

IN SILICO-АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МИКРОРНК И ГЕНОВ, ВОВЛЕЧЁННЫХ В ПАТОГЕНЕЗ МЕЛНОМЫ

А.Д. САВХАТОВА¹, О.Ю. ЮРИКОВА², Ш.А. АТАМБАЕВА³

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан;

³НАО «Казахский Национальный Университет имени аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Меланома кожи является одной из наиболее агрессивных форм злокачественных опухолей, при которой ключевую роль играют мутации в генах *BRAF*, *NRAS* и *KIT*, активирующие сигнальные пути *MAPK/ERK* и *RAS-RAF*. В последние годы особое внимание уделяется роли миРНК (миРНК) в регуляции этих сигнальных путей. МиРНК способны модулировать экспрессию онкогенов и генов-супрессоров опухолей, влияя на рост, инвазию и устойчивость меланомных клеток к терапии.

Цель исследования – определить приоритетные пары взаимодействий «миРНК-ген», участвующие в патогенезе меланомы, и оценить их значение в регуляции ключевых сигнальных каскадов.

Методы: Для анализа использованы данные из открытых баз NCBi и PubMed. Взаимодействия между миРНК и генами исследовались с применением биоинформационного инструмента Diana Tools, где рассчитывались значения баллов (Score), отражающие вероятность связывания. Рассматривались гены, вовлечённые в регуляцию клеточного цикла, апоптоза и передачи сигнала, а также 30 наиболее значимых миРНК, связанных с меланомогенезом.

Результаты: Выявлено 15 ключевых генов (включая *BRAF*, *NRAS*, *KRAS*, *KIT*, *NFI*, *MAP3K1*) и 30 миРНК, модулирующих их экспрессию. Наиболее высокие значения взаимодействий (Score $\geq 0,999$) установлены для пар: *BRAF*-*miR-5011-5p*, *KIT*-*miR-5011-5p*, *NRAS*-*miR-4775*, *NFI*-*miR-3658* и *HRH2*-*miR-4443*. Показано, что миРНК участвуют в регуляции путей *MAPK*, *PI3K/AKT* и *RAS*, влияя на пролиферацию и апоптоз опухолевых клеток.

Заключение: Исследование выявило новые потенциальные регуляторные пары «миРНК-ген-мишень», связанные с меланомой, и показало, что посттранскрипционная регуляция играет важную роль в патогенезе заболевания. Полученные данные позволяют рассматривать отдельные миРНК как перспективные диагностические биомаркеры и терапевтические мишени при меланоме.

Ключевые слова: меланома, миРНК, миРНК, *miRNA*, миРНК-ген взаимодействия, посттранскрипционная регуляция, онкогены.

Введение: Развитие меланомы кожи обусловлено наличием определённых экологических и генетических факторов риска. В большинстве случаев фактором воздействия является ультрафиолетовое излучение. Доказано, что наиболее канцерогенным действием обладает длинноволновый и средневолновой спектр, называемый ультрафиолетом А и В [1]. С практической стороны меланому кожи принято делить на три основные формы – с мутациями в генах *BRAF*, *RAS* и *KIT*. Эти изменения активируют каскад МАР-киназы, который отвечает за рост и деление клеток, и именно на нём основаны современные методы таргетной терапии. Частота таких мутаций зависит от места, где развивается опухоль, и от воздействия ультрафиолетовых лучей [2].

Мутации в гене *BRAF* встречаются чаще всего – более чем у половины пациентов с кожной меланомой. Их также можно обнаружить в метастазах [3]. Мутации в гене *NRAS* занимают второе место по частоте (около 10-20%) и зависят от типа и локализации опухоли [4]. Изменения в гене тирозинкиназы рецептора С-КИТ играют роль примерно у 20% меланом слизистых оболочек и до 15% акральных форм [5].

МиРНК (миРНК) – это РНК длиной около 19-24 нуклеотидов. Эти молекулы регулируют активность генов после их транскрипции, влияя на уровень синтеза белков и тем самым на развитие клеточных процессов. Есть

предположения, что экспрессия миРНК повышается при широком спектре заболеваний, а ингибирование миРНК приводит к профилактике или регрессии заболевания. Многие из идентифицированных миРНК, участвующих в фенотипах заболеваний, были изучены при раке; например, *miR-21* сверхэкспрессируется при многих видах рака, что приводит к ускорению прогрессирования клеточного цикла и пролиферации клеток [6, 7].

Отличительной особенностью миРНК является их способность подавлять экспрессию генов путём последовательного связывания с целевой РНК. Распознавание осуществляется главным образом путём Уотсон-Криковского взаимодействия участка миРНК в пределах 3'-нетранслируемой области целевой РНК. Небольшая часть миРНК способна регулировать экспрессию РНК, распознавая и связываясь с другими миРНК. Количество, расположение и доступность участков связывания, особенности вторичных структур, а также изменения в последовательности РНК выступают дополнительными факторами, влияющими на взаимодействие. Такой механизм регуляции экспрессии генов посредством миРНК имеет большое значение, повышение уровней миРНК связано с различными заболеваниями человека [8, 9].

МиРНК имеют большой потенциал в качестве биомаркеров, поскольку они могут дифференцировать

различные типы рака, а также химически стабильны и устойчивы к активности РНКазы. Ранее было показано, что четыре миРНК – miR-15b, miR-30d, miR-150 и miR-425 – обладают высоким потенциалом для прогнозирования повторного развития меланомы. Также установлено, что шесть миРНК – miR-9, miR-145, miR-150, miR-155, miR-203 и miR-205 – экспрессируются по-разному у пациентов с метастатической меланомой по сравнению со здоровыми донорами [10-13]. Комбинированный анализ панели этих шести миРНК оказался более чувствительным для выявления метастазов, чем использование каждой из них отдельно. Также анализ дифференциальной экспрессии показал, что в метастатических опухолях значительно снижена экспрессия некоторых миРНК, таких как miR-205, miR-203, miR-200a-c и miR-141 [14-18]. Следовательно, миРНК могут быть предложены в качестве биомаркеров для раннего выявления меланомы и ответа на лечение.

Материалы и методы: Гены и миРНК отбирались через базу данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) с использованием различных комбинаций ключевых слов. По этим запросам было найдено несколь-

ко сотен потенциальных генов и миРНК, после чего каждый из них был проверен вручную. Был проведен поиск публикаций в базе данных PubMed, где упоминались связи данных генов с меланомой. На основе этого анализа была создана база данных, включающая гены и миРНК, участвующие в развитии меланомы. Для каждого гена и миРНК формировались отдельные текстовые файлы, содержащие их нуклеотидные последовательности и основные характеристики. Изучение взаимодействий между выбранными генами и миРНК проводилось с помощью онлайн-инструмента Diana Tools (<http://diana.imis.athena-innovation.gr/DianaTools/index.php>), доступного в открытом режиме. Этот сервис предоставляет данные о координатах сайта связывания миРНК с мРНК, его расположении в кодирующей части или 3'-UTR, общей оценке предполагаемого взаимодействия, совпадении участков между миРНК и мРНК, числе видов, где взаимодействие сохраняется.

Результаты: Создана база данных генов и миРНК, ассоциированных с меланомой. Выявлено 15 генов (Таблица 1) и 30 миРНК (Таблица 2), участвующих в развитии меланомы.

Таблица 1 – Гены, отвечающие за развитие меланомы

Ген	Полное название (рус.)	PMID
TFAP2A	Транскрипционный фактор AP-2 альфа	25625848
RUNX3	Транскрипционный фактор семейства RUNX 3	19336521
KRAS	Протоонкоген KRAS, ГТФ-аза	20516123
RALA	Протоонкоген RALA, подобный RAS	28799406
NPAS2	Нейрональный белок с доменом PAS 2	28799406
FBXW7	F-box и WD-повторяющийся белок 7	26343386
CBL	Протоонкоген CBL, убиквитин-лигаза	26343386
MAP3K1	Митоген-активируемая протеинкиназа киназа1	26343386
NRAS	Протоонкоген NRAS, ГТФ-аза	26424083
KIT	Протоонкоген KIT, тирозинкиназный рецептор	26424083
MERTK	Протоонкоген MER, тирозинкиназа	23585477
NF1	Нейрофибромин 1	28067895
BRAF	Протоонкоген B-RAF, серин/треониновая киназа	26424083
FAS	Рецептор Fas (клеточный поверхностный)	24862567
GNAQ	Альфа-субъединица G-белка Q	32083130

В таблице 2 показаны основные гены, участвующие в молекулярных процессах развития меланомы. Указаны их функции и ссылки на публикации в базе PubMed (PMID), где подтверждается их роль в заболевании. В анализ вошли 15 ключевых генов, выполняющих разные функции – от регуляции транскрипции и передачи сигналов до запуска апоптоза и контроля клеточной дифференцировки. Среди них выделяются онкогены и белки сигнальных путей MAPK и RAS, такие как BRAF, NRAS, KRAS, KIT, CBL, MAP3K1 и RALA, которые играют важную роль в активации деления клеток. Гены TFAP2A и RUNX3 кодируют белки, регулирующие активность других генов, связанных с ростом и миграцией меланоцитов. FBXW7 и MERTK контролируют разрушение белков, участвующих в опухолевом росте, и влияют на сигналы, поддерживающие выживание клеток. Ген NF1 выполняет функции опухолевого супрессора и ограничивает активность RAS-зависимых путей. Также в таблицу включены гены, связанные с апоптозом (FAS)

и внутриклеточной сигнализацией (GNAQ, NPAS2). Они могут влиять на прогрессирование меланомы и устойчивость опухолевых клеток к лечению. Таким образом, данные таблицы показывают широкий набор генов-мишней, участвующих в развитии меланомы, и создают основу для изучения их взаимодействия с миРНК, которые регулируют экспрессию этих генов на посттрансценционном уровне.

Далее нами была создана база данных по миРНК. В таблице представлены миРНК, связанные с прогрессированием и развитием меланомы, на основании данных научных публикаций, индексированных в базе PubMed. Каждая из перечисленных миРНК ранее описывалась как регулирующая активность сигнальных путей, онкогенов и генов-супрессоров опухолей, которые играют важную роль в развитии меланомы. Наиболее часто упоминаются miR-21, miR-34a, miR-214, miR-155 и miR-200a – они влияют на процессы апоптоза, деления и миграции опухолевых

клеток. МиРНК miR-137, miR-204, miR-205 и miR-17 действуют как супрессоры меланомы, тормозят образование метастазов и способствуют нормальной дифференцировке меланоцитов. В то же время онкомиры, такие как miR-21, miR-155 и miR-92a, повышают выживаемость и подвижность опухолевых клеток, активируя различные сигнальные каскады [13]. Таким образом, приведённый список миРНК отражает сложную

многоуровневую систему посттранскрипционной регуляции, характерную для меланомы. Эти данные позволяют выделить наиболее важные кандидаты, которые могут участвовать в контроле экспрессии онкогенов и генов-супрессоров опухолей.

Вышеуказанные миРНК, участвующие в развитии меланомы, являются регуляторами для многих целевых генов (Таблица 3).

Таблица 2 – миРНК, связанные с меланомогенезом

миРНК	PMID	миРНК	PMID
miR-301a-3p	29701682	miR-422a	29701682
miR-4488	32604720	miR-34a	31101802
miR-4443	32604720	miR-214	31338875
miR-146a	30425059	miR-1280	25195599
miR-204-5p	29229605	miR-4300	30611259
miR-211-5p	29229605	miR-21	26116372
miR-137	29229605	miR-17	26158900
miR-26a	31754297	miR-6761-5p	30611259
miR-652	31740654	miR-92a	31696487
miR-200a	29523154	miR-155	29333944
miR-203	29523154	miR-337	28498028
miR-205	22890556	miR-203a-3p	31479413
miR-204	29523154	miR-1246	32604720
miR-590-5p	30106445	miR-33	25891797
miR-23b	29523154		

Таблица 3 – Предсказанные пары миРНК-ген для меланомы с наибольшими значениями баллов (Diana Tools Score)

миРНК	Ген	Diana Tools Score
miR-301a-3p	SLAIN1	0,999
miR-4443	HRH2	0,999
miR-4488	MFI2	0,999
miR-579-3p	STT3A	0,999
miR-422a	ELAC1	0,997
miR-4300	TAF6	0,997
miR-6761-5p	RHOQ	0,999
miR-1246	FAM169B	0,999
miR-203a-3p	AFF4	0,999

Было показано, что miR-4488 взаимодействует с 168 генами. Значения связи между этой миРНК и генами находились в диапазоне от 0,700 до 0,999. Наиболее высокая оценка соответствовала паре miR-4488-MFI2. Белок, кодируемый геном *MFI2*, представляет собой клеточный гликопротеин, обнаруженный в клетках меланомы. Он обладает способностью связывать железо и относится к семейству трансферринов. Точная роль этой функции пока не определена. Ген *MFI2* расположен в том же участке 3-й хромосомы, где находятся и другие представители семейства трансферринов. МиРНК miR-4443 связывается с 922 генами. Оценки связи также варьировались от 0,700 до 0,999. Самое высокое значение наблюдалось для взаимодействия miR-4443 - *HRH2*. Ген *HRH2* кодирует рецептор, активируемый гистамином, который выделяется энteroхромафиноподобными клетками и нейронами. Его действие осуществляется через гистаминовые рецепторы типов H1, H2, H3 и H4. Рецептор H2 относится к семейству G-белков и представляет собой мембранный белок, стимулирующий секрецию желудочной кислоты. Кроме того, он участвует в регуляции моторики

желудка, выделения сокрета кишечника, а также в процессах роста и дифференцировки клеток. Для гена *HRH2* были найдены разные варианты транскриптов, кодирующие несколько изоформ. Ряд исследований показывает, что клетки меланомы экспрессируют этот рецептор, а воздействие гистамина через H2 усиливает уровень внутриклеточного циклического аденоzinмонофосфата. Следовательно, связь miR-4443-*HRH2* может иметь значение для понимания регуляции этого рецептора в клетках меланомы.

В результате биоинформационического анализа были определены участки, где миРНК могут связываться с ключевыми генами, участвующими в развитии меланомы. Всего было изучено 15 генов, для которых значения взаимодействия (Score) находились в пределах от 0,700 до 0,999, что говорит о высокой вероятности предсказанных связей. Каждый из этих генов оказался связан с десятками или даже сотнями разных миРНК, что показывает сложную многоуровневую систему посттранскрипционной регуляции при меланоме (Таблица 4).

Таблица 4 – Сайты взаимодействия миРНК с генами-мишениями, вовлечёнными в меланомогенез

Ген	миРНК	Diana Tools Score
<i>TFAP2A</i>	hsa-miR-4308	0,999
<i>RUNX3</i>	hsa-miR-4510	0,995
<i>KRAS</i>	hsa-miR-32-3p	0,998
<i>RALA</i>	hsa-miR-548c-5p	0,957
<i>NPAS2</i>	hsa-miR-4775	0,991
<i>FBXW7</i>	hsa-miR-27a-3p	0,997
<i>CBL</i>	hsa-miR-3194-3p	0,999
<i>MAP3K1</i>	hsa-miR-548c-3p	0,999
<i>NRAS</i>	hsa-miR-4775	0,991
<i>KIT</i>	hsa-miR-5011-5p	0,997
<i>MERTK</i>	hsa-miR-7154-5p	0,990
<i>NF1</i>	hsa-miR-3658	0,999
<i>BRAF</i>	hsa-miR-5011-5p	0,999
<i>FAS</i>	hsa-miR-130a-5p	0,984
<i>GNAQ</i>	hsa-miR-548e-5p	0,997

Наиболее выраженные результаты были получены для онкогенов и генов-супрессоров, играющих важную роль в развитии меланомы. Ген *BRAF*, ключевой элемент пути MAPK/ERK, показал взаимодействие с 555 миРНК, при этом наибольший показатель связи отмечен для пары *BRAF*-miR-5011-5p. Ген *NRAS*, ещё один активатор MAPK-каскада, имеет 233 потенциальных участка связывания с миРНК, а наиболее сильное взаимодействие предсказано с miR-4775. Ген *KIT*, кодирующий рецепторную тирозинкиназу, часто мутирующий при акральных и слизистых формах меланомы, оказался мишенью для 151 миРНК, включая miR-5011-5p, общую с *BRAF*, что может указывать на схожие элементы регуляции в MAPK-сигналинге. Ген-супрессор *NF1*, тормозящий RAS-зависимую передачу сигнала, регулируется 560 миРНК, и наиболее сильная связь выявлена с miR-3658. *KRAS*, ещё один представитель семейства RAS, взаимодействует с 319 миРНК (наиболее прочная связь - с hsa-miR-32-3p), что подчёркивает его значение в сигнальных путях меланомы. Ген *MAP3K1*, участвующий в регуляции MAPK-каскада и апоптоза, имеет 418 потенциальных сайтов связывания, а максимальное значение Score наблюдалось для miR-548c-3p. Кроме основных сигнальных генов, были выявлены молекулы, связанные с контролем клеточного цикла, транскрипцией и апоптозом, которые также могут влиять на агрессивность меланомных клеток.

Обсуждение: Результаты анализа показывают, что посттранскрипционная регуляция играет важную роль в механизмах меланомы. МиРНК выступают как ключевые регуляторы, контролирующие активность онкогенов и супрессоров опухолей. Наиболее достоверные пары miRNA-ген (Score ≥ 0.999) показывают, что управление сигналами MAPK/ERK и RAS-RAF происходит на нескольких уровнях. Особенно выделяются связи *BRAF*-miR-5011-5p, *KIT*-miR-5011-5p, *NRAS*-miR-4775 и *NF1*-miR-3658, что согласуется с опубликованными данными о роли этих генов в развитии меланомы [19]. Ген *BRAF* кодирует серин/треонин-протеинкиназу, участвующую в передаче митогенных сигналов; его мутация V600E встречается более чем у половины пациентов. Известно, что miR-524-5p и miR-7 способны подавлять активность этого гена, уменьшая деление клеток мела-

номы [20]. В нашем анализе впервые показано возможное взаимодействие miR-5011-5p как с *BRAF*, так и с *KIT*, что может говорить о существовании общих элементов регуляции в пути MAPK. Ген *NRAS*, также связанный с этим каскадом, показал высокую вероятность взаимодействия с miR-4775, что подтверждает его участие в процессах роста и выживания опухолевых клеток. Ранее сообщалось, что miR-204 и miR-211 способны подавлять *NRAS*-зависимую передачу сигнала и вызывать апоптоз меланомных клеток [21]. Полученные нами данные дополняют эти сведения и показывают возможное участие новых миРНК в контроле экспрессии *NRAS*. Интерес вызывает также пара miR-4443-*HRH2*. Ранее было установлено, что клетки меланомы экспрессируют H2-гистаминовые рецепторы, активация которых гистамином увеличивает уровень внутриклеточного cAMP и стимулирует рост клеток [22]. Поэтому можно предположить, что miR-4443 может участвовать в регуляции экспрессии *HRH2*, контролируя рост опухолевых клеток. Более подробная оценка отдельных мишеней показывает, что каждая из них связана с определёнными клеточными процессами: взаимодействие miR-5011-5p с *BRAF* может менять чувствительность клеток к ингибиторам MAPK-пути, воздействие miR-4775 на *NRAS* влияет на контроль пролиферации, а связь miR-4443 с *HRH2* затрагивает механизмы клеточной подвижности и межклеточных сигналов. Эти различия подтверждают, что выявленные связи играют специфические роли и не являются единообразными.

Многоуровневая сеть взаимодействий миРНК-ген отражает сложную систему регуляции апоптоза, пролиферации и дифференцировки клеток. Показано, что miR-130a-5p репрессирует *FAS* в эндотелиальных клетках [23], что может быть релевантно для понимания регуляции апоптоза и ангиогенеза в микроокружении меланомы. Показано, что miR-27a-3p, взаимодействующая с *FBXW7*, способствует накоплению онкопротеинов, таких как *Cyclin E* и *c-MYC* [24].

Таким образом, анализ показал, что нарушение регуляции миРНК затрагивает ключевые сигнальные пути – MAPK, PI3K/AKT и RAS, обеспечивая опухолевым клеткам устойчивость к апоптозу и повышение выживаемости. Это подтверждает, что миРНК могут

быть использованы не только как диагностические биомаркеры, но и как возможные терапевтические мишени, особенно при комбинированной терапии с ингибиторами *BRAF* и *MEK*.

Заключение: Проведённый *in silico*-анализ позволил выполнить задачи исследования: определить гены, которые связаны с развитием меланомы; найти миРНК, которые могут взаимодействовать с этими генами; оценить силу и значение этих связей с помощью современных биоинформационических инструментов. Полученные данные показывают, что найденные миРНК входят в крупные сети регуляции и могут заметно влиять на работу основных генов, связанных с ростом и поведением клеток меланомы, включая *BRAF*, *NRAS*, *KIT*, *NF1* и *HRH2*. Особое внимание привлекают пары с высокими Score (0.995–0.999). Такие показатели говорят о большой вероятности реального связывания между миРНК и генами. Максимальные значения Score, полученные для пар *BRAF*-miR-5011-5p, *NRAS*-miR-4775, *KIT*-miR-5011-5p, *NF1*-miR-3658 и *HRH2*-miR-4443, показывают, что эти миРНК могут играть важную роль в контроле путей, связанных с ростом, делением, выживанием клеток и устойчивостью к лечению. Анализ результатов по отношению к поставленным задачам показал, что найденные миРНК могут использоваться: как кандидаты для создания диагностических и прогностических тестов при меланоме; как возможные мишени для новых схем лечения, включая комбинированные подходы, особенно в условиях устойчивости к ингибиторам *BRAF*/*MEK*; как основа для будущих *in vitro* и *in vivo* экспериментов, которые помогут подтвердить их роль в клеточных процессах. Таким образом, проведённая работа дополняет существующие знания о регуляции экспрессии генов при меланоме и подчёркивает значимость миРНК как элементов многоступенчатого контроля. Высокие Score подтверждают надёжность найденных связей и помогают выделить миРНК, которые стоит изучать дальше. Полученные результаты могут служить основой для будущих исследований и внесут вклад в развитие новых подходов к диагностике и лечению меланомы.

Список использованных источников:

1. Long G.V., Swetter S.M., Menzies A.M., Gershenwald J.E., Scolyer R.A. Cutaneous melanoma // *Lancet*. – 2023. – Vol. 402(10400). – P. 485–502. – [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00821-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00821-8)
2. Pipek O., Vizkeleti L., Doma V., Alpár D., Bödör C., Kárpáti S., Timar J. The Driverless Triple-Wild-Type (*BRAF*, *RAS*, *KIT*) Cutaneous Melanoma: Whole Genome Sequencing Discoveries // *Cancers* (Basel). – 2023. – Vol. 15(6). – P. 1712. – <https://doi.org/10.3390/cancers15061712>
3. Tasdogan A., Sullivan R.J., Katalinic A., Lebbe C., Whitaker D., Puig S., van de Poll-Franse L.V., Massi D., Schadendorf D. Cutaneous melanoma // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2025. – Vol. 11(1). – P. 23. – <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00603-8>
4. Connell E., Gerard É., Oules B., Brunet-Possenti F., Lamoureux A., Bonnefille H., Mary-Prey S., Carrasquilla A., Mouret S., Kramkimel N., Lesage C., Stoebner P.-E., Bartoli A., Monestier S., Corread F., Gros A., Jeanson A., Ouafik L., Gaudy-Marqueste C., Tomasini P., Charles J., Amini-Adle M., Malissen N. Molecularly matched targeted therapy: a promising approach for refractory metastatic melanoma // *Oncologist*. – 2024. – Vol. 29(9). – P. e1180–e1188. – <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyae085>
5. Ren M., Zhang J., Kong Y., Bai Q., Qi P., Zhang L., Wang Q., Zhou X., Chen Y., Zhu X. *BRAF*, *C-KIT*, and *NRAS* mutations correlated with different clinicopathological features: an analysis of 691 melanoma patients from a single center // *Ann. Transl. Med.* – 2022. – Vol. 10(2). – P. 31. – <https://doi.org/10.21037/atm-21-4235>
6. Akhtarkhavari T., Bahrami A.R., Matin M.M. Downregulation of miR-21 as a promising strategy to overcome drug resistance in cancer // *Eur. J. Pharmacol.* – 2022. – Vol. 932. – P. 175233. – <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175233>
7. Arghiani N., Matin M.M. miR-21: A Key Small Molecule with Great Effects in Combination Cancer Therapy // *Nucleic Acid Ther.* – 2021. – Vol. 31(4). – P. 271–283. – <https://doi.org/10.1089/nat.2020.0914>
8. Hill M., Tran N. miRNA interplay: mechanisms and consequences in cancer // *Dis Model Mech.* – 2021. – Vol. 14(4). – Art. No. dmm047662. – <https://doi.org/10.1242/dmm.047662>
9. Diener C., Keller A., Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic // *Trends Genet.* – 2022. – Vol. 38(6). – P. 613–626. – <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.02.006>
10. Teng G., Wang J., Chen Y., Jiang K., Chen M. MiR-15b weakens proliferation and enhances apoptosis of melanoma cells through targeting ABCG2 signaling pathway // *Panminerva Med.* – 2021. – Jun. 11. – Epub ahead of print. – <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04415-3>
11. Nemlich Y., Besser M.J., Schachter J., Markel G. ADAR1 regulates melanoma cell invasiveness by controlling beta3-integrin via microRNA-30 family members // *Am. J. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 10(8). – P. 2677–2686. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905549/>
12. Wang J., Zhao Z., Yang H., Wang R., Wang S., Yu J., Wang Y., Liu R., Chen Y., Liu Y., Shi K., Han P., Liu M., Miao J., Li X., Li X., Yu H. Engineered nanovesicle platform simultaneously triggers YAP-dependent ferroptosis and reprograms T-cell immunity through miR-150-3p codelivery in melanoma microenvironment // *Theranostics*. – 2025. – Vol. 15(16). – P. 8377–8403. – <https://doi.org/10.7150/thno.115860>
13. Dang K., Gao Y., Qian A., Dong J. Advances in the Treatment of Colorectal Cancer Using MicroRNA // *Proc. 16th Int. Bhurban Conf. Appl. Sci. Technol. (IBCAST)*. – Islamabad, Pakistan, 2019. – P. 309–321. – <https://doi.org/10.1109/IBCAST.2019.8667146>
14. Cazzato G., Sgarro N., Casatta N., Lupo C., Ingravallo G., Ribatti D. Epigenetics and Control of Tumor Angiogenesis in Melanoma: An Update with Therapeutic Implications // *Cancers* (Basel). – 2024. – Vol. 16(16). – P. 2843. – <https://doi.org/10.3390/cancers16162843>
15. DiVincenzo M.J., Angell C.D., Suarez-Kelly L.P., Ren C., Barricklow Z., Moufawad M., Fadda P., Yu L., Backes F.J., Ring K., Mills A., Slingluff C., Chung C., Gru A.A., Carson W.E. Expression of microRNAs and their target genes in melanomas originating from gynecologic sites // *PLoS ONE*. – 2023. – Vol. 18(6). – Art. no. e0285804. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285804>
16. Li X., Jiang Y., Wang Y., Li N., Zhang S., Lv K., Jia R., Wei T., Li X., Han C., Lin J. KLF4 suppresses anticancer effects of brusatol via transcriptional upregulating NCK2 expression in melanoma // *Biochem. Pharmacol.* – 2024. – Vol. 223. – Art. no. 116197. – <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116197>
17. Hassani M., Tunay D., Ödemiş D.A., Samuray T., Hülya Y. Exploring of miR-155-5p, miR-181b-5p, and miR-454-3p Expressions in Circulating Cell-Free RNA: Insights from Peripheral Blood of Uveal Malignant Melanoma Patients // *Biochem. Genet.* – 2025. – Vol. 63(4). – P. 3187–3205. – <https://doi.org/10.1007/s10528-024-10849-8>
18. Watt K., Tyryshkin K., Renwick N., Craig A.W.B. Distinguishing Tumor and Stromal Sources of MicroRNAs Linked to Metastasis in Cutaneous Melanoma // *Translat. Oncol.* – 2020. – Vol. 13(9). – Art. no. 100802. – <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100802>

19. Teixido C., Castillo P., Martinez-Vila C., Arance A., Alos L. *Molecular Markers and Targets in Melanoma // Cells.* – 2021. – Vol. 10(9). – Art. no. 2320. – <https://doi.org/10.3390/cells10092320>
20. Nguyen M.-H.T., Lin C.-H., Liu S.-M., Miyashita A., Ihn H., Lin H., Ng C.H., Tsai J.-C., Chen M.-H., Tsai M.-S., Lin I.-Y., Liu S.-C., Li L.-Y., Fukushima S., Lu J., Ma N. *miR-524-5p reduces the progression of the BRAF inhibitor-resistant melanoma // Neoplasia.* – 2020. – Vol. 22(12). – P. 789-799. – <https://doi.org/10.1016/j.neo.2020.10.009>
21. Díaz-Martínez M., Benito-Jardón L., Alonso L., Koetz-Ploch L., Hernando E., Teixidó J. *miR-204-5p and miR-211-5p Contribute to BRAF Inhibitor Resistance in Melanoma // Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78(4). – P. 1017-1030. – <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1318>
22. Nguyen P.L., Cho J. *Pathophysiological Roles of Histamine Receptors in Cancer Progression: Implications and Perspectives as Potential Molecular Targets // Biomolecules.* – 2021. – Vol. 11(8). – Art. no. 1232. – <https://doi.org/10.3390/biom11081232>
23. Wang W., Tang W., Shang E., Zhang L., Chen S., Yu C., Gao Y. *miR-130a-5p promoted the progression of endothelial cell injury by regulating FAS // Eur. J. Histochem.* – 2022. – Vol. 66(2). – Art. no. 3342. – <https://doi.org/10.4081/ejh.2022.3342>
24. Shen W., Zhou Q., Peng C., Li J., Yuan Q., Zhu H., Zhao M., Jiang X., Liu W., Ren C. *FBXW7 and the Hallmarks of Cancer: Underlying Mechanisms and Prospective Strategies // Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. no. 880077. – <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.880077>

АНДАТПА
**МЕЛНОМА ПАТОГЕНЕЗІНЕ ҚАТЫСАТЫН МИКРОНҚ-ГЕН ӨЗАРА
ӘРЕКЕТТЕСУЛЕРІНІҢ IN SILICO ТАЛДАУЫ**

А.Д. Савхатова¹, О.Ю. Юрикова², Ш.А. Атамбаева³

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

³«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Озекмілігі: Тері меланомасы – қатерлі ісіктердің ең агрессивті түрлерінің бірі. Бұл ауруда BRAF, NRAS және KIT гендеріндегі мутациялар негізгі рөл атқарады, олар MAPK/ERK және RAS-RAF сигналдық жолдарын белсендіреді. Соңғы жылдардың осы сignalдық жолдарды реттейдеғі мікроRNҚ (miRNҚ) молекулаларының рөліне ерекше назар аударылуда. miRNҚ онкогендер мен ісік супрессорлық гендердің экспрессиясын реттейе арқылы меланома жасушаларының осуіне, инвазиясына және терапияға тәзімділігіне өсер етеді алады.

Зерттеу мақсаты: Меланома патогенезіне қатысатын негізгі «миRNҚ – ген» өзара байланыс жүрттарын анықтап, олардың негізгі сignalдық каскадтарды реттейдеғі рөлін бағалау.

Әдістері: Талдау үшін NCBI және PubMed анық деректер базаларындағы мәліметтер пайдаланылды. miRNҚ мен гендердің өзара байланысы DIANA Tools биоинформатикалық платформасы арқылы зерттелді, мұнда байланыс ықтималдығын сипаттайтын Score мәндері есептелді. Талдауга жасушалық циклді, апоптозды және сignalдық берілуден жолдарын реттейде қатысатын гендер, сондай-ақ меланомогенезін байланысты 30 маңызды miRNҚ қарастырылды.

Нәтижелері: 15 негізгі ген (BRAF, NRAS, KRAS, KIT, NFI, MAP3K1 және т.б.) және олардың экспрессиясын реттейтін 30 miRNA анықталды. Ең жоғары өзара әрекеттесу көрсеткіштері (Score ≥ 0.99) келесі жүрттарда байқалды: BRAF-miR-5011-5p, KIT-miR-5011-5p, NRAS-miR-4775, NFI-miR-3658 және HRH2-miR-4443. miRNҚ-лар MAPK, PI3K/AKT және RAS жолдарын реттейде қатысатын, ісік жасушаларының пролиферациясы мен апоптозына өсер ететіні анықталды.

Қорытынды: Зерттеу меланомамен байланысты жаңа ықтимал «миRNҚ-нысаналы ген» реттейші жүрттарын анықтап, посттранскрипциялық реттейдің ауру патогенезіндегі маңызды рөлін көрсетті. Алынған нәтижелер жекелеген miRNҚ-ларды меланоманы диагностикалау мен емдеудің болашақ биомаркерлері және терапиялық нысандары ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: меланома, мікроRNҚ, miRNҚ, miRNA, miRNҚ-ген өзара байланысы, посттранскрипциялық реттей, онкогендер.

ABSTRACT
**IN SILICO ANALYSIS OF MICRORNA-GENE INTERACTIONS INVOLVED
IN MELANOMA PATHOGENESIS**

A.D. Savkhatova¹, O.Yu. Yurikova², Sh.A. Atambayeva³

¹Kazakh National Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

³Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Cutaneous melanoma is one of the most aggressive malignancies, in which mutations in the BRAF, NRAS, and KIT genes play a key role by activating the MAPK/ERK and RAS-RAF signaling pathways. In recent years, increasing attention has been given to the role of microRNAs (miRNAs) in regulating these signaling pathways. miRNAs can modulate the expression of oncogenes and tumor suppressor genes, influencing the growth, invasion, and therapy resistance of melanoma cells.

Aim of the study: To identify the key “miRNA-gene” interaction pairs involved in melanoma pathogenesis and to evaluate their role in regulating major signaling cascades.

Methods: Data from open-access databases NCBI and PubMed were used for analysis. Interactions between miRNAs and genes were investigated using the DIANA Tools bioinformatics platform, where interaction scores (Score) were calculated to reflect binding probability. Genes involved in the regulation of the cell cycle, apoptosis, and signal transduction were analyzed, as well as 30 of the most significant miRNAs associated with melanomagenesis.

Results: Fifteen key genes (*BRAF*, *NRAS*, *KRAS*, *KIT*, *NFL*, *MAP3K1*, etc.) and 30 miRNAs modulating their expression were identified. The strongest interaction scores (Score ≥ 0.99) were found for the pairs *BRAF*-miR-5011-5p, *KIT*-miR-5011-5p, *NRAS*-miR-4775, *NFL*-miR-3658, and *HRH2*-miR-4443. The study showed that miRNAs regulate the MAPK, PI3K/AKT, and RAS pathways, thereby affecting cell proliferation and apoptosis.

Conclusion: The study identified new potential regulatory “miRNA-target gene” pairs associated with melanoma and demonstrated that post-transcriptional regulation plays a crucial role in melanoma pathogenesis. The findings suggest that specific miRNAs may serve as promising diagnostic biomarkers and therapeutic targets for melanoma.

Keywords: melanoma, microRNA, miRNA, miRNA-gene interaction, post-transcriptional regulation, oncogenes.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию, интерпретация заявленного научного исследования – Савхатова А.Д., Атамбаева Ш.А.; научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования – Атамбаева Ш.А., Юрикова О.Ю.; создание научной статьи – все авторы.

Сведения об авторах:

Савхатова А.Д. – Руководитель Центр радиационной онкологии с дневным стационаром, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан, тел. +77011163658, e-mail: Akma_s10@mail.ru, ORCID: 0009-0003-7919-7335;

Атамбаева Ш.А. (корреспондирующий автор) – профессор кафедры биотехнологии, НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», Алматы, Казахстан, тел. +77012032511, e-mail: atambayevashara@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7189-3115;

Юрикова О.Ю. – заведующая лабораторией South Clinical and Genetic Laboratory, АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Алматы, Казахстан, тел. +77073295350, e-mail: oksasha1992@gmail.com, ORCID: 0000-000174420743.

Адрес для корреспонденции: Атамбаева Ш.А., НАО «Казахский национальный университет имени аль-Фараби», проспект Аль-Фараби 71, Алматы 050040, Республика Казахстан.