

МикроРНК MiR-21 и MiR-155 – новые маркеры рака молочной железы

М.А. Таипов, З.Н. Никифорова, К.П. Лактионов, Н.Е. Левченко, В.Е. Шевченко
ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Марат Азатович Таипов taipoff.m@yandex.ru

В клетке существует обширный класс регуляторных молекул, называемых микроРНК. В последнее время многие исследователи рассматривают микроРНК MiR-21 и MiR-155 в качестве новых потенциальных прогностических маркеров и мишеней для направленной терапии рака молочной железы (РМЖ). Обнаружено, что MiR-21 и MiR-155 регулируют метастатический потенциал опухолевых клеток и дифференциально экспрессированы в клетках РМЖ. Наш обзор посвящен теоретическим предпосылкам и практическим результатам исследований MiR-21 и MiR-155 в качестве потенциальных молекулярных маркеров РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, микроРНК, MiR-21, MiR-155, COX-2, сигнальный путь TGF- β 1/SMAD, маркеры, мишени для направленной терапии

MicroRNA MiR-21 and MiR-155 are new markers for breast cancer

M.A. Taipov, Z.N. Nikiforova, K.P. Laktionov, N.E. Levchenko, V.E. Shevchenko
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

In the cell there is a large class of regulatory molecules referred to as microRNA. Many investigators regard microRNA Mir and Mir-155 as new potential prognostic markers and targets for goal-oriented therapy for breast cancer (BC) these days. MiR-21 and MiR-155 have been found to regulate the metastatic potential of tumor cells and to be differentially expressed in the BC cells. Our review deals with the theoretical prerequisites for and practical results of studying MiR-21 and MiR-155 as potential molecular markers for BC.

Key words: breast cancer, microRNA, MiR-21, MiR-155, COX-2, TGF- β 1/SMAD signaling pathway, markers, targets for goal-oriented therapy

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется около 800 тыс. новых случаев рака молочной железы (РМЖ). Статистические данные по Российской Федерации свидетельствуют о высоком удельном весе больных с запущенными стадиями РМЖ. С учетом масштабов распространения заболевания эта проблема имеет высокую социальную и клиническую значимость. Идентификация новых потенциальных молекулярных маркеров, которые позволят выявить заболевание на ранней (доклинической) стадии, является основной целью нашего исследования. Диагностические и прогностические маркеры должны обладать высокими чувствительностью и специфичностью, быть легкодоступными для анализа из тканей или жидкостей организма и, прежде всего, определяться в плазме крови [1]. Раннее выявление молекулярных маркеров РМЖ – это перспективное направление в медицине [2–4].

Постгеномные исследования в медицине

Одним из основных событий биологической науки за последние десятилетия стала расшифровка информации, закодированной в геноме человека. Инициатором проекта «Геном человека», в рамках которого была

создана международная организация HUGO (The Human Genome Organisation), выступил лауреат Нобелевской премии Джеймс Уотсон. В 2001 г., спустя более 10 лет, в журнале Nature были опубликованы первые результаты секвенирования генома человека. Однако, несмотря на значительность проекта, данные о геноме человека и других организмов поставили перед учеными новые, более глобальные задачи. Оказалось, что генов в организме человека порядка 35 тыс., в то время как число кодируемых в геноме белков – порядка 1 млн.

Термин «протеом» обозначает весь белковый комплект, экспрессируемый геномом (PROTEOME: entire PROTEin complement expressed by genOME). Протеомика – это системное изучение протеома, т. е. всех белков, синтезирующихся в клетке или другом объекте (органа, организме). Высокая значимость каждого из индивидуальных белков для обеспечения тех или иных функций и/или молекулярных структур в организме определяет их вовлеченность в различные физиологические и патологические процессы с потенциальными возможностями не только для использования белков в качестве эффективных диагностических маркеров, но и для применения некоторых белков как лекарственных средств. Для обнаружения и исследования новых белков широко применяются

новые технологии, которые после завершения международного проекта «Геном человека» принято называть постгеномными. В частности, для системных исследований информационных РНК (транскриптов) используют термин «транскриптомика», а для системных исследований белков – «протеомика». Освоение и использование геномных и постгеномных технологий позволяет вывести молекулярно-биологические исследования, направленные на решение медицинских вопросов, на качественно более высокий уровень.

Клетка реагирует на изменения внешней среды изменением протеома: в ответ на воздействие синтез одних белков увеличивается, а других – уменьшается. Следовательно, протеом отражает информацию о состоянии организма при определенных физиологических условиях и в определенный момент времени. Именно протеом обуславливает в итоге функцию каждой клетки. В 2001 г. была создана Международная организация по изучению протеома человека – HUPO (Human Proteome Organization), а в 2008 г. – одобрен международный исследовательский проект «Протеом человека». В выполнении этого проекта задействованы научные центры всего мира. Цель данной инициативы – инвентаризация (идентификация и каталогизация) всех белков человека в норме и при патологии, построение белковых атласов клеток, органов и тканей, схем белковых взаимодействий, идентификация новых молекулярных маркеров заболеваний человека. При этом необходимо подчеркнуть беспрецедентную масштабность и амбициозность проекта.

МикроРНК – регуляторы синтеза белков

Развитие молекулярной биологии позволило открыть новый вид регуляции трансляции белков, который опосредуется короткими РНК, называемыми микроРНК, средняя длина которых составляет всего 21 нуклеотид [5]. МикроРНК кодируются генами, первые из которых были обнаружены в 1993 г. у *Caenorhabditis elegans* группой исследователей во главе с Виктором Амбросом. Эволюционно гены микроРНК являются производными мобильных элементов класса MITE (miniature inverted-repeat transposable elements) и возникли из отдельных копий транспозонов. В настоящее время микроРНК обнаружены у животных и растений. Мишенями для молекул микроРНК является внушительное число генов. Обнаружено, что они регулируют огромное количество процессов, происходящих в клетке. МикроРНК – это многофункциональная сигнальная молекула. Ранее считалось, что микроРНК присущи лишь многоклеточным организмам, однако наличие этой группы молекул обнаружено и у одноклеточных эукариот, а именно – у вида зеленых водорослей *Chlamydomonas reinhardtii*. Это может свидетельствовать о большем эволюционном возрасте микроРНК, чем ранее предполагалось.

В последнее время многие исследователи рассматривают микроРНК MiR-21 и MiR-155 в качестве новых потенциальных прогностических маркеров и мишеней для направленной терапии РМЖ [6]. Известно, что микроРНК MiR-21 и MiR-155 вовлечены в процессы регуляции метастазирования клеток РМЖ [7]. Наш обзор посвящен теоретическим предпосылкам и практическим результатам исследования MiR-21 и MiR-155 в качестве потенциальных молекулярных маркеров РМЖ, а также исследованию связи потенциального онкогена *COX-2* с экспрессией микроРНК MiR-21 и MiR-155.

Роль микроРНК в канцерогенезе

По данным ряда авторов, экспрессия MiR-21 значительно повышается в тканях солидных опухолей при раке легкого, молочной железы, желудка, предстательной железы, кишечника, при опухолях мозга, головы и шеи, пищевода и поджелудочной железы [8]. Исследователями было обнаружено, что молекула MiR-21 вовлечена в опухолевую инициацию и прогрессию РМЖ. Подавление активности MiR-21 антисмысловым олигонуклеотидом в экспериментах на культуре тканей РМЖ и на мышах показало, что рост опухолевых клеток и их метастатическая активность затормаживаются при блокаде MiR-21. Анти-MiR-21 – медиатор в клеточной культуре – ингибировал ассоциации с нарушенным геном *Bcl-2*, стимулируя апоптоз и уменьшая пролиферацию опухолевых клеток. Известно, что MiR-21 влияет на синтез белка опухолевого супрессора тропомиозина 1 (tropomyosin 1 (TPM1)) и протеина, программирующего клеточную гибель, 4 (protein programmed cell death 4 (PDCD4)) [9]. Предполагается, что MiR-21 комплементарна концевому сайту 3'UTR матричной РНК, кодирующей белки TPM1 и PDCD4. Блокируя синтез этих белков, MiR-21 стимулирует опухолевый процесс [10]. В ряде работ указывается на возможность использования MiR-21 в качестве маркера опухолевой прогрессии и метастатической активности клеток РМЖ [11]. Молекулярные сигнальные пути, связывающие ген *COX-2* и MiR-21 с метастазированием РМЖ, требуют дальнейшего изучения. Роль MiR-21 в регуляции внутриклеточных процессов метастазирования РМЖ до настоящего момента не ясна, данные литературы по этому вопросу противоречивы.

МикроРНК MiR-155 – сигнальная молекула, экспрессия которой значительно возрастает в опухолевых клетках РМЖ, рака легкого, щитовидной железы, поджелудочной железы, толстой кишки и др. Высокий уровень экспрессии MiR-155, по данным ряда авторов, является фактором плохого прогноза для больных РМЖ [12]. Тем не менее, в литературе мало данных о связи *COX-2* и MiR-155. В ряде работ указывается на то, что продукция MiR-21 и MiR-155 регулируется компонентами TGF- β -SMAD-сигнального пути [13].

Протеин TGF- β индуцирует активность промотора MiR-155 посредством комплекса SMAD4. Искусственное торможение транскрипции MiR-155 блокирует TGF- β -индуцированный эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), изменяет способность опухолевых клеток проникать через базальную мембрану, а также снижает их потенциал к миграции и инвазии. Патологическая экспрессия MiR-155 вызывает нарушение образования межклеточных контактов, блокируя трансляцию протеина RhoA. Введение RhoA к-ДНК без 3'UTR-конца восстанавливает исходный фенотип клеток, индуцированных MiR-155 и TGF- β . Повышение экспрессии MiR-155 было обнаружено при инвазивном РМЖ [14]. Эти данные свидетельствуют о том, что MiR-155 может играть важную роль в TGF- β -индуцированном ЭМП при метастазировании РМЖ. Таким образом, сигнальные пути и механизмы, посредством которых онкоген *COX-2* и молекулы MiR-21 и MiR-155 регулируют метастазирование РМЖ, требуют дальнейшего исследования.

МикроРНК MiR-21 и MiR-155

В настоящее время отсутствие знаний о механизмах действия MiR-21 препятствует полному пониманию биологических функций в клетке, которые могут быть нарушены при дисрегуляции экспрессии этой сигнальной молекулы. Для MiR-21 известны 2 потенциальных гена-мишени – опухолевые супрессоры *TIMP3* и *Pdcd4* [15]. Следует отметить, что в ряде исследований обнаружено, что MiR-21 регулирует гены *TPM1* [6], целевой *RAB1B*, *RAB6B*, *RAB14* и *RAB18* (члены семейства онкогена *RAS*) [7]. Таким образом, предполагаемой целью для MiR-21 могут являться различные кластеры генов, включающие в себя как опухолевые супрессоры, так и онкогены или гены, кодирующие белки с потенциальными онкогенными функциями. Результаты исследований показывают, что MiR-21 дифференциально экспрессируется в клетках РМЖ человека, микроРНК могут играть важную роль в патогенезе и развитии РМЖ, вызывая нарушение в работе специфических генов-мишеней и активацию онкогенов [16]. На основании известных литературных данных можно предположить, что микроРНК являются посредниками между различными взаимодействующими генами. Таким образом, одни гены посредством микроРНК подавляют или активируют экспрессию других генов.

По данным литературы, MiR-21 и ее предшественники были обнаружены и при других видах опухолей, в том числе при злокачественной холангиоцитоме, глиобластоме и злокачественных опухолях толстой кишки, легких, поджелудочной железы, предстательной железы и желудка [17]. Мало данных, касающихся уровня экспрессии MiR-21 и его связи с генами *BCRA1*, *BCRA2* и клинической картиной метастатичес-

кого РМЖ. Стоит отметить, что в ряде работ гиперэкспрессия MiR-21 достоверно коррелировала с клиническими стадиями, метастазами в лимфатические узлы и плохим прогнозом у больных РМЖ [18]. Обнаружены высокие уровни экспрессии MiR-21 в микрометастазах опухоли молочной железы в лимфатических узлах. Предполагается, что ее экспрессия приобретена в ходе прогрессии опухоли [19].

В ряде исследований показано, что гиперэкспрессия MiR-21 связана с негативным прогнозом в отношении выживаемости больных РМЖ и зависит от клинической стадии ($p = 0,013$), наличия рецепторов прогестерона ($p = 0,029$), гистологического класса ($p = 0,033$) и возраста ($p = 0,049$) [20, 21]. Эти результаты показывают, что экспрессия MiR-21 может служить прогностическим маркером метастазирования РМЖ.

Авторы M.L. Si et al. показали, что MiR-21 избыточно экспрессируется в опухолевых тканях по сравнению с нормальными [22]. Более того, блокада MiR-21 антисмысловым олигонуклеотидом подавляет рост опухолевых клеток как в пробирке, так и в естественных условиях. Точные молекулярные механизмы, лежащие в основе изменения экспрессии MiR-21, до сих пор не ясны. J.A. Chan et al. в 2005 г. сообщили, что MiR-21 регулирует рост опухолевых клеток линии MCF-7 [23]. В 2008 г. S. Zhu et al. показали, что подавление молекулы MiR-21, которая избыточно экспрессируется в клетках линии MCF-7, приводит к апоптозу опухолевых клеток и снижению клеточной пролиферации [24]. МикроРНК – малые некодирующие РНК, которые контролируют экспрессию генов-мишеней. Тем не менее, наше понимание молекулярных целей, на которые направлена MiR-21, ограничено, остается много неясного в механизмах работы самих микроРНК в нормальной клетке и в том, как MiR-21 влияет на рост опухолевых клеток. Исследования показали, что TPM1 является потенциальной мишенью для MiR-21 [24]. В соответствии с этим есть предполагаемый MiR-21-сайт связывания на 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) TPM1 из вариантов V1 и V5. Таким образом, уровень экспрессии TPM1 – белка опухолевого супрессора – регулируется MiR-21. Негативная регуляция TPM1 посредством микроРНК может объяснить, по крайней мере частично, почему подавление MiR-21 может подавлять рост опухоли, подтверждая гипотезу, что эта микроРНК функционирует как онкоген [24]. MiR-21 подавляет апоптоз в опухолевых клетках. Недавние исследования выявили 2 дополнительных гена-мишени для молекулы MiR-21 – это ген запрограммированной клеточной гибели 4 (*Pdcd4*) и *maspin*, оба гена регулируют инвазивность клеток РМЖ [19–24]. Полученные результаты свидетельствуют, что MiR-21 играет важную роль не только в росте опухоли, но и в метастазировании РМЖ – путем охвата нескольких опухолевых генов-супрессоров метаста-

зирования. Эти исследования помогут объяснить, почему гиперэкспрессия MiR-21 ассоциируется с плохим прогнозом у больных РМЖ, выявить роль микроРНК в развитии РМЖ. Учитывая, что одна микроРНК имеет несколько целей, а разные микро-РНК могут быть нацелены на один и тот же ген, существует гипотеза, что повышенная экспрессия MiR-21 блокирует целый кластер генов, которые регулируют пролиферацию и апоптоз в клетке. MiR-21 является важным элементом функционирования генетического кода человека. Важно отметить, что избыточная экспрессия MiR-21 связана с прогрессией и плохим прогнозом для больных РМЖ. Хотя точный молекулярный механизм функционирования MiR-21 требует дальнейшего уточнения и изучения, наши данные показывают, что MiR-21 может рассматриваться в качестве молекулярного прогностического маркера метастазирования. MiR-21 считается онкомикроРНК с учетом ее способностей подавлять действия нескольких генов-супрессоров опухолей и способствовать росту опухолевых клеток, их инвазии и метастазированию. Результаты ряда исследований показали, что экспрессия MiR-21 изменяется в клетках опухоли [24, 25]. Высокий уровень экспрессии MiR-21 связан с особенностями агрессивного заболевания, дифференцировкой, отрицательным статусом рецепторов эстрогена или прогестерона и гистологическим типом опухоли. Недавно было обнаружено, что TGF- β регулирует экспрессию MiR-21 [25]. Исследования показали, что экспрессия MiR-21 положительно коррелирует с TGF- β 1 [26]. Повышенный уровень экспрессии MiR-21 может способствовать опухолевой прогрессии и метастазированию. Сигнальный каскад TGF- β 1/SMAD2/4 в ряде случаев индуцирует экспрессию MiR-21 [27, 28]. MiR-21 является регулятором процессов, запускающих ЭМП в опухолевых клетках линии MCF-7 [28–31]. Таким образом, вероятно, существует множество различных путей индукции и регуляции MiR-21. Очевидно, что MiR-21 является необходимым элементом для нормального функционирования клетки, однако нарушение ее регуляции приводит к неопластической трансформации нормальной клетки в опухолевую.

Был проведен тщательный литературный поиск с целью проанализировать все опубликованные на сегодняшний день данные о роли MiR-155 в развитии РМЖ. Данные по известным генам-мишеням MiR-155 были собраны для выявления биологических путей, имеющих отношение к MiR-155 и прогрессированию РМЖ. В общей сложности по данным литературы было обнаружено 147 генов-мишеней MiR-155 [32]. Анализ этих генов показал, что MiR-155 регулирует различные процессы в клетке: апоптоз, дифференцировку, ангиогенез, пролиферацию, процессы ЭМП. Большое количество генов, регулируемых MiR-155, представляет научный интерес для изучения клинического потен-

циала данной микроРНК. Дальнейшие исследования MiR-155 необходимы для выяснения конкретных механизмов и функции MiR-155 при РМЖ.

MiR-155 избыточно экспрессируется во многих типах опухолей человека, однако механизмы, с помощью которых она функционирует в качестве предполагаемой онкомикроРНК, в значительной степени неизвестны [33]. Известно, что ген-супрессор опухолей – блокатор цитокиновой сигнализации 1 (*SOCS1*) – является эволюционно консервативной целью MiR-155; обнаружено, что уровни MiR-155 отрицательно коррелируют с экспрессией гена *SOCS1* в клетках линий РМЖ, а также в некоторых из первичных опухолей молочной железы [34]. Экспериментальным путем показано, что эктопическая экспрессия MiR-155 значительно способствует распространению РМЖ и развитию опухолей у голых мышей [35]. В клетках РМЖ блокада посредством РНК-интерференции гена *SOCS1* повторяет онкогенные эффекты MiR-155, в то время как восстановление *SOCS1*-экспрессии ослабляет функции данной микроРНК [36]. MiR-155 оказывает свое онкогенное действие, негативно регулируя ген *SOCS1*. Избыточная экспрессия MiR-155 в клетках РМЖ приводит к конститутивной активации преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (*STAT3*) через сигнальный путь Janus-activated kinase (JAK) и стимуляцию клеток РМЖ, индукцию воспалительных цитокинов интерферона- γ и интерлейкина-6, липополисахарида [37–41]. Некоторые авторы предполагают, что MiR-155 является важным звеном в запуске воспалительного процесса и механизмах канцерогенеза [41–52]. Сигнальный путь *STAT3*, который является одним из самых важных регуляторов воспаления, активируется MiR-155 [53, 54]. Еще более интересно, что MiR-155 индуцирует гены медиаторов воспаления в макрофагах в ответ на воздействие патогенных микроорганизмов в эпителиальных клетках желудка и ретровирусов [55, 56]. MiR-155 регулирует сигнальные пути *SOCS1* и *STAT3* [57].

Обнаружено, что MiR-155 подавляет экспрессию онкогена *COX-2* и провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6 [58, 59]. В ряде статей указывается на роль MiR-155 в регуляции BMP-сигнального пути. Обнаружено, что эндогенные *SMAD5* подавляются MiR-155. В ряде работ показано, что TGF- β /SMAD2/3-сигнальный путь связан с регуляцией MiR-155 [60]. Таким образом, молекулу MiR-155 можно рассматривать в качестве потенциального маркера РМЖ [61, 62].

Заключение

Анализ данных литературы позволяет заключить, что MiR-21 и MiR-155 являются онкомикроРНК и могут быть потенциальными маркерами метастазирования и новыми мишенями для направленной терапии РМЖ. Этой проблеме и посвящены наши дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко В.Е. Современные масс-спектрометрические методы в ранней диагностике рака. *Масс-спектрометрия* 2004;1(2):103–26.
2. Шевченко В.Е., Таипов М.А., Ковалев С.В. и др. Картирование протеома лизата линии опухолевых клеток MCF-7 для идентификации потенциальных маркеров рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2012;(2):4–11.
3. Шевченко В.Е., Хасуева М., Поддубная И.В. и др. Масс-спектрометрическое профилирование низкомолекулярного протеома плазмы крови для обнаружения потенциальных маркеров рака молочной железы. *Вестн РОНЦ* 2011;22(3):27–33.
4. Шевченко В.Е., Таипов М.А., Ковалев С.В. и др. Анализ белков, ассоциированных с экспрессией циклооксигеназы-2 и биосинтезом PGE2 в клетках рака молочной железы с разным метастатическим потенциалом. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2012;(3–4):19–29.
5. Kong W., Yang H., He L. et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA. *Mol Cell Biol* 2008;28(22):6773–84.
6. Zhu S., Si M.L., Wu H., Mo Y.Y. MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1). *J Biol Chem* 2007;282(19):14328–36.
7. Yan L.X., Huang X.F., Shao Q. et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *RNA* 2008;14(11):2348–60.
8. Mar-Aguilar F., Luna-Aguirre C.M., Moreno-Rocha J.C. et al. Differential expression of miR-21, miR-125b and miR-191 in breast cancer tissue. *Asia Pac J Clin Oncol* 2013;9(1):53–9.
9. Negrini M., Calin G.A. Breast cancer metastasis: a micro RNA story. *Breast Cancer Res* 2008;10(2):203.
10. Han M., Wang Y., Liu M. et al. MiR-21 regulates epithelial-mesenchymal transition phenotype and hypoxia-inducible factor-1 α expression in third-sphere forming breast cancer stem cell-like cells. *Cancer Sci* 2012;103(6):1058–64.
11. Savad S., Mehdipour P., Miryounesi M. et al. Expression analysis of MiR-21, MiR-205, and MiR-342 in breast cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(3):873–7.
12. Selcuklu S.D., Donoghue M.T., Kerin M.J., Spillane C. Regulatory interplay between miR-21, JAG1 and 17 β -estradiol (E2) in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;423(2):234–9.
13. Wang J., Wu J. Role of miR-155 in breast cancer. *Front Biosci* 2012;17:2350–5.
14. Zheng S.R., Guo G.L., Zhang W. et al. Clinical significance of miR-155 expression in breast cancer and effects of miR-155 ASO on cell viability and apoptosis. *Oncol Rep* 2012;27(4):1149–55.
15. Iorio M.V., Ferracin M., Liu C.G. et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res* 2005;65(16):7065–70.
16. Roldo C., Missiaglia E., Hagan J.P. et al. MicroRNA expression abnormalities in pancreatic endocrine and acinar tumors are associated with distinctive pathologic features and clinical behavior. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4677–84.
17. Volinia S., Calin G.A., Liu C.G. et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(7):2257–61.
18. Bloomston M., Frankel W.L., Petrocca F. et al. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis. *JAMA* 2007;297(17):1901–8.
19. Nelson P.T., Baldwin D.A., Searce L.M. et al. Microarray-based, high-throughput gene expression profiling of microRNAs. *Nat Methods* 2004;1(2):155–61.
20. Yu Y., Wang Y., Ren X. et al. Context-dependent bidirectional regulation of the MutS homolog 2 by transforming growth factor β contributes to chemoresistance in breast cancer cells. *Mol Cancer Res* 2010;8(12):1633–42.
21. Liu G., Friggeri A., Yang Y. et al. MiR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J Exp Med* 2010;207(8):1589–97.
22. Si M.L., Zhu S., Wu H. et al. miR-21-mediated tumor growth. *Oncogene* 2007;26(19):2799–803.
23. Chan J.A., Krichevsky A.M., Kosik K.S. et al. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2005;65(14):6029–33.
24. Zhu S., Wu H., Wu F. et al. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis. *Cell Res* 2008;18(3):350–9.
25. Kim Y.J., Hwang S.J., Bae Y.C., Jung J.S. MiR-21 regulates adipogenic differentiation through the modulation of TGF- β signaling in mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue. *Stem Cells* 2009;27(12):3093–102.
26. Wang J., Li Y., Wang X., Jiang C. Ursolic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in human glioblastoma cell lines U251 by suppressing TGF- β 1/miR-21/PDCD4 pathway. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;111(2):106–12.
27. Ardite E., Perdiguero E., Vidal B. et al. PAI-1-regulated miR-21 defines a novel age-associated fibrogenic pathway in muscular dystrophy. *J Cell Biol* 2012;196(1):163–75.
28. Wang T., Zhang L., Shi C. et al. TGF- β -induced miR-21 negatively regulates the antiproliferative activity but has no effect on EMT of TGF- β in HaCaT cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2012;44(2):366–76.
29. Kumarswamy R., Volkman I., Jazbutyte V. et al. Transforming growth factor- β -induced endothelial-to-mesenchymal transition is partly mediated by microRNA-21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(2):361–9.
30. Zhong X., Chung A.C., Chen H.Y. et al. Smad3-mediated upregulation of miR-21 promotes renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1668–81.
31. Eddy A.A. The TGF- β route to renal fibrosis is not linear: the miR-21 viaduct. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1573–5.
32. Han M., Liu M., Wang Y. et al. Re-expression of miR-21 contributes to migration and invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition consistent with cancer stem cell characteristics in MCF-7 cells. *Mol Cell Biochem* 2012;363(1–2):427–36.
33. Mattiske S., Suetani R.J., Neilsen P.M., Callen D.F. The oncogenic role of miR-155 in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(8):1236–43.
34. Jiang S., Zhang H.W., Lu M.H. et al. MicroRNA-155 functions as an OncomiR in breast cancer by targeting the suppressor of cytokine signaling 1 gene. *Cancer Res* 2010;70(8):3119–27.
35. Yin Q., Wang X., Fewell C. et al. MicroRNA miR-155 inhibits bone morphogenetic protein (BMP) signaling and BMP-mediated Epstein-Barr virus reactivation. *J Virol* 2010;84(13):6318–27.
36. Aggarwal B.B., Vijayalekshmi R.V., Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res* 2009;15(2):425–30.
37. Xiao B., Liu Z., Li B.S. et al. Induction of microRNA-155 during Helicobacter pylori infection and its negative regulatory role in the inflammatory response. *J Infect Dis* 2009;200(6):916–25.
38. Bolisetty M.T., Dy G., Tam W., Beemon K.L. Reticuloendotheliosis virus strain T induces miR-155 which targets JARID2 and promotes cell survival. *J Virol* 2009;83(23):12009–17.
39. Yoshikawa H., Matsubara K., Qian G.S. et al. SOCS-1, a negative regulator of the JAK/STAT pathway, is silenced by methylation in human hepatocellular carcinoma and shows growth-suppression activity. *Nat Genet* 2001;28(1):29–35.
40. Lee T.L., Yeh J., Van Waes C., Chen Z. Epigenetic modification of SOCS-1 differentially regulates STAT3 activation in

- response to interleukin-6 receptor and epidermal growth factor receptor signaling through JAK and/or MEK in head and neck squamous cell carcinomas. *Mol Cancer Ther* 2006;5(1):8–19.
41. Clevenger C.V. Roles and regulation of stat family transcription factors in human breast cancer. *Am J Pathol* 2004;165(5):1449–60.
42. Lee R.C., Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001;294(5543):862–4.
43. Lee H.J., Maeng K., Dang H.T. et al. Anti-inflammatory effect of methyl dehydrojasmonate (J2) is mediated by the NF- κ B pathway. *J Mol Med (Berl)* 2011;89(1):83–90.
44. Stefani G., Slack F.J. Small non-coding RNAs in animal development. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(3):219–30.
45. Metzler M., Wilda M., Busch K. et al. High expression of precursor microRNA-155/BIC RNA in children with Burkitt lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;39(2):167–9.
46. Tam W., Ben-Yehuda D., Hayward W.S. bic, a novel gene activated by proviral insertions in avian leukemia virus-induced lymphomas, is likely to function through its noncoding RNA. *Mol Cell Biol* 1997;17(3):1490–502.
47. Eis P.S., Tam W., Sun L. et al. Accumulation of miR-155 and BIC RNA in human B cell lymphomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(10):3627–32.
48. Costinean S., Sandhu S.K., Pedersen I.M. et al. Src homology 2 domain-containing inositol-5-phosphatase and CCAAT enhancer-binding protein β are targeted by miR-155 in B cells of Emicro-MiR-155 transgenic mice. *Blood* 2009;114(7):1374–82.
49. Gironella M., Seux M., Xie M.J. et al. Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(41):16170–5.
50. Nikiforova M.N., Tseng G.C., Steward D. et al. MicroRNA expression profiling of thyroid tumors: biological significance and diagnostic utility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1600–8.
51. Yanaihara N., Caplen N., Bowman E. et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Cell* 2006;9(3):189–98.
52. Greither T., Grochola L., Udelnow A. et al. Elevated expression of microRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumours associates with poorer survival. *Int J Cancer* 2010;126(1):73–80.
53. Esquela-Kerscher A., Slack F.J. Oncomirs – microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(4):259–69.
54. Kent O.A., Mendell J.T. A small piece in the cancer puzzle: microRNAs as tumor suppressors and oncogenes. *Oncogene* 2006;25(46):6188–96.
55. Kong W., Yang H., He L. et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA. *Mol Cell Biol* 2008;28(22):6773–84.
56. Vigorito E., Perks K.L., Abreu-Goodger C. et al. microRNA-155 regulates the generation of immunoglobulin class-switched plasma cells. *Immunity* 2007;27(6):847–59.
57. Rodriguez A., Vigorito E., Clare S. et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science* 2007;316(5824):608–11.
58. Teng G., Hakimpour P., Landgraf P. et al. MicroRNA-155 is a negative regulator of activation-induced cytidine deaminase. *Immunity* 2008;28(5):621–9.
59. Ceppi M., Pereira P.M., Dunand-Sauthier I. et al. MicroRNA-155 modulates the interleukin-1 signaling pathway in activated human monocyte-derived dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(8):2735–40.
60. Lu F., Weidmer A., Liu C.G. et al. Epstein-Barr virus-induced miR-155 attenuates NF- κ B signaling and stabilizes latent virus persistence. *J Virol* 2008;82(21):10436–43.
61. Romania P., Lulli V., Pelosi E. et al. MicroRNA-155 modulates megakaryopoiesis at progenitor and precursor level by targeting Ets-1 and Meis1 transcription factors. *Br J Haematol* 2008;143(4):570–80.
62. Song C.G., Wu X.Y., Fu F.M. et al. Correlation of miR-155 on formalin-fixed paraffin embedded tissues with invasiveness and prognosis of breast cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2012;50(11):1011–4.