

Экспрессия микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки

Д. И. Азовский¹, С. Г. Афанасьев¹, А. В. Августинович¹, Л. В. Спирина^{1,2✉}, И. В. Ковалева^{1,2}, А. Б. Зиннурова², В. А. Белова²

¹ Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

✉ spirinalvl@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определение экспрессии микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки в зависимости от клинико-морфологических особенностей опухоли и эффективности лечения.

Материалы и методы. В исследование было включено 56 пациентов с диагнозом колоректальный рак в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст составил 54 года). Пациенты получали хирургическое или комбинированное лечение, включая неoadъювантную химиотерапию с учетом местной распространенности процесса, в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Экспрессию микроРНК определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Результаты. Получены данные о связи микроРНК-130 с размером опухоли. Развитие регионарных метастазов было ассоциировано с изменением микроРНК-130, микроРНК-194 и микроРНК-605. Уровень гистологической организации опухоли был связан с микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, а ответ на терапию – с микроРНК-130, микроРНК-148 и микроРНК-605. Кроме того, по данным исследования была выявлена значимость микроРНК-130, которая связана с распространением опухоли, гистологической дифференцировкой и ответом на противоопухолевую терапию.

Заключение. Выявлены особенности экспрессии микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605, ассоциированные с клинико-морфологическими особенностями опухоли ободочной кишки. Отмечены корреляционные зависимости между исследуемыми показателями, которые, вероятно, определяют исход и прогноз заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194, микроРНК-605, распространенность заболевания, эффект лечения

Для цитирования: Азовский Д. И., Афанасьев С. Г., Августинович А. В., Спирина Л. В., Ковалева И. В., Зиннурова А. Б., Белова В. А. Экспрессия микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): 17-24. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-2>, <https://elibrary.ru/inmjz>

Для корреспонденции: Спирина Людмила Викторовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация; заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, пер. Кооперативный, д. 5

Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, д. 2

E-mail: spirinalvl@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

SPIN: 1336-8363, AuthorID: 441893

ResearcherID: A-7760-2012

Scopus Author ID: 36960462500

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено Комитетом по биомедицинской этике при НИИ онкологии Томского НИМЦ (выписка из протокола заседания № 22 от 28.11.2022 г.). Информированное согласие получено от всех участников исследования

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 17.08.2023; одобрена после рецензирования 22.01.2024; принята к публикации 27.02.2024

© Азовский Д. И., Афанасьев С. Г., Августинович А. В., Спирина Л. В., Ковалева И. В., Зиннурова А. Б., Белова В. А., 2024

MicroRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, microRNA-181, microRNA-194 and microRNA-605 expression in colon cancer tissue

D. I. Azovsky¹, S. G. Afanasyev¹, A. V. Avgustinovich¹, L. V. Spirina^{1,2✉}, I. V. Kovaleva^{1,2}, A. B. Zinnurova², V. A. Belova²

¹ Cancer Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

✉ spirinalvl@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Determination of the expression of microRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, microRNA-181, microRNA-194 and microRNA-605 in colon tumor tissue depending on the clinical and morphological features of the tumor and the effectiveness of treatment.

Materials and methods. The study included 56 patients diagnosed with colorectal cancer aged 43 to 75 years with the average age of 54 years. Taking into account the local prevalence of the process patients received surgical or combined treatment, including neoadjuvant chemotherapy, in the clinics of the Cancer Research Institute, Tomsk NRM. MicroRNA expression was determined by polymerase chain reaction (PCR) in real time.

Results. The obtained information revealed the relation of microRNA-130 to the tumor size. The development of regional metastases was associated with changes in microRNA-130, microRNA-194 and microRNA-605. The level of histological organization of the tumor was associated with microRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, and the response to therapy – with microRNA-130, microRNA-148 and microRNA-605. In addition, according to the study, the significance of microRNA-130 was revealed, which is associated with tumor spread, histological differentiation and response to antitumor therapy.

Conclusion. The features of expression of microRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, microRNA-181, microRNA-194 and microRNA-605 associated with clinical and morphological features of colon tumors were revealed. Correlations between the studied indicators are noted, which probably determine the outcome and prognosis of the disease.

Keywords: colorectal cancer, microRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, microRNA-181, microRNA-194, microRNA-605, prevalence of the disease, treatment effect

For citation: Azovsky D. I., Afanasyev S. G., Avgustinovich A. V., Spirina L. V., Kovaleva I. V., Zinnurova A. B., Belova V. A. MicroRNA-34, microRNA-130, microRNA-148, microRNA-181, microRNA-194 and microRNA-605 expression in colon cancer tissue. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(1): 17-24. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-2>, <https://elibrary.ru/inmjz>

For correspondence: Liudmila V. Spirina – Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; Head of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a course in clinical laboratory diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Address: 5 Kooperativny str., Tomsk 634050, Russian Federation

Address: 2 Moskovsky trakt, Tomsk 634050, Russian Federation

E-mail: spirinalvl@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

SPIN: 1336-8363, AuthorID: 441893

ResearcherID: A-7760-2012

Scopus Author ID: 36960462500

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013 were observed in the study. The study was approved by the ethics committee of Cancer Research Institute, Tomsk NRM (extract from the protocol of the meeting No. 22 dated 28/11/2022). Informed consent was received from all participants of the study

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 17.08.2023; approved after reviewing 22.01.2024; accepted for publication 27.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Эпигенетическая регуляция является мощным фактором, определяющим молекулярные особенности опухолевого роста и оказывающим значительное влияние на эффективность противоопухолевого лечения [1]. Рак ободочной кишки занимает 6 место в мире по распространенности и 3 место среди наиболее значимых злокачественных опухолей в Российской Федерации [2], что связано с активацией значимых сигнальных каскадов.

В настоящее время особенности эпигенетической регуляции, в частности значение микроРНК, в развитии опухолей ободочной кишки мало изучено [3]. Считается, что у микроРНК-34 и микроРНК-34а проявляются свойства онкосупрессора, что связано с влиянием на белок p53 и на состояние внутриклеточных сигнальных каскадов (IL-6R/STAT3 и PI3K/AKT/mTOR) [4, 5]. Недавние исследования показали, что представители семейства микроРНК-148/152 становятся привлекательными биомаркерами для предсказания биологического поведения опухолей различного происхождения [6].

Другим значимым показателем является микроРНК-194, которая определяет особенности онкогенеза при колоректальном раке [7, 8]. Этот факт связан с регуляторным влиянием микроРНК-194 на активность MAP4K4/c-Jun/MDM2 сигнального каскада, где она проявляет себя в качестве онкосупрессора [3].

Известно, что активация протеасомной системы сопровождается развитием опухолей ободочной кишки [9]. Показано, что микроРНК-605 способна влиять на PSMD10, АТФ-независимую субъединицу протеасом или ганкирина, определяя, в том числе, риск развития метастазов в печень [10].

Сведений о роли микроРНК-130 и 181 в развитии рака ободочной кишки практически нет. Известно, что высокая экспрессия семейства miRNA-130 может предсказывать неблагоприятный прогноз у онкологических больных [11]. Сниженная экспрессия микроРНК-130-5p в тканях и клетках рака легкого способствовала метастазированию и инвазии этой опухоли за счет EZH2 (Enhancer of zeste homolog 2) [12].

Недавние исследования показали, что представители семейства микроРНК-181 регулируют значимые внутриклеточные процессы: в клеточной пролиферации, апоптозе, аутофагии, ангиогенезе и лекарственной устойчивости. Кроме того,

было продемонстрировано, что представленные микроРНК проявляют свои регуляторные эффекты посредством модуляции множества сигнальных путей, включая пути PI3K/AKT, внутриклеточный сигнальный путь MAPK (MAPK), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), внутриклеточный сигнальный путь Wnt (Wnt), транскрипционный фактор κ B (NF- κ B), внутриклеточный сигнальный путь Notch (Notch) [13].

В настоящее время известна панель микроРНК, включающая более 10 микроРНК, в том числе микроРНК-34 и микроРНК-148, которые связаны с развитием резистентности к противоопухолевым препаратам [14], однако ее диагностическая ценность практически неизвестна.

Цель исследования: определение зависимости клинично-морфологических особенностей опухоли и эффективности лечения от экспрессии микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 56 пациентов с диагнозом колоректальный рак в возрасте от 43 до 75 лет (средний возраст составил 54 года). Пациенты получали комбинированное лечение, включая неoadъювантную химиотерапию в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Лечение проводилось по следующей схеме: 8 курсов неoadъювантной полихимиотерапии по схеме FolFox-6, включающих введение в первый день: оксалиплатина 85 мг/м² 2-часовая инфузия, кальция фолината 400 мг/м² в/в в течение 2 часов с последующим болюсом 5-фторурацила 400 мг/м² в/в струйно и 46-часовой инфузией 5-фторурацила 2400 мг/м² (по 1200 мг/м²/сут) с интервалом между курсами 14 дней. Восемнадцать больных имели стадию заболевания T2, 14 больных – T3 и 24 человека – T4. Наличие региональных метастазов (N1–2) было зафиксировано у 26 больных. Low grade опухоли были выявлены у 44 пациентов, high grade – у 12 больных. Частичная регрессия опухоли была отмечена у 46 больных и стабилизация – у 10.

Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Протоколом Хельсинской декларации по правам человека (1964 г.), протокол № 22 от 28.11.2022 г.

Материалом исследования являлись образцы центральной части опухолевой и неизмененной ткани ободочной кишки, полученные при проведении оперативного лечения, которые хранились при температуре -80°C .

Выделение микроРНК

Выделение микроРНК проводили с помощью набора для выделения суммарной РНК и микроРНК из реагента «Лира» («Биолабмикс», Россия), сочетающим методы фенол-хлороформной экстракции нуклеиновых кислот и их селективной сорбции на кремниевой мембране, где лизис образца происходит в реагенте «Лира», содержащем фенол и гуанидин тиоцианат. Качество и целостность выделенных нуклеиновых кислот были оценены при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США). RIN составил от 2,2–3,3.

Обратную транскрипцию микроРНК проводили с помощью набора реактивов ОТ M-MuLV-RH. Выбранный набор представляет собой полную систему для эффективного синтеза первой цепи кДНК с мРНК или суммарной РНК матриц («Биолабмикс», Россия).

Количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обратной транскрипцией в режиме реального времени

Уровень экспрессии генов оценивали при помощи количественной обратно-транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) на амплификаторе iCycler (DTprime, ДНК технология, Россия). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора ОТ m-MuLV-RH (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами в соответствии с инструкцией к набору. ПЦР проводилась в трех репликах объемам 25 мкл, содержащем 12,5 мкл БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (БиоЛабмикс, Россия), 300 нМ прямого, обратного и RT праймеров и 50 нг кДНК. Праймеры для ПЦР: Hsa-miR-34a-5p: F: 5'-CGCGTGGCAGTGTCTTAGCT-3'; R: 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'; RT Primer: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCAC TGGATACGACACAACC-3'; Hsa-mir-130a: F: 5'-GCCGCCAGTGAATGTTAAA-3'; R: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'; RT primer: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACATGCCCT-3';

miR-148a-3p: F: 5'-TGCGCTCAGTGCCTACAGAAC-3'; R: 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'; miR-181a: F: 5'-CGAACATTCAACGCTGTCTG; R: 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3'; RT primer: 5'-AACATTCAACGCTGTCCGGTGTGAGTGTCCG TATCCAG TCGAATACCTCGGACCCCTGCACTGGATA CGAC-3'; Hsa-mir-194 F: 5'-CACGCATGTAACAGCAAC-3'; R: 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'; RT-primer: 5'-GTCGTATCGAGAGCAGGGTCCGAGGTT CGCACTCGATACGACTC CACAT-3'; Hsa-mir-605: F: 5'-TGCGGTTAAATCCCATGGTGCCTTC-3'; R: 5'-CCAGTGCAGGGTCCGAGGT-3'; RT: 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTGCACTG GATACGACAGGAGAAG-3'; U6: F 5'-CTCGCTT CGGCAGCACATATACT-3', R 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTGC-3', RT primer 5'-AAAATATGGAACGCTTC ACGAATTTGG-3'.

ПЦР в реальном времени

Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл – 94°C , 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов – 1 шаг 94°C , 10 сек и 2 шаг 20°C – при температуре 60°C . Для количественной оценки уровня экспрессии микроРНК использовали метод относительных определений количественных значений $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$. В качестве эндогенного контроля использовалась экспрессия малой ядерной РНК RNU6.

Статистическая обработка результатов была проведена с применением пакета программ Statistica 12.0. Проверка данных на нормальность распределения выполнена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Значения экспрессии генов представлены в условных единицах экспрессии (Усл. Ед.) как Me (Q1; Q3). Тест Манна-Уитни использовался для оценки значимых различий. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа использовали критерий Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлено, что экспрессия микроРНК-130 увеличивалась по мере увеличения глубины инвазии первичной опухоли (табл. 1). При этом появление регионарных метастазов было ассоциировано с увеличением экспрессии микро РНК-130 в 1,9 раза, в то время как снижение степени дифференцировки опухоли сопровождалось снижением

экспрессии данного показателя. Зафиксировано увеличение данного показателя в 28,2 раза при стабилизации опухолевого процесса по сравнению с пациентами, у которых отмечена частичная регрессия.

Подобная картина в отношении инвазивного потенциала опухоли получена и для микроРНК-148, чья экспрессия увеличивалась со снижением степени дифференцировки, а также со снижением ответа опухоли на лечение у пациентов со стабилизацией процесса отмечен в 9,3 раза более низкий уровень

экспрессии по сравнению с пациентами, у которых достигнута частичная регрессия.

Противоположные данные были получены для микроРНК-194, которая уменьшалась в 3,2 раза в случае наличия регионарных метастазов. При этом рост экспрессии показателя сочетался со снижением степени гистологической организации опухоли и при уменьшении эффекта опухоли на лечение. Данный показатель был снижен в 7,2 раза.

Экспрессия микроРНК-605 в опухоли была выше в 2,0 раза при наличии регионарных метастазов по

Таблица 1. Экспрессия микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки, Ме (Q1; Q3)

	N	МикроРНК-34, Усл. Ед.	МикроРНК-130, Усл. Ед.	МикроРНК-148, Усл. Ед.	МикроРНК-181, Усл. Ед.	МикроРНК-194, Усл. Ед.	МикроРНК-605, Усл. Ед.
Стадия Т							
T2	18	0,15 (0,00; 0,46)	0,06 (0,00; 0,11) [§]	0,53 (0,27; 0,93)	0,00 (0,00; 0,00)	0,47 (0,12; 0,66)	0,12 (0,00; 0,87)
T3	14	0,03 (0,00; 0,93)	0,33 (0,00; 0,93) [§]	1,14 (0,38; 1,74)	0,00 (0,00; 0,00)	1,07 (0,00; 2,83)	2,46 (0,00; 2,83)
T4	24	0,37 (0,00; 1,35)	0,94 (0,52; 4,77) [§]	1,28 (0,59; 2,30)	0,00 (0,00; 0,00)	0,73 (0,47; 1,43)	1,04 (0,39; 11,79)
Стадия N							
N0	30	0,35 (0,00; 0,71)	0,43 (0,06; 1,74)	0,93 (0,27; 1,74)	0,00 (0,00; 0,00)	0,71 (0,27; 2,83)	0,87 (0,00; 21,11)
N1-2	26	0,15 (0,00; 4,00)	0,81 (0,11; 3,48) [*]	1,15 (0,61; 2,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,22 (0,00; 0,43) [*]	1,74 (0,19; 2,64) [*]
Степень дифференцировки опухоли							
Low grade	44	0,44 (0,02; 1,35)	0,87 (0,47; 2,61)	1,37 (0,23; 1,78)	0,00 (0,00; 0,00)	0,65 (0,00; 1,31)	0,87 (0,39; 17,41) ^{§§§}
High grade	12	0,04 (0,00; 0,07) ^{**}	3,25 (0,00; 6,50) ^{**}	11,13 (1,14; 21,11) ^{**}	0,00 (0,00; 0,00)	6,73 (1,23; 12,23) ^{**}	10,56 (0,00; 21,11) ^{**}
Эффективность терапии							
Частичная регрессия	46	0,09 (0,00; 0,62)	0,23 (0,03; 0,84)	0,97 (0,19; 1,28)	0,00 (0,00; 0,00)	0,68 (0,06; 0,99)	0,35 (0,00; 1,81)
Стабилизация	10	0,07 (0,00; 5,66)	6,5 (0,50; 14,93) [#]	9,19 (2,14; 21,11) [#]	0,00 (0,00; 0,00)	4,92 (0,00; 12,23) [#]	21,11 (0,20; 32,0) [#]

Примечание: * – значимость различий по сравнению с пациентами без регионарных метастазов, $p < 0,05$; ** – значимость различий по сравнению с пациентами с опухолями low grade, $p < 0,05$; # – значимость различий по сравнению с пациентами с частичной регрессией, $p < 0,05$; § – значимость различий по критерию Крускала-Уоллиса, $p < 0,05$

сравнению с локализованными вариантами опухолей. При этом в случае высокодифференцированных опухолей отмечены самые низкие показатели, а при high grade карциноме экспрессия показателя была повышена в 12,1 раза по сравнению с вышеописанными пациентами. Рост показателя в 60,3 раза зафиксирован для пациентов со сниженным ответом на терапию.

Связь гистологической дифференцировки опухоли с экспрессией микроРНК была также подтверждена для микроРНК-34, экспрессия которой была повышена в 11,0 раза в ткани low-grade карциномы.

В результате проведения корреляционного анализа отмечены положительные ассоциации между изучаемыми показателями (табл. 2). Однако между микроРНК-34 и микроРНК-148 корреляционные зависимости не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследования были отмечены данные о связи микроРНК-130 с глубиной инвазии опухоли. Имеются данные о связи данного показателя с прогнозом заболевания у онкологических больных [11]. Развитие регионарных метастазов было ассоциировано с изменением микроРНК-130, микроРНК-194 и микроРНК-605. При этом агрессивность опухоли была связана с низкой экспрессией микроРНК-194, что связано с активацией MAP4K4/c-Jun/MDM2 сигнального каскада [3].

Уровень гистологической организации опухоли был связан с микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, а ответ на терапию – с микроРНК-130, микроРНК-148 и микроРНК-605. Считается, что микроРНК-34 является онкосупрессором [15, 16], следовательно, низкий уровень показателя был связан с high grade карциномами. Известно, что микроРНК-148 является универсальным маркером биологического поведения опухолей различного происхождения [6], а микроРНК-605 способна модифицировать белок PSMD10, ганкирин, и участвовать в формировании инвазивного опухолевого потенциала [10].

Несмотря на значимость семейства miR-181 в контроле в клеточной пролиферации, апоптозе, аутофагии, ангиогенезе и лекарственной устойчивости [16, 17], экспрессия микроРНК-181 не была выявлена в ткани опухоли. Также не были выявлены корреляции между микроРНК-34 и микроРНК-148, включенные в модель для предсказания эффективности противоопухолевого лечения [18, 19]. Вероятно, полученные сведения требуют дальнейшего изучения.

Кроме того, по данным исследования была выявлена значимость микроРНК-130, которая связана с распространением опухоли, гистологической дифференцировкой и ответом на противоопухолевую терапию [20, 21]. Следовательно, значение эпигенетической регуляции в развитии злокачественных новообразований связано с вовлеченностью их в активацию значимых сигнальных каскадов, например, PI3K/AKT, MAPK, TGF- β , Wnt, NF- κ B, Notch [21], а также ростовых и транскрипционных факторов [22].

Таблица 2. Анализ ассоциаций между экспрессией микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки

	Коэффициент Спирмена, R	t(N-2)	p
МикроРНК-34 & МикроРНК-130	0,493	4,169	0,001
МикроРНК-34 & МикроРНК-148	0,162	1,207	0,232
МикроРНК-34 & МикроРНК-194	0,359	2,828	0,006
МикроРНК-34 & МикроРНК-605	0,495	4,189	0,001
МикроРНК-130 & МикроРНК-148	0,547	4,805	0,003
МикроРНК-130 & МикроРНК-194	0,409	3,298	0,001
МикроРНК-130 & МикроРНК-605	0,688	6,975	0,000
МикроРНК-148 & МикроРНК-194	0,640	6,134	0,000
МикроРНК-148 & МикроРНК-605	0,540	4,725	0,000
МикроРНК-194 & МикроРНК-605	0,458	3,788	0,003

Примечание: p – значимость различий

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эпигенетическая регуляция важна в развитии злокачественных новообразований. Выявлены особенности экспрессии микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605, связанные с клинико-

морфологическими особенностями опухоли ободочной кишки. МикроРНК-130 является перспективным показателем, определяющим развитие опухоли и ответ на лечение. Показано отсутствие микроРНК-181 в ткани рака ободочной кишки, что, несомненно, требует дальнейшего изучения. Отмечено повышение экспрессии микроРНК-34 при опухолях low grade.

Список источников

1. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging*. 2016;11:967–976. <https://doi.org/10.2147/CIA.S109285>
2. Poturnajova M, Furielova T, Balintova S, Schmidtova S, Kucerova L, Matuskova M. Molecular features and gene expression signature of metastatic colorectal cancer (Review). *Oncol Rep*. 2021 Apr;45(4):10. <https://doi.org/10.3892/or.2021.7961>
3. Wang B, Shen Z long, Gao Z dong, Zhao G, Wang C you, Yang Y, et al. MiR-194, commonly repressed in colorectal cancer, suppresses tumor growth by regulating the MAP4K4/c-Jun/MDM2 signaling pathway. *Cell Cycle*. 2015;14(7):1046–1058. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1007767>
4. Rokavec M, Öner MG, Li H, Jackstadt R, Jiang L, Lodygin D, et al. IL-6R/STAT3/miR-34a feedback loop promotes EMT-mediated colorectal cancer invasion and metastasis. *J Clin Invest*. 2014 Apr;124(4):1853–1867. <https://doi.org/10.1172/jci73531>
5. Li Y, Jin L, Rong W, Meng F, Wang X, Wang S, et al. Expression and significance of miR-34 with PI3K, AKT and mTOR proteins in colorectal adenocarcinoma tissues. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022 Sep 30;68(9):57–62. <https://doi.org/10.14715/cmb/2022.68.9.9>
6. Miao C, Zhang J, Zhao K, Liang C, Xu A, Zhu J, et al. The significance of microRNA-148/152 family as a prognostic factor in multiple human malignancies: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jun 27;8(26):43344–43355. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17949>
7. Mei H, Wen Y. MicroRNAs for Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(1):47–55. <https://doi.org/10.2174/1871530320999200818134339>
8. Sukocheva OA, Liu J, Neganova ME, Beeraka NM, Aleksandrova YR, Manogaran P, et al. Perspectives of using microRNA-loaded nanocarriers for epigenetic reprogramming of drug resistant colorectal cancers. *Semin Cancer Biol*. 2022 Nov;86(Pt 2):358–375. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.05.012>
9. Спирина Л. В., Тарасова А. С., Добродеев А. Ю., Костромицкий Д. Н., Августинович А. В., Афанасьев С. Г. и др. Молекулярные маркеры развития колоректального рака, связь с объективным ответом опухоли на лечение. *Вопросы онкологии*. 2022;68(1):85–90. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-85-90>, EDN: STKSQ
10. Li J, Tian F, Li D, Chen J, Jiang P, Zheng S, et al. MiR-605 represses PSMD10/Gankyrin and inhibits intrahepatic cholangiocarcinoma cell progression. *FEBS Lett*. 2014 Sep 17;588(18):3491–3500. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.08.008>
11. Peng Z, Duan F, Yin J, Feng Y, Yang Z, Shang J. Prognostic values of microRNA-130 family expression in patients with cancer: a meta-analysis and database test. *J Transl Med*. 2019 Oct 22;17(1):347. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2093-y>
12. Zhang J, Zhang K, Bi M, Jiao X, Zhang D, Dong Q. Circulating microRNA expressions in colorectal cancer as predictors of response to chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 2014 Mar;25(3):346–352. <https://doi.org/10.1097/cad.000000000000049>
13. Rezaei T, Amini M, Hashemi ZS, Mansoori B, Rezaei S, Karami H, et al. microRNA-181 serves as a dual-role regulator in the development of human cancers. *Free Radic Biol Med*. 2020 May 20;152:432–454. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.043>
14. Chang HY, Ye SP, Pan SL, Kuo TT, Liu BC, Chen YL, et al. Overexpression of miR-194 Reverses HMGA2-driven Signatures in Colorectal Cancer. *Theranostics*. 2017;7(16):3889–3900. <https://doi.org/10.7150/thno.20041>
15. Tang K, Wu Z, Sun M, Huang X, Sun J, Shi J, et al. Elevated MMP10/13 mediated barrier disruption and NF-κB activation aggravate colitis and colon tumorigenesis in both individual or full miR-148/152 family knockout mice. *Cancer Lett*. 2022 Mar 31;529:53–69. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.033>
16. Pichler M, Winter E, Röss AL, Bauernhofer T, Gerger A, Kiesslich T, et al. miR-181a is associated with poor clinical outcome in patients with colorectal cancer treated with EGFR inhibitor. *J Clin Pathol*. 2014 Mar;67(3):198–203. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2013-201904>

17. Yang X, Sun Y, Zhang Y, Han S. Downregulation of miR 181b inhibits human colon cancer cell proliferation by targeting CYLD and inhibiting the NF κB signaling pathway. *Int J Mol Med*. 2020 Nov;46(5):1755–1764. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4720>
18. Liu T, Fang Y. MiR-194-3p modulates the progression of colorectal cancer by targeting KLK10. *Histol Histopathol*. 2022 Mar;37(3):301–309. <https://doi.org/10.14670/hh-18-413>
19. Zhao J, Wang Y, Wang Y, Gao J, Wu X, Li H. miR-194-3p represses the docetaxel resistance in colon cancer by targeting KLK10. *Pathol Res Pract*. 2022 Aug;236:153962. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153962>
20. Sahu SS, Dey S, Nabinger SC, Jiang G, Bates A, Tanaka H, et al. The Role and Therapeutic Potential of miRNAs in Colorectal Liver Metastasis. *Sci Rep*. 2019 Nov 1;9(1):15803. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52225-2>
21. Spirina LV, Avgustinovich AV, Afanas'ev SG, Cheremisina OV, Volkov MY, Choyznov EL, et al. Molecular Mechanism of Resistance to Chemotherapy in Gastric Cancers, the Role of Autophagy. *Curr Drug Targets*. 2020;21(7):713–721. <https://doi.org/10.2174/1389450120666191127113854>
22. Zhang G, Wu YJ, Yan F. MicroRNA-130-5p promotes invasion as well as migration of lung adenocarcinoma cells by targeting the EZH2 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Nov;23(21):9480–9488. https://doi.org/10.26355/eurrev_201911_19442

Информация об авторах:

Азовский Даниил Игоревич – б/с, б/з, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-9585>, SPIN: 1540-2016, AuthorID: 1059659

Афанасьев Сергей Геннадьевич – д.м.н., профессор, заведующий отделением абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-0375>, SPIN: 9206-3037, AuthorID: 264236, ResearcherID: D-2084-2012, Scopus Author ID: 21333316900

Августинovich Александра Владимировна – к.м.н., старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3796-7218>, SPIN: 2952-6119, AuthorID: 558788

Спирина Людмила Викторовна ✉ – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация; заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>, SPIN: 1336-8363, AuthorID: 441893, ResearcherID: A-7760-2012, Scopus Author ID: 36960462500

Ковалева Ирина Владимировна – лаборант-исследователь лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация; ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2964-9041>, SPIN: 9737-7086, AuthorID: 1076520, Scopus Author ID: 57215197522

Зиннурова Алина Борисовна – студент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1126-5890>

Белова Виктория Андреевна – студент, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Российская Федерация

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9820-9636>, AuthorID: 600452

Вклад авторов:

Азовский Д. И. – анализ результатов;

Афанасьев С. Г. – формулировка цели исследования;

Августинovich А. В. – научное редактирование; клиническое сопровождение исследования;

Спирина Л. В. – написание статьи;

Ковалева И. В. – дизайн исследования;

Зиннурова А. Б. – формирование групп пациентов;

Белова В. А. – участие в исследовании.