

O.V. Bulgakova, D.B. Zhabayeva, I.R. Bersimbaev

L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan
obulgakova330@gmail.com

THE ROLE OF miR-155-5p IN THE PATHOGENESIS OF LUNG CANCER

Abstract. Radon is one of the most powerful carcinogens especially in the case of lung cancer. Many studies demonstrate a dose-dependent effect of radon on the development of malignant neoplasia of the lung. At the same time, there is no clear evidence on the molecular mechanisms of this process in the literature.

It is known that carcinogenesis can be mediated by both genetic and epigenetic disorders. In some of the cases mutations in oncogenes and oncospecific genes can arise under the action of alpha radiation (radon and its progeny).

Alteration in the epigenetic landscape may be primarily due to a change in the microRNA profile. MicroRNAs are small non-coding RNAs that are involved in the regulation of target genes at the posttranscriptional level. MicroRNAs can bind to the complementary sequences at the 3'UTR region of the mRNA and thereby repress the translation. MicroRNAs control many biological processes, such as proliferation, growth and cell survival. To date, a large amount of evidence has been accumulated on the involvement of microRNA in the carcinogenesis of various malignant neoplasms including lung cancer. Epigenetic regulation of the genome activity principally implies a cellular response to modifications in the environmental conditions, so it basically indicates that the microRNA profile can also alter under the influence of certain environmental factors. Studies by Cui F. and colleagues have demonstrated that irradiation of the BEAS2B cell line with high radon doses (20 000 Bq / m³) has led to the changes in the microRNAs profile in these cells. Thus, microRNAs, on the one hand, can be markers of the oncological process, and, on the other hand, a hallmark of radiation exposure including radon and its progeny.

Hence, considering mentioned above, miRNA might be a suitable optimal biomarker for noninvasive diagnosis of radon induced lung cancer.

Key words: microRNA, miR-155-5p, radon, lung cancer.

УДК 577.2

О.В. Булгакова, Д.Б. Жабаяева, Р.И. Берсимбаев

Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

РОЛЬ МИКРОРНК miR-155-5p В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЛЕГКОГО

Аннотация. Радон является одним из мощнейших канцерогенов, особенно в случае развития рака легкого. Многие исследования показывают дозозависимый эффект радона на развитие злокачественных неоплазий легкого. В тоже время четкого представления о молекулярном механизме данного процесса в литературе нет. Как известно, канцерогенез может быть опосредован как генетическими, так и эпигенетическими нарушениями. В первом случае речь может идти о мутациях в онкогенах и генах-онкосупрессорах, возникающих под действием альфа-излучения (радон и его ДПР).

Изменение эпигенетического ландшафта может быть связано в первую очередь с изменением профиля микроРНК. МикроРНК представляют собой малые некодирующие РНК, которые вовлечены в регуляцию генов-мишеней на посттранскрипционном уровне. МикроРНК могут связываться с комплементарными последовательностями 3'UTR области мРНК и репрессировать тем самым трансляцию. МикроРНК управ-

ляют многими биологическими процессами, такими как пролиферация, рост и выживание клеток. На сегодняшний день накоплено большое количество доказательств о вовлеченности микроРНК в канцерогенез различных злокачественных неоплазий, в том числе, и рака легкого. В связи с тем, что эпигенетическая регуляция активности генома подразумевает в первую очередь клеточный ответ на изменение условий окружающей среды, становится очевидным, что профиль микроРНК должен изменяться под действием тех или иных средовых факторов. Исследования Сui F. и коллег продемонстрировали, что при облучении клеточной линии BEAS2B высокими дозами радона (20 000 Бк/м³) приводило к изменению профиля микроРНК в данных клетках. Таким образом, микроРНК с одной стороны могут быть маркерами онкологического процесса, с другой стороны маркерами радиационного воздействия, в том числе радона и его ДПР.

В связи с вышеизложенным, микроРНК могут стать оптимальным биомаркером для неинвазивной диагностики рака легкого, индуцированного действием радона.

Ключевые слова: микроРНК, miR-155-5p, радон, рак легкого.

Злокачественные новообразования легкого (РЛ) являются главной причиной смертей от рака во всем мире, среди мужчин и женщин, с частотой более чем 200 000 новых случаев в год [1]. Действительно, при РЛ наблюдается большее количество смертельных случаев, чем при раке груди, толстого кишечника и опухолей простаты вместе взятых [2].

Обнаружение регулирующей роли микроРНК показало вовлеченность последних в патогенез многих видов рака [3].

Учитывая роль микроРНК в развитие опухоли, можно предположить, что изменение профиля экспрессии может быть использовано для классификации опухолей человека, а также как биомаркер патогенеза и выживаемости для данного заболевания [4].

Установлено, что радон и его продукты распада относятся к I типу канцерогенных агентов и является причиной 10% наблюдаемых случаев РЛ во всем мире. Тем не менее, лежащие в основе канцерогенеза механизмы в значительной степени неизвестны. Ученные департамента радиационной токсикологии и онкологии Китая изучили изменение профиля микроРНК в клетках BEAS2B при воздействии радона. Исследование показало, увеличение профиля экспрессии 163 и снижение уровня 155 типов микроРНК [5].

Изменение профиля miR-155-5p наблюдалась при многих раковых заболеваниях, включая РЛ [6]. Yanaihara и др. [7] первыми идентифицировали, что высокий уровень экспрессии микроРНК-155 может служить плохим прогностическим маркером при РЛ. Одно из последних исследований показало, что miR-155, связываясь с 3'-UTR мРНК гена SMARCA4, кодирующего каталитическую подъединицу SWI/SNF, приводит к с неблагоприятным прогнозом выживаемости при РЛ [8]. Эксперимент на животной модели показал, что у мышей, которым искусственно вводили miR-155, наблюдалось разрастание опухоли легкого [9]. Кроме того, Kaipeng Xie и коллеги [10], обнаружили, что избыточная экспрессия miR-155-5p существенно расширила злокачественный фенотип раковых клеток легкого, в том числе рост клеток, образование колоний, миграцию, инвазию и антиапоптотические эффекты. Было показано, что в естественных условиях избыточная экспрессия miR-155-5p значительно способствовала канцерогенезу при МКРЛ у мышей. Для того, чтобы объяснить возможные механизмы, были определены гены потенциально подавляемые miR-155. Среди этих генов, были обнаружены HBP1 и ROS, при снижении экспрессии которых значительно увеличивалась миграция раковых клеток *in vitro*, а также метастазирование в печени *in vivo* [11]. Так Kaipeng Xie и др. наблюдали снижение уровня ROS и HBP1 при увеличении уровня экспрессии miR-155-5p в клетках A549. Таким образом, miR-155-5p может способствовать развитию РЛ и дальнейшему метастазированию путем ингибирования HBP1 экспрессии [10]. Увеличение профиля miR-155-5p у пациентов с опухолью легкого, показали результаты исследований норвежской группы ученых, что дало основу предполагать, что miR-155-5p является отрицательным прогностическим маркером при аденокарциноме. Так же было отмечено, что прогностическое влияние miR-155-5p зависит от гистологического подтипа РЛ [12]. Роль miR-155, как биологического маркера неблагоприятного прогноза при НМКРЛ, подтвердили исследователи медицинского университета Нанкин [13].

Хотя miR-155-5p рассматривается как онкомир и связан с плохим прогнозом выживаемости при НМКРЛ [14], некоторые исследования не обнаружили достоверных отличий в экспрессии miR-155-5p у пациентов с различными гистологическими типами РЛ и контрольной группой [15].

В научной литературе полностью отсутствуют данные о вовлеченности miR-155-5p в патогенез радон-индуцированного РЛ. В связи с вышеизложенным, нами изучалось изменение профиля экспрессии miR-155-5p у пациентов с диагнозом РЛ, проживающих на территориях с допустимым и повышенным уровнем радона в сравнении с контрольной группой, не имеющей легочной патологии.

Материалы и методы. Материалом для исследования являлась микроРНК, выделенная из плазмы крови пациентов с диагнозом рак легкого и здоровых людей. Выделение микроРНК осуществлялось набором miRCURY RNA Isolation kit (#300112, Exiqon) по протоколу производителя. Для проведения ПЦР в режиме реального времени использовали ExiLENT SYBR® Green master mix (#203403 Exiqon). Для количественной оценки уровня экспрессии микроРНК использовали метод относительных определений количественных значений 2-ΔΔCt. В качестве эндогенного контроля принимали значения экспрессии малой ядерной РНК – U6.

Результаты и обсуждения. Изменение профиля miR-155-5p оценивали по методу ΔCt (см. *Материалы и методы*), для получения статистически достоверных результатов для каждого образца были рассчитаны критерий ΔCt и стандартное отклонение. Для статистической обработки полученных результатов применяли тест Стьюдента. Результаты уровня экспрессии по всем трем группам приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Относительный уровень экспрессии miR-155-5p у больных раком легкого в сравнении с контролем

	miR-155b-5p	U6	ΔCt	ΔΔCt	Разница в уровне экспрессии miR-155-5p
Контроль	34,65±0,57	32±0,51	2,65±0,8	0,00±0,8	1(0,57-1,74)
Рак легкого+радон	36,69±0,68	31,64±0,55	2,54±1	(-0,11)±1	1,08 (0,54-2,16)
Рак легкого без радона	33,51±0,41	32,02±0,47	1,498±0,7	(-1,152)±0,7	2,2 (1,37-3,61)

Исходя из данных, приведённых в таблице 1, в группе пациентов «Рак легкого без радона» уровень miR-155-5p в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (p <0,01) (рисунок 1).

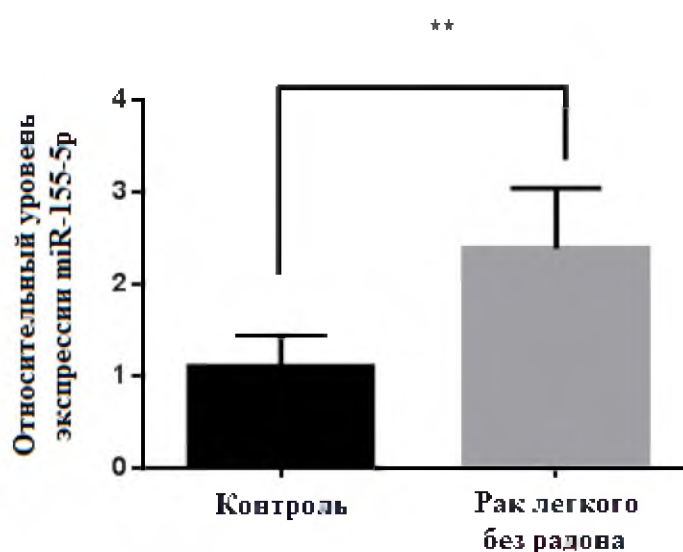


Рисунок 1- Относительный уровень экспрессии miR-155-5p у пациентов группы «рак легкого без радона» в сравнении с контролем (p<0,01)

В связи с полученными результатами, можно предположить, что miR-155-5p участвует в патогенезе рака легкого в роли онкомира, что не противоречит данным других исследований. В литературе, среди известных онкомиров, данная микроРНК описывается как самая значимая, в виду ее участия во множестве онкогенных процессов.

Известно, что miR-155-5p является биомаркером ранней панкреатической неоплазии [16] Li S и др. исследовали роль miR-155-5p в ингибировании апоптоза и пролиферации клеток путем таргетинга онко-супрессора VASH1 при раке почки [17]. Увеличение miR-155-5p было отмечено в раковых клетках молочной железы (MCF-7), где подавление апоптоза происходило путем отрицательной регуляции экспрессии TP53INP1 [18]. Yanaihara N и др. обнаружили ассоциацию miR-155-5p с плохой выживаемостью пациентов при раке легкого [7]. Гиперэкспрессия miR-155-5p наблюдалась в клетках нескольких типов лимфом, в том числе лимфоме Беркитта [19]. SK1α является мишенью miR-155-5p при дифференциальной липосаркоме, что приводит к повышению уровня циклина D1, способствуя росту опухолевых клеток [20].

Статистически достоверных результатов в уровне экспрессии miR-155-5p не выявили в группах «рак легкого+радон» и контроль (p=0,7) (таблица 1, рисунок 2).

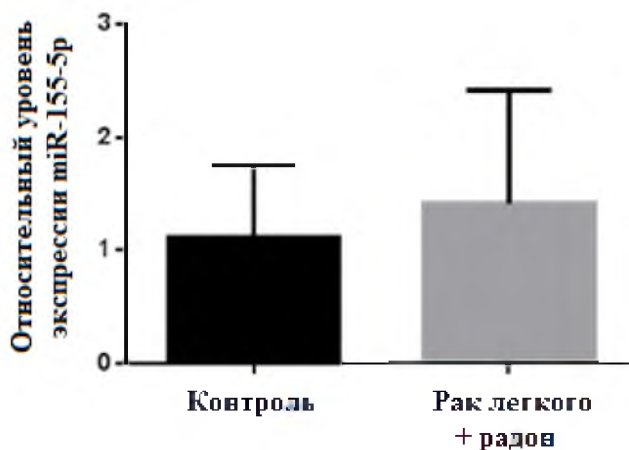


Рисунок 2 - Относительный уровень экспрессии miR-155-5p у пациентов группы «рак легкого + радон» и здоровых лиц

Наблюдается двукратное повышение профиля miR-155-5p у пациентов, которые не подвергались воздействию радона по сравнению с лицами, проживающими на территории с высокой концентрацией радона в воздухе (таблица 2). На рисунке 3 показана статистическая достоверность полученных результатов.

Таблица 2 - Относительный уровень экспрессии miR-155-5p у больных раком легкого в сравнении с контролем

	miR-155-5p	U6	ΔCt	ΔΔCt	Разница в уровне экспрессии miR-155-5p
«Рак легкого + радон»	36,58±0,7	31,78±0,6	2,43±1,1	1,15±1	0,4 (0,23-0,9)
«Рак легкого без радона»	33,2±0,5	321,95±0,5	1,28±0,7	0,00±0,7	1 (0,62-1,63)

В литературе, отсутствует информация о повышении или снижении экспрессии miR-155-5p при облучении клеток радоном, что согласуется с полученными нами результатами в отношении изменения профиля miR-155-5p у лиц входящих в группу «рак легкого +радон».

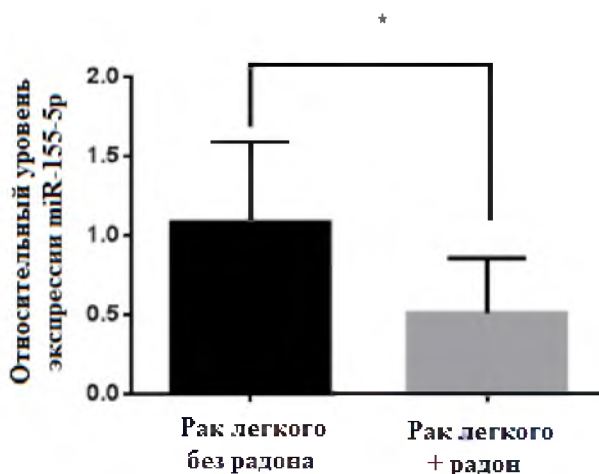


Рисунок 3 - Относительный уровень экспрессии miR-155-5p у пациентов группы «рак легкого без радона» и «рак легкого + радон»

Таким образом, можно заключить, что микроРНК miR-155-5p является онкомиром и принимает участие в патогенезе легочных опухолей, но не вовлечена в радон-индуцированный канцерогенез легкого.

Не показал достоверности сравнительный анализ уровня miR-155-5p в группе «рак легкого без радона» в зависимости от статуса курения (рисунок 4). Однако наблюдалась тенденция к увеличению miR-155-5p у некурящих пациентов (таблица 3).

Т.к. РЛ является мультифакторным заболеванием по своей этимологии. Возможно, что гиперэкспрессия miR-155-5p, приводящая впоследствии к малигнизации клеток легкого, происходит вследствие воздействия других вредных факторов окружающей среды.

Таблица 3 - Относительный уровень экспрессии miR-155-5p в группе и «рак легкого без радона» у курящих и некурящих пациентов

	miR-155-5p	U6	ΔCt	$\Delta\Delta Ct$	Разница в уровне экспрессии miR-155-5p
Рак легкого без радона «курящие»	33,74±0,4	32,099±0,46	1,64±0,68	0,74±0,68	0,6 (0,4-1)
Рак легкого без радона «некурящие»	32,18±0,45	31,325±0,55	0,85±0,7	0,00±0,7	1 (0,62-1,63)

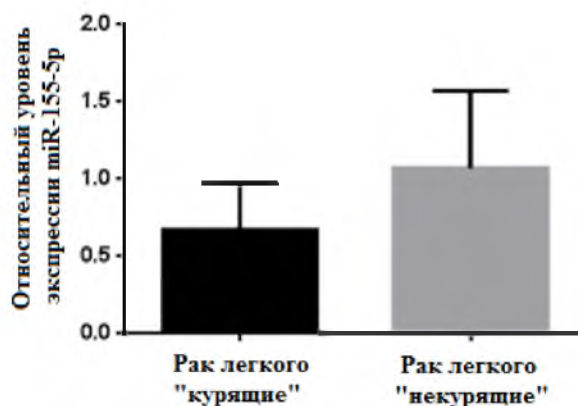


Рисунок 4 - Относительный уровень экспрессии miR-155-5p у курящих и некурящих пациентов в группе «рак легкого без радона»

Аналогично не выявлена статистически достоверная ассоциация профиля miR-155-5p со стадиями заболевания (рисунок 5) и возрастом пациентов.

В заключении можно подтвердить, что miR-155-5p является онкомиром при раке легкого, но не может выступать в роли биомаркера при злокачественных новообразованиях легкого, вызванных высокими концентрациями радона и его дочерних продуктов распада в воздухе.

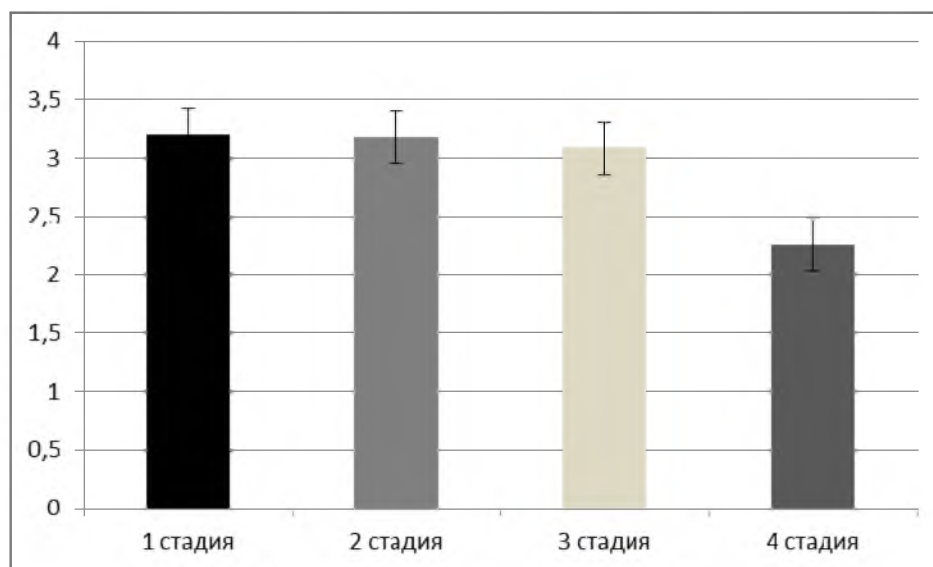


Рисунок 5 - Относительный уровень экспрессии miR-155-5p пациентов с диагнозом РЛ по стадиям

Как известно, территория Казахстана характеризуется наличием целого ряда факторов, обуславливающих естественные и техногенные проявления повышенной радиоактивности. В Казахстане находится около 50 урановых месторождений, около 100 рудопроявлений урана и несколько сот радиационных природных аномалий. Около 30 месторождений обрабатывались или вскрывались горными выработками, что привело к образованию около 240 млн. тонн радиоактивных отходов. Все эти факторы способствуют образованию повышенных концентраций радона на территории Казахстана [21].

Но воздействие внешних факторов вызывают не только изменения в последовательности самой ДНК, но и изменения в эпигенетическом ландшафте, что может привести к развитию раковой опухоли. Изменение эпигенетического ландшафта в первую очередь связано с изменением профиля микроРНК, которые могут быть экскретированы клетками и находиться в стабильной форме в биологических жидкостях организма. Очевидно, что потенциал использования микроРНК, циркулирующих в плазме/сыворотке крови, в качестве онкомаркеров очень высок [22].

Соответственно по результатам экспериментальных данных об изменении уровня экспрессии микроРНК при раке легкого возможно создание панелей микроРНК, обладающих высокой диагностической чувствительностью и специфичностью, которые при успешном прохождении клинических испытаний могут быть внедрены в медицинскую практику в качестве востребованных неинвазивных клинических тестов.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Takamizawa J., Konishi H., Yanagisawa K. et al. (2004) Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival, *Cancer Research*, 64(11):3753–3756. DOI: 10.1158/0008-5472
- [2] Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M. (2007) Cancer statistics, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 57(1):43–66. DOI: 10.3322/canjclin.57.1.43
- [3] Lopez-Camarillo C., Marchat L.A., Arechaga-Ocampo E. et al. (2012) MetastamiRs: non-coding microRNAs driving cancer invasion and metastasis, *International Journal of Molecular Sciences*, (13) 2:1347–1379. DOI: 10.3390/ijms13021347
- [4] Volinia S., Calin G.A., Liu C.-G. et al. (2006) A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103(7):2257–2261. DOI: 10.1073/pnas.0510565103

- [5] Feng-Mei Cui Jian-Xiang Li, Qiu Chen, Hou-Bin Du, Shu-Yu Zhang, Ji-Hua Nie, Jian-Ping Cao, Ping-Kun Zhou, Tom K. Hei, Jian Tong (2013) Radon-induced alterations in micro-RNA expression profiles in transformed BEAS2B cells, *J Toxicol Environ Health A*. 76(2):107-119. DOI: 10.1080/15287394.2013.738176
- [6] Higgs G., Slack F (2013) The multiple roles of microRNA-155 in oncogenesis, *Journal of clinical bioinformatics*. 3(1): 17. DOI: 10.1186/2043-9113-3-17
- [7] Yanaihara N., Caplen N., Bowman E., et al. (2006) Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis, *Cancer Cell*. 9(3): 189-198. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.01.025
- [8] Coira IF., Rufino-Palomares EE., Romero OA., Peinado P., Methetraitur C., Boyero-Corral L., Carretero J., Farez-Vidal E., Cuadros M., Reyes-Zurita FJ., Lupianez JA., Sanchez-Cespedes M., Slack FJ., Medina PP. (2015) Expression inactivation of SMARCA4 by microRNAs in lung tumors, *Human molecular genetics*. 24(5): 1400–1409. DOI: 10.1093/hmg/ddu554
- [9] Xiang X., Zhuang X., Ju S., Zhang S., Jiang H., Mu J., Zhang L., Miller D., Grizzle W., Zhang HG. (2011) miR-155-5p promotes macroscopic tumor formation yet inhibits tumor dissemination from mammary fat pads to the lung by preventing EMT, *Oncogene*. 30: 3440–3453. DOI: 10.1038/onc.2011.54
- [10] Kaipeng Xie Hongxia Ma, Cheng Liang, Cheng Wang, Na Qin, Wei Shen, Yayun Gu, Caiwang Yan, Kai Zhang, Ningbin Dai, Meng Zhu, Shuangshuang Wu, Hui Wang, Juncheng Dai, Guangfu Jin, Hongbing Shen, and Zhibin Hu (2015) A functional variant in miR-155-5p regulation region contributes to lung cancer risk and survival, *Oncotarget*. 6(40): 42781–42792. DOI: 10.18632/oncotarget.5840
- [11] Zuo Z., Che X., Wang Y., Li B., Li J., Dai W., Lin CP., Huang C (2014) High mobility group Box-1 inhibits cancer cell motility and metastasis by suppressing activation of transcription factor CREB and nWASP expression, *Oncotarget*. 5: 7458–7470. DOI: 10.18632/oncotarget.2150
- [12] Donnem T., Eklo K., Berg T., Sveinung W., Lonvik K., Al-Saad S., Al-Shibli Kh., Andersen S., Stenvold H., Bremnes R.M., Busund L (2011) Prognostic Impact of MiR-155-5p in Non-Small Cell Lung Cancer Evaluated by in Situ Hybridization, *J Transl Med*. 9(6). DOI: 10.1186/1479-5876-9-6
- [13] Xu TP., Zhu CH., Zhang J., Xia R., Wu FL., Han L., Shen H., Liu LX., Shu YQ (2013) MicroRNA-155 expression has prognostic value in patients with non-small cell lung cancer and digestive system carcinomas, *Asian Pac J Cancer Prev*. 14(12): 7085-7090. DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.12.7085
- [14] Raponi M., Dossey L., Jatke T. et al. (2009) MicroRNA classifiers for predicting prognosis of squamous cell lung cancer, *Cancer Res*. 69(14): 5776–5783. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0587
- [15] Voortman J., Goto A., Mendiboure J. et al. (2010) MicroRNA expression and clinical outcomes in patients treated with adjuvant chemotherapy after complete resection of non-small cell lung carcinoma, *Cancer Res*. 70(21): 8288–8298. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1348
- [16] Habbe N., Koorstra M., Mendell T., Offerhaus G et al. (2009) MicroRNA miR-155-5p is a biomarker of early pancreatic neoplasia, *Cancer Biol Ther*. 8(4): 340–346. DOI: 10.4161/cbt.8.4.7338
- [17] Li S., Chen T., Zhong Z., Wang Y., Li Y., Zhao X (2012) microRNA-155 silencing inhibits proliferation and migration and induces apoptosis by upregulating BACH1 in renal cancer cells, *Mol Med Rep*. 5(4): 949-954. DOI: 10.3892/mmr.2012.779
- [18] Chun-Mei Zhang, Jing Zhao, Hua-Yu Deng (2013) MiR-155-5p promotes proliferation of human breast cancer MCF-7 cells through targeting tumor protein 53-induced nuclear protein 1, *J Biomed Sci*. 20(79). DOI: 10.1186/1423-0127-20-79
- [19] Eis P.S., Tam W., Sun L.P., Chadburn A., Li Z.D., Gomez M.F., Lund E., Dahlberg J.E. (2005) Accumulation of miR-155-5p and BIC RNA in human B cell lymphomas, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 102(10): 3627–3632. DOI: 10.1073/pnas.0500613102
- [20] Zhang P., Bill K., Liu J., Young E., Peng T., Bolshakov S., Hoffman A., Song Y., et al. (2012) MiR-155-5p is a liposarcoma oncogene that targets casein kinase-1 α and enhances β -catenin signaling, *Cancer Res*. 72(7): 1751–1762. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3027
- [21] Bersimbaev R.I., Bulgakova O (2015) The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan, *Genes Environ*. 37: 18. DOI 10.1186/s41021-015-0019-3
- [22] Izzotti A., Carozzo S., Pulliero A., Zhabayeva D, Ravetti JL, Bersimbaev R (2016) Extracellular MicroRNA in liquid biopsy: applicability in cancer diagnosis and prevention, *American journal of cancer research*. 6(7):1461-1493. PMC4969398

REFERENCES

- [1] Takamizawa J., Konishi H., Yanagisawa K. et al. (2004) Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival, *Cancer Research*, 64(11):3753–3756. DOI: 10.1158/0008-5472
- [2] Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M. (2007) Cancer statistics, CA: A Cancer Journal for Clinicians, 57(1):43–66. DOI: 10.3322/canjclin.57.1.43
- [3] Lopez-Camarillo C., Marchat L.A., Arechaga-Ocampo E. et al. (2012) MetastamiRs: non-coding microRNAs driving cancer invasion and metastasis, *International Journal of Molecular Sciences*, (13) 2:1347–1379. DOI: 10.3390/ijms13021347

- [4] Volinia S, Calin G.A., Liu C.-G. et al. (2006) A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103(7):2257–2261. DOI: 10.1073/pnas.0510565103
- [5] Feng-Mei Cui Jian-Xiang Li, Qiu Chen, Hou-Bin Du, Shu-Yu Zhang, Ji-Hua Nie, Jian-Ping Cao, Ping-Kun Zhou, Tom K. Hei, Jian Tong (2013) Radon-induced alterations in micro-RNA expression profiles in transformed BEAS2B cells, *J Toxicol Environ Health A*. 76(2):107-119. DOI: 10.1080/15287394.2013.738176
- [6] Higgs G., Slack F (2013) The multiple roles of microRNA-155 in oncogenesis, *Journal of clinical bioinformatics*. 3(1): 17. DOI: 10.1186/2043-9113-3-17
- [7] Yanaihara N., Caplen N., Bowman E., et al. (2006) Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis, *Cancer Cell*. 9(3): 189-198. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.01.025
- [8] Coira IF., Rufino-Palomares EE., Romero OA., Peinado P., Methetraitur C., Boyero-Corral L., Carretero J., Farez-Vidal E., Cuadros M., Reyes-Zurita FJ., Lupianez JA., Sanchez-Cespedes M., Slack FJ., Medina PP. (2015) Expression inactivation of SMARCA4 by microRNAs in lung tumors, *Human molecular genetics*. 24(5): 1400–1409. DOI: 10.1093/hmg/ddu554
- [9] Xiang X., Zhuang X., Ju S., Zhang S., Jiang H., Mu J., Zhang L., Miller D., Grizzle W., Zhang HG. (2011) miR-155-5p promotes macroscopic tumor formation yet inhibits tumor dissemination from mammary fat pads to the lung by preventing EMT, *Oncogene*. 30: 3440–3453. DOI: 10.1038/onc.2011.54
- [10] Kaipeng Xie Hongxia Ma, Cheng Liang, Cheng Wang, Na Qin, Wei Shen, Yayun Gu, Caiwang Yan, Kai Zhang, Ningbin Dai, Meng Zhu, Shuangshuang Wu, Hui Wang, Juncheng Dai, Guangfu Jin, Hongbing Shen, and Zhibin Hu (2015) A functional variant in miR-155-5p regulation region contributes to lung cancer risk and survival, *Oncotarget*. 6(40): 42781–42792. DOI: 10.18632/oncotarget.5840
- [11] Zuo Z., Che X., Wang Y., Li B., Li J., Dai W., Lin CP., Huang C (2014) High mobility group Box-1 inhibits cancer cell motility and metastasis by suppressing activation of transcription factor CREB and nWASP expression, *Oncotarget*. 5: 7458–7470. DOI: 10.18632/oncotarget.2150
- [12] Donnem T., Eklo K., Berg T., Sveinung W., Lonvik K., Al-Saad S., Al-Shibli Kh., Andersen S., Stenvold H., Bremnes R.M., Busund L (2011) Prognostic Impact of MiR-155-5p in Non-Small Cell Lung Cancer Evaluated by in Situ Hybridization, *J Transl Med*. 9(6). DOI: 10.1186/1479-5876-9-6
- [13] Xu TP., Zhu CH., Zhang J., Xia R., Wu FL., Han L., Shen H., Liu LX., Shu YQ (2013) MicroRNA-155 expression has prognostic value in patients with non-small cell lung cancer and digestive system carcinomas, *Asian Pac J Cancer Prev*. 14(12): 7085-7090. DOI: 10.7314/APJCP.2013.14.12.7085
- [14] Raponi M., Dossey L., Jatkoe T. et al. (2009) MicroRNA classifiers for predicting prognosis of squamous cell lung cancer, *Cancer Res*. 69(14): 5776–5783. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0587
- [15] Voortman J., Goto A., Mendiboure J. et al. (2010) MicroRNA expression and clinical outcomes in patients treated with adjuvant chemotherapy after complete resection of non-small cell lung carcinoma, *Cancer Res*. 70(21): 8288–8298. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1348
- [16] Habbe N., Koorstra M., Mendell T., Offerhaus G et al. (2009) MicroRNA miR-155-5p is a biomarker of early pancreatic neoplasia, *Cancer Biol Ther*. 8(4): 340–346. DOI: 10.4161/cbt.8.4.7338
- [17] Li S., Chen T., Zhong Z., Wang Y., Li Y., Zhao X (2012) microRNA-155 silencing inhibits proliferation and migration and induces apoptosis by upregulating BACH1 in renal cancer cells, *Mol Med Rep*. 5(4): 949-954. DOI: 10.3892/mmr.2012.779
- [18] Chun-Mei Zhang, Jing Zhao, Hua-Yu Deng (2013) MiR-155-5p promotes proliferation of human breast cancer MCF-7 cells through targeting tumor protein 53-induced nuclear protein 1, *J Biomed Sci*. 20(79). DOI: 10.1186/1423-0127-20-79
- [19] Eis P.S., Tam W., Sun L.P., Chadburn A., Li Z.D., Gomez M.F., Lund E., Dahlberg J.E. (2005) Accumulation of miR-155-5p and BIC RNA in human B cell lymphomas, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 102(10): 3627–3632. DOI: 10.1073/pnas.0500613102
- [20] Zhang P., Bill K., Liu J., Young E., Peng T., Bolshakov S., Hoffman A., Song Y., et al. (2012) MiR-155-5p is a liposarcoma oncogene that targets casein kinase-1 α and enhances β -catenin signaling, *Cancer Res*. 72(7): 1751–1762. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3027
- [21] Bersimbaev R.I., Bulgakova O (2015) The health effects of radon and uranium on the population of Kazakhstan, *Genes Environ*. 37: 18. DOI 10.1186/s41021-015-0019-3
- [22] Izzotti A., Carozzo S., Pulliero A., Zhabayeva D, Ravetti JL, Bersimbaev R (2016) Extracellular MicroRNA in liquid biopsy: applicability in cancer diagnosis and prevention, *American journal of cancer research*. 6(7):1461-1493. PMC4969398

ӨЖ: 577.2

О.В. Булгакова, Д.Б. Жабаева, Р.І. Берсімбаев

Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана қ., Қазақстан

МИКРОРНК miR-155-5p ӨКПЕ ІСІГІНІҢ ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ РӨЛІ

Аннотация. Радон ең күшті канцерогендердің бірі болып табылады, әсіресе өкпе қатерлі ісігінің пайда болуына қатысты рөлі зор. Көптеген зерттеулер қауіпті неоплазиялардың туындауында радонның мөлшерлік тәуелділігі байқалатынын көрсетті. Сонымен қатар, орын алатын бұл процесстің молекулалық меха-

низмдердің нақты түсініктемесі ғылыми ортада әлі толық қалыптаспаған және ғылыми әдебиеттерде жазылмаған. Көпшілікке белгілі канцерогенез генетикалық сонымен бірге эпигенетикалық бүліністердің болуынан пайда болады. Біріншіден бұл келеңсіз жағдай онкогендер мен онкосупрессорлар гендеріндегі альфа-сәулелену әсерінен (оның ішінде радон және оның ыдырау өнімдері) мутациялардың болуынан болады.

Эпигенетикалық ландшафтың өзгеруі біріншіден микроРНК профилінің өзгеруімен байланысты болуы мүмкін. МикроРНК “нысана” гендердің посттранскрипциялық деңгейінде реттелуін жүзеге асыратын, белокты кодтамайтын кішкентай РНК молекуласы болып табылады. МикроРНК аРНК-ң 3 UTR аймағында комплиментарлы байланыстарды түзіп, осылайша трансляцияның репрессиясын жүзеге асыра алады. МикроРНК көптеген биологиялық процесстерді реттейді, соның ішінде жасушаның пролиферациясы, өсуі мен дамуы. Осы күнге микроРНК-ң сан алуан түрлі қатерлі неоплазиялардың канцерогенезімен соның ішінде өкпе қатерлі ісігімен байланысты екендігіне көп дәлелдер жинақталған. Геном белсенділігінің эпигенетикалық реттелуі ең бастысы сыртқы орта жағдайының жасуша жауабының өзгеруіне байланысты микроРНК профилі де осы кез келген сыртқы орта факторларының әсерінен өзгереді деген ойды ұйғартады. Сui F. және әріптестері жүргізген зерттеулердің барысында BEAS2B жасушаларын радонның жоғары мөлшерінде (20 000 Бк/м³) сәулелендіру осы клеткалардағы микроРНК профилінің өзгеруіне әкелетінін көрсетті. Осылайша, микроРНК бір жағынан онкологиялық процесстің маркері бола алады, ал басқа жағынан қарастырғанда радиация оның ішінде радон және оның ыдырау өнімдері әсерінің маркері де болуы мүмкін.

Жоғарыда жазылған мәліметтерге орай, микроРНК радон әсерінен пайда болған өкпе қатерлі ісігінің инвазивті емес диагностикасында оптималды, әрі ыңғайлы биомаркер ретінде қарастырылуы мүмкін.

Түйін сөздер: микроРНК, miR-155-5p, радон, өкпенің қатерлі ісігі.