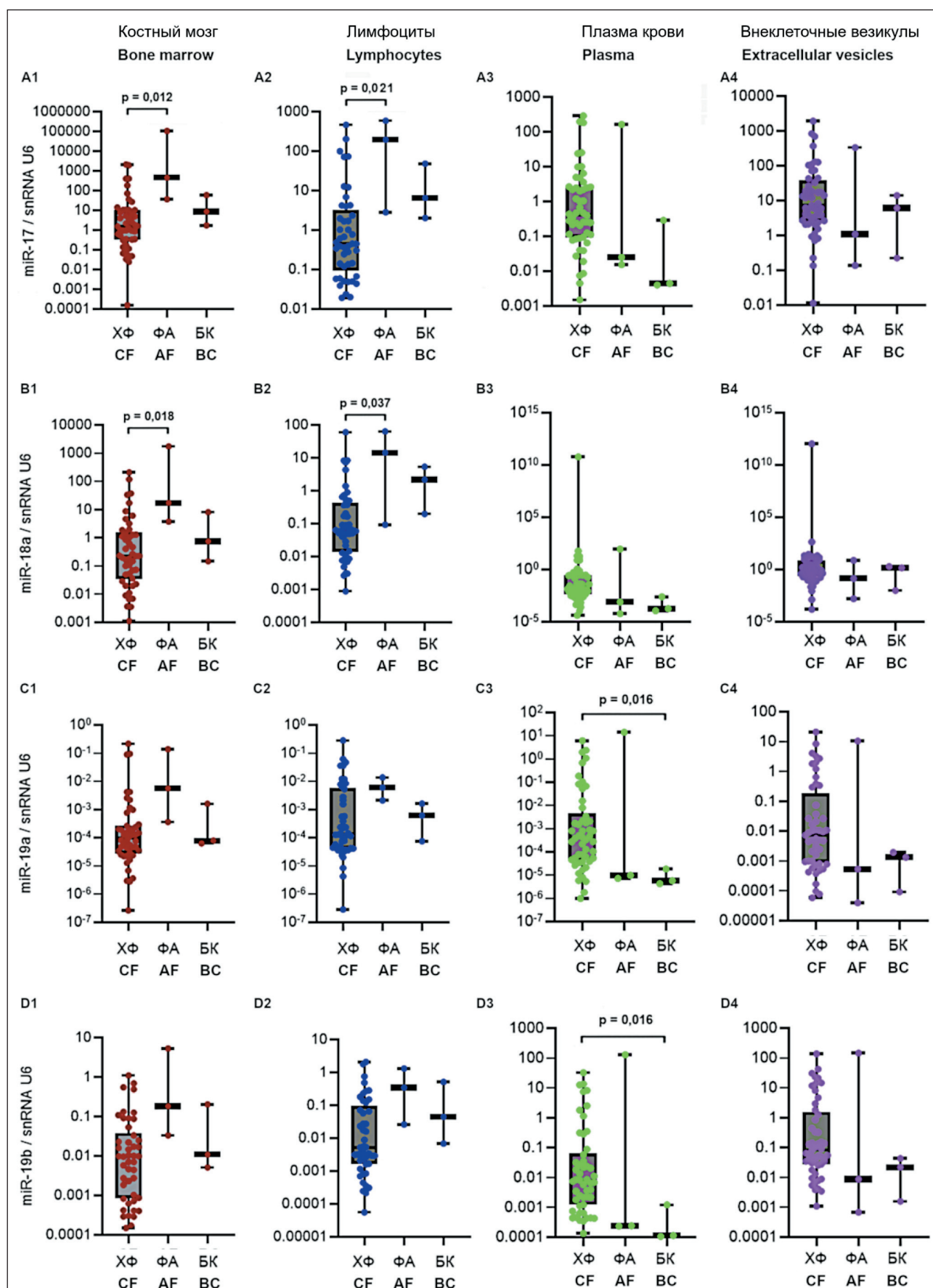


Рис. 1. См. стр. 72

Fig. 1. P. 72

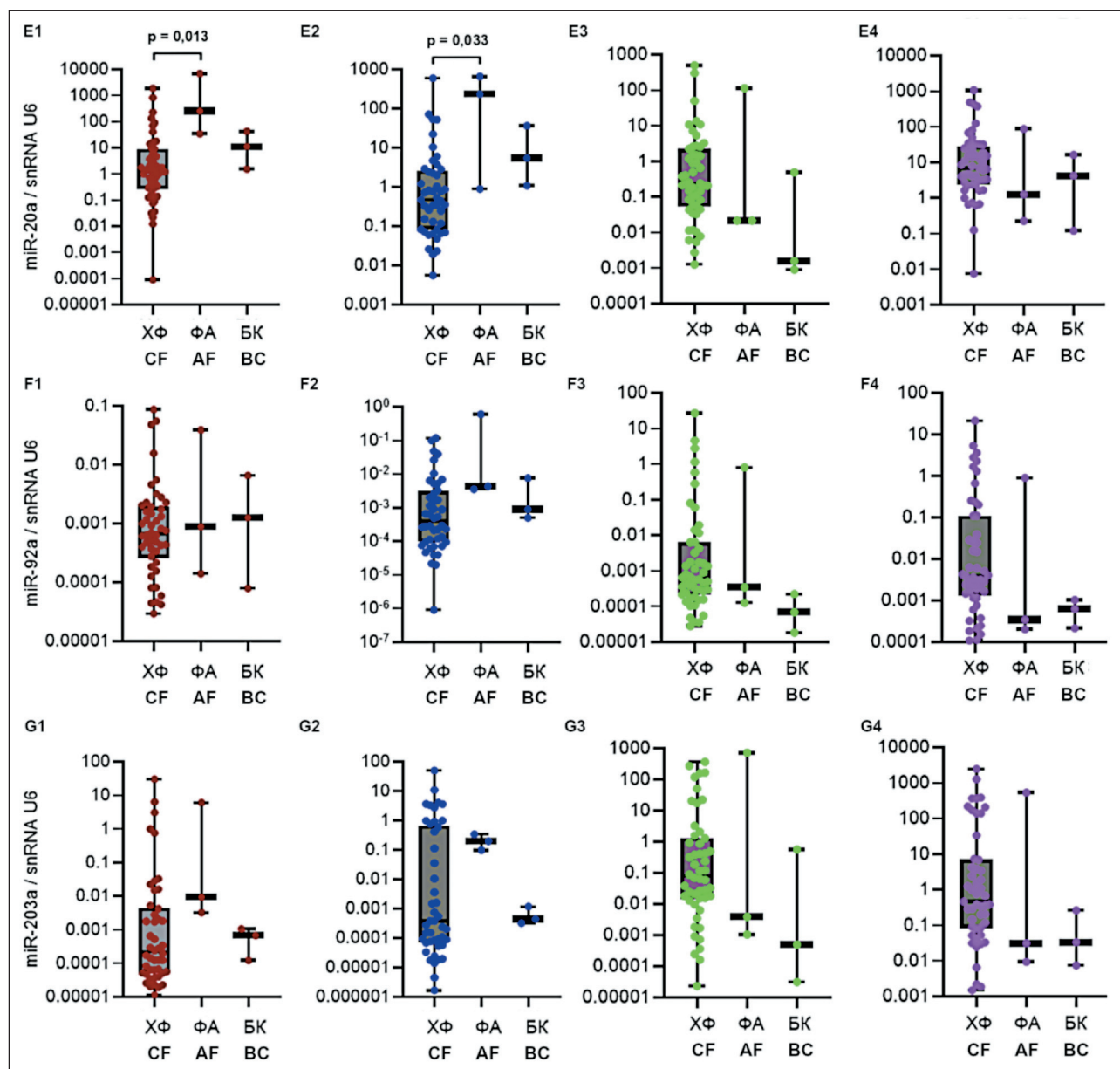


Рис. 1. Уровень экспрессии miR-17-92 (A-F) и miR-203a (G) в костном мозге и лимфоцитах периферической крови у пациентов с различными фазами заболевания. Данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей, минимального и максимального значений относительного уровня экспрессии. Хроническая фаза (ХФ) – n=45–50, фаза акселерации (ФА) – n=3, бластный криз (БК) – n=3; рисунок выполнен авторами

Fig. 1. Expression levels of miR-17-92 (A-F) and miR-203a (G) in bone marrow and peripheral blood lymphocytes in groups of patients having different phases of the disease. The data are presented as a median with 25–75th percentiles and minimal and maximal relative expression levels. Chronic phase (CF): n=45–50, acceleration phase (AF): n=3, and blast crisis (BC): n=3; created by the authors

miR-17-92 и miR-203 представлены как медиана и 1 и 3 квартили (Me (Q1; Q3)).

Результаты

Нами проанализированы уровни экспрессии miR-17-92 (miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a и miR-92a) и miR-203a в плазме, лейкоцитах и микровезикулах крови и костном мозге у пациентов с ХМЛ в различных фазах заболевания и с разным прогнозом течения заболевания, ответом на терапию, нормальной или патологической

миелограммой и ОАК, наличием клинической симптоматики и сопутствующих заболеваний. Дизайн исследования не предусматривал сравнение со здоровым контролем.

Исследована возможная связь уровня экспрессии miR-17-92 и miR-203a с разными фазами ХМЛ. На рис. 1 представлены значения относительного уровня экспрессии кластера miR-17-92: miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a и miR-92a и miR-203a в костном мозге, лимфоцитах, плазме крови и внеклеточных везикулах у пациентов с

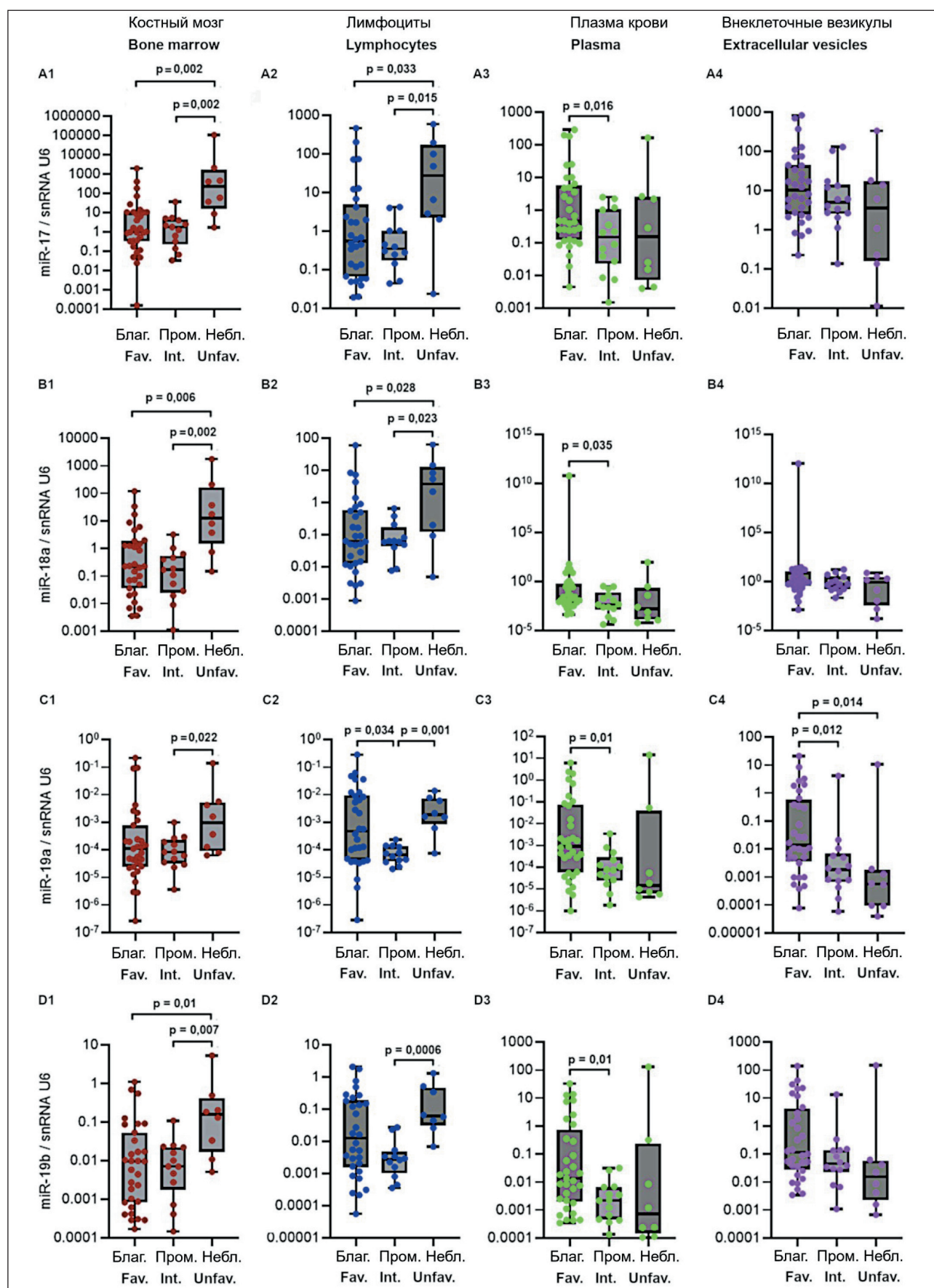


Рис. 2. См. стр. 74

Fig. 2. P. 74

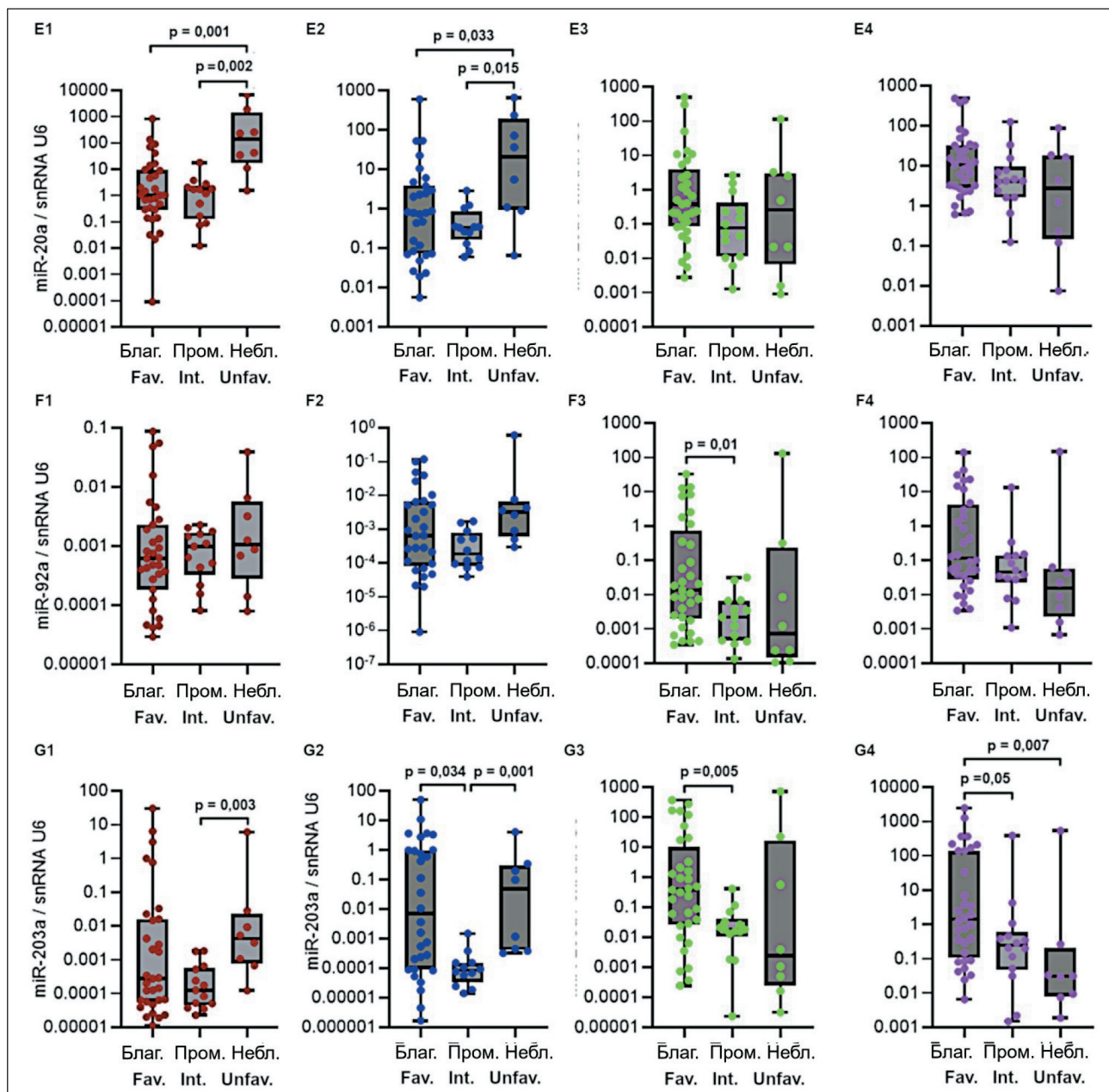


Рис. 2. Уровень экспрессии miR-17-92 (A-F) и miR-203a (G) в костном мозге и лимфоцитах периферической крови в группах пациентов с различным прогнозом заболевания. Данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей, минимального и максимального значений относительного уровня экспрессии. Благоприятный прогноз (благ.) – n=27–33, промежуточный прогноз (пром.) – n=12–15, неблагоприятный прогноз (небл.) – n=8; рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Expression levels of miR-17-92 (A-F) and miR-203a (G) in bone marrow and peripheral blood lymphocytes in groups of patients having different prognoses of CML. The data are presented as a median with 25–75th percentiles and minimal and maximal relative expression levels. Favorable prognosis (fav.): n=27–33, intermediate prognosis (int.): n=12–15, and unfavorable prognosis (unfav.): n=8; created by the authors

разной фазой заболевания. Оценка показала значимые различия для экспрессии miR-17 – в костном мозге ($p=0,022$), в лимфоцитах ($p=0,016$); для miR-18a – в костном мозге ($p=0,046$), в лимфоцитах ($p=0,022$); для miR-20a – в костном мозге ($p=0,02$), в лимфоцитах ($p=0,025$). Также выявлены значимые различия для экспрессии miR-19a ($p=0,048$) и miR-19b ($p=0,04$) в плазме крови.

Далее проведено попарное сравнение между группами пациентов с ХМЛ, разделенными на основании наблюдаемой фазы заболевания. Оценка

показала достоверность различий уровня экспрессии miR-17 (рис. 1A1, 1A2), miR-18a (рис. 1B1, 1B2) и miR-20a (рис. 1E1, 1E2) между группами ХФ и ФА в костном мозге и лимфоцитах крови. Уровень miR в ФА был выше, чем в ХФ, и при БК имел тенденцию к снижению, не доходя до уровня ХФ. Также попарное сравнение показало достоверность различий уровня экспрессии miR-19a (рис. 1C3) и miR-19b (рис. 1D3) между группами ХФ и БК в плазме крови. Уровень miR-19a и miR-19b при БК был ниже, чем в ХФ.

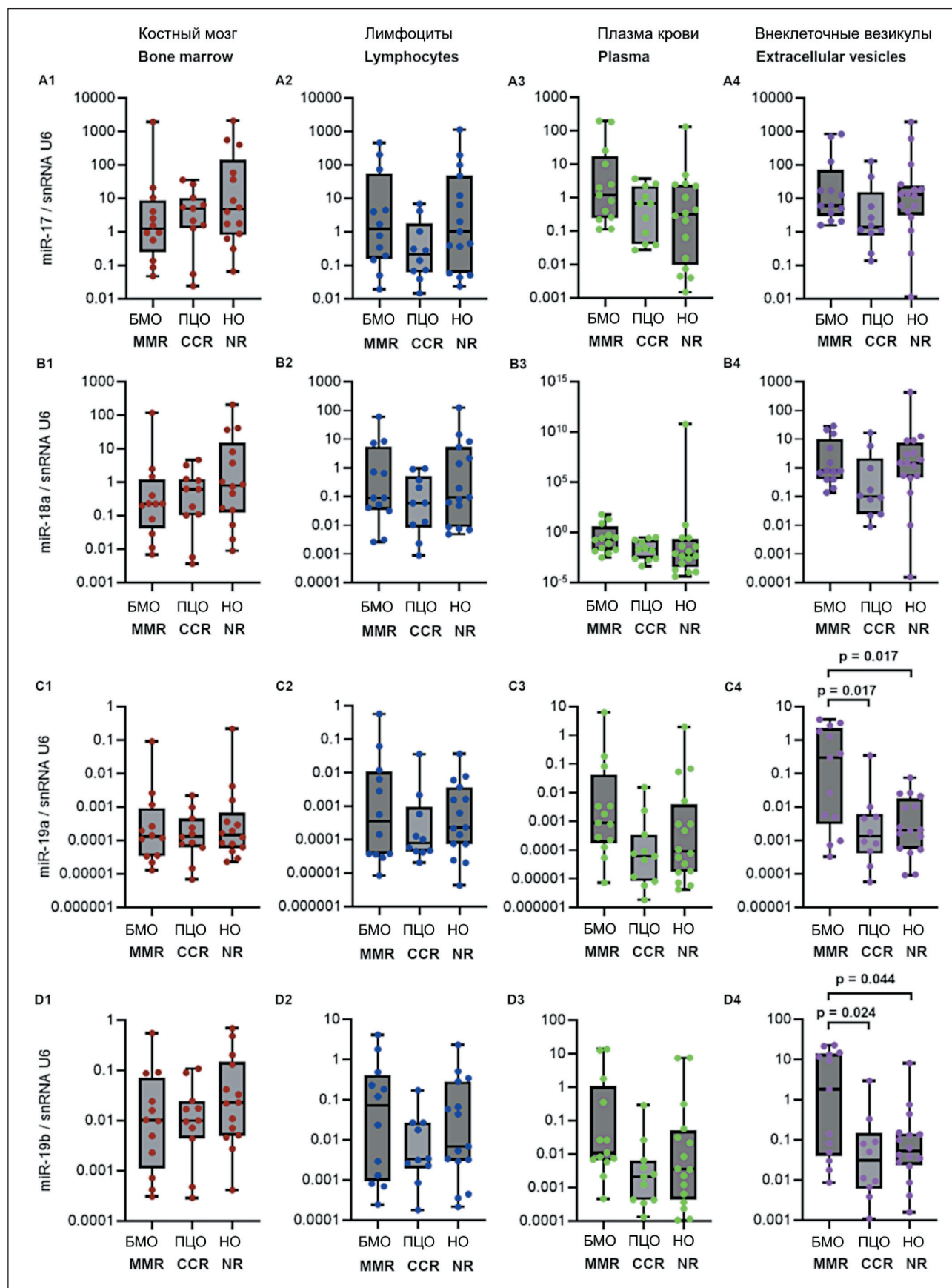


Рис. 3. См. стр. 76.
Fig. 3. P. 76

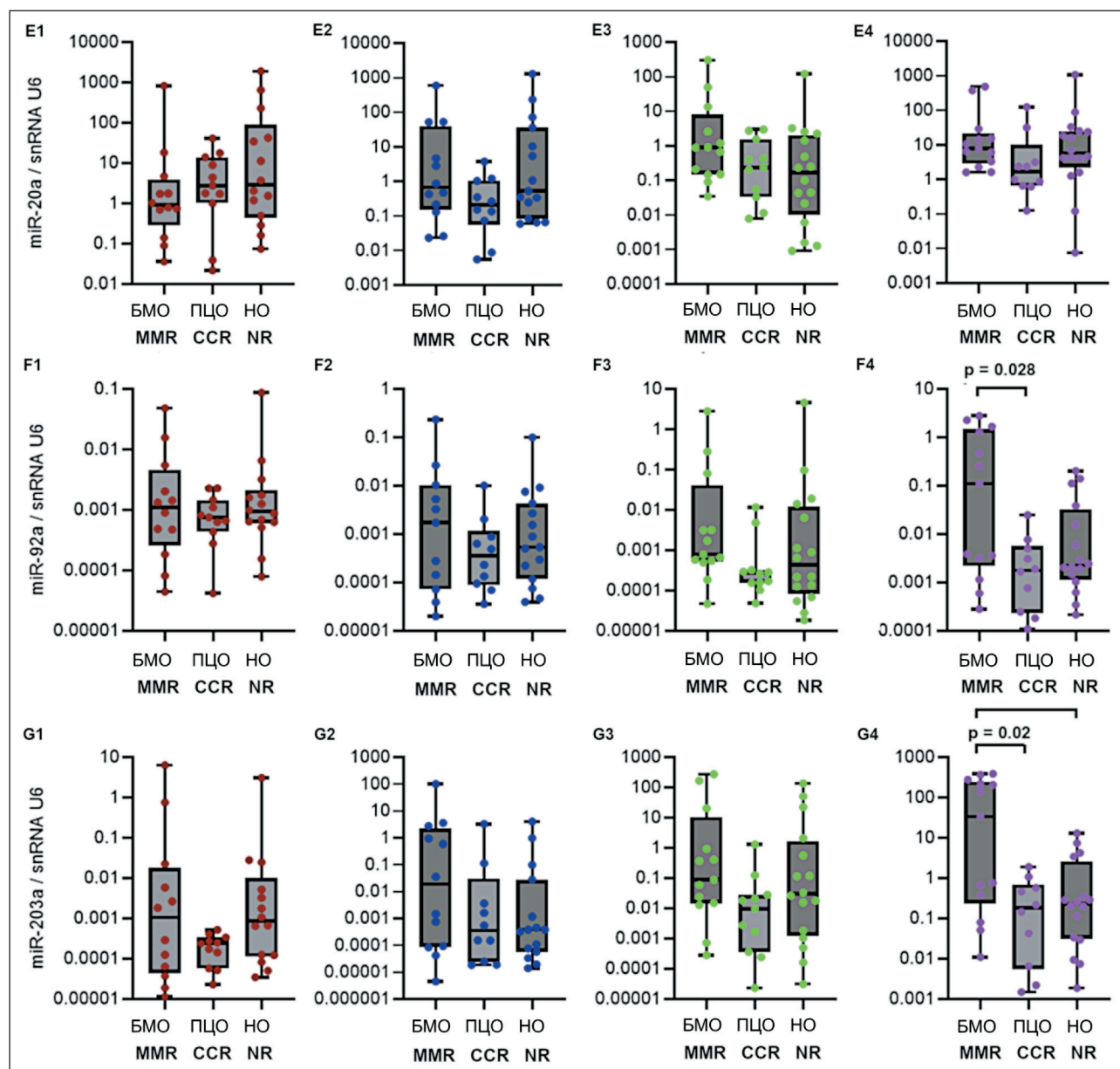


Рис. 3. Уровень экспрессии miR-17-92 (A-F) и miR-203a (G) в костном мозге и лимфоцитах периферической крови в группах пациентов с разным ответом на терапию. Данные представлены в виде медианы и 25–75 перцентилей, минимального и максимального значений относительного уровня экспрессии. Большой молекулярный ответ (MMR) – n=12–13, полный цитогенетический ответ (CCR) – n=10–11, нет ответа – n=14–16; рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Expression levels of miR-17-92 (A-F) and miR-203a (G) in bone marrow and peripheral blood lymphocytes from groups of patients with different responses to treatment. The data are given as a median with 25–75th percentiles and minimal and maximal relative expression levels. Major molecular response (MMR): n=12–13, complete cytogenetic response (CCR): n=10–11, and no response (NR) to treatment: n=14–16; created by the authors

Исследована возможная связь уровня экспрессии miR-17-92 и miR-203a с прогнозом ХМЛ. На рис. 2 представлены значения уровня экспрессии miR-17-92 и miR-92a и miR-203a в костном мозге, лимфоцитах, плазме крови и внеклеточных везикулах у пациентов с разным прогнозом заболевания. Показаны значимые различия для экспрессии miR-17 – в костном мозге ($p=0,0028$), в лимфоцитах ($p=0,041$), в плазме крови ($p=0,04$); для miR-18a – в костном мозге ($p=0,0049$), в лимфоцитах ($p=0,049$), в плазме крови ($p=0,048$); для miR-19a – в костном мозге ($p=0,086$), в лимфоцитах ($p=0,014$), в плаз-

ме крови ($p=0,017$), во внеклеточных везикулах ($p=0,005$); для miR-19b – в костном мозге ($p=0,017$), в лимфоцитах ($p=0,009$), в плазме крови ($p=0,019$); для miR-20a – в костном мозге ($p=0,002$), в лимфоцитах ($p=0,034$); для miR-92a – в плазме крови ($p=0,007$), во внеклеточных везикулах ($p=0,081$); для miR-203 – в костном мозге ($p=0,04$), в лимфоцитах ($p=0,004$), в плазме крови ($p=0,018$), во внеклеточных везикулах ($p=0,008$).

Далее проведено попарное сравнение между группами пациентов с ХМЛ, разделенными на основании прогноза заболевания. В костном мозге

выявлены значимые различия уровня экспрессии miR-17, miR-18a, miR-19b и miR-20a между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (рис. 2A1, 2B1, 2D1, 2E1), а также уровня экспрессии miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a и miR-203a между группами с промежуточным и неблагоприятным прогнозом (рис. 2A1, 2B1, 2C1, 2D1, 2E1, 2G1).

В лимфоцитах оценка показала значимость различий уровня экспрессии miR-17, miR-18a и miR-20a между группами с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (рис. 2A2, 2B2, 2E2), уровня экспрессии miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, miR-203a – между группами с промежуточным и неблагоприятным прогнозом (рис. 2A2, 2B2, 2C2, 2D2, 2E2, 2G2) и уровня экспрессии miR-19a и miR-203a (рис. 2C2, 2G2) – между группами с благоприятным и промежуточным прогнозом.

Попарное сравнение выявило значимые различия в плазме крови уровня экспрессии miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-92a и miR-203a между группами с благоприятным и нейтральным прогнозом (рис. 2A3, 2B3, 2C3, 2D3, 2F3, 3G3). Во внеклеточных везикулах оценка выявила значимые отличия уровня экспрессии miR-19a и miR-203a в группах с благоприятным прогнозом от групп с нейтральным и неблагоприятным прогнозом (рис. 2C4, 2G4) – уровень miR при благоприятном прогнозе был выше.

Исследована возможная связь уровня экспрессии miR-17-92 и miR-203a с ответом на терапию ХМЛ. На рис. 3 представлены значения уровня экспрессии miR-17-92 и miR-92a и miR-203a в костном мозге, лимфоцитах, плазме крови и внеклеточных везикулах у пациентов с разным ответом на терапию ХМЛ. Выявлены значимые различия для экспрессии miR-19a ($p=0,018$), miR-19b ($p=0,034$), miR-92a ($p=0,04$) и miR-203 ($p=0,017$) во внеклеточных везикулах. Далее проведено попарное сравнение между группами пациентов с ХМЛ, разделенных на основании достигнутого ответа на терапию. Во внеклеточных везикулах выявлены значимые различия уровня экспрессии miR-19a, miR-19b, miR-92a и miR-203a между группами большого молекулярного ответа (БМО, MMR) и полного цитогенетического ответа (ПЦО, CCR) (рис. 3C4, 3D4, 3F4, 3G4), а также уровня экспрессии miR-19a, miR-19b и miR-203a между группами с БМО (MMR) и отсутствием ответа на терапию (рис. 3C4, 3D4, 3G4). Уровень экспрессии miR-19a, miR-19b, miR-92a и miR-203a был более высоким в группе БМО (MMR) по сравнению с ПЦО (CCR) и группой с отсутствием ответа на терапию.

Обсуждение

Полученные результаты показали, что уровень экспрессии miR-17-92 и miR-203a связан с фазой ХМЛ – характеристикой, определяющей стадию заболевания, и прогнозом ХМЛ. В костном мозге

и лимфоцитах крови уровень экспрессии членов кластера miR-17-92 – miR-17, miR-18a и miR-20a оказывается выше у пациентов в ФА по сравнению с ХФ, а также выше при неблагоприятном прогнозе по сравнению с благоприятным и промежуточным прогнозом. Теоретически увеличение уровня экспрессии этих miR может быть маркером начала прогрессирования патологического процесса, перехода к ФА и ухудшения прогноза.

Уровень экспрессии miR-19a и miR-19b в плазме оказывается выше у пациентов с ХФ по сравнению с БК и (среди других miR), выше у пациентов с благоприятным прогнозом по сравнению с промежуточным. Уровень экспрессии miR-19a также выше во внутриклеточных везикулах у пациентов с благоприятным прогнозом по сравнению с промежуточным и неблагоприятным. Возможно, снижение уровня экспрессии этих miR в плазме и внутриклеточных везикулах может быть маркером прогрессирования заболевания и ухудшения прогноза.

Уровень экспрессии miR-203 был достоверно повышен у пациентов с благоприятным прогнозом по сравнению с больными с промежуточным прогнозом в плазме крови и в микровезикулах. Также экспрессия miR-203 оказалась существенной в микровезикулах у пациентов, достигших БМО, по сравнению с больными, у которых удалось получить только ПЦО или вообще не получен ответ на терапию.

Наблюдаемые тенденции прослеживаются и для тех miR, для которых значимых различий не выявлено. Возможно, тенденции станут достоверными закономерностями при увеличении размера выборки.

Согласно нашим данным, увеличение уровня экспрессии miR-17, miR-18a и miR-20a в лимфоцитах и костном мозге происходит в ФА. В литературе сообщалось, что в лейкоэмических CD34⁺ клетках при ХМЛ в ХФ, в отличие от фазы БК, повышена экспрессия кластера miR-17-92 по сравнению с нормальными CD34⁺ клетками. Уровень miR в ФА не исследовался [12].

miR-17, miR-18a и miR-20a имеют между собой структурное сходство, так что возможно ингибировать биосинтез всех трех единственным синтетическим соединением [36]. Возможно, и при прогрессировании ХМЛ на активацию этих трех miR влияет некая единственная молекула, уровень которой повышается при прогрессировании. Известно, что экспрессия кластера miR-17-92 повышена и связана с плохим прогнозом при остром миелоидном лейкозе [14], но относительно ХМЛ в литературе нет данных о прямой связи уровня miR-17-92 с прогнозом заболевания. Более высокий уровень miR-19a и miR-203a в лимфоцитах при неблагоприятном (у пациентов с высоким риском) и благоприятном (у пациентов с низким риском) прогнозе по сравнению с промежуточным (у пациентов с промежуточным риском) может отражать динамические процессы в опухоли.

Что касается miR-19a и miR-19b, одной из их прямых мишеней является фосфатаза PTEN. miR-19a и miR-19b ингибируют экспрессию *PTEN* путем связывания с 3'-UTR мРНК *PTEN* и активации передачи сигналов АКТ/р-АКТ [37]. *PTEN* является геном-супрессором опухоли при ХМЛ, индуцируя остановку клеточного цикла лейкозных клеток [38]. Наши результаты о снижении уровня экспрессии miR-19a и miR-19b в плазме крови и при БК по сравнению с ХФ и при неблагоприятном прогнозе по сравнению с благоприятным, а также у больных без ответа на терапию по сравнению с больными, достигшими ПЦО и БМО, в микровезикулах в некоторой степени противоречат этим данным.

miR-203 достаточно широко изучена. Известно, что она регулирует уровни ABL1 и BCR::ABL1 и ингибирует пролиферацию клеток. Установлено, что избыточная экспрессия miR-203 снижает уровни слитых белков ABL1 и BCR::ABL1 ABL1-зависимым образом. Исследования показали, что miR-203 может служить новой мишенью для лечения ХМЛ. Иматиниб провоцирует деметилирование промоторной области miR-203, что приводит к низкой экспрессии целевых генов *BCR::ABL1* и потере пролиферации лейкозных клеток. miR-203 может контролировать уровни ABL1 у различных организмов. Далее высказано предположение, что miR-203 действует как супрессор опухоли, целью которого являются киназы как BCR::ABL1, так и ABL1, которая эпигенетически подавляется в клеточных линиях Ph-положительного лейкоза человека [39].

Хотя уровни miR могут использоваться как диагностические маркеры, miR обычно нацелены на несколько генов и могут одновременно, синергично или антагонистично влиять на несколько мишеней и биологических процессов. Эти мишени, в свою очередь, могут модулироваться другими miR либо модулироваться в результате работы ауторегуляторных петель. Поэтому при разных патологиях, в разных тканях или при иных различающихся условиях эффекты одних и тех же miR могут отличаться. Эти различия нужно учитывать при возможном использовании miR как диагностических или прогностических маркеров, и, вероятно, уровни экспрессии miR могут быть только дополнительным инструментом.

Заключение

Выявлены различия уровня экспрессии miR-203a и miR-17-92 в зависимости от фазы заболевания, отражающей степень его прогрессирования, от прогноза заболевания и полученного ответа на терапию. Наиболее перспективными в плане возможного практического применения, вероятно, являются miR-17, miR-18a и miR-20a в костном мозге и лимфоцитах, а также miR-19a и miR-19b в плазме крови. Полученные результаты представляют собой задел для последующих исследований возможности использования уровня исследованных miR для оценки эффективности терапии ХМЛ, отслеживания начала прогрессирования заболевания, определения прогноза и выбора дальнейшей тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Minciacchi V.R., Kumar R., Krause D.S. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 2021; 10(1): 117. doi: 10.3390/cells10010117.
2. Hochhaus A., Baccarani M., Silver R.T., Schiffer C., Apperley J.F., Cervantes F., Clark R.E., Cortes J.E., Deininger M.W., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T.P., Janssen J., Kantarjian H.M., Kim D.W., Larson R.A., Lipton J.H., Mahon F.X., Mayer J., Nicolini F., Niederwieser D., Pane F., Radich J.P., Rea D., Richter J., Rosti G., Rousselot P., Saglio G., Saussele S., Soverini S., Steegmann J.L., Turkina A., Zaritskey A., Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
3. Cross N.C.P., Ernst T., Branford S., Cayuela J.M., Deininger M., Fabarius A., Kim D.D.H., Machova Polakova K., Radich J.P., Hehlmann R., Hochhaus A., Apperley J.F., Soverini S. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023; 37(11): 2150–67. doi: 10.1038/s41375-023-02048-y.
4. Khoury J.D., Solary E., Abl O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F., Bejar R., Berti E., Busque L., Chan J.K.C., Chen W., Chen X., Chng W.J., Choi J.K., Colmenero I., Coupland S.E., Cross N.C.P., De Jong D., Elghetany M.T., Takahashi E., Emile J.F., Ferry J., Fogelstrand L., Fontenay M., Germing U., Gujral S., Haferlach T., Harrison C., Hodge J.C., Hu S., Jansen J.H., Kanagal-Shamanna R., Kantarjian H.M., Kratz C.P., Li X.Q., Lim M.S., Loeb K., Loghavi S., Marcogliese A., Meshinchi S., Michaels P., Nares K.N., Natkunam Y., Nejati R., Ott G., Padron E., Patel K.P., Patkar N., Picarsic J., Platzbecker U., Roberts I., Schuh A., Sewell W., Siebert R., Tembhare P., Tyner J., Verstovsek S., Wang W., Wood B., Xiao W., Yeung C., Hochhaus A. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7): 1703–19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
5. Hussein B.M., Hidayat H.J., Salihi A., Sabir D.K., Taheri M., Ghafouri-Fard S. MicroRNA: A signature for cancer progression. *Biomed Pharmacother*. 2021; 138: 111528. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111528.

6. Condrat C.E., Thompson D.C., Barbu M.G., Bugnar O.L., Boboc A., Cretoiu D., Suci N., Cretoiu S.M., Voinea S.C. miRNAs as Biomarkers in Disease: Latest Findings Regarding Their Role in Diagnosis and Prognosis. *Cells*. 2020; 9(2): 276. doi: 10.3390/cells9020276.
7. Miura N., Hasegawa J., Shiota G. Serum messenger RNA as a biomarker and its clinical usefulness in malignancies. *Clin Med Oncol*. 2008; 2: 511–27. doi: 10.4137/cmo.s379.
8. Bai X., Hua S., Zhang J., Xu S. The MicroRNA Family Both in Normal Development and in Different Diseases: The miR-17-92 Cluster. *Biomed Res Int*. 2019; 9450240. doi: 10.1155/2019/9450240.
9. Khuu C., Utheim T.P., Sehic A. The Three Paralogous MicroRNA Clusters in Development and Disease, miR-17-92, miR-106a-363, and miR-106b-25. *Scientifica (Cairo)*. 2016; 1379643. doi: 10.1155/2016/1379643.
10. Bonauer A., Dimmeler S. The microRNA-17-92 cluster: still a miRacle? *Cell Cycle*. 2009; 8(23): 3866–73. doi: 10.4161/cc.8.23.9994.
11. Li M., Guan X., Sun Y., Mi J., Shu X., Liu F., Li C. miR-92a family and their target genes in tumorigenesis and metastasis. *Exp Cell Res*. 2014; 323(1): 1–6. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.12.025.
12. Venturini L., Battmer K., Castoldi M., Schultheis B., Hochhaus A., Muckenthaler M.U., Ganser A., Eder M., Scherr M. Expression of the miR-17-92 polycistron in chronic myeloid leukemia (CML) CD34+ cells. *Blood*. 2007; 109(10): 4399–405. doi: 10.1182/blood-2006-09-045104.
13. Zhao W., Gupta A., Krawczyk J., Gupta S. The miR-17-92 cluster: Yin and Yang in human cancers. *Cancer Treat Res Commun*. 2022; 33: 100647. doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100647.
14. Jimbu L., Mesaros O., Joldes C., Neaga A., Zaharie L., Zdrenghea M. MicroRNAs Associated with a Bad Prognosis in Acute Myeloid Leukemia and Their Impact on Macrophage Polarization. *Biomedicines*. 2024; 12(1): 121. doi: 10.3390/biomedicines12010121.
15. Hu T., Chong Y., Qin H., Kitamura E., Chang C.S., Silva J., Ren M., Cowell J.K. The miR-17/92 cluster is involved in the molecular etiology of the SCLL syndrome driven by the BCR-FGFR1 chimeric kinase. *Oncogene*. 2018; 37(14): 1926–38. doi: 10.1038/s41388-017-0091-1.
16. Huang X., Chen Z., Ni F., Ye X., Qian W. Shikonin overcomes drug resistance and induces necroptosis by regulating the miR-92a-1-5p/MLKL

- axis in chronic myeloid leukemia. *Aging* (Albany NY). 2020; 12(17): 17662–80. doi: 10.18632/aging.103844.
17. Jia Q., Sun H., Xiao F., Sai Y., Li Q., Zhang X., Yang S., Wang H., Wang H., Yang Y., Wu C.T., Wang L. miR-17-92 promotes leukemogenesis in chronic myeloid leukemia via targeting A20 and activation of NF-kappaB signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017; 487(4): 868–74. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.04.144.
18. Sawyers C.L., Callahan W., Witte O.N. Dominant negative MYC blocks transformation by ABL oncogenes. *Cell*. 1992; 70(6): 901–10. doi: 10.1016/0092-8674(92)90241-4.
19. Gasparini C., Celeghini C., Monasta L., Zauli G. NF-kappaB pathways in hematological malignancies. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(11): 2083–2102. doi: 10.1007/s00018-013-1545-4.
20. Li S., Li L., Li J., Liang X., Song C., Zou Y. miR-203, fine-tuning neuroinflammation by juggling different components of NF-kappaB signaling. *J Neuroinflammation*. 2022; 19(1): 84. doi: 10.1186/s12974-022-02451-9.
21. Liu X., Cheng F., Bai X., Zhao T., Zhao L., Wang L., Li M., Wu X., Chen X., Tang P., Wang M., Jiang L., Yan C., Pei F., Gao X., Ma N., Yang B., Zhang Y. MiR-203 is an anti-obese microRNA by targeting apical sodium-dependent bile acid transporter. *iScience*. 2022; 25(8): 104708. doi: 10.1016/j.isci.2022.104708.
22. Liu Z., Huang Y., Han Z., Shen Z., Yu S., Wang T., Dong Z., Kang M. Exosome-mediated miR-25/miR-203 as a potential biomarker for esophageal squamous cell carcinoma: improving early diagnosis and revealing malignancy. *Transl Cancer Res*. 2021; 10(12): 5174–82. doi: 10.21037/tcr-21-1123.
23. Xu M., Gu M., Zhang K., Zhou J., Wang Z., Da J. miR-203 inhibition of renal cancer cell proliferation, migration and invasion by targeting of FGF2. *Diagn Pathol*. 2015; 10: 24. doi: 10.1186/s13000-015-0255-7.
24. Han N., Li H., Wang H. MicroRNA-203 inhibits epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion of renal cell carcinoma cells via the inactivation of the PI3K/AKT signaling pathway by inhibiting CAV1. *Cell Adh Migr*. 2020; 14(1): 227–41. doi: 10.1080/19336918.2020.1827665.
25. Shibuta T., Honda E., Shiotsu H., Tanaka Y., Vellamy S., Shiratsuchi M., Umemura T. Imatinib induces demethylation of miR-203 gene: an epigenetic mechanism of anti-tumor effect of imatinib. *Leuk Res*. 2013; 37(10): 1278–86. doi: 10.1016/j.leukres.2013.07.019.
26. He J.H., Li Y.M., Li Y.G., Xie X.Y., Wang L., Chun S.Y., Cheng W.J. hsa-miR-203 enhances the sensitivity of leukemia cells to arsenic trioxide. *Exp Ther Med*. 2013; 5(5): 1315–21. doi: 10.3892/etm.2013.981.
27. He J., Han Z., An Z., Li Y., Xie X., Zhou J., He S., Lv Y., He M., Qu H., Liu G., Li Y. The miR-203a Regulatory Network Affects the Proliferation of Chronic Myeloid Leukemia K562 Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 616711. doi: 10.3389/fcell.2021.616711.
28. Abdulmajid B., Costa B., Roma-Rodrigues C., Baptista P.V., Fernandes A.R. Genetic Biomarkers in Chronic Myeloid Leukemia: What Have We Learned So Far? *Int J Mol Sci*. 2021; 22(22): 12516. doi: 10.3390/ijms222212516.
29. Li Y., Yuan Y., Tao K., Wang X., Xiao Q., Huang Z., Zhong L., Cao W., Wen J., Feng W. Inhibition of BCR/ABL protein expression by miR-203 sensitizes for imatinib mesylate. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61858. doi: 10.1371/journal.pone.0061858.
30. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Dohner H., Hillmen P., Keating M.J., Montserrat E., Rai K.R., Kipps T.J., International Workshop on Chronic Lymphocytic L. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12): 5446–56. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.
31. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G., Hochhaus A., Soverini S., Apperley J.F., Cervantes F., Clark R.E., Cortes J.E., Guilhot F., Hjorth-Hansen H., Hughes T.P., Kantarjian H.M., Kim D.W., Larson R.A., Lipton J.H., Mahon F.X., Martinelli G., Mayer J., Muller M.C., Niederwieser D., Pane F., Radich J.P., Rousselot P., Saglio G., Saussele S., Schiffer C., Silver R., Simonsson B., Steegmann J.L., Goldman J.M., Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6): 872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
32. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2016. [Russian clinical recommendations on diagnostic and treatment of lymphoproliferative disorders. Ed. by I.V. Poddubnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2016. (in Russian)]. [Internet]. [cited 01.02.2025]. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpccajpcgclefindmkaj/https://irbis.rmapo.ru/UploadsFilesForIrbis/1f77dc9fc2f08fe5594a6bde5793a59.pdf.
33. Лямкина А.С., Нечунаева И.Н., Воронцова Е.В., Таурова С.А., Александрова Т.Н., Науменко О.В., Поспелова Т.И. Сравнение заболеваемости и результатов лечения хронического миелолейкоза в Новосибирске и Новосибирской области. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(1): 35–49. [Lyamkina A.S., Nechunaeva I.N., Vorontsova E.V., Tairova S.A., Alexandrova T.N., Naumenko O.V., Pospelova T.I. Comparison of morbidity and results of chronic myeloid leukemia treatment in Novosibirsk and the Novosibirsk region. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2023; 68(1): 35–49. (in Russian)]. doi: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-35-49. EDN: SSLNZA.
34. Перепечеева М.И., Горева О.В., Березина О.В., Поспелова Т.И., Гришанова А.Ю. miR-155 и miR-223 как маркеры клинических особенностей течения хронического лимфолейкоза. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 75–86. [Perepecheeva M.I., Goreva O.B., Berezina O.V., Pospelova T.I., Grishanova A.Yu. miR-155 and miR-223 as markers of biological and clinical features of chronic lymphocytic leukemia. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(1): 75–86. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-1-75-86. EDN: JABBDL.
35. Yuan W.X., Gui Y.X., Na W.N., Chao J., Yang X. Circulating microRNA-125b and microRNA-130a expression profiles predict chemoresistance to R-CHOP in diffuse large B-cell lymphoma patients. *Oncol Lett*. 2016; 11(1): 423–32. doi: 10.3892/ol.2015.3866.
36. Liu X., Haniff H.S., Childs-Disney J.L., Shuster A., Aikawa H., Adibekian A., Disney M.D. Targeted Degradation of the Oncogenic MicroRNA 17-92 Cluster by Structure-Targeting Ligands. *J Am Chem Soc*. 2020; 142(15): 6970–82. doi: 10.1021/jacs.9b13159.
37. Qian Y.Y., Liu Z.S., Zhang Z., Levenson A.S., Li K. Pterostilbene increases PTEN expression through the targeted downregulation of microRNA-19a in hepatocellular carcinoma. *Mol Med Rep*. 2018; 17(4): 5193–201. doi: 10.3892/mmr.2018.8515.
38. Peng C., Chen Y., Yang Z., Zhang H., Osterby L., Rosmarin A.G., Li S. PTEN is a tumor suppressor in CML stem cells and BCR-ABL-induced leukemias in mice. *Blood*. 2010; 115(3): 626–35. doi: 10.1182/blood-2009-06-228130.
39. Chakraborty C., Sharma A.R., Patra B.C., Bhattacharya M., Sharma G., Lee S.S. MicroRNAs mediated regulation of MAPK signaling pathways in chronic myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2016; 7(27): 42683–97. doi: 10.18632/oncotarget.7977.

Поступила/Received 06.02.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 30.06.2025

Принята к публикации/Accepted 22.08.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Перепечеева Мария Леонидовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1641-9810. Researcher ID (WOS): AAG-1840-2020. Author ID (Scopus): 8283410900. ORCID: 0000-0001-5791-3714.

Горева Ольга Борисовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 2701-0046. Researcher ID (WOS): K-3428-2013. Author ID (Scopus): 8691755700. ORCID: 0000-0002-8129-9176.

Лямкина Анна Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9716-3831. Researcher ID (WOS): Y-7192-2018. Author ID (Scopus): 16310262000. ORCID: 0000-0002-2516-0778.

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1004-0283. Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

Гришанова Алевтина Юрьевна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией чужеродных соединений, Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1913-4413. Researcher ID (WOS): C-1759-2014. Author ID (Scopus): 7004298657. ORCID: 0000-0002-5894-1159.

ВКЛАД АВТОРОВ

Перепечаева Мария Леонидовна: участие в планировании работы, получение, анализ и интерпретация данных, написание черновика статьи, редактирование окончательного варианта статьи.

Горева Ольга Борисовна: участие в планировании работы, получение, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка.

Лямкина Анна Сергеевна: участие в разработке концепции, сбор и обработка материала, редактирование окончательного варианта статьи.

Поспелова Татьяна Ивановна: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания.

Гришанова Алевтина Юрьевна: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, анализ статьи с точки зрения интеллектуального содержания, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 125031203556-7, код FGMU-2025-0004) с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета (Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52), протокол № 159 от 20.05.24.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Maria L. Perepechaeva, PhD, Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-1840-2020. Author ID (Scopus): 8283410900. ORCID: 0000-0001-5791-3714.

Olga B. Goreva, PhD, Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): K-3428-2013. Author ID (Scopus): 8691755700. ORCID: 0000-0002-8129-9176.

Anna S. Lyamkina, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Practical Veterinary Medicine, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): Y-7192-2018. Author ID (Scopus): 16310262000. ORCID: 0000-0002-2516-0778.

Tatyana I. Pospelova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Faculty of Advanced Training and Practical Veterinary Medicine, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0001-6791-0314.

Alevtina Yu. Grishanova, DSc, Professor, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Foreign Compounds, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-1759-2014. Author ID (Scopus): 7004298657. ORCID: 0000-0002-5894-1159.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maria L. Perepechaeva: participation in the planning of the work, acquisition, analysis, and interpretation of the data, writing of the manuscript draft, editing of the final version of the manuscript.

Olga B. Goreva: participation in the planning of the work, acquisition, analysis, and interpretation of the data, statistical analysis.

Anna S. Lyamkina: participation in the conception of the study, collection and processing of the material, editing of the final version

of the manuscript.

Tatyana I. Pospelova: conception of the study and development of its design and structure; analysis of the manuscript in terms of intellectual content.

Alevtina Yu. Grishanova: conception of the study and development of its design and structure, analysis of the manuscript in terms of intellectual content, critical revision with introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (theme No. 125031203556-7, FGMU-2025-0004) using the equipment of the Core Facility “Proteomic Analysis”.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Novosibirsk State Medical University (52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia), protocol No. 159 dated May 20, 2024.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.