

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-87-103>



Значение miR-142 в опухолевой прогрессии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

Е.Н. Воропаева^{1,2}, О.Б. Серегина¹, М.С. Войтко¹, Т.Н. Бабаева¹, Н.В. Скворцова¹, В.Н. Максимов^{1,2}, Т.И. Поспелова¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, Красный пр-кт, 52;

²НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; Россия, 630089 Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

Контакты: Елена Николаевна Воропаева vena.81@mail.ru

В последние годы микроРНК привлекли внимание исследователей в области онкогематологии как потенциальные маркеры для диагностики, классификации, прогнозирования особенностей течения и чувствительности к лечению опухолей, а также их использования в качестве мишеней для таргетной терапии.

Цель обзора – обобщение данных о роли miR-142 в опухолевой прогрессии одного из самых частых лимфопролиферативных заболеваний – диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы.

МикроРНК miR-142 обладает широким спектром опухоле-супрессорных функций за счет нацеливания на ряд важнейших протоонкогенов, утрата контроля над которыми способствует усилению пролиферации, блоку апоптоза, активации сигнальных путей выживания В-лимфоцитов, метаболическому перепрограммированию, созданию иммуносупрессивной микросреды и избеганию опухоли иммунного надзора, а также диссеминации злокачественных клеток.

Приведена информация о номенклатуре и механизмах образования miR-142, участии miR-142 в гемопоэзе, проанализированы патогенетическая роль miR-142 и взаимосвязь между профилем экспрессии miR-142 и диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, а также обсуждаются молекулярно-генетические нарушения miR-142 при данном заболевании.

Ключевые слова: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, регуляция микроРНК, экспрессия генов, терапия рака на основе микроРНК, miR-142

Для цитирования: Воропаева Е.Н., Серегина О.Б., Войтко М.С. и др. Значение miR-142 в опухолевой прогрессии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Онкогематология 2025;20(2):87–103.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-87-103>

The significance of miR-142 in tumor progression of diffuse large B-cell lymphoma

E.N. Voropaeva^{1,2}, O.B. Seregina¹, M.S. Voytko¹, T.N. Babaeva¹, N.V. Skvortsova¹, V.N. Maksimov^{1,2}, T.I. Pospelova¹

¹Novosibirsk State Medical University; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk 630091, Russia;

²The Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center, Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 175/1 B. Bogatkova St., Novosibirsk 630089, Russia

Contacts: Elena Nikolaevna Voropaeva vena.81@mail.ru

In recent years, microRNAs have attracted the attention of researchers as potential markers for diagnosis, classification, prognosis of tumor progression and sensitivity to treatment, as well as their use as targets for therapy.

The purpose of the review is to summarize data on the miR-142 role in the tumor progression of one of the most common lymphoproliferative diseases – diffuse large B-cell lymphoma.

MicroRNA miR-142 has a broad spectrum of tumor-suppressor functions by targeting a number of important proto-oncogenes, the loss of control over which contributes to enhanced proliferation, blocking apoptosis, activating B-lymphocyte survival signaling pathways, metabolic reprogramming, creating an immunosuppressive microenvironment and tumor evasion of immune surveillance, as well as dissemination of malignant cells.

Information on the nomenclature and mechanisms of miR-142 formation, the participation of miR-142 in hematopoiesis are provided, the pathogenetic role and relationship between the miR-142 expression profile and diffuse large B-cell lymphoma are analyzed, and miR-142 molecular genetic abnormalities in this disease are discussed.

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, microRNA regulation, gene expression, microRNA-based cancer therapy, miR-142

For citation: Voropaeva E.N., Seregina O.B., Voytko M.S. et al. The significance of miR-142 in tumor progression of diffuse large B-cell lymphoma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):87–103. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-87-103>

Введение

В последние годы значительное внимание научного сообщества привлекают некодирующие РНК (нкРНК). Как следует из названия, эти молекулы не кодируют последовательность белков, но выполняют другие биологические функции, являясь важными компонентами сложного механизма контроля экспрессии генов в клетках [1]. С появлением технологий высокопроизводительного секвенирования, когда стало возможным проводить всестороннее профилирование паттернов экспрессии нкРНК, идентифицированы новые виды данного типа молекул, а также получены доказательства их беспрецедентной сложности и разнообразия [2, 3]. В настоящее время описано более 50 видов нкРНК, наиболее изученными из которых являются микроРНК [1].

МикроРНК — класс малых регуляторных молекул РНК длиной 18–25 нуклеотидов, которые регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне и функционально вовлечены в широкий спектр биологических процессов. Они являются эндогенными молекулами, способными комплементарно связываться с 3'-нетранслируемыми регионами мишеней матричных РНК (мРНК). Это связывание приводит либо к подавлению трансляции, либо к расщеплению мРНК, а в конечном итоге к снижению уровня кодируемого ею белка и зачастую изменениям в сигнальных путях [4].

Нарушение регуляции микроРНК связано с развитием и прогрессированием различных заболеваний, включая злокачественные новообразования, что определяет их потенциал в качестве маркеров для диагностики, классификации, прогнозирования особенностей течения и чувствительности к лечению опухолей, а также использования в качестве мишеней для таргетной терапии [5].

В соответствии с вкладом в формирование новообразований принято разделять микроРНК на проонкогенные и онкосупрессорные. Кодированные их гены, как было показано, часто локализуются в областях генома, подверженных в злокачественных клетках мутациям и другим изменениям — делециям, транслокациям, амплификации, aberrантному метилированию [6]. Некоторые из них, по-видимому, обладают стимулирующими опухолевый рост либо подавляющими его функциями в зависимости от типа тканей/клеток, в которых они экспрессируются [7].

Так, miR-142 способствует развитию рака предстательной железы и новообразований жировой ткани и, напротив, обладает противоопухолевыми свойствами

при гепатоцеллюлярной карциноме, раке толстого кишечника, легкого, молочной железы и желудка [8–14].

Считается, что данная микроРНК является одним из ключевых онкосупрессоров при лимфоидных новообразованиях [15]. Однако в последние годы накапливаются данные, которые, на первый взгляд, противостоят общепринятому представлению о том, что miR-142 способствует ограничению патологической пролиферации клеток кроветворения. Во-первых, в экспериментах пролиферативная способность нормальных гемопоэтических клеток с полным нокаутом гена *MIR-142* или депрессией уровня экспрессии зрелой микроРНК была значительно снижена [15, 16]. Во-вторых, повышенные уровни miR-142 были обнаружены при различных лимфомах, включая диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), НК-клеточные и MALT-лимфомы желудка, в клеточных линиях и первичных образцах больных острым В-лимфобластным и острым миелоидным лейкозом [17–21]. Аномально высокая экспрессия miR-142 установлена и при остром Т-лимфобластном лейкозе [22, 23].

Цель работы — обобщение данных о роли miR-142 в опухолевой прогрессии одного из самых частых лимфопротипов — ДВККЛ.

Биогенез miR-142

МикроРНК miR-142 кодируется геном *MIR-142* (chr17:58,331,232–58,331,318 согласно GRCh38/hg38), расположенным на 17q22. Ее биогенез начинается с транскрипции с помощью РНК-полимеразы II гена — хозяина данной микроРНК *MIR142HG*, несущего информацию о последовательности длинной нкРНК Lnc-TSPOAP1-1 [24]. В активации принимают участие такие факторы транскрипции, как Runx1, C/EBPβ и C/EBPβ, а в подавлении — p300 и MAPK [24]. На основании результатов исследований мезенхимальных и гемопоэтических клеток показано, что длина *MIR-142* составляет 1636 нуклеотидов, при этом сайт начала транскрипции и проксимальный сайт полиаденилирования расположены на отметках –1205 и +431 соответственно [25].

Первичный транскрипт miR-142 подвергается процессам эспирования и полиаденилирования — присоединения на 5'-конце одного или нескольких модифицированных нуклеотидов и большого числа остатков аденозинмонофосфата (поли(А)-хвоста) к 3'-концу соответственно, что обеспечивает стабильность молекулы и защиту от деградации [26]. В ядре клетки pri-miR-142 длиной 87 нуклеотидов расщепляется комплексом белков DGCR8/Drosha с образованием

шпилечной структуры предшественницы микроРНК pre-miR-142, которая высвобождается в цитоплазму с помощью белка Exportin-5. В цитоплазме pre-miR-142 обрабатывается с помощью DICER до получения дуплекса зрелых микроРНК. Зрелая miR-142-3p имеет длину 23 нуклеотида, тогда как miR-142-5p — 21 нуклеотид.

В ходе биогенеза большинства микроРНК в сайленсинге (подавлении экспрессии на посттранскрипционном уровне) специфичных мРНК-мишеней, как правило, участвует одна из зрелых цепей, в то время как другая разрушается [26]. Уникальной особенностью miR-142 является то, что зрелые цепи miR-142-3p и miR-142-5p являются высококонсервативными у позвоночных и играют активную роль в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов и, следовательно, могут быть обе включены в комплексы РНК-индуцированного сайленсинга (RNA-induced silencing complex, RISC) в клетке [24, 27].

Ключевые последовательности miR-142-3p и miR-142-5p (первые 7–8 нуклеотидов зрелой микроРНК, которые являются сайтами таргетирования) могут распознавать общие мишени, но во многих случаях эти 2 цепи независимо модулируют различные мРНК [28].

Роль miR-142 в гемопоэзе

Установлено, что miR-142 находится на вершине регуляторной иерархии, контролирующей гематоэндотелиальное программирование, и является единственной микроРНК, которая способствует появлению линии стволовых кроветворных клеток из гемангиобластов во время эмбрионального развития [29].

Несмотря на то что miR-142 определяется в головном мозге, сердце, костной ткани, паренхиматозных органах, коже и др., наибольшие ее уровни наблюдаются в гемопоэтических тканях [27, 30, 31]. По этой причине данная микроРНК считается специфичной для клеток кроветворения, где ее экспрессия строго контролируется, что способствует, с одной стороны, ограничению чрезмерной пролиферации, а с другой — надлежащей дифференцировке и функционированию клеточных элементов, происходящих из гемопоэтических стволовых клеток [24].

Несмотря на то что miR-142 впервые была обнаружена в стволовых кроветворных клетках, основная доля экспрессии в гемопоэтических тканях приходится на зрелые элементы [21, 32].

Поскольку miR-142 регулирует дифференцировку и функцию мегакариоцитов, эритроцитов, дендритных и лимфоидных клеток, последствиями нарушения ее регуляции являются различные дефекты гемопоэза и иммунной системы [15, 16, 24, 27, 33]. В частности, данная микроРНК является ключевой в контроле пролиферации и последовательных стадий развития Т-лимфоцитов в тимусе и необходима для поддержания гомеостаза Т-клеток [16]. Установлено, что экспрессия miR-142-5p снижена в CD4⁺-Т-клетках пациентов с системной красной волчанкой по сравнению

со здоровыми контрольными группами и повышена в животных моделях рассеянного склероза, что позволяет предположить ее роль в развитии аутоиммунных заболеваний [34, 35].

Поскольку последовательность зрелой miR-142 идентична у мышей и людей, это привело к активному изучению функций данной микроРНК с использованием моделей на мышах [27]. Установлено, что у животных с гомозиготным нокаутом по *MIR-142* наблюдаются нарушения дифференцировки клеток иммунной системы, а развивающиеся фенотипы характеризуются тяжелой тромбоцитопенией, анемией, функциональными дефектами антигенпрезентирующих клеток, лимфоцитопенией за счет В-клеток с резким снижением уровня сывороточного иммуноглобулина [16, 36].

Результаты исследований на мышах с индуцированным дефицитом miR-142 показали, что она является центральной микроРНК, участвующей в В-клеточном лимфопоэзе [24]. Ее важность для формирования иммунологической толерантности и разнообразия антител, выживания, пролиферации В-клеток зародышевого центра и их дальнейшей дифференцировки дополнительно подтверждена в экспериментах с делецией гена *DICER* [37].

Спектр мишеней микроРНК, важных для патогенеза диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы

МикроРНК miR-142 является регулятором важнейших клеточных процессов (пролиферация, дифференцировка, апоптоз, инвазия, метастазирование и др.) и связанных с ними сигнальных путей. По результатам исследований в области биоинформатики установлен потенциал miR-142 в регуляции экспрессии ключевых онкогенных молекул [25]. Ниже приведены онкосупрессорные механизмы с участием данной микроРНК, нарушение которых доказано в экспериментах и является значимым для развития ДВККЛ.

Контроль пролиферации и апоптоза

Данные биоинформационного анализа и экспериментальных исследований показали, что *MYC* и *BCL2* наряду с геном *XIAP* (X-linked inhibitor of apoptosis protein) являются мишенями как для miR-142-3p, так и для miR-142-5p, тогда как на *MCL1* нацелена только зрелая цепь miR-142-5p [38–40].

В настоящее время случаи ДВККЛ, в которых выявляется повышенная экспрессия *MYC*, *BCL2* и/или *BCL6*, выделяют в отдельную подгруппу double- и triple-expressor, а случаи с хромосомными транслокациями с участием данных генов — в группу лимфом высокой степени злокачественности с двойной или тройной перестройкой (double- и triple-hit) [41, 42]. *MYC* кодирует транскрипционный фактор, 2 других гена — антиапоптотические белки. Уровень *MYC* в клетках жестко регулируется на различных этапах, включая транскрипцию, трансляцию, стабильность и активность

мРНК, а также время жизни белка. Этот многоуровневый контроль над функцией MYC необходим для достижения надлежащей модуляции роста, дифференцировки, пролиферации, апоптоза клеток [43]. MYC считается одним из генов с наивысшим онкогенным потенциалом. Помимо транслокаций, его патологическая гиперэкспрессия может быть вызвана амплификацией гена, а также aberrантной активацией восходящих сигнальных путей, таких как NOTCH или JAK/STAT [43].

Избыточная экспрессия BCL2 часто наблюдается при ДВККЛ, приводит к блоку апоптоза в опухолевых клетках, связана с неблагоприятным прогнозом заболевания и является основанием для терапевтического применения у больных высокоселективного ингибитора BCL2 венетоклакса [44]. Экспрессия другого антиапоптотического белка того же семейства — MCL1 — также повышена при ДВККЛ, особенно часто при варианте опухоли из активированных В-клеток (ABC-подтип) и ассоциирована с резистентностью к стандартному лечению [45].

Контроль основных проонкогенных внутриклеточных сигнальных путей NF-κB, PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT, MAPK, NOTCH

Доказано, что при инициации и прогрессировании ДВККЛ происходит конститутивная активация ряда внутриклеточных сигнальных путей, включая NOTCH, отвечающих за пролиферацию и выживание В-клеток. При этом установлено, что при ABC-подтипе ДВККЛ передача сигналов идет через тирозинкиназу Брутона и NF-κB, JAK/STAT, а также MAPK; при GCB-подтипе основное значение имеет PI3K/AKT/mTOR-путь. Результаты исследования роли PI3K/AKT/mTOR-пути при ДВККЛ в группе 5 клеточных линий и 100 клинических образцах лимфомы показали, что его активация имеет место в 52 % случаев и связана с низкой

выживаемостью пациентов [46]. Этот путь является важнейшим нисходящим паттерном передачи сигналов через BCR, регулирует пролиферацию, рост, апоптоз и клеточную миграцию [47, 48].

Доказанными мишенями miR-142-5p и miR-142-3p являются целый ряд важнейших белков-трансммиттеров или их субъединиц (табл. 1). Нарушение регуляции ими данных микроРНК может приводить к дерегуляции широкого спектра внутриклеточных сигнальных путей, направленных на контроль пролиферации и выживания В-клеток (рис. 1). Стратегия терапии ДВККЛ, в основе которой лежит нацеливание на участников данных внутриклеточных сигнальных путей, активно разрабатывается или уже применяется в терапии лимфом [46, 49].

Метаболическое перепрограммирование клеток и формирование иммуносупрессивной микросреды

Накопленные фактические данные указывают на то, что микроРНК играют важную роль в метаболизме злокачественных клеток: перепрограммируют метаболизм глюкозы, изменяют обмен жирных кислот и аминокислот [50]. Эффект Варбурга, заключающийся в перепрограммировании в опухолевых клетках метаболизма глюкозы с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз, приводит к образованию из пирувата молочной кислоты и формированию кислой иммуносупрессивной микросреды в опухоли. При этом, в отличие от нормальных, опухолевые клетки способны пролиферировать в присутствии лактата [51].

Оценка метаболической активности опухолей с применением позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, основана на способности злокачественных клеток с большей интенсивностью захватывать глюкозу. В настоящее время позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, является стандартом

Таблица 1. Экспериментально доказанные мишени miR-142-5p и miR-142-3p

Table 1. Experimentally proven targets of miR-142-5p and miR-142-3p

Сигнальный путь Signaling pathway	Ген-мишень Target gene	Кодируемый белок Encoded protein	МикроРНК MicroRNA
NF-κB	<i>MALT1</i>	MALT1, каспазоподобная цистеиновая протеаза, которая необходима для активации NF-κB [52] MALT1, caspase-like cysteine protease that is necessary for the activation of NF-κB [52]	miR-142-5p
	<i>TNFRSF13C</i>	BAFF-R, мембранный рецептор, распознающий ключевой фактор выживания В-клеток BAFF и необходимый для неканонической активации NF-κB [53] BAFF-R, membrane receptor that recognizes BAFF — a key factor of B-cells survival and is necessary for NF-κB non-canonical activation [53]	
	<i>BCL10</i>	BCL10, ключевой адаптерный протеин, необходимый для активации NF-κB [54] BCL10, key adapter protein required for NF-κB activation [54]	
	<i>REL</i>	C-REL, одна из субъединиц NF-κB [55] C-REL, one of the NF-κB subunits [55]	

Окончание табл. 1
End of table 1

Сигнальный путь Signaling pathway	Ген-мишень Target gene	Кодируемый белок Encoded protein	МикроРНК MicroRNA
PI3K/АКТ/mTOR	<i>PIK3R1</i>	Регуляторные субъединицы PI3K I класса [56] Regulatory subunits of PI3K class I [56]	miR-142-5p; miR-142-3p
	<i>PIK3R3</i>		
	<i>PIK3R2</i>		miR-142-5p
	<i>PIK3R5</i>		miR-142-3p
	<i>PIK3CA</i>	Каталитические субъединицы PI3K I класса [56] Catalytic subunits of PI3K class I [56]	miR-142-5p
	<i>PIK3CB</i>		
	<i>PIK3CD</i>		
	<i>PIK3C2A</i>	Субъединицы PI3K II класса [56] PI3K subunits class II [56]	
	<i>PIK3C2B</i>		
	<i>PIK3C3</i>	Субъединица PI3K III класса [56] PI3K subunit class III [56]	
	<i>MTOR</i>	mTOR, протеинкиназа, которая является компонентом 2 различных комплексов: mTORC1 (контролирует синтез белка, рост и пролиферацию клеток) и mTORC2 (регулятор актинового цитоскелета, способствует выживанию клеток и прогрессированию клеточного цикла) [57] mTOR, protein kinase, which is a component of two different complexes: mTORC1 (controls protein synthesis, cell growth and proliferation) and mTORC2 (regulator of the actin cytoskeleton, promotes cell survival and cell cycle progression) [57]	miR-142-3p
MAPK	<i>MAPK1</i>	ERK2-протеинкиназа, активируется внеклеточными сигналами – в основном факторами роста [58] ERK2 protein kinase is activated by extracellular signals – mainly growth factors [58]	miR-142-5p
	<i>MAPK8</i>	Стресс-активируемые JNK-протеинкиназы, активируются цитокинами [58] Stress-activated JNK protein kinases are activated by cytokines [58]	
	<i>MAPK10</i>		
	<i>MAPK14</i>	p38 MAP-киназы, активируются при воздействии провоспалительных цитокинов и факторов роста [58] p38 MAP kinases, activated by pro-inflammatory cytokines and growth factors [58]	miR-142-3p
	<i>MAPK13</i>		
JAK/STAT [59]	<i>JAK2</i>	Янус-киназы, передающие сигналы от рецепторов цитокинов [58] Janus kinases that transmit signals from cytokine receptors [58]	miR-142-3p
	<i>JAK1</i>		
	<i>STAT1</i>	Белок, передающий сигнал в ядро и активирующий транскрипцию генов-мишеней [58] A protein that transmits a signal to the nucleus and activates transcription of target genes [58]	miR-142-5p
NOTCH [49]	<i>SPEN</i>	Корегулятор SPEN, необходим для NOTCH-зависимой активации большого числа генов, участвующих в энергетическом метаболизме и дифференцировке [49] SPEN co-regulator is necessary for NOTCH-dependent activation of a large number of genes involved in energy metabolism and differentiation [49]	miR-142-5p
	<i>NOTCH2</i>	Трансмембранные белки семейства NOTCH, принимающие участие во внутриклеточных путях передачи сигнала и регуляции взаимодействия между клетками [49] Transmembrane proteins of the NOTCH family involved in intracellular signaling pathways and regulation of cell-to-cell interactions [49]	
	<i>NOTCH3</i>		

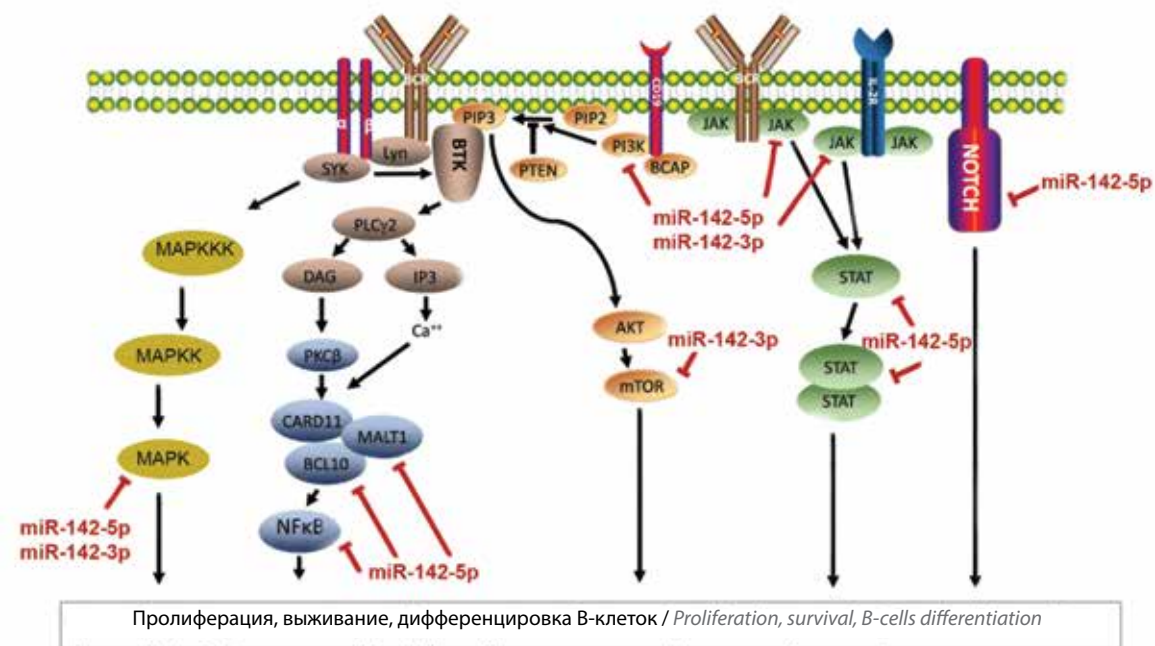


Рис. 1. Нацеливание miR-142 на участников внутриклеточных сигнальных путей, способствующих пролиферации и выживанию В-клеток (источник [47] с изменениями)

Fig. 1. Targeting miR-142 to intracellular signaling pathways that promote B cell proliferation and survival (modified from [47])

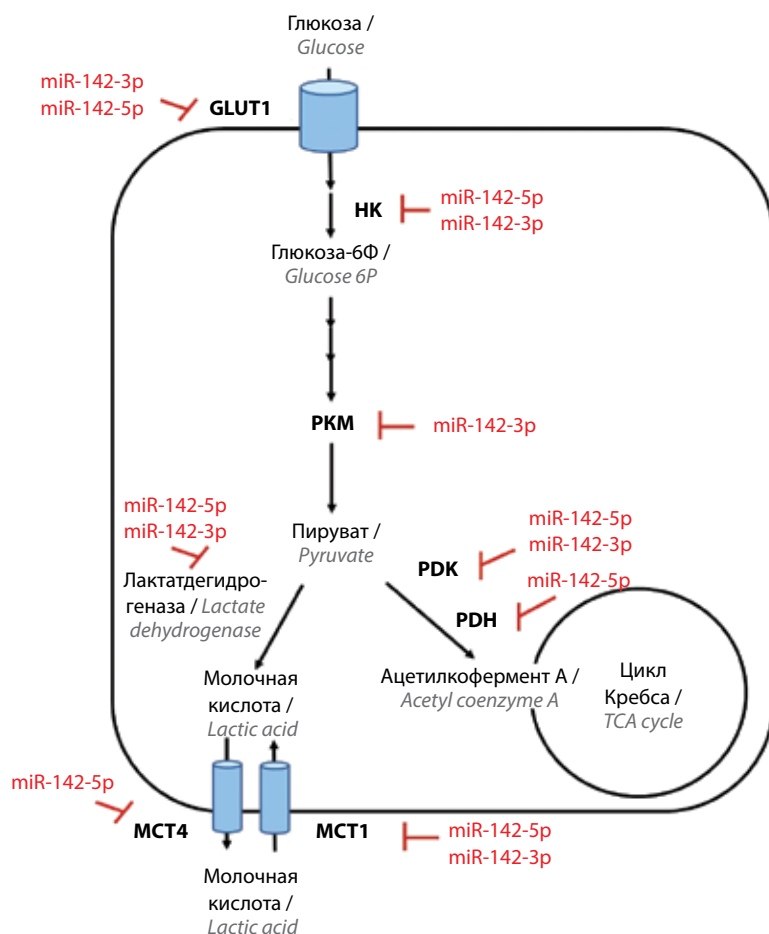


Рис. 2. Ингибирующее влияние miR-142 на аэробный гликолиз

Fig. 2. Inhibitory effect of miR-142 on aerobic glycolysis

визуализации для определения стадии лимфомы и оценки ответа на терапию ДВККЛ [60]. При этом показано, что высокие уровни транспортеров глюкозы GLUT1 и лактата МСТ1 через клеточную мембрану, а также гиперэкспрессия внутриклеточных ферментов аэробного гликолиза, например лактатдегидрогеназы LDHA и гексокиназы HK2, при ДВККЛ имеют неблагоприятное прогностическое значение [61–63].

Результаты анализа базы TarBase, которая содержит данные о более чем 2 млн экспериментально подтвержденных уникальных взаимодействиях микроРНК – мишень, показали, что miR-142 является важнейшей микроРНК, участвующей в отрицательной регуляции аэробного гликолиза за счет нацеливания на ключевые ферменты данного процесса (рис. 2, табл. 2) [38]. Становится понятно, что нарушение функционирования этой микроРНК будет оказывать многоуровневое влияние на активацию получения энергии клетками путем аэробного окисления глюкозы, что уже показано в ряде экспериментальных работ [50, 51].

Глюкоза и глутамин являются важными источниками энергии не только для опухолевых, но и для иммунных клеток, что приводит к конкуренции в питании между ними. Опухолевые клетки потребляют больше питательных веществ, что также приводит к дополнительному истощению иммунных клеток и снижению противоопухолевого иммунитета.

Несмотря на то что при аэробном гликолизе вырабатывается меньше АТФ на каждую молекулу глюкозы, чем при окислительном фосфорилировании, он выгоден опухоли. В дополнение к АТФ быстро пролиферирующие злокачественные клетки испытывают высокую потребность в белках, мембранных фосфолипидах, нуклеиновых и жирных кислотах. Промежуточные продукты, которые вырабатываются клетками в результате аэробного гликолиза и катаболизма глутамата, обеспечивают субстраты для получения биологических макромолекул или их предшественников – незаменимых аминокислот, ацетилкофермента А, липидов, а также рибозы и других необходимых компонентов для биосинтеза нуклеотидов и быстрой репликации ДНК [51].

В связи с этим следует упомянуть, что доказанными в экспериментах мишенями miR-142-5p являются ключевой фермент катаболизма глутамина – глутаминаза, а также ряд ферментов метаболизма жирных кислот (см. табл. 2). Высокий уровень глутаминазы, которая разлагает глутамин на глутамат, является одним из признаков злокачественных клеток, а снижение ее уровня может подавлять не только рост клеток, но и характеристики стволовости [51].

Уклонение от иммунного надзора

МикроРНК являются важными регуляторами иммунных реакций и контролируют взаимодействие

Таблица 2. Нацеливание miR-142-5p и miR-142-3p на основные ферменты метаболического перепрограммирования опухолевых клеток [38]
Table 2. Targeting miR-142-5p and miR-142-3p to key enzymes of tumor cells metabolic reprogramming [38]

Ген-мишень Target gene	Кодируемый фермент Encoded enzyme	МикроРНК MicroRNA	Число экспериментов/ изученных клеточных линий Number of experiments/ studied cell lines
Катаболизм глутамата Catabolism of glutamate			
GLS	—	miR-142-5p	12/7
Метаболизм жирных кислот Fatty acid metabolism			
SQLE	Сквален монооксигеназа Squalene monooxygenase	miR-142-5p	2/2
CPT2	Карнитин пальмитоилтрансфераза 2 Carnitine palmitoyltransferase 2	miR-142-5p	3/3
		miR-142-3p	3/3
SCD	Стеароил-КоА-десатураза Stearoyl-CoA desaturase	miR-142-5p	5/5
		miR-142-3p	5/5
ACACA	Ацетил-КоА-карбоксилаза альфа Acetyl-CoA carboxylase alpha	miR-142-5p	9/7
ACLY	Цитратлиаза АТФ ATP citrate lyase	miR-142-5p	5/3

между иммунными и злокачественными клетками в микроокружении опухоли. Ряд из них способствуют прогрессированию онкологических заболеваний путем дерегуляции иммунных реакций против опухолевых клеток. Другие, напротив, способны активировать иммунную систему. Так, например, более 50 микроРНК, включая miR-142, вовлечены в регуляцию иммунных контрольных точек, а именно ось PD-1/PD-L1 (programmed death protein 1/programmed cell death ligand 1).

В работе М. Garcia-Lacarte и соавт. раскрыты тонкие механизмы создания сложной иммуносупрессивной среды за счет передачи сигналов PD-1/PD-L1 при ДВККЛ, в которой лимфомные клетки выживают и поддерживают пролиферацию, не только предотвращая цитотоксическую активность CD8⁺-Т-лимфоцитов, но и ослабляя контроль регуляторных Т-клеток и ограничивая противоопухолевые функции Т-лимфоцитов-хелперов [64]. Проводятся исследования ассоциации уровня PD-L1 с особенностями клинического течения ДВККЛ, а также оценка его прогностического и терапевтического потенциала [65, 66].

Ген *CD274*, кодирующий PD-L1, является прямой мишенью miR-142-5p [38]. На ген *HMGB1*, кодирующий ядерный белок-регулятор экспрессии различных генов, включая *CD274*, нацелены обе зрелые цепи miR-142 [67, 68]. При этом обратная зависимость между уровнем данной микроРНК и экспрессией PD-L1 опухолевыми клетками показана при хроническом миелоидном лейкозе, раке шейки матки, молочной железы, легкого, глиобластоме и других злокачественных новообразованиях [67–70]. Нарушение функционирования miR-142, таким образом, также может способствовать уклонению опухолевых клеток ДВККЛ от иммунного надзора.

Также получены данные, что при солидных новообразованиях имеет место секреция miR-142 в составе экзосом, что приводит к истощению и ингибированию иммунного ответа, опосредованного CD8⁺-Т-клетками [71]. До настоящего времени не сообщалось об экзосомальном высвобождении miR-142 из нормальных В-клеток или В-клеточных лимфом, однако предполагается, что такая секреция может иметь место и способствует ускользанию ДВККЛ от иммунного надзора со стороны организма-хозяина [24, 72].

Наконец, в экспериментах с клетками ДВККЛ установлено, что важнейшим эффектом нокаута гена *MIR-142* является нарушение экспрессии белков, необходимых для МНС-I-зависимой презентации антигенов, что в норме обеспечивает обнаружение и уничтожение Т-киллерами и NK-клетками инфицированных или злокачественных клеток [6, 36, 73].

Таким образом, нарушение функции miR-142 при ДВККЛ по различным механизмам обеспечивает уход опухоли от распознавания и уничтожения иммунными клетками, тем самым способствуя прогрессированию лимфомы и снижая потенциальную эффективность иммунотерапии [74].

Вирусная инфекция Эпштейна–Барр

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – гамма-герпесвирус человека, которым заражено более 95 % взрослого населения во всем мире. Длительная персистенция вируса частично обеспечивается за счет латентно инфицированных В-клеток памяти [75]. Данному инфекционному агенту отводится важная роль в патогенезе ряда лимфо-пролиферативных заболеваний, а именно лимфом Ходжкина, Беркитта, первичной лимфомы центральной нервной системы, ДВККЛ, экстранодальной НК/Т-клеточной лимфомы и некоторых других [76]. Все больше данных свидетельствуют о том, что ключевым фактором лимфогенеза в данных случаях является литическая репликация этого вируса [77, 78].

В работе Y. Chen и соавт. выполнен геномный скрининг с применением CRISPR в ВЭБ-положительных клетках лимфомы Беркитта для выявления ключевых регуляторов перехода вируса из латентного состояния в литический цикл. Из более чем 1500 изученных микроРНК человека именно miR-142 была идентифицирована как мощный регулятор сохранения латентного состояния ВЭБ. В эксперименте подавление miR-142 приводило к быстрой реактивации вируса в инфицированных клетках в ответ на внешние триггеры, что сопровождалось значительным повышением уровня литических вирусных белков [79].

Уровень miR-142 в первичных опухолевых образцах ДВККЛ в зависимости от статуса инфицированности вирусом ранее не изучался, но на клеточных линиях НК/Т-клеточной лимфомы и лимфомы Беркитта было обнаружено, что экспрессия miR-142 снижена в ВЭБ-положительных клетках по сравнению с ВЭБ-отрицательными случаями, однако, с чем связано это снижение, пока не установлено [72, 80]. В связи с этим следует упомянуть, что точечная мутация в *MIR-142* была описана в клеточной линии ВЭБ-положительной лимфомы Беркитта Raji, однако остается неясным, влияет ли она на экспрессию и/или функцию микроРНК в этих клетках [81]. При исследовании уровня miR-142-3p и miR-142-5p в нескольких ВЭБ-положительных и ВЭБ-отрицательных лимфобластоидных клеточных линиях и клеточных линиях ДВККЛ и лимфомы Беркитта не обнаружено существенных различий в зависимости от инфицированности вирусом [79].

Диссеминация лимфомы

Одним из эффектов нокаута *MIR-142* в клетках ДВККЛ является снижение экспрессии ряда белков, участвующих в межклеточной адгезии. Их пониженные уровни ассоциированы с большим потенциалом лимфомных клеток к диссеминации [6].

Имеются данные о том, что дерегуляция miR-142 вызывает дезорганизацию гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Это является ключевым фактором в вовлечении центральной нервной системы при лимфомах и лейкозах [82–84]. Созданы модели, в которых доказана ключевая роль данной микроРНК в регуляции

целостности и проницаемости ГЭБ, а именно показаны увеличение трансэндотелиального электрического сопротивления, снижение уровня пероксидазы хрена, а также проницаемости эндотелия сосудов головного мозга в ответ на увеличение уровня miR-142-3p [85]. В экспериментах установлена прямая корреляция уровня miR-142-3p с экспрессией белков плотных контактов, определяющих структурную и функциональную целостность эндотелиального барьера сосудов центральной нервной системы: ZO-1, окклюдина и клаудина-5 [85].

При этом гиперэкспрессия miR-142-3p также может восстанавливать поврежденный ГЭБ путем ингибирования сигнального пути p38/MAPK/JNK, играющего ключевую роль в гомеостазе тканей и участвующего в контроле выживания и миграции клеток [85].

Также miR-142 значительно снижает экспрессию TIM-1 в эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга человека [82]. Последний является гликопротеином клеточной поверхности, который участвует в регуляции функции эндотелия на уровне ГЭБ, опосредует взаимосвязь между лимфоидными и эндотелиальными клетками и последующее перемещение лимфоцитов по сосудистому эндотелию [83].

Особенности экспрессии miR-142 при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме

Имеется ряд важных наблюдений, касающихся особенностей экспрессии miR-142 при ДВККЛ. Во-первых, установлено, что в клетках лимфом, происходящих из клеток зародышевого центра лимфатического узла, а именно лимфомы Беркитта и GCB-подтипа ДВККЛ, уровни miR-142-3p и miR-142-5p значительно выше, чем в клетках лимфобластоидной природы, полученных от различных доноров [79]. При сравнении экспрессии данной микроРНК в первичных образцах пациентов с лимфомами обнаружено, что уровень miR-142-5p при ДВККЛ был в 2,3 раза выше, чем при лимфоме Беркитта [86].

Во-вторых, профилирование микроРНК в клеточных линиях ДВККЛ U2932, SUDHL5 показало высокие уровни как miR-142-3p, так и miR-142-5p в общем количестве микроРНК и значительное их увеличение в связи с белком Ago-2 в составе RISC-комплекса, что позволяет расценивать обе зрелые цепи как биологически высокоактивные в анализируемых клетках [6, 87]. Подтверждением данного факта являются результаты эксперимента с применением CRISPR/Cas9 в 2 других линиях ДВККЛ GCB-подтипа, а именно BJAB и SUDHL4, в которых выявлено значительное изменение протеома клеток в результате нокаута гена *MIR-142* [6].

Наконец, уровень экспрессии miR-142 при ДВККЛ, определяемый методами секвенирования нового поколения, характеризуется выраженной гетерогенностью, и если в недавно опубликованном метаанализе, включающем около 2,5 тыс. случаев солидных опухо-

лей, было показано, что существует значимая взаимосвязь между высокой экспрессией miR-142 и повышенными показателями общей выживаемости больных, то с более высокими показателями выживаемости пациентов с ДВККЛ, получающих терапию по протоколу R-CHOP, ассоциирована низкая экспрессия miR-142 [32, 88, 89].

Возникает вопрос: с чем связаны различия в уровне описываемой онкосупрессорной микроРНК при ДВККЛ и неблагоприятное прогностическое значение ее гиперэкспрессии при данном заболевании? Ответ на него может заключаться в особенностях молекулярно-генетических нарушений *MIR-142* в лимфомных клетках.

Молекулярно-генетические нарушения miR-142 при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме

Мутации в генах биогенеза микроРНК

Регуляция биогенеза микроРНК сложна, жестко контролируется и может быть нарушена различными факторами, такими как мутации или эпигенетические модификации. Уровень экспрессии данных молекул является результатом транскрипции и последующего биогенеза, в котором участвует большое число белков. К белкам ядерного этапа относятся SMAD2/4, FUS, SRSF3, DROSHA, DGCR8, DDX5/17 и GSK3B; экспорт в цитоплазму обеспечивают XPO5 и RAN; цитоплазматический этап биогенеза требует активности белков DICER1, TARBP2, PRKRA, ADAR, KHSRP, LIN28A/B, TUT4/7, DIS3L2, а обеспечение функционирования микроРНК — TNRC6A, AGO1/2/3/4, FMR1, MOV10, GEMIN4 [90].

Сообщалось, что частота мутаций в некоторых из генов, кодирующих данные белки, специфически и значительно возрастает при определенных видах рака. Однако результаты анализа данных секвенирования всего экзона 37 парных опухолевых и нормальных образцов больных ДВККЛ проекта TCGA (the Cancer Genome Atlas, Атлас генома рака) показали наличие мутаций в 7 генах (*TNRC6A*, *MOV10*, *DGCR8*, *DIS3L2*, *GEMIN4*, *LIN28B* и *RAN*), что в общей сложности составило 16 % случаев [91].

По данным анализа результатов высокопроизводительного секвенирования 1295 образцов ДВККЛ, представленных в базе данных cBioPortal for Cancer Genomics, только в 6,9 % образцов обнаружены аберрации (мутации и хромосомные нарушения) генов биогенеза микроРНК. Из них нарушения, которые предположительно являются драйверами опухолевого процесса (миссенс-, нонсенс-мутации и др.), выявлены лишь в небольшом числе случаев, наиболее часто — в гене *DICER1* (1,9 %): 19 случаев миссенс-мутаций, 4 глубоких делеции и 1 мутация со сдвигом рамки считывания [90]. Однако миссенс-мутации, обнаруженные в *DICER1*, рассматриваются как варианты неизвестного значения, их потенциальным эффектом может быть

нарушение основного биогенеза микроРНК, но, чтобы доказать это, требуются дополнительные исследования.

Мутации в гене *MIR-142* и их функциональный эффект

До недавнего времени изменениям в нуклеотидной последовательности генома за пределами расположения генов, кодирующих белки, уделялось очень мало внимания. В связи с этим данные о частоте, структурном и функциональном влиянии соматических или зародышевых вариантов микроРНК только начинают накапливаться [92]. В доступной литературе имеются единичные описания спектра мутаций генов микроРНК, которые обнаружены как на уровне ДНК, так и на уровне РНК в образцах ДВККЛ.

Мутации в участках гена, кодирующих последовательность зрелых цепей miR-142 или их предшественников, впервые были выявлены при ДВККЛ [15]. В частности, в наборах данных высокопроизводительного секвенирования с большой глубиной покрытия, полученных в рамках крупных проектов по геномике рака, в 37 образцах ДВККЛ были описаны 36 мутаций в генах микроРНК. Большинство из них (92,7 %) являлись однонуклеотидными заменами, еще 2,8 % — вставками нуклеотидов. В то же время в 40,5 % образцов не обнаружено мутаций ни в одном из генов микроРНК. Среди рекуррентно мутированных при ДВККЛ описаны гены *MIR-1324* и *MIR-142* [81]. В работе других авторов, посвященной ДВККЛ, при анализе 56 образцов лимфомы мутации в генах микроРНК, отличных от miR-142, не наблюдались [93].

В группе 19 образцов ДВККЛ обнаружены мутации только в генах 3 микроРНК, а именно miR-142, miR-612 и miR-4322 [17].

Установлено, что мутированный статус гена *MIR-142* встречается при ДВККЛ с очень высокой частотой — 12–20 % [17, 18, 93, 94]. При этом, по данным литературы, ни при каком другом варианте гемобластоза или солидной опухоли не выявлено столь же частых мутаций в *MIR-142* или других генах микроРНК [6]. Мутации *MIR-142* могут редко обнаруживаться в единичных случаях фолликулярной лимфомы, хронического лимфолейкоза, острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома [17, 95–99].

В недавнем обзоре были обобщены имеющиеся данные о мутациях в гене *MIR-142* при гемобластозах [24]. Обращает на себя внимание следующий факт: при остром миелоидном лейкозе и миелодиспластическом синдроме все описанные к настоящему моменту мутации локализованы исключительно в области ключевой последовательности miR-142-3p, что дополнительно подтверждается данными литературы [100]. При хроническом лимфоидном лейкозе в подавляющем большинстве случаев мутации затрагивают последовательность miR-142-5p, при фолликулярной лимфоме — miR-142-3p, тогда как при ДВККЛ изменения отличаются большим разнообразием и широко рассредоточены по последовательности гена (рис. 3).

Необходимы проведение экспериментальных исследований, а также разработка новых методов статистической и биоинформатической обработки, чтобы улучшить понимание влияния генетических вариантов в гене *MIR-142* при ДВККЛ [90]. Однако уже сейчас

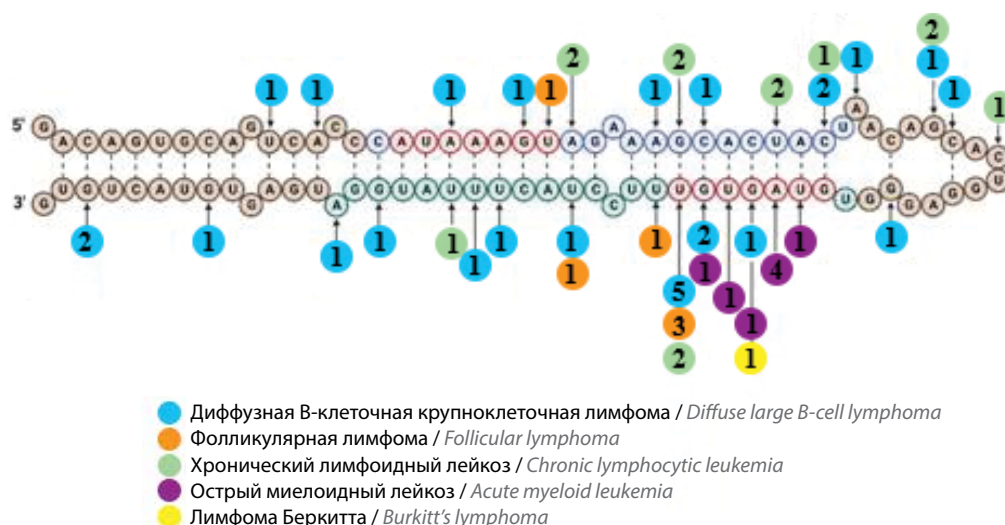


Рис. 3. Распределение мутаций по последовательности miR-142 в первичных опухолевых образцах больных (источник [24] с изменениями). Кругами с буквами обозначены нуклеотиды молекулы-предшественницы микроРНК: синие — последовательность miR-142-5p; зеленые — miR-142-3p; красные — ключевые последовательности зрелых микроРНК. Цифрами обозначено число мутаций в каждом положении при различных вариантах гемобластозов

Fig. 3. The distribution of mutations according to the miR-142 sequence in primary tumor samples of patients (modified from [24]). Circles with letters denote the nucleotides of the microRNA precursor molecule: blue — miR-142-5p sequence; green — miR-142-3p; and the key sequences of mature microRNAs are represented by red circles. The number of mutations in each position in different types of hemoblastoses is indicated by numbers

понятно, что прямым эффектом изменения ключевой последовательности miR-142 является изменение ее взаимодействия с целевыми мРНК.

Согласно современным представлениям, микроРНК регулируют более 60 % всех генов человека, кодирующих белок, а каждая микроРНК может участвовать в регуляции более 100 генов [24]. Как описано выше, miR-142 отличается ее нацеливание на очень широкий круг онкогенных мРНК-мишеней, значимых для развития ДВККЛ. Однако данные miRDB — онлайн-базы для прогнозирования мишеней микроРНК — позволяют предполагать, насколько обширным может быть вовлечение miR-142 в контроль внутриклеточных процессов: зрелая цепь miR-142-3p потенциально нацелена на 418 мРНК-мишеней, тогда как miR-142-5p — на 1133 [101, 102].

Поскольку взаимодействия микроРНК и мРНК требуют соблюдения правила комплементарности нуклеотидов, результатом изменения ключевой последовательности микроРНК может быть утрата способности ингибировать канонические мРНК-мишени. Однако данный тип замен может быть лишь условно отнесен к loss of function мутациям [6, 103]. Большинство таких неточных взаимодействий могут сохранять слабую репрессивную активность [16]. В то же время у молекулы микроРНК появляется возможность связывания с неканоническими мишенями, что позволяет отнести их к мутациям типа gain of function [15].

Поскольку структура мРНК имеет ключевое значение для функционирования данных молекул, еще более непредсказуемыми могут быть изменения последовательности в других частях гена, включая мутации в сайтах расщепления DROSHA/DICER1. Их потенциальным результатом являются изменения в процессах транскрипции, биогенеза и стабильности микроРНК [92]. Так, предшественники микроРНК имеют структуру шпильки, в которой выделяют створочную часть и петлю. При этом изменение формы шпильки будет отражаться на ходе биогенеза зрелых молекул [1].

Более того, совсем недавно было показано, что мутации могут изменять эффективность включения микроРНК в комплекс RISC; изменения в одной из зрелых цепей могут приводить к изменению уровня второй зрелой цепи miR-142, а также потенциально нарушать взаимодействия с РНК-«губками», которые адсорбируют микроРНК и таким образом подавляют их активность [26, 103–106].

Хромосомные поломки с участием *MIR-142*

Хромосомные транслокации, ассоциированные с лимфомами, инициирующие опухолевую трансформацию лимфоцитов, образуются в результате ошибок репарации двухцепочечных разрывов ДНК [107, 108]. Результаты недавних исследований показали, что ген *MIR-142* является мишенью для хромосомных транслокаций при В-клеточных лимфомах человека [109]. Интересны описанные в литературе случаи ДВККЛ

и В-клеточных лейкозов с хромосомной транслокацией t(8;17)(q24;q22), которая приводит к усилению регуляции *MYC* при его попадании под влияние промотора *MIR-142* [107, 109]. Другим следствием данной транслокации являлась гиперэкспрессия как pri-miR-142, так и miR-142-3p и miR-142-5p в опухолевых клетках [109].

Аналогичные механизмы работают и при лимфогенезе у мышей. Установлено, что у мышей ген *MIR-142* картирован на 11-й хромосоме, а ген *MYC* — на 15-й. При этом у данных животных при неходжкинских лимфомах часто встречается t(11;15), также вызывающая появление химерного гена, содержащего промотор *MIR-142*, и кодирующая область *MYC*, что приводит к избыточной экспрессии *MYC* на уровнях, близких обнаруживаемым в плазмцитоме S107, которая имеет перестройку *MYC:IGH*.

Кариотипирование широко используется в гематологии и является основным методом, применяемым для поиска и характеристики хромосомных аномалий при ДВККЛ. В связи с этим проанализированы данные из базы Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer по хромосомным aberrациям и слияниям генов при раке, которая содержит сведения о 1617 случаях ДВККЛ с цитогенетическими аномалиями [110]. Установлено, что моносомия по 17-й хромосоме имеет место в 9 % случаев, делеции 17q22 (локус расположения гена *MIR-142*) и t(8;17)(q24;q22) встречаются лишь в 0,06 % случаев каждая, тогда как трисомия 17-й хромосомы и дупликация 17q22 — в 2,3 и 0,12 % случаев соответственно (рис. 4). Представляется, что в пересчете на все случаи заболевания, включая варианты без цитогенетических aberrаций, полученные значения еще менее существенны.

Вместе с тем установлен факт компенсаторной реакции клеток *in vivo* в виде сверхэкспрессии оставшегося аллеля *MIR-142* после делеции 2-й копии гена [24]. Все эти данные свидетельствуют о том, что хромосомные перестройки с участием гена *MIR-142* могут играть определенную роль в развитии ДВККЛ.

Эпигенетическая регуляция гена *MIR-142*

Аберрантная экспрессия ДНК-метилтрансфераз (DNMTs) является плохим прогностическим фактором при злокачественных новообразованиях [111]. При определении экспрессии данных ферментов при ДВККЛ показано, что уровень метилтрансфераз, в частности DNMT1 и DNMT3B, в опухолевой ткани значительно выше, чем в лимфоидной ткани здоровых лиц контрольной группы; более того, имеет место корреляция высокого уровня DNMT1 со снижением показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования [112, 113].

С одной стороны, известно, что miR-142 нацелена на DNMTs [38]. По результатам интегративного анализа данных изучения генома, метилома и транскриптома опухолевых клеток выявлено, что miR-142 является маркером специфической подгруппы раков

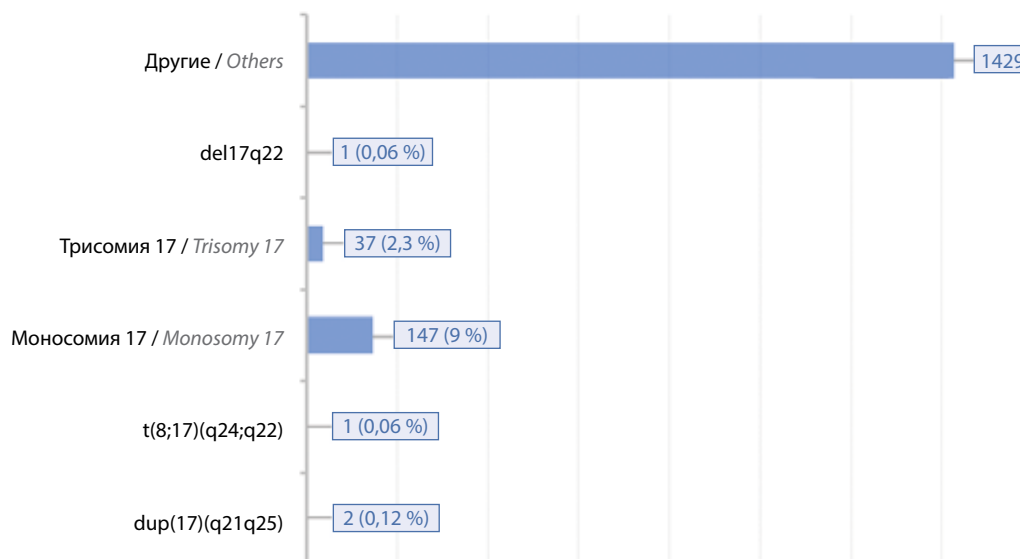


Рис. 4. Цитогенетические aberrации у больных диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой по данным Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer [110]

Fig. 4. Cytogenetic aberrations in patients with diffuse large B-cell lymphoma according to Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer [110]

с накоплением событий метилирования, вызывающих прогрессирующую потерю межклеточной адгезии [111]. С другой стороны, установлено, что промоторная область *MIR-142* человека содержит CpG-островки, что позволяет предположить наличие эпигенетической регуляции экспрессии кодируемой им микроРНК [111]. В доказательство этого выявлены выраженные различия в уровне их метилирования в фибробластах и недифференцированных индуцированных плюрипотентных стволовых клетках. При этом обработка фибробластов 5-аза-2'-дезоксцитидином значительно повышала экспрессию *miR-142-3p* и снижала метилирование в CpG-мотивах [113].

Однако данные о статусе метилирования *MIR-142* при новообразованиях человека, включая ДВККЛ, отсутствуют [114, 115].

Заключение

Многие регуляторные взаимодействия микроРНК — мишень относятся к сложным разветвленным регуляторным сетям с системой прямых и обратных связей, которые обеспечивают точное функционирование, несмотря на неисправность одного из узлов сети. Именно поэтому, согласно данным множества экспериментов, нарушение всех взаимодействий единственной микроРНК с мРНК-мишенями путем повреждения локуса кодирующего ее гена в подавляющем большинстве случаев не имеет драматических фенотипических последствий. Для их возникновения требуется одновременно нарушить работу нескольких микроРНК [116].

Уникальность *miR-142* заключается в следующем. Нокаут гена *MIR-142* во время эмбрионального развития приводит к полному отсутствию формирования

плюрипотентных стволовых кроветворных клеток из гемангиобластов, тогда как во взрослом организме — к развитию фенотипов, характеризующихся тяжелой тромбоцитопенией, анемией, функциональными и количественными дефектами антигенпрезентирующих, Т- и В-клеток [16, 29].

Приведенные в настоящем обзоре сведения указывают на крайнюю уязвимость и важность *miR-142*, участвующей в патогенезе ДВККЛ. Мишенями *miR-142-5p* и *miR-142-3p* является большое число ключевых регуляторных генов В-лимфопоэза. В соответствии с данными литературы описываемая микроРНК обладает широким спектром опухоль-супрессорных функций за счет нацеливания на ряд важнейших протоонкогенов, утрата контроля над которыми способствует усилению пролиферации, блоку апоптоза, активации сигнальных путей выживания В-лимфоцитов, метаболическому перепрограммированию, созданию иммунносупрессивной микросреды и иммунному избеганию, а также диссеминации опухолевых клеток.

Тот факт, что эффектом нокаута *MIR-142*, помимо повышения уровня ряда проонкогенов, обнаруживается относительно большое число белков с пониженной экспрессией, дополнительно подтверждает, что *miR-142* является важной частью широкой сети регуляторных механизмов клеточной экспрессии [6].

При анализе молекулярно-генетических механизмов нарушения функционирования *miR-142* в клетках ДВККЛ становится понятно отсутствие противоречия между онкосупрессорной функцией данной микроРНК в норме и сведениями о ее гиперэкспрессии и высокой функциональной активности (увеличение Ago2-содержащих комплексов RISC) в опухолевых лимфоцитах, а также ассоциации гиперэкспрессии

miR-142 с неблагоприятным прогнозом при стандартном лечении больных лимфомой по протоколу R-CHOP [6].

Установлено, что наиболее частым механизмом дерегуляции miR-142 являются мутации в гене *MIR-142*, которые могут встречаться в каждом 5-м случае заболевания. Следует упомянуть важнейшее свойство этих мутаций. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показана их достаточность для развития лимфопролиферативного заболевания [15, 103]. Например, в животных моделях генерация с применением CRISPR-Cas9 точечной мутации *MIR-142* 55A>G в ключевой последовательности miR-142-3p без дополнительных нарушений на уровне нуклеотидной последовательности генома приводила к формированию острого Т-лимфобластного лейкоза. По данным анализа экспрессионных профилей клеток с данной мутацией и без таковой, установлены активация гена *MYC* и mTORC1-сигнального пути, усиливающих пролиферативный потенциал, а также угнетение генов, ответственных за апоптоз и дифференцировку миелоидных и лимфоидных клеток [15]. Вместе с тем для развития острого миелоидного лейкоза мутациям miR-142 требуется синергическое взаимодействие с другими драйверами опухолевого процесса, например мутациями *IDH2* [99, 103].

Наряду с частым возникновением мутаций *MIR-142* с потерей и приобретением функций, большинство описанных изменений последовательности данного гена при ДВККЛ, по всей видимости, изменяют биогенез зрелых молекул miR-142, нарушая термодинамические свойства молекул-предшественниц [104, 117]. Если характеристика ключевой последовательности имеет значение для специфичности выбора мРНК-мишени, то термодинамические свойства микроРНК определяют функциональность молекулы, влияя на скорость и избирательность включения той или иной зрелой цепи в RISC, а также ее диссоциации от мишени после выполнения сайлесинга [104]. Дополнительный уровень сложности в отношении регуляции генов микроРНК в клетках появился с получением данных о том, что гиперэкспрессия одной из них может приводить к механической замене других микроРНК в комплексах RISC [6].

Вместе с тем в опухолевой ткани ДВККЛ как делеция при мутантном статусе, так и амплификация потенциально выгодны.

Необходимы дополнительные исследования роли нарушения копийности *MIR-142* в развитии ДВККЛ, механизмов их формирования в опухолевой ткани лимфомы, а также связанных с этим явлением эффектов. Вопрос статуса метилирования данного гена при ДВККЛ нуждается в отдельном изучении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cheng M., Zhu Y., Yu H. et al. Non-coding RNA notations, regulations and interactive resources. *Funct Integr Genomics* 2024;24(6):217. DOI: 10.1007/s10142-024-01494-w
- Di Bella S., La Ferlita A., Carapezza G. et al. A benchmarking of pipelines for detecting ncRNAs from RNA-Seq data. *Brief Bioinform* 2020;21(6):1987–98. DOI: 10.1093/bib/bbz110
- Marguerat S., Bähler J. RNA-seq: from technology to biology. *Cell Mol Life Sci* 2010;67(4):569–79. DOI: 10.1007/s00018-009-0180-6
- Saliminejad K., Khorram Khorshid H.R., Soleymani Fard S., Ghaffari S.H. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol* 2019;234(5):5451–65. DOI: 10.1002/jcp.27486
- Acunzo M., Romano G., Wernicke D., Croce C.M. MicroRNA and cancer – a brief overview [published correction appears in *Adv Biol Regul* 2015;58:53]. *Adv Biol Regul* 2015;57:1–9. DOI: 10.1016/j.jbior.2014.09.013
- Menegatti J., Nakel J., Stepanov Y.K. et al. Changes of protein expression after CRISPR/Cas9 knockout of miRNA-142 in cell lines derived from diffuse large B-cell lymphoma. *Cancers (Basel)* 2022;14(20):5031. DOI: 10.3390/cancers14205031
- Anastasiadou E., Jacob L.S., Slack F.J. Non-coding RNA networks in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18(1):5–18. DOI: 10.1038/nrc.2017.99
- Tan Y.F., Chen Z.Y., Wang L. et al. MiR-142-3p functions as an oncogene in prostate cancer by targeting FOXO1. *J Cancer* 2020;11(6):1614–24. DOI: 10.7150/jca.41888
- Yang L., Wang Z.F., Wu H., Wang W. miR-142-5p improves neural differentiation and proliferation of adipose-derived stem cells. *Cell Physiol Biochem* 2018;50(6):2097–107. DOI: 10.1159/000495054
- Bandrés E., Cubedo E., Agirre X. et al. Identification by real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. *Mol Cancer* 2006;5:29. DOI: 10.1186/1476-4598-5-29
- Fu Y., Sun L.Q., Huang Y. et al. miR-142-3p inhibits the metastasis of hepatocellular carcinoma cells by regulating HMGB1 gene expression. *Curr Mol Med* 2018;18(3):135–41. DOI: 10.2174/1566524018666180907161124
- Mansoori B., Mohammadi A., Ghasabi M. et al. miR-142-3p as tumor suppressor miRNA in the regulation of tumorigenicity, invasion and migration of human breast cancer by targeting Bach-1 expression. *J Cell Physiol* 2019;234(6):9816–25. DOI: 10.1002/jcp.27670
- Wang Z., Liu Z., Fang X., Yang H. MiR-142-5p suppresses tumorigenesis by targeting PIK3CA in non-small cell lung cancer. *Cell Physiol Biochem* 2017;43(6):2505–15. DOI: 10.1159/000484459
- Zhang X., Yan Z., Zhang J. et al. Combination of hsa-miR-375 and hsa-miR-142-5p as a predictor for recurrence risk in gastric cancer patients following surgical resection. *Ann Oncol* 2011;22(10):2257–66. DOI: 10.1093/annonc/mdq758
- Kawano S., Araki K., Bai J. et al. A gain-of-function mutation in microRNA 142 is sufficient to cause the development of T-cell leukemia in mice. *Cancer Sci* 2023;114(7):2821–34. DOI: 10.1111/cas.15794
- Mildner A., Chapnik E., Varol D. et al. MicroRNA-142 controls thymocyte proliferation. *Eur J Immunol* 2017;47(7):1142–52. DOI: 10.1002/eji.201746987
- Hezaveh K., Kloetgen A., Bernhart S.H. et al. Alterations of microRNA and microRNA-regulated messenger RNA expression in germinal center B-cell lymphomas determined by integrative sequencing analysis. *Haematologica* 2016;101(11):1380–9. DOI: 10.3324/haematol.2016.143891
- Morin R.D., Assouline S., Alcaide M. et al. Genetic landscapes of relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphomas. *Clin Cancer Res* 2016;22(9):2290–300. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2123

19. Soltani S., Zakeri A., Tabibzadeh A. et al. A review on EBV encoded and EBV-induced host microRNAs expression profile in different lymphoma types. *Mol Biol Rep* 2021;48(2):1801–17. DOI: 10.1007/s11033-021-06152-z
20. PLOS ONE editors. Expression of concern: overexpression of miR-142-5p and miR-155 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma resistant to *Helicobacter pylori* eradication. *PLoS One* 2023;18(1):e0278797. DOI: 10.1371/journal.pone.0278797
21. Dahlhaus M., Roelf C., Ruck S. et al. Expression and prognostic significance of hsa-miR-142-3p in acute leukemias. *Neoplasma* 2013;60(4):432–8. DOI: 10.4149/neo_2013_056
22. Bellon M., Lepelletier Y., Hermine O., Nicot C. Deregulation of microRNA involved in hematopoiesis and the immune response in HTLV-I adult T-cell leukemia. *Blood* 2009;113(20):4914–7. DOI: 10.1182/blood-2008-11-189845
23. Lv M., Zhang X., Jia H. et al. An oncogenic role of miR-142-3p in human T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) by targeting glucocorticoid receptor- α and cAMP/PKA pathways. *Leukemia* 2012;26(4):769–77. DOI: 10.1038/leu.2011.273
24. Huang W., Paul D., Calin G.A., Bayraktar R. miR-142: a master regulator in hematological malignancies and therapeutic opportunities. *Cells* 2023;13(1):84. DOI: 10.3390/cells13010084
25. Pahlavan Y., Mohammadi Nasr M., Dalir Abdolahinia E. et al. Prominent roles of microRNA-142 in cancer. *Pathol Res Pract* 2020;216(11):153220. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153220
26. Schwarzenbach H., Nishida N., Calin G.A., Pantel K. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(3):145–56. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.5
27. Anandagoda N., Willis J.C., Hertweck A. et al. microRNA-142-mediated repression of phosphodiesterase 3B critically regulates peripheral immune tolerance. *J Clin Invest* 2019;129(3):1257–71. DOI: 10.1172/JCI124725
28. Shrestha A., Mukhametshina R.T., Taghizadeh S. et al. MicroRNA-142 is a multifaceted regulator in organogenesis, homeostasis, and disease. *Dev Dyn* 2017;246(4):285–90. DOI: 10.1002/dvdy.24477
29. Nimmo R., Ciau-Uitz A., Ruiz-Herguido C. et al. MiR-142-3p controls the specification of definitive hemangioblasts during ontogeny. *Dev Cell* 2013;26(3):237–49. DOI: 10.1016/j.devcel.2013.06.023
30. GeneCaRNA. The human ncRNA GENE DATABASE. Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MIR142&keywords=mir-142>
31. Landgraf P., Rusu M., Sheridan R. et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell* 2007;129(7):1401–14. DOI: 10.1016/j.cell.2007.04.040
32. Liu R., Zheng S., Yu K. et al. Prognostic value of miR-142 in solid tumors: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2021;41(2):BSR20204043. DOI: 10.1042/BSR20204043
33. Rivkin N., Chapnik E., Mildner A. et al. Erythrocyte survival is controlled by microRNA-142. *Haematologica* 2017;102(4):676–85. DOI: 10.3324/haematol.2016.156109
34. Ding S., Liang Y., Zhao M. et al. Decreased microRNA-142-3p/5p expression causes CD4⁺ T cell activation and B cell hyperstimulation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2953–63. DOI: 10.1002/art.34505
35. Talebi F., Ghorbani S., Chan W.F. et al. MicroRNA-142 regulates inflammation and T cell differentiation in an animal model of multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):55. DOI: 10.1186/s12974-017-0832-7
36. Kramer N.J., Wang W.L., Reyes E.Y. et al. Altered lymphopoiesis and immunodeficiency in miR-142 null mice. *Blood* 2015;125(24):3720–30. DOI: 10.1182/blood-2014-10-603951
37. Xu S., Guo K., Zeng Q. et al. The RNase III enzyme dicer is essential for germinal center B-cell formation. *Blood* 2012;119(3):767–76. DOI: 10.1182/blood-2011-05-355412
38. Skoufos G., Kakoulidis P., Tastsoglou S. et al. TarBase-v9.0 extends experimentally supported miRNA-gene interactions to cell-types and virally encoded miRNAs. *Nucleic Acids Res* 2024;52(D1):D304–10. DOI: 10.1093/nar/gkad1071
39. Klümper T., Bruckmueller H., Diewock T. et al. Expression differences of miR-142-5p between treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients responding and non-responding to imatinib therapy suggest a link to oncogenic ABL2, SRI, cKIT and MCL1 signaling pathways critical for development of therapy resistance. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:26. DOI: 10.1186/s40164-020-00183-1
40. Zareifar P., Ahmed H.M., Ghaderi P. et al. miR-142-3p/5p role in cancer: from epigenetic regulation to immunomodulation. *Cell Biochem Funct* 2024;42(2):e3931. DOI: 10.1002/cbf.3931
41. Hashmi A.A., Iftikhar S.N., Nargus G. et al. Double-expressor phenotype (BCL-2/c-MYC co-expression) of diffuse large B-cell lymphoma and its clinicopathological correlation. *Cureus* 2021;13(2):e13155. DOI: 10.7759/cureus.13155
42. Бабичева Л.Г., Поддубная И.В. Гетерогенная диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома: правильный диагноз как залог успешной терапии. *Современная онкология* 2023;25(2):168–77. DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202237
43. Babicheva L.G., Poddubnaya I.V. Heterogeneous diffuse large B-cell lymphoma: accurate diagnosis as a key to successful therapy. A review. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2023;25(2):168–77. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.2.202237
44. Bisso A., Sabò A., Amati B. MYC in germinal center-derived lymphomas: mechanisms and therapeutic opportunities. *Immunol Rev* 2019;288(1):178–97. DOI: 10.1111/imr.12734
45. Shen R., Fu D., Dong L. et al. Simplified algorithm for genetic subtyping in diffuse large B-cell lymphoma. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):145. DOI: 10.1038/s41392-023-01358-y
46. Wenzel S.S., Grau M., Mavis C. et al. MCL1 is deregulated in subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2013;27(6):1381–90. DOI: 10.1038/leu.2012.367
47. Uddin S., Hussain A.R., Siraj A.K. et al. Role of phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT pathway in diffuse large B-cell lymphoma survival. *Blood* 2006;108(13):4178–86. DOI: 10.1182/blood-2006-04-016907
48. Wang L., Qin W., Huo Y.J. et al. Advances in targeted therapy for malignant lymphoma. *Sig Transduct Target Ther* 2020;5(1):15. DOI: 10.1038/s41392-020-0113-2
49. Batlevi C.L., Morschhauser F. Novel targeted agents for follicular lymphoma. *Ann Lymphoma* 2021;5:3. DOI: 10.21037/aol-20-45
50. Zhou N., Choi J., Grothusen G. et al. DLBCL-associated NOTCH2 mutations escape ubiquitin-dependent degradation and promote chemoresistance. *Blood* 2023;142(11):973–88. DOI: 10.1182/blood.2022018752
51. Ren J., Li W., Pan G. et al. miR-142-3p modulates cell invasion and migration via PKM2-mediated aerobic glycolysis in colorectal cancer. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2021;2021:9927720. DOI: 10.1155/2021/9927720
52. Zhang Y., Zhai Z., Duan J. et al. Lactate: the mediator of metabolism and immunosuppression. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:901495. DOI: 10.3389/fendo.2022.901495
53. Jabara H.H., Ohsumi T., Chou J. et al. A homozygous mucosa-associated lymphoid tissue 1 (MALT1) mutation in a family with combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):151–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.047
54. Guldenpfennig C., Teixeira E., Daniels M. NF- κ B's contribution to B cell fate decisions. *Front Immunol* 2023;14:1214095. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1214095
55. Gehring T., Seeholzer T., Krappmann D. BCL10 – bridging CARDS to immune activation. *Front Immunol* 2018;9:1539. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01539
56. Li T., Li X., Zamani A. et al. c-Rel is a myeloid checkpoint for cancer immunotherapy. *Nat Cancer* 2020;1(5):507–17. DOI: 10.1038/s43018-020-0061-3
57. Fruman D.A., Chiu H., Hopkins B.D. et al. The PI3K pathway in human disease. *Cell* 2017;170(4):605–35. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.029
58. De la Cruz López K.G., Toledo Guzmán M.E., Sánchez E.O., García Carrancá A. mTORC1 as a regulator of mitochondrial functions and a therapeutic target in cancer. *Front Oncol* 2019;9:1373. DOI: 10.3389/fonc.2019.01373

58. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Митогенактивируемые протеинкиназы как мишень для регуляции роста соединительной ткани. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2018;63(4):151–7. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.151-157 Shurygina I.A., Shurygin M.G. Mitogen-activated protein kinases as a target for regulating of the connective tissue growth. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy 2018;63(4):151–7. (In Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.151-157
59. Kiu H., Nicholson S.E. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. Growth Factors 2012;30(2):88–106. DOI: 10.3109/08977194.2012.660936
60. Lewis K.L., Trotman J. Integration of PET in DLBCL. Semin Hematol 2023;60(5):291–304. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2023.12.003
61. Halford S.E.R., Walter H., McKay P. et al. Phase I expansion study of the first-in-class monocarboxylate transporter 1 (MCT1) inhibitor AZD3965 in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and Burkitt lymphoma (BL). J Clin Oncol 2021;39(15 suppl). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3115
62. Bhalla K., Jaber S., Nahid M.N. et al. Role of hypoxia in diffuse large B-cell lymphoma: metabolic repression and selective translation of HK2 facilitates development of DLBCL. Sci Rep 2018;8(1):744. DOI: 10.1038/s41598-018-19182-8
63. Shi X., Wu C., Deng W., Wu J. Prognostic value of lactate dehydrogenase to absolute lymphocyte count ratio and albumin to fibrinogen ratio in diffuse large B-cell lymphoma. Medicine (Baltimore) 2024;103(30):e39097. DOI: 10.1097/MD.0000000000003907
64. Garcia-Lacarte M., Grijalba S.C., Melchor J. et al. The PD-1/PD-L1 checkpoint in normal germinal centers and diffuse large B-cell lymphomas. Cancers (Basel) 2021;13(18):4683. DOI: 10.3390/cancers13184683
65. Wang L., Cao C., Qiu J. et al. Correlation between PD-1 and sPD-L1 expression levels in peripheral blood of DLBCL patients and their clinicopathological characteristics. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2024;70(2):44–50. DOI: 10.14715/cmb/2024.70.2.7
66. Zhang T., Liu H., Jiao L. et al. Genetic characteristics involving the PD-1/PD-L1/L2 and CD73/A2aR axes and the immunosuppressive microenvironment in DLBCL. J Immunother Cancer 2022;10(4):e004114. DOI: 10.1136/jitc-2021-004114
67. Wei Y., Zhou K., Wang C. et al. Exosomal miR-142-3p from M1-polarized macrophages suppresses cell growth and immune escape in glioblastoma through regulating HMGB1-mediated PD-1/PD-L1 checkpoint. J Neurochem 2025;169(1):e16224. DOI: 10.1111/jnc.16224
68. Amornsapak K., Thongchot S., Thinyakul C. et al. HMGB1 mediates invasion and PD-L1 expression through RAGE-PI3K/AKT signaling pathway in MDA-MB-231 breast cancer cells. BMC Cancer 2022;22(1):578. DOI: 10.1186/s12885-022-09675-1
69. Chen F., Zhao D., Xu Y. et al. miR-142 deficit in T cells during blast crisis promotes chronic myeloid leukemia immune escape. Nat Commun 2025;16(1):1253. DOI: 10.1038/s41467-025-56383-y
70. Ling J., Sun Q., Tian Q. et al. Human papillomavirus 16 E6/E7 contributes to immune escape and progression of cervical cancer by regulating miR-142-5p/PD-L1 axis. Arch Biochem Biophys 2022;731:109449. DOI: 10.1016/j.abb.2022.109449
71. Zhou C., Zhang Y., Yan R. et al. Exosome-derived miR-142-5p remodels lymphatic vessels and induces IDO to promote immune privilege in the tumour microenvironment. Cell Death Differ 2021;28(2):715–29. DOI: 10.1038/s41418-020-00618-6
72. Motsch N., Alles J., Imig J. et al. MicroRNA profiling of Epstein–Barr virus-associated NK/T-cell lymphomas by deep sequencing. PLoS One 2012;7(8):e42193. DOI: 10.1371/journal.pone.0042193
73. Berrien-Elliott M.M., Sun Y., Neal C. et al. MicroRNA-142 is critical for the homeostasis and function of type 1 innate lymphoid cells. Immunity 2019;51(3):479–90.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.016
74. Wu X., Li T., Jiang R. et al. Targeting MHC-I molecules for cancer: function, mechanism, and therapeutic prospects. Mol Cancer 2023;22(1):194. DOI: 10.1186/s12943-023-01899-4
75. Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N. Epstein–Barr virus: biology and clinical disease. Cell 2022;185(20):3652–70. DOI: 10.1016/j.cell.2022.08.026
76. Bednarska K., Chowdhury R., Tobin J.W.D. et al. Epstein–Barr virus-associated lymphomas decoded. Br J Haematol 2024;204(2):415–33. DOI: 10.1111/bjh.19255
77. Fitzsimmons L., Cartledge R., Chang C. et al. BCL-2 homologue BHRF1 drives chemoresistance and lymphomagenesis by inhibiting multiple cellular pro-apoptotic proteins. Cell Death Differ 2020;27(5):1554–68. DOI: 10.1038/s41418-019-0435-1
78. Okuno Y., Murata T., Sato Y. et al. Defective Epstein–Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. Nat Microbiol 2019;4(3):404–13. DOI: 10.1038/s41564-019-0387-8
79. Chen Y., Kincaid R.P., Bastin K. et al. MicroRNA-focused CRISPR/Cas9 screen identifies miR-142 as a key regulator of Epstein–Barr virus reactivation. PLoS Pathog 2024;20(6):e1011970. DOI: 10.1371/journal.ppat.1011970
80. Ambrosio M.R., Navari M., Di Lisio L. et al. The Epstein Barr-encoded BART-6-3p microRNA affects regulation of cell growth and immuno response in Burkitt lymphoma. Infect Agent Cancer 2014;9:12. DOI: 10.1186/1750-9378-9-12
81. Urbanek-Trzeciak M.O., Galka-Marciniak P., Nawrocka P.M. et al. Pan-cancer analysis of somatic mutations in miRNA genes. EBioMedicine 2020;61:103051. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103051
82. Kansakar U., Gambardella J., Varzideh F. et al. miR-142 targets TIM-1 in human endothelial cells: potential implications for stroke, COVID-19, Zika, Ebola, dengue, and other viral infections. Int J Mol Sci 2022;23(18):10242. DOI: 10.3390/ijms231810242
83. Angiari S., Donnarumma T., Rossi B. et al. TIM-1 glycoprotein binds the adhesion receptor P-selectin and mediates T cell trafficking during inflammation and autoimmunity. Immunity 2014;40(4):542–53. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.004
84. Yuan S., Liu K.J., Qi Z. Occludin regulation of blood-brain barrier and potential therapeutic target in ischemic stroke. Brain Circ 2020;6(3):152–62. DOI: 10.4103/bc.bc_29_20
85. Chen Z., Li G. Immune response and blood-brain barrier dysfunction during viral neuroinvasion. Innate Immun 2021;27(2):109–17. DOI: 10.1177/1753425920954281
86. Lenze D., Leoncini L., Hummel M. et al. The different epidemiologic subtypes of Burkitt lymphoma share a homogenous micro RNA profile distinct from diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia 2011;25(12):1869–76. DOI: 10.1038/leu.2011.156
87. Ayoubian H., Ludwig N., Fehlmann T. et al. Epstein–Barr virus infection of cell lines derived from diffuse large B-cell lymphomas alters microRNA loading of the Ago2 complex. J Virol 2019;93(3):e01297–18. DOI: 10.1128/JVI.01297-18
88. Bahashwan S., Alsaadi M., Barefah A. et al. Profiling of microRNAs by next-generation sequencing: potential biomarkers for diffuse large B-cell lymphoma. J Taibah Univ Med Sci 2024;19(3):619–27. DOI: 10.1016/j.jtumed.2024.04.010
89. Lawrie C.H., Chi J., Taylor S. et al. Expression of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma is associated with immunophenotype, survival and transformation from follicular lymphoma. J Cell Mol Med 2009;13(7):1248–60. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00628.x
90. Voropaeva E.N., Orlov Y.L., Loginova A.B. et al. Deregulation mechanisms and therapeutic opportunities of p53-responsive microRNAs in diffuse large B-cell lymphoma. PeerJ 2025;13:e18661. DOI: 10.7717/peerj.18661
91. Galka-Marciniak P., Urbanek-Trzeciak M.O., Nawrocka P.M., Kozłowski P. A pan-cancer atlas of somatic mutations in miRNA biogenesis genes. Nucleic Acids Res 2021;49(2):601–20. DOI: 10.1093/nar/gkaa1223
92. Machowska M., Galka-Marciniak P., Kozłowski P. Consequences of genetic variants in miRNA genes. Comput Struct Biotechnol J 2022;20:6443–57. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.11.036

93. Kwanhian W., Lenze D., Alles J. et al. MicroRNA-142 is mutated in about 20 % of diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Med* 2012;1(2):141–55. DOI: 10.1002/cam4.29
94. Hornshøj H., Nielsen M.M., Sinnott-Armstrong N.A. et al. Pan-cancer screen for mutations in non-coding elements with conservation and cancer specificity reveals correlations with expression and survival. *NPJ Genom Med* 2018;3:1. DOI: 10.1038/s41525-017-0040-5
95. Bouska A., Zhang W., Gong Q. et al. Combined copy number and mutation analysis identifies oncogenic pathways associated with transformation of follicular lymphoma. *Leukemia* 2017;31(1):83–91. DOI: 10.1038/leu.2016.175
96. Rheinbay E., Nielsen M.M., Abascal F. et al. Analyses of non-coding somatic drivers in 2,658 cancer whole genomes. *Nature* 2020;578(7793):102–11. DOI: 10.1038/s41586-020-1965-x
97. Puente X.S., Beà S., Valdés-Mas R. et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 2015;526(7574):519–24. DOI: 10.1038/nature14666
98. Cancer Genome Atlas Research Network; Ley T.J., Miller C., Ding L. et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult *de novo* acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013;368(22):2059–74. DOI: 10.1056/NEJMoa1301689
99. Thol F., Scherr M., Kirchner A. et al. Clinical and functional implications of microRNA mutations in a cohort of 935 patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2015;100(4):e122–4. DOI: 10.3324/haematol.2014.120345
100. Marshall A., Kasturiarachchi J., Datta P. et al. Mir142 loss unlocks IDH2^{R140}-dependent leukemogenesis through antagonistic regulation of *HOX* genes [published correction appears in *Sci Rep* 2021;11(1):6974]. *Sci Rep* 2020;10(1):19390. DOI: 10.1038/s41598-020-76218-8
101. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res* 2019;47(D1):D155–62. DOI: 10.1093/nar/gky1141
102. Chen Y., Wang X. miRDB: an online database for prediction of functional microRNA targets. *Nucleic Acids Res* 2020;48(D1):D127–31. DOI: 10.1093/nar/gkz757
103. Trissal M.C., Wong T.N., Yao J.C. et al. MIR142 loss-of-function mutations derepress ASH1L to increase *HOXA* gene expression and promote leukemogenesis. *Cancer Res* 2018;78(13):3510–21. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3592
104. Khvorova A., Reynolds A., Jayasena S.D. Functional siRNAs and miRNAs exhibit strand bias [published correction appears in *Cell* 2003;115(4):505]. *Cell* 2003;115(2):209–16. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00801-8
105. Cheng Z., Liu G., Huang C., Zhao X. Upregulation of circRNA_100395 sponges miR-142-3p to inhibit gastric cancer progression by targeting the PI3K/AKT axis. *Oncol Lett* 2021;21(5):419. DOI: 10.3892/ol.2021.12680
106. Yin Z., Shen H., Gu C.M. et al. MiRNA-142-3P and FUS can be sponged by long noncoding RNA *DUBR* to promote cell proliferation in acute myeloid leukemia. *Front Mol Biosci* 2021;8:754936. DOI: 10.3389/fmolb.2021.754936
107. Gauwerky C.E., Huebner K., Isobe M. et al. Activation of MYC in a masked t(8;17) translocation results in an aggressive B-cell leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86(22):8867–71. DOI: 10.1073/pnas.86.22.8867
108. Robbiani D.F., Bunting S., Feldhahn N. et al. AID produces DNA double-strand breaks in non-Ig genes and mature B cell lymphomas with reciprocal chromosome translocations. *Mol Cell* 2009;36(4):631–41. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.11.007
109. Kuriyama K., Enomoto Y., Suzuki R. et al. Enforced expression of MIR142, a target of chromosome translocation in human B-cell tumors, results in B-cell depletion. *Int J Hematol* 2018;107(3):345–54. DOI: 10.1007/s12185-017-2360-8
110. Mitelman database of chromosome aberrations and gene fusions in cancer. Eds.: F. Mitelman, B. Johansson, F. Mertens. 2025. Available at: <https://mitelmandatabase.isb-cgc.org>
111. Andreopoulos B., Anastassiou D. Integrated analysis reveals hsa-miR-142 as a representative of a lymphocyte-specific gene expression and methylation signature. *Cancer Inform* 2012;11:61–75. DOI: 10.4137/CIN.S9037
112. Zhao H., Zhang L.E., Guo S. et al. Overexpression of DNA methyltransferase 1 as a negative independent prognostic factor in primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP-like regimen and rituximab. *Oncol Lett* 2015;9(5):2307–12. DOI: 10.3892/ol.2015.3038
113. Amara K., Ziadi S., Hachana M. et al. DNA methyltransferase DNMT3b protein overexpression as a prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphomas. *Cancer Sci* 2010;101(7):1722–30. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01569.x
114. Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Orlov Y.L. et al. The methylation of the p53 targets the genes *MIR-203*, *MIR-129-2*, *MIR-34A* and *MIR-34B/C* in the tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma. *Genes (Basel)* 2022;13(8):1401. DOI: 10.3390/genes13081401
115. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Березина О.В. и др. Метилирование генов p53-респонзивных онкосупрессорных микроРНК при гемобластозах. *Сибирский онкологический журнал* 2022;21(2):130–42. DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-130-142
Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Berezina O.V. et al. Methylation of p53-responsive oncosuppressive microRNA genes in hemoblastosis. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2022;21(2): 130–42. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-2-130-142
116. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;136(2):215–33. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002
117. Mazan-Mamczarz K., Gartenhaus R.B. Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Leuk Res* 2013;37(11):1420–8. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.08.020

Вклад авторов

Е.Н. Воропаева: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, сбор и обработка данных, написание, редактирование и окончательное утверждение статьи;
О.Б. Серегина, Т.Н. Бабаева: сбор и обработка данных, написание и редактирование статьи;
М.С. Войтко, Н.В. Скворцова: анализ базы данных, написание и редактирование статьи;
В.Н. Максимов: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, анализ интеллектуального содержания, написание, редактирование и окончательное утверждение статьи;
Т.И. Поспелова: разработка концепции, дизайна и структуры исследования, анализ интеллектуального содержания, редактирование и окончательное утверждение статьи.

Authors' contributions

E.N. Voropaeva: concept, design and structure development, data collection and processing, article writing and editing, final article approval;
O.B. Seregina, T.N. Babaeva: data collection and processing, article writing and editing;
M.S. Voytko, N.V. Skvortsova: database analysis, article writing and editing;
V.N. Maksimov: concept, design and structure development, analysis of intellectual content, article writing and editing, final article approval;
T.I. Pospelova: concept, design and structure development, analysis of intellectual content, article editing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Н. Воропаева / E.N. Voropaeva: <https://orcid.org/0000-0001-7542-7285>

О.Б. Серегина / O.B. Seregina: <https://orcid.org/0000-0002-6110-4351>

М.С. Войтко / M.S. Voytko: <https://orcid.org/0000-0002-5429-4011>

Т.Н. Бабаева / T.N. Babaeva: <https://orcid.org/0000-0002-2708-1133>

Н.В. Скворцова / N.V. Skvortsova: <https://orcid.org/0000-0001-6938-3802>

В.Н. Максимов / V.N. Maksimov: <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>

Т.И. Поспелова / T.I. Pospelova: <https://orcid.org/0000-0002-1261-5470>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств гранта Российского научного фонда № 25-25-00068.

Funding. The work was performed at the expense of the Russian Science Foundation grant No. 25-25-00068.