

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРО-РНК БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ ОПУХОЛЕЙ

Маглыш С.С., Мокров И.А., Момот А.А.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. Микро-РНК представляют собой класс некодирующих РНК длиной 18-25 нуклеотидов, имеющих специфическую шпильчатую структуру. Хотя этот класс нуклеиновых кислот был открыт совсем недавно, в настоящее время уже известно, что данные микромолекулы участвуют в регуляции экспрессии генов, контролируют протекание некоторых иммунных реакций, влияют на дифференцировку, пролиферацию и апоптоз клеток. Однако, наиболее важной функцией микро-РНК является их участие в подавлении роста и пролиферации опухолевых клеток. Поэтому определение содержания микро-РНК в биологических жидкостях человека может помочь проводить диагностику опухолей на ранних стадиях заболевания. И это даст возможность предотвратить дальнейшее прогрессирование патологической неконтролируемой пролиферации раковых клеток. Изучение микро-РНК является очень важной и актуальной задачей современной биохимии и медицины, так как с каждым годом онкологические заболевания становятся все более разнообразными, что затрудняет их диагностику. Кроме того, они приобретают устойчивость к уже имеющимся методам лечения, что требует поиска новых подходов для борьбы с данными болезнями.

Цель. Изучить имеющиеся в научной литературе сведения об использовании молекул микро-РНК в качестве биомаркеров патологий дифференциального генеза.

Материалы и методы исследования. Детальный анализ отечественной и зарубежной научной литературы по вопросу применения микро-РНК в клинической диагностике опухолей и практической медицине.

Результаты и их обсуждение. Микро-РНК содержатся в клетках тканей человека, но их также обнаруживают и во внеклеточных жидкостях, например в плазме крови, слюне, моче. Установлено, что микро-РНК являются посттранскрипционными регуляторами, которые определяют скорость продукции конкретных белков [1]. Следовательно, таким образом они могут влиять на различные сигнальные пути метаболизма (например, синтез инсулина, синтез липидов, липолиз). В случае aberrантной экспрессии микро-РНК путь метаболизма, куда они вовлечены, становится aberrантным, и это может привести к различным патологиям. Например: нарушение обмена инсулина ведет к развитию сахарного диабета, нарушения синтеза и распада липидов могут привести к ожирению и патологиям сердечно-сосудистой системы. Все вышеперечисленные факторы являются группой риска для развития опухолевых заболеваний. Aberrантная экспрессия микро-РНК может происходить вследствие генетических изменений. Сюда можно отнести: точечные мутации

генов, делецию участка хромосомы, транслокацию. Нарушения обмена микро-РНК могут быть связаны не только с патологическими путями утилизации метаболитов, но и также с дефектами синтезируемых белков, а также избытком, либо недостатком ферментов, контролирующих синтез и перенос микромолекул.

Отмечается, что во внеклеточных жидкостях (моча, слюна, кровь) микро-РНК в чистой форме самостоятельно практически существовать не могут, они существуют только в виде биохимических комплексов, таких как липопротеидный комплекс, протеогликаный комплекс. Также обнаружено связывание микро-РНК с ЛПВП, с комплексами рибонуклеопротеидов. До 90% молекул микро-РНК в биологических жидкостях (например, в кровотоке) находится в связанной (невезикулярной) форме с белком AGO2 [1]. Связанные с белком микромолекулы формируют комплексы для межклеточной коммуникации – экзосомы. Поэтому, можно сказать, что микро-РНК являются дополнительным методом анализа генома человека, а также методом диагностики различных патологий. В зависимости от формы обнаруженных в биологических жидкостях микро-РНК, их значение в качестве маркера будет дифференцироваться. Невезикулярные формы микро-РНК, например, могут свидетельствовать о гибели, повреждении или нарушении метаболизма определенных клеток в конкретных тканях [2]. Это свойство применяется для диагностики опухолевых патологий. Подавляющее большинство раковых опухолей приводят к изменению ДНК человека. Отмечается, что микро-РНК регулируют экспрессию генов, кодирующих белки. При проведении научных исследований было продемонстрировано, что гипоксия либо отравляющие химические факторы, понижают активность ферментов DRISHA и Dicer. Эти ферменты участвуют в синтезе предшественников микро-РНК, а также переносят их в цитоплазму, что в конечном итоге приводит к понижению общего содержания микро-РНК в организме человека, тем самым повышая количество опухолевых клеток и способствуя дальнейшему распространению метастазов [3]. Изучение микро-РНК в качестве биомаркеров началось в 2008 году, когда микромолекулы впервые были обнаружены в В-клеточной лимфоме. Именно поэтому сейчас очень популярна, так называемая «жидкостная биопсия» тканей, направленная на изучение содержимого опухолевой ткани.

Рассмотрим на конкретных примерах использование микро-РНК в качестве онкомаркеров. Микро-РНК непосредственно связаны с мутациями в метаболических путях, например, таких как EGF (эпидермальный фактор роста), Ras, а также с подавлением действия супрессора опухоли. Таким образом, при обнаружении мутаций на молекулярном уровне в метаболических путях, можно на ранних этапах установить скрытую форму патологий. О наличии патологических форм микро-РНК могут свидетельствовать экзосомы – межклеточные формы коммуникации, передающие информацию о содержании микро-РНК в различных тканях. Обнаружить такие микромолекулы можно при проведении количественного ПЦР-теста, а также высокопроизводительного секвенирования. Значительный интерес в современной науке проявляется к агрессивной форме рака молочной железы у женщин. Отмечается, что молекулы Mir-137, Mir-138 регулируют активность белка-гистона KDM5,

который контролирует, рост, развитие, деление и миграцию клеток опухоли молочной железы [4]. Одновременно при этом повышенный уровень таких молекул, как микро-РНК 21, 10b ассоциируется с высоким риском развития метастазов в лимфатических узлах у мужчин при раке молочной железы. Эти виды микро-РНК также влияют на чувствительность опухоли к химиотерапии и отражают прогноз течения болезни. Также стоит отметить, что сегодня приобретают актуальность патогенез и особенности клинической картины колоректального рака. После анализа результатов некоторых проведенных исследований было установлена связь между данным опухолевым заболеванием и молекулами микро-РНК. Так, у 103 пациентов с колоректальным раком был проанализирован уровень экспрессии микромолекул в плазме крови и было установлено, что miR-221, miR-29a, miR-92a имеют высокий процент чувствительности к такому типу опухоли (79%) по результатам проведения ПЦР-теста [5]. Также не стоит забывать, что свободно циркулирующие микро-РНК в биологических жидкостях могут использоваться для прогнозирования рецидивов опухоли.

Выводы. На основании проведенного анализа имеющейся научной информации, можно сделать вывод о наличии связи между содержанием микро-РНК в биологических жидкостях человека и некоторыми опухолевыми заболеваниями. Выявлено также, что у групп лиц, в организме которых содержатся микромолекулы определенного типа, имеется предрасположенность к определенному виду раковой патологии. Установлена корреляция между содержанием микро-РНК и особенностью течения химиотерапии у пациентов онкологического профиля. Все вышесказанное указывает на важность определения микро-РНК в биологических жидкостях человека с диагностической целью, а также необходимость дальнейшего исследования их роли в метаболизме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гареев, И. Ф. Циркулирующие Микро-РНК как биомаркеры: какие перспективы? / И. Ф. Гареев, О. А. Бейлерли // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 6. – С. 142-143.
3. Hypoxia-upregulated microRNA-630 targets Dicer, leading to increased tumor progression / R. Rupaimoole, C. Ivan, D. Yang, K. M. Gharpure [et al.] // Oncogene. – 2016. – Vol. 35, № 33. – P. 4312-4320.
4. MicroRNAs regulate KDM5 histone demethylases in breast cancer cells / H. Denis, O. Van Grembergen, B. Delatte [et al.] // Mol BioSyst. – 2016. – Vol. 12. – P. 404-413.
5. Plasma micro-RNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer / Z. Huang, D. Huang, S Ni [et al.] // Cancer. – 2010. – Vol. 127. – P. 118-126.
6. Circulating microRNAs as bio- markers for depression: many candidates, few finalist / H. Yuan, D. Mischoulon, M. Fava, M. W. Otto // Affect Disord. – 2018. – Vol. 233. – P. 68-78.