УДК 577.21

Р.Е. Ниязова, Ш.А. Атамбаева, А.Т. Иващенко*

Национальная нанотехнологическая лаборатория КазНУ им.аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан
*e-mail: a_ivashchenko@mail.ru

Гены, регулирующие клеточный цикл и апоптоз, являются мишенями для miR-619, miR-5096, miR-5095 и miR-5585

Из нескольких десятков генов, участвующих в регуляции клеточного цикла и апоптоза, выявлены гены мишени для miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 и miR-5585-3p. Гены *ATM* и *VHL* участвуют в регуляции апоптоза и клеточного цикла и являются мишенями для всех этих miRNA. Гены *BRCA1, IRF1, RBBP4* участвуют в регуляции клеточного цикла и являются мишенями для miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 и miR-5585-3p, а гены *CLSPN*, *TBRG1* и *RBL1* являются мишенями для трех из этих miRNA. Гены *DFFA*, *DNASE1* участвуют в регуляции апоптоза и являются мишенями для каждой из miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 и miR-5585-3p, а гены *CFLAR, CTSB, FOXO3, IKBIP, IL10, NAIP, SCAF11* и *SPN* являются мишенями для трех из четырех изученных miRNA. Экспрессия генов *CASP6, CASP8, CASP10* и *CASP14* тоже находится под контролем miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 и miR-5585-3p. Изученные miRNA при соответствующих концентрациях могут сильно влиять на экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла и апоптоза.
***Ключевые слова*:** miRNA, ген, апоптоз, клеточный цикл, рак.

Р.Е. Ниязова, Ш.А. Атамбаева, А.Т. Иващенко

Жасушалық цикл мен апоптозды реттейтін гендер miR-619, miR-5096, miR-5095 и miR-5585 үшін нысаналар болып келеді

Жасушалық цикл мен апоптозға қатысатын бірнеше гендер қатарынан miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 және miR-5585-3p үшін нысана гендер анықталған. ATM, VHL гендер апоптоз және жасушалық цикл реттеуге қатысады және осы барлық miRNA үшін нысаналар болып келеді. BRCA1, IRF1, RBBP4 гендер жасушалық циклді реттеуге қатысады және miR-619-5p, miR-5096, miR-5095, miR-5585-3p үшін нысана, ал CLSPN, TBRG1, RBL1 гендер үш miRNA үшін нысана. DFFA, DNASE1 гендер апоптозды реттеуге қатысады және miR-619-5p, miR-5096, miR-5095, miR-5585-3p үшін нысана, ал CFLAR, CTSB, FOXO3, IKBIP, IL10, NAIP, SCAF11, SPN гендер үш miRNA үшін нысана. CASP6, CASP8, CASP10, CASP14 гендердің экспрессиясы miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 және miR-5585-3p бақылауында жүргізіледі. Зерттелген miRNA белгілі концентрацияда жасушалық цикл мен апоптозға қатысатын гендердің экспрессиясына күшті әсер етеді.
Түйін сөздер: miRNA, ген, апоптоз, жасушалық цикл, обыр.

R.Y. Niyazova, S.A. Atambayeva, A.T. Ivashchenko

Genes regulate the cell cycle and apoptosis are targets for miR-619, miR-5096, miR-5095 and miR-5585

Of the tens genes involved in cell cycle and apoptosis regulation, we identified target genes for miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 and miR-5585-3p. *ATM* and *VHL* genes that involved in regulation of apoptosis and cell cycle are targets of these miRNAs. Genes *BRCA1, IRF1, RBBP4* involved in cell cycle regulation and they are targets for miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 and miR-5585-3p; and genes *CLSPN, TBRG1 RBL1* are targets for three of these miRNA. Genes *DFFA, DNASE1* involved in the regulation of apoptosis are targets for miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 and miR-5585-3p; and genes *CFLAR, CTSB, FOXO3, IKBIP, IL10, NAIP, SCAF11, SPN* are targets for three of the four studied miRNAs. Expression of *CASP6, CASP8, CASP10 CASP14* genes is also under the control of miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 and miR-5585-3p. Studied miRNAs under the appropriate concentrations can greatly affect the expression of genes involved in cell cycle and apoptosis regulation.
Keywords: miRNA, gene, apoptosis, cell cycle, cancer.

В развитии злокачественных заболеваний клеточный цикл и апоптоз являются ключевыми процессами [1]. В литературе описано изменение концентрации miRNA при различных онкозаболеваниях [2], однако реальные и потенциальные гены мишени для известных miRNA генома человека изучены недостаточно [3]. В связи с обнаружением уникальных miRNA, имеющих несколько сотен генов мишеней, представляется важным установить какое влияние они могут оказывать на экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла и апоптоза.

Материалы и методы

mRNA генов человека взяты из GenBank (http://www.ncbi.nlm.nih.gov). Нуклеотидные последовательности miR-619-5p, miR-5095, miR-5096 и miR-5585 взяты из базы miRBase (http://mirbase.org). Поиск генов-мишеней для miRNA проводили с помощью программы MirTarget, написанной в нашей лаборатории. Эта программа определяет: начало сайтов связывания miRNA с mRNA; расположение сайтов в 5'-нетранслируемом участке (5'UTR), в белок-кодирующей части (CDS) и в 3'UTR mRNA; свободную энергию гибридизации (ΔG, kJ/mole) и схемы взаимодействия нуклеотидов miRNA с mRNA. Рассчитано отношение $\Delta G/\Delta G_m$ (%), где ΔGm равно свободной энергии связывания miRNA с полностью комплементарной нуклеотидной последовательностью. Сайты связывания miRNA с mRNA отобраны с отношением ΔG/ΔGm равным более 85%. Позиция сайтов связывания указана от первого нуклеотида mRNA.

Результаты исследований

В таблице 1 приведены характеристики связывания miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 и miR-5585-3p с mRNA генов, участвующих в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Все изученные гены участвуют в развитии онкологических заболеваний разной локализации.

Гены *ATM* и *VHL* являются мишенями для miR-619-5p, miR-5096, miR-5095, miR-5585-3p и участвуют в регуляции как апоптоза, так и клеточного цикла [4, 5]. Ген *ATM* принадлежит семейству PI3/PI4-киназ и продукт его экспрессии фосфорилирует многие регуляторные белки клеточного цикла: опухолевые супрессоры p53 и BRCA1, киназу CHK2, белки RAD17 и RAD9, контролирующие клеточный цикл, фермент NBS1, осуществляющий репарацию DNA. Мутации в гене *ATM* связаны с развитием рака легкого и молочной железы [6, 7]. Ген *VHL* участвует в процессе пролиферации и развитии онкозаболеваний различной локализации: карциномы почки, простаты, эндометрия, толстой кишки, языка, и рака молочной железы и легкого [5, 8, 9].

Многие гены специфичны для клеточного цикла. Ген *BRCA1* является опухолевым супрессором и показано его участие в развитии рака молочной железы и пищевода [10, 11]. Ген *IRF1* участвует в регуляции пролиферации клеток. Установлена его связь с развитием рака легкого и молочной железы [12-16]. mRNA гена *RBBP4* является мишенью для miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 и miR-5585-3p [17-18]. mRNA генов *CLSPN*, *TBRG1* [19] и *RBL1* [20-22] служат мишенями для трех из четырех изученных miRNA. Ген *CLSPN* участвует в развитии рака молочной железы [23]. Ген *TBRG1* участвует в стабилизации ДНК [19]. Белок гена *RBL1* является центральным медиатором пролиферации, Выявлено его участие в развитии рака молочной железы [20-22].

Экспрессия генов *CASP6, CASP8, CASP10* и *CASP14,* непосредственных участников апоптоза, находится под контролем изученных miRNA (таблица 1). Гены *DFFA*, *DNASE1* участвуют в регуляции апоптоза и являются мишенями для каждой из miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 и miR-5585-3p. Ген *DFFA* кодирует субъединицу димера DFFA с DFFB, участвующих в процессе фрагментации DNA при апоптозе [24, 25]. Ген *DNASE1* кодирует белок, осуществляющий деградацию DNA между нуклеосомами [26, 27].

Гены *CFLAR , CTSB , FOXO3, IKBIP, IL10, NAIP, SCAF11* и *SPN* являются мишенями для трех их четырех изученных miRNA. То есть их экспрессия сильно зависит от miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 и miR-5585-3p. Ген *CFLAR* кодирует белок, регулирующий апоптоз. Описано его участие в развитии рака молочной железы [28, 29]. Ген *CTSB* участвует в регуляции апоптоза и развитии рака молочной железы [30-32]. Ген *FOXO3* тоже является регулятором апоптоза и участвует в развитии рака легкого и молочной железы [33, 34]. Ген *IKBIP* обладает проапоптозным действием [35]. Интерлейкин IL10 участник многих заболеваний, в том числе рака легкого и молочной железы [36, 37]. NAIP является

супрессором апоптоза и известен как участник многих заболеваний, в том числе и онкологических [38]. Ген *SPN* кодирует белок, участвующий в межклеточных взаимодействиях. Показано участие его в развитии рака легкого [39].

Отметим, что mRNA некоторых генов содержат более одного сайта связывания miRNA. Например, mRNA гена *SPN* содержит 6 сайтов для miR-619-5p и по 4 сайта для miR-5095 и miR-5096. mRNA гена *IRF1* содержит по 5 сайтов для miR-619-5p и miR-5585-3p. mRNA гена *VHL* содержит 5 сайтов для miR-619-5p и по 4 сайта для miR-5095 и miR-5096. mRNA гена *DFFA* содержит 5 сайтов для miR-619-5p и по 4 сайта для miR-5095, miR-5096 и miR-5585-3p. mRNA многих генов содержат три и два сайта для изученных miRNA. Множественное число сайтов связывания miRNA свидетельствует о повышенной связи между miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 и miR-5585-3p и соответствующими генами. Следовательно, экспрессия большей части генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, находится под сильным контролем miR-619-5p, miR-5096, miR-5095 и miR-5585-3p.

Таблица 1 – Гены-мишени уникальных miRNA, участвующие в регуляции клеточного цикла и апоптоза

miRNA	Гены клеточного цикла	Гены апоптоза
miR-619	*ATM,* 9793, 98; *AURKA,* 426, 98; *BRCA1,* 6412, 98*; BRCA2,* 10746, 96; *CLSPN*, 7342, 93; *CLSPN,* 7480, 88; *IL2RA,* 2083, 91; *IL2RA,* 2216, 86; *IRF1,* 2659, 98; *IRF1,* 2235, 95; *IRF1,* 2523, 91; *IRF1,* 2793, 88; *IRF1,* 2959, 88; *KLK10,* 2139, 95; *KLK10,* 1292, 86; *PDCD4,* 3221, 100; *PDCD4,* 3355, 91; *PDCD4,* 3220, 89; *RBBP4*, 4019, 97; *RBBP4*, 4236, 95; *RBBP4,*4747, 91; *RBBP4,* 4880, 88; *RBL1*, 3669, 97; *RBL1,* 3535, 93; *TBRG1*, 3312, 98; *TBRG1,* 3436, 91; *VHL,* 2989, 98; *VHL,* 3764, 100; *VHL,* 3898, 100; *VHL,* 3125, 93; *VHL,* 2686, 91.	*APAF1,* 6737, 95; *ATM,* 9793, 98; *CASP10, 3*247, 93; *CASP14,* 2606, 95; *CASP14*, 2473, 86; *CASP6,* 1163, 95; *CASP6,* 1023, 86; *CASP8,* 2488, 93; *CFLAR,* 1932, 95; *CFLAR, 5*910, 95; *CTSB*, 3193, 98; *CTSB,* 3326, 96; *CTSB,* 3503, 96; *CTSB,* 3638, 96; *DFFA*, 1795, 98; *DFFA,* 2745, 98; *DFFA,* 3125, 95; *DFFA*, 2879, 88; *DFFA,* 1520, 86; *DNASE1*, 602, 98; *DNASE1,* 501, 91; *DNASE1,* 735, 91; *FOXO3,* 6098, 96; *IKBIP,* 2324, 91*, IL10,* 1216, 98; *IL10,* 1351, 89; *IL1R1*, 2165, 95; *IL1R1,* 2030, 95; *IL2RA,* 2083, 91; *IL2RA,* 2216, 86; *IRAK1,* 2701, 98; *IRAK1,* 2841, 88; *NAIP*, 5923, 95; *NAIP,* 6058, 95; *SCAF11,* 5459, 98; *SPN*, 3917, 95; *SPN*, 5287, 100; *SPN*, 6018, 95; *SPN*, 6633, 95; *SPN,* 2646, 88; *SPN,* 5422, 86*; TNFRSF10A,* 1621, 100; *TNFRSF10D,* 1532, 100; *TNFSF10*, 1583, 95; *TNFSF10,* 1450, 91; *VHL,* 2989, 98; *VHL,* 3764, 100; *VHL,* 3898, 100; *VHL,* 3125, 93; *VHL,* 2686, 91.
miR-5096	*ATM,* 9882, 92; *BRCA1,* 6486, 98; *CLSPN*, 7416, 91; *IRF1,* 2597, 98; *IRF1,* 2731, 87; *RBBP4*, 4308, 92; *RBBP4*, 4817, 87; *RBL1*, 3609, 96; *RBL1*, 3771, 85; *VHL*, 3063, 94; *VHL*, 3838, 94; *VHL*, 3970, 87; *VHL*, 4290, 85.	*ATM*, 9882, 92; *CASP6*, 1097, 94; *CFLAR*, 2006, 92; *CFLAR*, 4705, 91; *CTSB*, 3265, 92; *DFFA*,1595, 98; *DFFA*, 1736, 87; *DFFA*, 1867, 85; *DFFA*, 2815, 89; *DNASE1*, 674, 91; *DNASE2*, 1613, 98; *FOXO3*, 6038, 96; *FOXO3*, 6203, 85; *IL10*, 1290, 94; *NAIP*, 5997, 96; *SCAF11*, 5532, 94; *SPN*, 3989, 91; *SPN*, 5496, 87; *SPN*, 6093, 100; *SPN*, 6702, 98; *TNFRSF10A*, 1695, 91; *VHL*, 3063, 94; *VHL*, 3838, 94; *VHL*, 3970, 87; *VHL*, 4290, 85.
miR-5095	*ATM*, 9787, 93; *AURKA*, 420, 93; *BIRC5*, 352, 91; *BRCA1*, 6406, 91; *IRF1*, 2229, 95; *IRF1*, 2653, 95; *KLK10*, 2133, 91; *PDCD4*, 3215, 91; *RBBP4*, 4230, 100; *RBL1*, 3529,93; *TBRG1*, 3306, 95; *TBRG1*, 3430, 87; *VHL*, 3892, 93; *VHL*, 2983, 91; *VHL*, 2680, 87; *VHL*, 3758, 87.	*ATM*, 9787, 93; *BIRC5*, 352, 91; *CFLAR*, 5904, 91, *CFLAR*, 1926, 87; *DFFA*, 1789, 98; *DFFA*, 2739, 95; *DFFA* , 1514, 87; *DFFA*, 3119, 85, *DNASE1*, 596, 91; *DNASE1*, 495, 87; *IKBIP*, 2318, 91; *IL10*, 1210, 98; *IRAK1*, 2695, 95; *NAIP*, 5917, 91; *SPN*, 3911, 95; *SPN*, 5281, 91; *SPN*, 6012, 91; *SPN*, 6627,91; *SPN*, 5416, 87; *VHL*, 3892, 93; *VHL*, 2983, 91; *VHL*, 2680, 87; *VHL*, 3758, 87.
miR-5585	*ATM*, 9950, 95; *BRCA1*, 6554, 95; *CLSPN*, 7487, 91; *GTSE1*, 2657, 91; *IL2RA*, 2223, 91; *IRF1*, 2800, 95; *IRF1*, 2368, 89; *IRF1*, 2799, 87; *IRF1*, 2966, 87; *IRF1*, 2367, 85; *RBBP4*, 4376, 95; *RBBP4*, 4026, 89; *TBRG1*, 3443, 95; *VHL*, 4041, 97; *VHL*, 3132, 89.	*ATM*, 9950, 95; *CASP10*, 3389, 93; *CASP14*, 2613, 96; *CTSB*, 3645, 91; *CTSB*, 3333, 87; *DFFA*, 1940, 98; *DFFA*, 3265, 95; *DFFA*, 1939, 89; *DFFA*, 2886, 87; *DNASE1*, 742, 91; *DNASE1*, 922, 87; *DNASE1*, 1044, 85; *FOXO3*, 6105, 91; *IKBIP*, 2465, 96; *IL2RA*, 2223, 91; *SCAF11*, 5600, 91; *TNFSF10*, 1590, 93; *VHL*, 4041, 97; *VHL*, 3132, 89.
Примечание: * – ген, позиция сайта связывания в mRNA (н), значение $\Delta G/\Delta G_m$ (%).		

Полученные результаты показывают, что уникальные miRNA при соответствующих концентрациях могут сильно влиять на экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла и апоптоза. Следовательно, для оценки влияния этих miRNA на клеточный цикл и апоптоз, определяющих развитие опухолей, требуется точная количественная диагностика концентрации miRNA и mRNA их генов мишеней.

Литература

1 Wong R.S. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2011. – Vol. 30. – P. 87.

2 Cheng Q., Yi B., Wang A., Jiang X. Exploring and exploiting the fundamental role of microRNAs in tumor pathogenesis // Onco Targets Ther. – 2013. – Vol. 6. – P. 1675-1684.

3 Hamzeiy H., Allmer J., Yousef M. Computational methods for microRNA target prediction // Methods Mol Biol. – 2014 – Vol. 1107. – P. 207-221.

4 Khalil H.S., Tummala H., Chakarov S., et al. Targeting ATM pathway for therapeutic intervention in cancer // Biodiscovery. – 2012. – Vol. 1. – P. 3.

5 Zhou Q., Pardo A., Königshoff M., et al. Role of von Hippel-Lindau protein in fibroblast proliferation and fibrosis // FASEB J. – 2011. – Vol. 25. – P. 3032-3044.

6 Hsia TC, Tsai CW, Liang SJ, et al. Effects of ataxia telangiectasia mutated (ATM) genotypes and smoking habits on lung cancer risk in Taiwan // Anticancer Res. – 2013. – Vol. 33. – P. 4067-4071.

7 Hai Jiang H., Reinhardt C., Bartkova J., et al. The combined status of ATM and p53 link tumor development with therapeutic response // Genes & Dev. – 2009. – Vol. 23. – P. 1895-1909

8 Zhou Q., Chen T., Ibe JC., et al. Knockdown of von Hippel-Lindau protein decreases lung cancer cell proliferation and colonization // FEBS Lett. – 2012 – Vol. 586. – P. 1510-1515.

9 Zia M.K., Rmali K.A., Watkins G., et al. The expression of the von Hippel-Lindau gene product and its impact on invasiveness of human breast cancer cells // Int J Mol Med. – 2007. – Vol. 20. – P. 605-611.

10 Menkiszak J., Chudecka-Głaz A., Gronwald J., et al. Characteristics of selected clinical features in BRCA1 mutation carriers affected with breast cancer undergoing preventive female genital tract surgeries // Ginekol Pol. – 2013. – Vol. 84. – P. 758-764.

11 Zhang X., Wei J., Zhou L., et al. A functional BRCA1 coding sequence genetic variant contributes to risk of esophageal squamous cell carcinoma // Carcinogenesis. – 2013. – Vol. 34. – P. 2309-2313.

12 Cavalli L.R., Riggins R.B., Wang A., et al. Frequent loss of heterozygosity at the interferon regulatory factor-1 gene locus in breast cancer // Breast Cancer Res Treat. – 2010. – Vol.121. – P. 227-231.

13 Bouker K.B., Skaar T.C., Riggins R.B., et al. Interferon regulatory factor-1 (IRF-1) exhibits tumor suppressor activities in breast cancer associated with caspase activation and induction of apoptosis // Carcinogenesis. – 2005. – Vol. 26. – P. 1527-1535.

14 Gao J., Senthil M., Ren B., et al. IRF-1 transcriptionally upregulates PUMA, which mediates the mitochondrial apoptotic pathway in IRF-1-induced apoptosis in cancer cells // Cell Death Differ. – 2010. – Vol. 17. – P. 699-709.

15 Romeo G., Fiorucci G., Chiantore M.V., et al. IRF-1 as a negative regulator of cell proliferation // J Interferon Cytokine Res. – 2002. – Vol.22. – P. 39-47.

16 Hosgood H.D., Menashe I., Shen M., et al. Pathway-based evaluation of 380 candidate genes and lung cancer susceptibility suggests the importance of the cell cycle pathway // Carcinogenesis. – 2008. – Vol. 29. – P. 1938-1943.

17Yarden R.I., Brody L.C. BRCA1 interacts with components of the histone deacetylase complex // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1999. – Vol. 96. – P. 4983-4988.

18 Fujita N., Jaye D.L., Kajita M., et al. MTA3, a Mi-2/NuRD complex subunit, regulates an invasive growth pathway in breast cancer // Cell. – 2003. – Vol. 113. – P. 207-219.

19 García-Alai M.M., Allen M.D., Joerger A.C., Bycroft M. The structure of the FYR domain of transforming growth factor beta regulator 1 // Protein Sci. – 2010. – Vol. 19. – P. 1432-1428.

20 Ruiz S., Santos M., Segrelles C., et al. Unique and overlapping functions of pRb and p107 in the control of proliferation and differentiation in epidermis // Development. – 2004. – Vol. 131. – P. 2737-2748.

21 Harrington E.A., Bruce J.L., Harlow E., Dyson N. pRB plays an essential role in cell cycle arrest induced by DNA damage // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1998. – Vol. 95. – P. 11945-11950.

22 Jiang Z., Deng T., Jones R., et al. Rb deletion in mouse mammary progenitors induces luminal-B or basal-like/EMT tumor subtypes depending on p53 status // J Clin Invest. – 2010. – Vol. 120. – P. 3296-3309.

23 Erkko H., Pylkäs K., Karppinen S.M., Winqvist R. Germline alterations in the CLSPN gene in breast cancer families // Cancer Lett. – 2008. – Vol. 261. – P. 93-97.

24 Widlak P., Lanuszewska J., Cary R.B., Garrard W.T. Subunit structures and stoichiometries of human DNA fragmentation factor proteins before and after induction of apoptosis // J Biol Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 26915-26922.

25 Abel F., Sjöberg R.M., Ejeskär K., et al. Analyses of apoptotic regulators CASP9 and DFFA at 1P36.2, reveal rare allele variants in human neuroblastoma tumours // Br J Cancer. – 2002. – Vol. 86. – P. 596-604.

26Oliveri M., Daga A., Cantoni C., et al. DNase I mediates internucleosomal DNA degradation in human cells undergoing drug-induced apoptosis // Eur J Immunol. – 2001. – Vol. 31. – P. 743-751.

27 Rosner K., Kasprzak M.F., Horenstein A.C., et al. Engineering a waste management enzyme to overcome cancer resistance to apoptosis: adding DNase1 to the anti-cancer toolbox // Cancer Gene Ther. – 2011. – Vol. 18. – P. 346-357.

28 Wilkie-Grantham R.P., Matsuzawa S., Reed J.C. Novel phosphorylation and ubiquitination sites regulate reactive oxygen species-dependent degradation of anti-apoptotic c-FLIP protein // J Biol Chem. – 2013. – Vol. 288. – P. 12777-12790.

29 Rogers K.M., Thomas M., Galligan L., et al. Cellular FLICE-inhibitory protein regulates chemotherapy-induced apoptosis in breast cancer cells // Mol Cancer Ther. – 2007. – Vol. 6. – P. 1544-1551.

30 Mullins S.R., Sameni M., Blum G., et al. Three-dimensional cultures modeling premalignant progression of human breast epithelial cells: role of cysteine cathepsins // Biol Chem. – 2012. – Vol. 393. – P. 1405-1416.

31 Withana N.P., Blum G., Sameni M., et al. Cathepsin B inhibition limits bone metastasis in breast cancer // Cancer Res. – 2012. – Vol. 72. – P. 1199-1209.

32 Nouh M.A., Mohamed M.M., El-Shinawi M., et al. Cathepsin B: a potential prognostic marker for inflammatory breast cancer // J Transl Med. – 2011. – Vol. 9. – P. 1-9.

33 Karadedou C.T., Gomes A.R., Chen J., et al. FOXO3a represses VEGF expression through FOXM1-dependent and -independent mechanisms in breast cancer // Oncogene. – 2012. – Vol. 31. – P. 1845-1858.

34 Mikse O.R., Blake D.C., Jones N.R., et al. FOXO3 encodes a carcinogen-activated transcription factor frequently deleted in early-stage lung adenocarcinoma // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70. – P. 6205-6215.

35 Hofer-Warbinek R., Schmid J.A., Mayer H., et al. A highly conserved proapoptotic gene, IKIP, located next to the APAF1 gene locus, is regulated by p53 // Cell Death Differ. – 2004. – Vol. 11. – P. 1317-1325.

36 Wang Y.C., Sung W.W., Wang L., et al. Different impact of IL10 haplotype on prognosis in lung squamous cell carcinoma and adenocarcinoma // Anticancer Res. – 2013. – Vol. 33. – P. 2729-2735.

37 Liang X., Zhang J., Zhu Y., et al. Specific genetic polymorphisms of IL10-592 AA and IL10-819 TT genotypes lead to the key role for inducing docetaxel-induced liver injury in breast cancer patients // Clin Transl Oncol. – 2013. – Vol. 15. – P. 331-334.

38 Choi J., Hwang Y.K., Choi Y.J., et al. Neuronal apoptosis inhibitory protein is overexpressed in patients with unfavorable prognostic factors in breast cancer // J Korean Med Sci. – 2007. – Vol.22. – S17-23.

39 Fu Q., Cash S.E., Andersen J.J., et al. CD43 in the nucleus and cytoplasm of lung cancer is a potential therapeutic target // Int J Cancer. – 2013. – Vol. 132. – P. 1761-1770.