

Проведено комплексное лечение: аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 мес, трентал по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 мес, мазь целестодерм с гарамидином под окклюзионную повязку 2 раза в день, троксевазин гель 1 раз в день, лечение и наблюдение по поводу гайморита у ЛОР-специалиста.

После проведенного курса лечения отмечено значительное улучшение со стороны кожного процесса в виде побледнения очага ДЛК и уменьшения ее размеров до 0,5×0,3 см. Пациент находится на диспансерном наблюдении у дерматолога и оториноларинголога.

Таким образом, различные факторы (инфекционные агенты, микротравмы, вакцинация) могут иметь значение в развитии ДЛК. В нашем случае рецидивирующее течение процесса ДЛК, по-видимому, связано с очередным обострением хронически текущего гайморита также правосторонней локализации.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 616.5-006.81-07

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2010; 28(5): 568–74.
2. Gutermuth J., Hein R., Fend F., Ring J., Jacob T. Cutaneous pseudolymphoma arising after tattoo placement. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2007; 21(4): 566–7.
3. Кряжева С.С., Снарская Е.С., Ромашкина А.С. Множественные очаги рецидивирующей доброкачественной лимфоплазии при болезни Лайма. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2010; 2: 17–20.
- [Kryazheva S.S., Snarskaya E.S., Romashkina A.S. Multiple foci of recurrent benign limfoplazii of Lyme disease. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2010; 2: 17–20]. (in Russian)
4. Elder D., ed. *Lever's histopathology of the skin.* Philadelphia; 2005: 597–600.
5. Albrecht J., Fine L.A., Piette W. Drug-associated lymphoma and pseudolymphoma: recognition and management. *Dermatol. Clin.* 2007; 25 (2): 233–44.
6. Moreira E, Lisboa C, Azevedo F, Príncipe F, Lima M. Postzoster cutaneous pseudolymphoma in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2007; 21 (8): 1112–4.
7. Welsh J.P., Ko C., Hsu W.T. Lymphomatoid drug reaction secondary to methylphenidate hydrochloride. *Cutis.* 2008; 81(1): 61–4.

Поступила 11.02.15
Received 11.02.15

Изменения экспрессии микроРНК при меланоцитарных новообразованиях кожи

Швецова Ю.И., Палкина Н.В., Аксененко М.Б., Рукша Т.Г.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, Россия, Красноярский край, г. Красноярск

В биоптатах пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи оценивали экспрессию микроРНК (*hsa-miR-146a*, *hsa-miR-150*, *hsa-miR-196a*, *hsa-miR-218*) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Выявлено снижение уровня экспрессии *miR-196a* и *miR-218* при меланоме кожи по сравнению с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями кожи. Зависимости уровней экспрессии анализируемых микроРНК от клинико-морфологических форм меланомы и ее способности к метастазированию (в соответствии с классификацией по AJCC) не отмечено. Выявленные особенности изменений уровней микроРНК свидетельствуют о нарушениях регуляции экспрессии генов на посттранскрипционном уровне при меланоме кожи, которые могут быть учтены при формировании новых подходов в диагностике и терапии данного заболевания, прогнозе его исхода.

Ключевые слова: микроРНК; меланома кожи; невус; посттранскрипционные регуляторы.

Для цитирования: Швецова Ю.И., Палкина Н.В., Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Изменения экспрессии микроРНК при меланоцитарных новообразованиях кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(3): 6–9.

CHANGES IN microRNA EXPRESSION IN SKIN MELANOCYTIC TUMORS

Shvetsova Yu.I., Palkina N.V., Akseenenko M.B., Ruksha T.G.

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Krasnoyarsk, Russia

The expression of microRNA (*hsa-miR-146a*, *hsa-miR-150*, *hsa-miR-196a*, *hsa-miR-218*) in biopsy specimens from patients with melanocytic tumors of the skin was studied by RT-PCR. The expression of *miR-196a* and *miR-218* was lower in skin melanoma than in benign skin melanocytic tumors. No relationship between the level of analyzed microRNA expression and clinical morphological forms of melanoma and its metastatic potential (according to AJCC classification) was detected. The detected changes in the levels of microRNA in skin melanoma indicated disorders in the gene expression levels at the posttranscription level, essential for the development of new approaches to the diagnosis, therapy, and prognosis of this disease.

Key words: microRNA; skin melanoma; nevus; posttranscription regulators.

The study was supported by a grant from the Fund of the President of the Russian Federation (R.T.G. 901.2013.7).

Citation: Shvetsova Yu.I., Palkina N.V., Akseenenko M.B., Ruksha T.G. Changes in microRNA expression in skin melanocytic tumors. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2015; 18(3): 6–9. (in Russian)

Сведения об авторах:

Швецова Юлия Ивановна, аспирант (Dr.JIY@bk.ru); Палкина Надежда Владимировна, аспирант (mosmannv@ya.ru); Аксененко Мария Борисовна, кандидат мед. наук (aksenenko_mariya@mail.ru); Рукша Татьяна Геннадьевна, доктор мед. наук (tatyana_ruksha@mail.ru).

Corresponding author:

Ruksha Tatyana, MD, PhD (tatyana_ruksha@mail.ru).

Меланома кожи занимает лидирующее положение среди новообразований с непрогнозируемым течением, высоким уровнем смертности и низкой эффективностью терапии диссеминированных форм. В последние годы частота заболеваний меланомой кожи в нашей стране и во всем мире значительно возросла [1]. Стало очевидным, что эпигенетические регуляторные механизмы играют ключевую роль в прогрессии опухолей и особая роль принадлежит не кодирующим РНК. Необходим поиск молекулярных путей возникновения, развития и метастазирования меланомы кожи с целью их возможного применения в диагностике и терапии.

Изучение молекулярных механизмов возникновения и развития меланомы кожи возможно с помощью оценки регуляторов экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, каковыми являются микроРНК, относящиеся к классу малых некодирующих РНК длиной 18–25 пар нуклеотидов, взаимодействующих по комплиментарному принципу с 3'-нетранслируемыми областями мРНК-мишени. Это взаимодействие инициирует деградацию мРНК или препятствует ее трансляции [2, 3]. Благодаря небольшому размеру каждая микроРНК может взаимодействовать с несколькими мРНК-мишенями, именно с теми, в которых имеются комплиментарные участки. В настоящее время известно, что микроРНК регулируют более 30% генов человека, включая гены, участвующие в развитии, клеточной дифференцировке, гемопоэзе, устойчивости к стрессу, метаболизме, клеточной пролиферации и апоптозе [4]. Учитывая спектр генов, регулируемых микроРНК, очевидно, что нарушения в их функционировании могут существенно влиять на все стадии опухолевого процесса – от возникновения опухоли до метастазирования [5–10]. Каждая опухоль имеет специфический набор активируемых микроРНК, но среди них можно выделить несколько микроРНК, которые наиболее часто встречаются в определенных опухолях [5]. Перспективным для практического использования является оценка уровней экспрессии отдельных микроРНК благодаря их тканеспецифичности, что делает возможным использование данных молекул в дифференциальной диагностике онкологических заболеваний. Известно, что miR-146a играет роль онкосупрессора при немелкоклеточном раке легкого [11, 12] и раке простаты [13], а miR-150 экспрессируется в большом количестве при нескольких видах рака, включая злокачественную лимфому, рак желудка, легких, эндометрия, поджелудочной и молочной желез [14–18]. Предполагается, что miR-146a и miR-150 следует рассматривать в качестве потенциального прогностического биомаркера с терапевтическим действием [19, 20]. На данный момент остается актуальным вопрос об идентификации прогностических маркеров метастазирования и диагностических маркеров при меланоме кожи, влияя на активацию специфических сигнальных путей и не оказывая противоположные эффекты на различные виды рака. МикроРНК расценивают как перспективные биомаркеры в связи с тем, что они регулируют одновременно функцию многих генов-мишеней,

кодирующих белки; напрямую воздействуют на функциональный продукт гена – мРНК, при этом хорошо сохраняясь в тканях, фиксированных в формалине и залитых в парафин.

Цель исследования – оценка изменения характера экспрессии микроРНК при меланоме кожи и меланоцитарных невусах.

Материалы и методы

Исследование утверждено в локальном этическом комитете ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ) (протокол № 44/2012 от 15.11.12) и выполнено на базе ГБОУ ВПО КрасГМУ, ГБУЗ Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, ГБУЗ Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро. В исследовании использовали 60 биоптатов, взятых от разных пациентов, из них 48 образцов меланомы кожи и 12 образцов меланоцитарных невусов. Средний возраст пациентов составил 57 лет. Распределение по полу: 19 мужчин и 36 женщин, у 5 пациентов с меланоцитарными невусами пол не зафиксирован. По клинко-морфологическому типу распределение было следующим: поверхностно-распространяющаяся меланома кожи составила 51,6%, узловая меланома кожи – 32,3%, лентиго-меланома – 9,7%, акрально-лентигинозная – 3,2%, меланома слизистых – 3,2%. По классификации AJCC [21] распределение было таковым: 0 стадия – 3%; IA стадия – 13%; IB стадия – 10%; IIA стадия – 10%; IIB стадия – 31%; IIC стадия – 10%; IIIB стадия – 5%; IIIC стадия – 8%; IV стадия – 10%.

Первоначально из биоптатов кожи оценивали соответствующие срезы от каждого образца, окрашенные гематоксилином и эозином. Выбирали образцы с преимущественным содержанием только опухолевых клеток на срезе. Для выделения микроРНК готовили серийные срезы, заливали ксилолом и инкубировали при температуре 50°C в течение 30 мин. После центрифугирования при 13 400 об/мин в течение 2 мин удаляли ксилол и дважды промывали в 100% этаноле. В дальнейшем осуществляли выделение РНК с использованием набора Рибозоль В («Амплисенс», Россия). Далее полученную РНК переводили в комплиментарную ДНК (кДНК) посредством реакции обратной транскрипции с использованием специфичных 5х-праймеров ("Applied Biosystems", США) к каждой микроРНК, а также с использованием набора Реверта ("Амплисенс", Россия). В последующем производили постановку полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с помощью реакционной смеси Tag Man Universal Master Mix II ("Applied Biosystems", США), наборов для детекции микроРНК TagMan MicroRNA Assays hsa-miR-146a, hsa-miR-150, hsa-miR-196a и hsa-miR-218. Нормализацию сигнала осуществляли с помощью U6 small nuclear ribonucleic acid (snRNA) ("Applied Biosystems", США). Определяли величину C_t , соответствующую количеству циклов, при которых кривая флуоресценции пересекала заданный уровень фона. Каждый эксперимент выполняли в двух технологических повторах с дальнейшим расчетом среднего значения. Относительные уровни экспрессии микроРНК для исследуемых образцов рассчитывали по формуле: $2^{-\Delta C_t}$ согласно [22], где $\Delta C_t = C_t \text{ miRNA} - C_t \text{ U6RNA}$.

Сравнения уровней экспрессии микроРНК в исследуемых группах проводили с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса, при получении $p < 0,05$ переходили к многогрупповым сравнениям. Данные в таблицах представлены медианой и межквартильным интервалом – Ме (25%;75%).

Таблица 1
Уровень экспрессии микроРНК при меланоме кожи и доброкачественных меланоцитарных новообразованиях (невусы); Me (25%;75%)

Вид новообразования	miR-146	miR-150	miR-196a	miR-218
Невус	23,35 (8,02; 498,89)	18,65 (2,25; 227,79)	4,921 (0,61; 17,42)	2,81 (1,64; 4,67)
Меланома	8,03 (1,46; 127,52)	14,15 (2,39; 166,07)	0,34 (0,04; 3,91)*	0,77 (0,13; 4,32)*

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия в сравнении с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями кожи (невусами).

Результаты и обсуждение

Выполненное исследование показало статистически значимые различия экспрессии miR-196a и miR-218 при меланоме кожи в сравнении с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями (табл. 1). При этом отмечено статистически значимое снижение miR-196a и miR-218 в группе меланомы кожи при сравнении результатов экспрессии с группой пациентов с невусами ($p < 0,05$). Статистически значимых различий относительного уровня экспрессии других микроРНК не выявлено.

Полученные результаты указывают, что изменения уровня микроРНК в опухолевой ткани неоднозначны. По имеющимся публикациям известно, что miR-146a играет центральную роль в инициации и прогрессии меланомы за счет активации Notch сигнального пути [23], который принимает участие в запуске ангиогенеза опухоли, способствует прогрессии первичных меланом в более агрессивный фенотип [24]. Р. Manoharan и соавт. [25] предположили, что miR-150 регулирует транскрипционный фактор KLF2, принимающий активное участие в моделировании воспалительных хемокинов в клетках иммунной системы, и, по мнению других авторов [14–18], значительно повышается при многих видах злокачественных новообразований. С учетом потенциаль-

но возможного использования микроРНК в качестве прогностических и диагностических маркеров представляет интерес сравнительная оценка экспрессионных профилей микроРНК независимыми научными лабораториями для отбора актуальных молекул-маркеров.

С учетом сведений о нарушениях экспрессии микроРНК при меланоме кожи, включая изолированные культуры клеток меланомы [26, 27], отсутствие изменений уровней микроРНК в клетках меланомы в нашем исследовании можно объяснить гетерогенностью опухолевой ткани, наличием клонального/эпигенетического разнообразия в пределах одной опухоли, способных обеспечить дискоординированные паттерны экспрессии микроРНК в опухолевых клетках и как следствие отсутствие изменений суммарного уровня микроРНК в опухоли. В этом смысле опухоль следует рассматривать не просто как сумму слагающих субпопуляций, а как взаимодействующую экосистему, каждая характеристика которой может влиять на другую. Биологические характеристики «ранней» преинвазивной опухоли не аналогичны таковым той же опухоли, когда она достигла стадии диссеминации. Гетерогенность опухоли имеет много уровней и молекулярных механизмов (еще не до конца раскрытых). Все они вместе обеспечивают выживание и распространение (диссеминацию, колонизацию, метастазирование) популяции опухолевых клеток [28]. Проблема клеточной изменчивости и фенотипической гетерогенности не только в центре современной фундаментальной онкологии, но и современной биологии клетки.

В настоящем исследовании выявлено, что статистически значимые различия уровней miR-196a и miR-218 снижались в ткани меланомы в отличие от ткани невуса, что может свидетельствовать о нарушении функциональной активности данных микроРНК.

Так, miR-196a значительно снижался в ткани меланомы в сравнении с нормальными меланоцитами. Потеря экспрессии данной микроРНК является отправной точкой для запуска сигнального каскада, в результате которого наступают избыточная экспрессия гена *BMP4* в клетках меланомы, увеличение микроРНК и белка NOX-B7, которые активируют ген *ETS-1*, фактор роста фибробластов (β -FGF) [29]. Также мы наблюдали снижение miR-218 в ткани меланомы в сравнении с тканью невуса, что находит подтверждения и в других исследованиях о регулирующей роли miR-218 в пролиферации и миграции клеток меланомы, снижении уровня экспрессии в ткани меланомы [30]. Данная микроРНК действует как опухолевый супрессор, усиливая клеточную дифференцировку, а также снижая злокачественную

Таблица 2
Относительный уровень экспрессии микроРНК в зависимости от классификации меланомы по AJCC (0–II стадии – неметастазирующая, III–IV стадии – метастазирующая); Me (25%;75%)

Форма меланомы	miR-146	miR-150	miR-196a	miR-218
Неметастазирующая	0,079 (1,31; 110,34)	15,28 (2,39; 93,56)	0,348 (0,04; 3,72)	0,84 (0,13; 4,35)
Метастазирующая	58,75 (8,03; 441,83)	12,15 (5,69; 1200,32)	1,986 (0,02; 5,37)	0,25 (0,21; 3,21)

Таблица 3
Относительный уровень экспрессии микроРНК в зависимости от клинико-морфологической формы меланомы кожи; Me (25%; 75%)

Форма меланомы	miR-146	miR-150	miR-196a	miR-218
Поверхностно-распространяющаяся	10,42 (1,89; 312,93)	10,06 (1,95; 260,37)	0,46 (0,11; 6,06)	1,19 (0,19; 6,11)
Узловая	6,39 (0,92; 88,13)	13,03 (2,39; 91,72)	0,11 (0,04; 4,44)	0,71 (0,12; 1,61)
Лентигино	33,23 (6,96; 250,29)	15,92 (4,37; 14 500,43)	0,98 (0,26; 4,16)	0,19 (0,14; 1,82)
Акрально-лентигинозная	0,51 (0,11; 28,34)	44,05 (21,54; 59,17)	0,06 (0,01; 3,72)	0,45 (0,10; 4,32)

трансформацию при трансфекции онкогена *REST* при медуллобластоме [31]. Проведенное нами исследование доказывает возможность дальнейшего использования miR-196a и miR-218 в качестве биомаркеров в диагностике, прогнозе и возможном лечении меланомы кожи.

Мы не нашли зависимости уровней экспрессии анализируемых микроРНК от способности меланомы к метастазированию (в соответствии с классификацией меланомы по AJCC) (табл. 2), от клинкоморфологической формы меланомы кожи (табл. 3). Это может указывать на универсальный тканеспецифический характер изменений профиля микроРНК при развитии патологических изменений и на отсутствие изменений в экспрессии микроРНК на различных этапах канцерогенеза в первичном опухолевом очаге. Необходимы дальнейшие исследования возможной связи между вышеуказанными факторами.

Исследование поддержано грантом фонда Президента РФ (Р.Т.Г.-901.2013.7).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Новик А.В. Меланома кожи: новые подходы. *Практическая онкология*. 2011; 1: 36–42.
- [Novik A.V. Melanoma: new approaches. *Prakticheskaya onkologiya*. 2011; 1: 36–42]. (in Russian)
- Cullen B.R. Vilar and cellular messenger RNA targets of microRNAs. *Nature*. 2009; 457(7228): 421–5.
- Lewis B.P., Shih L.H., Jones-Rhodes M.W., Bartel D.P., Burge C.B. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell*. 2003; 115(7): 787–98.
- Esquella-Kersher A., Slack F. Oncomirs-microRNA with a role in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2006; 6(4): 259–69.
- Calin G., Croce C. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat. Rev. Cancer*. 2006; 6(11): 857–66.
- Sheresh D. Emerging role of micro-RNA in regulation of angiogenesis. *Genes Cancer*. 2011; 2(12): 1134–8.
- Esteller M. Epigenetics in cancer. *N. Engl. J. Med*. 2008; 358(11): 1148–59.
- He L., Hannon G.L. MicroRNA: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat. Rev. Genet*. 2004; 5(7): 522–31.
- Ryan B.M., Robles A.I., Harris C.C. Genetic variation in micro RNA networks: implications for cancer research. *Nat. Rev. Cancer*. 2010; 10(6): 389–402.
- Ventura A., Jacks T. MicroRNA and cancer: short RNAs go a long way. *Cell*. 2009; 136(4): 586–91.
- Cornett A.L., Lutz C.S. Regulation of COX-2 expression by miR-146a in lung cancer cells. *RNA*. 2014; 20(9): 1419–30.
- Chen G., Umelo I.A., Lv S., Teugels E., Fostier K., Kronenberger P., et al. miR-146a inhibits cell growth, cell migration and induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *PLoS One*. 2013; 8(3): e60317.
- Lin S.L., Chiang A., Chang D., Ying S.Y. Loss of mir-146a function in hormone-refractory prostate cancer. *RNA*. 2008; 14(3): 417–24.
- Huang S., Chen Y., Wu W., Ouyang N., Chen J., Li H., et al. miR-150 promotes human breast cancer growth and malignant behavior by targeting the pro-apoptotic purinergic P2X7 receptor. *PLoS One*. 2013; 8(12): e80707. doi: 10.1371/journal.pone.0080707.
- Wang P.Y., Li Y.J., Zhang S., Li Z.L., Yue Z., Xie N., et al. Regulating A549 cells growth by ASO inhibiting miRNA expression. *Mol. Cell Biochem*. 2010; 339(1–2): 163–71. doi: 10.1007/s11010-009-0380-2.
- Wu Q., Jin H., Yang Z., Luo G., Lu Y., Li K., et al. miR-150 promotes gastric cancer proliferation by negatively regulating the pro-apoptotic gene EGR2. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2010; 392(3): 340–5.
- Srivastava S.K., Bhardwaj A., Singh S., Arora S., Wang B., Grizzle W.E., et al. MicroRNA-150 directly targets MUC4 and suppresses growth and malignant behavior of pancreatic cancer cells. *Carcinogenesis*. 2011; 32(12): 1832–39.
- Zhou L., Qi X., Potashkin J.A., Abdul-Karim F.W., Gorodeski G.I. MicroRNAs miR-186 and miR-150 down-regulate expression of the pro-apoptotic purinergic P2X7 receptor by activation of instability sites at the 3'-untranslated region of the gene that decrease steady-state levels of the transcript. *J. Biol. Chem*. 2008; 283(42): 28274–86.
- Ma Y., Zhang P., Wang F., Zhang H., Yang J., Peng J., et al. miR-150 as a potential biomarker associated with prognosis and therapeutic outcome in colorectal cancer. *Gut*. 2012; 61(10): 1447–53.
- Chen G., Umelo I.A., Lv S., Teugels E., Fostier K., Kronenberger P., et al. MiR-146a inhibits cell growth, cell migration and induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *PLoS One*. 2013; 8(3): e60317.
- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., Thompson J.F., Atkins M.B., Byrd D.R., et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27(36): 6199–206. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
- Chan S.H., Wu C.W., Li A.F., Chi C.W., Lin W.C. miR-21 microRNA expression in human gastric carcinomas and its clinical association. *Anticancer Res*. 2008; 28(2A): 907–11.
- Forloni M., Dogra S.K., Dong Y., Conte D., Ou J., Zhu L.J., et al. miR-146a promotes the initiation and progression of melanoma by activating Notch signaling. *eLIFE*. 2014; e01460. Available at: <http://elifesciences.org/content/3/e01460>.
- Вартанян А.А., Григорьева И.Н., Домбровский В.С., Степанова Е.В., Барышников А.Ю. Блокирование Notch сигнального пути стабилизирует васкулогенную мимикрию при меланоме. *Российский биотерапевтический журнал*. 2012; 3: 3–7.
- [Vartanyan A.A., Grigorieva I.N., Dombrovskiy V.S., Stepanova E.V., Baryshnikov A.Yu. Blocking Notch signaling pathway stabilizes vasculogenic mimicry in melanoma. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*. 2012; 3: 3–7]. (in Russian)
- Manoharan P., Basford J.E., Pilcher-Roberts R., Neumann J., Hui D.Y., Lingrel J.B. Reduced levels of microRNAs miR-124a and miR-150 are associated with increased proinflammatory mediator expression in Krüppel-like Factor 2 (KLF2)-deficient Macrophages. *J. Biol. Chem*. 2014; 289(45): 31638–46. doi: 10.1074/jbc.M114.579763.
- Nemlich Y., Greenberg E., Ortenberg R., Besser M.J., Barshack I., Jacob-Hirsch J., et al. MicroRNA-mediated loss of ADAR1 in metastatic melanoma promotes tumor growth. *J. Clin. Invest*. 2013; 123(6): 2703–18.
- de Rosa F., Fanini F., Guidoboni M., Vannini I., Amadori D., Ridolfi R., et al. MicroRNAs and dendritic cell-based vaccination in melanoma patients. *Melanoma Res*. 2014; 24(3): 181–9.
- Чехун В.Ф., Шербан С.Д., Савцова З.Д. Гетерогенность опухоли – динамическое состояние. *Онкология*. 2012; 1: 4–12.
- [Chekhun V.F., Sherban S.D., Savtsova Z.D. Tumour heterogeneity – dynamic state. *Onkologiya*. 2012; 1: 4–12]. (in Russian)
- Braig S., Mueller D.W., Rothhammer T., Bosserhoff A.K. MicroRNA miR-196a is a central regulator of HOX-B7 and BMP4 expression in malignant melanoma. *Cell. Mol. Life Sci*. 2010; 67(20): 3535–48.
- Wei Y., Du Y., Chen X., Li P., Wang Y., Zang W., et al. Expression patterns of microRNA-218 and its potential functions by targeting CIP2A and BMI1 genes in melanoma. *Tumour Biol*. 2014; 35(8): 8007–15.
- Venkataraman S., Birks D.K., Balakrishnan I., Alimova I., Harris P.S., Patel P.R., et al. MicroRNA 218 acts as a tumor suppressor by targeting multiple cancer phenotype-associated genes in medulloblastoma. *J. Biol. Chem*. 2013; 288(3): 1918–28.

Поступила 04.02.15
Received 04.02.15