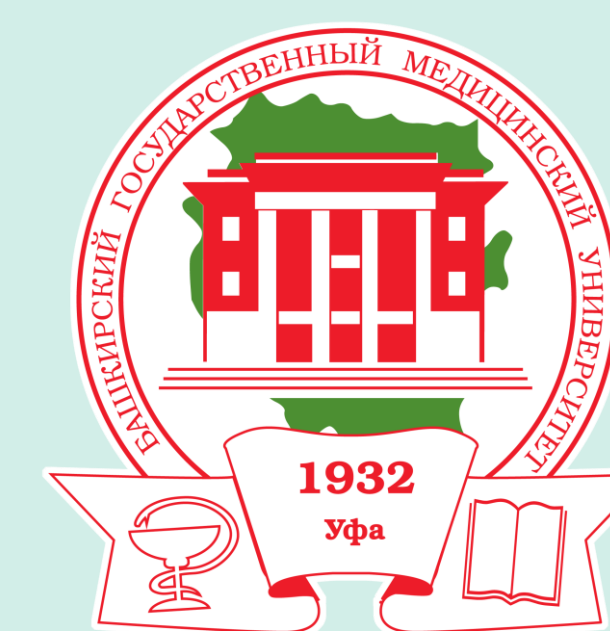


Экспрессия длинных некодирующих РНК H19 и UCA1 как возможный маркер в прогнозировании светлоклеточной почечно-клеточной карциномы

Чумакова А.К.¹, Гилязова И.Р.^{1,2}, Хуснутдинова Э.К.^{1,2}, Павлов В.Н.²



1. Институт биохимии и генетики — обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
2. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность.

Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома (скПКК) – самый распространённый и агрессивный вид почечно-клеточного рака (ПКР) (около 70–80%). На ранних стадиях скПКК симптомы отсутствуют, его течение непредсказуемо. Поэтому необходим поиск новых диагностических, прогностических и терапевтических биомаркеров [1].

Нарушения эпигенетической регуляции оказывают большое влияние на канцерогенезе скПКК. Длинные некодирующие РНК (днРНК) – транскрипты длиной более 200 нуклеотидов, не кодирующие белки, но регулирующие экспрессию генов за счёт взаимодействий с другими ДНК, РНК и белками [2].

Сейчас особое внимание обращено на регуляторные оси днРНК-мкРНК-мРНК, регулирующие прогрессию скПКК через конкурентное связывание микроРНК и десупрессию онкогенных мишеней. Однако, до сих пор до конца не ясна роль днРНК в патогенезе онкологических заболеваний, в частности рака почки [3, 4].

Цель исследования.

Изучение экспрессии днРНК (H19, UCA1) и мкРНК (miR-29a-3p, miR-129-5p) в тканях скПКК и нормальных тканях почки.

Материалы и методы.

Материалом для исследования были 50 образцов РНК (норма/опухоль) 25 пациентов с скПКК. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской Декларацией и одобрено Комитетом по этике научных исследований ИБГ УФИЦ РАН (протокол №11, 27.10.2020 г.). Были проведены обратная транскрипция и количественная ПЦР в реальном времени. Метод 2-ΔCt был использован для количественной оценки экспрессии генов (с нормализацией по GAPDH и U6 для днРНК и мкРНК, соответственно).

Заключение и выводы.

Полученные данные подтверждают функционирование регуляторных осей H19/miR-29a-3p/E2F1 и UCA1/miR-129-5p/SOX4: гиперэкспрессия H19 и UCA1 подавляет уровни miR-29a-3p и miR-129-5p и снимает ингибирование онкогенов E2F1 и SOX4, способствуя пролиферации, миграции и инвазии опухолевых клеток.

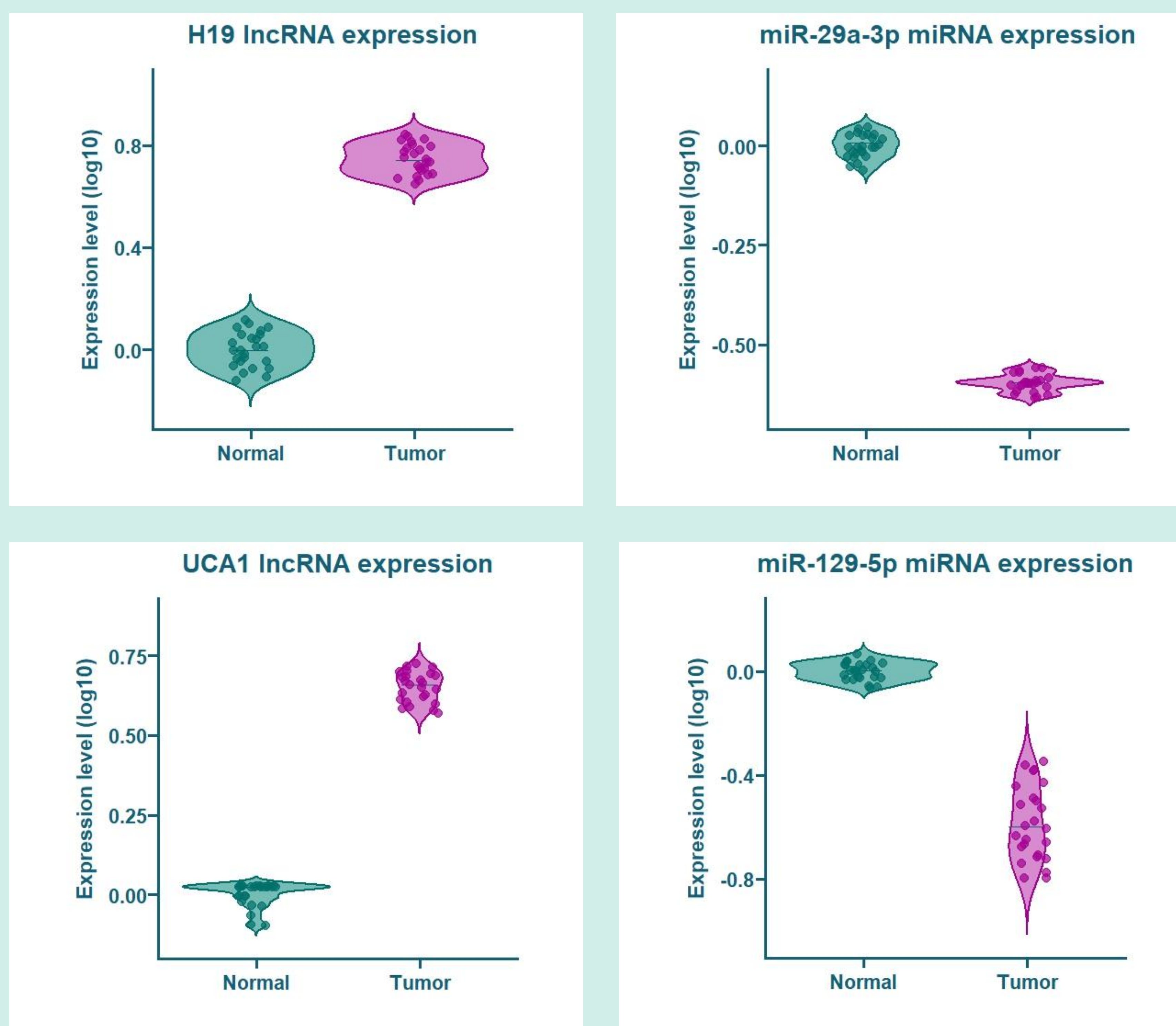
Таким образом, днРНК H19 и UCA1 — потенциальные молекулярные биомаркеры для диагностики и оценки прогноза при скПКК, а описанные регуляторные оси представляют перспективные мишени для разработки таргетной терапии.

Результаты и их обсуждение.

Анализ экспрессии днРНК H19 выявил, что она была значительно гиперэкспрессирована в опухолевой ткани скПКК в сравнении с нормальной (> в $5,619 \pm 0,152$ раз ($p < 0,001$)), отрицательно коррелировала с уровнем экспрессии miR-29a-3p (< в $3,941 \pm 0,002$ раза ($p < 0,001$)). По данным литературы miR-29a-3p напрямую взаимодействует с мРНК E2F1 — транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл. Таким образом, если снизить H19, то возможно нарушить процесс канцерогенеза, так как уровень miR-29a-3p вырастет, а E2F1 упадёт [3].

Аналогично, днРНК UCA1 гиперэкспрессирована в тканях скПКК (> в $4,496 \pm 0,097$ раз, $p < 0,001$), коррелируя с низкой экспрессией miR-129-5p (< в $3,688 \pm 0,018$ раза ($p < 0,001$)). ДнРНК UCA1 взаимодействует с miR-129-5p, регулируя ген SOX4. В свою очередь сверхэкспрессия этой мкРНК ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию клеток скПКК [4].

По данным литературы, высокие уровни экспрессии днРНК H19 и UCA1 ассоциированы с более поздними стадиями скПКК. Таким образом, при нарушении равновесия в регуляторных осях H19/miR-29a-3p/E2F1 и UCA1/miR-129-5p/SOX4 изменяется нормальная регуляция в клетках, что способствует канцерогенезу, в том числе скПКК [3, 4].



Исследование проведено по Госзаданию № 125012900944-7, в работе использованы образцы из ЦКП «Коллекция биологических материалов человека Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук» (регистрационный номер ССУ 499346).

Список литературы:

1. Gayyed, M.F. Clinical utility of MCM2 and CD44 expression in clear cell renal cell carcinoma. / M.F. Gayyed, M.M. Soliman, M. El-Husseyeny // Pol J Pathol. – 2020. – Vol. 71. – № 4. – P. 339-346.
2. Кит, О.И. Длинные некодирующие РНК, ассоциированные с канцерогенезом: биологическое значение и перспективы применения в диагностике / О.И. Кит, Е.Ю. Кириченко, Ю.Г. Кириченко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – №1.
3. He, H. Long non-coding RNA H19 regulates E2F1 expression by competitively sponging endogenous miR-29a-3p in clear cell renal cell carcinoma. / H. He, N. Wang, X. Yi [et al.] // Cell Biosci. – 2017. – Vol. 7. – P. 65.
4. Liu, Q. UCA1 promotes cell proliferation and invasion and inhibits apoptosis through regulation of the miR129-SOX4 pathway in renal cell carcinoma. / Q. Liu, Y. Li, W. Lv [et al.] // Onco Targets Ther. – 2018. – Vol. 11. – P. 2475-2487.

Контакты:

NettaChak@yandex.ru

