



© Р.Н. Мустафин

Роль LINE-ретроэлементов в развитии рака молочной железы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Российская Федерация

© Rustam N. Mustafin

The Role of LINE Retrotransposons in Breast Cancer Development

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, the Russian Federation

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием в мире. В 5–15 % случаев болезнь является моногенной, обусловленной гетерозиготными герминальными мутациями в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51D*, *RAD51C*, *PALB2*. Большинство случаев РМЖ являются многофакторным заболеванием, ассоциированным с множеством SNP, многие из которых расположены в межгенных и интронных областях, где локализируются гены ретроэлементов и произошедших от них генов некодирующих РНК. Наиболее распространенными ретроэлементами в геноме человека являются LINE, активация которых при РМЖ определена в ряде научных публикаций. Описаны механизмы влияния LINE на канцерогенез РМЖ за счет активации геномной нестабильности, хромоанагенеза, образования онкогенов и инактивации онкосупрессоров. Можно предположить, что ассоциированные с РМЖ SNP оказывают свое влияние на развитие рака за счет активации и изменения свойств LINE и взаимодействующих с ними микроРНК. Анализ научной литературы подтверждает данное предположение: при РМЖ определено изменение экспрессии произошедших от ретроэлементов 16 онкогенных микроРНК, которые могут быть использованы в качестве мишеней для таргетной противоопухолевой терапии. Кроме того, описано 22 онкосупрессорных произошедших от LINE микроРНК, которые перспективны для лечения РМЖ. Описано также взаимодействие восьми произошедших от LINE микроРНК с длинными некодирующими РНК, в эволюции которых ключевую роль также играют ретроэлементы. Исследование этих данных может раскрыть новые механизмы патогенеза РМЖ с участием LINE, длинных некодирующих РНК и микроРНК.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК; канцерогенез; микроРНК; рак молочной железы; ретроэлементы

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Роль LINE-ретроэлементов в развитии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2026; 72(1): 193-202.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2368>

Breast cancer (BC) is the most prevalent malignancy worldwide. In 5–15% of cases, the disease is monogenic, caused by heterozygous germline mutations in genes such as *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51D*, *RAD51C*, and *PALB2*. Most BC cases, however, are multifactorial, associated with numerous single nucleotide polymorphisms (SNPs). Many of these SNPs are located in intergenic and intronic regions that harbor retrotransposon sequences, including those of long interspersed nuclear elements (LINEs), and genes for non-coding RNAs (ncRNAs) derived from them. LINEs are the most abundant retrotransposons in the human genome, and their activation in BC has been documented in several studies. Various mechanisms by which LINEs influence BC carcinogenesis have been described, including the promotion of genomic instability, chromoanagenesis, oncogene formation, and tumor suppressor inactivation. It can be assumed that BC-associated SNPs affect cancer development by altering the activity and properties of LINEs and the microRNAs that interact with them. Analysis of the scientific literature supports this hypothesis. In BC, altered expression of 16 oncogenic microRNAs derived from retrotransposons has been identified, suggesting their potential as targets for anti-cancer therapy. Furthermore, 22 tumor-suppressive microRNAs of LINE origin with therapeutic promise have been described. The interaction of eight such LINE-derived microRNAs with long non-coding RNAs (lncRNAs), the evolution of which is also heavily influenced by retroelements, has also been reported. Investigating these relationships may reveal novel mechanisms of BC pathogenesis involving LINEs, lncRNAs, and microRNAs.

Keywords: long non-coding RNA; carcinogenesis; microRNAs; breast cancer; retroelements

For Citation: Rustam N. Mustafin. The role of LINE retroelements in breast cancer development. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2026; 72(1): 193-202.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2026-72-1-OF-2368>

✉ Контакты: Мустафин Рустам Наилевич, ruji79@mail.ru

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире. Согласно последним данным International Agency for Research on Cancer, стандартизированный по возрасту показатель за-

болеваемости РМЖ составляет 46,2 на 100 тыс. населения. В России заболеваемость РМЖ составляет 11,8 % из всех известных злокачественных опухолей [1]. Около 10 % случаев РМЖ являются моногенными вследствие гетерозиготных герминальных мутаций в генах-супрессорах опухолей. 1/5 таких моногенных форм РМЖ

обусловлены патогенными мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Также причинами моногенных форм РМЖ могут быть патогенные варианты в генах *ATM*, *BARD1*, *CHEK2*, *RAD51D*, *RAD51C*, *PALB2*. Однако моногенными событиями можно объяснить не более 50 % наследственного рака [2]. Все эти формы относятся к проявлениям наследственных опухолевых синдромов с разной частотой встречаемости. Примерами являются аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (мутации в генах *FAS*, *CASP10*), синдромы Ли-Фраумени (мутации в гене *TP53*), Ли-Фраумени 2 (мутации в гене *CHEK2*), Коудена (мутации в генах *PTEN*, *KLLN*, *SDHD*, *SDHB*), Пейтца-Егерса (мутации в генах *LKB1*, *STK11*) [3], нейрофиброматоз 1-го типа (мутации в гене *NF1*), наследственный рак желудка (мутации в гене *CDH1*). Однако большинство случаев РМЖ являются многофакторными заболеваниями с влиянием среды и наследственной предрасположенности с ассоциацией специфических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [2].

РМЖ проявляет значительную гетерогенность в соответствии с экспрессией в нем рецепторов эстрогенов (ER), эпидермального фактора роста 2 (HER2) и прогестерона (PR). Выделяют четыре основных молекулярных подтипа РМЖ: люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и трижды негативный РМЖ (ТНРМЖ) [4] (около 25 % всех инвазивных карцином). Для каждого подтипа используются различные стратегии, включая оперативное лечение (мастэктомия), лучевую и гормональную терапию, химиотерапию, анти-HER2 терапию [4]. При этом ТНРМЖ характеризуется выраженной агрессивностью, высокой злокачественностью [5] и химиорезистентностью. Разрабатываются новые схемы воздействия на ТНРМЖ, включая иммунотерапию (в частности, использование ингибиторов иммунных контрольных точек) и таргетную терапию (направленную на специфические молекулы-мишени) [4]. Ключевое значение в таких методах имеют генетические исследования.

В 2015 г. был проведен метаанализ полногеномных поисков ассоциаций (GWAS — genome-wide association study) специфических локусов генома с развитием РМЖ. В результате было обнаружено 79 локусов, ассоциированных с РМЖ, среди которых подробно проанализированы 15 новых SNP, расположенных в регуляторных, интронных или межгенных областях белок-кодирующих генов. Например, rs72755295 расположен в интроне гена *EXO1* (кодирует экзонуклеазу, фермент широкого действия, задействованный в репаративных процессах, в репликации ДНК и в мейозе) белок репарации ошибочно спаренных нуклеотидов), rs6507583 — в области 18q12.3, взаимодействующей с промотором гена *SETB1*

(кодирует метилтрансферазу лизина гистонов) [6]. В 2020 г. метаанализ позволил выявить 32 новых однонуклеотидных полиморфизма (SNP — single nucleotide polymorphism) предрасположенности к РМЖ. Большинство таких SNP расположены в межгенных, регуляторных областях и в интронах генов [7], что характерно для большинства многофакторных болезней [8]. В то же время в межгенных, регуляторных областях и интронах генов располагаются большинство мобильных генетических элементов (МГЭ), генов длинных некодирующих РНК (днРНК) и микроРНК [9]. Соответственно, можно предположить, что ассоциированные с РМЖ полиморфные локусы, вероятно, влияют на функционирование днРНК, микроРНК и МГЭ [10].

Наибольший интерес в развитии РМЖ представляет исследование роли МГЭ, поскольку они занимают почти половину всех последовательностей ДНК генома человека (46,67 %). Большинство из них представлены ретроэлементами (РЭ), которые перемещаются в новые локусы с помощью механизма копирования и вставки. Самыми распространенными РЭ являются автономные не содержащие LTRs (long terminal repeats, длинные концевые повторы) LINEs (long interspersed nuclear elements), занимающие 21 % генома, тогда как неавтономные SINE (short interspersed nuclear elements) — 13 %, а содержащие LTR РЭ — 9 % [9]. МГЭ являются эволюционными источниками генов некодирующих РНК. Так, 82,5 % транскриптов днРНК содержат не менее одной экзонизированной последовательности МГЭ. Согласно базе данных MDTEs (miRNAs-derived from transposable elements) человека, в общей сложности 2 883 зрелых микроРНК комплементарны последовательностям МГЭ. С учетом многокопийности различных МГЭ, идентифицировано 474 микроРНК, полностью или частично перекрывающихся последовательностям МГЭ, что говорит об их происхождении или образовании из транскриптов МГЭ путем процессинга [11].

С учетом глобального масштаба распространенности МГЭ по всему геному человека, вероятно, что ассоциированные с РМЖ SNP могут активировать РЭ, вызывать изменение их функции вследствие замены нуклеотидов, а также влиять на особенности взаимодействий с ними микроРНК и днРНК. Примером является полиморфный вариант rs1972820 в 3'-нетранслируемой области (UTR — untranslated region) гена *ERBB4* (кодирует рецептор тирозиновой протеинкиназы, член семейства рецепторов эпидермального фактора роста). Аллель G в локусе rs1972820 изменяет связывание 3'-UTR гена с онкогенной микроРНК miR-3144-3p, что снижает риск РМЖ [12]. Эволюционным источником

miR-3144-3p является LINE1 [11], что позволяет предположить влияние данного РЭ на развитие РМЖ. Патологическая активация LINE характерна для канцерогенеза РМЖ и других злокачественных новообразований [13, 14], что подтверждено в клинических исследованиях.

Свидетельства влияния LINE на развитие рака молочной железы

У больных РМЖ определены эпигенетические изменения, ведущие к активации LINE1, которые характеризуются гипометилированием их локусов [15]. Худший прогноз РМЖ также был ассоциирован с гипометилированием LINE1 [16]. При инвазивном РМЖ негативный ER статус коррелировал с гипометилированием LINE1, а его степень значительно различалась в разных подтипах РМЖ [17]. Для неспособных к транспозициям LINE1 (за счет усечения 5'-конца) в клетках РМЖ определена способность связываться с транскрипционными факторами на их 3'-концах с изменением экспрессии генов [18]. С помощью обратнотранскриптной ПЦР было показано, что экспрессия LINE1 нарушает дифференцировку клеток РМЖ и способствует метастазам в лимфатические узлы [19].

При исследовании 7 769 образцов различных злокачественных новообразований в 3 864 из них было выявлено повышение экспрессии LINE, что коррелировало с активацией 106 онкогенов с процессами онко-экзаптации в половине образцов РМЖ [13]. Сходные результаты были получены в другой работе с изучением 2 954 образцов различных опухолей, когда более чем в 50 % тканей РМЖ были выявлены инсерции РЭ, главным образом LINE1 [14]. Активирован-

ные LINE, помимо активации онкогенов, способствуют канцерогенезу за счет ингибирования онкосупрессоров. Данное свойство отмечено для LINE1 в отношении генов *WT1* [20], *MCC* [21], *PTEN* [22], *APC* [23].

Активация LINE стимулирует развитие РМЖ также за счет поддержания длины теломер в клеточных делениях с индукцией hTERT [24]. Кроме того, патологически экспрессирующиеся LINE являются источниками ферментов, с помощью которых происходит ретротранспозиция неавтономных РЭ, таких как Alu, также вовлеченных в канцерогенез РМЖ [25]. Активированные LINE1 при РМЖ способствуют геномной нестабильности и хромоанагенезу [26], в то время как данный процесс определяют в 60 % случаев метастатического РМЖ [27] и более чем в половине образцов HER2-позитивных РМЖ [28]. Таким образом, LINE способствуют развитию РМЖ различными путями, в т. ч. посредством взаиморегуляции с произошедшими от них микроРНК (рис. 1).

Роль онкогенных микроРНК, произошедших от ретроэлементов, в развитии рака молочной железы

МикроРНК относятся к эпигенетическим факторам, которые включают также метилирование ДНК, модификации хвостов гистонов с ремоделированием хроматина и воздействие днРНК. Драйверами данных механизмов являются ретроэлементы, поскольку оказывают влияние на ремоделирование хроматина и экспрессию некодирующих РНК [29]. Данные эффекты обусловлены происхождением от ретроэлементов днРНК и микроРНК человека [11], вследствие

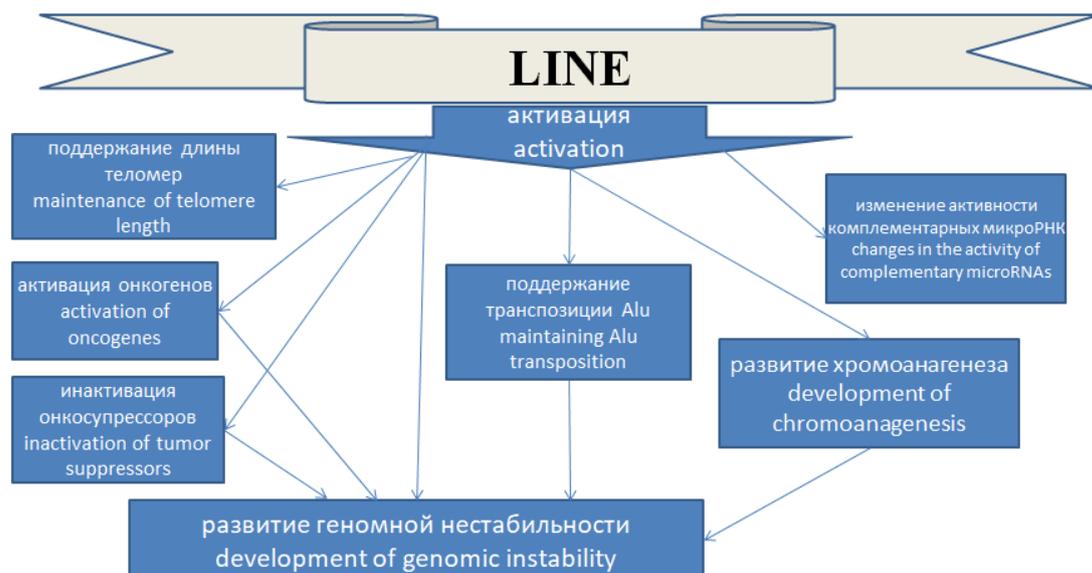


Рис. 1. Схема путей влияния LINE на развитие рака молочной железы
Fig. 1. The role of LINE retrotransposons in breast cancer development

чего комплементарные по последовательностям некодирующим РНК транскрипты РЭ функционируют в качестве «губок», ингибируя эффект воздействия нкРНК на их гены-мишени. Кроме того, микроРНК могут возникать непосредственно из транскриптов РЭ [11], которые способны стимулировать развитие РМЖ, действуя как онкогенные молекулы. Роль таких микроРНК может быть определена путем изучения их экспрессии в образцах РМЖ, определением уровней микроРНК в плазме крови и концентрации циркулирующих везикулярных форм микроРНК [30].

Наиболее богатыми источниками микроРНК являются LINE, в т. ч. LINE1 и особенно LINE2, которые были интегрированы в геном человека около 100–300 млн лет назад. МикроРНК образуются непосредственно из 3'-конца консенсусной последовательности LINE2. Поэтому мишенями таких микроРНК являются белок-кодирующие гены, содержащие на своих 3'-нетранслируемых областях (UTR) последовательности LINE2 [30] (рис. 2). Так, уровни miR-28-3p в плазме крови больных РМЖ снижены, по сравнению со здоровыми женщинами [31]. Повышенная экспрессия miR-95-3p в тканях ТНРМЖ ассоциирована с худшей выживаемостью больных [5]. Мишенью miR-95-3p в данных механизмах является мРНК гена *AKAP12* (белковый продукт гена усиливает пролиферацию, миграцию и инвазию клеток РМЖ). Уровни взаимодействующих с miR-95-3p кольцевой РНК *circ_0001777* снижены в тканях ТНРМЖ. Предполагается использование данной кольцевой РНК в таргетной терапии ТНРМЖ [32]. При РМЖ наиболее выраженное повышение экспрессии определяется для miR-151a-3p [33]. Среди циркулирующих микроРНК у больных РМЖ определены повышенные уровни miR-151a-5p, которые снижаются после оперативного лечения РМЖ [34].

В тканях и клеточных линиях РМЖ определяется значительное повышение уровней miR-

325-3p, нацеленной на мРНК гена *S100A2* [35]. Онкогенная в отношении РМЖ miR-552-5p, нацеленная на *WIF1* (Wnt inhibitory factor-1) является мишенью днРНК *SLC16A1-AS1*, усиленная экспрессия которой подавляет рост и метастазирование РМЖ [36]. MiR-576-5p, которая является мишенью онкосупрессорной днРНК *LINC-PINT*, ингибирует мРНК гена *MEIS2* (кодирует гомеобокс Meis 2), что подавляет PPP3CC (protein phosphatase 3 catalytic subunit gamma) путем инактивации ядерного фактора κB (NF-κB) [37]. MiR-582-5p способствует метастазированию и инвазии ТНРМЖ путем ингибирования *СМТМ8* (хемокиноподобный фактор) [38]. MiR-616-3p способствует метастазированию РМЖ за счет ингибирования гена *TIMP2* (кодирует семейство ингибиторов матриксных металлопротеиназ) с регуляцией сигналинга MMP (матриксной металлопротеиназы) [39]. В клетках РМЖ и во внеклеточных везикулах определены повышенные уровни miR-887-3p, нацеленного на *BTBD7* (кодирует ядерный белок, участвующий в морфогенезе). В то же время повышенная экспрессия *BTBD7* устраняла химиорезистентность клеток РМЖ [40].

Исследование тканей ТНРМЖ показало повышенную экспрессию miR-1271-3p, вовлеченного в регуляцию путей сигналинга гормонов щитовидной железы. Повышенные уровни miR-1271-3p ассоциированы с рецидивом ТНРМЖ [41]. Уровни miR-1825 в сыворотке крови больных РМЖ до мастэктомии достоверно выше, по сравнению со здоровым контролем и больными после оперативного лечения [42]. MiR-3118, ингибирующая *PHLPP2* (кодирует серин-треониновую фосфатазу), является мишенью днРНК *HAND2-AS1*, которая подавляет пролиферацию и миграцию клеток РМЖ [43]. Экспрессия miR-4433b-5p в экстрацеллюлярных везикулах образцов РМЖ выше, по сравнению с нормальным контролем [44]. Усиленная экспрессия miR-5698 в сыворотке крови пациентов

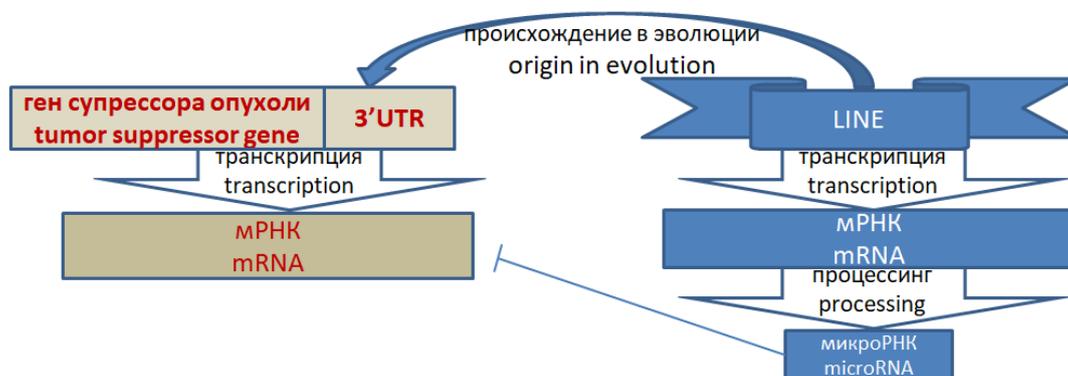


Рис. 2. Схема взаимосвязи ретроэлементов LINE с онкогенными микроРНК в канцерогенезе рака молочной железы (UTR — untranslated region, нетранслируемая область гена)

Fig. 2. Relationship between LINE retrotransposons and oncogenic microRNAs in breast cancer carcinogenesis (UTR — untranslated region)

Таблица 1. Происшедшие от ретроэлементов микроРНК, экспрессия которых повышена при РМЖ
Table 1. Retroelement-derived microRNAs upregulated in breast cancer

	РЭ-источник микроРНК RE-source of miRNA	МикроРНК miRNA	Механизм действия / гены-мишени микроРНК (miRDB) Mechanism of action / microRNA target genes (miRDB)	Автор Author
1	LINE2	miR-95-3p	<i>AKAP12</i> [32]	[5]
2	LINE2	miR-151a-3p	<i>FAM120AOS, AGO2, RPS6KA5, ME1, UPP2, YTHDF3, PIP2NA</i> (miRDB)	[33]
3	LINE2	miR-151a-5p	<i>UTY, FANCA, SEZ6L, AK2, RALGAP1, APH1A, NDE1, RGS17</i> (miRDB)	[34]
4	LINE2	miR-325-3p	<i>S100A2</i> [35]	[35]
5	LINE1	miR-552-5p	<i>WIFI</i> [36]	[36]
6	LINE1	miR-576-5p	<i>ICA1L, CUL3, CCDC148, NR4A3, ADAMTS3, FUT9, DNAL1</i> (miRDB)	[37]
7	LINE-CR1	miR-582-5p	<i>CMTM8</i> [38]	[38]
8	LINE2	miR-616-3p	<i>TIMP2</i> [39]	[39]
9	LINE2	miR-887-3p	<i>BTBD7</i> [40]	[40]
10	LINE2	miR-1271-3p	<i>MEF2A, DPYSL5, MTDH, USP3, WTAP, MAP3K20, ZCCHC10, STK35</i> (miRDB)	[41]
11	LINE2	miR-1825	<i>CLCN3, NAA40, FUT9, DHX58, ABCA1, SNN, TUBG1</i> (miRDB)	[42]
12	LINE1	miR-3118	<i>PHLPP2</i> [43]	[43]
13	LINE1	MiR-3144	<i>ERBB4</i> [12]	[12]
14	LINE2	miR-4433b-5p	<i>CAMKK2, ABHD13, SOX6, DDX20, STK32A, NAT8L, CNTN1</i> (miRDB)	[44]
15	LINE1	miR-5698	<i>MECP2, PPP1R9B, NFIX, WIZ, SLC6A17, CASTOR2, NR1D1, SRF</i> (miRDB)	[45]
16	LINE1	miR-8084	<i>ING2</i> [46]	[46]

ассоциирована с худшей выживаемостью при РМЖ [45]. В плазме крови и тканях опухоли больных РМЖ определено значительно повышение уровней miR-8084, которая способствует пролиферации клеток РМЖ за счет активации АКТ и ERK1/2, а также ингибирует апоптоз, подавляя связанные с p53-BAX сигнальные пути. Мишенью miR-8084 является также онкосупрессорный ген *ING2* [46]. В табл. 1 представлены обобщающие данные возникающих из РЭ микроРНК, обладающих онкогенными свойствами. Использование данных микроРНК в качестве объектов для ингибирующего воздействия может стать перспективным направлением для таргетной терапии РМЖ.

Роль онкосупрессорных микроРНК, произошедших от ретроэлементов, в развитии рака молочной железы

Повышенная экспрессия LINE при развитии РМЖ может снижать уровни микроРНК, произошедшие от них в эволюции за счет комплементарного связывания в качестве «губки» их транскриптов, что свойственно для днРНК. Действительно, транскрипты LINE могут функционировать в качестве днРНК-подобных молекул, регулируя экспрессию генов на эпигенетическом уровне [47]. Такие механизмы могут лежать в основе снижения уровней микроРНК, проявляющих свойства супрессоров опухолей при РМЖ

(рис. 3). Например, miR-28-5p, ингибирующая миграцию клеток РМЖ путем регуляции генов *WSB2* (WD repeat and SOCS box containing 2) [48], *CENPF* (кодирует белок, связанный с комплексом центромера-кинетохор) [49] и *LDHA* (кодирует лактатдегидрогеназу А) [50], является мишенью днРНК MCM3AP-AS1, которая способствует прогрессированию РМЖ [49] и мишенью circ-CSNK1G (участвует в миграции, инвазии и пролиферации ТНРМЖ [50]). Экспрессия miR-28-3p при РМЖ также снижена [31]. MiR-130a-3p проявляет онкосупрессорные свойства за счет блокирования сигнального каскада Wnt при ТНРМЖ [51]. Низкие уровни miR-181c-5p, которая ингибирует ген *MAP4K4* (кодирует онкогенную серин-терониновую протеинкиназу) определены при ТНРМЖ [52].

MiR-374c-5p подавляет развитие РМЖ путем связывания с геном *TAF7* (кодирует компонент белкового комплекса, связывающегося с ТАТА-боксом с рекрутированием РНК-полимеразы-II) [53]. MiR-493-5p функционирует в качестве супрессора роста и инвазивности клеток РМЖ за счет воздействия на *FUT4*, связываясь с 3'UTR его мРНК [54]. MiR-576-3p, являющаяся мишенью онкогенной *hsa_circ0012673*, ингибирует *SOX4* (SRY-box transcription factor 4), подавляя таким образом пролиферацию, миграцию и инвазию клеток РМЖ [55]. MiR-578, являющаяся мишенью онкогенной *hsa_circ_0008673*, ингибирует *GINS4* (белок, играющий роль в инициа-

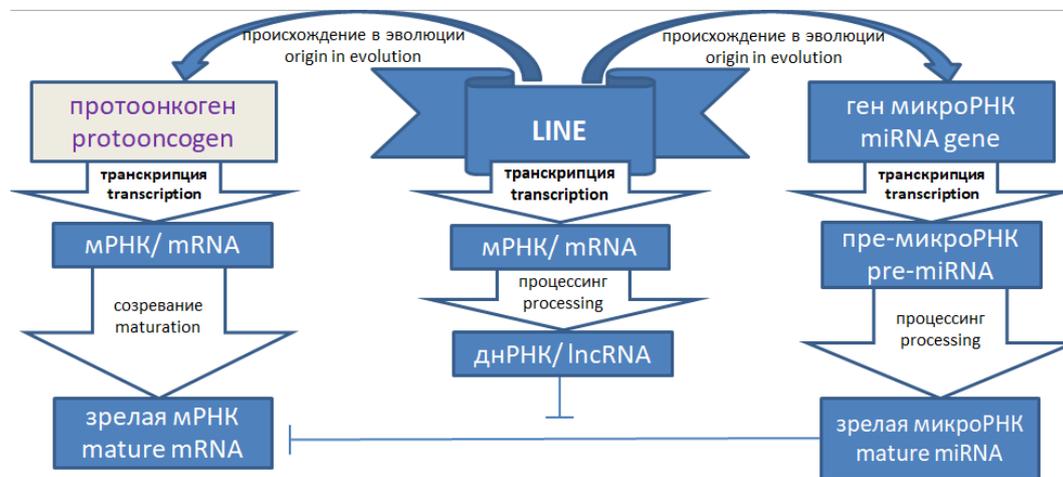


Рис. 3. Механизмы влияния LINE на онкосупрессорные микроРНК в канцерогенезе рака молочной железы
 Fig. 3. Proposed mechanisms of LINE retrotransposon impact on tumor-suppressive microRNAs in breast cancer

ции репликации ДНК) [56]. MiR-582-3p служит негативным регулятором гена *SFXN1* (кодирует сидерофлексин — митохондриальный мембранный белок), экспрессия которого связана с плохим прогнозом у пациентов с РМЖ [57]. Уровни онкосупрессорной miR-588 снижены в тканях РМЖ, поэтому использование загруженной в экзосомы с помощью электропорации miR-588, показавшее свою эффективность, может быть использовано в таргетной терапии РМЖ [58].

MiR-606 подавляет развитие и метастазирование ТНРМЖ путем воздействия на ген *STC1* (кодирует гликопротеин Stanniocalcin 1, обладающий аутокринными и паракринными функциями). Трансфекция miR-606 в ткани ТНРМЖ подавляет пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток, индуцируя их апоптоз. Поэтому данный метод является перспективным для таргетной терапии ТНРМЖ [59]. MiR-625-5p, являющаяся мишенью онкогенной для РМЖ circSEPT9, экспрессируется на низких уровнях в тканях РМЖ и в клетках РМЖ. Мишенью miR-625-5p в механизмах онкосупрессорного действия является мРНК гена *PTBP3* (Polypyrimidine Tract Binding Protein 3), регулятора дифференцировки клеток [60]. Экспрессия miR-634 значительно снижена в ткани и клетках ТНРМЖ, по сравнению с нормальными тканями. В то же время эктопическая экспрессия miR-634 ингибирует пролиферацию и метастазирование РМЖ. Непосредственной мишенью miR-634 является мРНК гена *FOXA1* (кодирует ДНК-связывающийся белок) [61]. MiR-708-3p подавляет метастазы и химиорезистентность РМЖ путем ингибирования эпителиально-мезенхимального перехода [62]. MiR-708-5p является мишенью днРНК *LOXL1-AS1*, которая является драйвером метастазов и инвазии клеток РМЖ [63].

MiR-1183 служит мишенью *hsa_circ_0000851*, которая способствует пролиферации и мигра-

ции клеток ТНРМЖ. MiR-1183 ингибирует мРНК гена *PKD1* (кодирует киназу пируватдегидрогеназу) [64]. Онкосупрессорная для РМЖ miR-1249-3p, нацеленная на мРНК гена *HOXB8* (транскрипционный фактор, регулирующий развитие человека), является мишенью днРНК *MIF-AS1*, которая способствует пролиферации, миграции и эпителиально-мезенхимальному переходу РМЖ [65]. MiR-1271 (miR-1271-5p) нацелена на хроматин гена *DDIT3* (DNA damage-inducible transcript 3). За счет этого введение miR-1271 эффективно восстанавливает уровни экспрессии эстрогеновых рецепторов альфа, тем самым усиливая чувствительность клеток РМЖ к летрозолу. Это пример возможности эффективного использования микроРНК для устранения резистентности РМЖ к химиотерапии [66]. MiR-2355-5p является мишенью днРНК *SNHG11*, которая способствует пролиферации и миграции клеток ТНРМЖ. MiR-2355-5p нацелена на мРНК гена *CBX5* (кодирует негистоновый белок, член гетерохроматинового белкового комплекса) [67].

В тканях ТНРМЖ определены сниженные уровни miR-3139, которая является мишенью для *LINC00514* (данная днРНК способствует пролиферации, миграции и инвазии РМЖ, подавляя апоптоз) [68]. Для РМЖ характерна пониженная экспрессия онкосупрессорной miR-5586-5p, которая ингибирует ангиогенез за счет подавления генов *VEGFA* (кодирует сосудистый эндотелиальный фактор роста А), *ANGPTL4* (кодирует ангиопоэтин-подобный белок 4), *HBEGF* (кодирует гепарин-связывающийся EGF-подобный фактор) [69]. MiR-7978, являющаяся мишенью онкогенной в отношении РМЖ *circHSDL2*, ингибирует ген *ZNF704* (кодирует белок цинковых пальцев, вовлеченный в регуляцию транскрипции с помощью РНК-полимеразы-II), регулируя таким образом пути Hippo [70]. В табл. 2 пред-

Таблица 2. Происшедшие от ретроэлементов микроРНК, экспрессия которых снижена при РМЖ
Table 2. Retroelement-derived microRNAs downregulated in breast cancer

	РЭ-источник микроРНК RE-source of miRNA	МикроРНК miRNA	Гены-мишени микроРНК microRNA target genes	Автор Author
1	LINE2	miR-28-5p	<i>WSB2</i> [48], <i>CENPF</i> [49], <i>LDHA</i> [50]	[48-50]
2	LINE2	miR-28-3p	<i>FRMD7</i> , <i>VIM</i> , <i>RSBNIL</i> , <i>C5</i> , <i>MBL2</i> , <i>RAD51B</i> , <i>UNKL</i> , <i>IKZF5</i> (miRDB)	[31]
3	LINE-RTE-BovB	miR-130a-3p	<i>CLIP1</i> , <i>GJA1</i> , <i>CPEB1</i> , <i>SLAIN1</i> , <i>SKIDA1</i> , <i>ESR1</i> , <i>ACVRI</i> (miRDB)	[51]
4	LINE-RTE-BovB	miR-181c-5p	<i>CREBRF</i> , <i>C2CD5</i> , <i>ZNF594</i> , <i>DDX3X</i> , <i>PRTG</i> , <i>TRIM2</i> , <i>SESN3</i> (miRDB)	[52]
5	LINE2	MiR-374c-5p	<i>TAF7</i> [53]	[53]
6	LINE2	miR-493-5p	<i>FUT4</i> [54]	[54]
7	LINE1	miR-576-3p	<i>SOX4</i> [55]	[55]
8	LINE2	miR-578	<i>GINS4</i> [56]	[56]
9	LINE-CR1	miR-582-3p	<i>SFXN1</i> [57]	[57]
10	LINE1	miR-588	<i>SPTLC2</i> , <i>RHBDF1</i> , <i>MGAT1</i> , <i>PRKARIA</i> , <i>COL4A4</i> , <i>TUSC1</i> , <i>RIMS1</i> (miRDB)	[58]
11	LINE1	miR-606	<i>STC1</i> [59]	[59]
12	LINE1	miR-625-5p	<i>PTBP3</i> [60]	[60]
13	LINE1	miR-634	<i>FOXA1</i> [61]	[61]
14	LINE2	miR-708-3p	<i>SCAMP1</i> , <i>JARID2</i> , <i>TRAF3</i> , <i>VIM</i> , <i>BAZ1B</i> , <i>SPRED1</i> , <i>HSPA4L</i> (miRDB)	[62]
15	LINE2	miR-708-5p	<i>TNS3</i> , <i>FOXJ3</i> , <i>IKBKB</i> , <i>ASPA</i> , <i>BCAM</i> , <i>NPY2R</i> , <i>ARL17A</i> , <i>CNTFR</i> (miRDB)	[63]
16	LINE2	miR-1183	<i>PDK1</i> [64]	[64]
17	LINE2	miR-1249-3p	<i>HOXB8</i> [65]	[65]
18	LINE2	miR-1271-5p	<i>DDIT3</i> [66], <i>SPIN1</i> [67, 71]	[66, 67, 71]
19	LINE-RTE-BovB	miR-2355-5p	<i>CBX5</i> [67]	[67]
20	LINE2	miR-3139	<i>TNS3</i> , <i>KIAA0355</i> , <i>IKBKB</i> , <i>FOXJ3</i> , <i>ASPA</i> , <i>RPTN</i> , <i>EN2</i> (miRDB)	[68]
21	LINE1	miR-5586-5p	<i>ANGPTL4</i> , <i>VEGFA</i> , <i>HBEGF</i> [69]	[69]
22	LINE1	MiR-7978	<i>ZNF704</i> [70]	[70]

ставлены произошедшие от LINE микроРНК, обладающие онкосупрессорными свойствами. Использование этих микроРНК или их имитаторов в качестве инструментов для таргетной терапии перспективно в связи с возможностью подавления экспрессии онкогенов, а также LINE1 и LINE2 по принципу конкурентного связывания с их последовательностями, что может предотвратить многообразные механизмы влияния LINE на канцерогенез РМЖ.

Заключение

Согласно проведенным молекулярно-генетическим исследованиям, спорадический РМЖ ассоциирован со множеством SNP, большинство из которых расположены в интронах, регуляторных областях генов и межгенных локусах, где располагаются гены РЭ, днРНК и микроРНК. Сделано предположение, что ассоциация таких полиморфизмов с РМЖ, вероятно, обусловлена патологической активацией или изменением функций некодирующих РНК и РЭ, среди которых наиболее распространенными в геноме

человека являются LINE1 и LINE2. Анализ научной литературы свидетельствует о том, что в клинических исследованиях у больных РМЖ, а также в образцах опухолей РМЖ обнаруживается достоверная активация LINE. Описаны механизмы влияния данных РЭ на канцерогенез РМЖ в связи с их участием в качестве драйверов геномной нестабильности, хромотрипсиса, хромонасинтеза, формировании химерных онкогенов из протоонкогенов, инактивации генов онкосупрессоров. Дополнительный механизм влияния LINE на канцерогенез РМЖ обусловлен образованием из их транскриптов молекул микроРНК, обладающих онкогенными свойствами. Анализ научной литературы позволил выявить 16 таких микроРНК и описать механизмы их влияния на РМЖ. Кроме того, транскрипты LINE функционируют в качестве днРНК-подобных молекул, связывающихся как «губки» с онкосупрессорными микроРНК (в связи с наличием в связи с этим комплементарных последовательностей). Описано 22 таких микроРНК, произошедших в эволюции от РЭ и подавляющих развитие и метастазирование РМЖ. Описана взаимосвязь трех

онкогенных микроРНК с днРНК (SLC16A1-AS1/miR-552-5p, LINC-PINT/miR-576-5p, HAND2-AS1/miR-3118) и одна — с кольцевыми РНК (circ_0001777/miR-95-3p); а также пять онкосупрессорных микроРНК с днРНК (MCM3AP-AS1/miR-28-5p, LOXL1-AS1/miR-708-5p, MIF-AS1/miR-1249-3p, SNHG11/miR-2355-5p, LINC00514/miR-3139) и шесть — с кольцевыми РНК (circ-CSNK1G/miR-28-5p, hsa_circ0012673/miR-376-3p, hsa_circ_0008673/miR-378, circSEPT9/miR-625-5p, hsa_circ_0000851/miR-1183, circHSDL2/miR-7978). Такие взаимодействия обусловлены эволюционным происхождением днРНК, кольцевых РНК и микроРНК от гомологичных LINE и наличием в связи с этим комплементарных нуклеотидных последовательностей. Полученные в статье данные могут быть использованы для таргетной терапии РМЖ, позволяющей воздействовать не только на вовлеченные в канцерогенез онкогенные и онкосупрессорные белки, но также на патологически активированные специфические LINE1 и LINE2.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. 2021: 252. [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by Kaprin A.D., Starnitsky V.V., Shakhzadova A.O. Moscow. 2021: 252 (In Rus)].
2. Sokolova A., Johnstone K.J., McCart Reed A.E., et al. Hereditary breast cancer: syndromes, tumour pathology and molecular testing. *Histopathology*. 2023; 82(1): 70-82.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.14808>.
3. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Роль ретроэлементов в развитии наследственных опухолевых синдромов. *Успехи молекулярной онкологии*. 2021; 4: 42-52.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52>. [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. The role of retroelements in the development of hereditary tumor syndromes. *Advances in Molecular Oncology*. 2021; 4: 42-52.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-4-42-52> (In Rus)].
4. Yu C., Zhang T., Chen F., Yu Z. The impact of hsa-miR-1972 on the expression of von Willebrand factor in breast cancer progression regulation. *Peer J*. 2024; 12: e18476.-DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.18476>.
5. Turashvili G., Lightbody E.D., Tyryshkin K., et al. Novel prognostic and predictive microRNA targets for triple-negative breast cancer. *FASEB J*. 2018; fj201800120R.-DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201800120R>.
6. Michailidou K., Beesley J., Lindstrom S., et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer. *Nat Genet*. 2015; 47(4): 373-80.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3242>.
7. Zhang H., Ahearn T.U., Lecarpentier J., et al. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses. *Nat Genet*. 2020; 52(6): 572-581.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0609-2>.
8. Yong S.Y., Raben T.G., Lello L., Hsu S.D.H. Genetic architecture of complex traits and disease risk predictors. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 12055.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68881-8>.
9. Nurk S., Koren S., Rhie A., et al. The complete sequence of a human genome. *Science*. 2022; 376(6588): 44-53.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>.
10. Mustafin R.N. The role of transposable elements in the association of polymorphic variants with multifactorial diseases. *Opera Medica et Physiologica*. 2024; 11(4): 60-70.-DOI: <https://doi.org/10.24412/2500-2295-2024-4-60-70>.
11. Park E.G., Ha H., Lee D.H., et al. Genomic analyses of non-coding RNAs overlapping transposable elements and its implication to human diseases. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(16): 8950.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23168950>.
12. Zabihi N., Sadeghi S., Tabatabaiean H., et al. The association between rs1972820 and the risk of breast cancer in Isfahan population. *J Cancer Res Ther*. 2017; 13(1): 26-32.-DOI: <https://doi.org/10.4103/0973-1482.183202>.
13. Jang H.S., Shah N.M., Du A.Y., et al. Transposable elements drive widespread expression of oncogenes in human cancer. *Nat Genet*. 2019; 51: 611-617.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0373-3>.
14. Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A., et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet*. 2020; 52: 306-319.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0562-0>.
15. Kankava K., Kvaratskhelia E., Burkadze G., et al. LINE-1 methylation in blood and tissues of patients with breast cancer. *Georgian Med News*. 2018; 276: 107-112.
16. Van Hoesel A.Q., van de Velde C.J.H., Kuppen P.J.K., et al. Hypomethylation of LINE-1 in primary tumor has poor prognosis in young breast cancer patients: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 134(3): 1103-14.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2038-0>.
17. Park S.Y., Seo A.N., Jung H.Y., et al. Alu and LINE-1 hypomethylation is associated with HER2 enriched subtype of breast cancer. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100429.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100429>.
18. Jiang J.C., Rothnagel J.A., Upton K.R. Widespread exaptation of L1 transposons for transcription factor binding in breast cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(11): 5625.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22115625>.
19. Berrino E., Miglio U., Bellomo S.E., et al. The tumor-specific expression of L1 retrotransposons independently correlates with time to relapse in hormone-negative breast cancer patients. *Cells*. 2022; 11(12): 1944.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11121944>.
20. Ramos K.S., Montoya-Durango D.E., Teneng I., et al. Epigenetic control of embryonic renal cell differentiation by L1 retrotransposon. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91(8): 693-702.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bdra.20786>.
21. Shukla R., Upton K.R., Munoz-Lopez, et al. Endogenous retrotransposition activates oncogenic pathways in hepatocellular carcinoma. *Cell*. 2013; 153(1): 101-11.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.032>.

22. Xia Z., Cochrane D.R., Anglesio M.S., et al. LINE-1 retrotransposon-mediated DNA transductions in endometriosis associated ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017; 147(3): 642-647.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.09.032>.
23. Cajuso T., Sulo P., Tanskanen T., et al. Retrotransposon insertions can initiate colorectal cancer and are associated with poor survival. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 4022.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11770-0>.
24. Aschacher T., Wolf B., Enzmann F., et al. LINE-1 induces hTERT and ensures telomere maintenance in tumour cell lines. *Oncogene.* 2016; 35(1): 94-104.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2015.65>.
25. Nair M.G., Ramesh R.S., Naidu C.M., et al. Estimation of ALU repetitive elements in plasma as a cost-effective liquid biopsy tool for disease prognosis in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2023; 15(4): 1054.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15041054>.
26. Мустафин Р.Н. Участие ретроэлементов в хромоаногенезе при развитии злокачественных новообразований. *Сибирский онкологический журнал.* 2024; 23(5): 146-156.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-146-156>. [Mustafin R.N. Participation of retroelements in chromoanagenesis in cancer development. *Siberian Journal of Oncology.* 2024; 23(5): 146-156.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-5-146-156> (In Rus)].
27. Bolkestein M., Wong J.K.L., Thewes V., et al. Chromothripsis in human breast cancer. *Cancer Res.* 2020; 80(22): 4918-4931.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1920>.
28. Vasmatazis G., Wang X., Smadbeck J.B., et al. Chromoanagenesis is a common mechanism that leads to ERBB2 amplifications in a cohort of early stage HER2⁺ breast cancer samples. *BMC Cancer.* 2018; 18(1): 738.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4594-0>.
29. Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Некодирующие части генома как основа эпигенетической наследственности. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2017; 21(6): 742-749.-DOI: <https://doi.org/10.18699/VJ17.30-o>. [Mustafin R.N., Khusnutdinova E.K. Non-coding parts of genomes as the basis of epigenetic heredity. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2017; 21(6): 742-749.-DOI: <https://doi.org/10.18699/VJ17.30-o> (In Rus)].
30. Petri R., Brattås P.L., Sharma Y., et al. LINE-2 transposable elements are a source of functional human microRNAs and target sites. *PLoS Genet.* 2019; 15(3): e1008036.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008036>.
31. Moro J., Grinpelc A., Farré P.L., et al. miR-877-5p as a potential link between triple-negative breast cancer development and metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(23): 16758.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242316758>.
32. Chen Z., Gong X., Cheng C., et al. Circ_0001777 affects triple-negative breast cancer progression through the miR-95-3p/AKAP12 Axis. *Clin Breast Cancer.* 2023; 23(2): 143-154.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.11.004>.
33. Yusof K.M., Groen K., Rosli R., et al. Evaluation of circulating microRNAs and adipokines in breast cancer survivors with arm lymphedema. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(19): 11359.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911359>.
34. Wang Y., Yin W., Lin Y., et al. Downregulated circulating microRNAs after surgery: potential noninvasive biomarkers for diagnosis and prognosis of early breast cancer. *Cell Death Discov.* 2018; 4: 21.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-018-0089-7>.
35. Wang H., Hu X., Yang F., Xiao H. miR-325-3p Promotes the proliferation, invasion, and EMT of breast cancer cells by directly targeting S100A2. *Oncol Res.* 2021; 28(7): 731-744.-DOI: <https://doi.org/10.3727/096504020X16100888208039>.
36. Jiang B., Xia J., Zhou X. Overexpression of lncRNA SLC16A1-AS1 suppresses the growth and metastasis of breast cancer via the miR-552-5p/WIF1 signaling pathway. *Front Oncol.* 2022; 12: 712475.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.712475>.
37. Li D., Hu A. LINC-PINT suppresses breast cancer cell proliferation and migration via MEIS2/PPP3CC/NF-κB pathway by sponging miR-576-5p. *Am J Med Sci.* 2024; 367(3): 201-211. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2023.08.013>.
38. Zeng X., Ma X., Guo H. et al. MicroRNA-582-5p promotes triple-negative breast cancer invasion and metastasis by antagonizing CMTM8. *Bioengineered.* 2021; 12(2): 10126-10135.-DOI: <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2000741>.
39. Yuan C. miR-616 promotes breast cancer migration and invasion by targeting TIMP2 and regulating MMP signaling. *Oncol Lett.* 2019; 18(3): 2348-2355.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10546>.
40. Wang B., Wang Y., Wang X., et al. Extracellular vesicles carrying miR-887-3p promote breast cancer cell drug resistance by targeting BTBD7 and activating the Notch1/Hes1 signaling pathway. *Dis Markers.* 2022; 2022: 5762686.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/5762686>.
41. Turkistani S., Sugita B.M., Fadda P., et al. A panel of miRNAs as prognostic markers for African-American patients with triple negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2021; 21(1): 861.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08573-2>.
42. He Y.Y., Xiao B., Qiu J.H., et al. [Study on the expression of microRNA-1825 in serum of pre-operative and post-operative patients with breast cancer]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2021; 55(5): 691-697.-DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20200921-01224>.
43. Dong G., Wang X., Jia Y., et al. HAND2-AS1 Works as a ceRNA of miR-3118 to Suppress proliferation and migration in breast cancer by upregulating PHLPP2. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 8124570.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8124570>.
44. Carvalho T.M., Brasil G.O., Jucoski T.S., et al. MicroRNAs miR-142-5p, miR-150-5p, miR-320a-3p, and miR-4433b-5p in Serum and tissue: Potential biomarkers in sporadic breast cancer. *Front Genet.* 2022; 13: 865472.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.865472>.
45. Satomi-Tsushita N., Shimomura A., Matsuzaki J., et al. Serum microRNA-based prediction of responsiveness to eribulin in metastatic breast cancer. *PLoS One.* 2019; 14(9): e0222024.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222024>.
46. Gao Y., Ma H., Gao C., et al. Tumor-promoting properties of miR-8084 in breast cancer through enhancing proliferation, suppressing apoptosis and inducing epithelial-mesenchymal transition. *J Transl Med.* 2018; 16(1): 38.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1419-5>.
47. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like role for LINE1s in development. *Dev Cell.* 2018; 46(2): 132-134.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.06.022>.
48. Ma L., Zhang Y., Hu F. miR285p inhibits the migration of breast cancer by regulating WSB2. *Int J Mol Med.* 2020; 46(4): 1562-1570.-DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4685>.
49. Chen Q., Xu H., Zhu J., et al. LncRNA MCM3AP-AS1 promotes breast cancer progression via modulating miR-28-5p/CENPF axis. *Biomed Pharmacother.* 2020; 128: 110289.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110289>.

50. Zan X., Li W., Wang G., et al. Circ-CSNK1G1 promotes cell proliferation, migration, invasion and glycolysis metabolism during triple-negative breast cancer progression by modulating the miR-28-5p/LDHA pathway. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022; 20(1): 138.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00998-z>.
51. Poodineh J., Sirati-Sabet M., Rajabibazl M., Mohammadi-Yeganeh S. MiR-130a-3p blocks Wnt signaling cascade in the triple-negative breast cancer by targeting the key players at multiple points. *Heliyon.* 2020; 6(11): e05434.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05434>.
52. Xie D., Li S., Wu T. et al. MiR-181c suppresses triple-negative breast cancer tumorigenesis by targeting MAP4K4. *Pathol Res Pract.* 2022; 230: 153763.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153763>.
53. Hao S., Tian W., Chen Y., et al. MicroRNA-374c-5p inhibits the development of breast cancer through TATA-box binding protein associated factor 7-mediated transcriptional regulation of DEP domain containing 1. *J Cell Biochem.* 2019; 120(9): 15360-15368.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.28803>.
54. Zhao L., Feng X., Song X., et al. miR-493-5p attenuates the invasiveness and tumorigenicity in human breast cancer by targeting FUT4. *Oncol Rep.* 2016; 36(2): 1007-15.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2016.4882>.
55. Qiu X., Zhang Q., Deng Q., Li Q. Circular RNA hsa_circ_0012673 promotes breast cancer progression via miR-576-3p/SOX4 axis. *Mol Biotechnol.* 2023; 65(1): 61-71.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12033-022-00524-x>.
56. Sun L., Chen S., Wang T., Bi S. Hsa circ_0008673 promotes breast cancer progression by MiR-578/GINS4 axis. *Clin Breast Cancer.* 2023; 23(3): 281-290.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2022.12.015>.
57. Yuan D., Liu J., Sang W., Li Q. Comprehensive analysis of the role of SFXN family in breast cancer. *Open Med (Wars).* 2023; 18(1): 20230685.-DOI: <https://doi.org/10.1515/med-2023-0685>.
58. Zhang Z., Luo X., Xue X., et al. Engineered exosomes carrying miR-588 for treatment of triple negative breast cancer through remodeling the immunosuppressive microenvironment. *Int J Nanomedicine.* 2024; 19: 743-758.-DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S440619>.
59. Choi S., An H.J., Yeo H.J., et al. MicroRNA606 inhibits the growth and metastasis of triplenegative breast cancer by targeting Stanniocalcin 1. *Oncol Rep.* 2024; 51(1): 2.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2023.8661>.
60. Shi G., Li H., Chen Y., et al. CircSEPT9 promotes breast cancer progression by regulating PTBP3 expression via sponging miR-625-5p. *Thorac Cancer.* 2024; 15(10): 808-819.-DOI: <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15252>.
61. Ren F., Rui X., Xiao X. Loss of miR-634 contributes to the formation FOXA1-positive triple negative breast cancer subtype. *Discov Oncol.* 2024; 15(1): 584.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12672-024-01472-5>.
62. Lee J.W., Guan W., Han S., et al. MicroRNA-708-3p mediates metastasis and chemoresistance through inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer. *Cancer Sci.* 2018; 109(5): 1404-1413.-DOI: <https://doi.org/10.1111/cas.13588>.
63. Dong H.T., Liu Q., Zhao T., et al. Long Non-coding RNA LOXL1-AS1 Drives breast cancer invasion and metastasis by antagonizing miR-708-5p expression and activity. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020; 19: 696-705.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.12.016>.
64. Ji C., Zhu L., Fang L. Hsa_circ_0000851 promotes PD-K1/p-AKT-mediated cell proliferation and migration by regulating miR-1183 in triple-negative breast cancer. *Cell Signal.* 2023; 101: 110494.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110494>.
65. Ding J., Wu W., Yang J., Wu M. Long non-coding RNA MIF-AS1 promotes breast cancer cell proliferation, migration and EMT process through regulating miR-1249-3p/HOXB8 axis. *Pathol Res Pract.* 2019; 215(7): 152376.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.03.005>.
66. Yu T., Yu H.R., Sun J.Y., et al. miR-1271 inhibits ER α expression and confers letrozole resistance in breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(63): 107134-107148.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22359>.
67. Yu L., Zhang W., Wang P., et al. LncRNA SNHG11 aggravates cell proliferation and migration in triple-negative breast cancer via sponging miR-2355-5p and targeting CBX5. *Exp Ther Med.* 2021; 22(2): 892.-DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10324>.
68. Luo X., Wang H. LINC00514 upregulates CCDC71L to promote cell proliferation, migration and invasion in triple-negative breast cancer by sponging miR-6504-5p and miR-3139. *Cancer Cell Int.* 2021; 21(1): 180.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01875-2>.
69. Shin D., Yoo J.O., Jeong J.H., Han Y.H. MiR-5586-5p suppresses hypoxia-induced angiogenesis through multiple targeting of HIF-1 α , HBEGF and ADAM17 in breast cancer. *Anticancer Res.* 2025; 45(2): 473-489.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.17437>.
70. Wang D., Yang S., Lyu M., et al. Circular RNA HSDL2 promotes breast cancer progression via miR-7978 ZNF704 axis and regulating hippo signaling pathway. *Breast Cancer Res.* 2024; 26(1): 105.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-024-01864-z>.
71. Du H.Y., Liu B. MiR-1271 as a tumor suppressor in breast cancer proliferation and progression via targeting SPIN1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018; 22(9): 2697-2706.-DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201805_14966.

Поступила в редакцию / Received / 02.05.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 20.08.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Рустам Наилевич Мустафин / Rustam N. Mustafin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>;
 eLibrary SPIN: 4810-2534; Researcher ID (WOS): S-2194-2018, Autor ID (Scopus): 56603137500.

