

Для цитирования: *Мустафин Р.Н.* Перспективы эпигенетических исследований нейрофиброматоза 1-го типа. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 128–139. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-128-139
For citation: *Mustafin R.N.* Prospects for epigenetic research in neurofibromatosis type 1. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 128–139. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-128-139

ПЕРСПЕКТИВЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА

Р.Н. Мустафин

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Аннотация

Актуальность. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является моногенной болезнью с выраженным клиническим полиморфизмом. При НФ1 определяется повышенный риск развития злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов, лейкоза, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рабдомиосаркомы, карциноидов и феохромоцитомы. Мутации в гене *NF1* служат драйверами различных спорадических злокачественных опухолей. **Цель исследования** – оценить механизмы влияния эпигенетических факторов на развитие НФ1 и возможность их использования в диагностике и лечении болезни. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников проводился в системах Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary, включая публикации с февраля 1995 по февраль 2025 г. Из 1 432 найденных научных статей 56 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** Анализ литературы показал, что мРНК гена *NF1* является мишенью 13 микроРНК, участвующих также в канцерогенезе спорадических опухолей нервной системы (miR-9, miR-10b, miR-16, miR-21, miR-27a, miR-27b-3p, miR-34a, miR-125a-3p, miR-128-3p, miR-137-3p, miR-147a, miR-193b, miR-204-5p). Кроме того, имеются свидетельства эволюционной и функциональной взаимосвязи гена *NF1* с ретроэлементами: образование 12 псевдогенов *NF1* на 7 разных хромосомах с помощью ферментов ретроэлементов, в интронах гена содержатся Alu и LINE, являющиеся источниками альтернативного сплайсинга и рекомбинаций, наличие горячих точек инсерционного мутагенеза. **Заключение.** Генетические исследования не подтвердили роль генов-модификаторов в качестве провоцирующих факторов развития и прогрессирования опухолевого синдрома при НФ1. Однако определена роль изменений экспрессии специфических микроРНК при формировании кожных, подкожных и плексиформных нейрофибром, злокачественных опухолей из оболочек периферических нервов. Данный факт позволяет предположить перспективность исследования роли эпигенетических факторов в патогенезе болезни с целью таргетной терапии развивающихся опухолей. Сделано предположение, что дальнейшее исследование взаимосвязей гена *NF1* с ретроэлементами позволит определить новые пути лечения НФ1 и спорадических опухолей с воздействием на «порочный круг», описанный в отношении взаимосвязи других генов-супрессоров опухолей с ретроэлементами. В частности, предполагается использование произошедших от ретроэлементов микроРНК, мишенями которых является мРНК гена *NF1*.

Ключевые слова: ген *NF1*, злокачественные опухоли, микроРНК, нейрофибромы, нейрофибрин, псевдогены, эпигенетические факторы.

PROSPECTS FOR EPIGENETIC RESEARCH IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University
3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Background. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a monogenic disease with a wide range of clinical manifestations. NF1 is associated with increased risk of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST), leukemia, gastrointestinal and breast cancer, rhabdomyosarcoma, carcinoid tumors, and pheochromocytoma.

NF1 gene mutations serve as drivers of various sporadic malignancies. **The purpose of the study** was to evaluate the mechanisms by which epigenetic factors influence the development of *NF1* and the potential for their use in diagnosis and treatment. **Material and Methods.** The search for relevant sources was carried out in Scopus, Web of Science, PubMed, Elibrary, including publications from February 1995 to February 2025. Of the 1432 scientific articles found, 56 were used to write the review. **Results.** An analysis of scientific literature showed that *NF1* mRNA is a target of 13 microRNAs that are also involved in carcinogenesis of sporadic nervous system tumors (miR-9, miR-10b, miR-16, miR-21, miR-27a, miR-27b-3p, miR-34a, miR-125a-3p, miR-128-3p, miR-137-3p, miR-147a, miR-193b, miR-204-5p). There is evidence of an evolutionary and functional relationship between *NF1* gene and retroelements: the formation of 12 *NF1* pseudogenes on 7 different chromosomes with the help of retroelement enzymes, *NF1* introns contain Alu and LINE, which are sources of alternative splicing and recombination, and the presence of insertional mutagenesis hot spots in *NF1*. **Conclusion.** Genetic studies have not confirmed the role of modifier genes as triggers for the development and progression of tumor syndrome in *NF1*. However, changes in the expression of specific microRNAs have been identified in the development of cutaneous, subcutaneous, and plexiform neurofibromas, MPNST. This suggests the potential of studying of epigenetic factors in *NF1* pathogenesis for targeted therapy. Further studies of the relationship between the *NF1* gene and retroelements will identify new treatment options for *NF1* and sporadic tumors by addressing the "vicious cycle" described in the relationship between other tumor suppressor genes and retroelements.

Key words: *NF1* gene, malignant tumors, microRNA, neurofibromas, neurofibromin, pseudogenes, epigenetic factors.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является одним из самых распространенных моногенных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования и встречается с частотой 1:2 500 новорожденных [1]. Нейрофиброматоз 1-го типа характеризуется развитием доброкачественных неоплазм (нейрофибром) и повышенным по сравнению с общей популяцией на несколько порядков (рис. 1) риском развития различных злокачественных новообразований (ЗНО): опухолей оболочек периферических нервов (MPNST), лейкоза [2], стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, рака молочной железы, рабдомиосаркомы, карциноидов и феохромоцитомы [3]. Кроме того,

анализ научной литературы показал, что мутации в гене *NF1* являются частым событием в канцерогенезе спорадических ЗНО (рис. 2), способствующим химиорезистентности [4].

Ген *NF1* является супрессором опухолей, локализован на 17q11.2 и состоит из 57 экзонов. Белковый продукт гена *NF1*, нейрофибромин [5], экспрессируется преимущественно в нейронах, олигодендроцитах, клетках Шванна и лейкоцитах. Нейрофибромин является крупным белком, регулирующим различные внутриклеточные процессы, главным образом RAS-циклической АМФ, ERK/МАР киназный каскад [6]. Поэтому для лечения плексиформных нейрофибром разработан и введен в клиническую практику ин-

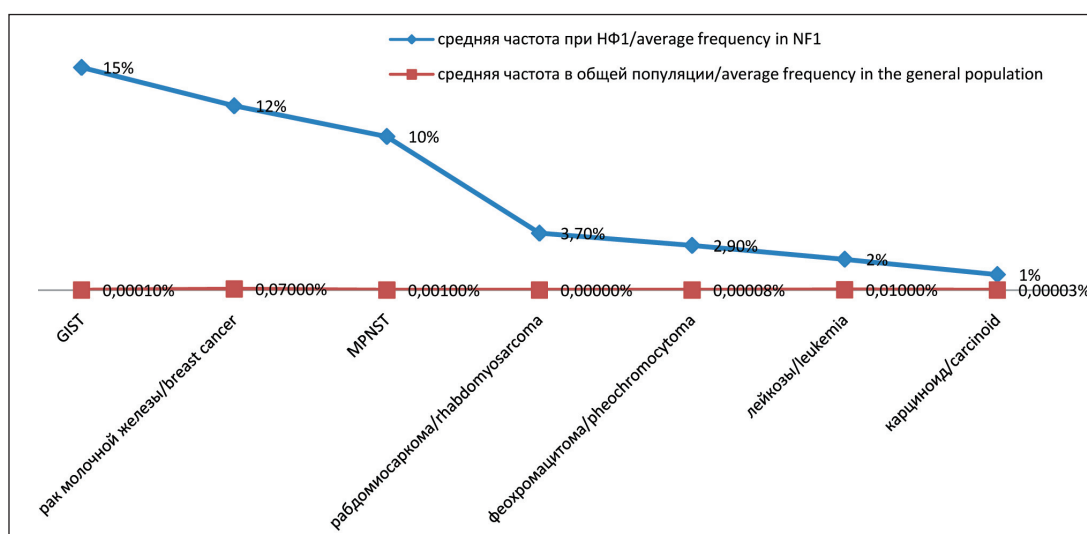


Рис. 1. Сравнительная характеристика частоты злокачественных новообразований при НФ1 и в общей популяции (по данным Z. Lim et al., 2024 [1], P. Saharafi et al., 2024 [2], S. Patil et al., 2012 [3]). Примечания: GIST – стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, MPNST – злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов; рисунок выполнен автором
Fig. 1. Comparative characteristics of the incidence of malignant neoplasms in *NF1* and in the general population (according to Z. Lim et al., 2024 [1], P. Saharafi et al., 2024 [2], S. Patil et al., 2012 [3])). Notes: GIST – gastrointestinal stromal tumors, MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumors; created by the author

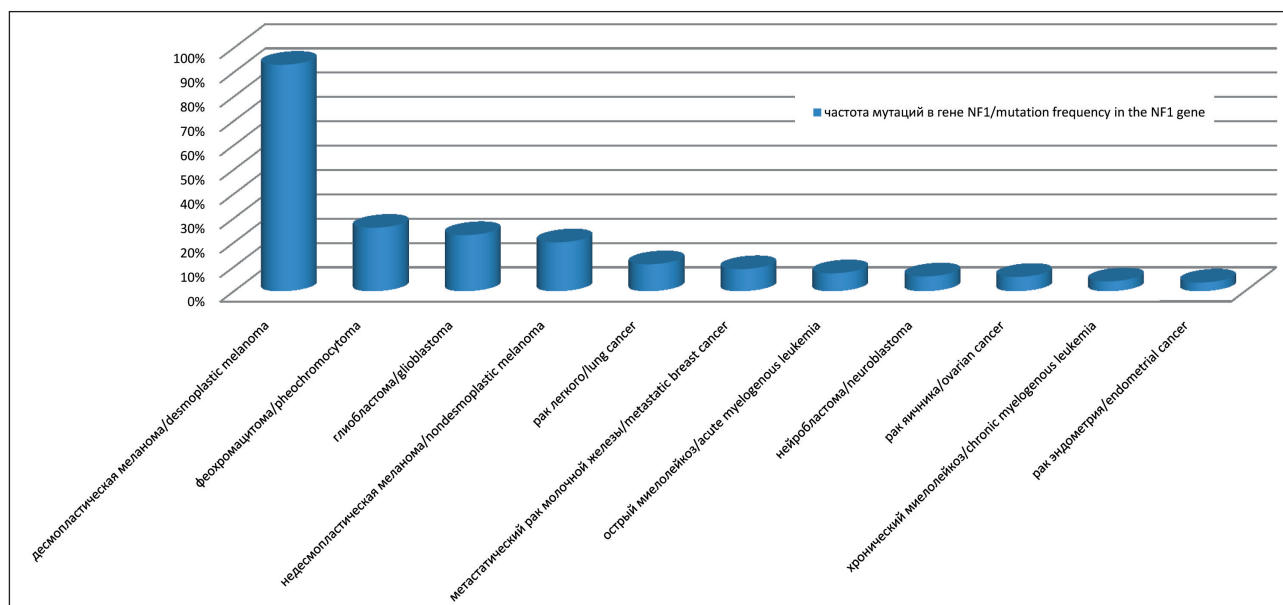


Рис. 2. Роль мутаций в гене *NF1* в развитии спорадических злокачественных опухолей. Примечание: рисунок выполнен автором
 Fig. 2. The role of mutations in the *NF1* gene in the development of sporadic malignant tumors. Note: created by the author

гибитор митоген-активируемой протеинкиназы селуметиниб. Однако он назначается строго по показаниям детям до 18 лет при наличии у них неоперабельных плексиформных нейрофибром [7]. Актуальным остается вопрос по разработке новых способов лечения НФ1, не только плексиформных нейрофибром, но также когнитивного дефицита и множественных опухолей на теле. Нейрофиброматоз 1-го типа характеризуется также выраженным клиническим полиморфизмом и наличием атипичных форм [8]. Более чем у 70 % больных НФ1 развивается поражение ЦНС, включая различные доброкачественные и злокачественные опухоли, а также аномалии без неопластических процессов [9]. Согласно проведенному систематическому обзору, в литературе нет достоверных данных о роли генов-модификаторов в патогенезе болезни [8]. Однако описаны эпигенетические особенности механизмов развития опухолевого синдрома, исследование которых перспективно как для прогнозирования течения болезни, так и для таргетной терапии НФ1.

Клиническая значимость эпигенетических факторов при НФ1

В ряде клинических исследований определено изменение эпигенетических факторов при развитии опухолей у больных НФ1. Кожные и плексиформные нейрофибромы при НФ1 характеризуются идентичной гистологией, но разной скоростью роста и риском злокачественной трансформации. Однако исследование профилей метилирования показало, что данные типы опухолей являются эпигенетически различными. Также определена корреляция между метилированием CpG и размером опухоли [10]. По характеру метилирования

ДНК глиомы подразделены на 2 подгруппы. Для 1-й подгруппы «пилоцитарной астроцитомы, возникающей на фоне НФ1» с вялотекущим клиническим течением определена уникальная эпигенетическая сигнатура с биаллельной инактивацией гена *NF1*. Для 2-й подгруппы с агрессивным течением высокозлокачественной астроцитомы выявлены дополнительные онкогенные изменения, такие как гомозиготная делеция супрессора опухоли *CDKN2A* и мутации гена *ATRX* [11]. Показана роль гиперметилирования энхансера *NF1* в образцах высокозлокачественной астроцитомы с пилоидными признаками как при спорадическом типе опухоли, так и у больных НФ1 с данным типом астроцитомы [12].

Исследование образцов MPNST у больных НФ1 позволило идентифицировать эпигенетическую инактивацию второго аллеля *NF1*, а также биаллельную инактивацию генов-супрессоров опухоли *CDKN2A*, *TP53*, *PRC2* и уникальный статус триметилирования *H3K27*. MPNST с потерей *H3K27me3* развивались путем значительных хромосомных перестроек с низким уровнем инфильтрации иммунными клетками [13]. Описано изменение ландшафта метилирования ДНК, характерное для MPNST у больных НФ1. При полногеномном профилировании метилирования ДНК у больных с MPNST и клеточных линий MPNST выявлено 73 кандидатных CpG, метилирование которых специфично для данного ЗНО и значимо отличалось от обычных нейрофибром при НФ1. Чувствительность данных оказалась >88 %, специфичность >91 %. Более того, в ДНК образцов плазмы больных НФ1 с MPNST определено 15 дифференциально метилированных CpG-островков, отличающих от больных НФ1 без MPNST. Это свидетельствует

о возможности применения полученных данных для раннего выявления MPNST при НФ1 [14]. В то же время исследование атипичных нейрофибром, которые характеризуются высокой частотой малигнизации, показало, что, несмотря на гистологические отличия, они обладают особенностями метилирования ДНК, сходными с доброкачественными нейрофибромами. Поэтому эпигенетические особенности могут служить более специфическими диагностическими маркерами, чем результаты гистологического анализа [15].

Эпигенетические нарушения у больных НФ1 могут служить также причинами патологии ЦНС без неопластических изменений. Например, развивающиеся не менее чем у 4 % пациентов кисты головного мозга [16] могут представлять собой беловатые желеобразные массы из веретенообразных клеток (напоминающих трабекулярные клетки паутинной оболочки) и не отличаться по данным электронной микроскопии от нормальных клеток паутинной оболочки. Однако анализ метилирования ДНК показал, что данные поражения отличаются от здоровых мозговых оболочек, что свидетельствует о роли нарушений метилирования в таких процессах [9]. Можно предположить, что эпигенетические нарушения могут также лежать в основе когнитивных нарушений и психических расстройств у больных НФ1. Исследование процессов, лежащих в основе данных нарушений, перспективно в связи с обратимостью изменений и возможностью таргетного воздействия с использованием микроРНК в качестве инструментов и мишеней. Это связано с тем, что микроРНК оказывают ингибирующий эффект на экспрессию генов не только путем связывания со специфическими последовательностями мРНК и блокируя трансляцию, но также служат гидами для ДНК-метилтрансфераз, вызывая таким образом эффект на метилирование ДНК в специфических участках генома. Данный механизм, называемый РНК-зависимое метилирование ДНК (RdDM – RNA-dependent DNA methylation), ранее описанный только у растений, открыт также в клетках человека [17, 18]. МикроРНК относятся к некодирующим РНК (нкРНК), которые принадлежат к эпигенетическим факторам, регулирующим экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях, ремоделирующим хроматин и изменяющим сигнальную трансдукцию. К нкРНК относятся также длинные нкРНК и кольцевые РНК.

Систематические обзоры научной литературы свидетельствуют о вовлеченности ряда микроРНК и длинных нкРНК в развитие опухолей при НФ1 [19]. Дисрегуляция микроРНК играет решающую роль в иницировании и развитии MPNST у больных НФ1 [20]. Данные изменения могут служить причинами описанных специфических изменений метилирования ДНК при MPNST [13, 14], поскольку микроРНК являются гидами для

ДНК-метилтрансфераз в механизмах RdDM [17, 18]. Определено влияние повышенной экспрессии специфических микроРНК, регулирующих онкогены и онкосупрессоры, на развитие плексиформных нейрофибром и MPNST. В клинических исследованиях в плексиформных нейрофибромах больных НФ1 был определен повышенный уровень miR-486-3p, а также нарушение экспрессии miR-143, miR-145, miR-181a, miR-370, регулирующих RAS-МАК. В образцах MPNST, взятых от больных НФ1, в клинических исследованиях определено значительное нарушение экспрессии miR-19a, miR-106b, miR-301a (регулируют *PTEN*), miR-10b, miR-195, let-7b (вовлечены в управление RAS-МАПК), miR-9, miR-135a, miR-135b, miR-200c, let-7b (регулируют мезенхимальный переход), miR-9, miR-10b, miR-210, miR-196b (ингибируют гены *HOX*), miR-20a, miR-106b, miR-129-3p, miR-195, miR-449a, let-7b (регулируют клеточный цикл) [21].

В образцах MPNST, взятых у больных НФ1, выявлена сниженная экспрессия miR-143-3p, miR-145-5p, let-7b-5p, а также повышенная – miR-135b-5p, miR-889-3p [22]. Повышенные уровни в образцах плексиформных нейрофибром определены для miR-143 (влияет на *KRAS*), miR-145 (влияет на *RREB1*), miR-181, miR-181a (влияет на *KRAS* и *ATM*), miR-193a-5p, miR-362-5p, miR-370 (влияет на *MAP3K8*), miR-483-5p, miR-486-3p (влияет на *PTEN*). В дальнейшем в исследованиях *in vivo* и *in vitro* выявлено, что развитию MPNST способствуют miR-9 (мишени – *CDH1*, *CDX2*), miR-10a (мишень – *HOXD10*), miR-10b (мишени – *HOXA3*, *HOXD10*, *NF1*), miR-18a, miR-19a (мишени – *PTEN*, *CCND1*), miR-19b, miR-20a (мишени – *CCND1*, *E2F1*), miR-31, miR-93, miR-106b (мишени – *PTEN*, *CCND1*, *E2F1*), miR-129-3p (мишень – *CDK6*), miR-130b, miR-135a, miR-135b (мишень – *APC*), miR-137, miR-148a, miR-192, miR-196b (мишень – *HOXB8*), miR-210 (мишени – *HOXA1*, *HOXA3*, *HOXA9*, *E2F3*), miR-224, miR-301a, miR-301b (мишень – *PTEN*), miR-425, miR-452, miR-454, miR-484, miR-449a (мишени – *CCND1*, *HDAC1*) [23]. Таким образом, в развитии плексиформных нейрофибром и MPNST в клинических и экспериментальных исследованиях обнаружено эпигенетическое влияние микроРНК на различные гены-супрессоры опухолей (табл. 1). Определена роль повышенной экспрессии miR-155, регулирующей RAS/МАПК, в развитии плексиформных нейрофибром. Фармакологическое и генетическое ингибирование miR-155 уменьшало количество сфер в данных опухолях, а делеция miR-155 *in vivo* снижала количество и объем плексиформных нейрофибром [24]. Достоверно сниженный уровень miR-612 определен в MPNST больных НФ1. Данная микроРНК подавляет пролиферацию и миграцию клеток и вызывает апоптоз клеток. Мишенью miR-612 является мРНК гена *FAIM2* [20].

Помимо микроРНК перспективно исследование влияния различных препаратов на эпигенетиче-

Таблица 1/Table 1

Роль специфических микроРНК в развитии опухолей у больных НФ1
The role of specific microRNAs in tumor development in patients with NF1

Опухоль/Tumor	микроРНК/miRNA	Эффект воздействия/Impact effect
Плексиформные нейрофибромы/ Plexiform neurofibromas	miR-143, miR-145, miR-181a, miR-370	Регулируют RAS-МАК/Regulate RAS-MAK [21, 23]
	miR-193a-5p, miR-362-5p, miR-370	Регулируют MAP3K8/Regulate MAP3K8 [23]
	miR-483-5p, miR-486-3p	Регулируют PTEN/Regulate PTEN [23]
MPNST	miR-19a, miR-106b, miR-301a	Регулируют PTEN/Regulate PTEN [21]
	miR-10b, miR-195, let-7b, miR-155	Регулируют RAS-MAPK/Regulate RAS-MAPK [21, 24]
	miR-9, miR-135a, miR-135b, miR-200c, let-7b	Регулируют мезенхимальный переход/ Regulate mesenchymal transition [21–23]
	miR-9, miR-10a, miR-10b, miR-210, miR-196b	Ингибируют гены <i>HOX</i> /inhibit <i>HOX</i> genes [21–23]
	miR-20a, miR-106b, miR-129-3p, miR-195, miR-449a, let-7b	Регулируют клеточный цикл/Regulate the cell cycle [21–23]
	miR-135b-5p	Ингибирование генов <i>LZTS1</i> , <i>SYT2</i> , <i>SMIM13</i> , <i>NR3C2</i> , <i>TMEM168</i> , <i>FOXN3</i> , <i>CPLX2</i> , <i>RUNX2</i> , <i>B3GLCT</i> , <i>CPLX1</i> / Inhibits <i>LZTS1</i> , <i>SYT2</i> , <i>SMIM13</i> , <i>NR3C2</i> , <i>TMEM168</i> , <i>FOXN3</i> , <i>CPLX2</i> , <i>RUNX2</i> , <i>B3GLCT</i> , <i>CPLX1</i> genes [22]
	miR-889-3p	Ингибируют гены <i>TMC1</i> , <i>RPS6KA6</i> , <i>FLII</i> , <i>PHF6</i> , <i>DDX3X</i> , <i>ABII</i> / inhibits <i>RPS6KA6</i> , <i>FLII</i> , <i>PHF6</i> , <i>DDX3X</i> , <i>ABII</i> genes [22]
	miR-9	Ингибирует гены <i>CDH1</i> , <i>CDX2</i> / Inhibits <i>CDH1</i> and <i>CDX2</i> genes [23]
	miR-18a, 19a, miR-224, miR-301a, miR- 301b	Ингибируют гены <i>PTEN</i> , <i>CCND1</i> / Inhibit <i>PTEN</i> and <i>CCND1</i> genes [23]
	miR-19b, miR-20a	Ингибируют гены <i>CCND1</i> , <i>E2F1</i> / Inhibit <i>CCND1</i> and <i>E2F1</i> genes [23]
	miR-31, miR-93, miR-106b	Ингибируют гены <i>PTEN</i> , <i>CCND1</i> , <i>E2F1</i> / Inhibit <i>PTEN</i> , <i>CCND1</i> and <i>E2F1</i> genes [23]
	miR-130b, miR-135a, miR-135b	Ингибируют ген <i>APC</i> /Inhibit <i>APC</i> gene [23]
	miR-137, miR-148a, miR-192, miR-196b	Ингибируют ген <i>HOXB8</i> /Inhibit <i>HOXB8</i> gene [23]
	miR-210	Ингибируют гены <i>HOXA1</i> , <i>HOXA3</i> , <i>HOXA9</i> , <i>E2F3</i> /Inhibits <i>HOXA1</i> , <i>HOXA3</i> , <i>HOXA9</i> , <i>E2F3</i> genes [23]
	miR-425, miR-452, miR-454, miR-484, miR-449a	Ингибируют гены <i>CCND1</i> , <i>HDAC1</i> / Inhibit <i>CCND1</i> and <i>HDAC1</i> genes [23]
	miR-612	Ингибирует ген <i>FAIM2</i> /Inhibits <i>FAIM2</i> gene [20]

Примечание: таблица составлена автором.

Note: created by the author.

скую регуляцию в развитии опухолей при НФ1. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что производное из куркумы Calebin-A ингибирует пролиферацию MPNST за счет снижения активности ацетилтрансферазы гистонов с подавлением экспрессии сурвивина и hTERT [25]. Поскольку микроРНК играют важную роль в развитии опухолей при НФ1, это предполагает их возможные взаимосвязи с геном *NF1*, который имеет ключевое значение в онкогенезе при НФ1. Соответственно, возможно использование микроРНК, взаимодействующих с геном *NF1*, в противоопухолевой таргетной терапии. Показано, что miR-103a-3p при немелкоклеточном раке легкого способствует резистентности к цисплатину [26]. При раке желудка определена стимулирующая роль повышенной экспрессии miR-107, которая ингибирует *NF1*, связываясь с 3'-UTR его мРНК. Уровень данной микроРНК коррелировал с размером опухолей и

глубиной их инвазии [27]. В связи с этим перспективно подробное изучение взаимосвязи гена *NF1* со специфическими микроРНК.

Взаимосвязь гена *NF1* с микроРНК

Изменение экспрессии *NF1* оказывает свое влияние на канцерогенез не только непосредственным снятием контроля активации онкогенов RAS, но также эпигенетическими путями за счет изменения взаимодействия белка нейрофибромину с различными субстратами (в связи с наличием множества функциональных доменов (рис. 3)) [6]. Кроме того, мРНК гена *NF1* взаимодействует со специфическими микроРНК. В тканях глиомы определена повышенная экспрессия miR-9, мишенью которой являются гены *NF1* и *CREB* [28]. *NF1* является мишенью miR-16, которая комплементарно связывается с кольцевой РНК circNF1 (образуется путем обратного сплайсинга экзонов

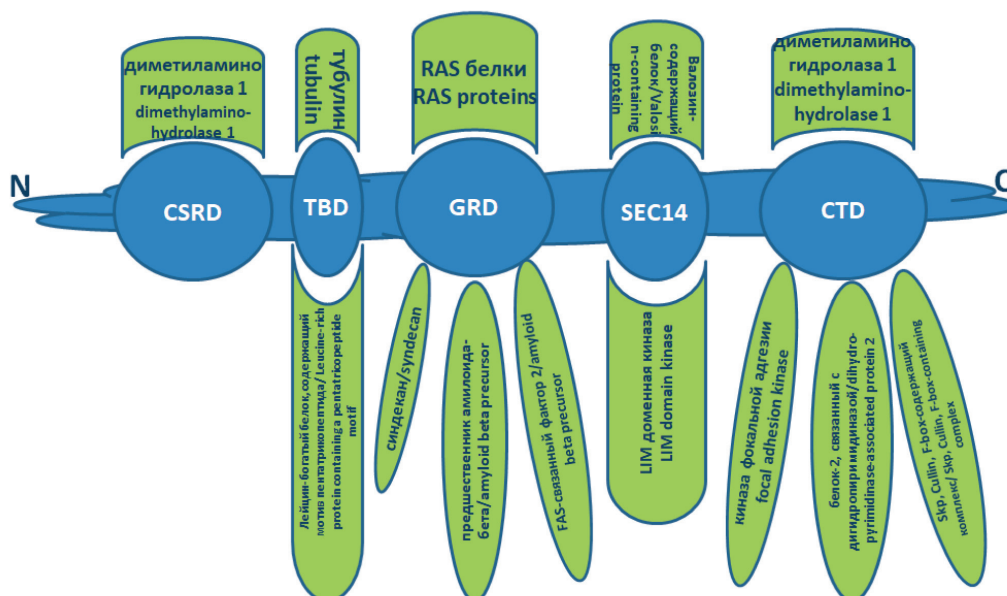


Рис. 3. Схема строения белка нейрофибромина и взаимодействия его доменов с различными белками.

Примечание: CSRD – цистеин-серин-богатый домен, TBD – тубулин-связывающий домен, GRD – GAP-связанный домен, SEC14 – Sec14 домен, CTD – C-концевой домен; рисунок выполнен автором

Fig. 3. Schematic diagram of the structure of the neurofibromin protein and the interaction of its domains with various proteins.

Notes: CSRD – cysteine-serine-rich domain, TBD – tubulin-binding domain, GRD – GAP-associated domain, SEC14 – Sec14 domain, CTD – C-terminal domain; created by the author

2–8 гена NF1). Мишенями miR-16 являются также гены *AKT3*, *MAP7* [29]. Также в тканях глиомы по сравнению с контрольными образцами определен повышенный уровень miR-27a-3p, которая подавляет мРНК гена *NF1*. В то же время усиление экспрессии *NF1* отменяло регуляторные эффекты miR-27a-3p резистентных клеток глиомы [30]. miR-27a-3p и miR-27b-3p способствуют развитию НФ1 путем воздействия на мРНК гена *NF1*. В клетках Шванна кожных и плексиформных нейрофибром, а также в линиях клеток MPNST определены повышенные уровни miR-27a-3p и miR-27b-3p. В экспериментах миметики этих микроРНК способствуют пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток. Ингибиторы miR-27a-3p и miR-27b-3p оказывали противоположный эффект [31]. Ген *NF1* является также мишенью miR-147a, повышенная экспрессия которой определена при прогрессирующем надъядерном параличе [32].

Транскрипт гена *NF1* является также мишенью различных специфических микроРНК (рис. 4), таких как miR-10b [33], miR-21, miR-34a, miR-204-5p [34], miR-103, miR-128-3p, miR-137-3p [35], miR-193b [36], повышенные уровни которых подавляют экспрессию нейрофибромина и способствуют избыточной пролиферации клеток. Согласно анализу репортера люциферазы, ген *NF1* является мишенью miR-125a-3p [37]. Помимо участия в канцерогенезе при НФ1, вышеперечисленные микроРНК, мишенью которых является ген *NF1*, участвуют в развитии спорадических злокачественных новообразований нервной системы. miR-16 характеризуется низкой экспрессией в астроцитах

головного мозга, подавляя пролиферацию клеток и стимулируя апоптоз [38]. Онкосупрессорная miR-21 ингибирует развитие глиомы путем нацеливания на S100A10 [39]. miR-27b-3p подавляет прогрессирование глиомы за счет регуляторного воздействия на YAP1 [40]. Определены низкие уровни miR-34a при мультиформной глиобластоме. Данная микроРНК связывается с 3'UTR гена *SV2B* (кодирует гликопротеин синаптических везикул) [41]. В тканях глиомы miR-125a-3p проявляла функцию супрессора опухоли за счет ингибирования пути p38/MAPK [42].

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что miR-128-3p в клетках глиобластомы ингибирует экспрессию мРНК *NUSAP1* (nucleolar and spindle-associated protein 1), участвующего в развитии глиобластомы. Соответственно, данная микроРНК проявляет онкосупрессорные свойства [43]. miR-137-3p, ингибирующая мРНК гена *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor) и Wnt сигнальные пути, подавляет развитие пролактиномы [44]. В тканях глиобластомы снижены уровни miR-147a. Эксперименты на клеточных линиях глиобластомы показали, что miR-147a ингибирует *SLC40A1*, нарушая опосредованный белком SLC40A1 экспорт железа и индуцируя таким образом ферроптоз [45]. В сыворотке крови больных глиомами, а также в тканях и клеточных линиях глиомы определена повышенная экспрессия miR-193b [46]. Анализ экспрессии miR-204-5p в тканях глиомы показал значительное снижение уровней данной микроРНК, которая является мишенью длинной нкРНК XIST, проявляющей онкогенные свойства [47]. Повы-

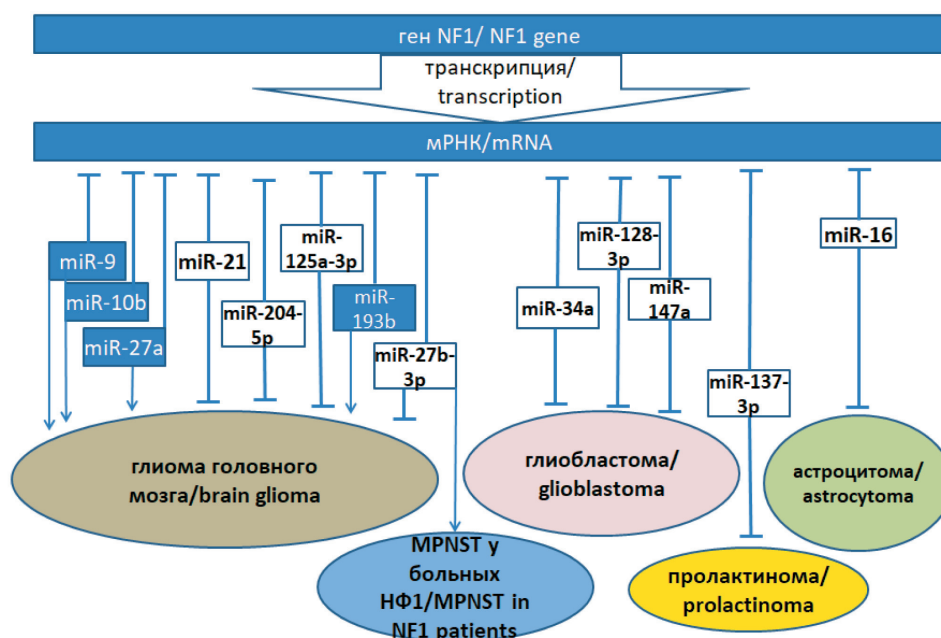


Рис. 4. Схема участия взаимодействующих с мРНК гена *NF1* в канцерогенезе спорадических злокачественных новообразований головного мозга (знаком $\top$ обозначено ингибирование экспрессии и подавление развития опухоли, знаком $\downarrow$ – стимулирование развития опухоли). Синим цветом обозначены микроРНК, онкогенные в отношении спорадических новообразований, белым цветом – онкосупрессорные микроРНК. Примечание: рисунок выполнен автором

Fig. 4. Scheme of participation of *NF1* gene mRNA interacting with carcinogenesis of sporadic malignant neoplasms of the brain (the $\top$ sign indicates inhibition of expression and suppression of tumor development, the $\downarrow$ sign indicates stimulation of tumor development). MicroRNAs that are oncogenic in relation to sporadic neoplasms are shown in blue, and tumor suppressor microRNAs are shown in white. Note: created by the author

шенная экспрессия miR-10b-5p оказалась наиболее повышенной в глиоме головного мозга высокой степени злокачественности. В экспериментах снижение уровня miR-10b-5p приводило к снижению инвазии в линиях клеток данного типа глиомы [48]. На рис. 4 представлены данные об участии в канцерогенезе спорадических ЗНО микроРНК, взаимодействующих с мРНК гена *NF1*.

Интересно отметить, что из 13 микроРНК, взаимодействующих с мРНК гена *NF1*, 9 микроРНК проявляют свойства супрессоров опухолей, хотя в путях ингибирования *NF1* они являются онкогенными (поскольку подавляют экспрессию нейрофибромина). Таким образом, при использовании специфических микроРНК в качестве мишеней для воздействия в таргетной терапии опухолевого синдрома при НФ1 нужно учитывать многостороннее влияние данных молекул. Одни и те же микроРНК могут проявлять как онкогенные свойства при НФ1 (miR-21, miR-27b-3p, miR-125a-3p, miR-204-5p, miR-34a, miR-128-3p, miR-147a, miR-137-3p, miR-16) за счет подавления экспрессии нейрофибромина, так и онкосупрессорные свойства при спорадических опухолях головного мозга за счет связывания с мРНК онкогенов. Данный факт свидетельствует о необходимости глубоких биоинформационных исследований для проектирования таргетной терапии опухолевого синдрома при НФ1 с использованием микроРНК в качестве инструментов или мишеней.

Взаимосвязь гена *NF1* с ретроэлементами

Вышеописанная роль микроРНК в патогенезе опухолей при НФ1, а также участие взаимодействующих с мРНК гена *NF1* микроРНК в канцерогенезе спорадических опухолей позволяют предположить значение ретроэлементов в данных процессах. Поскольку гены-супрессоры опухолей, такие как *ATM*, *BRCA1*, *p53*, *RBI*, *VHL*, характеризуются свойством ингибировать РЭ, тем самым предотвращая геномную нестабильность, а также формированием «порочного круга» вследствие наличия в них горячих точек инсерционного мутагенеза [49], можно предположить наличие подобных свойств в отношении гена *NF1*. Действительно, интроны *NF1* обогащены полиморфными инсерциями LINE и SINE. Для гена *NF1* выявлена повышенная частота мутабельности вследствие инсерций. Определено, что инсерции ретроэлементов в ген *NF1* являются причинами НФ1 более чем в 0,4 % случаев (выявлено 14 инсерций Alu и 3 инсерции LINE1), что свидетельствует о наличии горячих точек инсерционного мутагенеза гена *NF1*. Кроме того, обогащение локуса *NF1* ретротранспозициями способствует повышенной частоте делеций вследствие рекомбинаций с РЭ на других хромосомах [50].

РЭ представляют собой участки генома, способные к перемещениям в новые локусы с помощью кодируемых собственными (автономные РЭ) генами ферментов или с помощью ферментов других РЭ

(неавтономные РЭ). К автономным РЭ относятся содержащие длинные концевые повторы (LTR) РЭ, главным образом, представленные эндогенными ретровирусами человека (HERV), которые занимают 8 % генома человека [49]. LINE1 представляют собой автономные ретроэлементы, не содержащие длинные концевые повторы (LTR). В геноме человека они занимают около 17 % всех нуклеотидных последовательностей, составляя около 500 000 копий, из которых полностью сохранили свою активность около 100. Среди неавтономных не содержащих LTR элементов SINE наиболее распространены в геноме человека Alu. Они занимают около 10 % всех последовательностей ДНК. Alu используют ферменты LINE1 для своих транспозиций, представлены более 1 млн копий, из которых 100 000 способны к перемещениям [51]. Известны также составные РЭ, такие как SVA (SINE-VNTR-Alu), которые представляют 0,2 % генома человека [52].

Большинство LINE1 утратили способность к транспозициям благодаря накоплению точковых мутаций, 5'-укорочения, делеций и других перестроек [50]. Такие LINE1 состоят из 6 000 пар нуклеотидов, содержат 3'-поли-А хвост и две открытые рамки считывания, которые кодируют белки pORF1 и pORF2. Из них pORF2 состоит из обратной транскриптазы и интегразы – ферментов, необходимых для образования кДНК из РНК и ее встраивания в новый локус генома. При этом данные ферменты не отличаются высокой специфичностью, поэтому, помимо собственных мРНК LINE1, они могут образовывать копии кДНК неавтономных РЭ и даже мРНК белок-кодирующих генов (в том числе *NF1*) с их инсерцией [50]. Этим можно объяснить формирование 12 псевдогенов *NF1* в геноме человека, распределенных по 7 хромосомам: 2, 12, 14, 15, 18, 21 и 22. Большинство из них локализуется в перичентромерных областях, а на хромосоме 2 в локусе остатка предковой центромеры (2q21). Вследствие отсутствия селективного давления псевдогены могут аккумулировать мутации и рекомбинировать с функциональным *NF1* путем межхромосомной генной конверсии (нереципрокного обмена нуклеотидами) [5].

В некоторых случаях причиной НФ1 могут быть мутации в областях интронов гена *NF1* (создающие альтернативные сплайсинговые варианты) и структурные перестройки повторяющихся последовательностей. Поскольку Alu-элементы являются важными источниками сайтов альтернативного сплайсинга [53], инсерции РЭ являются источниками глубоких интронных вариантов мутаций, приводящих к aberrантному сплайсингу, являющихся причинами НФ1 [53]. Опубликованы результаты исследования семьи с НФ1, который обусловлен вставкой LINE1 в интрон 15 гена *NF1*, что привело к пропуску экзона 15. Данный вариант обнаружен с помощью комбинированного подхода оптического картирования генома, WGS (whole-

genome sequencing) и исследования кДНК [50]. Последовательности Alu являются источниками полиморфных сайтов сплайсинга [54]. О роли РЭ в регуляции функционирования гена *NF1* свидетельствует существование нескольких сплайсинговых вариантов продуктов экспрессии гена. Это связано со способностью РЭ образовывать альтернативные сайты сплайсинга с включением 4 нормальных внутрирамочных изоформ альтернативного сплайсинга продукта гена *NF1* [53].

РЭ также играют роль в формировании протяженных делеций в локусе 17q11.2 с охватом гена *NF1*, которые определяются у 5–10 % больных НФ1 и происходят в повторяющихся (рекуррентных) точках разрыва вследствие неаллельной гомологичной рекомбинации (NAHR) между высокогомологичными дуплицированными последовательностями в области гена *NF1*. Около 70–80 % случаев делеций (1-го типа) имеют размеры 1,4 мегабаз с точками разрывов в низкокопийных повторах NF1-REPa и NF1-REPs. Делеции 2-го типа, размером 1,2 мегабаз, представлены точками разрывов в гене SUZ12 и его псевдогене SUZ12P, определяются в 10–20 % случаев. Делеции 3-го типа происходят в точках разрыва в пределах NF1-REPb и NF1-REPs и наблюдаются в 1,4–4 % случаев. Описанные три типа делеций являются рекуррентными у множества больных НФ1. Рекомбинирующие в точках разрывов низкокопийные повторы, такие как NF1-REPa и NF1-REPs, характеризуются высокой гомологией последовательностей в пределах 50 килобаз [19]. РЭ являются важными источниками NAHR в канцерогенезе [55] и поэтому могут быть важными причинами делеций *NF1* с инактивацией гена как при НФ1, так и в спорадическом канцерогенезе. Хотя подобно другим генам-супрессорам опухолей (*ATM*, *BRCA1*, *p53*, *RBI*, *VHL*), напрямую ингибирующим ретроэлементы [49], для гена *NF1* пока не описано таких свойств, имеются опосредованные данные такого влияния. Это связано с взаимодействием транскрипта *NF1* со специфическими микроРНК, образующимися из последовательностей РЭ. Анализ баз данных mRDB (<https://mirdb.org>) и MDTE о происхождении микроРНК от ретроэлементов [56] позволил выявить 24 таких микроРНК, среди которых 12 микроРНК произошли от LINE, 12 – от SINE (табл. 2).

Заключение

НФ1 обусловлен мутациями в гене *NF1* и характеризуется выраженным повышением риска развития специфических ЗНО. В то же время во многих спорадических ЗНО обнаруживаются мутации в гене *NF1*, играющие роль драйверов канцерогенеза и участвующие в формировании фармако-резистентности. У больных НФ1 определяется выраженная клиническая вариабельность с разной степенью проявлений опухолевого синдрома и

Таблица 2/Table 2

Произшедшие от LINE и SINE микроРНК, мишенями которых является *NF1*
LINE and SINE derived microRNAs targeting *NF1* gene

№	Название микроРНК/ miRNA name	Ретроэлемент-источник микроРНК/ Retroelement source of miRNA	Характеристика ретроэлемента/ Characteristics of a retroelement
1.	miR-374c-5p	LINE2	Автономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Autonomous non-LTR retroelement
2.	miR-552-3p	LINE1	
3.	miR-576-5p	LINE1	
4.	miR-582-5p	LINE-CR1	
5.	miR-625-5p	LINE1	
6.	miR-1271-5p	LINE2	
7.	miR-1285-3p	SINE-Alu	Неавтономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Nonautonomous non-LTR retroelement
8.	miR-3163	SINE-MIR	
9.	miR-3168	SINE-MIR	
10.	miR-3617-5p	SINE-MIR	
11.	miR-4452	SINE-Alu	Автономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Autonomous non-LTR retroelement
12.	miR-4457	LINE1	
13.	miR-4676-3p	LINE2	Неавтономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Nonautonomous non-LTR retroelement
14.	miR-4797-3p	SINE-5S-Du-L2	
15.	miR-4801	SINE-MIR	
16.	miR-5003-3p	SINE-MIR	
17.	miR-5584-5p	SINE-MIR	
18.	miR-5684	SINE-Alu	
19.	miR-6887-5p	LINE2	Автономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Autonomous on-LTR retroelement
20.	miR-7151-3p	LINE1	Неавтономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Nonautonomous non-LTR retroelement
21.	miR-7851-3p	SINE-Alu	
22.	miR-8084	LINE1	Автономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Autonomous non-LTR retroelement
23.	miR-9985	LINE1	
24.	miR-10523-5p	SINE-MIR	Неавтономный ретроэлемент, не содержащий LTR/ Nonautonomous non-LTR retroelement

Примечание: таблица составлена автором.

Note: created by the author.

развития ЗНО. Поэтому выяснение причин, провоцирующих развитие нейрофибром, может стать основой для их прогнозирования, профилактики и таргетной терапии. Значение генов-модификаторов в данных процессах не доказано. Однако определена роль специфических микроРНК. В обзоре описано участие специфических микроРНК в развитии плексиформных нейрофибром и MPNST, которые могли бы быть использованы в качестве прогностических маркеров и мишеней в таргетной терапии. Анализ литературы позволил найти 13 специфических микроРНК, нацеленных на мРНК гена *NF1* и участвующих в канцерогенезе других спорадических опухолей нервной системы, что свидетельствует о возможности модулирования экспрессией гена при НФ1 и спорадических ЗНО с использованием этих микроРНК. Поскольку для генов-супрессоров опухолей характерна взаиморегуляция с ретроэлементами, приводящая к про-

грессированию канцерогенеза, проведен поиск данных о влиянии ретроэлементов на ген *NF1*. Обнаружено, что в гене *NF1* находятся горячие точки инсерционного мутагенеза, сам ген содержит полиморфные интеграции LINE и SINE. С помощью ферментов LINE в эволюции сформировано 12 псевдогенов, распределенных по 7 различным хромосомам. Расположенные в интронах гена *NF1* ретроэлементы также являются причиной мутаций вследствие рекомбинаций с гомологичными последовательностями. Кроме того, определено 24 произошедших от LINE и SINE микроРНК, мишенью которых является мРНК гена *NF1*. Описанные взаимосвязи гена *NF1* с ретроэлементами свидетельствуют о возможности воздействия на развитие опухолевого синдрома при НФ1 с помощью модулирования активности ретроэлементов, в том числе с использованием в качестве объектов вышеописанных 24 микроРНК.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lim Z., Gu T.Y., Tai B.C., Puhaindran M.E. Survival outcomes of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) with and without neurofibromatosis type 1 (NF1): a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2024; 22(1): 14. doi: 10.1186/s12957-023-03296-z.

2. Saharafi P., Akar İ., Ersoy-Evans S., Anlar B., Varan A., Vargel I., Cetin M., Ayter S. Assessment of Ecotropic Viral Integration Site 2B (EVI2B) Gene in Juvenile Myelomonocytic Leukemia and Neurofibromatosis Type 1 NF1 Tumors. Biochem Genet. 2024; 62(2): 1263–76. doi: 10.1007/s10528-023-10480-z.

3. Patil S, Chamberlain R.S. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist*. 2012; 17(1): 101–16. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0181.
4. Мустафин Р.Н. Роль мутаций в гене NF1 в спорадическом канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии. 2021; 8(3): 25–33. [Mustafin R.N. The role of mutations in NF1 gene in sporadic carcinogenesis. *Advances in Molecular Oncology*. 2021; 8(3): 25–33. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2021-8-3-25-33. EDN: EXRQZK.
5. Luijten M., Fahsold R., Mischung C., Westerveld A., Nurnberg P., Hulsebos T.J. Limited contribution of interchromosomal gene conversion to NF1 gene mutation. *J. Med. Genet.* 2001; 38(7): 481–85. doi: 10.1136/jmg.38.7.481.
6. Mo J., Moye S.L., McKay R.M., Le L.Q. Neurofibromin and suppression of tumorigenesis: beyond the GAP. *Oncogene*. 2022; 41(9): 1235–51. doi: 10.1038/s41388-021-02156-y.
7. Мустафин Р.Н. Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа в России. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 119–24. [Mustafin R.N. Prospects for diagnostics and treatment of neurofibromatosis type 1 in Russia. *Siberian Journal of Oncology*. 2023; 22(3): 119–24. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124. EDN: WTXDC.
8. Мустафин Р.Н. Атипичные формы и гено-фенотипические корреляции нейрофиброматоза 1-го типа. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(4): 98–109. [Mustafin R.N. Atypical clinical manifestations and genotype-phenotype correlations of neurofibromatosis type 1. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(4): 98–109. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-4-98-109. EDN: EMRWCL.
9. Maehara T., Yamazaki A., Kawabata-Iwakawa R., Fukuoka K., Akazawa A., Okura N., Nishiyama M., Nassiri F., Wang J.Z., Zadeh G., Kikuta K., Oka H., Hirato J., Yokoo H., Nobusawa S. Hyperplasia of Arachnoid Trabecular Cells: A Hitherto Undescribed Lesion Observed in the Setting of Neurofibromatosis Type 1. *Am J Surg Pathol*. 2023; 47(7): 819–25. doi: 10.1097/PAS.0000000000002056.
10. Grit J.L., Johnson B.K., Dischinger P.S., J Essenburg C., Adams M., Campbell S., Pollard K., Pratilas C.A., Triche T.J. Jr., Graveel C.R., Steensma M.R. Distinctive epigenomic alterations in NF1-deficient cutaneous and plexiform neurofibromas drive differential MKK/p38 signaling. *Epigenetics Chromatin*. 2021; 14(1): 7. doi: 10.1186/s13072-020-00380-6.
11. Lucas C.G., Sloan E.A., Gupta R., Wu J., Pratt D., Vasudevan H.N., Ravindranathan A., Barreto J., Williams E.A., Shai A., Whipple N.S., Bruggers C.S., Maher O., Nabors B., Rodriguez M., Samuel D., Brown M., Carmichael J., Lu R., Mirchia K., Sullivan D.V., Pekmezci M., Tihan T., Bollen A.W., Perry A., Banerjee A., Mueller S., Gupta N., Hervey-Jumper S.L., Oberheim Bush N.A., Daras M., Taylor J.W., Butowski N.A., de Groot J., Clarke J.L., Raleigh D.R., Costello J.F., Phillips J.J., Reddy A.T., Chang S.M., Berger M.S., Solomon D.A. Multiplatform molecular analyses refine classification of gliomas arising in patients with neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol*. 2022; 144(4): 747–65. doi: 10.1007/s00401-022-02478-5.
12. Cimino P.J., Ketchum C., Turakulov R., Singh O., Abdullaev Z., Giannini C., Pytel P., Lopez G.Y., Colman H., Nasrallah M.P., Santi M., Fernandes I.L., Nirschl J., Dahiya S., Neill S., Solomon D., Perez E., Capper D., Mani H., Caccamo D., Ball M., Badruddoja M., Chkheidze R., Camelo-Piragua S., Fullmer J., Alexandrescu S., Yeaney G., Eberhart C., Martinez-Lage M., Chen J., Zach L., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Hefti M., Lopes M.B., Nuechterlein N., Horbinski C., Rodriguez F.J., Quezada M., Pratt D., Aldape K. Expanded analysis of high-grade astrocytoma with piloid features identifies an epigenetically and clinically distinct subtype associated with neurofibromatosis type 1. *Acta Neuropathol*. 2023; 145(1): 71–82. doi: 10.1007/s00401-022-02513-5.
13. Gortes-Ciriano I., Steele C.D., Piculell K., Al-Ibraheemi A., Eulo V., Bui M.M., Chatzipi A., Dickson B.C., Borcherting D.C., Feber A., Galor A., Hart J., Jones K.B., Jordan J.T., Kim R.H., Lindsay D., Miller C., Nishida Y., Proszek P.Z., Serrano J., Sundby R.T., Szymanski J.J., Ullrich N.J., Viskochil D., Wang X., Snuderl M., Park P.J., Flanagan A.M., Hirbe A.C., Pillay N., Miller D.T.; Genomics of MPNST (GeM) Consortium. Genomic Patterns of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST) Evolution Correlate with Clinical Outcome and Are Detectable in Cell-Free DNA. *Cancer Discov*. 2023; 13(3): 654–71. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0786.
14. Tomczak K., Patel M.S., Bhalla A.D., Peterson C.B., Landers S.M., Callahan S.C., Zhang D., Wong J., Landry J.P., Lazar A.J., Livingston J.A., Guadagnolo B.A., Lyu H.G., Lillemoe H., Roland C.L., Keung E.Z., Scally C.P., Hunt K.K., McCutcheon I.E., Slopis J.M., Gu J., Scheet P., Wang L., Rai K., Torres K.E. Plasma DNA Methylation-Based Biomarkers for MPNST Detection in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Mol Carcinog*. 2025; 64(1): 44–56. doi: 10.1002/mc.23825.
15. Kresbach C., Dottermusch M., Eckhardt A., Ristow I., Paplomatas P., Altendorf L., Wefers A.K., Bockmayr M., Belakhova S., Tran I., Pohl L., Neyazi S., Bode H., Farschtschi S., Well L., Friedrich R.E., Reuss D., Snuderl M., Hagel C., Mautner V.F., Schüller U. Atypical neurofibromas reveal distinct epigenetic features with proximity to benign peripheral nerve sheath tumor entities. *Neuro Oncol*. 2023; 25(9): 1644–55. doi: 10.1093/neuonc/noad053.
16. Мустафин Р.Н. Клиническая характеристика нейрофиброматоза 1-го типа в Республике Башкортостан. Архив внутренней медицины. 2025; 15(3): 199–205. [Mustafin R.N. Clinical characteristics of neurofibromatosis type 1 in the Republic of Bashkortostan. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2025; 15(3): 199–205. (in Russian)]. doi: 10.20514/2226-6704-2025-15-3-199-205. EDN: HJYYBD.
17. Chalertpet K., Pin-On P., Apornetewan C., Patchsung M., Ingrungruanglert P., Israsena N., Mutirangura A. Argonaute 4 as an Effector Protein in RNA-Directed DNA Methylation in Human Cells. *Front Genet*. 2019; 10: 645. doi: 10.3389/fgene.2019.00645.
18. Takei T., Tsukada M., Tamura K., Hara-Nishimura I., Fukao Y., Kurihara Y., Matsui M., Saze H., Tsuzuki M., Watanabe Y., Hamada T. ARGONAUTE1-binding Tudor domain proteins function in small interfering RNA production for RNA-directed DNA methylation. *Plant Physiol*. 2024; 195(2): 1333–46. doi: 10.1093/plphys/kiad135.
19. Tritto V., Bettinaglio P., Mangano E., Cesaretti C., Marasca F., Castronovo C., Bordoni R., Battaglia C., Saletti V., Ranzani V., Bodega B., Eoli M., Natacci F., Riva P. Genetic/epigenetic effects in NF1 microdeletion syndrome: beyond the haploinsufficiency, looking at the contribution of not deleted genes. *Hum Genet*. 2024; 143(6): 775–95. doi: 10.1007/s00439-024-02683-0.
20. Wang M., Wang Z., Zhu X., Guan S., Liu Z. NFKB1-miR-612-FAIM2 pathway regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2019; 55(7): 491–500. doi: 10.1007/s11626-019-00370-3.
21. Masliah-Planchon J., Pasmant E., Luscan A., Laurendeau I., Ortonne N., Hivelin M., Varin J., Valeyrie-Allanore L., Dumaine V., Lantieri L., Leroy K., Parfait B., Wolkenstein P., Vidaud M., Vidaud D., Bièche I. MicroRNAome profiling in benign and malignant neurofibromatosis type 1-associated nerve sheath tumors: evidences of PTEN pathway alterations in early NF1 tumorigenesis. *BMC Genomics*. 2013; 14: 473. doi: 10.1186/1471-2164-14-473.
22. Amirnasr A., Verdijk R.M., van Kuijk P.F., Kartal P., Vriend A.L.M., French P.J., van Royen M.E., Taal W., Sleijfer S., Wiemer E.A.C. Deregulated microRNAs in neurofibromatosis type 1 derived malignant peripheral nerve sheath tumors. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 2927. doi: 10.1038/s41598-020-59789-4.
23. Khosravi T., Oladnabi M. The role of miRNAs and lncRNAs in neurofibromatosis type 1. *J Cell Biochem*. 2023; 124(1): 17–30. doi: 10.1002/jcb.30349.
24. Na Y., Hall A., Choi K., Hu L., Rose J., Coover R.A., Miller A., Hennigan R.F., Dombi E., Kim M.O., Subramanian S., Ratner N., Wu J. MicroRNA-155 contributes to plexiform neurofibroma growth downstream of MEK. *Oncogene*. 2021; 40(5): 951–63. doi: 10.1038/s41388-020-01581-9.
25. Lee M.J., Tsai Y.J., Lin M.Y., You H.L., Kalyanam N., Ho C.T., Pan M.H. Calcineurin-induced death of malignant peripheral nerve sheath tumor cells by activation of histone acetyltransferase. *Phytomedicine*. 2019; 57: 377–84. doi: 10.1016/j.phymed.2019.01.001.
26. Zhu H., Yang J., Yang S. MicroRNA-103a-3p potentiates chemoresistance to cisplatin in non-small cell lung carcinoma by targeting neurofibromatosis 1. *Exp Ther Med*. 2020; 19(3): 1797–805. doi: 10.3892/etm.2020.8418.
27. Wang S., Ma G., Zhu H., Lv C., Chu H., Tong N., Wu D., Qiang F., Gong W., Zhao Q., Tao G., Zhou J., Zhang Z., Wang M. miR-107 regulates tumor progression by targeting NF1 in gastric cancer. *Sci Rep*. 2016; 6: 36531. doi: 10.1038/srep36531.
28. Tan X., Wang S., Yang B., Zhu L., Yin B., Chao T., Zhao J., Yuan J., Qiang B., Peng X. The CREB-miR-9 negative feedback microcircuitry coordinates the migration and proliferation of glioma cells. *PLoS One*. 2012; 7(11): e49570. doi: 10.1371/journal.pone.0049570.
29. Wang Z., Ma K., Pitts S., Cheng Y., Liu X., Ke X., Kovaka S., Ashktorab H., Smoot D.T., Schatz M., Wang Z., Meltzer S.J. Novel circular RNA circNF1 acts as a molecular sponge, promoting gastric cancer by absorbing miR-16. *Endocr Relat Cancer*. 2019; 26(3): 265–77. doi: 10.1530/ERC-18-0478.
30. Li S., Li W., Chen G., Huang J., Li W. MiRNA-27a-3p induces temozolomide resistance in glioma by inhibiting NF1 level. *Am J Transl Res*. 2020; 12(8): 4749–56.
31. Lu H., Liu P., Pang Q. MiR-27a-3p/miR-27b-3p Promotes Neurofibromatosis Type 1 via Targeting of NF1. *J Mol Neurosci*. 2021; 71(11): 2353–363. doi: 10.1007/s12031-020-01779-2.
32. Tatura R., Buchholz M., Dickson D.W., van Swieten J., McLean C., Höglinger G., Müller U. microRNA profiling: increased expression of miR-147a and miR-518e in progressive supranuclear palsy (PSP). *Neurogenetics*. 2016; 17(3): 165–71. doi: 10.1007/s10048-016-0480-6.
33. Chai G., Liu N., Ma J., Li H., Oblinger J.L., Pralhad A.K., Gong M., Chang L.S., Wallace M., Muir D., Guha A., Phipps R.J., Hock J.M., Yu X. MicroRNA-10b regulates tumorigenesis in neurofibromatosis type 1. *Cancer Sci*. 2010; 101(9): 1997–2004. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01616.x.

34. Sedani A., Cooper D.N., Upadhyaya M. An emerging role for microRNAs in NF1 tumorigenesis. *Hum Genomics*. 2012; 6(1): 23. doi: 10.1186/1479-7364-6-23.
35. Paschou M., Doxakis E. Neurofibromin 1 Is a miRNA Target in Neurons. *PLOS ONE*. 2012; 7(10): e46773. doi: 10.1371/journal.pone.0046773.
36. Yap Y.S., McPherson J.R., Ong C.K., Rozen S.G., Teh B.T., Lee A.S., Callen D.F. The NF1 gene revisited – from bench to bedside. *Oncotarget*. 2014; 5(15): 5873–92. doi: 10.18632/oncotarget.2194.
37. Sun X.X., Zhang S.S., Dai C.Y., Peng J., Pan Q., Xu L.F., Ma X.L. LukS-PV-Regulated MicroRNA-125a-3p Promotes THP-1 Macrophages Differentiation and Apoptosis by Down-Regulating NF1 and Bcl-2. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 44(3): 1093–1105. doi: 10.1159/000485415.
38. Krell A., Wolter M., Stojcheva N., Hertler C., Liesenberg F., Zapata M., Weller M., Malzkorn B., Reifemberger G. MiR-16-5p is frequently down-regulated in astrocytic gliomas and modulates glioma cell proliferation, apoptosis and response to cytotoxic therapy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019; 45(5): 441–58. doi: 10.1111/nan.12532.
39. Gao P., Wang H., Li H., Shu L., Han Z., Li S., Cheng H., Dai X. miR-21-5p Inhibits the Proliferation, Migration, and Invasion of Glioma by Targeting S100A10. *J Cancer*. 2023; 14(10): 1781–93. doi: 10.7150/jca.84030.
40. Miao W., Li N., Gu B., Yi G., Su Z., Cheng H. MiR-27b-3p suppresses glioma development via targeting YAP1. *Biochem Cell Biol*. 2020; 98(4): 466–73. doi: 10.1139/bcb-2019-0300.
41. Mustafafov D., Siddiqui S.S., Klena L., Karteris E., Braoudaki M. SV2B/miR-34a/miR-128 axis as prognostic biomarker in glioblastoma multiforme. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 6647. doi: 10.1038/s41598-024-55917-6.
42. He J., Huang Z., He M., Liao J., Zhang Q., Wang S., Xie L., Ouyang L., Koeffler H.P., Yin D., Liu A. Circular RNA MAPK4 (circ-MAPK4) inhibits cell apoptosis via MAPK signaling pathway by sponging miR-125a-3p in gliomas. *Mol Cancer*. 2020; 19(1): 17. doi: 10.1186/s12943-019-1120-1.
43. Li D., Hu J., Li S., Zhou C., Feng M., Li L., Gao Y., Chen X., Wu X., Cao Y., Hao B., Chen L. LINC01393, a Novel Long Non-Coding RNA, Promotes the Cell Proliferation, Migration and Invasion through MiR-128-3p/NUSAP1 Axis in Glioblastoma. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(6): 5878. doi: 10.3390/ijms24065878.
44. Lei C., Jing G., Jichao W., Xiaohui L., Fang Q., Hua G., Yazhou M., Zhang Y. MiR-137's Tumor Suppression on Prolactinomas by Targeting MITF and Modulating Wnt Signaling Pathway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(12): 6391–402. doi: 10.1210/je.2018-02544.
45. Xu P., Ge F.H., Li W.X., Xu Z., Wang X.L., Shen J.L., Xu A.B., Hao R.R. MicroRNA-147a Targets SLC40A1 to Induce Ferroptosis in Human Glioblastoma. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2022; 2843990. doi: 10.1155/2022/2843990.
46. Zhu M., Zhao W., Zhao H., Zhang J. Diagnostic and prognostic value of microRNA-193b in patients with glioma and its effect on tumor progression. *Oncol Lett*. 2019; 18(5): 4882–90. doi: 10.3892/ol.2019.10819.
47. Shen J., Xiong J., Shao X., Cheng H., Fang X., Sun Y., Di G., Mao J., Jiang X. Knockdown of the long noncoding RNA XIST suppresses glioma progression by upregulating miR-204-5p. *J Cancer*. 2020; 11(15): 4550–59. doi: 10.7150/jca.45676.
48. Nix J.S., Yuan M., Imada E.L., Ames H., Marchionni L., Gutmann D.H., Rodriguez F.J. Global microRNA profiling identified miR-10b-5p as a regulator of neurofibromatosis 1 (NF1)-glioma migration. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021; 47(1): 96–107. doi: 10.1111/nan.12641.
49. Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на онкогены и онкосупрессоры в канцерогенезе. *Современная онкология*. 2021; 23(4): 666–73. [Mustafin R.N. Influence of retroelements on oncogenes and tumor suppressors in carcinogenesis. *Journal of Modern Oncology*. 2021; 23(4): 666–73. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201199. EDN: SXXLXG.
50. Alesi V., Genovese S., Lepri F.R., Catino G., Loddo S., Orlando V., di Tommaso S., Morgia A., Martucci L., Di Donato M., Digilio M.C., Dallapiccola B., Novelli A., Capolino R. Deep Intronic LINE-1 Insertions in NF1: Expanding the Spectrum of Neurofibromatosis Type 1-Associated Rearrangements. *Biomolecules*. 2023; 13(5): 725. doi: 10.3390/biom13050725.
51. Hoyt S.J., Storer J.M., Hartley G.A., Grady P.G.S., Gershman A., de Lima L.G., Limouse C., Halabian R., Wojenski L., Rodriguez M., Altomose N., Rhie A., Core L.J., Gerton J.L., Makalowski W., Olson D., Rosen J., Smit A.F.A., Straight A.F., Vollger M.R., Wheeler T.J., Schatz M.C., Eichler E.E., Phillippy A.M., Timp W., Miga K.H., O'Neill R.J. From telomere to telomere: The transcriptional and epigenetic state of human repeat elements. *Science*. 2022; 376(6588): eabk3112. doi: 10.1126/science.abk3112.
52. Tavares E., Tang C.Y., Vig A., Li S., Billingsley G., Sung W., Vincent A., Thiruvahindrapuram B., Héon E. Retrotransposon insertion as a novel mutational event in Bardet-Biedl syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7(2): e00521. doi: 10.1002/mgg3.521.
53. Perez-Becerril C., Evans D.G., Smith M.J. Pathogenic noncoding variants in the neurofibromatosis and schwannomatosis predisposition genes. *Hum Mutat*. 2021; 42(10): 1187–207. doi: 10.1002/humu.24261.
54. Payer L.M., Steranka J.P., Ardeljan D., Walker J., Fitzgerald K.C., Calabresi P.A., Cooper T.A., Burns K.H. Alu insertion variants alter mRNA splicing. *Nucleic Acids Res*. 2019; 47(1): 421–31. doi: 10.1093/nar/gky1086.
55. Мустафин Р.Н. Участие ретроэлементов в хромоаногенезе при развитии злокачественных новообразований. *Сибирский онкологический журнал*. 2024; 23(5): 146–56. [Mustafin R.N. Participation of retroelements in chromoanagenesis in cancer development. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(5): 146–56. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-5-146-156. EDN: SZYGML.
56. Park E.G., Ha H., Lee D.H., Kim W.R., Lee Y.J., Bae W.H., Kim H.S. Genomic Analyses of Non-Coding RNAs Overlapping Transposable Elements and Its Implication to Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(16): 8950. doi: 10.3390/ijms23168950.

Поступила/Received 02.04.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 26.08.2025

Принята к публикации/Accepted 28.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мустафин Рустам Наилевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 4810-2535. Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

ВКЛАД АВТОРА

Мустафин Рустам Наилевич: разработка концепции научной работы, сбор и обработка данных, написание статьи. Автор одобрил финальную версию статьи перед публикацией, выразил согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Rustam N. Mustafin, PhD, Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

AUTHOR CONTRIBUTION

Rustam N. Mustafin: study conception, data collection, writing of the manuscript.

The author approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The author declares that he has no conflict of interest.