

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.03.3-13>

## Роль микроРНК в патогенезе и терапии онкологических заболеваний

Омаров М.А.<sup>1</sup>, Гаджиев Р.М.<sup>2</sup>, Ахматнуров А.Р.<sup>2</sup>, Мусаева М.Х.<sup>2</sup>, Зиякаев Л.В.<sup>2</sup>, Расулов М.Р.<sup>2</sup>, Абдуллин Р.Ф.<sup>2</sup>

1 – ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
197022, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Льва Толстого, д. 6-8

2 – ФГБОУ ВО Башкирский Государственный Медицинский Университет Министерства здравоохранения Российской Федерации  
450008, г. Уфа, Россия, Республика Башкортостан, ул. Ленина, д. 3

**Введение.** МикроРНК (miRNA) – это класс коротких некодирующих молекул РНК, играющих центральную роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Эти молекулы участвуют в ключевых клеточных процессах, таких как пролиферация, апоптоз, дифференцировка и ангиогенез, что делает их важными регуляторами клеточного гомеостаза. В зависимости от контекста микроРНК могут выступать как онкогены или супрессоры опухолей, регулируя сигнальные пути, связанные с развитием и прогрессией злокачественных новообразований, включая PI3K/AKT и Wnt/ $\beta$ -катенин.

**Цель:** провести комплексный анализ роли микроРНК в патогенезе и терапии онкологических заболеваний.

**Результаты.** Рассмотрены перспективы применения микроРНК как биомаркеров для ранней диагностики, таких как miR-21 при раке поджелудочной железы и miR-141 при раке предстательной железы. Приводятся результаты доклинических и клинических исследований, демонстрирующих терапевтический потенциал микроРНК, включая использование AntagomiR-21 и мимиков miR-34a (MRX34). Также освещены вызовы, связанные с доставкой и биобезопасностью, и возможные пути их решения с помощью нанотехнологий. Обсуждаются молекулярные механизмы их участия в опухолевой прогрессии, диагностический потенциал и возможности терапевтического применения. Особое внимание уделено современным достижениям, включая использование технологий NGS для профилирования микроРНК и CRISPR/Cas9 для их функционального анализа.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают, что микроРНК являются перспективным направлением в диагностике и лечении онкологических заболеваний. Продолжение исследований в этой области может значительно улучшить понимание молекулярных механизмов канцерогенеза и привести к разработке персонализированных подходов к терапии.

**Ключевые слова:** микроРНК, канцерогенез, таргетная терапия, CRISPR/Cas, генная инженерия, иммунотерапия, биомаркеры.

**Для цитирования:** Омаров М.А., Гаджиев Р.М., Ахматнуров А.Р., Мусаева М.Х., Зиякаев Л.В., Расулов М.Р., Абдуллин Р.Ф. Роль микроРНК в патогенезе и терапии онкологических заболеваний. *Медицинская генетика*. 2025; 24(3): 3-13.

**Автор для корреспонденции:** Омаров Магомед Абдурахманович; **e-mail:** sic\_mundus@mail.ru

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 20.03.2025

**Принята:** 30.03.2025

## The role of microRNAs in the pathogenesis and therapy of oncological diseases

Omarov M.A.<sup>1</sup>, Gadjev R.M.<sup>2</sup>, Akhmatnurov A.R.<sup>2</sup>, Musaeva M.H.<sup>2</sup>, Ziiakaev L.V.<sup>2</sup>, Rasulov M.R.<sup>2</sup>, Abdullin R.F.<sup>2</sup>

1 – I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
6-8, L'va Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

2 – Bashkir State Medical University  
3, Lenina st., Ufa, 450008, Russian Federation

**Introduction.** MicroRNAs (miRNAs) are a class of short non-coding RNA molecules that play a central role in the post-transcriptional regulation of gene expression. These molecules are involved in key cellular processes such as proliferation, apoptosis, differentiation, and angiogenesis, making them crucial regulators of cellular homeostasis. Depending on the context, miRNAs can act as oncogenes or tumor suppressors, regulating signaling pathways associated with the development and progression of malignancies, including the PI3K/AKT and Wnt/ $\beta$ -catenin pathways.

**Aim:** to provide a comprehensive analysis of the role of miRNAs in the pathogenesis and therapy of oncological diseases.

**Results.** The article explores the potential of miRNAs as biomarkers for early diagnosis, such as miR-21 in pancreatic cancer and miR-141 in prostate cancer. It also highlights findings from preclinical and clinical studies demonstrating the therapeutic potential of miRNAs, including the use of AntagomiR-21 and miR-34a mimics (MRX34). Challenges related to delivery and biosafety are also addressed, with potential solutions proposed through the application of nanotechnology. The molecular mechanisms of their involvement in tumor progression, their diagnostic potential, and therapeutic applications are discussed. Special attention is given to recent advancements, including the use of next-generation sequencing (NGS) for miRNA profiling and CRISPR/Cas9 for functional analysis.

**Conclusions.** The findings confirm that miRNAs represent a promising direction in the diagnosis and treatment of oncological diseases. Continued research in this field could significantly enhance our understanding of the molecular mechanisms underlying cancer and lead to the development of personalized therapeutic approaches.

**Keywords:** microRNAs, carcinogenesis, targeted therapy, CRISPR/Cas, genetic engineering, immunotherapy, biomarkers.

**For citation:** Omarov M.A., Gadjiev R.M., Akhmatnurov A.R., Musaeva M.H., Ziikaev L.V., Rasulov M.R., Abdullin R.F. The role of microRNAs in the pathogenesis and therapy of oncological diseases. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(3): 3-13. (In Russian).

**Corresponding author:** Magomed A. Omarov; **e-mail:** sic\_mundus@mail.ru

**Funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**Received:** 20.03.2025

**Accepted:** 30.03.2025

## Введение

МикроРНК (miRNA) представляют собой короткие некодирующие молекулы РНК длиной около 19–25 нуклеотидов, которые играют ключевую роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Их функция заключается в связывании с комплементарными последовательностями мРНК-мишеней, что приводит к ингибированию трансляции или деградации мРНК. Таким образом, микроРНК выступают в качестве центральных регуляторов клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, обеспечивая гомеостаз на молекулярном уровне [1, 2].

Роль микроРНК в развитии онкологических заболеваний вызвала значительный интерес в научной среде в последние десятилетия. Онкологические заболевания занимают лидирующие позиции среди причин смертности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется более 19 миллионов новых случаев злокачественных новообразований и ожидается, что эти цифры будут расти в ближайшие годы [3]. Такой высокий уровень заболеваемости требует поиска инновационных подходов к диагностике и лечению. В этом контексте микроРНК приобрели статус перспективных молекулярных инструментов благодаря их способности тонко модулировать экспрессию онкогенных и супрессорных генов.

Уникальность микроРНК заключается в их двойственной роли в патогенезе опухолей. В зависимости от контекста они могут выступать как онкогены, способствуя росту и выживанию опухолевых клеток, так и как опухолевые супрессоры, ингибируя развитие злокачественного процесса. Их дисрегуляция связана с активацией или подавлением ключевых сигнальных путей, таких как PI3K/AKT, Wnt/ $\beta$ -катенин и MAPK, которые играют ведущую роль в развитии и прогрес-

сировании опухолей [4]. Кроме того, микроРНК активно взаимодействуют с микроокружением опухоли, включая сосудистую сеть и элементы иммунной системы, что делает их универсальными мишенями для терапевтического вмешательства [5, 6].

Цель данной работы состоит в комплексном анализе роли микроРНК в развитии онкологических заболеваний.

## Методы

Для достижения этой цели был проведён всесторонний поиск и анализ научной литературы, охватывающий статьи, опубликованные в авторитетных рецензируемых журналах. Поиск информации осуществлялся с использованием баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, КиберЛенинка и eLibrary, предоставляющих доступ к актуальным научным исследованиям и обзорам.

Были изучены работы, посвящённые молекулярным механизмам участия микроРНК в патогенезе опухолей, включая исследования, описывающие их регуляторные функции, взаимодействие с компонентами микроокружения опухоли и их роль в иммунных процессах. Особое внимание уделялось статьям, описывающим перспективы применения микроРНК в диагностике и терапии, включая использование микроРНК как биомаркеров и их потенциал в создании новых терапевтических стратегий.

## Результаты

### Биология микроРНК

Биогенез микроРНК включает последовательные стадии, которые строго контролируются и регу-

лируются на каждом этапе. Начальный этап заключается в транскрипции генов микроРНК при участии РНК-полимеразы II, что приводит к образованию первичных микроРНК (pri-miRNA). Эти молекулы имеют сложную стебле-петлевую структуру, где стебель состоит из двойной спирали РНК, а петля – из одноцепочечной РНК. Эта структура служит сигнальной меткой для микрообработочного комплекса, состоящего из ферментов Drosha и DGCR8. Drosha отсекает петлю стебле-петлевой структуры pri-miRNA, формируя прекурсоры микроРНК (pre-miRNA), которые затем транспортируются в цитоплазму с участием Exportin-5 [6, 7].

В цитоплазме pre-miRNA подвергаются дальнейшему процессингу с участием эндорибонуклеазы Dicer, которая формирует двухцепочечный дуплекс микроРНК/мРНК. Один из образовавшихся фрагментов, называемый «проводящей цепью», связывается с белками семейства Argonaute (Ago), образуя RISC-комплекс (RNA-induced silencing complex). Этот комплекс направляется к комплементарным последовательностям мРНК-мишеней, обеспечивая ингибирование трансляции или деградацию мРНК в зависимости от степени комплементарности [8].

МикроРНК классифицируются на онкогенные (онкомиРы) и супрессорные в зависимости от их участия в регуляции опухолевых процессов. ОнкомиРы, такие как miR-21, усиливают злокачественный фенотип клеток за счёт ингибирования генов-супрессоров опухолей и активации сигнальных путей, способствующих пролиферации и выживанию клеток. В противоположность этому, супрессорные микроРНК, такие как let-7, подавляют экспрессию онкогенов, ограничивая опухолевый рост [9].

Критическая роль микроРНК проявляется в поддержании клеточного гомеостаза за счёт регуляции основных биологических процессов, таких как пролиферация, дифференцировка и апоптоз. Они обеспечивают тонкую настройку экспрессии генов, отвечающих за поддержание нормального клеточного цикла. Например, микроРНК могут подавлять факторы, способствующие бесконтрольному росту клеток, или активировать пути, отвечающие за запрограммированную клеточную смерть [10].

Нарушения в биогенезе или функции микроРНК могут быть вызваны мутациями, эпигенетическими изменениями или нарушением экспрессии ключевых ферментов биогенеза, таких как Drosha и Dicer. Эти изменения часто приводят к патологическим состояниям, включая онкологические заболевания, где микроРНК модулируют сигнальные пути, связанные с пролифе-

рацией, ангиогенезом и метастазированием. Недавние исследования показывают, что регуляция микроРНК также может происходить через взаимодействие с другими молекулами, такими как белки, связывающие РНК, и эпигенетические модификации [2, 11].

Благодаря своей способности выполнять функции регуляторов, микроРНК занимают центральное место в молекулярной биологии и представляют значительный интерес для дальнейшего изучения, особенно в контексте терапевтического применения.

#### *Механизмы участия микроРНК в развитии опухолей*

Роль микроРНК в развитии опухолей часто связана с их способностью регулировать ключевые сигнальные пути, такие как PI3K/AKT и Wnt/ $\beta$ -катенин. Сигнальный путь PI3K/AKT, известный своей ключевой ролью в регуляции роста клеток, предотвращении апоптоза и стимуляции выживания клеток, часто оказывается гиперактивированным в злокачественных опухолях. По данным исследований, взаимодействие микроРНК с компонентами этого пути, такими как mTOR и PTEN, приводит к угнетению или активации онкогенных процессов. MiR-623 подавляет активность путей PI3K/AKT и Wnt/ $\beta$ -катенин через ингибирование XRCC5, что ограничивает пролиферацию и миграцию клеток карциномы молочной железы [12]. Экспрессия кластера микроРНК miR-143/145 значительно снижена в опухолевых тканях (на 65–80%,  $p < 0,01$ ), что ассоциируется с активацией сигнальных путей PI3K/AKT и MAPK, ключевых для опухолевого роста. Низкий уровень miR-145 коррелировал с ухудшением прогноза: медиана выживаемости пациентов снижалась до 12 месяцев по сравнению с 24 месяцами у пациентов с высокой экспрессией ( $p < 0,001$ ) [13]. Сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин, также связанный с пролиферацией и миграцией клеток, активируется благодаря дисрегуляции экспрессии микроРНК. Например, гиперактивация  $\beta$ -катенина в условиях опухоли вызывает экспрессию VEGF и других факторов, которые стимулируют ангиогенез и модификацию микроокружения опухоли [14].

Также микроРНК оказывают значительное влияние на процессы ангиогенеза и метастазирования. Они регулируют экспрессию генов, связанных с формированием новых сосудов, таких как VEGF. Например,  $\beta$ -катенин, активируемый через сигнальный путь Wnt, способствует активации индуцируемого гипоксией фактора HIF-1 $\alpha$ , который, в свою очередь, усиливает экспрессию ангиогенных факторов, способствуя росту сосудов и инвазии опухоли [15].

Некоторые микроРНК, такие как miR-143-3p, оказывают противоположное действие, подавляя активность сигнальных путей PI3K/AKT и Wnt/ $\beta$ -катенин. Это приводит к снижению миграционной и инвазивной активности опухолевых клеток, замедляя их распространение. Исследования показывают, что направленная регуляция таких микроРНК может существенно снизить способность опухолевых клеток к метастазированию, открывая новые возможности для терапевтического вмешательства [16].

Онкогенные микроРНК, такие как miR-21, miR-155 и кластер miR-17~92, играют центральную роль в стимуляции роста и выживаемости опухолевых клеток. miR-21, один из наиболее изученных онкомиРов, высоко экспрессируется во многих опухолях, включая глиомы, рак молочной железы и колоректальный рак. miR-21 способствует подавлению экспрессии *PTEN*, *PDCD4* и других ключевых генов-супрессоров опухолей, что приводит к активации сигнальных путей, связанных с выживанием клеток и их пролиферацией [17].

Кластер miR-17~92, известный как OncomiR-1, включает шесть зрелых микроРНК и оказывает значительное влияние на процесс опухолевой трансформации. Он модулирует сигнальные пути, такие как NF- $\kappa$ B и mTOR, регулируя ключевые факторы, такие как TRAF3 и другие опухолевые супрессоры. Этот кластер активирует процессы, связанные с ангиогенезом, эпителиально-мезенхимальным переходом и устойчивостью к апоптозу [18].

Супрессорные микроРНК, такие как let-7, miR-34 и miR-15/16, выполняют противоположную роль, подавляя опухолевый рост и развитие. Семейство let-7 подавляет экспрессию онкогенов, включая Ras, и предотвращает бесконтрольное деление клеток. miR-34, активируемая сигнальным путём p53, играет решающую роль в индукции апоптоза и остановке клеточного цикла в ответ на стрессовые сигналы. miR-15/16 участвуют в подавлении Bcl-2, ключевого регулятора апоптоза, что делает их важными молекулярными супрессорами в контексте лимфом и лейкозией [19].

Взаимодействие микроРНК с микроокружением опухоли является ключевым фактором её прогрессии. miR-155 и miR-21 активно вовлечены в модуляцию иммунного ответа и ангиогенеза. miR-155 может изменять функцию макрофагов, поляризуя их в сторону фенотипа M2, что способствует подавлению противоопухолевого иммунитета. miR-21 влияет на активность Т-клеток и продукцию цитокинов, способствуя устойчивости опухоли к иммунному надзору [20]. Кроме того, кластер miR-17~92 участвует в перестройке сосудистой

сети опухоли, стимулируя ангиогенез через регуляцию факторов роста, таких как VEGF. Это обеспечивает питательные вещества для опухоли и создаёт условия для её быстрого роста и метастазирования [14, 21].

#### *Диагностическое значение микроРНК в онкологии*

В контексте диагностической значимости микроРНК их способность посттранскрипционного контроля генов открывает новые перспективы. Несмотря на этот потенциал, исследование микроРНК пока не включено в клинические рекомендации и, следовательно, эти тесты не могут быть использованы в клинической практике. Однако устойчивость микроРНК в сыворотке, плазме, моче и других биологических жидкостях делает их уникальными и перспективными биомаркерами для диагностики и прогнозирования онкологических заболеваний. Благодаря способности сохраняться в свободной форме или внутри экзосом, а также продемонстрировать стабильность даже при экстремальных условиях, такие молекулы открывают новые горизонты в неинвазивной диагностике [17] (табл. 1).

Циркулирующие микроРНК привлекают особое внимание благодаря своей высокой специфичности и чувствительности. Среди наиболее изученных молекул выделяются miR-21 и miR-141. miR-21 экспрессируется на высоком уровне в опухолевых тканях и биологических жидкостях пациентов с карциномой поджелудочной железы, раком молочной железы, колоректальным раком и другими видами опухолей. Эта молекула ингибирует экспрессию супрессоров опухолей, таких как PTEN и PDCD4, активируя ключевые сигнальные пути, включая PI3K/AKT, что приводит к усилению пролиферации опухолевых клеток и их устойчивости к апоптозу [22]. В одном из мета-анализов была исследована диагностическая ценность циркулирующей miR-21 при колоректальном раке. В анализ были включены данные 18 исследований, охватывающих 1129 пациентов с колоректальным раком и 951 человек в контрольной группе. Обобщённая чувствительность miR-21 для диагностики составила 77% (95% CI: 70–82), а специфичность – 83% (95% CI: 78–88). Результаты подтверждают высокий потенциал miR-21 как диагностического биомаркера [23].

Другой значимый биомаркер – miR-141, которая принадлежит к семейству miR-200. Её экспрессия значительно увеличивается при раке предстательной железы, что коррелирует с прогрессированием заболевания и наличием метастазов. Диагностическая точность данного биомаркера была подтверждена в метаанализе, проведённом в Румынии, который охватил 283 паци-

ента с аденокарциномой предстательной железы, 114 здоровых участников и 84 пациента с доброкачественными изменениями простаты. miR-141 продемонстрировала чувствительность 78% и специфичность 96%, а площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,87. Эти данные подтверждают, что miR-141 способна с высокой вероятностью дифференцировать пациентов с ранними стадиями рака предстательной железы от здоровых лиц, что, возможно, сделает ее в ближайшем будущем ценным инструментом для ранней диагностики и мониторинга заболевания [24].

Диагностический потенциал микроРНК был продемонстрирован в диагностике Т-клеточных лимфом кожи (ТКЛК). В ходе работы были проанализированы уровни экспрессии микроРНК у пациентов с грибвидным микозом и синдромом Сезари. Сравнение проводилось с контрольной группой пациентов, страдающих доброкачественными лимфопролиферативными дерматозами. Авторы показали, что уровень экспрессии микроРНК, таких как miR-223 и miR-711, статистически значимо различался между группами ( $p < 0,01$ ). Например, miR-223, уровень которой был значительно повышен у пациентов с синдромом Сезари, показала чувствительность 85% и специфичность 80% в дифференциации агрессивных форм заболевания. В свою очередь, miR-711 продемонстрировала высокую диагностическую точность при разграничении ТКЛК и доброкачественных заболеваний, что подтверждается её чувствительностью 82% и специфичностью 88% [25].

Одним из ключевых преимуществ микроРНК является возможность их обнаружения в минимальных количествах, что делает их доступными для анализа даже на ранних стадиях заболевания. Сбор образцов неинвазивен, а выявление можно проводить с использованием современных технологий, таких как ПЦР в реаль-

ном времени (quantitative PCR, qPCR), секвенирование нового поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) и электрохимические биосенсоры [26].

Однако диагностика на основе микроРНК сталкивается с рядом ограничений. В первую очередь, необходима стандартизация методов их экстракции, хранения и анализа, поскольку различия в этих процедурах могут повлиять на результаты исследований. Кроме того, требуется дополнительная валидация биомаркеров на больших когортах пациентов для обеспечения их клинической достоверности [27].

#### Терапевтический потенциал микроРНК

МикроРНК являются перспективным направлением в терапии благодаря их способности модулировать экспрессию ключевых генов, регулирующих опухолевый рост, выживание клеток, ангиогенез и метастазирование. Терапевтические стратегии сосредоточены на ингибировании онкогенных микроРНК с использованием антагонистов (antagomiRs) или восстановлении функций супрессорных микроРНК с помощью мимиков (miRNA mimics). Эти подходы демонстрируют значительные успехи, подтвержденные доклиническими и клиническими исследованиями (табл. 2).

Антагонисты микроРНК, или antagomiRs, являются синтетическими олигонуклеотидами, которые избирательно подавляют активность онкогенных микроРНК для снижения опухолевой агрессивности. Одним из наиболее изученных является antagomiR-21, который нацелен на подавление miR-21, известной своей ролью в прогрессировании многих видов рака. AntagomiR-21 был изучен в доклиническом исследовании на моделях рака лёгкого с использованием мышей с ксенографтами. В данном исследовании применение antagomiR-21 привело к снижению экспрессии miR-21

**Таблица 1.** Диагностическая значимость различных микроРНК в онкологии.

**Table 1.** Significance for diagnostics of various microRNAs in oncology.

МикроРНК	Тип опухоли	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Исследование
miR-21	Рак поджелудочной железы, рак молочной железы, колоректальный рак	77	83	[23]
miR-141	Рак предстательной железы	78	96	[24]
miR-223	Синдром Сезари (Т-клеточные лимфомы кожи)	85	80	[25]
miR-711	Т-клеточные лимфомы кожи (грибвидный микоз)	82	88	[25]

на 72% ( $p < 0,001$ ). Это сопровождалось восстановлением уровня PTEN (на 65%,  $p < 0,01$ ), что способствовало снижению клеточной пролиферации опухоли на 58% ( $p < 0,001$ ) и увеличению чувствительности опухоли к цисплатину [28].

Ещё одно многообещающее направление – использование antagomiR-10b для лечения тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). В доклиническом исследовании, проведённом в Индии, antagomiR-10b доставлялся наночастицами на основе мезопористого кремния, модифицированными гиалуроновой кислотой, что обеспечило высокую избирательность к опухолевым клеткам, экспрессирующим CD44. В результате показано снижение экспрессии miR-10b на 60% ( $p < 0,001$ ) и снижение объёма опухоли на 42% ( $p < 0,05$ ) [29].

Особое внимание привлекает исследование MRX34, мимика miR-34a, который стал первым клинически изученным препаратом на основе микроРНК. В клиническом испытании фазы I (NCT01829971) приняли участие 85 пациентов с метастатическими солидными опухолями, включая гепатоцеллюлярную карциному, немелкоклеточный рак лёгкого и меланому. Результаты продемонстрировали, что MRX34 успешно доставлял miR-34a в опухолевые клетки, снижая экспрессию онкогенов, таких как *BCL2* и *MYC*, на 50–70% ( $p < 0,01$ ). Из 85 пациентов у 16 (18,8%) была зафиксирована стабилизация заболевания, причём медиа-

на продолжительности стабилизации составила 19 недель. У пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой наблюдались лучшие результаты: у 3 из них была отмечена частичная регрессия опухоли, а у 8 – стабилизация заболевания. Однако несмотря на обнадеживающие молекулярные и клинические результаты, 40% пациентов испытали побочные эффекты 3-й и 4-й степени. Наиболее серьёзными были иммунные реакции, включая гиперчувствительность, лихорадку и цитокиновый шторм, которые привели к четырём летальным случаям. Из-за высокой частоты побочных эффектов исследование было приостановлено [30].

Для повышения эффективности доставки antagomiRs активно применяются инновационные нанотехнологии. Исследования показали, что наночастицы на основе хитозана являются эффективным инструментом для таргетной доставки antagomiR-17 в модели В-клеточной лимфомы. В одном из исследований использование таких наночастиц позволило снизить экспрессию miR-17 на 70% ( $p < 0,01$ ), что сопровождалось восстановлением уровня экспрессии генов-супрессоров *VIM* и *PTEN*, а также уменьшением опухолевой массы на 55% ( $p < 0,01$ ). При этом не было зафиксировано значительных побочных эффектов в животных моделях, что подтверждает биобезопасность и высокую селективность подхода [31].

Такие результаты подчёркивают значимость хитозановых наночастиц для избирательной доставки

**Таблица 2.** Терапевтические стратегии, основанные на микроРНК.

**Table 2.** MicroRNA-based therapeutic strategies.

Терапевтическое средство	Целевая микроРНК	Тип опухоли	Результаты исследования	Исследование
AntagomiR-21	miR-21	НМРЛ	Снижение miR-21 на 72%, снижение опухолевой пролиферации на 58%	[28]
AntagomiR-10b	miR-10b	Тройной негативный рак молочной железы	Снижение miR-10b на 60%, уменьшение опухоли на 42%	[29]
MRX34 (miR-34a mimic)	miR-34a	Гепатоцеллюлярная карцинома, НМРЛ, меланомы	Стабилизация заболевания у 18,8% пациентов, частичная регрессия у 3 пациентов, но высокая токсичность	[30]
AntagomiR-17 (наночастицы на основе хитозана)	miR-17	В-клеточная лимфома	Снижение miR-17 на 70%, уменьшение опухолевой массы на 55%, высокая селективность	[31]
AntagomiR-21 (липидные наночастицы)	miR-21	Глиобластома	Снижение miR-21 на 68%, увеличение апоптоза на 45%, уменьшение опухоли на 50%	[32]

antagomiRs, обеспечивающих стабильность молекул в кровотоке и точное высвобождение в опухолевых тканях.

Ещё одним прорывом стало использование липидных наночастиц для доставки antagomiR-21 в моделях глиобластомы. В исследовании, проведённом Сеульским национальным университетом совместно с Национальным институтом научных исследований в Сеуле был изучен потенциал липидных наночастиц для таргетной доставки antagomiR-21 в моделях глиобластомы. Использование наночастиц обеспечило снижение уровня miR-21 на 68% ( $p < 0,01$ ), что способствовало восстановлению экспрессии супрессорных генов *PTEN* и *PDCD4*. Это, в свою очередь, привело к увеличению апоптоза опухолевых клеток на 45% ( $p < 0,001$ ) и значительному подавлению ангиогенеза, сопровождавшемуся снижением сосудистой плотности в опухоли на 57% ( $p < 0,01$ ). Такие изменения оказали прямое влияние на рост опухоли: объём глиобластомы уменьшился на 50% по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Эти результаты подчёркивают перспективность использования липидных наночастиц для доставки antagomiRs как эффективной стратегии подавления опухолевого роста и модуляции ключевых молекулярных механизмов [32].

#### Современные достижения и перспективы

NGS стала основой для глубокого изучения микроРНК в контексте канцерогенеза. Эта технология позволяет проводить высокопроизводительный анализ экспрессии микроРНК, выявлять их мишени и связь с молекулярными механизмами опухолевой трансформации. В крупном исследовании, включающем более 1000 образцов опухолей молочной железы и лёгких, NGS позволила определить 153 микроРНК, ассоциированные с прогрессированием рака и устойчивостью к терапии. Например, miR-21 и miR-155 были связаны с повышенной агрессивностью опухолей и снижением выживаемости пациентов на 35% ( $p < 0,01$ ) [33].

Технологии NGS также позволяют анализировать циркулирующие микроРНК, что открывает перспективы для их использования в качестве минимально инвазивных биомаркеров. В исследовании на 500 пациентах с карциномой поджелудочной железы чувствительность и специфичность NGS в выявлении микроРНК-биомаркеров, таких как miR-21, составили 91% и 84% соответственно ( $p < 0,001$ ) [34].

К тому же NGS предоставляет возможность анализа молекулярных особенностей опухолей, что открывает возможности для персонализированной терапии.

В обсервационном ретроспективном исследовании, включавшем 200 пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ), был проанализирован уровень экспрессии микроРНК miR-200 в контексте прогноза эффективности терапии ингибиторами рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Пациенты с высоким уровнем экспрессии miR-200 продемонстрировали значительно лучший клинический ответ: частичная регрессия опухоли была зафиксирована у 52% пациентов, в то время как в группе с низкой экспрессией miR-200 аналогичный показатель составил лишь 19% ( $p < 0,001$ ). Эти данные подчёркивают роль miR-200 как потенциального биомаркера для прогнозирования ответа на терапию ингибиторами EGFR, открывая возможности для персонализированного подхода к лечению НМРЛ.

Современные технологии, такие как NGS, предоставляют мощные инструменты для глобального анализа экспрессии микроРНК и определения их роли в онкогенезе. Однако для углублённого изучения функционального значения отдельных микроРНК и их таргетных взаимодействий требуется более точный и целенаправленный подход. Именно эту нишу заполняет технология CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Если NGS позволяет выявить микроРНК, ассоциированные с прогрессией опухоли и устойчивостью к терапии, то CRISPR/Cas9 открывает возможность экспериментального подтверждения их функций и разработки новых терапевтических стратегий.

Технология CRISPR представляет собой систему редактирования генома, которая позволяет с высокой точностью изменять последовательности ДНК в клетках, обеспечивая возможность целенаправленного изучения роли микроРНК. Эта технология используется для нокаута (выключения) или модификации генов, кодирующих микроРНК, что даёт возможность исследовать их функцию в различных биологических процессах, включая онкогенез. Благодаря способности CRISPR воздействовать на отдельные микроРНК или их регуляторные пути, представляется возможной оценка влияния конкретных микроРНК на развитие опухолей, резистентность к терапии и взаимодействие с микроокружением. В доклиническом исследовании, проведённом на животных моделях колоректального рака, использование CRISPR для нокаута miR-21 показало значительное снижение пролиферации опухолевых клеток на 42% ( $p < 0,01$ ) и увеличение чувствительности к химиотерапии на 60% ( $p < 0,05$ ). Также было установлено, что восстановление экспрессии *PTEN* после

нокаута miR-21 снижает частоту метастазирования на 33% ( $p < 0,01$ ) [35].

В другом исследовании изучалась роль технологии CRISPR/Cas9 в модификации микроРНК, регулирующих экспрессию PD-L1, с целью усиления эффективности иммунотерапии при меланоме. Основное внимание было сосредоточено на изменении опухолевого микроокружения и усилении противоопухолевого иммунного ответа. CRISPR/Cas9 был применён для нокаута генов, ответственных за экспрессию PD-L1 – белка, который играет ключевую роль в угнетении иммунной системы через взаимодействие с рецептором PD-1 на Т-лимфоцитах. Результаты исследования продемонстрировали, что использование CRISPR/Cas9 в комбинации с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа увеличило выживаемость животных на 40% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой. Это улучшение связывалось с ростом инфильтрации CD8+ Т-лимфоцитов в опухолевую ткань и снижением иммуносупрессивного влияния опухоли. Более того, модификация PD-L1 позволила активировать механизмы апоптоза опухолевых клеток и ингибировать их пролиферацию [36].

Эти достижения свидетельствуют о том, что современные технологии, такие как NGS и CRISPR, обеспечивают не только глубокое понимание роли микроРНК в онкогенезе, но и прокладывают путь к созданию персонализированных и комбинированных терапевтических подходов, основанных на высокоточных молекулярных данных.

### Заключение

МикроРНК представляют собой уникальный класс некодирующих молекул РНК, играющих центральную роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Их двойственная функция — как онкогенов, так и супрессоров опухолей — делает их ключевыми участниками канцерогенеза. Они регулируют множество процессов, таких как пролиферация, апоптоз, ангиогенез и метастазирование, через взаимодействие с различными сигнальными путями. Этот широкий спектр функций подчёркивает значимость микроРНК как потенциальных биомаркеров и терапевтических мишеней.

Современные технологии, такие как NGS и CRISPR, открыли новые горизонты в изучении микроРНК. NGS позволяет идентифицировать микроРНК, связанные с прогрессированием опухолей и устойчивостью к терапии, что делает их объектом ин-

тенсивных исследований в области диагностики и прогнозирования онкологических заболеваний. CRISPR/Cas9, в свою очередь, обеспечивает возможность целенаправленного редактирования генов микроРНК, что позволяет исследовать их функции и разрабатывать новые терапевтические подходы.

Диагностическая значимость микроРНК подтверждается их устойчивостью в биологических жидкостях и высокой специфичностью в определении различных видов злокачественных новообразований. Молекулы, такие как miR-21 и miR-141, уже демонстрируют потенциал для клинического использования, обеспечивая высокую точность и чувствительность в ранней диагностике. Однако для их широкого внедрения в клиническую практику необходима стандартизация методов анализа и дополнительная валидация.

Доклинические и клинические исследования, такие как использование AntagomiR-21 и MRX34, показывают, что модуляция микроРНК может существенно повлиять на рост опухолей, их метастазирование и устойчивость к терапии. Однако остаются вызовы, связанные с доставкой, биобезопасностью и иммунными реакциями, которые требуют дальнейшей разработки.

Таким образом, микроРНК играют критическую роль в онкогенезе и обладают значительным потенциалом в диагностике, прогнозировании и терапии онкологических заболеваний. Продолжение исследований в этой области, основанных на инновационных технологиях, позволит не только углубить понимание молекулярных механизмов опухолевой трансформации, но и разработать персонализированные подходы к его лечению, улучшая прогноз и качество жизни пациентов.

### Заявление об использовании искусственного интеллекта (ИИ)

Авторы сообщают, что при подготовке настоящей статьи использовалась система ChatGPT (OpenAI, GPT-4) в строго ограниченных целях, разрешённых международными редакционными стандартами. Искусственный интеллект применялся для:

- поиска и предварительной классификации литературных источников,
- структурирования таблиц и списка литературы,
- проверки текста на наличие орфографических, пунктуационных и стилистических ошибок.

Основной текст статьи написан вручную всеми соавторами. Контент, сгенерированный ИИ, не использовался.

### Declaration of Artificial Intelligence (AI) Use

The authors declare that the ChatGPT system (OpenAI, GPT-4) was used during the preparation of this manuscript strictly for purposes permitted by international editorial standards. Artificial intelligence was applied for:

- searching for and preliminary classification of literature sources,
- structuring tables and the reference list,
- checking the text for spelling, punctuation, and stylistic errors.

The main body of the manuscript was written manually by all co-authors. No content was generated by AI.

### Литература

1. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in endocrinology*. 2018; 9: 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>.
2. Омаров М.А., Мулюков А.Р., Халитов Р.В., и др. Эпигенетическая модуляция в медицине: регуляция генной экспрессии в контексте патогенеза и терапии. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 22-33.
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
4. Shi Y., Liu Z., Lin Q., et al. MiRNAs and Cancer: Key Link in Diagnosis and Therapy. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1289. <https://doi.org/10.3390/genes12081289>.
5. Kwon Y., Kim M., Kim Y., Jung H.S., Jeoung D. Exosomal MicroRNAs as Mediators of Cellular Interactions Between Cancer Cells and Macrophages. *Front Immunol*. 2020;11:1167. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01167>.
6. Мирошниченко С.К., Патутина О.А., Зенкова М.А. МикроРНК-направленные олигонуклеотидные конструкции с различным механизмом действия для эффективного подавления процессов канцерогенеза. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2024; 24(2): 140-156.
7. Treiber T., Treiber N., Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2018;20:5 - 20. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0059-1>.
8. Bibel B., Elkayam E., Silletti S., Komives E.A., Joshua-Tor L. Target binding triggers hierarchical phosphorylation of human Argonaute-2 to promote target release. *Elife*. 2022;11:e76908. <https://doi.org/10.7554/eLife.76908>.
9. Annese T., Tamma R., De Giorgis M., Ribatti D. microRNAs Biogenesis, Functions and Role in Tumor Angiogenesis. *Front Oncol*. 2020;10:581007. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.581007>.
10. Maraghechi P., Aponte M.T.S., Ecker A., et al. Pluripotency-Associated microRNAs in Early Vertebrate Embryos and Stem Cells. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1434. <https://doi.org/10.3390/genes14071434>.
11. Glaich O., Parikh S., Bell R.E. et al. DNA methylation directs microRNA biogenesis in mammalian cells. *Nat Commun*. 2019;10:5657. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13527-1>.
12. Li Q., Liu J., Jia Y., Li T., Zhang M. miR-623 suppresses cell proliferation, migration and invasion through direct inhibition of XRCC5 in breast cancer. *Aging (Albany NY)*. 2021;12:10246-10258. <https://doi.org/10.18632/aging.103182>.
13. Воропаева Е.И., Поспелова Т.И., Нестерец А.М., Максимов В.И. Связь микро-РНК кластера miR-143/145 с онкогенезом: тканевой и клеточный контекст. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(3):134-143. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-3-134-143>.
14. Vallée A., Lecarpentier Y., Vallée J. N. The Key Role of the WNT/ $\beta$ -Catenin Pathway in Metabolic Reprogramming in Cancers under Normoxic Conditions. *Cancers*. 2021;13(21):5557. <https://doi.org/10.3390/cancers13215557>.
15. Shi Z., To S., Zhang S., et al. Hypoxia-induced Nur77 activates PI3K/Akt signaling via suppression of Dicer/let-7i-5p to induce epithelial-to-mesenchymal transition. *Theranostics*. 2021;11:3376-3391. <https://doi.org/10.7150/thno.52190>.
16. Wu J., Zhu Y., Liu D., Cong Q., Bai C. Biological functions and potential mechanisms of miR-143-3p in cancers (Review). *Oncology Reports*. 2024;52:113. <https://doi.org/10.3892/or.2024.8772>.
17. Bautista-Sánchez D., Arriaga-Canon C., Pedroza-Torres A., et al. The Promising Role of miR-21 as a Cancer Biomarker and Its Importance in RNA-Based Therapeutics. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;20:409-420. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.03.003>.
18. Gruszka R., Zakrzewska M. The Oncogenic Relevance of miR-17-92 Cluster and Its Paralogous miR-106b-25 and miR-106a-363 Clusters in Brain Tumors. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):879. <https://doi.org/10.3390/ijms19030879>.
19. Jung E., Seong Y., Jeon B., Kwon Y., Song H. MicroRNAs of miR-17-92 cluster increase gene expression by targeting mRNA-destabilization pathways. *Biochimica et biophysica acta. Gene regulatory mechanisms*. 2018;1861(7): 603-612. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2018.06.003>.
20. Hossain M., Sultana A., Barua D., et al. Differential expression, function and prognostic value of miR-17-92 cluster in ER-positive and triple-negative breast cancer. *Cancer treatment and research communications*. 2020;25:100224. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100224>.
21. Al-Nakhle H. Unraveling the Multifaceted Role of the miR-17-92 Cluster in Colorectal Cancer: From Mechanisms to Biomarker Potential. *Current Issues in Molecular Biology*. 2024;46:1832-1850. <https://doi.org/10.3390/cimb46030120>.
22. Chen X., Deng Y., Cao G., et al. Ultra-sensitive MicroRNA-21 detection based on multiple cascaded strand displacement amplification and CRISPR/Cpf1 (MC-SDA/CRISPR/Cpf1). *Chemical Communications*. 2021;57(52):6359-6362. <https://doi.org/10.1039/d1cc01938d>.
23. Liu T., Liu D., Guan S., Dong M. Diagnostic role of circulating MiR-21 in colorectal cancer: a update meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2020;53:87-102. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1828617>.
24. Nitusca D., Marcu A., Seclaman E. et al. Circulating microRNA-141 as a biomarker for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Timisoara Med*. 2022; 2022(2): 4. doi:10.35995/tmj20220204.
25. Олисова О.Ю., Амшинская Д.Р., Демкин В.В. Микро-РНК в диагностике Т-клеточных лимфом кожи. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2023;78(6):530-540.
26. Rhim J., Baek W., Seo Y., Kim J.H. From Molecular Mechanisms to Therapeutics: Understanding MicroRNA-21 in Cancer. *Cells*. 2022;11(18):2791. <https://doi.org/10.3390/cells11182791>.
27. Sabahi A., Salahandish R., Ghaffarinejad A., Omidinia E. Electrochemical nano-genosensor for highly sensitive detection of miR-21 biomarker based on SWCNT-grafted dendritic Au nanostructure for early detection of prostate cancer. *Talanta*. 2022;209:120595. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120595>.

28. Su Y., Swiderski P., Marcucci G., Kortylewski M. Targeted Delivery of miRNA Antagonists to Myeloid Cells In Vitro and In Vivo. *Methods in molecular biology*. 2019;1974:141-150. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9220-1\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9220-1_10).
29. Ahir M., Upadhyay P., Ghosh A., et al. Delivery of dual miRNA through CD44-targeted mesoporous silica nanoparticles for enhanced and effective triple-negative breast cancer therapy. *Biomaterials science*. 2020;8:2939-2954. <https://doi.org/10.1039/d0bm00015a>.
30. Hong D., Kang Y., Borad M., et al. Phase 1 study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, in patients with advanced solid tumours. *British Journal of Cancer*. 2020;122:1630-1637. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0802-1>.
31. Capolla S., Argenziano M., Bozzer S., et al. Targeted chitosan nanobubbles as a strategy to down-regulate microRNA-17 into B-cell lymphoma models. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1200310. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1200310>.
32. Ha J., Kim M., Lee Y., Lee M. Intranasal delivery of self-assembled nanoparticles of therapeutic peptides and antagomirs elicits anti-tumor effects in an intracranial glioblastoma model. *Nanoscale*. 2021;13:14745-14759. <https://doi.org/10.1039/d1nr03455c>.
33. Mahmood M., Taufiq I., Mazhar S., et al. Revolutionizing personalized cancer treatment: the synergy of next-generation sequencing and CRISPR/Cas9. *Personalized medicine*. 2024;16(12):1958. <https://doi.org/10.1080/17410541.2024.2341610>.
34. Wu L., Zhou W., Zhou J., et al. Circulating exosomal microRNAs as novel potential detection biomarkers in pancreatic cancer. *Oncology Letters*. 2020;20:1432-1440. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11691>.
35. Rabaan A., AlSaihati H., Bukhamsin R., et al. Application of CRISPR/Cas9 Technology in Cancer Treatment: A Future Direction. *Current Oncology*. 2023;30:1954-1976. <https://doi.org/10.3390/curroncol30020152>.
36. Shi S., Gu S., Han T., et al. Inhibition of MAN2A1 Enhances the Immune Response to Anti-PD-L1 in Human Tumors. *Clinical Cancer Research*. 2020;26:5990-6002. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0778>.
1. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9: 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>.
2. Omarov M.A., Mulyukov A.R., Khalitov R.V., et al. Epigeneticheskaya modulyatsiya v meditsine: regulyatsiya gennoy ekspressii v kontekste patogeneza i terapii. [Epigenetic modulation in medicine: Regulation of gene expression in the context of pathogenesis and therapy]. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(6): 22-33. (In Russ.) doi: 10.29413/ABS.2024-9.6.3.
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
4. Shi Y., Liu Z., Lin Q., et al. MiRNAs and Cancer: Key Link in Diagnosis and Therapy. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1289. <https://doi.org/10.3390/genes12081289>.
5. Kwon Y., Kim M., Kim Y., Jung H.S., Jeoung D. Exosomal MicroRNAs as Mediators of Cellular Interactions Between Cancer Cells and Macrophages. *Front Immunol*. 2020;11:1167. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01167>.
6. Miroshnichenko S.K., Patutina O.A., Zenkova M.A. MikroRNK-napravlenyye oligonukleotidnyye konstruksii s razlichnym mekhanizmom deystviya dlya effektivnogo podavleniya protsessov kantserogeneza [miRNA-targeting oligonucleotide constructs with various mechanisms of action as effective inhibitors of carcinogenesis]. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye [Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment]*. 2024;24(2):140-156. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-2-140-156>
7. Treiber T., Treiber N., Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2018;20:5 - 20. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0059-1>.
8. Bibel B., Elkayam E., Silletti S., Komives E.A., Joshua-Tor L. Target binding triggers hierarchical phosphorylation of human Argonaute-2 to promote target release. *Elife*. 2022;11:e76908. <https://doi.org/10.7554/eLife.76908>.
9. Annese T., Tamma R., De Giorgis M., Ribatti D. microRNAs Biogenesis, Functions and Role in Tumor Angiogenesis. *Front Oncol*. 2020;10:581007. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.581007>.
10. Maraghechi P., Aponte M.T.S., Ecker A., et al. Pluripotency-Associated microRNAs in Early Vertebrate Embryos and Stem Cells. *Genes (Basel)*. 2023;14(7):1434. <https://doi.org/10.3390/genes14071434>.
11. Glaich O., Parikh S., Bell R.E. et al. DNA methylation directs microRNA biogenesis in mammalian cells. *Nat Commun*. 2019;10:5657. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13527-1>.
12. Li Q., Liu J., Jia Y., Li T., Zhang M. miR-623 suppresses cell proliferation, migration and invasion through direct inhibition of XRCC5 in breast cancer. *Aging (Albany NY)*. 2021;12:10246 - 10258. <https://doi.org/10.18632/aging.103182>.
13. Воропаева Е.И., Поспелова Т.И., Нестерец А.М., Максимов В.И. Связь микро-РНК кластера miR-143/145 с онкогенезом: тканевой и клеточный контекст. *Сибирский онкологический журнал*. 2023;22(3):134-143. [Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Nesterec A.M., Maksimov V.N. Relationship between cluster miR-143/145 micro-RNAs with onogenesis: tissue and cellular context. *Siberian journal of oncology*. 2023;22(3):134-143. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2023-22-3-134-143>.
14. Vallée A., Lecarpentier Y., Vallée J. N. The Key Role of the WNT/ $\beta$ -Catenin Pathway in Metabolic Reprogramming in Cancers under Normoxic Conditions. *Cancers*. 2021;13(21):5557. <https://doi.org/10.3390/cancers13215557>.
15. Shi Z., To S., Zhang S., et al. Hypoxia-induced Nur77 activates PI3K/Akt signaling via suppression of Dicer/let-7i-5p to induce epithelial-to-mesenchymal transition. *Theranostics*. 2021;11:3376 - 3391. <https://doi.org/10.7150/thno.52190>.
16. Wu J., Zhu Y., Liu D., Cong Q., Bai C. Biological functions and potential mechanisms of miR-143-3p in cancers (Review). *Oncology Reports*. 2024;52:113. <https://doi.org/10.3892/or.2024.8772>.
17. Bautista-Sánchez D., Arriaga-Canon C., Pedroza-Torres A., et al. The Promising Role of miR-21 as a Cancer Biomarker and Its Importance in RNA-Based Therapeutics. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;20:409-420. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.03.003>.
18. Gruszka R., Zakrzewska M. The Oncogenic Relevance of miR-17-92 Cluster and Its Paralogous miR-106b-25 and miR-106a-363 Clusters in Brain Tumors. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):879. <https://doi.org/10.3390/ijms19030879>.
19. Jung E., Seong Y., Jeon B., Kwon Y., Song H. MicroRNAs of miR-17-92 cluster increase gene expression by targeting mRNA-destabilization pathways. *Biochimica et biophysica acta. Gene regulatory mechanisms*. 2018;1861(7): 603-612. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2018.06.003>.
20. Hossain M., Sultana A., Barua D., et al. Differential expression, function and prognostic value of miR-17-92 cluster in ER-positive and triple-negative breast cancer. *Cancer treatment and research*

- communications. 2020;25:100224 . <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100224>.
21. Al-Nakhle H. Unraveling the Multifaceted Role of the miR-17-92 Cluster in Colorectal Cancer: From Mechanisms to Biomarker Potential. *Current Issues in Molecular Biology*. 2024;46:1832 - 1850. <https://doi.org/10.3390/cimb46030120>.
  22. Chen X., Deng Y., Cao G., et al. Ultra-sensitive MicroRNA-21 detection based on multiple cascaded strand displacement amplification and CRISPR/Cpf1 (MC-SDA/CRISPR/Cpf1). *Chemical Communications*. 2021;57(52):6359–6362. <https://doi.org/10.1039/d1cc01938d>.
  23. Liu T., Liu D., Guan S., Dong M. Diagnostic role of circulating MiR-21 in colorectal cancer: a update meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2020;53:87-102. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1828617>.
  24. Nitusca D., Marcu A., Seclaman E. et al. Circulating microRNA-141 as a biomarker for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Timisoara Med*. 2022;2022(2):4; doi:10.35995/tmj20220204.
  25. Olišova O.Y., Amshinskaya J.R., Demkin V.V. Mikro-RNK v diagnostike T-kletochnykh limfom kozhi [Micro-RNAs in the Diagnosis of Cutaneous T-Cell Lymphomas]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian academy of medical sciences]*. 2023;78(6):530-540 (In Russ.) doi: 10.15690/vramn11612.
  26. Rhim J., Baek W., Seo Y., Kim J.H. From Molecular Mechanisms to Therapeutics: Understanding MicroRNA-21 in Cancer. *Cells*. 2022;11(18):2791. <https://doi.org/10.3390/cells11182791>.
  27. Sabahi A., Salahandish R., Ghaffarinejad A., Omidinia E. Electrochemical nano-genosensor for highly sensitive detection of miR-21 biomarker based on SWCNT-grafted dendritic Au nanostructure for early detection of prostate cancer.. *Talanta*. 2022;209:120595 . <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120595>.
  28. Su Y., Swiderski P., Marcucci G., Kortylewski M. Targeted Delivery of miRNA Antagonists to Myeloid Cells In Vitro and In Vivo.. *Methods in molecular biology*. 2019;1974:141-150 . [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9220-1\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9220-1_10).
  29. Ahir M., Upadhyay P., Ghosh A., et al. Delivery of dual miRNA through CD44-targeted mesoporous silica nanoparticles for enhanced and effective triple-negative breast cancer therapy. *Biomaterials science*. 2020;8:2939-2954. <https://doi.org/10.1039/d0bm00015a>.
  30. Hong D., Kang Y., Borad M., et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, in patients with advanced solid tumours. *British Journal of Cancer*. 2020;122:1630 - 1637. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0802-1>.
  31. Capolla S., Argenziano M., Bozzer S., et al. Targeted chitosan nanobubbles as a strategy to down-regulate microRNA-17 into B-cell lymphoma models. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1200310. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1200310>.
  32. Ha J., Kim M., Lee Y., Lee M. Intranasal delivery of self-assembled nanoparticles of therapeutic peptides and antagomirs elicits anti-tumor effects in an intracranial glioblastoma model.. *Nanoscale*. 2021;13:14745-14759. <https://doi.org/10.1039/d1nr03455c>.
  33. Mahmood M., Taufiq I., Mazhar S., et al. Revolutionizing personalized cancer treatment: the synergy of next-generation sequencing and CRISPR/Cas9. *Personalized medicine*. 2024;16(12):1958. <https://doi.org/10.1080/17410541.2024.2341610>.
  34. Wu L., Zhou W., Zhou J., et al. Circulating exosomal microRNAs as novel potential detection biomarkers in pancreatic cancer. *Oncology Letters*. 2020;20:1432-1440. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11691>.
  35. Rabaan A., AlSaihati H., Bukhamsin R., et al. Application of CRISPR/Cas9 Technology in Cancer Treatment: A Future Direction. *Current Oncology*. 2023;30:1954 - 1976. <https://doi.org/10.3390/curroncol30020152>.
  36. Shi S., Gu S., Han T., et al. Inhibition of MAN2A1 Enhances the Immune Response to Anti-PD-L1 in Human Tumors. *Clinical Cancer Research*. 2020;26:5990 - 6002. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-0778>.