

Аберрантная экспрессия и метилирование генов отдельных микроРНК при лимфопролиферативных заболеваниях: обзор литературы

Е.Н. Воропаева¹, О.В. Березина², М.И. Чуркина², Т.И. Поспелова², А.А. Лызлова³, В.Н. Максимов¹

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

³ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

АННОТАЦИЯ

В последние десятилетия обнаружено, что микроРНК участвуют практически во всех клеточных процессах, в том числе в развитии опухолей.

В представленном обзоре рассмотрена молекулярно-генетическая характеристика ряда микроРНК, функционирующих при нормальном кроветворении, нарушение экспрессии которых показано при развитии лимфопролиферативных заболеваний. Приведены последние опубликованные результаты исследований по диагностическому, прогностическому и клиническому значению метилирования генов рассматриваемых микроРНК при злокачественных новообразованиях системы крови.

Ключевые слова: микроРНК, гемобласты, метилирование, miR-129, miR-342, miR-196b, miR-9, miR-126, miR-137.

Образец цитирования: Воропаева Е.Н., Березина О.В., Чуркина М.И., Поспелова Т.И., Лызлова А.А., Максимов В.Н. Аберрантная экспрессия и метилирование генов отдельных микроРНК при лимфопролиферативных заболеваниях: обзор литературы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 108–133. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-108-133

Aberrant expression and methylation of individual microRNAs genes in lymphoproliferative diseases: a literature review

E.N. Voropaeva¹, O.V. Berezina², M.I. Churkina², T.I. Pospelova², A.A. Lyzlova³, V.N. Maksimov¹

¹Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk)

²Novosibirsk State Medical University

³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital

ABSTRACT

In recent decades, it has been found that microRNAs are involved in almost all cellular processes, including the development of tumors.

In this paper, we consider the molecular genetic characteristics of a number of microRNAs that function in normal hematopoiesis, whose expression is impaired in the development of lymphoproliferative diseases. The last published results of

Поступила в редакцию 23.06.2021
Прошла рецензирование 20.09.2021
Принята к публикации 11.10.2021

Автор, ответственный за переписку
Чуркина Мария Игоревна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: nats.sagan@yandex.ru

Received 23.06.2021
Revised 20.09.2021
Accepted 11.10.2021

Corresponding author
Maria I. Churkina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: nats.sagan@yandex.ru

studies on the diagnostic, prognostic and clinical significance of gene methylation considered by microRNAs in malignant neoplasms of the blood system are presented.

Keywords: microRNA, hemoblastosis, methylation, miR-129, miR-342, miR-196b, miR-9, miR-126, miR-137.

Citation example: Voropaeva E.N., Berezina O.V., Churkina M.I., Pospelova T.I., Lyzlova A.A., Maksimov V.N. (2021). Aberrant expression and methylation of individual microRNAs genes in lymphoproliferative diseases: a literature review. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 108–133. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-108-133

ВВЕДЕНИЕ

МикроРНК (miRNAs, miRs) являются негативными регуляторами экспрессии генов у млекопитающих. По данным оценок с привлечением биоинформационных методов, они могут участвовать в регуляции уровня более 90 % белков [1].

Номенклатура микроРНК имеет свои особенности, и со временем она все больше детализируется и уточняется. Так, например, в названии hsa-mir-34a частица hsa свидетельствует о том, что речь идет о микроРНК человека, mir — о том, что описываемая последовательность является молекулой-предшественницей, в то время как частица miR обозначает уже зрелые микроРНК. Полностью идентичным или с высокой степенью гомологии микроРНК присваивается один и тот же номер с добавлением букв или цифр. Поэтому первое число в названии — это номер семейства, который присваивался по мере его открытия и описания. К последовательностям, которые отличаются по нескольким нуклеотидам, добавляются буквы (a, b, c и т.д.), а к идентичным последовательностям, закодированным в различных регионах генома, добавляются цифры (1, 2, 3 и т.д.) [2].

Гены микроРНК могут располагаться группами и транскрибироваться полицистромами. Зрелые молекулы образуются в результате последовательного созревания (процессинга). Транскрибируемая на первом этапе длинная (около 200 пар нуклеотидов (п.н.)) pri-microRNA (при-микроРНК) под действием комплекса белков с участием ядерной РНКазы III Drosha укорачивается до pre-microRNA (пре-микроРНК) длиной около 60–70 п.н. Белком экспортином-5 последняя из ядра доставляется в цитоплазму. Там, с помощью фермента Dicer, она укорачивается до 20–25 п.н. и превращается в зрелую двухцепочечную микроРНК. После разрезания «доминирующая» 5'-цепь при помощи белка Ago (Argonaute) включается в состав РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (RISC — RNA-induced silencing complex), в то время как 3'-цепь разрушается.

В составе комплекса RISC микроРНК могут связываться с комплементарными им MRE

INTRODUCTION

MicroRNAs (miRNAs, miRs) are negative regulators of gene expression in mammals. According to estimates using bioinformatic methods, they can participate in the regulation of the level of more than 90% of proteins [1].

The nomenclature of microRNAs has its own characteristics, and over time it is more and more detailed and refined. For example, in the name hsa-mir-34a, the hsa indicates that we are talking about human microRNA, the mir indicates that the described sequence is a precursor molecule, while the miR designates mature microRNAs. MicroRNAs that are completely identical or with a high degree of homology, are assigned the same number with the addition of letters or numbers. Therefore, the first number in the name is the family number, which was assigned as it was discovered and described. Letters (a, b, c, etc.) are added to sequences that differ in several nucleotides, and numbers (1, 2, 3, etc.) are added to the identical sequences encoded in different regions of a genome [2].

MicroRNA genes can be arranged in groups and transcribed by polycistrons. Mature molecules are formed by successive maturation (processing). The long (about 200 base pairs (bp)) pri-microRNA (pri-microRNA) transcribed at the first stage under the action of a complex of proteins with the participation of the nuclear RNase III Drosha is shortened to pre-microRNA long about 60–70 bp. By protein exportin-5, the latter is delivered from the nucleus to the cytoplasm. There, with the help of the Dicer enzyme, it is shortened to 20–25 bp and turns into a mature double-stranded microRNA. After cutting, the “dominant” 5'-chain with the Ago protein (Argonaute) is incorporated into the RNA-induced silencing complex (RISC), while the 3'-chain is destroyed.

As part of the RISC complex, microRNAs can bind to complementary MREs (microRNA response elements) on the 3'-untranslated region of messenger RNA (mRNA) of target genes and cause their degradation or translation repression. Thus, the RISC complex can disrupt the initiation of translation, slow down the elongation of the amino acid

(microRNA response elements) на 3'-нетранслируемой области матричной РНК (м-РНК) генов-мишеней и вызывать их деградацию или репрессию трансляции. Так, комплекс RISC может нарушать начало трансляции, замедлять элонгацию аминокислотной цепи, вызывать быстрое отделение рибосомы или протеолиз образующегося белка [3].

Последовательность микроРНК со 2-го по 8-й нуклеотид называют «ключевой», поскольку именно она важна для комплементарного распознавания мишени. Полная или частичная комплементарность между 3'-нетранслируемой областью м-РНК и ключевой последовательностью микроРНК делает возможным посадку комплекса RISC. Следует отметить, что мутации и однонуклеотидные полиморфизмы в 3'-нетранслируемых последовательностях генов-мишеней нарушают взаимодействие с микроРНК [4].

Показано, что некоторые микроРНК работают как буферы случайных изменений экспрессии, возникающих из-за стохастических событий в транскрипции, трансляции и стабильности белка [5]. Эволюционно старые и наиболее консервативные микроРНК экспрессируются на более высоких уровнях, а изменения в их экспрессии с высокой долей вероятности приведут к патологическим фенотипам [6].

Идентификация мишеней микроРНК и их регуляторных петель в настоящее время остается одной из самых важных задач в клеточной биологии, поскольку они могут быть контекстно-зависимыми, т.е. различаться в клетках различного типа [5].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обзор вопросов, касающихся нарушения экспрессии и метилирования генов ряда микроРНК и их роли в развитии лимфопролиферативных заболеваний.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Семейство микроРНК miR-129

Семейство предшественников микроРНК miR-129 человека включает в себя два члена — гены *MIR-129-1* и *MIR-129-2*, расположенные в хромосомном участке 7q32 и внутригенном локусе 11p11.2 (геном-хозяином является *EST*) соответственно [7, 8]. Большое значение данные микроРНК имеют в регуляции пролиферации, апоптоза, адгезии, миграции и инвазии клеток, а также множественной лекарственной резистентности опухолей [9, 10]. Так, показано, что

chain, and cause rapid separation of the ribosome or proteolysis of the resulting protein [3].

The sequence of microRNA from the 2nd to the 8th nucleotide is called “key,” since it is this sequence that is important for complementary target recognition. The complete or partial complementarity between the 3'-untranslated region of mRNA and the key sequence of miRNA makes it possible of entry of the RISC complex. It should be noted that mutations and single nucleotide polymorphisms in the 3'-untranslated sequences of target genes disrupt the interaction with microRNAs [4].

It has been shown that some miRNAs act as buffers of random changes in expression arising from stochastic events in transcription, translation, and protein stability [5]. Evolutionarily the oldest and most conserved miRNAs are expressed at higher levels, and changes in their expression will most likely lead to pathological phenotypes [6].

The identification of microRNA targets and their regulatory loops currently remains one of the most important tasks in cell biology, since they can be context-sensitive, i.e., differ in cells of various types [5].

AIM OF THE RESEARCH

A review of issues related to disorder of expression and methylation of genes of a number of microRNAs and their role in the development of lymphoproliferative diseases.

RESULTS

The miR-129 family

The family of human miR-129 microRNA precursors includes two members, *MIR-129-1* and *MIR-129-2* genes, located in the 7q32 chromosomal region and the 11p11.2 locus (the host genome is *EST*) respectively [7, 8]. These miRNAs are of great importance in the regulation of proliferation, apoptosis, adhesion, migration, and invasion of cells, as well as multidrug resistance of tumors [9, 10]. Thus, it has been shown that an increase in the expression of miR-129 in a lung adenocarcinoma cell culture leads to a cell cycle arrest followed by cell death [11].

The targets of miR-129 are mRNAs of a number of oncogenes (Table 1), the most studied of which are *CDK6*, *PDGFRA*, *FOXP1*, *HMGB1* and transcription factors of stem (including hematopoietic) cells *SOX4*, *EIF2C3*, and *CAMTA1* [7, 12, 13]. Thus, *CDK6*, interacting with cyclin D1, leads to the transition of the cell cycle from G1 phase to phase S. *SOX4* (B-cell transcription factor) regulates a number of genes, including microRNAs genes responsible for proliferation, survival, and inhibition of apoptosis in tumors,

повышение экспрессии miR-129 в культуре клеток аденокарциномы легкого приводит к остановке клеточного цикла с последующей гибелью клеток [11].

Мишенями miR-129 являются м-РНК ряда онкогенов (табл. 1), наиболее изученными из которых являются *CDK6*, *PDGFRA*, *FOXP1*, *HMGB1* и транскрипционные факторы стволовых (в том числе гемопоэтических) клеток *SOX4*, *EIF2C3* и *SAMTA1* [7, 12, 13]. Так, *CDK6*, взаимодействуя с циклином *D1*, приводит к переходу клеточного цикла из фазы *G1* в фазу *S*. *SOX4* (транскрипционный фактор В-клеток) регулирует ряд генов, в том числе и генов микроРНК, ответственных за пролиферацию, выживаемость и ингибирование апоптоза в опухолях, а *PDGFRA*, *HMGB1* и *FOXP1* важны для мезенхимально-эндотелиального перехода [8, 14, 15].

Недавно было описано, что мишенями miR-129 являются ко-активаторы транскрипционных факторов *TEAD* семейства *YAP* и *TAZ*, которые необходимы для транскрипции ряда онкогенов, в том числе *C-MYC* [16].

Первые сообщения о сниженной экспрессии miR-129 при опухолях (медуллобластоме, недифференцированном раке желудка, колоректальной карциноме и аденокарциноме легких) появились в начале 2000-х годов [8]. Тогда же было показано, что подавление экспрессии микроРНК семейства miR-129 может происходить путем эпигенетических механизмов, а именно метилирования *MIR-129-2* [9, 17–19]. CpG-островки присутствуют в непосредственной близости от промотора именно данного гена, но не гена *MIR-129-1* [7]. Последний располагается в ломком сайте *FRA7H* на 7-й хромосоме и часто утрачивается при опухолях. В экспериментах на культурах клеток карцином толстого кишечника и молочной железы применение 5-азациитидина приводило к восстановлению экспрессии miR-129 и замедлению роста клеток опухолей, что является еще одним показателем онкосупрессорной функции данного семейства микроРНК и важности эпигенетической регуляции его транскрипции [11, 19, 20].

L. Koens et al. сообщали о том, что экспрессия miR-129 снижена при первичной диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДВККЛ) *leg-type*. При этом особо выраженное ее снижение наблюдалось при подтипе опухоли из активированных В-клеток в сравнении с подтипом из клеток зародышевого центра [21].

При гемобластозах низкая экспрессия miR-129, так же как и при солидных новообразо-

while *PDGFRA*, *HMGB1* and *FOXP1* are important for the mesenchymal-endothelial transition [8, 14, 15].

Recently, it was described that the targets of miR-129 are co-activators of the *YAP* and *TAZ* family of *TEAD* transcription factors, which are required for the transcription of a number of oncogenes, including *C-MYC* [16].

The first reports of decreased expression of miR-129 in tumors (medulloblastoma, undifferentiated gastric cancer, colorectal carcinoma, and adenocarcinoma of the lungs) appeared in the early 2000s [8]. At the same time, it was shown that the suppression of expression of miRNAs of the miR-129 family can occur through epigenetic mechanisms, namely, methylation of *MIR-129-2* [9, 17–19]. CpG islands are present in the immediate vicinity of the promoter of this particular gene, but not the *MIR-129-1* gene [7]. The latter is located in the *FRA7H* fragile site on chromosome 7 and is often lost in tumors. In experiments on cell cultures of colon and breast carcinomas, the use of 5-azacytidine led to the restoration of miR-129 expression and slowing down of tumor cell growth, which is another indicator of tumor suppression function of this miRNAs family and the importance of epigenetic regulation of its transcription [11, 19, 20].

L. Koens et al. reported that the expression of miR-129 is reduced in primary diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), *leg-type*. At the same time, a particularly pronounced decrease in it was observed with the subtype of the tumor from activated B cells in comparison with the subtype from the cells of the germinal center [21].

In hemoblastoses, low expression of miR-129, as in solid neoplasms, is often associated with methylation of *MIR-129-2*, which is more characteristic of lymphoid, but not myeloid, tumors [9]. In normal hematopoietic cells, methylation of the *MIR-129-2* gene has not been described [7, 22].

Epigenetic inactivation of *MIR-129-2* has been studied on cell lines of multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphomas (NHL), as well as in cells from patients with acute and chronic leukemia, lymphomas, and monoclonal gammopathies. All five lymphoma cell lines and seven of the eight of multiple myeloma (MM) cell lines had a methylated gene. In primary tumor samples, methylation of *MIR-129-2* was absent in acute myeloid leukemia (AML) and chronic myeloid leukemia (CML), but was detected in 38.0–45.9% of cases of chronic lymphocytic leukemia (CLL), 49.5% of cases of multiple myeloma and 59.1% of cases of non-Hodgkin's lymphomas. The frequency of detection of gene methylation was

ваниях, часто связана с метилированием *MIR-129-2*, что является более характерным для лимфоидных, но не миелоидных опухолей [9]. В нормальных гемопоэтических клетках метилирование гена *MIR-129-2* не описано [7, 22].

Эпигенетическая инактивация *MIR-129-2* изучалась на клеточных линиях множественной миеломы и неходжкинских лимфом, а также в клетках от пациентов с острыми и хроническими лейкозами, лимфомами и моноклональными гаммапатиями. Все пять клеточных линий лимфом и семь из восьми клеточных линий множественной миеломы (ММ) имели метилированный ген. В первичных опухолевых образцах метилирование *MIR-129-2* отсутствовало при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) и хроническом миелолейкозе (ХМЛ), но обнаруживалось в 38.0–45.9 % случаев хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), 49.5 % случаев множественной миеломы и 59.1 % случаев неходжкинских лимфом (НХЛ). Частота выявления метилирования гена была сравнима при опухолях В-, Т- и НК-клеточного происхождения. При этом метилирование *MIR-129-2* было связано с метилированием гена *MIR-203*, а обработка клеточных линий лимфомы зоны мантии деметилирующими агентами приводила к восстановлению уровня зрелой микроРНК, а также ингибировала клеточную пролиферацию и усиливала гибель клеток [7, 22]. Предполагается, что метилирование *MIR-129-2* является важным событием, связанным с трансформацией моноклональной гаммапатии неясного генеза в симптоматическую множественную миелому [7].

МикроРНК miR-342

Ген *MIR-342* расположен в 3-м интроне гена-хозяина *EVL*, локализованного в 14q32 [23]. Кодированная им микроРНК miR-342 имеет длину 21 п.н. и выполняет опухолесупрессорную функцию путем ингибирования клеточной пролиферации, апоптоза, миграции и инвазии [23–30], воздействуя на такие матричные РНК мишени, как FOXQ1, DNMT1, MYC, Runx2 и IKK-γ. Также miR-342 участвует в регуляции м-РНК MCT1. Высокий уровень MCT1 рассматривается как один из признаков агрессивности различных злокачественных новообразований. Данный белок изменяет метаболический гомеостаз, способствует более высокому потреблению лактата клетками, гликолитическому фенотипу опухоли и ослаблению иммунных ответов [31].

В клетках лимфом опухолесупрессорная функция miR-342 была продемонстрирована ингиби-

comparable in tumors of B, T, and NK cell origin. At the same time, methylation of *MIR-129-2* was associated with methylation of the *MIR-203* gene, and treatment of cell lines of lymphoma of the mantle zone with demethylating agents led to the restoration of the level of mature miRNA, and also inhibited cell proliferation and increased cell death [7, 22]. It is assumed that methylation of *MIR-129-2* is an important event associated with the transformation of monoclonal gammopathy of unknown origin into symptomatic multiple myeloma [7].

miR-342

The *MIR-342* gene is located in the 3rd intron of the host gene *EVL* localized at 14q32 [23]. Encoded by it, miR-342 has a length of 21 bp and performs a tumor suppressor function by inhibiting cell proliferation, apoptosis, migration, and invasion [23–30], acting on such target messenger RNAs as FOXQ1, DNMT1, MYC, Runx2, and IKK-γ. Also miR-342 is involved in the regulation of MCT1 mRNA. A high level of MCT1 is considered as one of the signs of aggressiveness of various malignant neoplasms. This protein alters metabolic homeostasis, promotes a higher lactate consumption by cells, a glycolytic phenotype of a tumor, and a weakening of immune responses [31].

In lymphoma cells, the tumor suppressive function of miR-342 has been demonstrated by inhibition of autophagy, cell proliferation, and increased cell death, as well as a decrease in DNMT1 expression [23].

A decrease in miR-342 expression has been shown in various types of epithelial tumors, such as adenocarcinoma and non-small cell lung cancer, renal, colon, breast carcinomas, as well as gliomas [32–36]. Given the presence of a promoter-associated CpG island of the host gene, it is assumed that transcription of *MIR-342* is co-regulated by methylation of the *EVL* promoter region [23, 28, 37].

Methylation of *EVL/MIR-342* was studied in lymphoproliferative tumors and was found in 5 out of 10 lymphoma cell lines and in 3 out of 15 multiple myeloma cell lines. In this case, methylation was tumor-specific, since it was absent in healthy tissues — samples of peripheral blood and the tonsils. In cell lines with a completely methylated gene, treatment with 5-azacytidine led to demethylation of the promoter and re-expression of miR-342 and *EVL* (see Table 1) [23].

In primary tumor samples, *EVL/MIR-342* was methylated more often in B-cell lymphomas (68.7%) than in T-cell lymphomas (24.2%) and multiple myeloma (5.6%), and was associated with lower gene

рованием аутофагии, клеточной пролиферации и увеличением клеточной гибели, а также снижением экспрессии DNMT1 [23].

Снижение экспрессии miR-342 показано при различных типах эпителиальных опухолей, таких как аденокарцинома и немелкоклеточный рак легких, карцинома почек, толстой кишки, молочной железы, а также глиомах [32–36]. Учитывая наличие промотор-ассоциированного CpG-островка гена-хозяина, предполагается, что транскрипция *MIR-342* ко-регулируется путем метилирования промоторного участка *EVL* [23, 28, 37].

Метилирование *EVL/MIR-342* было изучено при лимфопролиферативных опухолях и обнаружено в 5 из 10 изученных клеточных линий лимфом и в 3 из 15 линий множественной миеломы. При этом метилирование носило опухолевый специфичный характер, поскольку отсутствовало в здоровых тканях — образцах периферической крови и миндалин. В клеточных линиях с полностью метилированным геном обработка 5-азациитидином приводила к деметилированию промотора и реэкспрессии miR-342 и *EVL* (см. табл. 1) [23].

В первичных образцах опухолей *EVL/MIR-342* был метилирован чаще при В-клеточных лимфомах (68.7 %), чем Т-клеточных (24.2 %) и множественной миеломе (5.6 %), и был связан с более низкой экспрессией генов [23, 38]. При моноклональных гаммапатиях метилирование *EVL/MIR-342* было обнаружено на всех стадиях миеломогенеза, включая моноклональную гаммапатию неясного генеза, впервые диагностированную и рецидивирующую множественную миелому [28].

Следует отметить, что ген *MIR-342* локализован в 14q32, где также располагается энхансер гена тяжелой цепи иммуноглобулина (IgH). Данный локус часто является точкой разрыва при рекуррентных хромосомных транслокациях t(11;14) и t(14;16), наблюдаемых при гемобластозах [39]. Кроме того, транслокации с вовлечением 14q32 в сочетании с метилированием *EVL/MIR-342* приводит к биаллельной инактивации miR-342, согласно двухударной гипотезе канцерогенеза Кнудсона. В том же локусе в межгенном пространстве расположен ген другой онкосупрессорной микроРНК — *MIR-203*, часто супрессированной путем aberrантного метилирования ДНК. Таким образом, микроРНК, локализованная в 14q32, будь то интронная или интергенная, может регулироваться метилированием промоторной ДНК [38].

expression [23, 38]. In monoclonal gammopathies, *EVL/MIR-342* methylation was detected at all stages of myelomogenesis, including monoclonal gammopathy of undetermined significance, newly diagnosed and recurrent multiple myeloma [28].

It should be noted that the *MIR-342* gene is located in 14q32, where the enhancer of the immunoglobulin heavy chain (IgH) gene is also located. This locus is often a breakpoint in recurrent chromosomal translocations t(11;14) and t(14;16) observed in hemoblastosis [39]. In addition, translocations involving 14q32 in combination with *EVL/MIR-342* methylation result in biallelic inactivation of miR-342, according to Knudson's two-hit hypothesis of carcinogenesis. In the same locus, in the intergenic space, there is a gene for another tumor suppressive miRNA, *MIR-203*, which is often suppressed by aberrant DNA methylation. Thus, miRNA localized in 14q32, whether intronic or intergenic, can be regulated by methylation of promoter DNA [38].

miR-196b

MiRNAs of the miR-196 family are encoded by intergenic regions of three paralogous loci located in clusters of homeobox genes (HOX) [40]. The gene of miR-196b in humans is located in an evolutionarily highly conserved region between the *HOXA9* and *HOXA10* genes on chromosome 7 (7p15.2) [41].

The expression profile of miR-196b differs depending on the type of malignant disease, and information on the role of this miRNA in oncogenesis is contradictory. Studies show that in a number of solid tumors it functions as an oncogene, and in others, as a suppressor of tumor growth (see Table 1) [40, 42–47].

It was shown that during differentiation of CD34+ hematopoietic stem cells *in vitro*, the expression of miR-196b decreased, and transfection of precursor molecules of miR-196a and miR-196b led to down-regulation of *ERG* (transcription factor that is one of the key regulators of embryonic development, cell proliferation, differentiation, angiogenesis, inflammation, and apoptosis), which indicates the role of miR-196b in early hematopoiesis [48–50].

In experiments on gene transfection, S. Bhatia et al. showed that miR-196b induces cell cycle arrest and apoptosis in transformed B cells. They also reported an reciprocal relationship between miR-196b and C-MYC expression in lymphocytes. Using bioinformatics algorithms, the authors suggested that the *BCL-2* gene is a possible target of miR-196b in lymphomas, which is consistent with data on solid neoplasms [43].

Таблица 1. Краткие сведения об описанных микроРНК
Table 1. Brief information about the described miRNAs

МикроРНК MiRNA	Значимые молекулярные мишени Significant molecular targets	Контролируемые биологические процессы Controlled biological processes	Гемобластозы с на- рушением экспрес- сии микроРНК Hemoblastoses with aberrant miRNA expression	Гемобластозы с метилированием гена микроРНК Hemoblastoses with miRNA gene methylation	Источник Source
Семейство miR-129 miR-129 family	SOX4, BCL2, CDK6, MDM4, PDGFRA, FOXF1	Клеточный цикл, свойства стволовости, пролиферация, апоптоз, адгезия, миграция и инвазия Cell cycle, stem properties, proliferation, apoptosis, adhesion, migration and invasion	ХЛЛ CLL	ХЛЛ, НХЛ, ММ CLL, NHL, MM	[7–22]
miR-342	FOXQ1, DNMT1, C-MYC	Аутофагия, пролиферация, миграция и инвазия Autophagy, proliferation, migration and invasion	НХЛ, ММ NHL, MM	НХЛ, ММ NHL, MM	[23–39]
miR-196b	ERG, C-MYC, BCL-2, BCR-ABL1, HOX	Клеточный цикл, апоптоз, пролиферация Cell cycle, apoptosis, proliferation	ОЛЛ, ХМЛ, ОМЛ ALL, CML, AML	ОЛЛ, ХМЛ, ОМЛ ALL, CML, AML	[40–59]
miR-9	IL-6, NF-κB, BCL-6, PRDM1, CXCR4, SOX2, FOX1, FGFR1, VEGF-A, CXCR4, CDK6	Пролиферация, миграция, апоптоз Proliferation, migration, apoptosis	ХМЛ, ОМЛ, ОЛЛ, ЛХ CML, AML, ALL, HL	ХМЛ, ОМЛ, ОЛЛ, ЛХ CML, AML, ALL, HL	[60–76]
miR-126	VEGF-A, CCR1, AKT, SOX2 STAT3, PIK3R2, CXCR4, MDM2	Неоангиогенез, миграция и инвазия, пролиферация, апоптоз, аутофагия Neovascularization, migration and invasion, proliferation, apoptosis, autophagy	ЛМЗС, ОЛЛ, ХЛЛ MCLs, ALL, CLL	Н.д. No data	[77–105]
miR-137	MET, CDK6, RB1, MAPK1/3, EZH2, AKT2, C-KIT, MCL-1	Дифференцировка клеток, пролиферация, апоптоз, клеточный цикл Cell differentiation, proliferation, apoptosis, cell cycle	ОЛЛ, ОМЛ, ММ ALL, AML, MM	ММ	[106–125]

Примечание. ХЛЛ — хронический лимфолейкоз, НХЛ — неходжкинские лимфомы, ММ — множественная миелома, ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ЛХ — лимфома Ходжкина, ЛМЗС — лимфома мантийной зоны селезенки, ОМЛ — острый миелоидный лейкоз, ХМЛ — хронический миелолейкоз, Н.д. — нет данных.
 Note. CLL — chronic lymphocytic leukemia, NHL — non-Hodgkin's lymphomas, MM — multiple myeloma, ALL — acute lymphoblastic leukemia, HL — Hodgkin's lymphoma, MCLs — mantle cell lymphoma of the spleen, AML — acute myeloid leukemia, CML — chronic myeloid leukemia.

МикроРНК miR-196b

МикроРНК семейства miR-196 кодируются межгенными областями трех паралогичных локусов, расположенных в кластерах гомеобокс-генов (HOX) [40]. Ген miR-196b у человека расположен в эволюционно высококонсервативной области между генами *HOXA9* и *HOXA10* на 7-й хромосоме (7p15.2) [41].

Профиль экспрессии miR-196b различается в зависимости от типа злокачественного заболевания, а сведения о роли данной микроРНК в онкогенезе противоречивы. Исследования показывают, что при ряде солидных опухолей она функционирует как онкоген, а при других — как супрессор опухолевого роста (см. табл. 1) [40, 42–47].

Показано, что при дифференцировке CD34+ стволовых кроветворных клеток *in vitro* экспрессия miR-196b снижалась, а трансфекция молекул-предшественниц miR-196a и miR-196b приводила к даун-регуляции *ERG* (транскрипционный фактор — один из ключевых регуляторов эмбрионального развития, клеточной пролиферации, дифференцировки, ангиогенеза, воспаления и апоптоза), что указывает на роль miR-196b в раннем гемопоэзе [48–50].

В экспериментах по трансфекции генов S. Bhatia et al. показали, что miR-196b индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз трансформированных В-клеток. Они также сообщили об обратной связи между экспрессией miR-196b и C-MYC в лимфоцитах. С использованием биоинформационных алгоритмов авторы предположили, что ген *BCL-2* является возможной мишенью miR-196b при лимфомах, что согласуется с данными по солидным новообразованиям [43].

Таким образом, в настоящее время известно несколько мишеней miR-196b, значимых в патогенезе новообразований системы крови. Так, HOX-гены (*HOXA9*, *HOXB7*, *HOXA9*, *MEIS* и *HOXC8*) и участники сигнального пути PI3K/AKT/mTOR регулируются нацеливанием miR-196b на 3'-НТП их м-РНК. Кроме того, мишенями данной микроРНК являются транскрипционные факторы FOS и C-MYC, а также FAS, BCR-ABL1, BCL-2 и другие онкогены [40, 41, 44–46, 51, 52].

Данные о роли miR-196b в патогенезе гемобластозов также противоречивы [53]. Было показано, что miR-196b вносит свой вклад в патогенез некоторых типов лейкозов, а при остром миелоидном лейкозе высокая экспрессия miR-196b неблагоприятно влияет на прогноз [54].

Однако другие авторы указывают, что уровень miR-196b был значительно снижен как в клетках

Thus, at present, several miR-196b targets are known that are significant in the pathogenesis of neoplasms of the blood system. In this manner, HOX genes (*HOXA9*, *HOXB7*, *HOXA9*, *MEIS*, and *HOXC8*) and participants in the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway are regulated by targeting miR-196b to the 3'-NTP of their mRNA. In addition, the targets of this miRNA are the transcription factors FOS and C-MYC, as well as FAS, BCR-ABL1, BCL-2, and other oncogenes [40, 41, 44–46, 51, 52].

The data on the role of miR-196b in the pathogenesis of hemoblastosis are also contradictory [53]. It was shown that miR-196b contributes to the pathogenesis of some types of leukemias, and in acute myeloid leukemia, high expression of miR-196b unfavorably affects the prognosis [54].

However, other authors indicate that the level of miR-196b was significantly reduced both in the cell line of EB-3 leukemia and in primary samples of B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) compared to the control. They showed that restored expression of miR-196b in EB-3 cell line leads to a significant decrease in the regulation of C-MYC and its effector genes [43]. In another study, the authors demonstrated a significant decrease in the regulation of miR-196b expression in the MOLT-4 leukemia cell line and primary samples of T-cell ALL in relation to the control cells [55].

One 2015 study examined differential miRNA expression between ALK-positive, ALK-negative large T-cell lymphoma cells and normal T cells using next-generation sequencing. Down-regulation of miR-196b was noted in ALK-positive tumor variants [56].

It is known that the methylation status of the *MIR-196B* gene correlates well with the expression of miR-196b in primary tumors and various cell lines, and their treatment with the demethylating drug, 5-azacytidine leads to reactivation of gene transcription [44, 57, 58].

Currently, methylation of *MIR-196B* has been studied in leukemia and has been shown in 81.3% of CML samples, 57% of AML samples, and 53.3% of ALL samples. In this regard, the authors suggested that a low level of miR-196b expression and, as a consequence, an increased expression of its targets, *BCR-ABL1* and *HOXA9* play an important role in the development of CML. Restoration of the miRNA level led to a decrease in the rate of cell proliferation and a slowdown in the cell cycle of tumor cells [45]. According to another study, the methylation of *MIR-196B* was revealed in a quarter (25%) of ALL cases [59].

линии лейкоза ЕВ-3, так и в первичных образцах В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) по сравнению с контролем. Они показали, что восстановление экспрессии miR-196b в клетках линии ЕВ-3 приводит к значительному снижению регуляции C-MYC и его эффекторных генов [43]. В другом исследовании авторы продемонстрировали значительное снижение регуляции экспрессии miR-196b в клеточной линии лейкоза MOLT-4 и первичных образцах Т-клеточного ОЛЛ по отношению к соответствующим контрольным клеткам [55].

В одном из исследований 2015 г. изучали дифференциальную экспрессию микроРНК между клетками ALK-позитивной, ALK-негативной Т-крупноклеточной лимфомы и нормальными Т-клетками с помощью секвенирования следующего поколения. Была отмечена негативная регуляция miR-196b при ALK-позитивном варианте опухоли [56].

Известно, что статус метилирования гена *MIR-196B* хорошо коррелирует с экспрессией miR-196b в первичных опухолях и различных клеточных линиях, а обработка их деметилирующим препаратом 5-азациитидином приводит к реактивации транскрипции гена [44, 57, 58].

В настоящее время метилирование *MIR-196B* изучено при лейкозах и показано в 81.3 % образцов ХМЛ, 57 % — ОМЛ и 53.3 % — ОЛЛ. В связи с этим авторы работы предположили, что большое значение в развитии ХМЛ играет низкий уровень экспрессии miR-196b и, как следствие, повышенная экспрессия его мишеней *BCR-ABL1* и *HOXA9*. Восстановление же уровня микроРНК приводило к снижению скорости клеточной пролиферации и замедлению клеточного цикла опухолевых клеток [45]. Согласно данным другого исследования, метилирование *MIR-196B* было выявлено в четверти (25 %) случаев ОЛЛ [59].

МикроРНК miR-9

Существует 3 геномных локуса, кодирующих зрелую микроРНК miR-9: 1q22, где расположен ген *MIR-9-1*, 5q14.3 — ген *MIR-9-2* и 15q26.1 — ген *MIR-9-3*. Генами-хозяевами являются соответственно *C1ORF61*, *CR612213* и *FLJ30369* [60, 61].

Согласно полученным в ходе экспериментов сведениям, miR-9 негативно влияет на миграцию и пролиферацию опухолевых клеток [60, 62]. Противоопухолевый эффект молекулы также может быть объяснен нацеливанием на м-РНК IL-6, что приводит к ингибированию активности пути IL-6/Jak/STAT3 [63]. Однако онкосупрессорные свойства miR-9 воспроизводятся не при

miR-9

There are 3 genomic loci encoding mature miR-9: 1q22, where the *MIR-9-1* gene is located, 5q14.3 — the *MIR-9-2* gene, and 15q26.1 — the *MIR-9-3* gene. The host genes are *C1ORF61*, *CR612213*, and *FLJ30369* respectively [60, 61].

According to the data obtained during the experiments, miR-9 negatively affects the migration and proliferation of tumor cells [60, 62]. The antitumor effect of the molecule can also be explained by targeting IL-6 mRNA, which leads to inhibition of the activity of the IL-6/Jak/STAT3 pathway [63]. However, the tumor suppressive properties of miR-9 are not reproduced in all malignant neoplasms [64–66]. It is known that this miRNA interacts with the 3'-untranslated sequence of E-cadherin, decreasing its expression, which induces nuclear translocation of β -catenin and a subsequent increase in the level of *C-MYC* and *CD44* oncogenes. Also, overexpression of miR-9 through down-regulation of E-cadherin can induce an epithelial-mesenchymal transition and promote tumor metastasis, for example, in squamous cell carcinoma of the esophagus [67]. The opposite effects of miR-9 on the tumor process in various types of malignant neoplasms imply that its function is manifested in a tissue-specific manner and the effect of its expression depends on the cellular context (see Table 1) [68].

Other proven targets of this microRNA are mRNA *NF-kB*, *FOX1*, *BCL-6*, *FGFR1*, *CDK6*, *CXCR4*, *NOTCH1*, *PRDM1* and other oncogenes and tumor suppressor genes [60–62, 66, 67, 69].

Despite the presence of host genes, miRNAs of the described family have their own CpG-associated promoters [70], and the aberrant expression of miR-9 in various types of cancer (stomach, breast, bladder, hepatocellular carcinoma, small cell lung cancer, squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx, renal cell carcinoma, etc.) is associated with DNA methylation [60, 62, 71–73].

It is important to note that reexpression of miRNA is observed upon treatment of cells with DNA-demethylating agents [59]. At the same time, in the course of studies of solid neoplasms, no significant differences in methylation frequency between miR-9 loci were found, however, a correlation between miR-9 methylation and patient survival in gastric cancer and non-small cell lung cancer was reported [60].

It has been shown that aberrant methylation of members of the miR-9 family can occur at the very early stages of differentiation of hematopoietic cells, which leads to the development of leukemia [59, 74]. A high frequency of methylation of these genes

всех злокачественных новообразованиях [64–66]. Известно, что данная микроРНК взаимодействует с 3'-нетранслируемой последовательностью Е-кадгерина, снижая его экспрессию, что индуцирует ядерную транслокацию β -катенина и последующее повышение уровня онкогенов *C-MYC* и *CD44*. Также гиперэкспрессия miR-9 через даун-регуляцию Е-кадгерина может индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход и способствовать метастазированию опухоли, например, при плоскоклеточном раке пищевода [67]. Противоположные влияния miR-9 на опухолевый процесс при различных видах злокачественных новообразований подразумевают, что ее функция проявляется тканеспецифичным образом и эффект ее экспрессии зависит от клеточного контекста (см. табл. 1) [68].

Другими доказанными мишенями данной микроРНК являются мРНК *NF-kB*, *FOX1*, *BCL-6*, *FGFR1*, *CDK6*, *CXCR4*, *NOTCH1*, *PRDM1* и других онкогенов и генов-онкосупрессоров [60–62, 66, 67, 69].

Несмотря на наличие генов-хозяев, микроРНК описываемого семейства имеют собственные CpG-ассоциированные промоторы [70], а нарушение экспрессии miR-9 при различных типах рака (желудка, молочной железы, мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциноме, мелко-клеточном раке легких, плоскоклеточном раке полости рта и ротоглотки, почечно-клеточном раке и др.) ассоциировано с метилированием ДНК [60, 62, 71–73].

Важно отметить, что восстановление экспрессии микроРНК наблюдается при обработке клеток ДНК-деметилирующими агентами [59]. При этом в ходе исследований солидных новообразований значимых различий в частоте метилирования между локусами miR-9 обнаружено не было, однако сообщалось о корреляции между метилированием miR-9 и выживаемостью пациентов при раке желудка и немелкоклеточном раке легких [60].

Показано, что aberrантное метилирование членов семейства miR-9 может возникать на очень ранних стадиях дифференцировки гемопоэтических клеток, что приводит к развитию лейкозов [59, 74]. Высокая частота метилирования данных генов выявлена в линиях клеток ОЛЛ и первичных образцах опухоли: *MIR-9-1* — в 34 %, *MIR-9-2* — в 21 % и *MIR-9-3* — в 33 % случаев. Метилирование miR-9 было независимым прогностическим фактором для безрецидивной и общей выживаемости при остром лимфобластном лейкозе [74].

was found in ALL cell lines and primary tumor samples: *MIR-9-1* — in 34%, *MIR-9-2* — in 21%, and *MIR-9-3* — in 33% of cases. Methylation of miR-9 was an independent prognostic factor for disease-free and overall survival in acute lymphoblastic leukemia [74].

Low expression of miR-9 is associated with a poor prognosis in AML as well [74]. Using a mouse model of research as an example, the unique role of miR-9 in myelopoiesis has been illustrated [75]. It was reported that miR-9 *in vitro* and *in vivo* inhibits the growth of AML cells with the translocation t(8;21) [76]. It has now been found that in humans, epigenetic regulation of miR-9 expression through aberrant hypermethylation plays a critical role in leukogenesis, and reversal of methylation can reactivate its tumor suppressor function [75].

In a recent study, the authors analyzed the methylation status of 3 members of the miR-9 family in 58 cases of Hodgkin's lymphoma (HL) versus 15 reactive lymph nodes, and also assessed the relationship between miR-9 methylation, Epstein-Barr virus (EBV) infection, and several clinical and pathological parameters. They found that 84.5% of HL cases had methylation in at least 1 of 3 loci encoding miR-9, while none of the non-tumor samples were methylated. The highest methylation frequency was found in *MIR-9-2* (5q14.3) — in 74.1% of cases, *MIR-9-3* (15q26.1) was methylated in 56.9% of cases and *MIR9-1* (1q22) — only in 8.6% of cases. These results indicate that methylation of genes of the miR-9 family, especially *MIR-9-2*, is a frequent event in HL and may be involved in the pathogenesis of this disease regardless of EBV infection. With regard to the analysis of survival, the authors did not find its correlation with *MIR-9* methylation [60].

miR-126

The *MIR-126* gene is located in the intron of the epidermal growth factor of the *EGFL7* gene (9q34.3), which is actively expressed in endothelial cells and tissues with high vascularization and controls an important stage of vasculogenesis [77]. Expression of miR-126 parallels the expression of the EGFL7 protein, since they share a common mRNA and are likely to be transcribed together. However, studies have shown that miR-126 expression can be regulated independently of the EGFL7 protein, which indicates the existence of a separate promoter that controls miR-126 expression [78].

The results of numerous studies demonstrate that miR-126 has both oncogenic and tumor suppressive capabilities, depending on the tumor type and the gene networks involved.

Низкая экспрессия miR-9 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и при ОМЛ [74]. На примере мышинной модели исследования проиллюстрирована уникальная роль miR-9 в миелопоэзе [75]. Сообщалось, что miR-9 *in vitro* и *in vivo* подавляет рост клеток ОМЛ с транслокацией t(8;21) [76]. В настоящее время обнаружено, что у человека эпигенетическая регуляция экспрессии miR-9 посредством aberrантного гиперметилирования играет критическую роль в лейкозогенезе, и реверсирование метилирования может реактивировать ее опухолесупрессорную функцию [75].

В одной из недавних работ авторы проанализировали статус метилирования 3 членов семейства miR-9 в 58 случаях лимфомы Ходжкина (ЛХ) по сравнению с 15 реактивными лимфатическими узлами, а также оценили взаимосвязь между метилированием miR-9, инфицированием вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ) и несколькими клинико-патологическими параметрами. Они обнаружили, что в 84.5 % случаев ЛХ имелось метилирование по крайней мере в 1 из 3 локусов, кодирующих miR-9, в то время как ни один из неопухолевых образцов не был метилирован. Самая большая частота метилирования была обнаружена в *MIR-9-2* (5q14.3) — в 74.1 % случаев, *MIR-9-3* (15q26.1) был метилирован в 56.9 % случаев и *MIR-9-1* (1q22) — только в 8.6 % случаев. Эти результаты указывают на то, что метилирование генов семейства miR-9, особенно *MIR-9-2*, является частым событием при ЛХ и может быть вовлечено в патогенез данного заболевания независимо от ВЭБ-инфекции. Что касается анализа выживаемости, то авторы не обнаружили ее корреляции с метилированием *MIR-9* [60].

МикроРНК miR-126

Ген *MIR-126* расположен в интроне гена эпидермального фактора роста *EGFL7* (9q34.3), который активно экспрессируется в эндотелиальных клетках и тканях с высокой васкуляризацией и контролирует важный этап васкулогенеза [77]. Экспрессия miR-126 параллельна экспрессии белка *EGFL7*, поскольку они имеют общую м-РНК и, вероятно, транскрибируются вместе. Однако исследования показали, что экспрессия miR-126 может регулироваться независимо от белка *EGFL7*, что указывает на существование отдельного промотора, который управляет экспрессией miR-126 [78].

Результаты многочисленных исследований демонстрируют, что miR-126 обладает как онкогенными, так и опухолесупрессивными способностями, в зависимости от вида опухоли и вовлеченных генных сетей.

In many solid tumors, low expression of miR-126 is determined [79–81], this miRNA is a tumor suppressor for them and implements its effects through various targets and signaling systems: SDF-1A / CXCL12, VEGF-A, CCR1, SOX2, STAT3, ADAM9, LRP6, PIK3R2, CXCR4, SLC7A5, VEGF / PI3K / Akt / MRP1, MDM2 [78, 79, 81–86].

On the contrary, in many variants of hematological neoplasias, high expression of miR-126 is determined: in primary central nervous system lymphoma [87]; nasal NK-cell lymphoma [88]; multiple myeloma [89], DLBCL [90, 91]; AML [92, 93]. Low expression of miR-126 was revealed in splenic marginal zone lymphoma [94]; in AML cell lines [95]; in acute and chronic adult T-cell leukemia, and these patients had better overall survival [96]. In cutaneous T-cell lymphoma, miR-126 has been shown to be expressed by endothelial cells in tumor tissue, but not by tumor lymphocytes [97]. The targets of miR-126, which were identified in the above studies in hemoblastosis, are AKT, VEGF-A, CRK, EGFL7, IRS-1, p85beta, VCAM-1, *HOXA*, PLK-kinase.

H.H. Chen et al. found that miR-126 in nasal NK-cell lymphoma cells inhibits the AKT signaling pathway. *AKT* is an oncogene whose activity is modulated by the *TP53* tumor suppressor [88]. Activation of AKT-p53-p21 and telomere-p53-p21 in low miR-126 expression induced by hyperglycemia has been demonstrated in several studies [98, 99].

The epigenetic regulation of miR-126 expression has been studied more for solid tumors and, to a lesser extent, for hematological malignancies. It was shown that the expression of miR-126 in tumors closely correlates with the expression of *EGFL7*. The promoter of this gene contains a large CpG island, the demethylation of which leads to the activation of miR-126 [100]. Hypermethylation of the *EGFL7* promoter in breast cancer is characterized by low expression of miR-126 [83]. Hypermethylation of the *MIR-126* promoter region leads to a low level of microRNA in mesothelioma [101], colorectal cancer [102], lung cancer [103], esophageal squamous cell carcinoma [104, 101], glioma [105].

Z. Li et al. has demonstrated that overexpression of miR-126 in AML cells is associated with demethylation of *MIR-126* [92]. We have not found methylation studies in lymphomas (see Table 1).

miR-137

MiR-137 is a 23-nucleotide miRNA located on chromosome 1p22 in the long non-coding *MIR137HG* host gene. Bioinformatic analysis showed that about 1000 genes could be the targets for miR-137, of which

При многих солидных опухолях определяется низкая экспрессия miR-126 [79–81], данная микроРНК для них является опухолевым супрессором и реализует свои эффекты через различные мишени и сигнальные системы: *SDF-1A/CXCL12*, *VEGF-A*, *CCR1*, *SOX2*, *STAT3*, *ADAM9*, *LRP6*, *PIK3R2*, *CXCR4*, *SLC7A5*, *VEGF/PI3K/Akt/MRP1*, *MDM2* [78, 79, 81–86].

При многих вариантах гематологических неоплазий, наоборот, определяется высокая экспрессия miR-126: при первичной лимфоме ЦНС [87]; назальной НК-клеточной лимфоме [88]; множественной миеломе [89], ДВККЛ [90, 91]; ОМЛ [92, 93]. Низкая экспрессия miR-126 выявлена при лимфоме маргинальной зоны селезенки [94]; в клеточных линиях ОМЛ [95]; при остром и хроническом Т-клеточном лейкозе взрослых, и такие пациенты имели лучшую общую выживаемость [96]. При кожной Т-клеточной лимфоме показано, что miR-126 экспрессируется эндотелиальными клетками в опухолевой ткани, но не опухолевыми лимфоцитами [97]. Мишенями miR-126, которые были выявлены в вышеуказанных исследованиях при гемобластозах, являются *AKT*, *VEGF-A*, *CRK*, *EGFL7*, *IRS-1*, *p85beta*, *VCAM-1*, *HOXA*, *PLK*-киназа.

Н.Н. Chen et al. выявили, что miR-126 в клетках назальной НК-клеточной лимфомы ингибирует АКТ сигнальный путь. АКТ — это онкоген, активность которого модулируется опухолевым супрессором *TP53* [88]. Активация АКТ-p53-p21 и теломера-p53-p21 при низкой экспрессии miR-126, индуцированной гипергликемией, была продемонстрирована в нескольких исследованиях [98, 99].

Эпигенетическая регуляция экспрессии miR-126 изучена больше для солидных опухолей и в меньшей степени при гемобластозах. Было показано, что экспрессия miR-126 при опухолях тесно коррелирует с экспрессией *EGFL7*. Промотор данного гена содержит большой островок CpG, деметилирование которого приводит к активации miR-126 [100]. Гиперметилирование промотора *EGFL7* при раке молочной железы характеризуется низкой экспрессией miR-126 [83]. Гиперметилирование промоторного региона *MIR-126* приводит к низкому уровню микроРНК при мезотелиоме [101], колоректальном раке [102], раке легких [103], плоскоклеточной карциноме пищевода [104, 101], глиоме [105].

Z. Li et al. продемонстрировали, что гиперэкспрессия miR-126 в клетках ОМЛ связана с деметилированием *MIR-126* [92]. Исследований метилирования при лимфомах нами не обнаружено (см. табл. 1).

about 5% have been confirmed in experimental studies [106]. The targets of miR-137 affect various signaling pathways in the cell that influence cell differentiation, proliferation, migration, apoptosis, genetic instability, and methylation (see Table 1).

Low expression and tumor suppressive role of miR-137 have been shown in pituitary adenoma [107], prostate cancer [108], pancreatic cancer [109], renal cell carcinoma [110], endometrial cancer [111], hepatocellular cancer [112], colorectal cancer [113], non-small cell lung cancer [114], glioma [115].

Studies of miR-137 in hematological malignancies are few in number and concern acute leukemia and multiple myeloma. Y. Huang et al. found that the expression of miR-137 is reduced in JARID1B. They confirmed that miR-137 directly inhibits JARID1B and, as a consequence, cell proliferation, and induces apoptosis [116].

Expression of miR-137 was also significantly lower in cell lines and tumor tissue of patients with multiple myeloma compared to normal plasma cells [117]. Patient with MM with low levels of miR-137 had a significantly shorter overall and event-free survival as compared to patients with miR-137 overexpression [118]. It has been demonstrated that the reexpression of miR-137 leads to a decrease in the level of the MCL-1 protein, as well as activation of genes associated with apoptosis (*BAD*, *BAX*, *BID*, *BIM*), and the induction of apoptosis. MCL-1 plays an important role in the survival of MM cells due to its ability to resist pro-apoptotic stimuli. It is assumed that suppression of MCL-1 expression plays an important role in the response to drug-induced apoptotic stimuli [117]. It has been proven that MCL-1 is a direct target for miR-137 [117, 118].

Overexpression of miR-137 suppressed the levels of p-ATM/Chk2 and p-BRCA1, but increased the expression of p53, p21. These data indicate that abnormal expression of miR-137 may affect signaling of the AURKA/p53/ATM/Chk2 pathways and play a critical role in genetic instability and chemoresistance in patients with multiple myeloma [119].

MiR-137 increases susceptibility to bortezomib in xenograft mouse models of human multiple myeloma. Overexpression of miR-137 inhibited tumor growth *in vivo*. Tumors in mice from the experiment were analyzed by immunoblotting to assess the expression of the AURKA and p53 proteins. MicroRNA-137 is epigenetically “silent”, which leads to increased expression of AURKA. Overexpression of AURKA suppresses p53, which leads to an increase in p-ATM and p-Chk2, affects the expression of pATR and Chk1. This signaling network regulates drug resistance and genetic instability in MM.

МикроРНК miR-137

MiR-137 представляет собой 23-нуклеотидную микроРНК, расположенную на хромосоме 1p22 в длинном некодирующем гене-хозяине *MIR137HG*. Биоинформационный анализ показал, что около 1000 генов могут быть мишенями для miR-137, из них в экспериментальных исследованиях подтверждены около 5 % [106]. Мишени miR-137 затрагивают различные сигнальные пути в клетке, влияющие на клеточную дифференцировку, пролиферацию, миграцию, апоптоз, генетическую нестабильность, метилирование (см. табл. 1).

Низкая экспрессия и опухолесупрессорная роль miR-137 показаны при аденоме гипофиза [107], раке простаты [108], поджелудочной железы [109], почечно-клеточном раке [110], эндометриальном раке [111], гепатоцеллюлярном раке [112], колоректальном раке [113], немелкоклеточном раке легкого [114], глиоме [115].

Исследования miR-137 при гемобластозах немногочисленны и касаются острых лейкозов и множественной миеломы. Y. Huang et al. обнаружили, что экспрессия miR-137 снижена в линиях клеток и опухолевой ткани больных В-клеточным ОЛЛ и ассоциируется с высоким уровнем JARID1B. Они подтвердили, что miR-137 непосредственно ингибирует JARID1B и, как следствие, — пролиферацию клеток и индуцирует апоптоз [116].

Экспрессия miR-137 также была значительно ниже в клеточных линиях и опухолевой ткани больных множественной миеломой по сравнению с нормальными плазматическими клетками [117]. Пациенты с ММ с низким уровнем miR-137 имели статистически значимо более короткую общую и бессобытийную выживаемость по сравнению с больными с гиперэкспрессией miR-137 [118]. Продemonстрировано, что восстановление экспрессии miR-137 приводит к снижению уровня белка MCL-1, а также к активации генов, связанных с апоптозом (*BAD*, *BAX*, *BID*, *BIM*), и индукции апоптоза. MCL-1 играет важную роль для выживания клеток ММ благодаря своей способности противостоять проапоптотическим стимулам. Предполагается, что подавление экспрессии MCL-1 играет важную роль в ответе на апоптотические стимулы, индуцированные лекарственными препаратами [117]. Доказано, что MCL-1 является непосредственной мишенью для miR-137 [117, 118].

Гиперэкспрессия miR-137 подавляла уровни p-ATM/Chk2 и p-BRCA1, но усиливала экспрессию p53, p21. Эти данные показывают, что аномальная экспрессия miR-137 может влиять на передачу сигналов путей AURKA/p53/ATM/Chk2 и играть критическую роль в генетической неста-

Cell line studies in oral cancer [120], uveal melanoma [121], non-small cell lung cancer [122], colorectal cancer [123], stomach cancer, head and neck cancer [124], and breast cancer [125] have shown that the *MIR-137* gene is more regulated by methylation of a large CpG island in the promoter region of its gene located on chromosome 1p22.44; *MIR-137* expression is inversely correlated with the level of DNA methylation and is restored by DNA hypomethylating agents.

Methylation of *MIR-137* in hemoblastoses is poorly studied. Y. Yang et al. showed that therapy of MM cell lines with and without deletion of the 1p12-21 locus with the hypomethylating drug, decitabine, did not lead to statistically significant changes in miR-137 expression, which may indicate that gene hypermethylation does not play an important role in miR-137 dysregulation in MM. Low expression may be associated with the deletion of 1p, where the miR-137 gene is located. Deletions in the 1p12-21 region are associated with a poor prognosis for MM [117]. Subsequently, the same group of researchers discovered uniform methylation of 10 CpG regions in the *MIR-137* promoter and showed that the total methylation level was significantly higher in tumor tissue of patients and MM cell lines as compared to normal tissues; therapy with a hypomethylating agent restored the expression level of miR-137. MM patients with a high degree of methylation of the *MIR-137* promoter in tumor cells had a shorter event-free survival rate as compared to patients with a low level of methylation. In addition, hypermethylation of the *MIR-137* promoter was associated with MM stages according to the International and the Durie-Salmon Staging Systems, and a higher frequency of IgH translocation [119].

CONCLUSION

This review considers the molecular and genetic characteristics of a number of miRNAs that function in normal hematopoiesis, whose expression is dysregulated in the development of lymphoproliferative diseases. The last published results of studies on the diagnostic, prognostic and clinical significance of genes methylation of the miRNAs in malignant neoplasms of the blood system are presented.

The data obtained in the course of the literature review show that the role of miRNA in the development of tumors has been actively studied in recent decades, since they are involved in almost all cellular processes that modulate malignant cell transformation, including control of the cell cycle, response to DNA damage, differentiation, proliferation, apopto-

бильности и химиорезистентности у пациентов с множественной миеломой [119].

MiR-137 увеличивает чувствительность к бортезомибу в мышинных моделях множественной миеломы человека с ксенотрансплантатом. Гиперэкспрессия miR-137 ингибировала рост опухоли *in vivo*. Опухоли у мышей из эксперимента анализировали методом иммуноблоттинга для оценки экспрессии белков AURKA и p53. miR-137 эпигенетически «молчит», что приводит к увеличению экспрессии AURKA. Повышенная экспрессия AURKA подавляет p53, что приводит к увеличению p-ATM и p-Chk2, влияет на экспрессию pATR и Chk1. Эта сигнальная сеть регулирует лекарственную устойчивость и генетическую нестабильность при ММ.

Исследования в клеточных линиях при раке полости рта [120], увеальной меланоме [121], немелкоклеточном раке легкого [122], колоректальном раке [123], раке желудка, раке головы и шеи [124], раке молочной железы [125] показали, что ген *MIR-137* в большей степени регулируется метилированием большого CpG-островка в промоторной области его гена, расположенного на хромосоме 1p22.44, экспрессия *MIR-137* обратно коррелирует с уровнем ДНК-метилирования и восстанавливается ДНК-гипометилирующими агентами.

Метилирование *MIR-137* при гемобластозах мало изучено. Y. Yang et al. показали, что терапия гипометилирующим препаратом децитабином клеточных линий ММ с делецией локуса 1p12-21 и без нее не привела к статистически значимым изменениям экспрессии miR-137, что может свидетельствовать о том, что гиперметилирование гена не играет важной роли в дисрегуляции miR-137 при ММ. Низкая экспрессия может быть связана с делецией 1p, где находится ген miR-137. Делеции региона 1p12-21 ассоциированы с неблагоприятным прогнозом ММ [117]. В последующем та же группа исследователей обнаружила однородное метилирование 10 CpG-участков в промоторе *MIR-137* и показала, что общий уровень метилирования был статистически значимо выше в опухолевой ткани больных и клеточных линиях ММ по сравнению с нормальными тканями, терапия гипометилирующим агентом восстанавливала уровень экспрессии miR-137. Больные ММ с высокой степенью метилирования промотора *MIR-137* в опухолевых клетках имели более короткую бессобытийную выживаемость по сравнению с пациентами с низким уровнем метилирования. Кроме того, гиперметилирование промотора *MIR-137* ассоциировалось со стадиями ММ по классификациям ISS и Durie-Salmon и большей частотой транслокации IgH [119].

sis, aging, metabolism, epithelial-mesenchymal transition and metastasis [126, 127].

MiRNAs can be classified as tumor suppressors or pro-oncogenes [128]. The level of expression of the former in the process of neoplastic transformation of the cell can decrease, the level of the latter can increase. Tumor-suppressive miRNAs of the miR-34 cluster are well studied. An example of miRNAs with oncogenic potential are molecules of the miR-17-92 cluster [129]. The data presented in the review show that such a differentiation is not suitable for all molecules.

Gene expression profiling studies and bioinformatic analysis have shown that miRNA dysregulation is a common event in neoplasms. The tumor has its own spectrum of expression of these molecules, different from normal cells [5]. Evidence has been obtained that miRNAs not only act as intracellular messengers, but can also be secreted and circulate in the blood as part of apoptotic bodies, microvesicles, and exosomes [5, 126, 127].

It is known that precise regulation of the miRNA levels in hematopoietic cells is necessary for the correct course of hematopoiesis. For example, there are proteins involved in hematopoiesis (such as PUM1, PTEN, MYB and many others), the genes dosage of which must be very clearly regulated in the cell by miRNA, and its alteration results in various pathological conditions, including the development of malignant neoplasms [5].

MiRNAs have an important regulatory function in the immune system work, from maintaining the pool of stem cells to the maturation and functioning of T and B lymphocytes. They not only influence the direction of cell development, but can also play a more subtle role in giving the cell resistance or sensitivity to the most important biological processes — apoptosis, proliferation, differentiation, etc. [5]. Thus, based on the miRNA expression profiling, the possibility of dividing DLBCL into subgroups of germinal and nongerminal origin was shown [130, 131].

The involvement of miRNAs in lymphomagenesis has been confirmed in transgenic mouse models. Aberrant expression of miRNA not only leads to the development of lymphoproliferative diseases, but also contributes to an increase in the rate of their tumor progression. For the first time, the significance of miRNA dysregulation in the biology of hemoblastoses was assessed when it was shown that the genes of tumor suppressive miR-15a and miR-16-1 are located in the 13q14 locus, which is often deleted in chronic lymphocytic leukemia [132].

A number of miRNAs have unidirectional changes in the expression in different subtypes of lymphomas, such as, for example, an increase in the expres-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре рассмотрена молекулярно-генетическая характеристика ряда микроРНК, функционирующих при нормальном кроветворении, нарушение экспрессии которых показано при развитии лимфопролиферативных заболеваний. Приведены последние опубликованные результаты исследований по диагностическому, прогностическому и клиническому значению метилирования генов рассматриваемых микроРНК при злокачественных новообразованиях системы крови.

Полученные в ходе литературного обзора данные показывают, что роль микроРНК в развитии опухолей в последние десятилетия активно изучается, поскольку они участвуют практически во всех клеточных процессах, которые модулируют злокачественную трансформацию клеток, включая контроль клеточного цикла, ответ на повреждение ДНК, дифференцировку, пролиферацию, апоптоз, старение, обмен веществ, эпителиально-мезенхимальный переход и метастазирование [126, 127].

МикроРНК могут быть отнесены к классу онкосупрессоров или про-онкогенов [128]. Уровень экспрессии первых в процессе неопластической трансформации клетки может снижаться, уровень вторых — повышаться. Хорошо изучены онкосупрессорные микроРНК кластера miR-34. Примером микроРНК с онкогенным потенциалом являются молекулы кластера miR-17-92 [129]. Приведенные в обзоре данные показывают, что подобное разделение подходит не для всех молекул.

Исследования по профилированию экспрессии генов и биоинформационный анализ выявили, что дисрегуляция микроРНК является распространенным событием при новообразованиях. Опухоль имеет свой, отличный от нормальных клеток спектр экспрессии данных молекул [5]. Получены данные, свидетельствующие о том, что микроРНК не только действуют как внутриклеточные мессенджеры, но также могут секретироваться и циркулировать в крови как часть апоптотических тел, микровезикул и экзосом [5, 126, 127].

Известно, что точная регуляция содержания микроРНК в гемопоэтических клетках необходима для правильного протекания процессов кроветворения. Так, например, существуют белки, участвующие в гемопоэзе (такие как PUM1, PTEN, MYB и многие другие), дозировка генов которых должна очень четко регулироваться в клетке с помощью микроРНК, а ее нарушение приводит к различным патологическим состояниям, в том числе развитию злокачественных новообразований [5].

sion of oncogenic miR-155, miR-17-92b, and miR-21, as well as a decrease in the expression of oncogenic miR-15a/16, miR-34a, miR-150 and miR-29 molecules [5, 131, 133–138].

Funding. The work was carried out within the framework of the budgetary theme under the State Assignment No. AAAA-A17-117112850280-2.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

МикроРНК имеют важнейшую регуляторную функцию и в работе иммунной системы, начиная от поддержания пула стволовых клеток и заканчивая созреванием и функционированием Т- и В-лимфоцитов. Они не только влияют на направление развития клетки, но также могут играть более тонкую роль в придании клетке устойчивости или чувствительности к важнейшим биологическим процессам — апоптозу, пролиферации, дифференцировке и т.д. [5]. Так, на основе спектра экспрессии микроРНК показана возможность разделения ДВККЛ на классификационные подгруппы герминального и негерминального происхождения [130, 131].

Участие микроРНК в лимфогенезе подтверждено в моделях на трансгенных мышах. Аберрантная экспрессия микроРНК не только приводит к развитию лимфопролиферативных заболеваний, но и способствует увеличению темпов их опухолевой прогрессии. Впервые значение дисрегуляции микроРНК в биологии гемобластозов получило оценку, когда было показано, что в локусе 13q14, который часто подвергается делеции при хроническом лимфолейкозе, расположены гены онкосупрессорных микроРНК miR-15a и miR-16-1 [132].

Ряд микроРНК имеют однонаправленные изменения экспрессии при различных подтипах лимфом, таковыми, например, являются повышение экспрессии онкогенных miR-155, miR-17-92b и miR-21, а также снижение экспрессии онкосупрессорных miR-15a/16, miR-34a, miR-150 и miR-29 молекул [5, 131, 133–138].

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № AAAA-A17-117112850280-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hannafon B.N., Cai A., Calloway C.L. et al. miR-23b and miR-27b are oncogenic microRNAs in breast cancer: evidence from a CRISPR/Cas9 deletion study // *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19: 642. doi: 10.1186/s12885-019-5839-2.
2. Ambros V., Bartel B., Bartel D.P. et al. A uniform system for microRNA annotation // *RNA*. 2003. Vol. 9 (3). P. 277–279. doi: 10.1261/rna.2183803.
3. Fabian M.R., Sonenberg N., Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs // *Ann. Rev. Biochem.* 2010. Vol. 79. P. 351–379. doi: 10.1146/annurev-biochem-060308-103103.
4. Аушев В.Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением // *Клин. онкогематология*. 2015. Т. 8, № 1. С. 1–12.
5. Musilova K., Mraz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex // *Leukemia*. 2015. Vol. 29 (5). P. 1004–1017. doi: 10.1038/leu.2014.351.
6. O'Connell R.M., Baltimore D. MicroRNAs and hematopoietic cell development // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2012. Vol. 99. P. 145–174. doi: 10.1016/B978-0-12-387038-4.00006-9.
7. Mazan-Mamczarz K., Gartenhaus R.B. Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) // *Leuk. Res.* 2013. Vol. 37 (11). P. 1420–1428. doi: 10.1016/j.leukres.2013.08.020.
8. Chen X., Hu H., Guan X. et al. CpG island methylation status of miRNAs in esophageal squamous cell carcinoma // *Int. J. Cancer*. 2012. Vol. 130 (7). P. 1607–1613. doi: 10.1002/ijc.26171.
9. Wong K.Y., Yim R.L.H., Kwong Y.L. et al. Epigenetic inactivation of the *MIR129-2* in hematological malignancies // *J. Hematol. Oncol.* 2013. Vol. 6: 16. doi: 10.1186/1756-8722-6-16.
10. Baylin S.B., Jones P.A. Epigenetic determinants of cancer // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016. Vol. 8 (9): a019505. doi: 10.1101/cshperspect.a019505.
11. Yang J., Sun G., Hu Y. et al. Extracellular vesicle lncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 released from glioma stem cells modulates the inflammatory response of microglia after lipopolysaccharide stimulation through regulating miR-129-5p/high mobility group box-1 protein axis // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 10: 3161. doi: 10.3389/fimmu.2019.03161.
12. He Y., Huang C., Zhang L., Li J. Epigenetic repression of miR-129-2 in cancer // *Liver Int.* 2014. Vol. 34 (4): 646. doi: 10.1111/liv.12367.
13. Пронина И.В., Климов Е.А., Бурденный А.М. и др. Метилирование генов микроРНК miR-129-2, miR-9-1, изменение их экспрессии и активация генов потенциальных мишеней этих микроРНК при раке почки // *Молекулярная биология*. 2017. Т. 51, № 1. С. 73–84.
14. Daniunaite K., Dubikaityte M., Gibas P. et al. Clinical significance of miRNA host gene promoter methylation in prostate cancer // *Hum. Mol. Genet.* 2017. Vol. 26 (13). P. 2451–2461. doi: 10.1093/hmg/ddx138.
15. Tian Y.X., Zhang L., Sun L.G., Li M. Epigenetic regulation of miR-129-2 leads to overexpression of PDG-

REFERENCES

1. Hannafon B.N., Cai A., Calloway C.L. et al. (2019). miR-23b and miR-27b are oncogenic microRNAs in breast cancer: evidence from a CRISPR/Cas9 deletion study. *BMC Cancer*, 19, 642. doi: 10.1186/s12885-019-5839-2.
2. Ambros V., Bartel B., Bartel D.P. et al. (2003). A uniform system for microRNA annotation. *RNA*, 9 (3), 277–279. doi: 10.1261/rna.2183803.
3. Fabian M.R., Sonenberg N., Filipowicz W. (2010). Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. *Ann. Rev. Biochem.*, 79, 351–379. doi: 10.1146/annurev-biochem-060308-103103.
4. Aushev V.N. (2015). MicroRNA: small molecules of great significance. *Clinical Oncohematology*, 8 (1), 1–12.
5. Musilova K., Mraz M. (2015). MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex. *Leukemia*, 29 (5), 1004–1017. doi: 10.1038/leu.2014.351.
6. O'Connell R.M., Baltimore D. (2012). MicroRNAs and hematopoietic cell development. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 99, 145–174. doi: 10.1016/B978-0-12-387038-4.00006-9.
7. Mazan-Mamczarz K., Gartenhaus R.B. (2013). Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Leuk. Res.*, 37 (11), 1420–1428. doi: 10.1016/j.leukres.2013.08.020.
8. Chen X., Hu H., Guan X. et al. (2012). CpG island methylation status of miRNAs in esophageal squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer*, 130 (7), 1607–1613. doi: 10.1002/ijc.26171.
9. Wong K.Y., Yim R.L.H., Kwong Y.L. et al. (2013). Epigenetic inactivation of the *MIR129-2* in hematological malignancies. *J. Hematol. Oncol.*, 6, 16. doi: 10.1186/1756-8722-6-16.
10. Baylin S.B., Jones P.A. (2016). Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 8 (9), a019505. doi: 10.1101/cshperspect.a019505.
11. Yang J., Sun G., Hu Y. et al. (2020). Extracellular vesicle lncRNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 released from glioma stem cells modulates the inflammatory response of microglia after lipopolysaccharide stimulation through regulating miR-129-5p/high mobility group box-1 protein axis. *Front. Immunol.*, 10, 3161. doi: 10.3389/fimmu.2019.03161.
12. He Y., Huang C., Zhang L., Li J. (2014). Epigenetic repression of miR-129-2 in cancer. *Liver Int.*, 34 (4), 646. doi: 10.1111/liv.12367.
13. Pronina I.V., Klimov E.A., Burdennyj A.M. et al. (2017). Methylation of the genes for the microRNAs miR-129-2 and miR-9-1, changes in their expression, and activation of their potential target genes in clear cell renal cell carcinoma. *Molecular Biology*, 51 (1), 73–84.
14. Daniunaite K., Dubikaityte M., Gibas P. et al. (2017). Clinical significance of miRNA host gene promoter methylation in prostate cancer. *Hum. Mol. Genet.*, 26 (13), 2451–2461. doi: 10.1093/hmg/ddx138.
15. Tian Y.X., Zhang L., Sun L.G., Li M. (2015). Epigenetic regulation of miR-129-2 leads to overexpression of PDGFRa and FoxP1 in glioma cells. *Asian Pac.*

- FRa and FoxP1 in glioma cells // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015. Vol. 16 (14). P. 6129–6133. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.6129.
16. Deng B., Tang X., Wang Y. (2021). Role of microRNA-129 in cancer and non-cancerous diseases. *Exp. Ther. Med.*, 22 (3), 918. doi: 10.3892/etm.2021.10350.
 17. Torres-Ferreira J., Ramalho-Carvalho J., Gomez A. et al. MiR-193b promoter methylation accurately detects prostate cancer in urine sediments and miR-34b/c or miR-129-2 promoter methylation define subsets of clinically aggressive tumors // *Mol. Cancer*. 2017. Vol. 16 (1): 26. doi: 10.1186/s12943-017-0604-0.
 18. Heydarzadeh S., Ranjbar M., Karimi F., Seif F., Alivand M.R. Overview of host miRNA properties and their association with epigenetics, long non-coding RNAs, and Xeno-infectious factors // *Cell. Biosci.* 2021. Vol. 11 (1): 43. doi: 10.1186/s13578-021-00552-1.
 19. Tsai K.W., Wu C.W., Hu L.Y. et al. Epigenetic regulation of miR-34b and miR-129 expression in gastric cancer // *Int. J. Cancer*. 2011. Vol. 129 (11). P. 2600–2610. doi: 10.1002/ijc.25919.
 20. Gebhardt K., Edemir B., Groß E. et al. BRAF/EZH2 signaling represses miR-129-5p inhibition of SOX4 thereby modulating BRAFi resistance in melanoma // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13 (10): 2393. doi: 10.3390/cancers13102393.
 21. Koens L., Qin Y., Leung W.Y. et al. MicroRNA profiling of primary cutaneous large B-cell lymphomas // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (12): e82471. doi: 10.1371/journal.pone.0082471.
 22. Mei M., Wang Y., Wang Q. et al. CircCDYL serves as a new biomarker in mantle cell lymphoma and promotes cell proliferation // *Cancer Manag. Res.* 2019. Vol. 11. P. 10215–10221. doi: 10.2147/CMAR.S232075.
 23. Kim D., Nguyen Q.T., Lee J. et al. Anti-inflammatory roles of glucocorticoids are mediated by Foxp3⁺ regulatory T cells via a miR-342-dependent mechanism // *Immunity*. 2020. Vol. 53 (3). P. 581–596. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.002.
 24. Wang H., Wu J., Meng X. et al. MicroRNA-342 inhibits colorectal cancer cell proliferation and invasion by directly targeting DNA methyltransferase // *Carcinogenesis*. 2011. Vol. 32 (7). P. 1033–1042. doi: 10.1093/carcin/bgr081.
 25. Tai M.C., Kajino T., Nakatochi M. et al. miR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer // *Carcinogenesis*. 2015. Vol. 36 (12). P. 1464–1473. doi: 10.1093/carcin/bgv152.
 26. Gowda P.S., Wildman B.J., Trotter T.N. et al. Run x2 suppression by miR-342 and miR-363 inhibits multiple myeloma progression // *Mol. Cancer Res.* 2018. Vol. 16 (7). P. 1138–1148. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0606.
 27. Weng W., Okugawa Y., Toden S. et al. FOXM1 and FOXQ1 are promising prognostic biomarkers and novel targets of tumor-suppressive miR-342 in human colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* 2016. Vol. 22 (19). P. 4947–4957. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0360.
 28. Li Z., Wong K.Y., Chan G.C., Chng W.J., Chim C.S. Epigenetic silencing of EVL/miR-342 in multiple *J. Cancer Prev.*, 16 (14), 6129–6133. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.6129.
 16. Deng B., Tang X., Wang Y. (2021). Role of microRNA-129 in cancer and non-cancerous diseases. *Exp. Ther. Med.*, 22 (3), 918. doi: 10.3892/etm.2021.10350.
 17. Torres-Ferreira J., Ramalho-Carvalho J., Gomez A. et al. (2017). MiR-193b promoter methylation accurately detects prostate cancer in urine sediments and miR-34b/c or miR-129-2 promoter methylation define subsets of clinically aggressive tumors. *Mol. Cancer*, 16 (1), 26. doi: 10.1186/s12943-017-0604-0.
 18. Heydarzadeh S., Ranjbar M., Karimi F., Seif F., Alivand M.R. (2021). Overview of host miRNA properties and their association with epigenetics, long non-coding RNAs, and Xeno-infectious factors. *Cell. Biosci.*, 11 (1), 43. doi: 10.1186/s13578-021-00552-1.
 19. Tsai K.W., Wu C.W., Hu L.Y. et al. (2011). Epigenetic regulation of miR-34b and miR-129 expression in gastric cancer. *Int. J. Cancer*, 129 (11), 2600–2610. doi: 10.1002/ijc.25919.
 20. Gebhardt K., Edemir B., Groß E. et al. (2021). BRAF/EZH2 signaling represses miR-129-5p inhibition of SOX4 thereby modulating BRAFi resistance in melanoma. *Cancers (Basel)*, 13 (10), 2393. doi: 10.3390/cancers13102393.
 21. Koens L., Qin Y., Leung W.Y. et al. (2013). MicroRNA profiling of primary cutaneous large B-cell lymphomas. *PLoS One*, 8 (12), e82471. doi: 10.1371/journal.pone.0082471.
 22. Mei M., Wang Y., Wang Q. et al. (2019). CircCDYL serves as a new biomarker in mantle cell lymphoma and promotes cell proliferation. *Cancer Manag. Res.*, 11, 10215–10221. doi: 10.2147/CMAR.S232075.
 23. Kim D., Nguyen Q.T., Lee J. et al. (2020). Anti-inflammatory roles of glucocorticoids are mediated by Foxp3⁺ regulatory T cells via a miR-342-dependent mechanism. *Immunity*, 53 (3), 581–596. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.002.
 24. Wang H., Wu J., Meng X. et al. (2011). MicroRNA-342 inhibits colorectal cancer cell proliferation and invasion by directly targeting DNA methyltransferase. *Carcinogenesis*, 32 (7), 1033–1042. doi: 10.1093/carcin/bgr081.
 25. Tai M.C., Kajino T., Nakatochi M. et al. (2015). MiR-342-3p regulates MYC transcriptional activity via direct repression of E2F1 in human lung cancer. *Carcinogenesis*, 36 (12), 1464–1473. doi: 10.1093/carcin/bgv152.
 26. Gowda P.S., Wildman B.J., Trotter T.N. et al. (2018). Run x2 suppression by miR-342 and miR-363 inhibits multiple myeloma progression. *Mol. Cancer Res.*, 16 (7), 1138–1148. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0606.
 27. Weng W., Okugawa Y., Toden S. et al. (2016). FOXM1 and FOXQ1 are promising prognostic biomarkers and novel targets of tumor-suppressive miR-342 in human colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.*, 22 (19), 4947–4957. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0360.
 28. Li Z., Wong K.Y., Chan G.C., Chng W.J., Chim C.S. (2018). Epigenetic silencing of EVL/miR-342 in multiple myeloma. *Transl. Res.*, 192, 46–53. doi: 10.1016/j.trsl.2017.11.005.

- myeloma // Transl. Res. 2018. Vol. 192. P. 46–53. doi: 10.1016/j.trsl.2017.11.005.
29. Bai Y., Li Y., Bai J., Zhang Y. Hsa_circ_0004674 promotes osteosarcoma doxorubicin resistance by regulating the miR-342-3p/FBN1 axis // J. Orthop. Surg. Res. 2021. Vol. 16 (1): 510. doi: 10.1186/s13018-021-02631-y.
 30. Veys C., Benmoussa A., Contentin R. et al. Tumor suppressive role of miR-342-5p in human chondrosarcoma cells and 3D organoids // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22 (11): 5590. doi: 10.3390/ijms22115590.
 31. Romero-Cordoba S.L., Rodriguez-Cuevas S., Bautista-Pina V. et al. Loss of function of miR-342-3p results in MCT1 over-expression and contributes to oncogenic metabolic reprogramming in triple negative breast cancer // Sci. Rep. 2018. Vol. 8 (1): 12252. doi: 10.1038/s41598-018-29708-9.
 32. Ghafouri-Fard S., Dashti S., Farsi M., Hussien B.M., Taheri M. A review on the role of oncogenic lncRNA OIP5-AS1 in human malignancies // Biomed. Pharmacother. 2021. Vol. 137: 111366. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111366.
 33. Chen Z., Ying J., Shang W. et al. miR-342-3p regulates the proliferation and apoptosis of NSCLC cells by targeting BCL-2 // Technol. Cancer Res. Treat. 2021. Vol. 20: 15330338211041193. doi: 10.1177/15330338211041193.
 34. Zhou L., Li J., Tang Y., Yang M. Exosomal lncRNA LINC00659 transferred from cancer-associated fibroblasts promotes colorectal cancer cell progression via miR-342-3p/ANXA2 axis // J. Transl. Med. 2021. Vol. 19 (1): 8. doi: 10.1186/s12967-020-02648-7.
 35. Wang J., Yang Y., Cao Y., Tang X. miR-342 inhibits glioma cell proliferation by targeting GPRC5A // Mol. Med. Rep. 2019. Vol. 20 (1). P. 252–260. doi: 10.3892/mmr.2019.10242.
 36. Young J., Kawaguchi T., Yan L. et al. Tamoxifen sensitivity-related microRNA-342 is a useful biomarker for breast cancer survival. *Oncotarget*, 8 (59), 99978–99989. doi: 10.18632/oncotarget.21577.
 37. Li X.R., Chu H.J., Lu T. et al. miR-342-3p suppresses proliferation, migration and invasion by targeting FOXM1 in human cervical cancer // FEBS Lett. 2014. Vol. 588 (17). P. 3298–3307. doi: 10.1016/j.febslet.2014.07.020.
 38. Zhang M.Y., Calin G.A., Yuen K.S., Jin D.Y., Chim C.S. Epigenetic silencing of miR-342-3p in B cell lymphoma and its impact on autophagy // Clin. Epigenetics. 2020. Vol. 12 (1): 150. doi: 10.1186/s13148-020-00926-1.
 39. Kersy O., Salmon-Divon M., Shpilberg O., Hershkovitz-Rokah O. Non-coding RNAs in normal B-cell development and in mantle cell lymphoma: from molecular mechanism to biomarker and therapeutic agent potential // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22 (17): 9490. doi: 10.3390/ijms22179490.
 40. Mo J.S., Park Y.R., Chae S.C. MicroRNA 196B regulates HOXA5, HOXB6 and GLTP expression levels in colorectal cancer cells // Pathol. Oncol. Res. 2019. Vol. 25 (3). P. 953–959. doi: 10.1007/s12253-018-0399-3.
 41. Li Z., Huang H., Chen P. et al. Publisher correction: miR-196b directly targets both HOXA9/MEIS1 oncogenes and FAS tumour suppressor in MLL-rearranged leukaemia. *Nat. Commun.*, 9, 16192. doi: 10.1038/ncomms16192.
 29. Bai Y., Li Y., Bai J., Zhang Y. (2021). Hsa_circ_0004674 promotes osteosarcoma doxorubicin resistance by regulating the miR-342-3p/FBN1 axis. *J. Orthop. Surg. Res.*, 16 (1), 510. doi: 10.1186/s13018-021-02631-y.
 30. Veys C., Benmoussa A., Contentin R. et al. (2021). Tumor suppressive role of miR-342-5p in human chondrosarcoma cells and 3D organoids. *Int. J. Mol. Sci.*, 22 (11), 5590. doi: 10.3390/ijms22115590.
 31. Romero-Cordoba S.L., Rodriguez-Cuevas S., Bautista-Pina V. et al. (2018). Loss of function of miR-342-3p results in MCT1 over-expression and contributes to oncogenic metabolic reprogramming in triple negative breast cancer. *Sci. Rep.*, 8 (1), 12252. doi: 10.1038/s41598-018-29708-9.
 32. Ghafouri-Fard S., Dashti S., Farsi M., Hussien B.M., Taheri M. (2021). A review on the role of oncogenic lncRNA OIP5-AS1 in human malignancies. *Biomed. Pharmacother.*, 137, 111366. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111366.
 33. Chen Z., Ying J., Shang W. et al. (2021). miR-342-3p regulates the proliferation and apoptosis of NSCLC cells by targeting BCL-2. *Technol. Cancer Res. Treat.*, 20, 15330338211041193. doi: 10.1177/15330338211041193.
 34. Zhou L., Li J., Tang Y., Yang M. (2021). Exosomal lncRNA LINC00659 transferred from cancer-associated fibroblasts promotes colorectal cancer cell progression via miR-342-3p/ANXA2 axis. *J. Transl. Med.*, 19 (1), 8. doi: 10.1186/s12967-020-02648-7.
 35. Wang J., Yang Y., Cao Y., Tang X. (2019). miR-342 inhibits glioma cell proliferation by targeting GPRC5A. *Mol. Med. Rep.*, 20 (1), 252–260. doi: 10.3892/mmr.2019.10242.
 36. Young J., Kawaguchi T., Yan L. et al. (2017). Tamoxifen sensitivity-related microRNA-342 is a useful biomarker for breast cancer survival. *Oncotarget*, 8 (59), 99978–99989. doi: 10.18632/oncotarget.21577.
 37. Li X.R., Chu H.J., Lu T. et al. (2014). miR-342-3p suppresses proliferation, migration and invasion by targeting FOXM1 in human cervical cancer. *FEBS Lett.*, 588 (17), 3298–3307. doi: 10.1016/j.febslet.2014.07.020.
 38. Zhang M.Y., Calin G.A., Yuen K.S., Jin D.Y., Chim C.S. (2020). Epigenetic silencing of miR-342-3p in B cell lymphoma and its impact on autophagy. *Clin. Epigenetics*, 12 (1), 150. doi: 10.1186/s13148-020-00926-1.
 39. Kersy O., Salmon-Divon M., Shpilberg O., Hershkovitz-Rokah O. (2021). Non-coding RNAs in normal B-cell development and in mantle cell lymphoma: from molecular mechanism to biomarker and therapeutic agent potential. *Int. J. Mol. Sci.*, 22 (17), 9490. doi: 10.3390/ijms22179490.
 40. Mo J.S., Park Y.R., Chae S.C. (2019). MicroRNA 196B regulates HOXA5, HOXB6 and GLTP expression levels in colorectal cancer cells. *Pathol. Oncol. Res.*, 25 (3), 953–959. doi: 10.1007/s12253-018-0399-3.
 41. Li Z., Huang H., Chen P. et al. (2018). Publisher correction: miR-196b directly targets both HOXA9/MEIS1 oncogenes and FAS tumour suppressor in MLL-rearranged leukaemia. *Nat. Commun.*, 9, 16192. doi: 10.1038/ncomms16192.

- leukaemia // Nat. Commun. 2018. Vol. 9: 16192. doi: 10.1038/ncomms16192.
42. Hou Y.Y., You J.J., Yang C.M. et al. Aberrant DNA hypomethylation of miR-196b contributes to migration and invasion of oral cancer // *Oncol. Lett.* 2016. Vol. 11 (6). P. 4013–4021. doi: 10.3892/ol.2016.4491.
 43. Bhatia S., Kaul D., Varma N. Potential tumor suppressive function of miR-196b in B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia // *Mol. Cell Biochem.* 2010. Vol. 340 (1–2). P. 97–106. doi: 10.1007/s11010-010-0406-9.
 44. Tellez C.S., Juri D.E., Do K. et al. miR-196b is epigenetically silenced during the premalignant stage of lung carcinogenesis // *Cancer Res.* 2016. Vol. 76 (16). P. 4741–4751. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3367.
 45. Kanno S., Noshio K., Ishigami K. et al. MicroRNA-196b is an independent prognostic biomarker in patients with pancreatic cancer // *Carcinogenesis*. 2017. Vol. 38 (4). P. 425–431. doi: 10.1093/carcin/bgx013.
 46. Abe W., Nasu K., Nakada C. et al. miR-196b targets c-myc and Bcl-2 expression, inhibits proliferation and induces apoptosis in endometriotic stromal cells // *Hum. Rep.* 2013. Vol. 28. P. 750–761. doi: 10.1093/humrep/des446.
 47. Chen C., Zhang Y., Zhang L., Weakley S.M., Yao Q. MicroRNA-196: critical roles and clinical applications in development and cancer // *J. Cell. Mol. Med.* 2011. Vol. 15 (1). P. 14–23. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01219.x.
 48. Li Y., Li J., Liu Z., Zhang Y. High expression of miR-196b predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer // *Onco Targets Ther.* 2020. Vol. 13. P. 9797–9806. doi: 10.2147/OTT.S254942.
 49. Wei H., Zhang J., Tan K. et al. Benzene-induced aberrant miRNA expression profile in hematopoietic progenitor cells in C57BL/6 mice // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16 (11). P. 27058–27071. doi: 10.3390/ijms161126001.
 50. Li Z., Huang H., Chen P. et al. miR-196b directly targets both HOXA9/MEIS1 oncogenes and FAS tumour suppressor in MLL-rearranged leukaemia // *Nat. Com.* 2012. Vol. 3: 688. doi: 10.1038/ncomms1681.
 51. Visani M., Marucci G., de Biase D. et al. miR-196B-5P and miR-200B-3P are differentially expressed in medulloblastomas of adults and children // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11 (9): 1633. doi: 10.3390/diagnostics11091633.
 52. Cheng A.J., You G.R., Lee C.J. et al. Systemic investigation identifying salivary miR-196b as a promising biomarker for early detection of head-neck cancer and oral precancer lesions // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11 (8): 1411. doi: 10.3390/diagnostics11081411.
 53. Shafik R.E., Abd Wahab N., Mokhtar M.M., El Taweel M.A., Ebeid F. Expression of microRNA-181a and microRNA-196b in egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2020. Vol. 21 (11). P. 3429–3434. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3429.
 54. Liu Y., Zheng W., Song Y., Ma W., Yin H. Low expression of miR-196b enhances the expression of BCR-ABL1 and HOXA9 oncogenes in chronic myeloid leukemogenesis // *PLoS One*. 2013. Vol. 8: e68442. doi: 10.1371/journal.pone.0068442.
 55. Hou Y.Y., You J.J., Yang C.M. et al. (2016). Aberrant DNA hypomethylation of miR-196b contributes to migration and invasion of oral cancer. *Oncol. Lett.*, 11 (6), 4013–4021. doi: 10.3892/ol.2016.4491.
 43. Bhatia S., Kaul D., Varma N. (2010). Potential tumor suppressive function of miR-196b in B-cell lineage acute lymphoblastic leukemia. *Mol. Cell Biochem.*, 340 (1–2), 97–106. doi: 10.1007/s11010-010-0406-9.
 44. Tellez C.S., Juri D.E., Do K. et al. (2016). miR-196b is epigenetically silenced during the premalignant stage of lung carcinogenesis. *Cancer Res.*, 76 (16), 4741–4751. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3367.
 45. Kanno S., Noshio K., Ishigami K. et al. (2017). MicroRNA-196b is an independent prognostic biomarker in patients with pancreatic cancer. *Carcinogenesis*, 38 (4), 425–431. doi: 10.1093/carcin/bgx013.
 46. Abe W., Nasu K., Nakada C. et al. (2013). miR-196b targets c-myc and Bcl-2 expression, inhibits proliferation and induces apoptosis in endometriotic stromal cells. *Hum. Rep.*, 28, 750–761. doi: 10.1093/humrep/des446.
 47. Chen C., Zhang Y., Zhang L., Weakley S.M., Yao Q. (2011). MicroRNA-196: critical roles and clinical applications in development and cancer. *J. Cell. Mol. Med.*, 15 (1), 14–23. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01219.x.
 48. Li Y., Li J., Liu Z., Zhang Y. (2020). High expression of miR-196b predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *Onco Targets Ther.*, 13, 9797–9806. doi: 10.2147/OTT.S254942.
 49. Wei H., Zhang J., Tan K. et al. (2015). Benzene-induced aberrant miRNA expression profile in hematopoietic progenitor cells in C57BL/6 mice. *Int. J. Mol. Sci.*, 16 (11), 27058–27071. doi: 10.3390/ijms161126001.
 50. Li Z., Huang H., Chen P. et al. (2012). miR-196b directly targets both HOXA9/MEIS1 oncogenes and FAS tumour suppressor in MLL-rearranged leukaemia. *Nat. Com.*, 3, 688. doi: 10.1038/ncomms1681.
 51. Visani M., Marucci G., de Biase D. et al. (2021). miR-196B-5P and miR-200B-3P are differentially expressed in medulloblastomas of adults and children. *Diagnostics (Basel)*, 11 (9), 1633. doi: 10.3390/diagnostics11091633.
 52. Cheng A.J., You G.R., Lee C.J. et al. (2021). Systemic investigation identifying salivary miR-196b as a promising biomarker for early detection of head-neck cancer and oral precancer lesions. *Diagnostics (Basel)*, 11 (8), 1411. doi: 10.3390/diagnostics11081411.
 53. Shafik R.E., Abd Wahab N., Mokhtar M.M., El Taweel M.A., Ebeid F. (2020). Expression of microRNA-181a and microRNA-196b in egyptian pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 21 (11), 3429–3434. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.11.3429.
 54. Liu Y., Zheng W., Song Y., Ma W., Yin H. (2013). Low expression of miR-196b enhances the expression of BCR-ABL1 and HOXA9 oncogenes in chronic myeloid leukemogenesis. *PLoS One*, 8, e68442. doi: 10.1371/journal.pone.0068442.
 55. Schotte D., Lange-Turenhout E.A., Stumpel D.J. et al. (2010). Expression of miR-196b is not exclusively MLL-driven but is especially linked to activation of HOXA genes in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, 95 (10), 1675–1682. doi: 10.3324/haematol.2010.023481.

55. Schotte D., Lange-Turenhout E.A., Stumpel D.J. et al. Expression of miR-196b is not exclusively MLL-driven but is especially linked to activation of HOXA genes in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Haematologica*. 2010. Vol. 95 (10). P. 1675–1682. doi: 10.3324/haematol.2010.023481.
56. Saki N., Abroun S., Soleimani M. et al. Involvement of microRNA in T-cell differentiation and malignancy // *Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell Res.* 2015. Vol. 9 (1). P. 33–49.
57. Hurtado López A.M., Chen-Liang T.H., Zurdo M. et al. Cancer testis antigens in myelodysplastic syndromes revisited: a targeted RNA-seq approach // *Oncoimmunology*. 2020. Vol. 9 (1): 1824642. doi: 10.1080/2162402X.2020.1824642.
58. Dombret H., Seymour J.F., Butrym A. et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts // *Blood*. 2015. Vol 126 (3). P. 291–299. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664.
59. Luan C., Yang Z., Chen B. The functional role of microRNA in acute lymphoblastic leukemia: relevance for diagnosis, differential diagnosis, prognosis, and therapy // *Onco Targets Ther.* 2015. Vol. 8. P. 2903–2914. doi: 10.2147/OTT.S92470.
60. Muraoka T., Soh J., Toyooka S. et al. Impact of aberrant methylation of microRNA-9 family members on non-small cell lung cancers // *Mol. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 1 (1). P. 185–189. doi: 10.3892/mco.2012.18.
61. Jia D., Lin W., Tang H. et al. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression to identify key epigenetic genes in glioblastoma // *Aging (Albany NY)*. 2019. Vol. 11 (15). P. 5579–5592. doi: 10.18632/aging.102139.
62. Zhang J., Cheng J., Zeng Z. et al. Comprehensive profiling of novel microRNA-9 targets and a tumor suppressor role of microRNA-9 via targeting IGF2BP1 in hepatocellular carcinoma // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6 (39). P. 42040–42052. doi: 10.18632/oncotarget.5969.
63. Zhang J., Jia J., Zhao L. et al. Down-regulation of microRNA-9 leads to activation of IL-6/Jak/STAT3 pathway through directly targeting IL-6 in HeLa cell // *Mol. Carcinogen.* 2016. Vol. 55 (5). P. 732–742. doi: 10.1002/mc.22317.
64. Zhu M., Xu Y., Ge M., Gui Z., Yan F. Regulation of UHRF1 by microRNA-9 modulates colorectal cancer cell proliferation and apoptosis // *Cancer Sci.* 2015. Vol. 106 (7). P. 833–839. doi: 10.1111/cas.12689.
65. Vrabec K., Boštjančič E., Koritnik B. et al. Differential expression of several miRNAs and the host genes *AATK* and *DNM2* in leukocytes of sporadic ALS patients // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. Vol. 11: 106. doi: 10.3389/fnmol.2018.00106.
66. Roman-Gomez J., Agirre X., Jiménez-Velasco A. et al. Epigenetic regulation of microRNAs in acute lymphoblastic leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (8). P. 1316–1322. doi: 10.1200/JCO.2008.19.3441.
67. Cui Y., Xue Y., Dong S., Zhang P. Plasma microRNA-9 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with esophageal squamous cell carcinoma // *J. Int. Med. Res.* 2017. Vol. 45 (4). P. 1310–1317. doi: 10.1177/0300060517709370.
68. Saki N., Abroun S., Soleimani M. et al. (2015). Involvement of microRNA in T-cell differentiation and malignancy. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem. Cell Res.*, 9 (1), 33–49.
69. Hurtado López A.M., Chen-Liang T.H., Zurdo M. et al. (2020). Cancer testis antigens in myelodysplastic syndromes revisited: a targeted RNA-seq approach. *Oncoimmunology*, 9 (1), 1824642. doi: 10.1080/2162402X.2020.1824642.
70. Dombret H., Seymour J.F., Butrym A. et al. (2015). International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*, 126 (3), 291–299. doi: 10.1182/blood-2015-01-621664.
71. Luan C., Yang Z., Chen B. (2015). The functional role of microRNA in acute lymphoblastic leukemia: relevance for diagnosis, differential diagnosis, prognosis, and therapy. *Onco Targets Ther.*, 8, 2903–2914. doi: 10.2147/OTT.S92470.
72. Muraoka T., Soh J., Toyooka S. et al. (2013). Impact of aberrant methylation of microRNA-9 family members on non-small cell lung cancers. *Mol. Clin. Oncol.*, 1 (1), 185–189. doi: 10.3892/mco.2012.18.
73. Jia D., Lin W., Tang H. et al. (2019). Integrative analysis of DNA methylation and gene expression to identify key epigenetic genes in glioblastoma. *Aging (Albany NY)*, 11 (15), 5579–5592. doi: 10.18632/aging.102139.
74. Zhang J., Cheng J., Zeng Z. et al. (2015). Comprehensive profiling of novel microRNA-9 targets and a tumor suppressor role of microRNA-9 via targeting IGF2BP1 in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 6 (39), 42040–42052. doi: 10.18632/oncotarget.5969.
75. Zhang J., Jia J., Zhao L. et al. (2016). Down-regulation of microRNA-9 leads to activation of IL-6/Jak/STAT3 pathway through directly targeting IL-6 in HeLa cell. *Mol. Carcinogen.*, 55 (5), 732–742. doi: 10.1002/mc.22317.
76. Zhu M., Xu Y., Ge M., Gui Z., Yan F. (2015). Regulation of UHRF1 by microRNA-9 modulates colorectal cancer cell proliferation and apoptosis. *Cancer Sci.*, 106 (7), 833–839. doi: 10.1111/cas.12689.
77. Vrabec K., Boštjančič E., Koritnik B. et al. (2018). Differential expression of several miRNAs and the host genes *AATK* and *DNM2* in leukocytes of sporadic ALS patients. *Front. Mol. Neurosci.*, 11, 106. doi: 10.3389/fnmol.2018.00106.
78. Roman-Gomez J., Agirre X., Jiménez-Velasco A. et al. (2009). Epigenetic regulation of microRNAs in acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 27 (8), 1316–1322. doi: 10.1200/JCO.2008.19.3441.
79. Cui Y., Xue Y., Dong S., Zhang P. (2017). Plasma microRNA-9 as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J. Int. Med. Res.*, 45 (4), 1310–1317. doi: 10.1177/0300060517709370.
80. Mittal N., Li L., Sheng Y. et al. (2019). A critical role of epigenetic inactivation of miR-9 in EVI1^{high} pediatric AML. *Mol. Cancer*, 18 (1), 30. doi: 10.1186/s12943-019-0952-z.
81. Rodríguez-Otero P., Román-Gómez J., Vilas-Zorroz A. et al. (2011). Deregulation of FGFR1 and CDK6 oncogenic pathways in acute lymphoblastic leukaemia harbouring epigenetic modifications of the

68. Mittal N., Li L., Sheng Y. et al. A critical role of epigenetic inactivation of miR-9 in EVI1^{high} pediatric AML // *Mol. Cancer*. 2019. Vol. 18 (1): 30. doi: 10.1186/s12943-019-0952-z.
69. Rodriguez-Otero P., Román-Gómez J., Vilas-Zorano A. et al. Dereglulation of FGFR1 and CDK6 oncogenic pathways in acute lymphoblastic leukaemia harbouring epigenetic modifications of the miR9 family // *Br. J. Haematol.* 2011. Vol. 155 (1). P. 73–83. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08812.x.
70. Gao L., Cheng D., Yang J. et al. Sulforaphane epigenetically demethylates the CpG sites of the miR-9-3 promoter and reactivates miR-9-3 expression in human lung cancer A549 cells // *J. Nutr. Biochem.* 2018. Vol. 56. P. 109–115. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.01.015.
71. Emmrich S., Katsman-Kuipers J.E., Henke K. et al. miR-9 is a tumor suppressor in pediatric AML with t(8;21) // *Leukemia*. 2014. Vol. 28 (5). P. 1022–1032. doi: 10.1038/leu.2013.357.
72. Kim B.G., Gao M.Q., Kang S. et al. Mechanical compression induces VEGFA overexpression in breast cancer via DNMT3A-dependent miR-9 downregulation // *Cell Death Dis.* 2017. Vol. 8 (3): e2646. doi: 10.1038/cddis.2017.73.
73. Liu S., Kumar S.M., Lu H. et al. MicroRNA-9 up-regulates E-cadherin through inhibition of NF-κB1-Snail1 pathway in melanoma // *J. Pathol.* 2012. Vol. 226 (1). P. 61–72. doi: 10.1002/path.2964.
74. Senyuk V., Zhang Y., Liu Y. et al. Critical role of miR-9 in myelopoiesis and EVI1-induced leukemogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110 (14). P. 5594–5599. doi: 10.1073/pnas.1302645110.
75. Panuzzo C., Signorino E., Calabrese C. et al. Landscape of tumor suppressor mutations in acute myeloid leukemia // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9 (3): 802. doi: 10.3390/jcm9030802.
76. Zhou L., Fu L., Lv N. et al. A minicircuitry comprised of microRNA-9 and SIRT1 contributes to leukemogenesis in t(8;21) acute myeloid leukemia // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21 (4). P. 786–794.
77. Alhasan L. MiR-126 modulates angiogenesis in breast cancer by targeting VEGF-A-mRNA // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019. Vol. 20 (1). P. 193–197. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.193.
78. Saito Y., Friedman G.F., Chihara Y. et al. Epigenetic therapy upregulates the tumour suppressor microRNA-126 and its host gene *EGFL7* in human cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 379 (3). P. 726–731. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.12.098.
79. Zhao C., Li Y., Zhang M., Yang Y., Chang L. miR-126 inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis of hepatocellular carcinoma cells partially by targeting *Sox2* // *Hum. Cell*. 2015. Vol. 28 (2). P. 91–99. doi: 10.1007/s13577-014-0105-z.
80. Li F. Expression and correlation of miR-124 and miR-126 in breast cancer // *Oncol. Lett.* 2019. Vol. 17 (6). P. 5115–5119. doi: 10.3892/ol.2019.10184.
81. Liu R., Zhang Y.S., Zhang S. et al. MiR-126-3p suppresses the growth, migration and invasion of NSCLC via targeting CCR1 // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23 (2). P. 679–689. doi: 10.26355/eur-rev_201901_16881.
- miR9 family. *Br. J. Haematol.*, 155 (1), 73–83. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08812.x.
70. Gao L., Cheng D., Yang J. et al. (2018). Sulforaphane epigenetically demethylates the CpG sites of the miR-9-3 promoter and reactivates miR-9-3 expression in human lung cancer A549 cells. *J. Nutr. Biochem.*, 56, 109–115. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.01.015.
71. Emmrich S., Katsman-Kuipers J.E., Henke K. et al. (2014). miR-9 is a tumor suppressor in pediatric AML with t(8;21). *Leukemia*, 28 (5), 1022–1032. doi: 10.1038/leu.2013.357.
72. Kim B.G., Gao M.Q., Kang S. et al. (2017). Mechanical compression induces VEGFA overexpression in breast cancer via DNMT3A-dependent miR-9 downregulation. *Cell Death Dis.*, 8 (3), e2646. doi: 10.1038/cddis.2017.73.
73. Liu S., Kumar S.M., Lu H. et al. (2012). MicroRNA-9 up-regulates E-cadherin through inhibition of NF-κB1-Snail1 pathway in melanoma. *J. Pathol.*, 226 (1), 61–72. doi: 10.1002/path.2964.
74. Senyuk V., Zhang Y., Liu Y. et al. (2013). Critical role of miR-9 in myelopoiesis and EVI1-induced leukemogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110 (14), 5594–5599. doi: 10.1073/pnas.1302645110.
75. Panuzzo C., Signorino E., Calabrese C. et al. (2020). Landscape of tumor suppressor mutations in acute myeloid leukemia. *J. Clin. Med.*, 9 (3), 802. doi: 10.3390/jcm9030802.
76. Zhou L., Fu L., Lv N. et al. (2017). A minicircuitry comprised of microRNA-9 and SIRT1 contributes to leukemogenesis in t(8;21) acute myeloid leukemia. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 21 (4), 786–794.
77. Alhasan L. (2019). MiR-126 modulates angiogenesis in breast cancer by targeting VEGF-A-mRNA. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 20 (1), 193–197. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.193.
78. Saito Y., Friedman G.F., Chihara Y. et al. (2009). Epigenetic therapy upregulates the tumour suppressor microRNA-126 and its host gene *EGFL7* in human cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 379 (3), 726–731. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.12.098.
79. Zhao C., Li Y., Zhang M., Yang Y., Chang L. (2015). miR-126 inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis of hepatocellular carcinoma cells partially by targeting *Sox2*. *Hum. Cell*, 28 (2), 91–99. doi: 10.1007/s13577-014-0105-z.
80. Li F. (2019). Expression and correlation of miR-124 and miR-126 in breast cancer. *Oncol. Lett.*, 17 (6), 5115–5119. doi: 10.3892/ol.2019.10184.
81. Liu R., Zhang Y.S., Zhang S. et al. (2019). MiR-126-3p suppresses the growth, migration and invasion of NSCLC via targeting CCR1. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 23 (2), 679–689. doi: 10.26355/eur-rev_201901_16881.
82. Moradi Sarabi M., Zahedi S.A., Pajouhi N. et al. (2018). The effects of dietary polyunsaturated fatty acids on miR-126 promoter DNA methylation status and VEGF protein expression in the colorectal cancer cells. *Genes Nutr.*, 13, 32. doi: 10.1186/s12263-018-0623-5.
83. Miao Y., Lu J., Fan B., Sun L. (2020). MicroRNA-126-5p inhibits the migration of breast cancer cells by directly targeting CNOT7. *Technol. Can-*

82. Moradi Sarabi M., Zahedi S.A., Pajouhi N. et al. The effects of dietary polyunsaturated fatty acids on miR-126 promoter DNA methylation status and VEGF protein expression in the colorectal cancer cells // *Genes Nutr.* 2018. Vol. 13: 32. doi: 10.1186/s12263-018-0623-5.
83. Miao Y., Lu J., Fan B., Sun L. MicroRNA-126-5p inhibits the migration of breast cancer cells by directly targeting CNOT7 // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2020. Vol. 19: 1533033820977545. doi: 10.1177/1533033820977545.
84. Yu J., Fan Q., Li L. The MCM3AP-AS1/miR-126/VEGF axis regulates cancer cell invasion and migration in endometrioid carcinoma // *World J. Surg. Oncol.* 2021. Vol. 19 (1): 213. doi: 10.1186/s12957-021-02316-0.
85. Chen S.R., Cai W.P., Dai X.J. et al. Research on miR-126 in glioma targeted regulation of PTEN/PI3K/Akt and MDM2-p53 pathways // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23 (8). P. 3461–3470. doi: 10.26355/eurev_201904_17711.
86. Chen W., Yu J., Xie R. et al. Roles of the SNHG7/microRNA-9-5p/DPP4 ceRNA network in the growth and ¹³¹I resistance of thyroid carcinoma cells through PI3K/Akt activation // *Oncol. Rep.* 2021. Vol. 45 (4): 3. doi: 10.3892/or.2021.7954.
87. Takashima Y., Kawaguchi A., Iwade Y. et al. MicroRNA signature constituted of miR-30d, miR-93, and miR-181b is a promising prognostic marker in primary central nervous system lymphoma // *PLoS One.* 2019. Vol. 14 (1): e0210400. doi: 10.1371/journal.pone.0210400.
88. Chen H.H., Huang W.T., Yang L.W., Lin C.W. The PTEN-AKT-mTOR/RICTOR pathway in nasal natural killer cell lymphoma is activated by miR-494-3p via PTEN but inhibited by miR-142-3p via RICTOR // *Am. J. Pathol.* 2015. Vol. 185 (5). P. 1487–1499. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.01.025.
89. Bong I.P.N., Ng C.C., Baharuddin P., Zakaria Z. MicroRNA expression patterns and target prediction in multiple myeloma development and malignancy // *Genes Genomics.* 2017. Vol. 39 (5). P. 533–540. doi: 10.1007/s13258-017-0518-7.
90. Andrade T.A., Evangelista A.F., Campos A.H. et al. A microRNA signature profile in EBV+ diffuse large B-cell lymphoma of the elderly // *Oncotarget.* 2014. Vol. 5 (23). P. 11813–11826. doi: 10.18632/oncotarget.
91. Borges N.M., do Vale Elias M., Fook-Alves V.L. et al. AngiomiRs expression profiling in diffuse large B-Cell lymphoma // *Oncotarget.* 2016. Vol. 7 (4). P. 4806–4816. doi: 10.18632/oncotarget.6624.
92. Li Z., Lu J., Sun M. et al. Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations // *Sci. USA.* 2008. Vol. 105 (40). P. 15535–15540. doi: 10.1073/pnas.0808266105.
93. Cammarata G., Augugliaro L., Salemi D. et al. Differential expression of specific microRNA and their targets in acute myeloid leukemia // *Am. J. Hematol.* 2010. Vol. 85 (5). P. 331–339. doi: 10.1002/ajh.21667.
94. Peveling-Oberhag J., Crisman G., Schmidt A. et al. Dysregulation of global microRNA expression in splenic marginal zone lymphoma and influence of chronic hepatitis C virus infection // *Leukemia.* 2012. Vol. 26 (7). P. 1654–1662. doi: 10.1038/leu.2012.29.
95. Schoof E.M., Lechman E.R., Dick J.E. (2016). Global proteomics dataset of miR-126 overexpression in acute myeloid leukemia. *Data Brief*, 9, 57–61. doi: 10.1016/j.dib.2016.07.035.
96. Ishihara K., Sasaki D., Tsuruda K. et al. (2012). Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression and prognosis in adult T-cell leukemia. *Cancer Epidemiol.*, 36 (6), 560–565. doi: 10.1016/j.canep.2012.07.002.
97. Kopp K.L., Ralfkiaer U., Nielsen B.S. et al. (2013). Expression of miR-155 and miR-126 in situ in cutaneous Res. Treat., 19, 1533033820977545. doi: 10.1177/1533033820977545.
84. Yu J., Fan Q., Li L. (2021). The MCM3AP-AS1/miR-126/VEGF axis regulates cancer cell invasion and migration in endometrioid carcinoma. *World J. Surg. Oncol.*, 19 (1), 213. doi: 10.1186/s12957-021-02316-0.
85. Chen S.R., Cai W.P., Dai X.J. et al. (2019). Research on miR-126 in glioma targeted regulation of PTEN/PI3K/Akt and MDM2-p53 pathways. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 23 (8), 3461–3470. doi: 10.26355/eurev_201904_17711.
86. Chen W., Yu J., Xie R. et al. (2021). Roles of the SNHG7/microRNA-9-5p/DPP4 ceRNA network in the growth and ¹³¹I resistance of thyroid carcinoma cells through PI3K/Akt activation. *Oncol. Rep.*, 45 (4), 3. doi: 10.3892/or.2021.7954.
87. Takashima Y., Kawaguchi A., Iwade Y. et al. (2019). MicroRNA signature constituted of miR-30d, miR-93, and miR-181b is a promising prognostic marker in primary central nervous system lymphoma. *PLoS One*, 14 (1), e0210400. doi: 10.1371/journal.pone.0210400.
88. Chen H.H., Huang W.T., Yang L.W., Lin C.W. (2015). The PTEN-AKT-mTOR/RICTOR pathway in nasal natural killer cell lymphoma is activated by miR-494-3p via PTEN but inhibited by miR-142-3p via RICTOR. *Am. J. Pathol.*, 185 (5), 1487–1499. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.01.025.
89. Bong I.P.N., Ng C.C., Baharuddin P., Zakaria Z. (2017). MicroRNA expression patterns and target prediction in multiple myeloma development and malignancy. *Genes Genomics*, 39 (5), 533–540. doi: 10.1007/s13258-017-0518-7.
90. Andrade T.A., Evangelista A.F., Campos A.H. et al. (2014). A microRNA signature profile in EBV+ diffuse large B-cell lymphoma of the elderly. *Oncotarget*, 5 (23), 11813–11826. doi: 10.18632/oncotarget.
91. Borges N.M., do Vale Elias M., Fook-Alves V.L. et al. (2016). AngiomiRs expression profiling in diffuse large B-Cell lymphoma. *Oncotarget*, 7 (4), 4806–4816. doi: 10.18632/oncotarget.6624.
92. Li Z., Lu J., Sun M. et al. (2008). Distinct microRNA expression profiles in acute myeloid leukemia with common translocations. *Sci. USA*, 105 (40), 15535–15540. doi: 10.1073/pnas.0808266105.
93. Cammarata G., Augugliaro L., Salemi D. et al. (2010). Differential expression of specific microRNA and their targets in acute myeloid leukemia. *Am. J. Hematol.*, 85 (5), 331–339. doi: 10.1002/ajh.21667.
94. Peveling-Oberhag J., Crisman G., Schmidt A. et al. (2012). Dysregulation of global microRNA expression in splenic marginal zone lymphoma and influence of chronic hepatitis C virus infection. *Leukemia*, 26 (7), 1654–1662. doi: 10.1038/leu.2012.29.
95. Schoof E.M., Lechman E.R., Dick J.E. (2016). Global proteomics dataset of miR-126 overexpression in acute myeloid leukemia. *Data Brief*, 9, 57–61. doi: 10.1016/j.dib.2016.07.035.
96. Ishihara K., Sasaki D., Tsuruda K. et al. (2012). Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression and prognosis in adult T-cell leukemia. *Cancer Epidemiol.*, 36 (6), 560–565. doi: 10.1016/j.canep.2012.07.002.
97. Kopp K.L., Ralfkiaer U., Nielsen B.S. et al. (2013). Expression of miR-155 and miR-126 in situ in cuta-

95. Schoof E.M., Lechman E.R., Dick J.E. Global proteomics dataset of miR-126 overexpression in acute myeloid leukemia // Data Brief. 2016. Vol. 9. P. 57–61. doi: 10.1016/j.dib.2016.07.035.
96. Ishihara K., Sasaki D., Tsuruda K. et al. Impact of miR-155 and miR-126 as novel biomarkers on the assessment of disease progression and prognosis in adult T-cell leukemia // Cancer Epidemiol. 2012. Vol. 36 (6). P. 560–565. doi: 10.1016/j.canep.2012.07.002.
97. Kopp K.L., Ralfkiaer U., Nielsen B.S. et al. Expression of miR-155 and miR-126 in situ in cutaneous T-cell lymphoma // APMIS. 2013. Vol. 121 (11). P. 1020–1024. doi: 10.1111/apm.12162.
98. Cao D., Zhao M., Wan C. et al. Role of tea polyphenols in delaying hyperglycemia-induced senescence in human glomerular mesangial cells via miR-126/Akt-p53-p21 pathways // Int. Urol. Nephrol. 2019. Vol. 51 (6). P. 1071–1078. doi: 10.1007/s11255-019-02165-7.
99. Cao D.W., Jiang C.M., Wan C. et al. Upregulation of miR-126 delays the senescence of human glomerular mesangial cells induced by high glucose via telomere-p53-p21-Rb signaling pathway // Curr. Med. Sci. 2018. Vol. 38 (5). P. 758–764. doi: 10.1007/s11596-018-1942-x.
100. Heissig B., Salama Y., Takahashi S., Okumura K., Hattori K. (2021). The multifaceted roles of EGFL7 in cancer and drug resistance. *Cancers (Basel)*, 13 (5), 1014. doi: 10.3390/cancers13051014.
101. Tomasetti M., Gaetani S., Monaco F., Neuzil J., Santarelli L. (2019). Epigenetic regulation of miRNA expression in malignant mesothelioma: miRNAs as biomarkers of early diagnosis and therapy // Front. Oncol. 2019. Vol. 9: 1293. doi: 10.3389/fonc.2019.01293.
102. Wu C.L., Shan T.D., Han Y. et al. (2021). Long intergenic noncoding RNA 00665 promotes proliferation and inhibits apoptosis in colorectal cancer by regulating miR-126-5p. *Aging (Albany NY)*, 13 (10), 13571–13584. doi: 10.18632/aging.202874.
103. Chen Q., Chen S., Zhao J., Zhou Y., Xu L. (2021). MicroRNA-126: A new and promising player in lung cancer. *Oncol. Lett.*, 21 (1), 35. doi: 10.3892/ol.2020.12296.
104. Li M., Meng X., Li M. (2020). MiR-126 promotes esophageal squamous cell carcinoma via inhibition of apoptosis and autophagy. *Aging (Albany NY)*, 12 (12), 12107–12118. doi: 10.18632/aging.103379.
105. Cui H., Mu Y., Yu L. et al. Methylation of the miR-126 gene associated with glioma progression // Fam. Cancer. 2016. Vol. 15 (2). P. 317–324. doi: 10.1007/s10689-015-9846-4.
106. Li W., Kong X., Huang T. et al. Bioinformatic analysis and *in vitro* validation of a five-microRNA signature as a prognostic biomarker of hepatocellular carcinoma // Ann. Transl. Med. 2020. Vol. 8 (21): 1422. doi: 10.21037/atm-20-2509.
107. Duan J., Lu G., Li Y. et al. miR-137 functions as a tumor suppressor gene in pituitary adenoma by targeting AKT2 // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2019. Vol. 12 (5). P. 1557–1564.
108. Zang Y., Zhu J., Li Q. et al. miR-137-3p modulates the progression of prostate cancer by regulating the JNK3/EZH2 axis // Onco Targets Ther. 2020. Vol. 13. P. 7921–7932. doi: 10.2147/OTT.S256161.
109. Ding F., Zhang S., Gao S. et al. MiR-137 functions as a tumor suppressor in pancreatic cancer by targeting T-cell lymphoma. *APMIS*, 121 (11), 1020–1024. doi: 10.1111/apm.12162.
98. Cao D., Zhao M., Wan C. et al. (2019). Role of tea polyphenols in delaying hyperglycemia-induced senescence in human glomerular mesangial cells via miR-126/Akt-p53-p21 pathways. *Int. Urol. Nephrol.*, 51 (6), 1071–1078. doi: 10.1007/s11255-019-02165-7.
99. Cao D.W., Jiang C.M., Wan C. et al. (2018). Upregulation of miR-126 delays the senescence of human glomerular mesangial cells induced by high glucose via telomere-p53-p21-Rb signaling pathway. *Curr. Med. Sci.*, 38 (5), 758–764. doi: 10.1007/s11596-018-1942-x.
100. Heissig B., Salama Y., Takahashi S., Okumura K., Hattori K. (2021). The multifaceted roles of EGFL7 in cancer and drug resistance. *Cancers (Basel)*, 13 (5), 1014. doi: 10.3390/cancers13051014.
101. Tomasetti M., Gaetani S., Monaco F., Neuzil J., Santarelli L. (2019). Epigenetic regulation of miRNA expression in malignant mesothelioma: miRNAs as biomarkers of early diagnosis and therapy. *Front. Oncol.*, 9, 1293. doi: 10.3389/fonc.2019.01293.
102. Wu C.L., Shan T.D., Han Y. et al. (2021). Long intergenic noncoding RNA 00665 promotes proliferation and inhibits apoptosis in colorectal cancer by regulating miR-126-5p. *Aging (Albany NY)*, 13 (10), 13571–13584. doi: 10.18632/aging.202874.
103. Chen Q., Chen S., Zhao J., Zhou Y., Xu L. (2021). MicroRNA-126: A new and promising player in lung cancer. *Oncol. Lett.*, 21 (1), 35. doi: 10.3892/ol.2020.12296.
104. Li M., Meng X., Li M. (2020). MiR-126 promotes esophageal squamous cell carcinoma via inhibition of apoptosis and autophagy. *Aging (Albany NY)*, 12 (12), 12107–12118. doi: 10.18632/aging.103379.
105. Cui H., Mu Y., Yu L. et al. (2016). Methylation of the miR-126 gene associated with glioma progression. *Fam. Cancer*, 15 (2), 317–324. doi: 10.1007/s10689-015-9846-4.
106. Li W., Kong X., Huang T. et al. (2020). Bioinformatic analysis and *in vitro* validation of a five-microRNA signature as a prognostic biomarker of hepatocellular carcinoma. *Ann. Transl. Med.*, 8 (21), 1422. doi: 10.21037/atm-20-2509.
107. Duan J., Lu G., Li Y. et al. (2019). miR-137 functions as a tumor suppressor gene in pituitary adenoma by targeting AKT2. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 12 (5), 1557–1564.
108. Zang Y., Zhu J., Li Q. et al. (2020). miR-137-3p modulates the progression of prostate cancer by regulating the JNK3/EZH2 axis. *Onco Targets Ther.*, 13, 7921–7932. doi: 10.2147/OTT.S256161.
109. Ding F., Zhang S., Gao S. et al. (2018). MiR-137 functions as a tumor suppressor in pancreatic cancer by targeting MRGBP. *J. Cell Biochem.*, 119 (6), 4799–4807. doi: 10.1002/jcb.26676.
110. Wang M., Gao H., Qu H. et al. (2018). MiR-137 suppresses tumor growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma. *Pharmacol. Reports*, 70 (5), 963–971. doi: 10.1016/j.pharep.2018.04.006.
111. Zhang W., Chen J.H., Shan T. et al. (2018). miR-137 is a tumor suppressor in endometrial cancer and is repressed by DNA hypermethylation. *Lab. Invest.*, 98 (11), 1397–1407. doi: 10.1038/s41374-018-0092-x.

- ting MRGBP // J. Cell Biochem. 2018. Vol. 119 (6). P. 4799–4807. doi: 10.1002/jcb.26676.
110. Wang M., Gao H., Qu H. et al. MiR-137 suppresses tumor growth and metastasis in clear cell renal cell carcinoma // Pharmacol. Reports. 2018. Vol. 70 (5). P. 963–971. doi: 10.1016/j.pharep.2018.04.006.
111. Zhang W., Chen J.H., Shan T. et al. miR-137 is a tumor suppressor in endometrial cancer and is repressed by DNA hypermethylation // Lab. Invest. 2018. Vol. 98 (11). P. 1397–1407. doi: 10.1038/s41374-018-0092-x.
112. Huang B., Huang M., Li Q. miR-137 suppresses migration and invasion by targeting EZH2-STAT3 signaling in human hepatocellular carcinoma // Pathol. Res. Pract. 2018. Vol. 214 (12). P. 1980–1986. doi: 10.1016/j.prp.2018.08.005.
113. Bi W.P., Xia M., Wang X.J. miR-137 suppresses proliferation, migration and invasion of colon cancer cell lines by targeting TCF4 // Oncol. Lett. 2018. Vol. 15 (6). P. 8744–8748. doi: 10.3892/ol.2018.8364.
114. Liu X., Chen L., Tian X.D., Zhang T. MiR-137 and its target TGFA modulate cell growth and tumorigenesis of non-small cell lung cancer // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017. Vol. 21 (3). P. 511–517.
115. Wang Y., Chen R., Zhou X. et al. miR-137: a novel therapeutic target for human glioma // Mol. Ther. Nucleic Acids. 2020. Vol. 21. P. 614–622. doi: 10.1016/j.omtn.2020.06.028.
116. Huang Y., Zou Y., Zheng R., Ma X. MiR-137 inhibits cell proliferation in acute lymphoblastic leukemia by targeting JARID1B // Eur. J. Haematol. 2019. Vol. 103 (3). P. 215–224. doi: 10.1111/ejh.13276.
117. Abdi J., Jian H., Chang H. Role of micro-RNAs in drug resistance of multiple myeloma // Oncotarget. 2016. Vol. 7 (37). P. 60723–60735. doi: 10.18632/oncotarget.11032.
118. Qin Y., Zhang S., Deng S. et al. Epigenetic silencing of miR-137 induces drug resistance and chromosomal instability by targeting AURKA in multiple myeloma // Leukemia. 2017. Vol. 31 (5). P. 1123–1135. doi: 10.1038/leu.2016.325.
119. Yang Y., Li F., Saha M.N. et al. miR-137 and miR-197 induce apoptosis and suppress tumorigenicity by targeting MCL-1 in multiple myeloma // Clin. Cancer Res. 2015. Vol. 21 (10). P. 2399–2411. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1437.
120. Kozaki K., Imoto I., Mogi S., Omura K., Inazawa J. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (7). P. 2094–2105. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5194.
121. Chen X., Wang J., Shen H. et al. Epigenetics, microRNAs, and carcinogenesis: functional role of microRNA-137 in uveal melanoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. Vol. 52 (3). P. 1193–1199. doi: 10.1167/iovs.10-5272.
122. Zhu X., Li Y., Shen H. et al. miR-137 inhibits the proliferation of lung cancer cells by targeting Cdc42 and Cdk6 // FEBS Lett. 2013. Vol. 587 (1). P. 73–81. doi: 10.1016/j.febslet.2012.11.004.
123. Balaguer F., Link A., Lozano J.J. et al. Epigenetic silencing of miR-137 is an early event in colorectal carcinogenesis // Cancer Res. 2010. Vol. 70 (16). P. 6609–6618. doi: 10.1158/0008-5472.
124. Langevin S.M., Stone R.A., Bunker C.H. et al. (2011). MicroRNA-137 promoter methylation is associated with poorer overall survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 117 (7), 1454–1462. doi: 10.1002/cncr.25689.
125. Hannafon B.N., Ding W. (2019). Functional role of miRNAs in the progression of breast ductal carcinoma *in situ*. *Am. J. Pathol.*, 189 (5), 966–974. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.025.
112. Huang B., Huang M., Li Q. (2018). miR-137 suppresses migration and invasion by targeting EZH2-STAT3 signaling in human hepatocellular carcinoma. *Pathol. Res. Pract.*, 214 (12), 1980–1986. doi: 10.1016/j.prp.2018.08.005.
113. Bi W.P., Xia M., Wang X.J. (2018). miR-137 suppresses proliferation, migration and invasion of colon cancer cell lines by targeting TCF4. *Oncol. Lett.*, 15 (6), 8744–8748. doi: 10.3892/ol.2018.8364.
114. Liu X., Chen L., Tian X.D., Zhang T. (2017). MiR-137 and its target TGFA modulate cell growth and tumorigenesis of non-small cell lung cancer. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 21 (3), 511–517.
115. Wang Y., Chen R., Zhou X. et al. (2020). miR-137: a novel therapeutic target for human glioma. *Mol. Ther. Nucleic Acids*, 21, 614–622. doi: 10.1016/j.omtn.2020.06.028.
116. Huang Y., Zou Y., Zheng R., Ma X. (2019). MiR-137 inhibits cell proliferation in acute lymphoblastic leukemia by targeting JARID1B. *Eur. J. Haematol.*, 103 (3), 215–224. doi: 10.1111/ejh.13276.
117. Abdi J., Jian H., Chang H. (2016). Role of micro-RNAs in drug resistance of multiple myeloma. *Oncotarget*, 7 (37), 60723–60735. doi: 10.18632/oncotarget.11032.
118. Qin Y., Zhang S., Deng S. et al. (2017). Epigenetic silencing of miR-137 induces drug resistance and chromosomal instability by targeting AURKA in multiple myeloma. *Leukemia*, 31 (5), 1123–1135. doi: 10.1038/leu.2016.325.
119. Yang Y., Li F., Saha M.N. et al. (2015). miR-137 and miR-197 induce apoptosis and suppress tumorigenicity by targeting MCL-1 in multiple myeloma. *Clin. Cancer Res.*, 21 (10), 2399–2411. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1437.
120. Kozaki K., Imoto I., Mogi S., Omura K., Inazawa J. (2008). Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. *Cancer Res.*, 68 (7), 2094–2105. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5194.
121. Chen X., Wang J., Shen H. et al. (2011). Epigenetics, microRNAs, and carcinogenesis: functional role of microRNA-137 in uveal melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 52 (3), 1193–1199. doi: 10.1167/iovs.10-5272.
122. Zhu X., Li Y., Shen H. et al. (2013). miR-137 inhibits the proliferation of lung cancer cells by targeting Cdc42 and Cdk6. *FEBS Lett.*, 587 (1), 73–81. doi: 10.1016/j.febslet.2012.11.004.
123. Balaguer F., Link A., Lozano J.J. et al. (2010). Epigenetic silencing of miR-137 is an early event in colorectal carcinogenesis. *Cancer Res.*, 70 (16), 6609–6618. doi: 10.1158/0008-5472.
124. Langevin S.M., Stone R.A., Bunker C.H. et al. (2011). MicroRNA-137 promoter methylation is associated with poorer overall survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 117 (7), 1454–1462. doi: 10.1002/cncr.25689.
125. Hannafon B.N., Ding W. (2019). Functional role of miRNAs in the progression of breast ductal carcinoma *in situ*. *Am. J. Pathol.*, 189 (5), 966–974. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.025.

124. Langevin S.M., Stone R.A., Bunker C.H. et al. MicroRNA-137 promoter methylation is associated with poorer overall survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer*. 2011. Vol. 117 (7). P. 1454–1462. doi: 10.1002/cncr.25689.
125. Hannafon B.N., Ding W. Functional role of miRNAs in the progression of breast ductal carcinoma *in situ* // *Am. J. Pathol.* 2019. Vol. 189 (5). P. 966–974. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.06.025.
126. Рыков С.В., Ходырев Д.С., Пронина И.В. и др. Новые гены микроРНК, подверженные метилированию в опухолях легкого // *Генетика*. 2013. Т. 49, № 7. С. 896–901. doi: 10.7868/soo16675813070114.
127. Bondada M.S., Yao Y., Nair V. Multifunctional miR-155 pathway in avian oncogenic virus-induced neoplastic diseases // *Noncoding RNA*. 2019. Vol. 5 (1): 24. doi: 10.3390/ncrna5010024.
128. Holubekova V., Mendelova A., Jasek K. et al. Epigenetic regulation by DNA methylation and miRNA molecules in cancer // *Future Oncol.* 2017. Vol. 13 (25). P. 2217–2222. doi: 10.2217/fon-2017-0363.
129. Huang Q., Shen Y.J., Hsueh C.Y. et al. miR-17-5p drives G2/M-phase accumulation by directly targeting CCNG2 and is related to recurrence of head and neck squamous cell carcinoma // *BMC Cancer*. 2021. Vol. 21 (1): 1074. doi: 10.1186/s12885-021-08812-6.
130. Larrabeiti-Etxebarria A., Lopez-Santillan M., Santos-Zorroza B., Lopez-Lopez E., Garcia-Orad A. Systematic review of the potential of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma // *Cancers (Basel)*. 2019. Vol. 11 (2): 144. doi: 10.3390/cancers11020144.
131. Lawrie C., Soneji S., Marafioti T. et al. MicroRNA expression distinguishes between germinal center B cell-like and activated B cell-like subtypes of diffuse large B cell lymphoma // *Int. J. Cancer*. 2007. Vol. 121. P. 1156–1161. doi: 10.1002/ijc.22800.
132. Lawrie C.H., Gal S., Dunlop H.M. et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Br. J. Haematol.* 2008. Vol. 141 (5). P. 672–675. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x.
133. Cui B., Chen L., Zhang S. et al. MicroRNA-155 influences B-cell receptor signaling and associates with aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia // *Blood*. 2014. Vol. 124 (4). P. 546–554. doi: 10.1182/blood-2014-03-559690.
134. Mraz M., Chen L., Rassenti L.Z. et al. miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1 // *Blood*. 2014. Vol. 124 (1). P. 84–95. doi: 10.1182/blood-2013-09-527234.
135. Klein U., Lia M., Crespo M. et al. The *DLEU2/miR-15a/16-1* cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia // *Cancer Cell*. 2010. Vol. 17 (1). P. 28–40. doi: 10.1016/j.ccr.2009.11.019.
136. Di Lisio L., Gómez-López G., Sánchez-Beato M. et al. Mantle cell lymphoma: transcriptional regulation by microRNAs // *Leukemia*. 2010. Vol. 24 (7). P. 1335–1342. doi: 10.1038/leu.2010.91.
137. Zhao J.J., Lin J., Lwin T. et al. microRNA expression profile and identification of miR-29 as a prognostic marker and pathogenetic factor by targeting CDK6 in
126. Rykov S.V., Khodyrev D.S., Pronina I.V. et al. (2013). Novel miRNA genes methylated in lung tumors. *Russian Journal of Genetics*, 49 (7), 896–901. doi: 10.7868/soo16675813070114.
127. Bondada M.S., Yao Y., Nair V. (2019). Multifunctional miR-155 pathway in avian oncogenic virus-induced neoplastic diseases. *Noncoding RNA*, 5 (1), 24. doi: 10.3390/ncrna5010024.
128. Holubekova V., Mendelova A., Jasek K. et al. (2017). Epigenetic regulation by DNA methylation and miRNA molecules in cancer. *Future Oncol.*, 13 (25), 2217–2222. doi: 10.2217/fon-2017-0363.
129. Huang Q., Shen Y.J., Hsueh C.Y. et al. (2021). miR-17-5p drives G2/M-phase accumulation by directly targeting CCNG2 and is related to recurrence of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 21 (1), 1074. doi: 10.1186/s12885-021-08812-6.
130. Larrabeiti-Etxebarria A., Lopez-Santillan M., Santos-Zorroza B., Lopez-Lopez E., Garcia-Orad A. (2019). Systematic review of the potential of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma. *Cancers (Basel)*, 11 (2), 144. doi: 10.3390/cancers11020144.
131. Lawrie C., Soneji S., Marafioti T. et al. (2007). MicroRNA expression distinguishes between germinal center B cell-like and activated B cell-like subtypes of diffuse large B cell lymphoma. *Int. J. Cancer*, 121, 1156–1161. doi: 10.1002/ijc.22800.
132. Lawrie C.H., Gal S., Dunlop H.M. et al. (2008). Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.*, 141 (5), 672–675. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07077.x.
133. Cui B., Chen L., Zhang S. et al. (2014). MicroRNA-155 influences B-cell receptor signaling and associates with aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 124 (4), 546–554. doi: 10.1182/blood-2014-03-559690.
134. Mraz M., Chen L., Rassenti L.Z. et al. (2014). miR-150 influences B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia by regulating expression of GAB1 and FOXP1. *Blood*, 124 (1), 84–95. doi: 10.1182/blood-2013-09-527234.
135. Klein U., Lia M., Crespo M. et al. (2010). The *DLEU2/miR-15a/16-1* cluster controls B cell proliferation and its deletion leads to chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell*, 17 (1), 28–40. doi: 10.1016/j.ccr.2009.11.019.
136. Di Lisio L., Gómez-López G., Sánchez-Beato M. et al. (2010). Mantle cell lymphoma: transcriptional regulation by microRNAs. *Leukemia*, 24 (7), 1335–1342. doi: 10.1038/leu.2010.91.
137. Zhao J.J., Lin J., Lwin T. et al. (2010). MicroRNA expression profile and identification of miR-29 as a prognostic marker and pathogenetic factor by targeting CDK6 in mantle cell lymphoma. *Blood*, 115 (13), 2630–2639. doi: 10.1182/blood-2009-09-243147.
138. Mraz M., Malinova K., Kotaskova J. et al. (2009). *miR-34a*, *miR-29c* and *miR-17-5p* are downregulated in CLL patients with *TP53* abnormalities. *Leukemia*, 23 (6), 1159–1163. doi: 10.1038/leu.2008.377.

mantle cell lymphoma // Blood. 2010. Vol. 115 (13). P. 2630–2639. doi: 10.1182/blood-2009-09-243147.
138. Mraz M., Malinova K., Kotaskova J. et al. *miR-34a*, *miR-29c* and *miR-17-5p* are downregulated in CLL patients with *TP53* abnormalities // Leukemia. 2009. Vol. 23 (6). P. 1159–1163. doi: 10.1038/leu.2008.377.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воропаева Елена Николаевна — д-р мед. наук, ст. научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Березина Ольга Валерьевна — канд. мед. наук, врач-гематолог, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Чуркина Мария Игоревна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Поспелова Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Лызлова Арина Андреевна — врач-гематолог ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory for Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).

Olga V. Berezina — Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Assistant, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Maria I. Churkina — Post-Graduate Student, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Tatiana I. Pospelova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University.

Arina A. Lyzlova — Hematologist, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital.

Vladimir N. Maksimov — Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Head, Laboratory for Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases, Institute of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk).