DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-190-200

Влияние ретроэлементов на развитие рака мочевого пузыря

Р.Н. Мустафин

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

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин *ruji79@mail.ru*

В многочисленных исследованиях был определен повышенный риск развития рака мочевого пузыря (РМП) с гипометилированием ретроэлементов в образцах периферической крови людей, а также доказана активация LINE1 (long interspersed nuclear elements, длинные диспергированные ядерные элементы), HERV-K (эндогенный ретровирус человека K) и Alu в тканях РМП с их инсерциями в новые локусы генома. Гипометилирование ретроэлементов сопровождается инактивацией генов – супрессоров опухолей, таких как *APC, SFRP1, RASSF1A, DAPK1, RARB2, CDKN2A, TP53*, *RB1, CDKN2A, ERCC2, RUNX3*, а также стимуляцией протоонкогенов *FGFR3, TERT, KDM6A, ELF3, PLA2G4A*. Согласно базе данных CancerHERVdb, от 72,7 до 100 % тканей РМП позитивны на экспрессию HERV. Ретроэлементы относятся к мобильным генетическим элементам, которые являются богатыми источниками генов микроРНК и длинных некодирующих РНК, роль которых в развитии РМП также описана. Анализ базы данных MDTE (miRNA-derived from transposable elements) позволил описать 15 произошедших от мобильных генетических элементов микроРНК с онкогенными свойствами и 17 со свойствами супрессоров опухолей. Использование данных некодирующих РНК предполагается для таргетной терапии РМП, особенно в отношении неоперабельного метастазирующего фармакорезистентного рака. Наследственную предрасположенность к развитию РМП можно объяснить локализацией ретроэлементов в межгенных, интронных и регуляторных областях, где расположено большинство SNP (single-nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм), ассоциированных с РМП. Факторами активации ретроэлементов при РМП являются старение и вирусные инфекции.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК, микроРНК, онкоген, рак мочевого пузыря, супрессор опухолей

Для цитирования: Мустафин Р.Н. Влияние ретроэлементов на развитие рака мочевого пузыря. Онкоурология 2025;21(3):190–200.
DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-190-200

Role of retroelements in bladder cancer development

R.N. Mustafin

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin *ruji79@mail.ru*

Many studies have shown an association between increased risk of bladder cancer and hypomethylation of retroelements in human peripheral blood, as well as activation of LINE1 (long interspersed nuclear elements), HERV-K (human endogenic retrovirus K) and Alu with insertions into new genomic loci in bladder cancer tissues. Retroelement hypomethylation is accompanied by inactivation of tumor suppressor genes, such as *APC, SFRP1, RASSF1A, DAPK1, RARB2, CDKN2A, TP53, RB1, CDKN2A, ERCC2, RUNX3*, as well as stimulation of proto-oncogenes *FGFR3, TERT, KDM6A, ELF3, PLA2G4A*. According to the CancerHERVdb database, between 72.7 and 100 % of bladder cancer tissues are positive for HERV expression. Retroelements are mobile genetic elements and serve as a rich source of microRNA and long non-coding RNA genes which also participate in bladder cancer development. Analysis of the MDTE (miRNA-Derived from Transposable Elements) database allowed to describe 15 microRNAs evolved from mobile genetic elements and possessing oncogenic capabilities and 17 possessing suppressor capabilities. Long non-coding RNAs potentially can be used for targeted therapy of bladder cancer, especially inoperable metastatic drug-resistant cancer. Hereditary predisposition to bladder cancer can be explained by the fact that retroelements are located in intergene, intron and regulatory areas near most of bladder cancer-associated SNPs (single-nucleotide polymorphism). Factors of retroelement activation are aging and viral infections.

Keywords: long non-coding RNAs, microRNAs, oncogene, bladder cancer, tumor supressor

For citation: Mustafin R.N. Role of retroelements in bladder cancer development. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):190–200. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-190-200

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире. Согласно базе данных GLOBOCAN 2020, стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости (ASIR) РМП составляют 5,6 на 100 тыс. населения, а стандартизированные по возрасту показатели смертности (ASMR) – 1,9 на 100 тыс. населения. Данные показатели в 4 раза выше у мужчин по сравнению с женщинами [1]. До 90 % случаев РМП представлены уротелиальной карциномой (переходно-клеточный рак) [2]. Из них 80 % – немышечно-инвазивный, а 20 % – мышечно-инвазивный РМП. Немышечно-инвазивный РМП разделяют на 3 класса: 1 – люминально-подобный (20 %); 2 – люминально-подобный с эпителиально-мезенхимальным переходом (52 %); 3 – базально-подобный (27 %) рак. Известно 6 подгрупп мышечно-инвазивного РМП: 1 – люминальный папиллярный (24 %), 2 – люминальный неспецифический (8 %), 3 – люминальный нестабильный (15 %), 4 – богатый стромой (15 %), 5 – базальный/плоскоклеточный (35 %), 6 – нейроэндокринный (3 %). Систематический анализ научной литературы показал роль мутаций в генах – супрессорах опухолей *CDKN2A, TP53, RB1, ERCC2*, а также активирующие мутации с повышенной экспрессией протоонкогенов *FGFR3, PI3K, TERT, KDM6A, ELF3* в развитии РМП [3].

Исторически решение о методах лечения РМП основывалось на гистологических признаках, стадии опухоли, лимфоваскулярной инвазии, степени злокачественности и состоянии лимфатических узлов. Однако гистологически сходные случаи РМП могут иметь разный прогноз и ответ на лечение, обусловленные молекулярной гетерогенностью опухолей. Было выделено 21 447 различных молекулярных подтипов РМП [4]. «Золотой стандарт» лечения мышечно-инвазивного РМП – радикальная цистэктомия [5]. Однако серьезной проблемой является качество жизни пациентов в послеоперационном периоде [6]. В последние годы все более популярной для сохранения мочевого пузыря становится тримодальная терапия, которая уступает по эффективности радикальной цистэктомии [5]. Важное значение, учитывая показатели смертности [1], имеет поиск новых способов лечения РМП. Проведенный метаанализ показал высокую частоту ответов на иммунотерапию (наиболее выраженную на лечение атезолизумабом) ингибиторами PD-L1 и низкий уровень ответов на химиотерапию [7].

Наибольший интерес представляет разработка новых способов лечения метастатического РМП, когда хирургическое лечение уже неэффективно. Несмотря на эффект иммунотерапии [7], во II фазе клинических испытаний лечение метастатического РМП с помощью атезолизумаба в сочетании с гуадецитабином (метод вирусной мимикрии) не показало результатов [8]. Одной из причин такой неэффективности может быть молекулярная гетерогенность РМП [4] в связи с особенностями его канцерогенеза и вовлечением в данный процесс ретроэлементов – структур генома человека, способных к перемещениям в новые локусы с помощью механизма «копирования и вставки». К ретроэлементам относятся длинные диспергированные ядерные элементы (long interspersed nuclear elements, LINEs), короткие диспергированные ядерные элементы (short interspersed nuclear elements, SINE) и содержащие длинные концевые повторы (long terminal repeat, LTR) [9]. В геноме человека (гаплоидный геном составляет 3,055 млрд п. н.) LINE занимают 0,63 млрд п. н. [10] (около 100 тыс. копий), из которых неизмененными и способными к транспозиции являются 100 элементов [11]. Основную долю LTR-содержащих ретроэлементов в геноме человека составляют эндогенные ретровирусы человека (HERV), которые занимают около 8 % генома человека [12] – 0,27 млрд п. н. [10]. Ретроэлементы относятся к классу I мобильных генетических элементов (МГЭ). В свою очередь, МГЭ включают также класс II – ДНК-транспозоны (перемещаются по механизму «вырезания и вставки» или «катящегося кольца»), занимающие 0,108 п. н. Всего МГЭ генома человека составляют 46,7 % всех нуклеотидных последовательностей [10].

Еще в 2006 г. исследование тканей РМП показало гипометилирование LINE1 в 90 % образцов. При этом гипометилирование LINE1 коррелировало с худшим прогнозом у пациентов [13]. В 2012 г. были опубликованы данные об ассоциации гипометилирования LINE1 из образцов периферической крови с риском РМП, особенно у женщин [14]. Проведенное в том же году контролируемое исследование с участием больных РМП и здорового контроля показало достоверную ассоциацию гипометилирования LINE1 в лейкоцитах крови с риском развития РМП [15]. Сходные результаты были получены и в других исследованиях разных стран [16, 17], что свидетельствует о достоверной закономерности влияния гипометилирования LINE1 на развитие РМП. Кроме того, в экспериментах на линиях клеток РМП нокдаун LINE1 снижал пролиферацию клеток [18].

С помощью специфичных для транскриптов LINE1 антител с секвенированием 3-го поколения была доказана повышенная экспрессия 90 отдельных LINE в линии клеток уротелиальной карциномы [11]. Одним из факторов гипометилирования LINE1 является оксидативный стресс, который оказывает свое воздействие как в нормальной ткани мочевого пузыря, так и при РМП [19]. Помимо LINE1, в тканях опухоли и полученных из них клеточных линиях у пациентов с РМП были определены также гипометилирование HERV-K и повышенная экспрессия AluYb8 [20]. С помощью подхода ARTEMIS (Analysis of RepeaT Elements in dilSease) к поиску повторяющихся элементов в геномах опухолей и плазме крови различных злокачественных новообразований у 1975 больных было выявлено изменение 1280 повторяющихся элементов, таких как LINE, SINE, LTR, ДНК-транспозоны и сателлиты. При этом в 51 % образцов РМП определены инсерции ДНК-транспозонов, в 63 % – LINE, 66 % – LTR, 74 % – SINE, вновь возникшие инсерции определены в областях драйверных генов канцерогенеза [9]. Таким образом, гипометилирование МГЭ при РМП ведет к их активации с последующими транспозициями в специфические локусы генома, где расположены гены, белковые продукты которых вовлечены в канцерогенез (рис. 1).

Механизмы влияния ретроэлементов на развитие рака мочевого пузыря

Ретроэлементы распределены в межгенных, интронных и регуляторных областях белоккодирующих генов [10], оказывая воздействие на экспрессию различных генов, в том числе вовлеченных в канцерогенез мочеполовой системы [21, 22]. LTR в составе HERV вносят значительный вклад в транскриптом человека, влияя на экспрессию соседних генов путем предоставления регуляторных последовательностей (цис-эффект), а также за счет влияния некодирующих РНК (нкРНК) (таких как антисмысловые транскрипты) [12]. Анализ научной литературы показал, что активация ретроэлементов, помимо стимуляции геномной нестабильности [11], оказывает воздействие на канцерогенез также по механизму ингибирования генов – супрессоров опухолей. Действительно, гипометилирование LINE1 при РМП сопровождается гиперметилированием генов *APC, SFRP1, RASSF1A, DAPK1, RARB2, CDKN2A,* соответственно, с ингибированием их экспрессии [13]. Это согласуется с данными систематического анализа научной литературы о роли мутаций и в других генах – супрессорах, таких как *TP53, RB1, CDKN2A, ERCC2,* в развитии РМП [3]. Активированные под влиянием LINE неавтономные ретроэлементы Alu могут перемещаться в «горячие точки» мутагенеза таких генов. Кроме того, Alu, расположенные в генах – супрессорах опухолей *MSH2, NF1, STK11, TSC2* и *VHL,* способствуют рекомбинациям, ведущим к геномной нестабильности [21].

Рис. 1. *Схема влияния мобильных генетических элементов на развитие рака мочевого пузыря*
Fig. 1. *Role of transposable elements in bladder cancer development*

У пациентов с РМП часто обнаруживают повышенный окислительный стресс и изменения метилирования ДНК. Экспериментальные данные на клетках РМП показали снижение метилирования LINE1 с повышением метилирования гена – супрессора опухоли *RUNX3* под влиянием активных форм кислорода [23]. Ретроэлементы могут быть источниками эктопических промоторов, играющих роль в управлении экспрессией онкогенов при злокачественных новообразованиях. Данный механизм был назван онкоэкзаптацией. При РМП события онкоэкзаптации определяются в 77 % случаев. Проведенное в 2023 г. исследование позволило выявить 44 событий онкоэкзаптации в 44 линиях клеток РМП, большинство из которых были обусловлены транспозициями LINE1PA2. Роль LINE1 определена также в большинстве образцов РМП [22]. Этим можно объяснить выявляемую активацию протоонкогенов *FGFR3, TERT, KDM6A, ELF3* [3].

Помимо изменений метилирования, на активность и особенности взаимодействий с другими генами в развитии РМП влияют также мутации в генах ретроэлементов. Это явление наиболее выраженно проявляется в отношении взаимодействий с генами, произошедшими в эволюции от МГЭ. Так, было выявлено, что мутации в области 3'-LTR элементов HERV-W, расположенных на хромосоме 7, усиливают экспрессию синцитина 1 в тканях РМП посредством взаимодействия с ядерным транскрипционным фактором, который кодируется протоонкогеном *MYB*. Данный белок связывается с мутированной областью 3'-LTR, усиливая экспрессию синцитина 1, который стимулирует пролиферацию клеток и индуцирует канцерогенез РМП [24]. Сравнительный анализ профилей транскрипции HERV в образцах РМП с помощью ретровирус-специфического микрочипа позволил определить роль HERV-Ec1 в активации экспрессии гена *PLA2G4A* (кодирует цитозольную фосфолипазу A2, вовлеченную в канцерогенез РМП) [12]. В связи с накоплением большого количества данных об изменениях экспрессии ретроэлементов при злокачественных новообразованиях была создана база данных CancerHERVdb. Согласно этой базе данных, от 72,7 до 100 % тканей РМП позитивны на экспрессию HERV-W *env*, HERV-W *pol*, HERV-T *pol*, HERV-*Rb pol*, HERV-K *pol*, HERV-E *gag*, HERV-E *pol* [25]. Таким образом, в канцерогенез РМП вовлечены различные ретроэлементы (рис. 2).

Взаимосвязь некодирующих РНК с ретроэлементами в развитии рака мочевого пузыря

Необходимо учесть, что помимо 19 969 белоккодирующих генов, в геноме человека содержится также 20 424 гена длинных некодирующих РНК (днРНК), ответственных за образование 59 719 транскриптов. Аннотировано также 7565 генов малых нкРНК. Соответственно, транскриптом нкРНК составляет более существенную долю по сравнению с белоккодирующими генами [10]. В патогенезе РМП важную роль играют микроРНК, функционируя в качестве онкогенных молекул или супрессоров опухолей, в зависимости от значения белковых продуктов генов-мишеней, с мРНК которых они связываются [21]. В данных механизмах регуляции могут быть задействованы МГЭ, поскольку они служат эволюционными источниками микроРНК, соответственно, они содержат комплементарные последовательности и характеризуются взаиморегуляцией [21]. Кроме того, микроРНК могут непосредственно созревать из транскриптов МГЭ [26]. Исследование роли микроРНК в развитии РМП могут

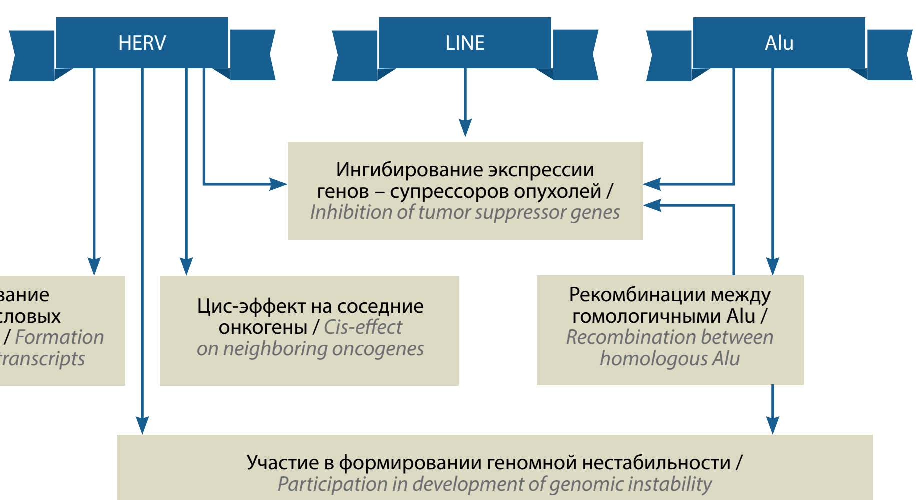

Рис. 2. *Механизмы влияния различных ретроэлементов на канцерогенез рака мочевого пузыря. HERV – эндогенный ретровирус человека; LINE – длинные диспергированные ядерные элементы*

Fig. 2. *Mechanisms of retroelement involvement in bladder cancer carcinogenesis. HERV – human endogenic retrovirus; LINE – long interspersed nuclear elements*

проводить с помощью анализа экзосом, полученных из мочи. Проведенный метаанализ показал, что микроРНК в экзосомах мочи имеют самую высокую комплексную специфичность (miR-19b1-5p, miR-21-5p, miR-26a, miR-93-5p, miR-96-5p, miR-136-3p, miR-139-5p, miR-146a-5p, miR-183-5p, miR-191, miR-516a-5p, miR-663b, miR-940, miR-4454), тогда как среди всех групп, классифицированных по биомаркерам, самую высокую комплексную чувствительность проявили днРНК [27].

Согласно недавней публикации базы данных MDTE (miRNA-derived from transposable elements), у человека было обнаружено 474 микроРНК, полностью или частично перекрывающихся с последовательностями МГЭ. После исключения многокопийных микроРНК было выявлено 405 уникальных зрелых микроРНК, среди которых 352 полностью перекрывались с МГЭ, что составило 15 % от общего количества проанализированных молекул (2652 микроРНК). Наиболее богатыми источниками таких микроРНК оказались ДНК-транспозоны (144 микроРНК), несмотря на их незначительную долю в геноме человека. От LINE произошли 116 микроРНК, от SINE – 90, от LTR-содержащих ретроэлементов – 50 [26]. В связи с этим было бы интересно рассмотреть роль микроРНК, произошедших от МГЭ, в развитии РМП. Выявлено, что при неинвазивном РМП произошедшая от HERV-H miR-4454 ингибирует экспрессию генов – супрессоров опухолей *SASH1* (SAM and SH3 domain containing 1) и *DNAJB4* (DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B4). Результатом является стимуляция развития РМП. Белковый продукт гена *SASH1* подавляет пролиферацию и инвазию клеток рака легкого человека, миграцию и инвазию клеток рака желудка человека. Кроме того, белок SASH1 подавляет эпителиально-мезенхимальный переход, опосредованный трансформирующим фактором роста β1 (TGF-β1). DNAJB4 из семейства белков теплового шока подавляет инвазию, миграцию и пролиферацию раковых клеток, оказывая таким образом противоопухолевое воздействие [28].

Анализ научной литературы об участии специфических микроРНК в развитии РМП с учетом данных MDTE позволил выявить 32 таких микроРНК, произошедших от МГЭ. Из них 15 микроРНК проявляют онкогенные свойства (табл. 1), и их экспрессия стимулирует канцерогенез РМП. Из них 11 микроРНК произошли от ретроэлементов. Семнадцать микроРНК (табл. 2) характеризуются как супрессоры опухолей, подавляя рост, развитие и метастазирование РМП. Из них 16 микроРНК произошли от ретроэлементов, что свидетельствует о большей роли этих МГЭ в канцерогенезе РМП и согласуется с данными научной литературы [22–25]. Возникновение этих микроРНК от МГЭ предполагает их взаимосвязь с функционированием МГЭ в патогенезе РМП, что объясняет вышеописанные феномены обнаружения активации LINE [11, 13–17] и HERV [9, 20] в данных процессах. В частности, комплементарность последовательностей МГЭ и микроРНК предполагает функционирование транскриптов МГЭ в качестве «губок», снижающих эффективность таких молекул. При этом необходимо учесть ключевую роль МГЭ в качестве источников возникновения днРНК в эволюции [26] (рис. 3).

Описана также взаимосвязь произошедших от МГЭ микроРНК с другими нкРНК в патогенезе РМП. Так, онкогенная miR-626 связывается с онкосупрессорной кольцевой РНК circACVR2A при РМП. В результате повышается экспрессия гена *EYA4* (кодирует транскрипционный активатор) [29]. CircEHBP1, экспрессия которой повышена при РМП, взаимодействует с miR-130a-3p, активируя за счет этого синтез рецептора трансформирующего фактора роста (TGFBR1) [30]. ДнРНК LUCAT1 взаимодействует с miR-181c-5p в патогенезе РМП [31]. В тканях РМП circZFR связывается с miR-545, повышая за счет этого экспрессию *WNT5A* и стимулируя канцерогенез [32]. В тканях РМП значительно повышены уровни circRAPGEF5, которая служит «губкой» для miR-582-3p, ингибирующей *KIF3A* [33]. MiR-1304 проявляет свойства супрессора опухолей и является мишенью circ_0067934, усиливающей пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток РМП [34].

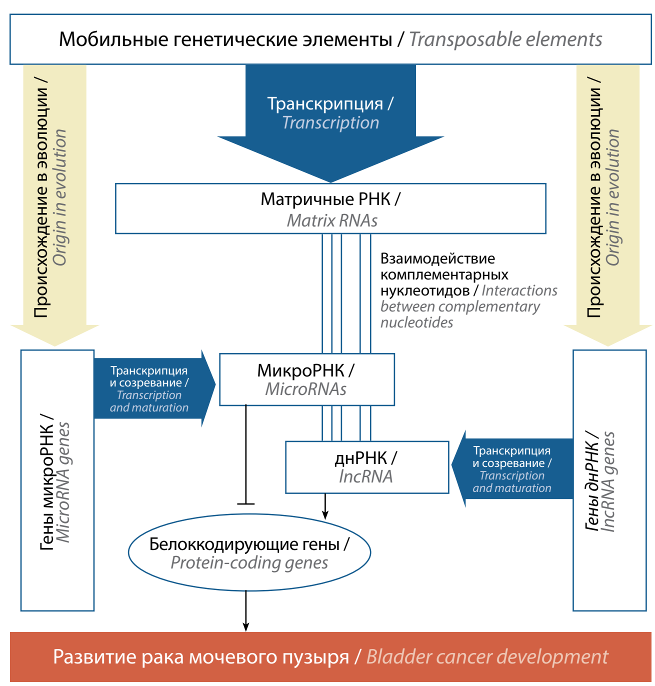

Рис. 3. *Механизмы взаимосвязи мобильных генетических элементов с микроРНК и длинными некодирующими РНК (днРНК) в канцерогенезе рака мочевого пузыря*

Fig. 3. *Mechanisms of interplay between transposable elements and microRNAs and long non-coding RNAs (lncRNAs) in bladder cancer carcinogenesis*

Таблица 1. *Онкогенные микроРНК, произошедшие от мобильных генетических элементов, участвующие в развитии РМП*
Table 1. *Oncogenic microRNAs evolved from transposable elements and involved in BC development*

Источник микроРНК MicroRNA source	**МикроРНК с повышенной экспрессией при РМП** MicroRNAs with elevated expression in BC	**Где определены изменения уровней микроРНК/гены-мишени** Where changes of microRNAs were observed/target genes	**Источник** Source
LINE2	miR-28-3p	В плазме крови/*FRMD7, VIM, RSBN1L, SLC26A3, C5, MBL2* In plasma/*FRMD7, VIM, RSBN1L, SLC26A3, C5, MBL2*	[35]
SINE-MIR	miR-378e	В циркулирующих экзосомах плазмы/*KLK4, NR2C2, NKX3-1* In circulating exosomes in plasma/*KLK4, NR2C2, NKX3-1*	[36]
ДНК-транспозон TcMar TcMar DNA transposon	miR-548ai	В циркулирующих экзосомах плазмы, в моче/*ZDHHC21, ANKRD17, DICER1, RGL1, UBE2E3, MOB1B* In circulating exosomes in plasma, in urine/*ZDHHC21, ANKRD17, DICER1, RGL1, UBE2E3, MOB1B*	[36]
ДНК-транспозон TcMar TcMar DNA transposon	miR-548n	В моче/*WAPL, MGAT4A, FAM135A, CPEB4, MAST3, SMG1, SERTAD2* In urine/*WAPL, MGAT4A, FAM135A, CPEB4, MAST3, SMG1, SERTAD2*	[36]
LINE2	miR-616-5p	В ткани опухоли/*NR2C2* In tumor tissue/*NR2C2*	[37]
SINE-Alu	miR-619	В ткани РМП, клеточной линии РМП/*PolH* In BC tissue, BC cell line/*PolH*	[38]
LINE1	miR-626	В ткани РМП/*EYA4* In BC tissue/*EYA4*	[29]
LINE2	miR-708	В ткани опухоли/*CASP2* In BC tissue/*CASP2*	[39]
SINE-MIR	miR-891a	В ткани опухоли/*FNDC3A, SH3GLB1, APPBP2, IRX2, NRBF2, PDXDC1* In BC tissue/*FNDC3A, SH3GLB1, APPBP2, IRX2, NRBF2, PDXDC1*	[40]
ДНК-транспозон TcMar TcMar DNA transposon	miR-1255b-5p	В моче больных инвазивным РМП/*GSG1L, IREB2, C1orf185, FAM169B, DTX4, SUPT7L, ZNF420, STMN3* In urine of patients with invasive BC/*GSG1L, IREB2, C1orf185, FAM169B, DTX4, SUPT7L, ZNF420, STMN3*	[41]
ДНК-транспозон TcMar TcMar DNA transposon	miR-1290	В циркулирующих экзосомах плазмы/*SGO1, RTKN2, HTRA3, OSBPL6, EHHADH, PALM2-AKAP2, ACER3* In circulating exosomes in plasma/*SGO1, RTKN2, HTRA3, OSBPL6, EHHADH, PALM2-AKAP2, ACER3*	[36]
SINE-Alu	miR-1972	В моче/*FLT1, FAM83C, ZNF28, TCERG1L, FNIP1, RIF1, TRAF5, GSG1L* In urine/*FLT1, FAM83C, ZNF28, TCERG1L, FNIP1, RIF1, TRAF5, GSG1L*	[36]
LTR-ERVL	miR-4286	В ткани опухоли/*ZBTB7B, MAN2A2, SEMA4E, C3prf62, ITPRID1, BEND3* In tumor tissue/*ZBTB7B, MAN2A2, SEMA4E, C3prf62, ITPRID1, BEND3*	[36]
LTR-ERV1	miR-4454	В ткани опухоли, в моче/*BAG5, WDR72, NUDT21, LRRC38, CD99* In tumor tissue, in urine/*BAG5, WDR72, NUDT21, LRRC38, CD99*	[28]
LINE1	miR-4455	В циркулирующих экзосомах плазмы, в моче/*FOXI2, RSPO4, ATP11A, PODN* In circulating exosomes in plasma, in urine/*FOXI2, RSPO4, ATP11A, PODN*	[36]

Примечание. *Здесь и в табл. 2: РМП – рак мочевого пузыря.*
Note. *Here and in table 2: BC – bladder cancer.*

Таблица 2. *Онкосупрессорные микроРНК, произошедшие от мобильных генетических элементов, участвующие в развитии рака мочевого пузыря*

Table 2. *Tumor suppressor microRNAs evolved from transposable elements and involved in bladder cancer development*

Источник микроРНК MicroRNA source	МикроРНК с пониженной экспрессией при РМП MicroRNA with decreased expression in BC	Где определены изменения уровней микроРНК/гены-мишени Where changes of microRNAs were observed/target genes	Источник Source
LINE-RTE	miR-130a-3p	В ткани опухоли/*TGFBR1* In tumor tissue/*TGFBR1*	[30]
LINE-RTE	miR-181c-5p	В ткани опухоли/*CREBRF, C2CD5, ZNF594, ZNF268, ZNF439, DDX3X* In tumor tissue/*CREBRF, C2CD5, ZNF594, ZNF268, ZNF439, DDX3X*	[31]
LINE2	miR-325	В ткани опухоли, в линии клеток РМП/*MT3* In tumor tissue, BC cell line/*MT3*	[42, 43]
LINE2	miR-374a	В ткани опухоли/*CADM2, N4BP2, PRDM11, PARP8, UBE3A, TACC1* In tumor tissue/*CADM2, N4BP2, PRDM11, PARP8, UBE3A, TACC1*	[44]
LINE2	miR-493	В ткани опухоли/*FZD4, RhoC* In tumor tissue/*FZD4, RhoC*	[45]
LINE2	miR-545	В ткани опухоли/*WNT5A* In tumor tissue/*WNT5A*	[32]
LINE1	miR-576	В клетках РМП, в ткани опухоли/*CCND1* In BC cells, tumor tissue/*CCND1*	[46]
LINE-CR1	miR-582-3p	В ткани опухоли/*KIF3A* In tumor tissue /*KIF3A*	[33]
LINE-CR1	miR-582-5p	В ткани опухоли/*TTK* In tumor tissue/*TTK*	[47, 48]
LINE1	miR-625-5p	В ткани РМП/*RBM24* In tumor tissue/*RBM24*	[49]
ДНК-транспозон hAT-Tip100 hAT-Tip100 DNA transposon	miR-659-3p	В клетках РМП/*RON* In BC cells/*RON*	[50]
ERVL	miR-1246	В клеточной линии РМП/*TP53* In BC line/*TP53*	[50]
SINE-Alu	miR-1304	В ткани РМП/*FBX045, CAPRIN2, NPHP3, TET3, OCSTAMP, MYC* In BC tissue/*FBX045, CAPRIN2, NPHP3, TET3, OCSTAMP, MYC*	[34]
LINE-RTE	miR-2355-5p	В ткани опухоли/*PPIP5K1, RAB1B, CHD8, PABPN1, CACNA1E, NR4A3* In tumor tissue/*PPIP5K1, RAB1B, CHD8, PABPN1, CACNA1E, NR4A3*	[52]
ERVL	miR-2909	В плазме крови/*ARCN1, FOXP2, EGLN1, TMEM116, KDM5A, VPS13C, SCGB3A2* In plasma/*ARCN1, FOXP2, EGLN1, TMEM116, KDM5A, VPS13C, SCGB3A2*	[53]
LINE1	miR-4786	В ткани опухоли/*PRPF4B, PPP1R10, C16orf72, TTPAL, KDM5A, STK26* In tumor tissue/*PRPF4B, PPP1R10, C16orf72, TTPAL, KDM5A, STK26*	[54]
LINE1	miR-5586	В клетках РМП/*RORA, ADRA1A, MED21, PEG10, SULT1C4, ARHGEF5, HOXB9* In BC cells/*RORA, ADRA1A, MED21, PEG10, SULT1C4, ARHGEF5, HOXB9*	[55]

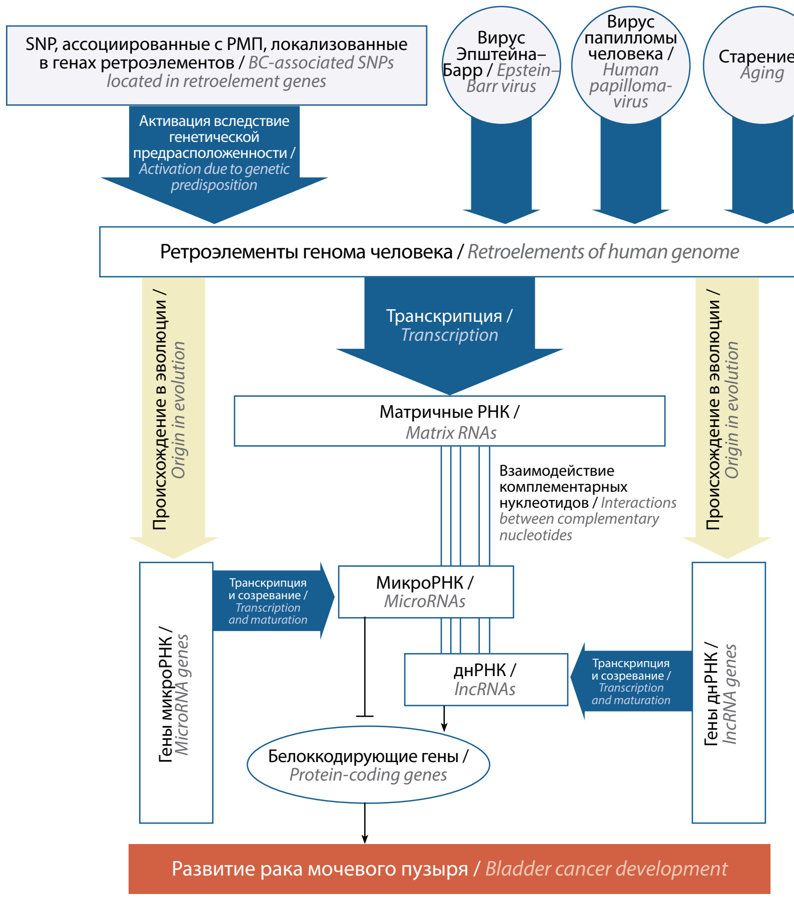

Рис. 4. *Схема взаимосвязи старения, наследственной предрасположенности и вирусных инфекций с ретроэлементами в развитии рака мочевого пузыря (РМП). SNP – однонуклеотидный полиморфизм; днРНК – длинные некодирующие РНК*
Fig. 4. *Interplay between aging, hereditary predisposition, viral infections and retroelements in development of bladder cancer (BC). SNP – single-nucleotide polymorphism, lncRNA – long non-coding RNA*

Приблизительно 82,5 % молекул из общего числа 53 029 транскриптов днРНК человека содержат в своем составе последовательности МГЭ. Обнаружено 140 447 различных МГЭ, перекрывающихся с экзонами днРНК (31 % – LTR-содержащие ретроэлементы, 30 % – SINE, 28 % – LINE, 11 % – ДНК-транспозоны) [26]. Согласно проведенному метаанализу, в экзосомах мочи биомаркерами РМП являются днРНК ANRIL, PCAT-1, MKLN1-AS/S1, MKLN1-AS/S2, TALAM1/S1, TALAM1/S2, TTN-AS1/S1, TTN-AS1/S2, UCA1/S, UCA1/S2, TERC, MIR205HG, GAS5, SNHG16, RMRP, UCA1, MALAT1, TUG-1, UCA1-201/S1, UCA1-203/S1, LINC00355, RMRP, PCAT-1/S2, SPRY4-IT1/S2 [27]. Проведенные метаанализы показали высокую диагностическую значимость в качестве потенциальных биомаркеров РМП днРНК UCA1 [56], MALAT1 [57]. Из представленных в табл. 2 микроРНК, произошедших от МГЭ и обладающих онкосупрессорными свойствами, в патогенезе РМП характеризуются взаимодействием с днРНК miR-181c-5p (регулируется онкогенной днРНК LUCAT1) [31], miR-374a (регулируется онкогенной днРНК KCNMB2-AS1 [58]), miR-493 (регулируется онкогенной днРНК SNHG1) [59], miR-582-5p (регулируется онкогенными днРНК TUG1 [47], UCA1 [48]), miR-625-5p (регулируется онкогенной LINC00958) [60], miR-2355-5p (регулируется онкогенной днРНК DDX11-AS1 [52]).

Мобильные генетические элементы распределены в межгенных, интронных и регуляторных областях белоккодирующих генов [10], где располагается большинство ассоциированных с РМП полиморфизмов (SNP (single-nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм)) [61, 62], что характерно для многофакторных болезней [63], к которым относится РМП. Поэтому можно предположить, что ассоциированные с РМП полиморфизмы оказывают свое воздействие на развитие РМП за счет изменения функционирования и активации МГЭ (главным образом ретроэлементов). Кроме того, в межгенных и интронных областях располагаются произошедшие от МГЭ гены нкРНК, изменение функционирования которых также отражается на влиянии МГЭ на развитие РМП. Дополнительными факторами могут стать ассоциированные с РМП вирусы Эпштейна–Барр [64] и папилломавирусы [65], а также старение [66], при котором происходит активация ретроэлементов (рис. 4) [67].

Заключение

Анализ научной литературы свидетельствует о ключевой роли МГЭ в развитии РМП. Данный эффект обусловлен стимулированием геномной нестабильности активированными ретроэлементами, которые перемещаются в новые локусы генома. Кроме того, описано влияние гипометилированных LINE на инактивацию генов – супрессоров опухолей и активацию онкогенов. Дополнительным механизмом воздействия ретроэлементов на канцерогенез РМП являются образование из транскриптов МГЭ специфических онкогенных микроРНК, а также функционирование продуктов экспрессии ретроэлементов в качестве «губок» для микроРНК, обладающих свойствами генов-супрессоров. Нами было выявлено 32 специфических микроРНК, произошедших от МГЭ и вовлеченных в канцерогенез РМП. Из них 15 микроРНК являются онкогенными и характеризуются повышенной экспрессией при РМП (5 произошли от LINE, 4 – от SINE, 4 – от ДНК-транспозонов, 2 – от LTR-содержащих ретроэлементов). Среди 17 произошедших от МГЭ микроРНК 13 возникли в эволюции от LINE, что согласуется с описанной ведущей ролью данных ретроэлементов в патогенезе РМП. Предполагается возможность использования описанных микроРНК в качестве инструментов и объектов для таргетной терапии РМП для подавления активности вовлеченных в развитие данной опухоли ретроэлементов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zhang Y., Rumgay H., Li M. et al. The global landscape of bladder cancer incidence and mortality in 2020 and projections to 2040. J Glob Health 2023;13:04109. DOI: 10.7189/jogh.13.04109
2. Алексеев Б.Я., Андреева Ю.Ю., Новикова И.В. Факторы прогноза выживаемости у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология 2013;9(1):34–2. DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-1-34-42
Alekseev B.Ya., Andreeva Yu.Yu., Novikova I.V. Prognostic factors of survival in non-muscle-invasive bladder cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2013;9(1):34–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2013-9-1-34-42
3. Tran L., Xiao J.F., Agarwal N. et al. Advances in bladder cancer biology and therapy. Nat Rev Cancer 2021;21(2):104–21. DOI: 10.1038/s41568-020-00313-1
4. Kardoust Parizi M., Margulis V., Compe Rat E., Shariat S.F. The value and limitations of urothelial bladder carcinoma molecular classifications to predict oncological outcomes and cancer treatment response: A systematic review and meta-analysis. Urol Oncol 2021;39(1):15–33. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.08.023
5. Su X., Dong C., Liao W., Liu W. Oncological effectiveness of bladder-preserving trimodal therapy versus radical cystectomy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer: a system review and meta-analysis. World J Surg Oncol 2023;21(1):271. DOI: 10.1186/s12957-023-03161-z.
6. Francolini G., Ghoshal A., Caini S. et al. Quality of life after definitive treatment for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Radiother Oncol 2024;190:110038. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.110038
7. Wang S., Yuan X., Shen Z. et al. Therapeutic responses to chemotherapy or immunotherapy by molecular subtype in bladder cancer patients: A meta-analysis and systematic review. Investig Clin Urol 2023;64(3):229–41. DOI: 10.4111/icu.20230015
8. Jang H.J., Hostetter G., Macfarlane A.W. et al. a Phase II trial of guadecitabine plus atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma progressing after initial immune checkpoint inhibitor therapy. Clin Cancer Res 2023;29(11):2052–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-3642
9. Annapragada A.V., Niknafs N., White J.R. et al. Genome-wide repeat landscapes in cancer and cell-free DNA. Sci Transl Med 2024;16(738):eadj9283. DOI: 10.1126/scitranslmed.adj9283
10. Nurk S., Koren S., Rhie A. et al. The complete sequence of a human genome. Science 2022;376(6588):44–53. DOI: 10.1126/science.abj6987
11. Whongsiri P., Goering W., Lautwein T. et al. Many different LINE-1 retroelements are activated in bladder cancer. Int J Mol Sci 2020;21(24):9433. DOI: 10.3390/ijms21249433
12. Gosenca D., Gabriel U., Steidler A. et al. HERV-E-mediated modulation of PLA2G4A transcription in urothelial carcinoma. PLoS One 2012;7(11):e49341. DOI: 10.1371/journal.pone.0049341
13. Neuhausen A., Florl A.R., Grimm M.O., Schulz W.A. DNA methylation alterations in urothelial carcinoma. Cancer Biol Ther 2006;5(8):993–1001. DOI: 10.4161/cbt.5.8.2885
14. Wilhelm C.S., Kelsey K.T., Butler R. et al. Implications of LINE1 methylation for bladder cancer risk in women. Clin Cancer Res 2010;16(5):1682–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2983
15. Cash H.L., Tao L., Yuan J.M. et al. LINE-1 hypomethylation is associated with bladder cancer risk among nonsmoking Chinese. Int J Cancer 2012;130(5):1151–9. DOI: 10.1002/ijc.26098
16. Andreotti G., Karami S., Pfeiffer R.M. et al. LINE1 methylation levels associated with increased bladder cancer risk in pre-diagnostic blood DNA among US (PLCO) and European (ATBC) cohort study participants. Epigenetics 2014;9(3):404–15. DOI: 10.4161/epi.27386
17. Salas L.A., Villanueva C.M., Tajuddin S.M. et al. LINE-1 methylation in granulocyte DNA and trihalomethane exposure is associated with bladder cancer risk. Epigenetics 2014;9(11):1532–9. DOI: 10.4161/15592294.2014.983377
18. Jaguva Vasudevan A.A., Kreimer U., Schulz W.A. et al. APOBEC3B activity is prevalent in urothelial carcinoma cells and only slightly affected by LINE-1 expression. Front Microbiol 2018;9:2088. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02088
19. Patchsung M., Boonla C., Amnattrakul P. et al. Long interspersed nuclear element-1 hypomethylation and oxidative stress: correlation and bladder cancer diagnostic potential. PLoS One 2012;7(5):e37009. DOI: 10.1371/journal.pone.0037009
20. Kreimer U., Schulz W.A., Koch A. et al. HERV-K and LINE-1 DNA Methylation and Reexpression in Urothelial Carcinoma. Front Oncol 2013;3:255. DOI: 10.3389/fonc.2013.00255
21. Мустафин Р.Н. Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе органов мочеполовой системы. Онкоурология 2022;18(1):136–142. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
Mustafin R.N. Relationship of *TP53* gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(1):136–142. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
22. Wang Z., Ying Y., Wang M. et al. Comprehensive identification of onco-exaptation events in bladder cancer cell lines revealed

L1PA2-SYT1 as a prognosis-relevant event. Science 2023;26(12):108482. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108482
23. Wongpaiboonwattana W., Tosukhowong P., Dissayabutra T. et al. Oxidative stress induces hypomethylation of LINE-1 and hypermethylation of the RUNX3 promoter in a bladder cancer cell line. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14(6):3773–8. DOI: 10.7314/apjcp.2013.14.6.3773
24. Yu H., Liu T., Zhao Z. et al. Mutations in 3'-long terminal repeat of HERV-W family in chromosome 7 upregulate syncytin-1 expression in urothelial cell carcinoma of the bladder through interacting with c-Myb. Oncogene 2014;33(30):3947–58. DOI: 10.1038/onc.3013.366
25. Stricker E., Peckham-Gregory E.C., Scheurer M.E. CancerHERVdb: Human Endogenous Retrovirus (HERV) expression database for human cancer accelerates studies of the retrovirome and predictions for HERV-based therapies. J Virol 2023;97(6):e0005923. DOI: 10.1128/jvi.00059-23
26. 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: 10.3390/ijms23168950
27. Long C., Shi H., Li J. et al. The diagnostic accuracy of urine-derived exosomes for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. World J Surg Oncol 2024;22(1):285. DOI: 10.1186/s12957-024-03569-1
28. Park E.G., Lee D.H., Kim W.R. et al. Human endogenous retrovirus-H-derived miR-4454 inhibits the expression of *DNAJB4* and *SASH1* in non-muscle-invasive bladder cancer. Genes (Basel) 2023;14(7):1410. DOI: 10.3390/genes14071410
29. Dong W., Bi J., Liu H. et al. Circular RNA ACVR2A suppresses bladder cancer cells proliferation and metastasis through miR-626/EYA4 axis. Mol Cancer 2019;18(1):95. DOI: 10.1186/s12943-019-1025-z.
30. Zhu J., Luo Y., Zhao Y. et al. circEHBP1 promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis of bladder cancer via miR-130a-3p/TGFβR1/VEGF-D signaling. Mol Ther 2021;29(5):1838–52. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.01.031
31. Chen Y., Zhang W., Shen L. et al. Downregulation of long noncoding RNA LUCAT1 suppresses the migration and invasion of bladder cancer by targeting miR-181c-5p. Biomed Res Int 2020;2020:4817608. DOI: 10.1155/2020/4817608
32. Luo L., Miao P., Ming Y. et al. Circ-ZFR promotes progression of bladder cancer by upregulating WNT5A Via sponging miR-545 and miR-1270. Front Oncol 2021;10:596623. DOI: 10.3389/fonc.2020.596623
33. Wang C., Yang X. CircRAPGEF5 sponges miR-582-3p and targets KIF3A to regulate bladder cancer cell proliferation, migration and invasion. Int Immunopharmacol 2024;131:111613. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111613
34. Liu Q., Zhou Q., Zhong P. Circ_0067934 increases bladder cancer cell proliferation, migration and invasion through suppressing miR-1304 expression and increasing Myc expression levels. Exp Ther Med 2020;19(6):3751–9. DOI: 10.3892/etm.2020.8648
35. Kaba M., Pirinççi N., Demir M. et al. The relationship between microRNAs and bladder cancer: are microRNAs useful to predict bladder cancer in suspicious patients? Int Urol Nephrol 2023;55(10):2483–91. DOI: 10.1007/s11255-023-03666-2
36. Armstrong D.A., Green B.B., Seigne J.D. et al. MicroRNA molecular profiling from matched tumor and bio-fluids in bladder cancer. Mol Cancer 2015;14:194. DOI: 10.1186/s12943-015-0466-2
37. Ren W., Hu J., Li H. et al. miR-616-5p promotes invasion and migration of bladder cancer *via* downregulating NR2C2 expression. Front Oncol 2021;11:762946. DOI: 10.3389/fonc.2021.762946
38. Zhang J., Sun W., Ren C. et al. A PolH transcript with a short 3'UTR enhances PolH expression and mediates cisplatin resistance. Cancer Res 2019;79(14):3714–24. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3928
39. Song T., Zhang X., Zhang L. et al. miR-708 promotes the development of bladder carcinoma via direct repression of Caspase-2. J Cancer Res Clin Oncol 2013;139(7):1189–98. DOI: 10.1007/s00432-013-1392-6
40. Liu C.P., Zhang J.H., Zheng S.C. et al. A novel clinical multidimensional transcriptome signature predicts prognosis in bladder cancer. Oncol Rep 2018;40(5):2826–35. DOI: 10.3892/or.2018.6677
41. Tölle A., Jung M., Rabenhorst S. et al. Identification of microRNAs in blood and urine as tumour markers for the detection of urinary bladder cancer. Oncol Rep 2013;30(4):1949–56. DOI: 10.3892/or.2013.2621
42. Lin T., Zhou S., Gao H. et al. MicroRNA-325 is a potential biomarker and tumor regulator in human bladder cancer. Technol Cancer Res Treat 2018;17:1533033818790536. DOI: 10.1177/1533033818790536
43. Sun S., Liu F., Xian S., Cai D. miR-325-3p overexpression inhibits proliferation and metastasis of bladder cancer cells by regulating MT3. Med Sci Monit 2020;26:e920331. DOI: 10.12659/MSM.920331
44. Chen X., Jia C., Jia C. et al. MicroRNA-374a inhibits aggressive tumor biological behavior in bladder carcinoma by suppressing Wnt/β-catenin signaling. Cell Physiol Biochem 2018;48(2):815–26. DOI: 10.1159/000491911
45. Ueno K., Hirata H., Majid S. et al. Tumor suppressor microRNA-493 decreases cell motility and migration ability in human bladder cancer cells by downregulating RhoC and FZD4. Mol Cancer Ther 2012;11(1):244–53. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0592
46. Liang Z., Li S., Xu X. et al. MicroRNA-576-3p inhibits proliferation in bladder cancer cells by targeting cyclin D1. Mol Cells 2015;38(2):130–7. DOI: 10.14348/molcells.2015.2146
47. Lu P., Jiang Y., Xia Z. Long noncoding RNA TUG1 decreases bladder cancer chemo-sensitivity toward doxorubicin through elevating KPNA2 expression and activating the PI3K/AKT pathway via adsorbing miR-582-5p. Anticancer Drugs 2023;34(1):144–54. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001393
48. Wu J., Li W., Ning J. et al. Long noncoding RNA UCA1 targets miR-582-5p and contributes to the progression and drug resistance of bladder cancer cells through ATG7-mediated autophagy inhibition. Oncol Targets Ther 2024;17:603–4. DOI: 10.2147/OTT.S488460
49. Yin Y.W., Liu K.L., Lu B.S. et al. RBM24 exacerbates bladder cancer progression by forming a Runx1t1/TCF4/miR-625-5p feedback loop. Exp Mol Med 2021;53(5):933–46. DOI: 10.1038/s12276-021-00623-w
50. Wang K.J., Ye S.Z., Jia X.L. et al. RON receptor tyrosine kinase as a critical determinant in promoting tumorigenic behaviors of bladder cancer cells through regulating MMP12 and HIF-2α pathways. Cell Death Dis 2024;15(11):844. DOI: 10.1038/s41419-024-07245-w
51. Xu R., Li H., Wu S. et al. MicroRNA-1246 regulates the radio-sensitizing effect of curcumin in bladder cancer cells via activating P53. Int Urol Nephrol 2019;51(10):1771–9. DOI: 10.1007/s11255-019-02210-5
52. Chen D., Chen J., Gao J. et al. LncRNA *DDX11-AS1* promotes bladder cancer occurrence via protecting *LAMB3* from downregulation by sponging *miR-2355-5p*. Cancer Biother Radiopharm 2020;35(5):319–28. DOI: 10.1089/cbr.2019.3021
53. Muzaail H.H., El-Assmy A., Harraz A.M. et al. Prediction of recurrence of non-muscle invasive bladder cancer: The role of androgen receptor and miRNA-2909. Urol Oncol 2022;40(5):197.e25–35. DOI: 10.1016/j.urolonc.2022.03.004
54. Li X., Liang Z., Pan J. et al. Identification of BACH1-IT2-miR-4786-Siglec-15 immune suppressive axis in bladder cancer. BMC Cancer 2024;24(1):328. DOI: 10.1186/s12885-024-12061-8
55. Stempor P.A., Avni D., Leibowitz R. et al. Comprehensive analysis of correlations in the expression of miRNA genes and immune checkpoint genes in bladder cancer cells. Int J Mol Sci 2021;22(5):2553. DOI: 10.3390/ijms22052553

56. He S., Xu J., Chen M. et al. A meta-analysis of UCA1 accuracy in the detection of bladder cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2024;24(6):447–55. DOI: 10.1080/14737140.2024.2342528
57. Su Y., Chen H., Yao L. et al. The relationship between the expression of lncRNA MALAT1 and clinical features and prognosis in bladder cancer: a meta-analysis. Cell Mol Biol 2023;69(14):166–71. DOI: 10.14715/cmb/2023.69.14.27
58. Zhu J., Huang Y., Zhang Y. et al. KCNMB2-AS1 promotes bladder cancer progression through sponging miR-374a-3p to upregulate S100A10. Front Genet 2021;12:655569. DOI: 10.3389/fgene.2021.655569
59. Guo C., Li X., Xie J. et al. Long noncoding RNA SNHG1 activates autophagy and promotes cell invasion in bladder cancer. Front Oncol 2023;13:1228367. DOI: 10.3389/fonc.2021.660551
60. Xiao Y., Wang T., Cheng X. et al. LINC00958 Inhibits autophagy of bladder cancer cells via sponge adsorption of miR-625-5p to promote tumor angiogenesis and oxidative stress. Oxid Med Cell Longev 2022;2022:2435114. DOI: 10.1155/2022/2435114. Retraction in: Oxid Med Cell Longev 2023;2023:9812826. DOI: 10.1155/2023/9812826
61. Galesloot T.E., Grotenhuis A.J., Kolev D. et al. Genome-wide meta-analysis identifies novel genes associated with recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol Oncol 2022;5(1):70–83. DOI: 10.1016/j.euo.2021.07.001
62. Koutros S., Kiemeney L.A., Pal Choudhury P. et al. Genome-wide association study of bladder cancer reveals new biological and translational insights. Eur Urol 2023;84:127–37. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.04.020
63. Yong S.Y., Raben T.G., Lello L., Hsu S.D.H. Genetic architecture of complex traits and disease risk predictors. Sci Rep 2020;10:12055. DOI: 10.1038/s41598-020-68881-8
64. Motlaghzadeh S., Tabatabaei F., Eshragh F. et al. Association of viral infection with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Pathol Res Pract 2024;264:155633. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155633
65. Sun J.X., Xu J.Z., Liu C.Q. et al. The association between human papillomavirus and bladder cancer: evidence from meta-analysis and two-sample mendelian randomization. J Med Virol 2023;95:e28208. DOI: 10.1002/jmv.28208
66. Wieczorek E., Garstka M.A. Recurrent bladder cancer in aging societies: Importance of major histocompatibility complex class I antigen presentation. Int J Cancer 2021;148(8):1808–20. DOI: 10.1002/ijc.33359
67. Gorbunova V., Seluanov A., Mita P. et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. Nature 2021;596(7870):43–53. DOI: 10.1038/s41586-021-03542-y

ORCID автора / ORCID of author
Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: https://orcid.org/0000-0002-4091-382X

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.03.2025. **Принята к публикации:** 03.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
Article submitted: 09.03.2025. **Accepted for publication:** 03.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.