



Анализ экспрессии некоторых микроРНК в образцах пациентов с диагнозом меланома кожи

©Ю.Ю. Стефанова^{1*}, Н.В. Порханова², Р.А. Мурашко², С.В. Тимофеева³,
А.Ю. Максимов³, В.А. Порханов^{1,4}

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1, Краснодар, Россия

* Ю.Ю. Стефанова, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4,
stefanovajulia676@rambler.ru

Поступила в редакцию 4 декабря 2024 г. Исправлена 23 декабря 2024 г. Принята к печати 28 декабря 2024 г.

Резюме

Актуальность: Меланома кожи считается самой смертоносной формой рака кожи среди всех злокачественных новообразований этого органа. На сегодняшний день, по данным современной литературы, эффективному лечению меланомы препятствуют проблемы, связанные с точным прогнозированием и ранним выявлением рецидивов. За последние 20 лет исследователи часто отмечают роль микроРНК как модулятора различных биологических процессов. Нарушение экспрессии и активности микроРНК может способствовать риску развития злокачественных новообразований, в том числе и меланомы кожи, поэтому в нашем исследовании мы решили изучить некоторые микроРНК в качестве биомаркеров для будущего применения в диагностике опухоли кожи.

Цель: Проанализировать экспрессию микроРНК микроРНК-205, микроРНК-199а-3р, микроРНК-146а-5р в опухолевом материале пациентов с диагнозом меланома кожи.

Материалы и методы: Нами количественно оценивалась экспрессия микроРНК-205, микроРНК-199а-3р, микроРНК-146а-5р с помощью метода ПЦР в реальном времени в биоптатах пациентов с меланомой (n=14). Для всех образцов была выбрана величина порогового значения Ct – 0,1 (программа qPCRsoft 3.0). Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 7,0. Дополнительно проведен биоинформационный поиск генов-мишеней микро-РНК с помощью программы DIANA-mirPath v.3.0 (DIANA-Lab, Греция) и построены генные сети их взаимодействия при помощи STRING (<https://string-db.org/>).

Результаты: В результате исследования в группе больных меланомой кожи идентифицировали 2 из 3-х исследуемых микроРНК: микроРНК-205, микроРНК-146а-5р. В обеих группах – контрольной и группе пациентов с меланомой – идентифицирована 1 из 3-х исследуемых микроРНК – miR-146а-5р. Показатель ΔC_t микроРНК-146а-5р составил $3,81 \pm 2,03$ в контрольной группе и $2,26 \pm 1,34$ – у пациентов с меланомой. Из-за широкого разброса значений в контрольной группе и группе пациентов с меланомой микроРНК miR-146а-5р нельзя рассматривать в качестве информативного биомаркера. В то же время нами выявлено высокое значение экспрессии микроРНК-205 в группе пациентов с меланомой кожи.

Выводы: Таким образом, установлено, что особую ценность для диагностики меланомы может представлять микроРНК-205. Однако необходимы дополнительные исследования с увеличением выборки пациентов и дополнительной стратификацией по гистопатологическим особенностям.

Ключевые слова: меланома, микроРНК, микроРНК-205, микроРНК-199а-3р, микроРНК-146а-5р

Цитировать: Стефанова Ю.Ю., Порханова Н.В., Мурашко Р.А., Тимофеева С.В., Максимов А.Ю., Порханов В.А. Анализ экспрессии некоторых микроРНК в образцах пациентов с диагнозом меланома кожи. *Инновационная медицина Кубани*. 2025;10(1):49–55. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-49-55>

Analysis of MicroRNA Expression in Specimens From Patients With Cutaneous Melanoma

©Julia Ju. Stefanova^{1*}, Natalya V. Porhanova², Roman A. Murashko², Sofia V. Timofeeva³,
Aleksey Yu. Maksimov³, Vladimir A. Porhanov^{1,4}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Clinical Oncological Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

³ National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Julia Ju. Stefanova, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation,
stefanovajulia676@rambler.ru

Received: December 4, 2024. Received in revised form: December 23, 2024. Accepted: December 28, 2024.



Abstract

Importance: Cutaneous melanoma is regarded as the most lethal form of skin cancer. According to the literature, issues associated with accurate prognosis and early detection of relapses hinder effective treatment of melanomas. Over the past 20 years, microRNAs have been shown to modulate various biological processes. Disruption of microRNA expression and activity can contribute to the risk of cancer development, including cutaneous melanoma. Therefore, we decided to study some microRNAs as biomarkers for future use in cutaneous melanoma diagnosis.

Objective: To analyze the expression of microRNA-205, microRNA-199a-3p, microRNA-146a-5p in tumor tissue of patients diagnosed with cutaneous melanoma.

Materials and methods: We quantified the expression of microRNA-205, microRNA-199a-3p, microRNA-146a-5p using the real-time polymerase chain reaction in biopsy specimens from patients with melanoma ($n = 14$). For all the specimens, the cycle threshold (Ct) value was 0.1 (qPCRsoft 3.0, Analytik Jena, Germany). Statistical analysis was performed using Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Furthermore, we conducted a bioinformatics search for microRNA target genes using DIANA-mirPath v.3.0 (DIANA-Lab, Greece) and constructed gene interaction networks using STRING (<https://string-db.org/>).

Results: We detected 2 of 3 microRNAs in the group of patients with cutaneous melanoma: microRNA-205 and microRNA-146a-5p. In both the control group and the group of patients with melanoma, 1 of 3 microRNAs, namely miR-146a-5p, was found. The mean ΔCt value of microRNA-146a-5p was 3.81 ± 2.03 in the control group and 2.26 ± 1.34 in the patients with melanoma. Due to the wide range of values in the control group and the group of patients with cutaneous melanoma, microRNA-146a-5p cannot be considered an informative biomarker. At the same time, we found high expression of microRNA-205 in the group of patients with cutaneous melanoma.

Conclusions: microRNA-205 was found to be valuable in melanoma diagnosis. However, further studies with larger sample size and additional stratification by histopathological features are needed.

Keywords: melanoma, microRNA, microRNA-205, microRNA-199a-3p, microRNA-146a-5p

Cite this article as: Stefanova JJu, Porhanova NV, Murashko RA, Timofeeva SV, Maksimov AYU, Porhanov VA. Analysis of microRNA expression in specimens from patients with cutaneous melanoma. *Innovative Medicine of Kuban*. 2025;10(1):49–55. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2025-10-1-49-55>

Введение

Меланома кожи считается самой смертоносной формой рака кожи среди всех злокачественных новообразований этого органа. По статистике, показатели летальности достигают 75% от всех смертельных случаев рака кожи [1].

МикроРНК – это небольшие некодирующие РНК длиной от 21 до 25 пар оснований, играющие ключевую роль в посттранскрипционной регуляции генов в различных биологических процессах [2]. Одна микроРНК может одновременно регулировать набор генов, тем самым контролируя множественные сигнальные пути [3]. МикроРНК могут действовать как регуляторы онкогенов или генов-супрессоров опухолей. У микроРНК есть особые преимущества в качестве диагностических маркеров, так как из-за строения молекула микроРНК считается стабильной и ее можно выделять из различных биологических материалов стандартными протоколами [4].

В настоящее время известно порядка 200 генов, которые могут быть задействованы в созревании и функционировании меланоцитов. По данным современных исследований, выделяют следующие гены: ген *MITF* (melanocyte inducing transcription factor), который отвечает за экспрессию в меланоцитах фермента DICER, ген *PAX3* (paired box 3), который воздействует на активацию транскрипции *MITF*, а также связан с поддержанием предшественников меланоцитов, и ген *SOX-10* (SRY-box transcription factor 10), который задействован в экспрессии меланогенных ферментов и принимает участие в активации экспрессии гена *MITF*. В свою очередь, каждый из этих генов подвержен регуляции одной или нескольких молекул микроРНК [5].

Для нашего исследования было важно выделить, по данным литературы, микроРНК, которые могут участвовать в развитии и прогрессировании меланомы. К одним из часто описываемых микроРНК относят микроРНК-205, которая потенциально участвует в меланомогенезе посредством подавления пролиферации клеток и вызывает старение, регулируя транскрипционный фактор E2F1 (E2F transcription factor 1) [6]. Помимо этого, в исследовании S. Liu и соавт. (2012) выдвинули предположение, что микроРНК-205 может контролировать миграцию и инвазию клеток меланомы, а также ингибировать фактор транскрипции ZEB2 (zinc finger E-box binding homeobox 2). Ранее было показано, что микроРНК-146a-5p участвует в росте и метастазировании меланомы, а также способствуют трансформации, пролиферации и инвазии клеток [7, 8].

В исследовании S. Ghafouri-Fard и соавт. (2021) было показано, что микроРНК-199a-3p активируется как во время развития опухоли от здоровых меланоцитов до первичной раковой клетки, так и от первичной клетки до метастатической меланомы [9].

Основываясь на этой информации, целью нашего исследования было проанализировать экспрессию микроРНК микроРНК-205, микроРНК-199a-3p, микроРНК-146a-5p в опухолевом материале пациентов с диагнозом меланома кожи.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом и соответствовал стандартам и принципам Хельсинской декларации (пересмотр 2013 г.). Все участники исследования подписали информированное

добровольное согласие. Всего было исследовано 14 образцов ткани от пациентов с злокачественной меланомой в возрасте 37–82 лет. В качестве контрольной группы использовали образцы верифицированной специалистом нормальной ткани от условно-здоровых доноров ($n=7$).

Образцы ткани меланомы, фиксированные формалином и залитые парафином (FFPE), были разделены путем препарирования на фрагменты опухоли и окружающей здоровой ткани. Срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали с помощью световой микроскопии. Затем проводили морфологическую оценку для определения возможности разделения опухоли и окружающей здоровой ткани. Образцы меланомы макродиссецировали при комнатной температуре на предметных стеклах размером 5×10 мкм, удаляя здоровые соседние ткани. Для этой цели интересующую область отмечали и соскабливали с помощью стерильного одноразового скальпеля соответственно шаблонному предметному стеклу, окрашенному гематоксилином и эозином.

Выделение РНК

Тотальную РНК выделяли с помощью коммерческого набора innuPREP FFPE total RNA Kit (Analytik Jena, Германия) из образцов тканей пациентов и доноров. Концентрацию микроРНК количественно определяли с использованием коммерческого набора Qubit microRNA Assay Kit на флуориметре Qubit 2.0 (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкции.

qPCR

Экспрессию микроРНК микроРНК-205, микроРНК-199а-3р, микроРНК-146а-5р количественно оценивали с помощью метода ПЦР в реальном времени. Для всех образцов была выбрана величина порогового значения C_t – 0,1 (программа qPCRsoft 3.0, Analytik Jena, Германия). Далее проводили обратную транскрипцию с использованием 0,1 мкл 5-х праймеров микроРНК с Taq-полимеразой. Реакционную смесь инкубировали при 37 °C в течение 30 мин. Полученную после кДНК использовали для количественной ПЦР или хранили при температуре не выше минус 20 °C. Далее проводили количественную ПЦР на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad, США). Относительные уровни экспрессии микроРНК определяли с использованием метода ΔC_t .

Биоинформационный анализ

Биоинформационный анализ KEGG (энциклопедия генов и геномов Киото) был выполнен на основе полученных результатов по микроРНК с помощью DIANA-mirPath v.3.0. Для идентификации вовлеченных в процесс канцерогенеза меланомы сигнальных путей и генов-мишеней использовали алгоритмы TargetScan 7.0, miRWalk 2.0 и miRTarBase v.4.5. При помощи программного обеспечения STRING (<https://string-db.org/>) [10] мы построили сеть взаимодействий между идентифицированными гена-

ми-мишенями для каждой микроРНК после анализа в DIANA-mirPath v.3.0.

Статистический анализ

Полученные данные количественной ПЦР анализировали с помощью программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, США) для оценки значимых различий между двумя группами применяли критерий Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ определяли как статистически значимое.

Результаты исследования

В результате исследования в группе больных меланомой кожи идентифицировали 2 из 3-х исследуемых микроРНК – микроРНК-205, микроРНК-146а-5р. qPCR показала, что микроРНК-205 ($p=0,01$) повышается в опухолевых тканях.

Также в обеих группах – контрольной и группе пациентов с меланомой – идентифицирована 1 из 3-х исследуемых микроРНК – микроРНК-146а-5р. qPCR не выявила существенных различий в экспрессии микроРНК-146а-5р ($p=0,46$) и микроРНК-199а-3р ($p=0,27$) между образцами с меланомой и здоровыми тканями, тогда как уровни микроРНК-205 были ниже в здоровых тканях по сравнению с меланомными ($p=0,004$).

Показатель ΔC_{tcr} miR-146а-5р составил $3,81 \pm 2,03$ в контрольной группе и $2,26 \pm 1,34$ у пациентов с меланомой.

Биоинформатический анализ (KEGG) hsa-mir-205 и miR-146a-5p для идентификации таргетных генов и связанных с ними сигнальных путей

Для выявления функциональной роли микроРНК-205 и микроРНК-146а-5р в клетках меланомы был проведен биоинформатический анализ с использованием баз данных TargetScan 7.0, miRWalk 2.0, miRTarBase v.4.5 и miRDB v.4.0, что позволило идентифицировать потенциальные таргетные гены этих микроРНК.

Для выявления функциональной роли микроРНК-205 были идентифицированы следующие таргетные гены и сигнальные пути.

Анализ пути KEGG показал, что гены (потенциальные мишени микроРНК) в основном были сосредоточены в сигнальном пути PI3K-Akt, убиквитин-опосредованном протеолизе и пути фокальной адгезии.

При помощи программного обеспечения STRING (<https://string-db.org/>) [10] нами построена сеть взаимодействий между генами *E2F1*, *TP53*, *AKT1*, *HRAS*, *MAP2K1*, *PTEN*, *FGFR1*, *BRAF* и *CDKN1A* (рис. 1).

Узлы сети представляют белки изоформы сплайсинга или посттрансляционные модификации, то есть каждый узел представляет все белки, продуцируемые одним локусом гена. Края представляют собой белок-белковые ассоциации. Белки совместно выполняют общую функцию, но это не обязательно означает, что они физически связаны друг с другом.

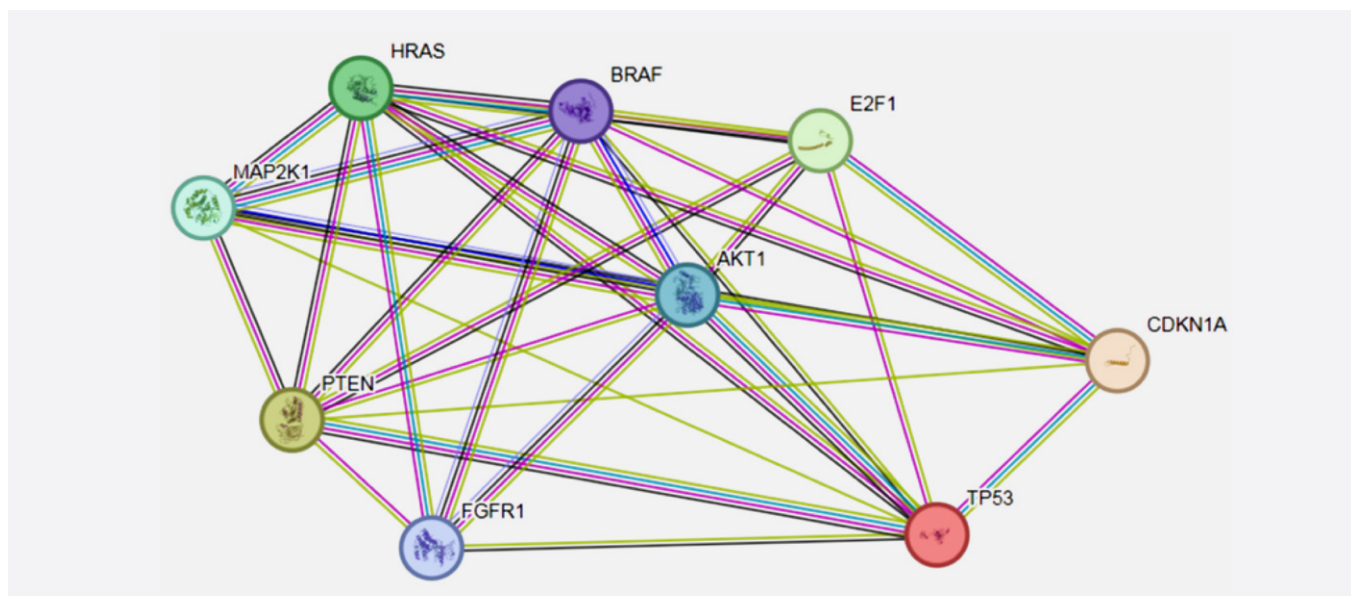


Рисунок 1. Сеть взаимодействия белков, кодирующих гены E2F1, TP53, AKT1, HRAS, MAP2K1, PTEN, FGFR1, BRAF и CDKN1A. Цветовое взаимодействие: зеленым цветом обозначены – ген соседство; красным – слияние генов; синим – генная совместимость

Figure 1. Interaction network for proteins encoding genes E2F1, TP53, AKT1, HRAS, MAP2K1, PTEN, FGFR1, BRAF, and CDKN1A. Color code for edges interpretation: green line indicates neighborhood; red line, gene fusion; blue line, gene co-occurrence

Таблица 1

Сигнальные пути и таргетные гены микроРНК-205, связанные с меланомой по сравнению со здоровой прилегающей кожей

Table 1

Signaling pathways and microRNA-205 target genes associated with melanoma compared with healthy adjacent skin

Название метаболического пути	Идентификатор сети KEGG	p-значение	Гены
Меланома	hsa05218	0,0100270810987	E2F1, TP53, AKT1, HRAS, MAP2K1, PTEN, FGFR1
Рак щитовидной железы	hsa05216	6,24366728885e-05	BRAF, MAP2K1
Глиома	hsa05214	0,0100270810987	BRAF, CDKN1A, MAP2K1
Рак мочевого пузыря	hsa05219	0,0144868234436	BRAF, CDKN1A, MAP2K1

Таблица 2

Сигнальные пути и таргетные гены hsa-miR-146a-5p, связанные с меланомой по сравнению со здоровой прилегающей кожей

Table 2

Signaling pathways and microRNA-146a-5p target genes associated with melanoma compared with healthy adjacent skin

Название метаболического пути	ID пути	p-значение	Гены
Сигнальный путь TOLL-подобных рецепторов	(hsa04620)	0,00555195174243	TLR2, TAB2, AKT2, JUN, TRAF6, STAT1, IRF7, IRAK1, NRAS, MAP3K7
Сигнальный путь NF-κB	(hsa04064)	0,00937454651249	TAB2, TRAF6, PTGS2, BCL2A, IRAK1, MAP3K7
Клеточный цикл	(hsa04110)	0,0334877896843	GSK3B, CCNB1, CDC25B, SMAD4, RBL1, CDC23, CDKN1A, PRKDC, MDM2, ABL1, CDC25A
Сигнальный путь кори	(hsa05162)	0,0477407148666	TLR2, TAB2, GSK3B, STAT5B, AKT2, TRAF6, STAT1, IRF7, IRAK1, MAP3K7
Сигнальный путь ErbB	(hsa04012)	0,0266960389222	GSK3B, EGFR, STAT5B, AKT2, JUN, CDKN1A, ABL1
Лейшманиоз	(hsa05140)	0,00697676409242	TLR2, TAB2, JUN, TRAF6, HLA-DPA1, PTGS2, STAT1, IRAK1, MAP3K7, ITGB2
Один углеродный пул по фолиевой кислоте	(hsa00670)	0,0498845719259	MTHFD1, GART, LFNG

Для поиска сигнальных путей и таргетных генов, связанных с микроРНК-146a-5p, использовали программу DIANA-mirPath v.3.0. Результаты поиска представлены в таблице 2.

На основе полученных данных для микроРНК-146a-5p нами построена сеть взаимодействий между генами (табл. 2), которые принимают участие в метастазировании, пролиферации и инвазии опухолевых клеток, а также задействованы в других различных биологических процессах.

На рисунке 2 представлена расширенная сеть с высоким уровнем достоверности >0,9.

Обсуждение

В настоящем исследовании мы изучили экспрессию hsa-mir-205, hsa-miR-199a-3p, hsa-miR-146a-5p в опухолевом материале пациентов с диагнозом меланома кожи. Высокие уровни hsa-mir-205, hsa-miR-146a-5p являются показателями агрессивности меланомы, поскольку они способствуют трансформации, пролиферации и инвазии.

Предыдущие исследования показали противоречивые результаты по выбранным нами для изучения микроРНК. Так, в модели ксенотрансплантата, разработанной S.J. Hwang и соавт. (2012), потеря

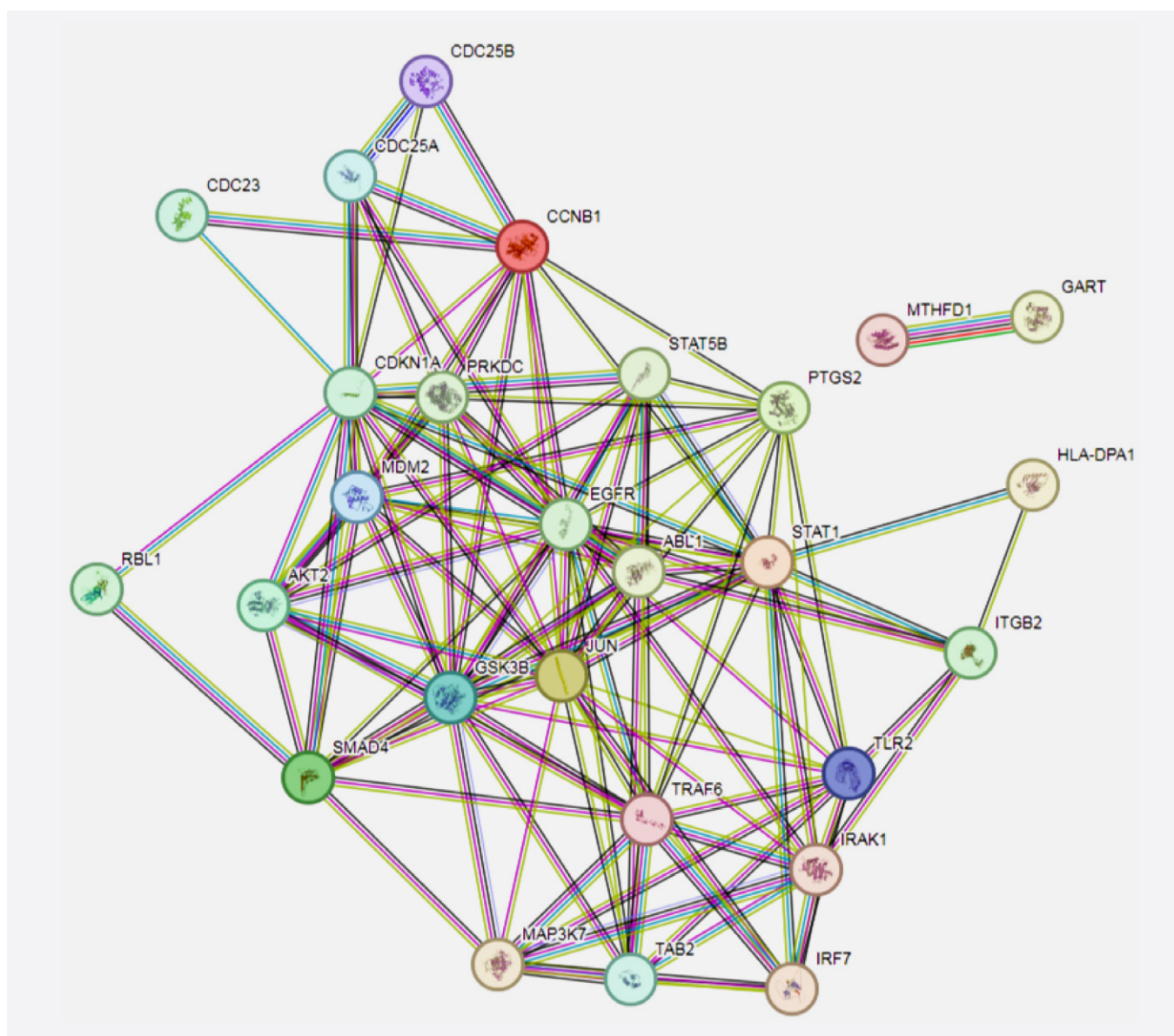


Рисунок 2. Сеть взаимодействия белков, кодирующих гены CCNB1, STAT1, JUN, PTGS2, SMAD4, AKT2, GSK3B, MDM2, TLR2, CDC25B, TRAF6, MTHFD1, IRAK1, IRF7, MAP3K7, HLA-DPA1, GART, ABL1, STAT5B, PRKDC, EGFR, ITGB2, RBL1, CDKN1A, CDC23, TAB2 и CDC25A. Цветовое взаимодействие: зеленым цветом обозначены – ген соседство; красным – слияние генов; синим – генная совместимость

Figure 2. Interaction network for proteins encoding genes CCNB1, STAT1, JUN, PTGS2, SMAD4, AKT2, GSK3B, MDM2, TLR2, CDC25B, TRAF6, MTHFD1, IRAK1, IRF7, MAP3K7, HLA-DPA1, GART, ABL1, STAT5B, PRKDC, EGFR, ITGB2, RBL1, CDKN1A, CDC23, TAB2, and CDC25A. Color code for edges interpretation: green line indicates neighborhood; red line, gene fusion; blue line, gene cooccurrence

экспрессии микроРНК-146а-5р наблюдалась в клетках меланомы, где ее сверхэкспрессия снижала миграцию и инвазию клеток. Однако, W. Pu и соавт. (2018) отметили увеличенный рост опухолевых клеток меланомы, их миграцию и инвазию за счет регуляции микроРНК-146а-5р. Также в эксперименте *in vitro* микроРНК-146а-5р продемонстрировали высокую экспрессию в ряде первичных клеточных культур меланомы человека по сравнению со здоровыми астроцитами и меланоцитами [11, 12].

В исследовании E. Vergani и соавт. (2020) изучена роль дисрегуляции микроРНК-146а-5р в лекарственной устойчивости меланомы *in vitro* в линиях клеток и с 3D-культурами эксплантатов, устойчивых к лечению опухолей, прогрессирующих во время терапии. Они показали, что принудительная экспрессия микроРНК-146а-5р снижала активность COX2 и значительно повышала чувствительность к препаратам, препятствуя про-выживательной сигнализации NFκB, что в свою очередь приводило к снижению пролиферации и усилению апоптоза. После этого авторы сделали вывод, что дерегуляция оси микроРНК-146а-5р/COX2 происходит при развитии резистентности к таргетным препаратам у пациентов с меланомой [13].

N. Pencheva и соавт. (2012) описали участие микроРНК-199а-3р в ангиогенезе во время прогрессирования меланомы [14]. По мере того как опухоль становилась больше, окружающая сосудистая сеть росла, чтобы поддерживать доступность питательных веществ и кислорода, а также предотвращать накопление углекислого газа [9]. В эксперименте было показано, что уровень экспрессии микроРНК-199а-3р был увеличен в первичных культурах клеток меланомы, где продолжалось метастазирование, по сравнению с теми, которые не метастазировали [14].

Для дальнейшей проверки активных механизмов двух микроРНК микроРНК-146а-5р и микроРНК-205 выполнен поиск потенциальных генов-мишеней. Анализ сигнальных путей KEGG показал, что эти гены-мишени в основном участвуют в пути PI3K-Akt, убиквитин-опосредованном протеолизе и клеточной адгезии. Путь PI3K-Akt (фосфоинозитид 3-киназа-RAC-альфа серин/треонин-протеинкиназа) участвует в различных клеточных процессах как в нормальных клетках, так и в опухолевых клетках, включая клеточный метаболизм, миграцию и пролиферацию [15, 16].

Объединение экспериментальных и теоретических данных для исследования многофакторных заболеваний с помощью биоинформатических исследований и визуализации моделей взаимодействия генов, белков и их регуляторов помогает приблизиться к пониманию природы и факторов прогрессирования этих заболеваний.

Выводы

Таким образом, из-за широкого разброса значений в контрольной группе и группе пациентов с меланомой кожи микроРНК микроРНК-146а-5р нельзя рассматривать в качестве информативного биомаркера. В то же время нами выявлено высокое значение экспрессии микроРНК-205 в группе пациентов с меланомой кожи.

Вклад авторов

Разработка концепции: Ю.Ю. Стефанова, Н.В. Порханова, Р.А. Мурашко, В.А. Порханов

Сбор, анализ и интерпретация данных: Ю.Ю. Стефанова, Н.В. Порханова

Подготовка и редактирование текста: Ю.Ю. Стефанова, Н.В. Порханова, Р.А. Мурашко, В.А. Порханов

Визуализация: С.В. Тимофеева

Ресурсное обеспечение исследования: Н.В. Порханова, Р.А. Мурашко, В.А. Порханов

Утверждение окончательного варианта статьи: Ю.Ю. Стефанова, Н.В. Порханова, Р.А. Мурашко, В.А. Порханов

Author contributions

Conceptualization: Stefanova, Porhanova, Murashko, Porhanov
Acquisition, analysis, or interpretation of data: Stefanova, Porhanova

Manuscript drafting and revising: Stefanova, Porhanova, Murashko, Porhanov

Visualization: Timofeeva

Resources: Porhanova, Murashko, Porhanov

Final approval of the version to be published: Stefanova, Porhanova, Murashko, Porhanov

Литература/References

1. Стефанова Ю.Ю., Порханова Н.В., Мурашко Р.А., Тимошкина Н.В., Максимов А.Ю., Тимофеева С.В. Мутационный статус генов BRAF, NRAS в опухолевом материале пациентов с диагнозом меланома кожи. *Медицинская генетика*. 2024;23(7):51–56.
Stefanova YuYu, Porhanova NV, Murashko RA, Timoshkina NV, Maksimov AYU, Timofeeva SV. Mutational status of BRAF, NRAS genes in tumor material of patients diagnosed with cutaneous melanoma. *Medical Genetics*. 2024;23(7):51–56. (In Russ.).
2. Negrini M, Ferracin M, Sabbioni S, Croce CM. MicroRNAs in human cancer: from research to therapy. *J Cell Sci*. 2007;120(Pt 11):1833–1840. PMID: 17515481. <https://doi.org/10.1242/jcs.03450>
3. Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer. *Theranostics*. 2015;5(10):1122–1143. PMID: 26199650. PMID: PMC4508501. <https://doi.org/10.7150/thno.11543>
4. Durante G, Broseghini E, Comito F, et al. Circulating microRNA biomarkers in melanoma and non-melanoma skin cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2022;22(3):305–318. PMID: 35235479. <https://doi.org/10.1080/14737159.2022.2049243>
5. Петкевич А.А., Шубина И.Ж., Абрамов А.А., Мамедова Л.Т., Самойленко И.В., Киселевский М.В. Особенности экспрессии микроРНК в меланоцитах и клетках меланомы человека. *Российский биотерапевтический журнал*. 2018;17(3):6–11. <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-3-6-11>
Petkevich AA, Shubina IZh, Abramov AA, Mamedova LT, Samoilenko IV, Kiselevsky MV. MicroRNA expression in melanocytes and melanoma cells. *Russian Journal of Biotherapy*.

2018;17(3):6–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-3-6-11>

6. Dar AA, Majid S, de Semir D, Nosrati M, Bezrookove V, Kashani-Sabet M. miRNA-205 suppresses melanoma cell proliferation and induces senescence via regulation of E2F1 protein. *J Biol Chem*. 2011;286(19):16606–16614. PMID: 21454583. PMCID: PMC3089503. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.227611>

7. Liu S, Tetzlaff MT, Liu A, Liegl-Atzwanger B, Guo J, Xu X. Loss of microRNA-205 expression is associated with melanoma progression. *Lab Invest*. 2012;92(7):1084–1096. PMID: 22525428. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.62>

8. Zhang Y, Zhao J, Ding M, et al. Loss of exosomal miR-146a-5p from cancer-associated fibroblasts after androgen deprivation therapy contributes to prostate cancer metastasis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):282. PMID: 33317606. PMCID: PMC7734763. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01761-1>

9. Ghafouri-Fard S, Gholipour M, Taheri M. MicroRNA Signature in melanoma: biomarkers and therapeutic targets. *Front Oncol*. 2021;11:608987. PMID: 33968718. PMCID: PMC8100681. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.608987>

10. Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(D1):D638–D646. PMID: 36370105. PMCID: PMC9825434. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>

11. Hwang SJ, Seol HJ, Park YM, et al. MicroRNA-146a suppresses metastatic activity in brain metastasis. *Mol Cells*. 2012;34(3):329–334. PMID: 22949171. PMCID: PMC3887840. <https://doi.org/10.1007/s10059-012-0171-6>

12. Pu W, Shang Y, Shao Q, Yuan X. miR-146a promotes cell migration and invasion in melanoma by directly targeting SMAD4. *Oncol Lett*. 2018;15(5):7111–7117. PMID: 29731876. PMCID: PMC5921230. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8172>

13. Vergani E, Dugo M, Cossa M, et al. miR-146a-5p impairs melanoma resistance to kinase inhibitors by targeting COX2 and regulating NFkB-mediated inflammatory mediators. *Cell Commun Signal*. 2020;18(1):156. PMID: 32967672. PMCID: PMC7510138. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00601-1>

14. Pencheva N, Tran H, Buss C, et al. Convergent multi-miRNA targeting of ApoE drives LRP1/LRP8-dependent melanoma metastasis and angiogenesis. *Cell*. 2012;151(5):1068–1082. PMID: 23142051. PMCID: PMC3753115. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.10.028>

15. Sánchez-Sendra B, Serna E, Navarro L, et al. Transcriptional identification of miR-205 target genes potentially involved in metastasis and survival of cutaneous malignant melanoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):4771. PMID: 32179834. PMCID: PMC7075905. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61637-4>

16. Aksenenko M, Palkina N, Komina A, Tashireva L, Ruksha T. Differences in microRNA expression between melanoma and healthy adjacent skin. *BMC Dermatol*. 2019;5;19(1):1. PMID: 30611259. PMCID: PMC6321655. <https://doi.org/10.1186/s12895-018-0081-1>

Сведения об авторах

Стефанова Юлия Юрьевна, врач-радиолог, онколог, радиотерапевт, аспирант, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0004-9311-7175>

Порханова Наталья Владимировна, д. м. н., доцент, заведующая отделением онкогинекологии, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0005-0655-0980>

Мурашко Роман Алексеевич, к. м. н., главный врач, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>

Тимофеева Софья Владимировна, научный сотрудник, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>

Максимов Алексей Юрьевич, д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам, НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9471-3903>

Порханов Владимир Алексеевич, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; главный врач, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Julia Ju. Stefanova, Radiologist, Oncologist, Radiotherapist, Postgraduate Student, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0004-9311-7175>

Natalya V. Porhanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Gynecologic Oncology Unit, Clinical Oncological Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0005-0655-0980>

Roman A. Murashko, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Clinical Oncological Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-8873-8461>

Sofia V. Timofeeva, Researcher, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5945-5961>

Aleksey Yu. Maksimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General for Promising Scientific Developments, National Medical Research Center for Oncology (Rostov-on-Don, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9471-3903>

Vladimir A. Porhanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Conflict of interest: none declared.