

МикроРНК – биомаркер первичной кожной Т-клеточной неходжкинской лимфомы

Ю.А. Веряскина¹, И.Б. Ковынев², В.В. Пахомова³, С.Е. Титов^{1,4}, С.С. Фёдорова⁵,
Т.И. Поспелова²

¹ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

³ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Новосибирск, Россия

⁴АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия

⁵ГБУЗ НСО «Государственная клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Первичные Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) представляют собой гетерогенную группу экстранодалных неходжкинских лимфом с первичным поражением кожи. Диагностика ТКЛК часто затруднена, поскольку в дебюте злокачественной лимфомы имеются клинические и морфологические сходства неоплазии с такими неопухолевыми дерматологическими заболеваниями, как хронический экзематозный дерматит, псориаз, красный волосистой лихайд или грибковые инфекции кожи. Кроме того, в отличие от В-клеточных неходжкинских лимфом Т-клеточная опухолевая пролиферация часто не имеет специфического иммунофенотипа, маркерных хромосомных aberrаций и носит поликлональный характер, что в значительной мере осложняет использование иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов в дифференциальной диагностике. Вместе с тем в патогенезе ТКЛК участвуют как генетические, так и эпигенетические факторы, в частности, микроРНК (миРНК). **Ц е л ь .** Выявление специфического профиля миРНК опухолевого субстрата, позволяющего дифференцировать ТКЛК от доброкачественных образований кожи, а также определение роли миРНК в патогенетических механизмах развития заболевания.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени проведен анализ уровней экспрессии миРНК-126, -145, -125b, -203a, -99, -23a, -146a и let-7g в 10 фиксированных формалином и залитых парафином образцах биопсии кожи пациентов с диагнозом ТКЛК, а также 10 образцах биопсии кожи пациентов с установленным диагнозом псориаза и 20 образцах биопсии кожи пациентов с установленными диагнозом экземы, составляющих контрольную группу доброкачественных образований.

Р е з у л ь т а т ы . Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК в опухолевых (ТКЛК) и доброкачественных образцах показал статистически значимое снижение уровня экспрессии миРНК-203a и увеличение уровней экспрессии миРНК-146a и let-7g в опухолевых образцах ($p < 0,05$). ROC-анализ показал, что let-7g и комплексный биомаркер, являющийся отношением уровней экспрессии миРНК-203a/миРНК-146a, являются высокочувствительными и специфичными маркерами для диагностики ТКЛК.

З а к л ю ч е н и е . Анализ уровней экспрессии миРНК может быть перспективным инструментом для дифференциальной диагностики дерматотропных Т-клеточных лимфоидных гемобластозов и негемопоэтических болезней кожи.

Ключевые слова: микроРНК, первичные кожные Т-клеточные лимфомы, неходжкинские лимфомы.

Образец цитирования: Веряскина Ю.А., Ковынев И.Б., Пахомова В.В., Титов С.Е., Фёдорова С.С., Поспелова Т.И. МикроРНК – биомаркер первичной кожной Т-клеточной неходжкинской лимфомы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(3):7-18. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-7-18

Поступила в редакцию 05.08.2025
Прошла рецензирование 18.08.2025
Принята к публикации 26.08.2025

Автор, ответственный за переписку
Веряскина Юлия Андреевна: ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН». 630090, г. Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 8/2.
E-mail: microrna@inbox.ru

Received 05.08.2025
Revised 18.08.2025
Accepted 26.08.2025

Corresponding author
Yulia A. Veryaskina: Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 8/2, Acad. Lavrentiev Ave., Novosibirsk, 630090, Russia.
E-mail: microrna@inbox.ru

MicroRNA as a biomarker for primary cutaneous T-cell non-Hodgkin's lymphoma

Yu.A. Veryaskina¹, I.B. Kovynev², V.V. Pakhomova³, S.E. Titov^{1,4}, S.S. Fedorova², T.I. Pospelova²

¹Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Novosibirsk, Russia

⁴Vector-Best, JSC, Novosibirsk, Russia

⁵State Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Primary cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) are a heterogeneous group of extranodal non-Hodgkin's lymphomas with primary skin involvement. The diagnosis of CTCL is often challenging because, in the early stages, malignant lymphoma can have clinical and morphological features that are similar to benign dermatological conditions such as chronic eczematous dermatitis, psoriasis, pityriasis rubra pilaris, or fungal skin infections. Additionally, unlike B-cell non-Hodgkin's lymphomas, T-cell tumor proliferation often lacks specific immunophenotypic markers, characteristic chromosomal aberrations and tends to be polyclonal, which significantly complicates the use of immunohistochemical and molecular genetic methods in differential diagnosis. However, both genetic and epigenetic factors, microRNAs (miRNAs) in particular, are involved in the pathogenesis of CTCL.

Aim. To identify a specific miRNA profile of the tumor substrate that can differentiate CTCL from benign skin lesions and determine their role in the pathogenetic mechanisms of disease development.

Materials and methods. Using real-time reverse transcription polymerase chain reaction levels of expression of miRNAs-126, -145, -125b, -203a, -99, -23a, -146a, and let-7g were analyzed in 10 formalin-fixed paraffin-embedded skin biopsy samples from patients with CTCL, 10 skin biopsy samples from patients with psoriasis, and 20 skin biopsy samples from patients with eczema.

Results. Comparative analysis of miRNA expression levels between CTCL and benign skin samples showed a statistically significant decrease in the miRNA-203a expression and an increase in the miRNA-146a and let-7g expression in tumor samples ($p < 0,05$). ROC analysis demonstrated that the let-7g level and the composite biomarker, i.e. the ratio of miRNA-203a/miRNA-146a, are the highly sensitive and specific markers for CTCL diagnosis.

Conclusion. The analysis of miRNA expression levels serve a promising tool for the differential diagnosis of dermatotropic T-cell lymphoid hematologic malignancies and non-hematopoietic skin diseases.

Keywords: microRNA, primary cutaneous T-cell lymphomas, non-Hodgkin's lymphomas.

Citation example: Veryaskina Yu.A., Kovynev I.B., Pakhomova V.V., Titov S.E., Fedorova S.S., Pospelova T.I. MicroRNA as a biomarker for primary cutaneous T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(3):7-18. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-3-7-18

ВВЕДЕНИЕ

Первичные Т-клеточные лимфомы кожи (ТКЛК) являются одним из наиболее распространенных в популяции типов экстранодальных неходжкинских лимфом. Среди ТКЛК выделяют вялотекущие (индолентные) подтипы, такие как грибовидный микоз (ГМ) и лимфоматоидный папулез, тогда как другие варианты протекают агрессивно и имеют неблагоприятный прогноз, в частности, синдром Сезари [1]. На ранних стадиях заболевания, которые могут длиться несколько лет, ГМ проявляется в виде плоских эритематозных пятен на коже, напоминающих воспалительные заболевания, такие как дерма-

INTRODUCTION

Primary cutaneous T-cell lymphomas (CTCL) are one of the most common types of extranodal non-Hodgkin's lymphomas in the population. CTCL subtypes include indolent subtypes such as mycosis fungoides (MF) and lymphomatoid papulosis, while other variants are aggressive and have a poor prognosis, for example, Sezary syndrome [1]. At the early stages of the disease, which can last for several years, MF manifests as flat, erythematous patches on the skin, resembling inflammatory diseases, such as dermatitis or psoriasis. Early skin lesions contain numerous inflammatory cells, including large numbers of phenotypically normal T-cells, as well as a

тит или псориаз. Ранние поражения кожи содержат многочисленные воспалительные клетки, включая большое количество Т-клеток с нормальным фенотипом, а также небольшую популяцию дискретно располагающихся Т-лимфоцитов с аномальной морфологией и аномальным фенотипом. В настоящее время диагностика ТКЛК главным образом основывается на клинических наблюдениях, гистологических и иммуногистохимических исследованиях биоптатов кожного лоскута. К сожалению, ранняя диагностика ТКЛК является сложной из-за большого клинического, патоморфологического и иммунофенотипического сходства с доброкачественными воспалительными заболеваниями кожи [2]. На сегодняшний день этиологические факторы и молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза ТКЛК, остаются в значительной степени неизвестными, хотя их понимание важно для более точной клинической диагностики и поиска технологий лечения. Патогенез ТКЛК представляет собой многоэтапный процесс, включающий генетические и эпигенетические изменения [3]. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что микроРНК (миРНК) участвуют в патогенезе ТКЛК. M.S. Bin Masroni et al. разработали панель из 9 миРНК (миРНК-1246, -663b, -150-5p, -7g-5p, -101-3p, -142-5p, -28-5p, -198, -612), способную дифференцировать различные подтипы ТКЛК от реактивных лимфатических узлов [4]. X. Shen et al. создали классификатор на основе миРНК-200b, -203, -130b, -142-3p и миРНК-155, который показал высокую информативность при дифференциальной диагностике ТКЛК от доброкачественных неопухолевых заболеваний кожи [5]. Несмотря на успехи в исследованиях, направленных на изучение роли миРНК в развитии и прогрессировании ТКЛК, стандартизированного протокола для молекулярно-генетической диагностики данного заболевания не существует.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление специфического профиля миРНК опухолевого субстрата, позволяющего дифференцировать ТКЛК от доброкачественных образований кожи, и определение их роли в механизмах развития заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические образцы. В исследование были включены 10 фиксированных формалином и залитых парафином (FFPE) образцов биоптатов кожного лоскута пациентов с подтвержден-

small subpopulation of T-lymphocytes located discretely and had an abnormal morphology and abnormal phenotype. Currently, the diagnosis of CTCL is mainly based on clinical presentation, histological and immunohistochemical studies of skin biopsies. Unfortunately, early diagnosis of CTCL is difficult due to its high clinical, pathological and immunophenotypic similarities with benign inflammatory skin diseases [2]. To date, the etiologic factors and molecular mechanisms underlying the pathogenesis of CTCL remain largely unknown, although their understanding is important for more accurate clinical diagnosis and search for treatment modalities. The pathogenesis of CTCL is a multistep process involving genetic and epigenetic changes [3]. Recent research data indicate that microRNAs (miRNAs) are involved in the pathogenesis of CTCL. Bin Masroni et al. presented miRNA signatures (miRNA-1246, -663b, -150-5p, -7g-5p, -101-3p, -142-5p, -28-5p, -198, -612) that can distinguish various subtypes of CTCL from reactive lymph nodes [4]. Shen et al. created a classifier based on miRNA-200b, -203, -130b, -142-3p and miRNA-155 which showed high efficacy in the differential diagnosis of CTCL from benign non-neoplastic skin diseases [5]. Despite the advances in research aimed at studying the role of miRNAs in the development and progression of CTCL, there is no standardized protocol for molecular genetic diagnosis of this disease.

AIM OF THE RESEARCH

To identify a specific miRNA profile of the tumor substrate that allows differentiate CTCL from benign skin lesions and determine their role in the pathogenetic mechanisms of disease development.

MATERIALS AND METHODS

Clinical samples. The study included 10 formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) skin biopsy samples from patients with a confirmed diagnosis of CTCL, as well as 10 skin biopsy samples from patients with a confirmed diagnosis of psoriasis, and 20 skin biopsy samples from patients with a confirmed diagnosis of eczema, which formed the control group of benign cutaneous conditions (BCC).

The biopsy samples were obtained in compliance with the requirements of Russian legislation, written informed consent was given by all patients, and the data were depersonalized. This study was approved by the Ethics Committee of Novosibirsk State Medical University, protocol No. 158 dated 21.03.2024.

Isolation of total RNA from FFPE. A tube containing three 15- μ m paraffin-embedded skin biopsy sections was deparaffinized with 1 ml of min-

ным диагнозом ТКЛК, а также 10 образцов биопсии кожи пациентов с установленным диагнозом псориаза и 20 образцов биопсии кожи пациентов с установленным диагнозом экземы, которые сформировали контрольную группу доброкачественных образований (ДО).

Материал был получен с соблюдением требований российского законодательства, от каждого пациента получено письменное информированное согласие, все данные были обезличены. Настоящее исследование одобрено этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета, протокол № 158 от 21.03.2024.

Выделение общей РНК из FFPE. В пробирку, содержащую три парафиновых среза биоптата ткани в объеме 15 мкм, для последующей депарафинизации добавляли 1 мл минерального масла. Затем пробирку встряхивали в течение 10 с и инкубировали в термошейкере при 65 °С и 1300 об./мин в течение 2 мин. Затем образцы центрифугировали при 13 000–15 000 g в течение 4 мин. Надосадочную жидкость удаляли, не разрушая осадок. К осадку добавляли 1 мл 96% этанола, затем встряхивали в течение 10 с и центрифугировали при 13 000–15 000 g в течение 4 мин. Поверхностную жидкость над осадком удаляли, не разрушая осадок, затем добавляли 1 мл 70% этанола и центрифугировали при 13 000–15 000 g в течение 2 мин. Полученный осадок далее использовали для выделения нуклеиновых кислот.

К каждому образцу добавляли 600 мкл лизирующего буфера. Образцы были инкубированы в термошейкере в течение 15 мин при 65 °С. Затем был добавлен равный объем изопропанола и 10 мкл магнитного сорбента. Раствор был тщательно перемешан и выдержан при комнатной температуре в течение 5 мин. После центрифугирования в течение 10 минут при 14 000 g супернатант был удален, а осадок был промыт 500 мкл 70% этанола и 300 мкл ацетона. Полученную РНК растворяли в 290 мкл деионизированной воды.

Выбор миРНК. На основе литературных данных был определен спектр диагностических миРНК, участвующих в регуляции нормального лимфопоэза [6, 7]. Таким образом, была сформирована панель из 8 миРНК: миРНК-126, -145, -125b, -203a, -99, -23a, -146a и let-7g. Для нормализации использовали миРНК-103a, которая была подобрана на основе литературных источников [2]. Все олигонуклеотиды были синтезированы компанией «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Олигонуклеотиды были выбраны с

eral oil. The tube was then shaken for 10 s and incubated in a shaker at 65°C and 1300 rpm for 2 min. The samples were then centrifuged at 13 000–15 000 g for 4 min. A supernatant was removed without disrupting a pellet. 1 ml of 96% ethanol was added to the pellet, shaken for 10 s, and centrifuged at 13 000–15 000 g for 4 min. The supernatant above the pellet was removed without destroying the pellet, then 1 ml of 70% ethanol was added and the mixture was centrifuged at 13 000–15 000 g for 2 min. The cell pellet obtained was then used to isolate nucleic acids.

Each sample was supplemented with 600 µl of lysis buffer. The samples were incubated in a shaker for 15 min at 65°C. An equal volume of isopropanol and 10 µl of magnetic sorbent were then added. The solution was mixed thoroughly and kept at room temperature for 5 min. After centrifugation for 10 min at 14 000 g, the supernatant was removed and the pellet was washed with 500 µl of 70% ethanol and 300 µl of acetone. The RNA obtained was dissolved in 290 µl of deionized water.

Selection of miRNAs. Based on the literature data, the spectrum of diagnostic miRNAs involved in the regulation of normal lymphopoiesis was determined [6, 7]. Thus, a panel of 8 miRNAs was created: miRNA-126, -145, -125b, -203a, -99, -23a, -146a and let-7g. For normalization, miRNA-103a was used, which was selected based on data of the literature [2]. All oligonucleotides were synthesized by Vector-Best (Novosibirsk, Russia). Oligonucleotides were selected using the PrimerQuest tool (<https://eu.idtdna.com/>). The E value varied in the range of 92,6–99,7% depending on the system used.

Reverse transcription (RT). For complementary DNA (cDNA) synthesis, reverse transcription was performed in a volume of 30 µl. A reaction mixture contained 3 µl of RNA sample and RT buffer solution with a RT primer (Vector-Best, Russia). The concentration of the total RNA was in the range of 143–196 ng/µl; the optical density 260/280 and 260/230 were $\geq 1,9$ and $\geq 1,5$, respectively. The reaction mixture was incubated at 16°C for 15 min, then at 42°C for 15 min, after which heat inactivation was performed at 95°C for 2 min.

Real-time polymerase chain reaction (PCR). miRNA expression was measured by real-time PCR using a CFX96 detection system (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). The total volume of each reaction mixture was 30 µl; the reaction mixture contained 3 µl of cDNA, 1 buffer for PCR (Vector-Best, Russia), 0,5 µl of each primer, and 0,25 µl

помощью инструмента PrimerQuest (<https://eu.idtdna.com/>). Значение E варьировалось в диапазоне 92,6–99,7 % в зависимости от используемой системы.

Обратная транскрипция (ОТ). Для синтеза комплементарной ДНК (кДНК) обратную транскрипцию проводили в объеме 30 мкл. Реакционная смесь содержала 3 мкл образца РНК и буферный раствор ОТ с праймером ОТ («Вектор-Бест», Россия). Концентрация общей РНК находилась в диапазоне 143–196 нг/мкл; оптическая плотность 260/280 и 260/230 составляла $\geq 1,9$ и $\geq 1,5$ соответственно. Реакционную смесь инкубировали при 16 °C в течение 15 мин, затем при 42 °C в течение 15 мин, после чего проводили тепловую инактивацию при 95 °C в течение 2 мин.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени. Экспрессию миРНК оценивали методом ПЦР в реальном времени с использованием системы детекции CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, США). Общий объем каждой реакционной смеси составлял 30 мкл; реакционная смесь содержала 3 мкл кДНК, 1 ПЦР-буфер («Вектор-Бест», Россия), 0,5 мкл каждого праймера и 0,25 мкл зонда с двойной меткой. Протокол ПЦР был следующим: инкубация при 50 °C в течение 2 мин, затем предварительная денатурация при 94 °C в течение 2 мин, затем 50 циклов денатурации (94 °C в течение 10 с), отжига и удлинения (60 °C в течение 20 с).

Статистический анализ. Анализ был выполнен с использованием *U* критерия Манна – Уитни на программной платформе Statistica v13.1. Значения *p* менее 0,05 считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК образцов ТКЛК и ДО. Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК образцов ТКЛК и ДО показал статистически значимое снижение уровня экспрессии миРНК-203a и увеличение уровней экспрессии миРНК-146a и let-7g в опухолевых образцах ($p < 0,05$) (табл. 1).

Далее для миРНК-203a, миРНК-146a и let-7g проведен ROC-анализ в двух выбранных когортах. В табл. 2 представлены значения AUC, чувствительности и специфичности тестируемых биомаркеров. Результаты показывают, что высокочувствительными и специфичными маркерами для диагностики первичной ТКЛК являются let-7g и комплексный биомаркер, представляющий собой

of a dual-labeled probe. The PCR protocol was as follows: incubation at 50°C for 2 min, then pre-denaturation at 94°C for 2 min, then 50 cycles of denaturation (94°C for 10 s), annealing, and extension (60°C for 20 s).

Statistical analysis. The analysis was performed using the Mann-Whitney *U* test on the Statistica v13.1 platform. *P* values less than 0,05 were considered statistically significant.

RESULTS

Comparative analysis of miRNA expression levels between CTCL and BCC samples showed a statistically significant decrease in the expression level of miRNA-203a and an increase in the expression levels of miRNA-146a and let-7g in tumor samples ($p < 0,05$) (Table 1).

Next, receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed for miRNA-203a, miRNA-146a, and let-7g in two selected cohorts. Table 2 presents the area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity values of the studied biomarkers. The results show that the let-7g expression level and the ratio of miRNA-203a/miRNA-146a are highly sensitive and specific markers for the diagnosis of primary CTCL. Fig. 1 demonstrates the ROC curves for let-7g and the ratio of miRNA-203a/miRNA-146a.

Analysis of miRNA target genes. It is known that the development of the tumor process is accompanied by continuous cell division. Cell division, in turn, is tightly regulated by cell cycle control mechanisms [8]. miRNAs play an important role in many biological processes, including cell cycle control [9]. Next, we conducted a bioinformatic analysis for identifying the role of the studied miRNAs in cell cycle control using DIANA-miRPath v4.0 r which is a platform for analyzing miRNA and RNA templates interaction and determining the participation of miRNAs in biological pathways (<http://www.microrna.gr/miRPathv4>) [10]. The analysis showed that miRNA-203a, miRNA-146a and let-7g together regulate 44 target genes involved in cell cycle control (Table 3).

DISCUSSION

Despite the significant progress in the development of new methods in cancer diagnostics and treatment, such as targeted therapy, oncosurgery and radiation therapy, control of tumor progression at the cellular level continues to be a serious problem in global medicine.

The comparative analysis of miRNA expression levels in CTCL and benign skin condition

Таблица 1. Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК образцов Т-клеточных лимфом кожи и доброкачественных образований

Table 1. Comparative analysis of miRNA expression levels in samples of cutaneous T-cell lymphomas and benign cutaneous conditions

миРНК / MiRNA	Различие уровней экспрессии Difference in expression levels	p
миРНК-203a / miRNA-203a	-5,23	0,000273
миРНК-146a / miRNA-146a	1,98	0,003544
let-7g	2,33	0,0000001
миРНК-125b / miRNA-125b	-1,09	0,939709
миРНК-126 / miRNA-126	1,23	0,252532
миРНК-145 / miRNA-145	-1,08	0,742944
миРНК-23a / miRNA-23a	1	1,000000
миРНК-99a / miRNA-99a	1,66	0,297895

Таблица 2. Значения AUC, чувствительности и специфичности для миРНК при дифференциальной диагностике Т-клеточных лимфом кожи и доброкачественных образований

Table 2. AUC, sensitivity and specificity values for miRNA in the differential diagnosis of cutaneous T-cell lymphomas and benign cutaneous conditions

миРНК / miRNA	AUC	Чувствительность, % Sensitivity, %	Специфичность, % Specificity, %
миРНК-146a / miRNA -146a	0,84	77	88
миРНК-203a / miRNA -203a	0,9	88	88
миРНК-203a/миРНК-146a miRNA-203a/ miRNA-146a	0,98	94	88
let-7g	1	100	88

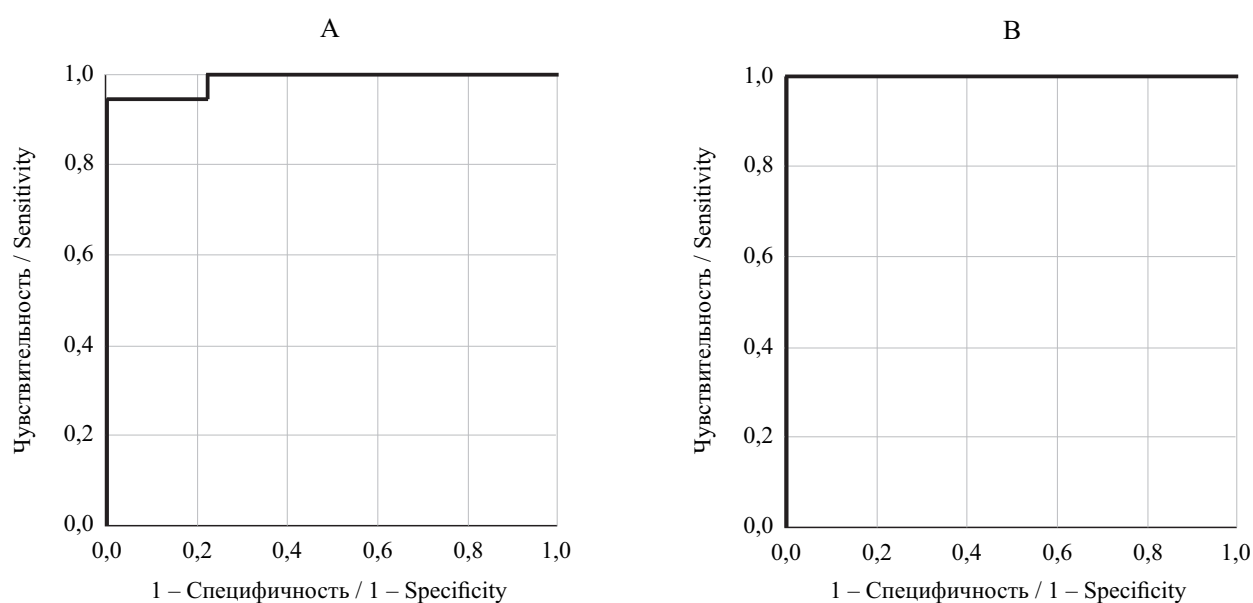


Рис. 1. ROC-кривые для миРНК-203a/миРНК-146a (А) и let-7g (В) при дифференциальной диагностике Т-клеточных лимфом кожи и доброкачественных образований

Fig. 1. ROC curves for miRNA-203a/miRNA-146a ratio (A) and let-7g (B) in the differential diagnosis of cutaneous T-cell lymphomas and benign cutaneous conditions

Таблица 3. Список генов-мишеней миРНК, участвующих в регуляции клеточного цикла
Table 3. List of miRNA target genes involved in cell cycle regulation

миРНК / miRNA	Гены-мишени / Target genes
миРНК-203a / miRNA-203a	<i>CDC14A, CUL1, GSK3B, MDM2, MYC, PRKDC, RB1, RBL2, SMAD4, YWHAB, YWHAQ</i>
миРНК-146a / miRNA-146a	<i>ABL1, CCNB1, CDC23, CDC25A, CDC25B, GSK3B, MDM2, PRKDC, RBL1, SMAD4</i>
let-7g	<i>ANAPC13, CCNA2, CCND1, CCND2, CCNE2, CDC27, CDK2, CDK4, CDK6, CDKN1A, CDKN1B, CUL1, E2F3, E2F4, E2F5, ESPL1, HDAC2, MAD2L1, MCM3, MCM6, MDM2, ORC2, PCNA, PRKDC, RB1, RBL2, SKP2, SMC1A, TP53, WEE1, YWHAH, YWHAG, YWHAZ</i>

соотношение уровней экспрессии миРНК-203a/миРНК-146a. На рис. 1 показаны ROC-кривые для let-7g и миРНК-203a/миРНК-146a.

Анализ генов-мишеней миРНК.

Известно, что развитие опухолевого процесса сопровождается непрерывным делением клеток. Деление клеток, в свою очередь, строго регулируется механизмами контроля клеточного цикла [8]. МиРНК играют важную роль во многих биологических процессах, включая контроль клеточного цикла [9]. Далее мы провели биоинформатический анализ, направленный на выявление роли исследуемых миРНК в контроле клеточного цикла, с использованием ресурса DIANA-miRPath v4.0, который представляет собой платформу аналитики взаимодействия миРНК – матричных РНК и определения участия миРНК в биологических путях (<http://www.microrna.gr/miRPathv4>) [10]. Анализ показал, что миРНК-203a, миРНК-146a и let-7g суммарно регулируют 44 гена-мишени, участвующих в контроле клеточного цикла (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в направлении разработки новых методов диагностики и лечения рака, таких как таргетная терапия, онкохирургия и лучевая терапия, циторедуктивный контроль опухолевой прогрессии продолжает оставаться серьезной проблемой мировой медицины.

Сравнительный анализ уровней экспрессии миРНК в образцах ТКЛК и ДО показал статистически значимое снижение уровня экспрессии миРНК-203a и увеличение уровней экспрессии миРНК-146a и let-7g в опухолевых образцах ($p < 0,05$) в сравнении с биоптатами кожного лоскута при неопухолевых болезнях кожи.

Let-7 была одной из первых миРНК, обнаруженных у нематоды *Caenorhabditis (C.) elegans*. В отличие от *C. elegans*, у высших животных есть несколько изоформ let-7, а именно let-7a, -7b, -7c, -7d, -7e, -7f, -7g, -7h, -7i [11]. Наличие высо-

showed a statistically significant decrease in the expression level of miRNA-203a and an increase in the expression levels of miRNA-146a and let-7g in tumor samples ($p < 0,05$) compared to benign skin samples.

Let-7 was one of the first miRNA discovered in the nematode *Caenorhabditis (C.) elegans*. Unlike *C. elegans*, higher animals have several let-7 isoforms, namely let-7a, -7b, -7c, -7d, -7e, -7f, -7g, -7h, -7i [11]. The high level of evolutionary conservation from nematode to humans suggests that they may play important and potentially similar roles in biological processes in different organisms. Aberrant expression of miRNAs is observed in various diseases, including cancer. For example, members of the let-7 family can operate as both oncogenes and tumor suppressors, and they have proven themselves as potential diagnostic and prognostic markers, as well as therapeutic targets for cancer treatment [12]. In particular, let-7g acts as a tumor suppressor and a predictive biomarker of chemoresistance in epithelial ovarian cancer [13]. Another study reported an important role of let-7g in the pathogenesis of colorectal cancer and the possibility of its use as a potential therapeutic target [14]. The role of the let-7 family in normal development and differentiation of lymphoid cells has been repeatedly shown [15]. Wells et al. emphasize the important role of the let-7 family in maintaining the naïve phenotype and differentiation of CD8+ T lymphocytes [16]. Obviously, changes in the levels of let-7 expression can contribute to the disruption of normal hematopoiesis and, as a consequence, development of hematological tumors. Mazan-Mamczarz et al. note let-7g among the biomarkers that correlate with survival in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [17]. Poliseno et al. published data indicating the involvement of let-7g in the pathogenesis of melanoma [18].

MiRNA-203a is associated with various types of tumors, acting as both an oncogene and a tumor suppressor [19–21]. With regard to hematologic malignancies, it has been shown miRNA-203a is a

кого уровня эволюционной консервативности от нематоды до человека указывает на то, что они могут играть важную и потенциально схожую роль в биологических процессах разных организмов. Аберрантная экспрессия миРНК наблюдается при различных заболеваниях, включая рак. Например, члены семейства let-7 могут выполнять функции как онкогенов, так и супрессоров опухолей, при этом они зарекомендовали себя в качестве потенциальных диагностических и прогностических маркеров, а также в качестве терапевтических мишеней для лечения злокачественных новообразований [12]. В частности, let-7g действует как супрессор опухоли и предиктивный биомаркер химиорезистентности при эпителиальном раке яичников [13]. В другой работе сообщается о важной роли let-7g в патогенезе колоректального рака и возможности ее использования в качестве потенциальной терапевтической мишени [14]. Неоднократно показана роль семейства let-7 в нормальном развитии и дифференцировке лимфоидных клеток [15]. А.С. Wells et al. подчеркивают важную роль семейства let-7 в поддержании наивного фенотипа и дифференцировке CD8+ Т-лимфоцитов [16]. Очевидно, что изменения уровней экспрессии let-7 может способствовать нарушению нормального гемопоэза и, как следствие, развитию гематологических опухолей. К. Mazan-Mamczarz et al. отмечают let-7g в числе биомаркеров, коррелирующих с выживаемостью при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (ДБККЛ) [17]. L. Poliseno et al. опубликовали данные, указывающие на участие let-7g в патогенезе меланомы [18].

МиРНК-203a ассоциируется с различными типами опухолей, выполняя роль как онкогена, так и супрессора опухолей [19–21]. В отношении гематологических опухолей было показано, что миРНК-203a является частью регуляторных сетей генов, участвующих в развитии ДБККЛ и хронического миелоидного лейкоза [22, 23]. О.И. Petriv et al. отмечают роль миРНК-203 в иерархии нормального гемопоэза, в частности, в регуляции ранней стадии дифференцировки гемопоэтических клеток [24]. Изменения уровней экспрессии миРНК на различных этапах дифференцировки лимфоцитов способствует развитию патологий кроветворения. Мы наблюдали статистически значимое снижение уровня экспрессии миРНК-203a более чем в 5 раз ($p < 0,05$). U. Ralfkiaer et al. ранее также показали снижение уровня миРНК-203a при ТКЛК и включили данную миРНК в состав

part of the regulatory gene networks involved in the development of DLBCL and chronic myeloid leukemia [22, 23]. Petriv et al. report the role of miRNA-203 in the hematopoietic hierarchy, in particular, in the regulation of early differentiation of hematopoietic cells [24]. Changes in miRNA expression levels at various stages of lymphocyte differentiation contribute to the development of hematopoietic disorders. We revealed a statistically significant decrease in the expression level of miRNA-203a by more than 5 times ($p < 0,05$). Ralfkiaer et al. previously also showed a decrease in the level of miRNA-203a in CTCL and included this miRNA in a classifier, which allows differentiating CTCL from benign skin diseases with an accuracy of more than 90% [2]. It is worth noting that in our study we showed for the first time that the use of a combined biomarker, the ratio of miRNA-203a/miRNA-146a expression levels, allows increasing the sensitivity of CTCL diagnostics.

MiRNA-146a is often overexpressed in malignant tumors and correlates with many pathological and physiological changes in cancer cells [25]. The role of miRNA-146a has been studied in detail in the context of regulation of normal and malignant hematopoiesis [26]. In particular, miRNA-146a is involved in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome and DLBCL [26, 27]. The role of miRNA-146a in the pathogenesis of atopic dermatitis and skin melanoma is reported [28, 29]. Di Raimondo et al. showed an upregulated expression of miRNA-146a and miRNA-21 in large cell transformation of MF [30]. Papadaki et al. identified miRNA-142, miRNA-146a and miRNA-155 as diagnostic markers of CTCL [31]. We also showed an increase in the miRNA-146a expression in CTCL ($p < 0,05$), but concluded that the combined biomarker, rather than individual miRNAs, has the highest sensitivity in diagnosing CTCL.

MF is the most common type of CTCL, accounting for about 50% of all CTCL. Differential diagnosis of early MF and inflammatory dermatitis is a challenging task even for an experienced dermatologist. In a review by Wen et al., the possibility of using miR-93, -146a, -146b, -342, -16, -181, -205, and miR-203 as highly specific molecular markers of MF is emphasized [32]. Manso et al. showed the expression levels of miR-26a, -222, -181a, and miR-146a significantly different in groups of patients with tumor and inflammatory skin conditions of infectious or autoimmune genesis [33]. Our findings also highlight the significance of miRNA-146a and miRNA-203a as biomarkers for CTCL, and furthermore, for the first time show the potential of using let-7g and the combined

классификатора, позволяющего с точностью более чем 90 % дифференцировать ТКЛК от доброкачественных заболеваний кожи [2]. Стоит отметить, что в данной работе мы впервые показали, что использование комплексного биомаркера, являющегося отношением уровней экспрессии миРНК-203а/миРНК-146а, позволяет увеличить чувствительность диагностики ТКЛК.

МиРНК-146а часто характеризуется повышенной экспрессией в злокачественных опухолях и коррелирует со многими патологическими и физиологическими изменениями в раковых клетках [25]. Роль миРНК-146а достаточно подробно изучена в контексте регуляции нормального и злокачественного кроветворения [26]. В частности, миРНК-146а участвует в патогенезе миелодиспластического синдрома и ДБКЛ [26, 27]. Отмечается роль миРНК-146а в патогенезе атопического дерматита и меланомы кожи [28, 29]. С. Di Raimondo et al. показали увеличение уровней экспрессии миРНК-146а и миРНК-21 при крупноклеточной трансформации ГМ [30]. М. Papadaki et al. определили миРНК-142, миРНК-146а и миРНК-155 в качестве диагностических маркеров ТКЛК [31]. Мы также показали увеличение экспрессии миРНК-146а при ТКЛК ($p < 0,05$), однако сделали вывод, что наибольшей чувствительностью при диагностике ТКЛК обладает комплексный биомаркер, а не отдельные миРНК.

ГМ является наиболее распространенным типом ТКЛК, на долю которого приходится около 50 % всех ТКЛК. Дифференциальная диагностика раннего ГМ и воспалительного дерматита является сложной задачей даже для опытного врача-дерматолога. В обзоре Р. Wen et al. подчеркивается возможность использования miR-93, -146a, -146b, -342, -16, -181, -205 и miR-203 в качестве высокоспецифичных молекулярных маркеров ГМ [32]. В работе R. Manso et al. показано, что уровни экспрессии miR-26a, -222, -181a и miR-146a достоверно отличались в группах пациентов с опухолевыми и воспалительными состояниями кожи инфекционного или аутоиммунного генеза [33]. В нашей работе также отмечается значимость миРНК-146а и миРНК-203а в качестве биомаркеров ТКЛК, и, кроме того, впервые показана перспектива использования let-7g и комплексного биомаркера миРНК-203а/миРНК-146а для диагностики ТКЛК.

Предполагается, что раковые клетки приобретают свойство неконтролируемой пролиферативной активности и что для трансформации нор-

биомаркер, the miRNA-203a/miRNA-146a ratio, for the diagnosis of CTCL.

It is assumed that cancer cells acquire the property of uncontrolled proliferation, and that the transformation of health cell into cancer cell most, if not all, cell cycle checkpoints need to be defective [8]. Oncogenic miRNAs can promote cell cycle entry, while suppressor miRNAs can also cause its arrest by downregulating many positive regulators of the cell cycle [34]. Bioinformatic analysis revealed that miRNA-203a, miRNA-146a, and let-7g unitedly regulate the expression of 44 genes involved in cell cycle control, confirming the possible role of a trigger in the development of different tumors and CTCL in particular.

CONCLUSION

Analysis of miRNA expression levels may be a promising tool for the differential diagnosis between dermatotropic T-cell lymphoid hematological malignancies and non-hematologic skin diseases. Further studies and validation of the identified CTCL biomarkers in larger cohorts are needed.

Funding. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 24-25-20059 and the Ministry of Science and Innovation Policy of the Novosibirsk region under agreement No. p-76.

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

мальной клетки в раковую необходимо нарушение большинства, если не всех, контрольных точек клеточного цикла [8]. Онкогенные миРНК могут способствовать началу клеточного цикла, с другой стороны, миРНК-супрессоры могут вызывать и его остановку, подавляя экспрессию множества компонентов, регулирующих клеточный цикл [34]. Биоинформатический анализ позволил определить, что миРНК-203а, миРНК-146а и let-7g суммарно регулируют экспрессию 44 генов, участвующих в контроле клеточного цикла, подтверждая возможную роль триггерного фактора для развития опухолей различной локализации и ТКЛК, в частности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ уровней экспрессии миРНК может быть перспективным инструментом для дифференциальной диагностики дерматотропных Т-клеточных лимфоидных гемобластозов и негемопозитических

болезней кожи. Необходимы дальнейшие исследования и валидация выявленных биомаркеров ТКЛК на более крупных когортах.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда

№ 24-25-20059 и Министерства науки и инновационной политики Новосибирской области по соглашению № р-76.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yu X., Li Z., Liu J. MiRNAs in primary cutaneous lymphomas // *Cell Prolif.* 2015;48(3):271-277. DOI: 10.1111/cpr.12179.
2. Ralfkiaer U., Hagedorn P.H., Bangsgaard N. et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) // *Blood.* 2011;118(22):5891-5900. DOI: 10.1182/blood-2011-06-358382.
3. Walia R., Yeung C.C.S. An update on molecular biology of cutaneous T cell lymphoma // *Front. Oncol.* 2020;9:1558. DOI: 10.3389/fonc.2019.01558.
4. Bin Masroni M.S., Ling Eng G.W., Jeon A.J. et al. MicroRNA expression signature as a biomarker in the diagnosis of nodal T-cell lymphomas // *Cancer Cell Int.* 2024;24(1):48. DOI: 10.1186/s12935-024-03226-3.
5. Shen X., Wang B., Li K. et al. MicroRNA signatures in diagnosis and prognosis of cutaneous T-cell lymphoma // *J. Invest. Dermatol.* 2018;138(9):2024-2032. DOI: 10.1016/j.jid.2018.03.1500.
6. Crisafulli L., Ficara F. Micro-RNAs: A safety net to protect hematopoietic stem cell self-renewal // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2022;13(3):e1693. DOI: 10.1002/wrna.1693.
7. Nassiri S.M., Ahmadi Afshar N., Almasi P. Insight into microRNAs' involvement in hematopoiesis: current standing point of findings // *Stem Cell Res. Ther.* 2023;14(1):282. DOI: 10.1186/s13287-023-03504-3.
8. Matthews H.K., Bertoli C., de Bruin R.A.M. Cell cycle control in cancer // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022;23(1):74-88. DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3.
9. Chivukula R.R., Mendell J.T. Circular reasoning: microRNAs and cell-cycle control // *Trends Biochem. Sci.* 2008;33(10):474-481. DOI: 10.1016/j.tibs.2008.06.008.
10. Tastsoglou S., Skoufos G., Miliotis M. DIANA-miRPath v4.0: expanding target-based miRNA functional analysis in cell-type and tissue contexts // *Nucleic Acids Res.* 2023;51(W1):W154-W159. DOI: 10.1093/nar/gkad431.
11. Lee H., Han S., Kwon C.S. et al. Biogenesis and regulation of the let-7 miRNAs and their functional implications // *Protein Cell.* 2016;7(2):100-113. DOI: 10.1007/s13238-015-0212-y.
12. Chirshv E., Oberg K.C., Ioffe Y.J. et al. Let-7 as biomarker, prognostic indicator, and therapy for precision medicine in cancer // *Clin. Transl. Med.* 2019;8(1):24. DOI: 10.1186/s40169-019-0240-y.
13. Biamonte F., Santamaria G., Sacco A. et al. MicroRNA let-7g acts as tumor suppressor and predictive biomarker for chemoresistance in human epithelial ovarian cancer // *Sci. Rep.* 2019;9(1):5668. DOI: 10.1038/s41598-019-42221-x.
14. Chang C.M., Wong H.S., Huang C.Y. et al. Functional effects of let-7g expression in colon cancer metastasis // *Cancers (Basel).* 2019;11(4):489. DOI: 10.3390/cancers11040489.

REFERENCES

1. Yu X., Li Z., Liu J. MiRNAs in primary cutaneous lymphomas. *Cell Prolif.* 2015;48(3):271-277. DOI: 10.1111/cpr.12179.
2. Ralfkiaer U., Hagedorn P.H., Bangsgaard N. et al. Diagnostic microRNA profiling in cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *Blood.* 2011;118(22):5891-5900. DOI: 10.1182/blood-2011-06-358382.
3. Walia R., Yeung C.C.S. An update on molecular biology of cutaneous T cell lymphoma. *Front. Oncol.* 2020;9:1558. DOI: 10.3389/fonc.2019.01558.
4. Bin Masroni M.S., Ling Eng G.W., Jeon A.J. et al. MicroRNA expression signature as a biomarker in the diagnosis of nodal T-cell lymphomas. *Cancer Cell Int.* 2024;24(1):48. DOI: 10.1186/s12935-024-03226-3.
5. Shen X., Wang B., Li K. et al. MicroRNA signatures in diagnosis and prognosis of cutaneous T-cell lymphoma. *J. Invest. Dermatol.* 2018;138(9):2024-2032. DOI: 10.1016/j.jid.2018.03.1500.
6. Crisafulli L., Ficara F. Micro-RNAs: A safety net to protect hematopoietic stem cell self-renewal. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2022;13(3):e1693. DOI: 10.1002/wrna.1693.
7. Nassiri S.M., Ahmadi Afshar N., Almasi P. Insight into microRNAs' involvement in hematopoiesis: current standing point of findings. *Stem Cell Res. Ther.* 2023;14(1):282. DOI: 10.1186/s13287-023-03504-3.
8. Matthews H.K., Bertoli C., de Bruin R.A.M. Cell cycle control in cancer. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2022;23(1):74-88. DOI: 10.1038/s41580-021-00404-3.
9. Chivukula R.R., Mendell J.T. Circular reasoning: microRNAs and cell-cycle control. *Trends Biochem. Sci.* 2008;33(10):474-481. DOI: 10.1016/j.tibs.2008.06.008.
10. Tastsoglou S., Skoufos G., Miliotis M. DIANA-miRPath v4.0: expanding target-based miRNA functional analysis in cell-type and tissue contexts. *Nucleic Acids Res.* 2023;51(W1):W154-W159. DOI: 10.1093/nar/gkad431.
11. Lee H., Han S., Kwon C.S. et al. Biogenesis and regulation of the let-7 miRNAs and their functional implications. *Protein Cell.* 2016;7(2):100-113. DOI: 10.1007/s13238-015-0212-y.
12. Chirshv E., Oberg K.C., Ioffe Y.J. et al. Let-7 as biomarker, prognostic indicator, and therapy for precision medicine in cancer. *Clin. Transl. Med.* 2019;8(1):24. DOI: 10.1186/s40169-019-0240-y.
13. Biamonte F., Santamaria G., Sacco A. et al. MicroRNA let-7g acts as tumor suppressor and predictive biomarker for chemoresistance in human epithelial ovarian cancer. *Sci. Rep.* 2019;9(1):5668. DOI: 10.1038/s41598-019-42221-x.
14. Chang C.M., Wong H.S., Huang C.Y. et al. Functional effects of let-7g expression in colon cancer metastasis. *Cancers (Basel).* 2019;11(4):489. DOI: 10.3390/cancers11040489.

15. Boyerinas B., Park S.M., Hau A. et al. The role of let-7 in cell differentiation and cancer // *Endocr. Relat. Cancer*. 2010;17(1):F19- F36. DOI: 10.1677/ERC-09-0184.
16. Wells A.C., Daniels K.A., Angelou C.C. et al. Modulation of let-7 miRNAs controls the differentiation of effector CD8 T cells // *eLife*. 2017;6:e26398. DOI: 10.7554/eLife.26398.
17. Mazan-Mamczarz K., Gartenhaus R.B. Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) // *Leuk. Res.* 2013 ;37(11):1420-1428. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.08.020.
18. Polisenio L., Haimovic A., Segura M.F. et al. Histology-specific microRNA alterations in melanoma // *J. Invest. Dermatol.* 2012;132(7):1860-1868. DOI: 10.1038/jid.2011.451.
19. Yang H., Wang L., Tang X. et al. miR-203a suppresses cell proliferation by targeting E2F transcription factor 3 in human gastric cancer // *Oncol. Lett.* 2017;14(6):7687-7690. DOI: 10.3892/ol.2017.7199.
20. Chen L., Gao H., Liang J. et al. miR-203a-3p promotes colorectal cancer proliferation and migration by targeting PDE4D // *Am. J. Cancer Res.* 2018;8(12):2387-2401.
21. Entezari M., Soltani B.M., Sadeghizadeh M. MicroRNA-203a inhibits breast cancer progression through the PI3K/Akt and Wnt pathways // *Sci. Rep.* 2024;14(1):4715. DOI: 10.1038/s41598-024-52940-5.
22. Wang K., Xu Z., Wang N. et al. MicroRNA and gene networks in human diffuse large B-cell lymphoma // *Oncol. Lett.* 2014;8(5):2225-2232. DOI: 10.3892/ol.2014.2438.
23. He J., Han Z., An Z. et al. The miR-203a regulatory network affects the proliferation of chronic myeloid leukemia K562 cells // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:616711. DOI: 10.3389/fcell.2021.616711.
24. Petriv O.I., Kuchenbauer F., Delaney A.D. et al. Comprehensive microRNA expression profiling of the hematopoietic hierarchy // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010;107(35):15443-15448. DOI: 10.1073/pnas.1009320107.
25. Kookli K., Soleimani K.T., Amr E.F. et al. Role of microRNA-146a in cancer development by regulating apoptosis // *Pathol. Res. Pract.* 2024;254:155050. DOI: 10.1016/j.prp.2023.155050.
26. Zhao J.L., Starczynowski D.T. Role of microRNA-146a in normal and malignant hematopoietic stem cell function // *Front. Genet.* 2014;5:219. DOI: 10.3389/fgene.2014.00219.
27. Li Y., Wang X., Yang K. MicroRNA-146a inhibits progression and immune evasion in diffuse large B-cell lymphomas by targeting programmed cell death ligand 1 // *Iran J. Immunol.* 2025;22(1):34-46. DOI: 10.22034/iji.2025.104027.2874.
28. Yan F., Meng W., Ye S. et al. MicroRNA 146a as a potential regulator involved in the pathogenesis of atopic dermatitis // *Mol. Med. Rep.* 2019;20(5):4645-4653. DOI: 10.3892/mmr.2019.10695.
29. Naddeo M., Broseghini E., Venturi F. et al. Association of miR-146a-5p and miR-21-5p with prognostic features in melanomas // *Cancers (Basel).* 2024;16(9):1688. DOI: 10.3390/cancers16091688.
30. Di Raimondo C., Han Z., Su C. et al. Identification of a distinct miRNA regulatory network in the tumor micro-
15. Boyerinas B., Park S.M., Hau A. et al. The role of let-7 in cell differentiation and cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 2010;17(1):F19- F36. DOI: 10.1677/ERC-09-0184.
16. Wells A.C., Daniels K.A., Angelou C.C. et al. Modulation of let-7 miRNAs controls the differentiation of effector CD8 T cells. *eLife*. 2017;6:e26398. DOI: 10.7554/eLife.26398.
17. Mazan-Mamczarz K., Gartenhaus R.B. Role of microRNA deregulation in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Leuk. Res.* 2013;37(11):1420-1428. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.08.020.
18. Polisenio L., Haimovic A., Segura M.F. et al. Histology-specific microRNA alterations in melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 2012;132(7):1860-1868. DOI: 10.1038/jid.2011.451.
19. Yang H., Wang L., Tang X. et al. miR-203a suppresses cell proliferation by targeting E2F transcription factor 3 in human gastric cancer. *Oncol. Lett.* 2017;14(6):7687-7690. DOI: 10.3892/ol.2017.7199.
20. Chen L., Gao H., Liang J. et al. miR-203a-3p promotes colorectal cancer proliferation and migration by targeting PDE4D. *Am. J. Cancer Res.* 2018;8(12):2387-2401.
21. Entezari M., Soltani B.M., Sadeghizadeh M. MicroRNA-203a inhibits breast cancer progression through the PI3K/Akt and Wnt pathways. *Sci. Rep.* 2024;14(1):4715. DOI: 10.1038/s41598-024-52940-5.
22. Wang K., Xu Z., Wang N. et al. MicroRNA and gene networks in human diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol. Lett.* 2014;8(5):2225-2232. DOI: 10.3892/ol.2014.2438.
23. He J., Han Z., An Z. et al. The miR-203a regulatory network affects the proliferation of chronic myeloid leukemia K562 cells. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:616711. DOI: 10.3389/fcell.2021.616711.
24. Petriv O.I., Kuchenbauer F., Delaney A.D. et al. Comprehensive microRNA expression profiling of the hematopoietic hierarchy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010;107(35):15443-15448. DOI: 10.1073/pnas.1009320107.
25. Kookli K., Soleimani K.T., Amr E.F. et al. Role of microRNA-146a in cancer development by regulating apoptosis. *Pathol. Res. Pract.* 2024;254:155050. DOI: 10.1016/j.prp.2023.155050.
26. Zhao J.L., Starczynowski D.T. Role of microRNA-146a in normal and malignant hematopoietic stem cell function. *Front. Genet.* 2014;5:219. DOI: 10.3389/fgene.2014.00219.
27. Li Y., Wang X., Yang K. MicroRNA-146a inhibits progression and immune evasion in diffuse large B-cell lymphomas by targeting programmed cell death ligand 1. *Iran J. Immunol.* 2025;22(1):34-46. DOI: 10.22034/iji.2025.104027.2874.
28. Yan F., Meng W., Ye S. et al. MicroRNA 146a as a potential regulator involved in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Mol. Med. Rep.* 2019;20(5):4645-4653. DOI: 10.3892/mmr.2019.10695.
29. Naddeo M., Broseghini E., Venturi F. et al. Association of miR-146a-5p and miR-21-5p with prognostic features in melanomas. *Cancers (Basel).* 2024;16(9):1688. DOI: 10.3390/cancers16091688.
30. Di Raimondo C., Han Z., Su C. et al. Identification of a distinct miRNA regulatory network in the tumor

- environment of transformed mycosis fungoides // *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5854. DOI: 10.3390/cancers13225854.
31. Papadaki M., Bourdakou M.M., Piperi C. et al. Diagnostic and therapeutic impact of miR-142, miR-146a, and miR-155 on cutaneous T-cell lymphoma // *Eur. J. Dermatol.* 2025;35(3):174-191. DOI: 10.1684/ejd.2025.4887.
 32. Wen P., Xie Y., Wang L. The role of microRNA in pathogenesis, diagnosis, different variants, treatment and prognosis of mycosis fungoides // *Front. Oncol.* 2021;11:752817. DOI: 10.3389/fonc.2021.752817.
 33. Manso R., Martínez-Magunacelaya N., Eraña-Tomás I. et al. Mycosis fungoides progression could be regulated by microRNAs // *PLoS One*. 2018;13(6):e0198477. DOI: 10.1371/journal.pone.0198477.
 34. Bueno M.J., Malumbres M. MicroRNAs and the cell cycle // *Biochim. Biophys. Acta*. 2011;1812(5):592-601. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.02.002.
- microenvironment of transformed mycosis fungoides. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5854. DOI: 10.3390/cancers13225854.
31. Papadaki M., Bourdakou M.M., Piperi C. et al. Diagnostic and therapeutic impact of miR-142, miR-146a, and miR-155 on cutaneous T-cell lymphoma. *Eur. J. Dermatol.* 2025;35(3):174-191. DOI: 10.1684/ejd.2025.4887.
 32. Wen P., Xie Y., Wang L. The role of microRNA in pathogenesis, diagnosis, different variants, treatment and prognosis of mycosis fungoides. *Front. Oncol.* 2021;11:752817. DOI: 10.3389/fonc.2021.752817.
 33. Manso R., Martínez-Magunacelaya N., Eraña-Tomás I. et al. Mycosis fungoides progression could be regulated by microRNAs. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198477. DOI: 10.1371/journal.pone.0198477.
 34. Bueno M.J., Malumbres M. MicroRNAs and the cell cycle. *Biochim. Biophys. Acta*. 2011;1812(5):592-601. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.02.002.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Веряскина Юлия Андреевна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3799-9407.

Ковынев Игорь Борисович – д-р мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Пахомова Вера Владимировна – заместитель главного врача по медицинской части, врач-дерматовенеролог ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Новосибирск, Россия.

Титов Сергей Евгеньевич – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН»; старший научный сотрудник лаборатории ПЦР АО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия.

Фёдорова Софья Сергеевна – врач-гематолог ГБУЗ НСО «Государственная клиническая больница № 2», Новосибирск, Россия.

Поспелова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

ABOUT THE AUTHORS

Yulia A. Veryaskina – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3799-9407.

Igor B. Kovynev – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Vera V. Pakhomova – Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Dermatovenereologist, Novosibirsk Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Dispensary, Novosibirsk, Russia.

Sergey E. Titov – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cell Biology, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Senior Researcher, PCR Laboratory, Vector-Best, JSC, Novosibirsk, Russia.

Sofya S. Fedorova – Hematologist, State Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia.

Tatyana I. Pospelova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.