

зрения прогноза заболевания и возможности использования их в качестве мишени для фармакологической коррекции.

Рукша Т.Г., Лапкина Е.З., Куценко В.А.
Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

ВЛИЯНИЕ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ МИКРОРНК miR-204-5p НА ПРОГРЕССИЮ МЕЛАНОМЫ IN VIVO

Актуальность. К эпигенетическим регуляторам экспрессии генов относят микроРНК. Эти молекулы представляют малые некодирующие РНК, осуществляющие репрессию транскрипции, обеспечивая, тем самым, регуляцию процессов трансляции. МикроРНК связываются с нетранслируемой областью целевой мРНК гена-мишени, вызывая репрессию синтеза соответствующего белка. МикроРНК miR-204-5p относится к низкоэкспрессируемым микроРНК при меланоме – агрессивном виде злокачественного новообразования кожи.

Цель. Определение характера прогрессии меланомы in vivo при введении синтетического аналога микроРНК.

Методы исследования. Мыши линии C57Bl6 подвергались трансплантации клетками меланомы B16. Было сформировано 4 группы животных: контрольная группа (n=10, внутривенно ежедневно вводили стерильный фосфатно-солевой раствор, 250 мкл), группа животных, получающих дакарбазин (n=10, ежедневно в дозе 50 мг/кг), группа животных, которым вводили дакарбазин и отрицательный контроль имитатора (n=10, Negative Control 5нМ; дакарбазин 50мг/кг) и группа мышей, которым вводили дакарбазин и имитатор miR-204-5p mimic (n=10, miR-204-5p mimic 5нМ, дакарбазин 50 мг/кг). Из ткани первичных узлов и внутренних органов осуществляли выделение тотальной РНК с последующей постановкой ПЦР в реальном времени с целью оценки характера экспрессии как самой микроРНК miR-204-5p, так и характера экспрессии ее генов-мишеней. Выраженность метастазирования оценивалась микроскопически. Определялись масса, объем опухолевых узлов.

Результаты и их обсуждение. Посредством биоинформатического анализа были определены гены-мишени miR-204-5p, ассоциированные с канцерогенезом – SIRT1, BCL2. В опухолевых узлах отмечалось снижение уровня SIRT1 в группе животных, которым осуществлялось воздействие имитатором по сравнению с уровнями SIRT1 в группе животных, получавших воздействие негативным контролем. В легких наблюдалось снижение уровня SIRT1 в группе животных, получавших системно имитатор miR-204-5p по отношению к негативному контролю. Аналогичные изменения были выявлены в печени. Однонаправленное изменение гена-мишени miR-204-5p SIRT1 в опухоли и дистантных органах под воздействием имитатора miR-204-5p является свидетельством эффективной доставки и развития специфического эффекта имитатора микроРНК. Определялось повышение уровня miR-204-5p в клетках опухоли животных, подвергнутых воздействию дакарбазином по отношению к уровню miR-204-5p в опухоли животных из контрольной группы. В группе животных, получавших воздействие дакарбазином в качестве монотерапии, регистрировалось снижение уровня SIRT1 в легких ($p=0,0495$), и напротив, повышение его уровня в печени ($p=0,0495$) по отношению к соответствующим показателям контрольной группы. Снижение уровня SIRT1 в дистантных органах под воздействием имитатора miR-204-5p может быть ассоциировано с ремоделированием органов-мишеней метастазирования меланомы.

Объем и масса первичных опухолей были повышены в группе животных, получавших сочетанное воздействие дакарбазином и имитатором miR-204-5p. В этой группе наблюдалось снижение числа метастазов по сравнению с контролем ($p=0,046$). Таким образом, повышение экспрессии miR-204-5p *in vivo* ассоциировано с усилением пролиферации клеток меланомы, снижением интенсивности диссеминации опухолевого процесса.
