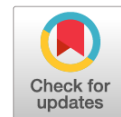


УДК 616.24-006.6-091.8

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ71395>

# Роль микроРНК в канцерогенезе немелкоклеточного рака легкого

М. С. Губенко<sup>1</sup> ✉, В. И. Логинов<sup>1</sup>, А. М. Бурденный<sup>1</sup>, И. В. Пронина<sup>1</sup>,  
С. В. Хохлова<sup>2</sup>, С. С. Перцов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, Москва, Российская Федерация;

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Рак легкого является самым распространенным злокачественным новообразованием. Несмотря на большие достижения в таргетной терапии, иммунотерапии и химиотерапии, немелкоклеточный рак легкого остается основной причиной смерти от рака во всем мире. Развитие опухоли — сложный процесс, на который могут влиять как факторы окружающей среды, так и генетическая предрасположенность. Хотя онкогенные факторы широко изучены, основные механизмы, способствующие онкогенезу, в настоящее время остаются невыясненными. Таким образом, исследования онкогенных механизмов, в т. ч. с вовлечением микрорибонуклеиновой кислоты (миРНК) являются важными для диагностики и лечения злокачественных новообразований. МиРНК — это класс малых некодирующих рибонуклеиновых кислот, которые участвуют в разнообразных клеточных биологических процессах, включая эпителиально-мезенхимальный переход, апоптоз, пролиферацию, инвазию и метастазирование раковых клеток. В недавно опубликованных работах показано, что характер течения онкологического заболевания можно спрогнозировать путем анализа уровня экспрессии некоторых миРНК. Таким образом, миРНК являются перспективной диагностической и терапевтической мишенью при онкологических заболеваниях.

**Заключение.** В настоящем обзоре обобщены данные о роли в канцерогенезе и прогностической значимости ряда миРНК: миРНК-128, миРНК-4500, миРНК-222, миРНК-224, миРНК-124, миРНК-1256, миРНК-127, миРНК-129-2, миРНК-137 и миРНК-375, — при немелкоклеточном раке легкого.

**Ключевые слова:** микроРНК; миРНК; немелкоклеточный рак легкого; канцерогенез; диагностическая значимость; прогностическая значимость

## Для цитирования:

Губенко М.С., Логинов В.И., Бурденный А.М., Пронина И.В., Хохлова С.В., Перцов С.С. Роль микроРНК в канцерогенезе немелкоклеточного рака легкого // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2022. Т. 30, № 1. С. 123–131. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ71395>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ71395>

# Role of Microribonucleic acid in the Carcinogenesis of Non-Small-Cell Lung Cancer

Marina S. Gubenko<sup>1</sup> ✉, Vitaliy I. Loginov<sup>1</sup>, Aleksey M. Burdenny<sup>1</sup>, Irina V. Pronina<sup>1</sup>,  
Svetlana V. Khokhlova<sup>2</sup>, Sergey S. Pertsov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V. I. Kulakov, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup> P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Lung cancer is the most common malignant neoplasm. Despite advances in target therapy, immunotherapy, and chemotherapy, non-small cell lung cancer remains the major cause of cancer-related death worldwide. Tumor development is a complex process that depends on the influence of environmental factors and genetic predisposition. Although oncogenic factors have received much attention, the main mechanisms for oncogenesis are still poorly understood. Thus, studying the oncogenic mechanisms, including those with the involvement of microribonucleic acid (microRNA), is important for the diagnostics and treatment of malignant neoplasms. MicroRNA (miRNA) belong to the class of small non-coding ribonucleic acids that are involved in various cellular biological processes, including epithelial-mesenchymal transition, apoptosis, proliferation, invasion, and metastatic dissemination of cancer cells. Recent publications show that the course of the oncological disease can be predicted by evaluating the expressions of some miRNAs. Therefore, miRNAs serve as promising diagnostic and therapeutic targets in oncological diseases.

**CONCLUSION:** This review summarizes data on the role in carcinogenesis and prognostic significance of several miRNA (i.e., miRNA-128, -4500, -222, -224, -124, -125b, -127, -129-2, -137, and -375) in non-small cell lung cancer.

**Keywords:** *microRNA; miRNA; non-small cell lung cancer; carcinogenesis; diagnostic significance; prognostic significance*

## For citation:

Gubenko MS, Loginov VI, Burdenny AM, Pronina IV, Khokhlova SV, Pertsov SS. Role of Microribonucleic acid in the Carcinogenesis of Non-Small-Cell Lung Cancer. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2022;30(1):123–131. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ71395>

Received: 09.06.2021

Accepted: 23.07.2021

Published: 31.03.2022

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота  
миРНК — микрорибонуклеиновая кислота  
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота  
НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого  
при-миРНК — предшественник микрорибонуклеиновой кислоты

РНК — рибонуклеиновая кислота  
EGFR — epidermal growth factor receptor (рецептор эпидермального фактора роста)  
ER $\alpha$  — estrogen receptor alpha (альфа-рецептор эстрогена)  
VEGF — vascular endothelial growth factor (сосудистый эндотелиальный фактор роста)

## ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого является самым распространенным злокачественным новообразованием. Несмотря на большие достижения в таргетной терапии, иммунотерапии и химиотерапии, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) остается основной причиной смерти от рака во всем мире.

Развитие опухоли — это сложный процесс, на который могут влиять как факторы окружающей среды, так и генетическая предрасположенность. Хотя онкогенные факторы широко изучены, основные механизмы, способствующие онкогенезу, в настоящее время остаются невыясненными. Таким образом, исследования онкогенных механизмов, в т.ч. с вовлечением микрорибонуклеиновой кислоты (миРНК), являются важными для диагностики и лечения злокачественных новообразований.

**Цель** — проанализировать и обобщить данные о роли в канцерогенезе и прогнозе немелкоклеточного рака легкого ряда миРНК: миРНК-128, миРНК-4500, миРНК-222, миРНК-224, миРНК-124, миРНК-1256, миРНК-127, миРНК-129-2, миРНК-137 и миРНК-375.

МиРНК была впервые обнаружена в 1993 г. группой исследователей под руководством Виктора Амброзова [1]. Сейчас в геноме человека выявлено около 2700 миРНК, которые регулируют функцию 30% генов; их описание приводится в базе данных на сайте miRbase.org. Недавние работы продемонстрировали, что миРНК отвечает за множество процессов в организме человека, включая *эмбриональное развитие, дифференцировку клеток, пролиферацию и апоптоз* [2, 3].

Наличие связи между миРНК и онкологическими процессами было доказано в 2002 г. группой ученых под руководством профессора G. Calin. Они впервые обнаружили высокую частоту делеций в генах miR-15a и miR-16-1, сделав вывод, что *миРНК обладают функцией онкосупрессора*. В последствии было показано, что мишенями miR-15a и miR-16-1 являются миРНК, которые участвуют в регуляции клеточного цикла (ANXA1 и CDK1) и апоптоза (HSPA5 и BCL2). В дальнейшем было опубликовано исследование, посвященное изучению роли миРНК в канцерогенезе [4]. В настоящее время считается доказанным тот факт, что *миРНК обладают либо онкогенными, либо онкосупрессорными свойствами*. Онкогенные миРНК приводят к усилению клеточной

пролиферации, инвазии, ангиогенезу, и/или снижают активность апоптоза, а также подавляют клеточную дифференцировку. Онкосупрессивные миРНК ингибируют рост и миграцию злокачественных клеток, способствуют индукции апоптоза.

Показано, что гены миРНК у млекопитающих расположены в различных геномных районах, которые включают межгенные и внутригенные некодирующие области миРНК в интронах, а иногда в экзоне гена. Биогенез зрелой миРНК начинается с процессинга полимеразой II рибонуклеиновой кислоты (РНК) длинных небелковых первичных транскриптов РНК, называемых миРНК-предшественниками (при-миРНК). После перемещения при-миРНК в цитоплазму через экспортерин 5 (*exportin 5, XPO5*) они связываются с рибонуклеазой из семейства РНКазы III (*RNase III, DICER*) и РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (*RISC*). Несмотря на то, что функционирование миРНК является «отлаженным» процессом, возможные изменения могут вносить вклад в развитие онкологических заболеваний. В ряде работ показано, что изменения в генах *DICER, DROSHA* и *AGO2* наблюдаются в раковых клетках. В 2005 г. Karube Y., et al. зарегистрировали подавление экспрессии генов *DROSHA* и *DICER* при многих формах рака, в т.ч. при раке легких. Указанные выше процессы часто связывают с плохим прогнозом онкологических заболеваний.

Помимо изменений в биогенезе самой опухоли ее микроокружение может напрямую влиять на уровень миРНК. Обнаружено, что данные изменения могут происходить под действием гипоксии [5]. В частности, выявлено, что *гипоксия приводит к подавлению активности миРНК в раковых клетках за счет снижения уровня DROSHA и DICER* [6].

Несмотря на дефекты биогенеза и глобальное подавление функциональной активности миРНК содержание так называемых онкогенных миРНК значительно увеличивается в разных формах рака [7]. Механизмы, опосредующие активацию экспрессии онкогенных миРНК при онкологических заболеваниях, разнообразны и зависят от конкретной миРНК.

Далее приведены современные сведения о некоторых миРНК, играющие важную роль в генезе при НМРЛ.

### миРНК-128

МиРНК-128 участвует в эпителиально-мезенхимальном переходе, способствует росту опухоли,

оказывая влияние через различные мишени, а также модулирует апоптоз и дифференцировку раковых клеток [8]. Так, miРНК-128 ингибирует пролиферацию клеток при колоректальном раке [9], блокирует клеточный цикл при НМРЛ [10]. Подавление экспрессии miРНК-128 сопровождается повышенной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста (англ.: *vascular endothelial growth factor*, VEGF), что приводит к усилению метастазирования раковых клеток. В то же время, избыточная экспрессия miРНК-128 индуцирует апоптоз клеток рака легкого путем воздействия на NEK2. NEK2 — член семейства треониновых киназ, который структурно взаимосвязан с митотическим регулятором NIMA и обогащен центросомами [11], и его гиперэкспрессия связана с лекарственной устойчивостью и плохим прогнозом заболевания [12]. Результаты исследований, проведенных D. Zhao, et al., продемонстрировали, что miРНК-128 способствует апоптозу при раке легких путем прямого воздействия на NIMA-родственную киназу 2. Авторами было показано, что miРНК-128 индуцирует апоптоз клеток рака легких и регулирует экспрессию связанных с апоптозом белков Вах, расщепленной каспазы-3 и Bcl-2. Таким образом, NEK2 может являться мишенью для miРНК-128 в клетках рака легких, а гиперэкспрессия NEK2 препятствовать проявлению проапоптотического эффекта miРНК-128 [13]. Так, NEK2 является перспективной терапевтической мишенью при лечении рака.

#### miРНК-4500

Была обнаружена с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования. В настоящее время известно, что miРНК-4500 состоит из 16 нуклеотидов и расположена в хромосоме 13. Zhang L., et al. продемонстрировали, что содержание miРНК-4500 в тканях легких при НМРЛ меньше, чем в нормальных клетках. Низкий уровень экспрессии miРНК-4500 способствовал росту опухоли путем воздействия на мРНК ее генов-мишеней *LIN28B*, *NRAS* и *STAT3* [14]. В работе Z. Li, et al. *in vitro* было показано участие miРНК-4500 в клеточной пролиферации, миграции, инвазии и апоптозе, в результате чего был сделан вывод о том, что miРНК-4500 выполняет регуляторную роль в прогрессировании НМРЛ и является перспективным диагностическим и прогностическим маркером рака легкого [15].

#### miРНК-222

Первоначально было показано, что miРНК-222 индуцирует поляризацию ассоциированных с опухолью макрофагов при эпителиальном раке яичников [16]. Дальнейшие исследования показали, что miРНК-222-3р способствует росту и инвазии карциномы путем подавления альфа-рецептора эстрогена (англ.: *estrogen receptor alpha*, ERα). В работах разных авторов показано, что высокий уровень экспрессии miРНК-222-3р, ассоциирован с худшим прогнозом [17] и длительностью

безрецидивного течения при НМРЛ [18], а также с инициацией и развитием НМРЛ посредством подавления опухолевого супрессора ВВС3. Биологическое значение взаимодействия miРНК-222-3р/ВВС3 является предметом дальнейших исследований. Идентификация и характеристика их функциональных перекрестных помех будет способствовать пониманию патогенетических механизмов НМРЛ.

#### miРНК-224

В настоящее время имеются данные о том, что некоторые miРНК могут функционировать либо как онкогены, либо как опухолевые супрессоры. К таким молекулам, выполняющим двойную функцию, относится miРНК-224. При этом, направленность эффекта во многом зависит от конкретного типа раковой опухоли. В частности, miРНК-224 активируется в ряде солидных опухолей, включая гепатоцеллюлярную карциному [19] и рак молочной железы [20]. Иногда двойная функция miРНК проявляется в зависимости от гена-мишени, например, при раке простаты онкогенная — при взаимодействии с мРНК генов-мишеней *API5*, *SMAD4*, *PHLPP1*, *PHLPP2* и *RKIP* — и онкосупрессорная — *TPD52* и/или *TRIB1* [21]. Считается, что высокий уровень экспрессии miРНК-224 связан с устойчивостью к терапии цисплатином и плохим прогнозом. Однако, также показано, что высокая экспрессия miРНК-224 связана с благоприятным прогнозом [22]. Следует отметить, что гиперэкспрессия miРНК-224 способствует миграции, инвазии и пролиферации клеток рака легких путем взаимодействия с мРНК генов-мишеней *TNFAIP1* и *SMAD4*. Полученные данные указывают на важную роль miРНК-224 в прогрессировании и метастазировании рака легких, что согласуется с результатами работы Wang H., et al. [23]. Таким образом, клиническая диагностика miРНК-224 в перспективе может явиться комплементарным методом при определении соответствующей тактики лечения пациентов с раком легких, так и прогноза.

#### miРНК-124-3р

Представлена в геноме тремя локусами: *MIR124-1* (8p23.1), *MIR124-2* (8q12.3) и *MIR124-3* (20q13.33), является специфичным для нервной ткани регулятором процессов дифференцировки и нейрогенеза, активно экспрессируется в тканях нервной системы. Подавление экспрессии miРНК-124 часто встречается при многих типах рака, включая и НМРЛ [24]. К генам-мишеням miРНК 124а-3 при НМРЛ относятся: *TXNRD1*, *LHX2*, *MGAT5*, *STAT3* и др., связанные с развитием и прогрессией опухолей, чувствительностью к радио- и химиотерапии. Например, исследование Q. Yang, et al. показало, что экспрессия miРНК-124 часто снижалась в клетках и тканях НМРЛ и отрицательно коррелировала с экспрессией *LHX2* (*LIM-гомеобокс, домен 2*), которая повышалась в клетках и тканях НМРЛ. Следует отметить, что сверхэкспрессия

миРНК-124 в клеточных линиях A549 и H1299 подавляла миграционные и инвазивные способности клеток. Результаты настоящего исследования подтвердили, что гиперэкспрессия миРНК-124 и/или молчание LHX2 может обеспечить терапевтическую стратегию для распространённого НМРЛ [25].

Кроме того, миРНК-124 связана с лекарственной устойчивостью в различных опухолях, включая рак желудка [26] и рак молочной железы [27], что, по-видимому, опосредовано подавлением экспрессии мРНК гена-мишени *MGAT5*, кодирующего N-ацетилглюкозаминилтрансферазу V и влияющий на метастазирование опухолевых клеток и невосприимчивость к химиотерапии [28]. В работе Cai J., et al. было показано, что восстановление экспрессии miR-124-3p может ингибировать FGF2–EGFR путь и увеличивать чувствительность клеток аденокарциномы легкого к пеметрекседу [29]. Следовательно, миРНК-124-3p является потенциальной терапевтической мишенью для преодоления лекарственной устойчивости при лечении аденокарциномы легких.

### миРНК-125b

Представлена в человеческом геноме двумя локусами: *MIR125B1* (11q24.1) и *MIR125B2* (21q21.1). Для этих генов характерно наличие CpG-островка не далее, чем на 1500 пар нуклеотидов от 5'-концов. МиРНК-125b играет важную роль в поддержании гомеостаза и дифференцировке нервных [30] и гемопоэтических [31] эмбриональных стволовых клеток. В зависимости от конкретного контекста миРНК-125b может регулировать как процессы дифференцировки и инвазии, так и апоптоза. Например, сверхэкспрессия миРНК-125b-1 подавляет экспрессию миРНК гена *S1PR1*, а также пролиферацию, инвазию и миграцию клеток НМРЛ. К генам-мишеням этой миРНК относят как апоптоз-ассоциированные гены — *BAK1*, *MCL1*, *BCL2*, *SIRT*, так и гены регуляторы клеточного цикла и метастазирования — *TP53INP1*, *MMP13*, *KLC2*. Кроме того, пациенты с раком легких показывают повышенные уровни миРНК-125b в плазме крови после химиотерапии и операции по сравнению с нелечеными пациентами. Все это указывает на то, что циркулирующая миРНК-125b может стать прогностическим биомаркером в ответ на противоопухолевую терапию [32].

### миРНК-127

Ген miR-127 локализован в локусе 14q32.2 и кодирует миРНК-127, участвующую в регуляции экспрессии генов, ответственных за формирование легких, а также за регуляцию апоптоза. В ряде работ было показано, что гиперэкспрессия miR-127 приводит к ингибированию клеточной пролиферации, блокированию клеточного цикла, клеточной миграции и инвазии в клеточных линиях рака желудка, молочной железы, глиобластоме, через взаимодействие с онкогенами *MAPK4*, *SKY*, *BCL6* [33, 34]. В то же время, было показано, что увеличение

экспрессии miR-127 связано с образованием метастазов в лимфатических узлах, например, при раке шейки матки. Таким образом, miR-127 может выступать и как ген-супрессор, и как онкоген. В работе Shi L., et al. гиперэкспрессия миРНК-127 была ассоциирована с аденокарциномой легкого и коррелировала с плохим прогнозом. Повышенный уровень экспрессии миРНК-127 приводил к выраженному сдвигу от эпителиального фенотипа к мезенхимальному в раковых клетках, и этот сдвиг был связан с появлением у них черт стволовых клеток и повышенной устойчивостью к ингибитору рецептора эпидермального фактора роста (англ.: *epidermal growth factor receptor*, EGFR). Напротив, подавление экспрессии миРНК-127 обращало вспять этот злокачественный переход. В этой же работе была найдена самоподдерживающаяся регуляторная петля, включающая NF-κB (англ.: *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), миРНК-127 и TNFAIP3 (англ.: *tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3*) которая и обеспечивает этот агрессивный эпителиально-мезенхимальный переход при раке легкого [35]. Таким образом, эта работа определяет *новый молекулярный механизм, связывающий стволовые клетки, злокачественные новообразования и воспаление, открывая новые возможности для лечения рака.*

### миРНК-129-2

МиРНК-129-2 представлена внутригенным локусом 11p11.2 (ген-хозяин — *EST*). Подавление экспрессии миРНК-129 показано в различных видах рака, включая и аденокарциному легкого [36], в то же время при ретинобластоме миРНК-129, напротив, повышает свою экспрессию [37]. Индуцированная гиперэкспрессия гена *MIR129-2* в культуре клеток аденокарциномы легкого приводит к аресту митоза в фазе G1/S и последующей гибели клеток. При этом, мишенью данной микроРНК является *Cdk6*. Механизм, лежащий в основе контроля повышенной инвазии и метастазирования НМРЛ, остается недостаточно исследованным. Так, было показано значительное снижение уровня экспрессии миРНК-129 и значительное увеличение уровня фосфорилированных белков EGFR и MMP9 в тканях опухоли по сравнению с прилегающей нормальной тканью, ответственных за метастазирование НМРЛ. В работе, выполненной на клеточной линии рака легкого A549, показали, что возможный механизм блокирования инвазии и миграции клеток основан на подавлении миРНК-129 матричной РНК (мРНК) гена-мишени *SOX4* [38]. Таким образом, миРНК-129, EGFR, *SOX4* и MMP9, по-видимому, являются многообещающими терапевтическими мишенями для предотвращения метастазирования НМРЛ.

### миРНК-137

Ген *MIR137* (1p21.3) расположен внутри некодирующего белка гена *MIR137HG*, а CpG-островок включает



промоторную область, сам ген MIR137 и ген MIR2682. МиРНК-137 является важным регулятором процессов дифференцировки и пролиферации нервной ткани, являясь регулятором путей развития стволовых клеток. Подавление экспрессии *миРНК-137* показано для многих видов новообразований, в том числе и при НМРЛ. В одних работах показано, что восстановление экспрессии *миРНК-137* подавляет *Cdc42* и *Cdk6* и индуцирует блокировку клеточного цикла в фазе G1, что приводит к значительному снижению роста клеток *in vivo* и *in vitro* [39], в других — что приводит к индукции апоптоза [40], в третьих — что ингибирует инвазию и миграцию клеток НМРЛ, воздействуя на мРНК гена-мишени SLC22A18 (англ.: *solute carrier family 22 member 18*) [41]. Что еще более важно, снижение уровня экспрессии миРНК-137 в опухолевых тканях НМРЛ коррелировало с тяжелой стадией опухолевого процесса, развитием отдаленных метастазов и плохим прогнозом у пациентов с этим злокачественным новообразованием [42].

Устойчивость к химиотерапии часто приводит к прогрессированию опухоли. Однако лежащие в основе молекулярные механизмы еще плохо изучены. Shen H., et al. показали, что уровень экспрессии миРНК-137 снижен в тканях НМРЛ и резистентных клеточных линиях A549/паклитаксел (A549/PTX) и A549/цисплатин (A549/CDDP) по сравнению с клеточной линией A549 НМРЛ. Кроме того, репрессия миРНК-137 значительно способствовала клеточному росту, миграции, выживанию клеток и переходу G1/S фазу клеточного цикла в клетках A549 [43]. В другом исследовании экспрессия миРНК-137 в образцах тканей пациентов с НМРЛ, обработанных цисплатином, была заметно ниже, чем в образцах здоровых тканей. Безрецидивная выживаемость и общая выживаемость пациентов с НМРЛ, демонстрирующих высокую экспрессию миРНК-137, была выше, чем выживаемости пациентов с НМРЛ, демонстрирующих низкую экспрессию миРНК-137. Таким образом, результаты этого исследования позволяют предположить, миРНК-137 ингибирует рост опухоли и увеличивает чувствительность к цисплатину у пациентов с НМРЛ. Исходя из сказанного, можно предположить, что миРНК-137 может быть независимым благоприятным прогностическим фактором у пациентов с НМРЛ и способствовать разработке новых терапевтических стратегий в будущем.

### **миРНК-375**

Сведения литературы по изменению экспрессии гена MIR375 в опухолях неоднозначны и, по-видимому, специфичны для разных видов рака. Так, для рака шейки матки выявлено снижение уровня экспрессии этого гена [44]. Напротив, на ERα-позитивных клеточных линиях опухолей молочной железы отмечена высокая экспрессия миРНК-375, которая связана с потерей метилирования гистонов H3K9me2 и локальным гипометилированием дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК),

причем подавление миРНК-375 приводит к приостановке пролиферации. Показано, что экспрессия миРНК-375 повышается также при аденокарциноме легкого и мелкоклеточном раке легкого [45]. По данным других авторов, при НМРЛ наблюдается снижение экспрессии миРНК-375 [46]. Так, в работе Chengb L., et al., было показано что экспрессия миРНК-375 в клетках НМРЛ значительно снижена, а индукция экспрессии миРНК-375 ингибирует пролиферацию клеток НМРЛ путем запуска в них апоптоза [47]. В другой работе показали, что гиперэкспрессия VEGF и MMP-9 связана с низким уровнем экспрессии миРНК-375, что является причиной плохого прогноза для пациентов с НМРЛ.

Таким образом, миРНК-375 может выступать как в качестве потенциальной терапевтической мишени для рака НМРЛ, так и в качестве прогнозирующего биомаркера метастазов в мозг и независимого прогностического фактора при НМРЛ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Приведенные данные указывают на то, что миРНК, принадлежащие к классу малых не кодирующих рибонуклеиновых кислот, отвечает за реализацию разнообразных процессов в организме человека: эмбриональное развитие, дифференцировку клеток, пролиферацию, апоптоз. В недавно проведенных работах доказано наличие взаимосвязи между миРНК и канцерогенезом. Установлено, что миРНК могут обладать онкогенными или онкосупрессорными свойствами. Онкогенные миРНК усиливают пролиферацию клеток, инвазию и ангиогенез, уменьшают интенсивность апоптоза, подавляют клеточную дифференцировку. Наоборот, онкосупрессивные миРНК ингибируют рост и миграцию раковых клеток, способствуют индукции апоптоза.

За последнее десятилетие опубликованы результаты многих исследований, указывающие на вовлечение миРНК в канцерогенез при немелкоклеточном раке легкого. Получены убедительные доказательства того, что одна миРНК может иметь множество мишеней матричной микрорибонуклеиновой кислоты, при этом несколько миРНК способны воздействовать на одну и ту же мишень. Обнаружено, что целый ряд миРНК, в т. ч. миРНК-4500, миРНК-224, миРНК-124, миРНК-125b и миРНК-127, является перспективными диагностическими и прогностическими маркерами рака легкого

В представленном обзоре рассмотрена лишь небольшая часть миРНК, играющих важную роль в онкологическом процессе, поведении и прогнозе рака легкого. Возможная значимость других миРНК для постановки диагноза и выбора оптимальной тактики лечения при немелкоклеточном раке легкого еще предстоит выяснить в дальнейших исследованиях. Однако, уже сегодня можно сделать вывод о том, что миРНК являются многообещающими терапевтическими мишенями

у пациентов с раком легкого и рядом других онкологических заболеваний.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на 2021 г.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** Губенко М. С., Логинов В. И., Бурденный А. М., Пронина И. В. — поиск публикаций по теме, анализ литературы, написание текста; Хохлова С. В., Перцов С. С. — экспертная оценка обзора литературы. Авторы подтверждают соответствие своего авторства

международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Funding.** The study was performed within the Governmental Contract of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for 2021.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflicts of interests.

**Contribution of the authors:** M. S. Gubenko, V. I. Loginov, A. M. Burdennyy, I. V. Pronina — search for publications on the topic, analysis of literature, writing the text; S. V. Khokhlova, S. S. Pertsov — expert assessment of literature. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Yang H.-W., Liu G.-H., Liu Y.-Q., et al. Over-expression of microRNA-940 promotes cell proliferation by targeting GSK3beta and sFRP1 in human pancreatic carcinoma // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 83. P. 593–601. doi: [10.1016/j.biopha.2016.06.057](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.057)
2. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 // *Cell*. 1993. Vol. 75, № 5. P. 843–854. doi: [10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)
3. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease // *Nature Reviews. Genetics*. 2011. Vol. 12, № 12. P. 861–874. doi: [10.1038/nrg3074](https://doi.org/10.1038/nrg3074)
4. Jin M., Zhang T., Liu C., et al. miRNA-128 suppresses prostate cancer by inhibiting BMI-1 to inhibit tumor-initiating cells // *Cancer Research*. 2014. Vol. 74, № 15. P. 4183–4195. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-14-0404](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0404)
5. Chen Z., Lai T.-C., Jan Y.-H., et al. Hypoxia-responsive miRNAs target argonaute 1 to promote angiogenesis // *The Journal of Clinical Investigation*. 2013. Vol. 123, № 3. P. 1057–1067. doi: [10.1172/JCI65344](https://doi.org/10.1172/JCI65344)
6. Ho J.J.D., Metcalf J.L., Yan M.S., et al. Functional importance of Dicer protein in the adaptive cellular response to hypoxia // *The Journal of Biological Chemistry*. 2012. Vol. 287, № 34. P. 29003–29020. doi: [10.1074/jbc.M112.373365](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.373365)
7. Medina P.P., Nolde M., Slack F.J. OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma // *Nature*. 2010. Vol. 467, № 7311. P. 86–90. doi: [10.1038/nature09284](https://doi.org/10.1038/nature09284)
8. Liu H.-T., Xing A.-Y., Chen X., et al. MicroRNA-27b, microRNA-101 and microRNA-128 inhibit angiogenesis by down-regulating vascular endothelial growth factor C expression in gastric cancers // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, № 35. P. 37458–37470. doi: [10.18632/oncotarget.6059](https://doi.org/10.18632/oncotarget.6059)
9. Markou A., Liang Y., Lianidou E. Prognostic, therapeutic and diagnostic potential of microRNAs in non-small cell lung cancer // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011. Vol. 49, № 10. P. 1591–1603. doi: [10.1515/CCLM.2011.661](https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.661)
10. Zhang R., Liu C., Niu Y., et al. MicroRNA-128-3p regulates mitomycin C-induced DNA damage response in lung cancer cells through repressing SPTAN1 // *Oncotarget*. 2016. Vol. 8, № 35. P. 58098–58107. doi: [10.18632/oncotarget.12300](https://doi.org/10.18632/oncotarget.12300)
11. Zeng X.C., Li L., Wen H., et al. MicroRNA-128 inhibition attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury-induced cardiomyocyte apoptosis by the targeted activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma // *Molecular Medicine Reports*. 2016. Vol. 14, № 1. P. 129–136. doi: [10.3892/mmr.2016.5208](https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5208)
12. Liu X., Gao Y., Lu Y., et al. Upregulation of NEK2 is associated with drug resistance in ovarian cancer // *Oncology Reports*. 2014. Vol. 31, № 2. P. 745–754. doi: [10.3892/or.2013.2910](https://doi.org/10.3892/or.2013.2910)
13. Zhao D., Han W., Liu X., et al. MicroRNA-128 promotes apoptosis in lung cancer by directly targeting NIMA-related kinase 2 // *Thoracic Cancer*. 2017. Vol. 8, № 4. P. 304–311. doi: [10.1111/1759-7714.12442](https://doi.org/10.1111/1759-7714.12442)
14. Zhang L., Qian J., Qiang Y., et al. Down-regulation of miR-4500 promoted non-small cell lung cancer growth // *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014. Vol. 34, № 4. P. 1166–1174. doi: [10.1159/000366329](https://doi.org/10.1159/000366329)
15. Li Z.-Y., Zhang Z.-Z., Bi H., et al. MicroRNA-4500 suppresses tumor progression in non-small cell lung cancer by regulating STAT3 // *Molecular Medicine Reports*. 2019. Vol. 20, № 6. P. 4973–4983. doi: [10.3892/mmr.2019.10737](https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10737)
16. Wei F., Ma C., Zhou T., et al. Exosomes derived from gemcitabine-resistant cells transfer malignant phenotypic traits via delivery of miRNA-222-3p // *Molecular Cancer*. 2017. Vol. 16, № 1. P. 132. doi: [10.1186/s12943-017-0694-8](https://doi.org/10.1186/s12943-017-0694-8)
17. Ulivi P., Petracci E., Marisi G., et al. Prognostic role of circulating miRNAs in early-stage non-small cell lung cancer // *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8, № 2. P. 131. doi: [10.3390/jcm8020131](https://doi.org/10.3390/jcm8020131)
18. Wang Y., Lee A.T.C., Ma J.Z.I., et al. Profiling microRNA expression in hepatocellular carcinoma reveals microRNA-224 up-regulation and apoptosis inhibitor-5 as a microRNA-224-specific target // *The Journal of Biological Chemistry*. 2008. Vol. 283, № 19. P. 13205–13215. doi: [10.1074/jbc.M707629200](https://doi.org/10.1074/jbc.M707629200)
19. Wang Y., Ren J., Gao Y., et al. MicroRNA-224 targets SMAD family member 4 to promote cell proliferation and negatively influence patient survival // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 7. P. e68744. doi: [10.1371/journal.pone.0068744](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068744)
20. Huang L., Dai T., Lin X., et al. MicroRNA-224 targets RKIP to control cell invasion and expression of metastasis genes in human breast cancer cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012. Vol. 425, № 2. P. 127–133. doi: [10.1016/j.bbrc.2012.07.025](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.025)
21. Goto Y., Nishikawa R., Kojima S., et al. Tumour-suppressive microRNA-224 inhibits cancer cell migration and invasion via targeting oncogenic TPD52 in prostate cancer // *FEBS Letters*. 2014. Vol. 588, № 10. P. 1973–1982. doi: [10.1016/j.febslet.2014.04.020](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.04.020)
22. Wang H., Zhu L.-J., Yang Y.-C., et al. MiR-224 promotes the chemoresistance of human lung adenocarcinoma cells to cisplatin via regulating G1/S transition and apoptosis by targeting p21(WAF1/CIP1) // *British Journal of Cancer*. 2014. Vol. 111, № 2. P. 339–354. doi: [10.1038/bjc.2014.157](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.157)
23. Zhu X., Kudo M., Huang X., et al. Frontiers of MicroRNA Signature in Non-small Cell Lung Cancer // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. Vol. 9. P. 643942. doi: [10.3389/fcell.2021.643942](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.643942)
24. Li Z., Wang X., Li W., et al. miRNA-124 modulates lung carcinoma cell migration and invasion // *International Journal of Clinical Pharmacology*

- and Therapeutics. 2016. Vol. 54, № 8. P. 603–612. doi: [10.5414/CP202551](https://doi.org/10.5414/CP202551)
25. Yang Q., Wan L., Xiao C., et al. Inhibition of LHX2 by miR-124 suppresses cellular migration and invasion in non-small cell lung cancer // *Oncology Letters*. 2017. Vol. 14, № 3. P. 3429–3436. doi: [10.3892/ol.2017.6607](https://doi.org/10.3892/ol.2017.6607)
26. Liu Y.-Y., Zhang L.-Y., Du W.-Z. Circular RNA circ-PVT1 contributes to paclitaxel resistance of gastric cancer cells through the regulation of ZEB1 expression by sponging miR-124-3p // *Bioscience Reports*. 2019. Vol. 39, № 12. P. BSR20193045. doi: [10.1042/BSR20193045](https://doi.org/10.1042/BSR20193045)
27. Hu D., Li M., Su J., et al. Dual-targeting of miR-124-3p and ABCG4 Promotes Sensitivity to Adriamycin in Breast Cancer Cells // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2019. Vol. 23, № 3. P. 156–165. doi: [10.1089/gtmb.2018.0259](https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0259)
28. Yan G., Li Y., Zhan L., et al. Decreased miR-124-3p promoted breast cancer proliferation and metastasis by targeting MGAT5 // *American Journal of Cancer Research*. 2019. Vol. 9, № 3. P. 585–596.
29. Cai J., Huang J., Wang W., et al. miR-124-3p Regulates FGF2-EGFR Pathway to Overcome Pemetrexed Resistance in Lung Adenocarcinoma Cells by Targeting MGAT5 // *Cancer Management and Research*. 2020. Vol. 12. P. 11597–11609. doi: [10.2147/CMAR.S274192](https://doi.org/10.2147/CMAR.S274192)
30. Zhao Y., Bhattacharjee S., Jones B.M., et al. Regulation of neurotropic signaling by the inducible, NF- $\kappa$ B-sensitive miRNA-125b in Alzheimer's disease (AD) and in primary human neuronal-glia (HNG) cells // *Molecular Neurobiology*. 2014. Vol. 50, № 1. P. 97–106. doi: [10.1007/s12035-013-8595-3](https://doi.org/10.1007/s12035-013-8595-3)
31. Shaham L., Binder V., Gefen N., et al. MiR-125 in normal and malignant hematopoiesis // *Leukemia*. 2012. Vol. 26, № 9. P. 2011–2018. doi: [10.1038/leu.2012.90](https://doi.org/10.1038/leu.2012.90)
32. Wang Y., Zhao M., Liu J., et al. MiRNA-125b regulates apoptosis of human non-small cell lung cancer via the PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  signaling pathway // *Oncology Reports*. 2017. Vol. 38, № 3. P. 1715–1723. doi: [10.3892/or.2017.5808](https://doi.org/10.3892/or.2017.5808)
33. Chen J., Wang M., Guo M., et al. miR-127 regulates cell proliferation and senescence by targeting BCL6 // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 11. P. e80266. doi: [10.1371/journal.pone.0080266](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080266)
34. Guo L.-H., Li H., Wang F., et al. The Tumor Suppress or Roles of miR-433 and miR-127 in Gastric Cancer // *International Journal of Molecular Sciences*. 2013. Vol. 14, № 7. P. 14171–14184. doi: [10.3390/ijms140714171](https://doi.org/10.3390/ijms140714171)
35. Shi L., Wang Y., Lu Z., et al. miR-127 promotes EMT and stem-like traits in lung cancer through a feed-forward regulatory loop // *Oncogene*. 2017. Vol. 36, № 12. P. 1631–1643. doi: [10.1038/onc.2016.332](https://doi.org/10.1038/onc.2016.332)
36. Xiao Y., Li X., Wang H., et al. Epigenetic regulation of miR-129-2 and its effects on the proliferation and invasion in lung cancer cells // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015. Vol. 19, № 9. P. 2172–2180. doi: [10.1111/jcmm.12597](https://doi.org/10.1111/jcmm.12597)
37. Theriault B.L., Dimaras H., Gallie B.L., et al. The genomic landscape of retinoblastoma: a review // *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2014. Vol. 42, № 1. P. 33–52. doi: [10.1111/ceo.12132](https://doi.org/10.1111/ceo.12132)
38. Bin C., Xiaofeng H., Wanzi X. The effect of microRNA-129 on the migration and invasion in NSCLC cells and its mechanism // *Experimental Lung Research*. 2018. Vol. 44, № 6. P. 280–287. doi: [10.1080/01902148.2018.1536174](https://doi.org/10.1080/01902148.2018.1536174)
39. Zhu X., Li Y., Shen H., et al. miR-137 inhibits the proliferation of lung cancer cells by targeting Cdc42 and Cdk6 // *FEBS Letters*. 2013. Vol. 587, № 1. P. 73–81. doi: [10.1016/j.febslet.2012.11.004](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.11.004)
40. Bi Y., Han Y., Bi H., et al. miR-137 impairs the proliferative and migratory capacity of human non-small cell lung cancer cells by targeting paxillin // *Human Cell*. 2014. Vol. 27, № 3. P. 95–102. doi: [10.1007/s13577-013-0085-4](https://doi.org/10.1007/s13577-013-0085-4)
41. Zhang B., Liu T., Wu T., et al. microRNA-137 functions as a tumor suppressor in human non-small cell lung cancer by targeting SLC22A18 // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015. Vol. 74. P. 111–118. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2014.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.12.002)
42. Noguera-Uclés J.F., Boyero L., Salinas A., et al. The Roles of Imprinted SLC22A18 and SLC22A18AS Gene Overexpression Caused by Promoter CpG Island Hypomethylation as Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Non-Small Cell Lung Cancer Patients // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, № 8. P. 2075. doi: [10.3390/cancers12082075](https://doi.org/10.3390/cancers12082075)
43. Shen H., Wang L., Ge X., et al. MicroRNA-137 inhibits tumor growth and sensitizes chemosensitivity to paclitaxel and cisplatin in lung cancer // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, № 15. P. 20728–20742. doi: [10.18632/oncotarget.8011](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8011)
44. Wilting S.M., Verlaet W., Jaspers A., et al. Methylation-mediated transcriptional repression of microRNAs during cervical carcinogenesis // *Epigenetics*. 2013. Vol. 8, № 2. P. 220–228. doi: [10.4161/epi.23605](https://doi.org/10.4161/epi.23605)
45. Yu L., Todd N.W., Xing L., et al. Early detection of lung adenocarcinoma in sputum by a panel of microRNA markers // *International Journal of Cancer*. 2010. Vol. 127, № 12. P. 2870–2878. doi: [10.1002/ijc.25289](https://doi.org/10.1002/ijc.25289)
46. Li Y., Jiang Q., Xia N., et al. Decreased Expression of MicroRNA-375 in Nonsmall Cell Lung Cancer and its Clinical Significance // *The Journal of International Medical Research*. 2012. Vol. 40, № 5. P. 1662–1669. doi: [10.1177/030006051204000505](https://doi.org/10.1177/030006051204000505)
47. Cheng L., Zhan B., Luo P., et al. miRNA-375 regulates the cell survival and apoptosis of human non-small cell carcinoma by targeting HER2 // *Molecular Medicine Reports*. 2017. Vol. 15, № 3. P. 1387–1392. doi: [10.3892/mmr.2017.6112](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6112)

## REFERENCES

1. Yang H-W, Liu G-H, Liu Y-Q, et al. Over-expression of microRNA-940 promotes cell proliferation by targeting GSK3 $\beta$  and sFRP1 in human pancreatic carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;83:593–601. doi: [10.1016/j.biopha.2016.06.057](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.06.057)
2. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell*. 1993;75(5):843–54. doi: [10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y)
3. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nature Reviews Genetics*. 2011;12(12):861–74. doi: [10.1038/nrg3074](https://doi.org/10.1038/nrg3074)
4. Jin M, Zhang T, Liu C, et al. miRNA-128 suppresses prostate cancer by inhibiting BMI-1 to inhibit tumor-initiating cells. *Cancer Research*. 2014;74(15):4183–95. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-14-0404](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0404)
5. Chen Z, Lai T-C, Jan Y-H, et al. Hypoxia-responsive miRNAs target argonaute 1 to promote angiogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(3):1057–67. doi: [10.1172/JCI65344](https://doi.org/10.1172/JCI65344)
6. Ho JJD, Metcalf JL, Yan MS, et al. Functional importance of Dicer protein in the adaptive cellular response to hypoxia. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(34):29003–20. doi: [10.1074/jbc.M112.373365](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.373365)
7. Medina PP, Nolde M, Slack FJ. OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma. *Nature*. 2010;467(7311):86–90. doi: [10.1038/nature09284](https://doi.org/10.1038/nature09284)
8. Liu H-T, Xing A-Y, Chen X, et al. MicroRNA-27b, microRNA-101 and microRNA-128 inhibit angiogenesis by down-regulating vascular endothelial growth factor C expression in gastric cancers. *Oncotarget*. 2015;6(35):37458–70. doi: [10.18632/oncotarget.6059](https://doi.org/10.18632/oncotarget.6059)
9. Markou A, Liang Y, Lianidou E. Prognostic, therapeutic and diagnostic potential of microRNAs in non-small cell lung cancer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011;49(10):1591–603. doi: [10.1515/CCLM.2011.661](https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.661)
10. Zhang R, Liu C, Niu Y, et al. MicroRNA-128-3p regulates mitomycin C-induced DNA damage response in lung cancer cells through repressing



- SPTAN1. *Oncotarget*. 2016;8(35):58098–107. doi: [10.18632/oncotarget.12300](https://doi.org/10.18632/oncotarget.12300)
11. Zeng XC, Li L, Wen H, et al. MicroRNA-128 inhibition attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury-induced cardiomyocyte apoptosis by the targeted activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Molecular Medicine Reports*. 2016;14(1):129–36. doi: [10.3892/mmr.2016.5208](https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5208)
12. Liu X, Gao Y, Lu Y, et al. Upregulation of NEK2 is associated with drug resistance in ovarian cancer. *Oncology Reports*. 2014;31(2):745–54. doi: [10.3892/or.2013.2910](https://doi.org/10.3892/or.2013.2910)
13. Zhao D, Han W, Liu X, et al. MicroRNA-128 promotes apoptosis in lung cancer by directly targeting NIMA-related kinase 2. *Thoracic Cancer*. 2017;8(4):304–11. doi: [10.1111/1759-7714.12442](https://doi.org/10.1111/1759-7714.12442)
14. Zhang L, Qian J, Qiang Y, et al. Down-regulation of miR-4500 promoted non-small cell lung cancer growth. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;34(4):1166–74. doi: [10.1159/000366329](https://doi.org/10.1159/000366329)
15. Li Z-Y, Zhang Z-Z, Bi H, et al. MicroRNA-4500 suppresses tumor progression in non-small cell lung cancer by regulating STAT3. *Molecular Medicine Reports*. 2019;20(6):4973–83. doi: [10.3892/mmr.2019.10737](https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10737)
16. Wei F, Ma C, Zhou T, et al. Exosomes derived from gemcitabine-resistant cells transfer malignant phenotypic traits via delivery of miRNA-222-3p. *Molecular Cancer*. 2017;16(1):132. doi: [10.1186/s12943-017-0694-8](https://doi.org/10.1186/s12943-017-0694-8)
17. Ulivi P, Petracci E, Marisi G, et al. Prognostic Role of Circulating miRNAs in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2):131. doi: [10.3390/jcm8020131](https://doi.org/10.3390/jcm8020131)
18. Wang Y, Lee ATC, Ma JZI, et al. Profiling microRNA expression in hepatocellular carcinoma reveals microRNA-224 up-regulation and apoptosis inhibitor-5 as a microRNA-224-specific target. *The Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(19):13205–15. doi: [10.1074/jbc.m707629200](https://doi.org/10.1074/jbc.m707629200)
19. Wang Y, Ren J, Gao Y, et al. MicroRNA-224 targets SMAD family member 4 to promote cell proliferation and negatively influence patient survival. *PLoS One*. 2013;8(7):e68744. doi: [10.1371/journal.pone.0068744](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068744)
20. Huang L, Dai T, Lin X, et al. MicroRNA-224 targets RKIP to control cell invasion and expression of metastasis genes in human breast cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;425(2):127–33. doi: [10.1016/j.bbrc.2012.07.025](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.025)
21. Goto Y, Nishikawa R, Kojima S, et al. Tumour-suppressive microRNA-224 inhibits cancer cell migration and invasion via targeting oncogenic TPD52 in prostate cancer. *FEBS Letters*. 2014;588(10):1973–82. doi: [10.1016/j.febslet.2014.04.020](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.04.020)
22. Wang H, Zhu L-J, Yang Y-C, et al. MiR-224 promotes the chemoresistance of human lung adenocarcinoma cells to cisplatin via regulating G<sub>i</sub>S transition and apoptosis by targeting p21(WAF1/CIP1). *British Journal of Cancer*. 2014;111(2):339–54. doi: [10.1038/bjc.2014.157](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.157)
23. Zhu X, Kudo M, Huang X, et al. Frontiers of MicroRNA Signature in Non-small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;9:643942. doi: [10.3389/fcell.2021.643942](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.643942)
24. Li Z, Wang X, Li W, et al. miRNA-124 modulates lung carcinoma cell migration and invasion. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2016;54(8):603–12. doi: [10.5414/CP202551](https://doi.org/10.5414/CP202551)
25. Yang Q, Wan L, Xiao C, et al. Inhibition of LHX2 by miR-124 suppresses cellular migration and invasion in non-small cell lung cancer. *Oncology Letters*. 2017;14(3):3429–36. doi: [10.3892/ol.2017.6607](https://doi.org/10.3892/ol.2017.6607)
26. Liu Y-Y, Zhang L-Y, Du W-Z. Circular RNA circ-PVT1 contributes to paclitaxel resistance of gastric cancer cells through the regulation of ZEB1 expression by sponging miR-124-3p. *Bioscience Reports*. 2019;39(12):BSR20193045. doi: [10.1042/BSR20193045](https://doi.org/10.1042/BSR20193045)
27. Hu D, Li M, Su J, et al. Dual-targeting of miR-124-3p and ABCC4 Promotes Sensitivity to Adriamycin in Breast Cancer Cells. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2019;23(3):156–65. doi: [10.1089/gtmb.2018.0259](https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0259)
28. Yan G, Li Y, Zhan L, et al. Decreased miR-124-3p promoted breast cancer proliferation and metastasis by targeting MGAT5. *American Journal of Cancer Research*. 2019;9(3):585–96.
29. Cai J, Huang J, Wang W, et al. miR-124-3p Regulates FGF2-EGFR Pathway to Overcome Pemetrexed Resistance in Lung Adenocarcinoma Cells by Targeting MGAT5. *Cancer Management and Research*. 2020;12:11597–609. doi: [10.2147/CMAR.S274192](https://doi.org/10.2147/CMAR.S274192)
30. Zhao Y, Bhattacharjee S, Jones BM, et al. Regulation of neurotropic signaling by the inducible, NF-κB-sensitive miRNA-125b in Alzheimer's disease (AD) and in primary human neuronal-glia (HNG) cells. *Molecular Neurobiology*. 2014;50(1):97–106. doi: [10.1007/s12035-013-8595-3](https://doi.org/10.1007/s12035-013-8595-3)
31. Shaham L, Binder V, Gefen N, et al. MiR-125 in normal and malignant hematopoiesis. *Leukemia*. 2012;26(9):2011–8. doi: [10.1038/leu.2012.90](https://doi.org/10.1038/leu.2012.90)
32. Wang Y, Zhao M, Liu J, et al. MiRNA-125b regulates apoptosis of human non-small cell lung cancer via the PI3K/Akt/GSK3β signaling pathway. *Oncology Reports*. 2017;38(3):1715–23. doi: [10.3892/or.2017.5808](https://doi.org/10.3892/or.2017.5808)
33. Chen J, Wang M, Guo M, et al. miR-127 regulates cell proliferation and senescence by targeting BCL6. *PLoS One*. 2013;8(11):e80266. doi: [10.1371/journal.pone.0080266](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080266)
34. Guo L-H, Li H, Wang F, et al. The tumor suppressor roles of miR-433 and miR-127 in gastric cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(7):14171–84. doi: [10.3390/ijms140714171](https://doi.org/10.3390/ijms140714171)
35. Shi L, Wang Y, Lu Z, et al. miR-127 promotes EMT and stem-like traits in lung cancer through a feed-forward regulatory loop. *Oncogene*. 2017;36(12):1631–43. doi: [10.1038/ncr.2016.332](https://doi.org/10.1038/ncr.2016.332)
36. Xiao Y, Li X, Wang H, et al. Epigenetic regulation of miR-129-2 and its effects on the proliferation and invasion in lung cancer cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015;19(9): 2172–80. doi: [10.1111/jcmm.12597](https://doi.org/10.1111/jcmm.12597)
37. Theriault BL, Dimaras H, Gallie BL, et al. The genomic landscape of retinoblastoma: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2014; 42(1):33–52. doi: [10.1111/ceo.12132](https://doi.org/10.1111/ceo.12132)
38. Bin C, Xiaofeng H, Wanzi X. The effect of microRNA-129 on the migration and invasion in NSCLC cells and its mechanism. *Experimental Lung Research*. 2018;44(6):280–7. doi: [10.1080/01902148.2018.1536174](https://doi.org/10.1080/01902148.2018.1536174)
39. Zhu X, Li Y, Shen H, et al. miR-137 inhibits the proliferation of lung cancer cells by targeting Cdc42 and Cdk6. *FEBS Letters*. 2013;587(1):73–81. doi: [10.1016/j.febslet.2012.11.004](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.11.004)
40. Bi Y, Han Y, Bi H, et al. miR-137 impairs the proliferative and migratory capacity of human non-small cell lung cancer cells by targeting paxillin. *Human Cell*. 2014;27(3):95–102. doi: [10.1007/s13577-013-0085-4](https://doi.org/10.1007/s13577-013-0085-4)
41. Zhang B, Liu T, Wu T, et al. microRNA-137 functions as a tumor suppressor in human non-small cell lung cancer by targeting SLC22A18. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015;74:111–8. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2014.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.12.002)
42. Noguera-Uclés JF, Boyero L, Salinas A, et al. The Roles of Imprinted SLC22A18 and SLC22A18AS Gene Overexpression Caused by Promoter CpG Island Hypomethylation as Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2075. doi: [10.3390/cancers12082075](https://doi.org/10.3390/cancers12082075)
43. Shen H, Wang L, Ge X, et al. MicroRNA-137 inhibits tumor growth and sensitizes chemosensitivity to paclitaxel and cisplatin in lung cancer. *Oncotarget*. 2016;7(15):20728–42. doi: [10.18632/oncotarget.8011](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8011)
44. Wilting SM, Verlaet W, Jaspers A, et al. Methylation-mediated transcriptional repression of microRNAs during cervical carcinogenesis. *Epigenetics*. 2013;8(2):220–8. doi: [10.4161/epi.23605](https://doi.org/10.4161/epi.23605)
45. Yu L, Todd NW, Xing L, et al. Early detection of lung adenocarcinoma in sputum by a panel of microRNA markers. *International Journal of Cancer*. 2010;127(12):2870–8. doi: [10.1002/ijc.25289](https://doi.org/10.1002/ijc.25289)
46. Li Y, Jiang Q, Xia N, et al. Decreased Expression of MicroRNA-375 in Nonsmall Cell Lung Cancer and its Clinical Significance. *The Journal of International Medical Research*. 2012;40(5):1662–9. doi: [10.1177/030006051204000505](https://doi.org/10.1177/030006051204000505)
47. Cheng L, Zhan B, Luo P, et al. miRNA-375 regulates the cell survival and apoptosis of human non-small cell carcinoma by targeting HER2. *Molecular Medicine Reports*. 2017;15(3):1387–92. doi: [10.3892/mmr.2017.6112](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6112)

## ОБ АВТОРАХ

**\*Губенко Марина Сергеевна;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5439-9713>;eLibrary SPIN: 4992-7397; e-mail: [artz\\_marina@mail.ru](mailto:artz_marina@mail.ru)**Логинов Виталий Игоревич, к.б.н.;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>;eLibrary SPIN: 6249-5883; e-mail: [werwolf2000@mail.ru](mailto:werwolf2000@mail.ru)**Бурденный Алексей Михайлович, к.б.н.;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>;eLibrary SPIN: 4429-4288; e-mail: [koldun.pro@mail.ru](mailto:koldun.pro@mail.ru)**Пронина Ирина Валерьевна, к.б.н.;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>;eLibrary SPIN: 5706-2369 ; e-mail: [p.lenyxa@yandex.ru](mailto:p.lenyxa@yandex.ru)**Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., профессор;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4121-7228>;eLibrary SPIN: 6009-4616 ; e-mail: [svkhokhlova@mail.ru](mailto:svkhokhlova@mail.ru)**Перцов Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>;eLibrary SPIN: 3876-0513; e-mail: [s.pertsov@mail.ru](mailto:s.pertsov@mail.ru)

## AUTHOR'S INFO

**\*Marina S. Gubenko;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5439-9713>;eLibrary SPIN: 4992-7397; e-mail: [artz\\_marina@mail.ru](mailto:artz_marina@mail.ru)**Vitaliy I. Loginov, Cand. Sci. (Biol.);**ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>;eLibrary SPIN: 6249-5883; e-mail: [werwolf2000@mail.ru](mailto:werwolf2000@mail.ru)**Aleksey M. Burdenny, Cand. Sci. (Biol.);**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>;eLibrary SPIN: 4429-4288; e-mail: [koldun.pro@mail.ru](mailto:koldun.pro@mail.ru)**Irina V. Pronina, Cand. Sci. (Biol.);**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-7801>;eLibrary SPIN: 5706-2369 ; e-mail: [p.lenyxa@yandex.ru](mailto:p.lenyxa@yandex.ru)**Svetlana V. Khokhlova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4121-7228>;eLibrary SPIN: 6009-4616 ; e-mail: [svkhokhlova@mail.ru](mailto:svkhokhlova@mail.ru)**Sergey S. Pertsov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;**ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5530-4990>;eLibrary SPIN: 3876-0513; e-mail: [s.pertsov@mail.ru](mailto:s.pertsov@mail.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author