

# Опухолеспецифическая перестройка регуляторных взаимодействий микроРНК и генов-мишеней при эпителиально-мезенхимальном переходе в раке молочной железы

Е. А. Филиппова<sup>а\*</sup>, И. В. Пронина<sup>б</sup>, В. И. Логинов<sup>а</sup>, А. М. Бурдённый<sup>а</sup>, С. С. Лукина<sup>а</sup>, Т. П. Казубская<sup>с</sup>, Э. А. Брага<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия  
<sup>б</sup> Государственный университет просвещения, Мытищи, Россия  
<sup>с</sup> НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

### Актуальность

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) — ключевой механизм прогрессии рака молочной железы.

ЭМП способствует инвазии, метастазированию и лекарственной устойчивости опухолевых клеток.

МикроРНК регулируют экспрессию генов, поддерживающих эпителиальный и мезенхимальный фенотипы.

### ЭМП, инвазия и метастазирование

### Цель

Выявить опухолеспецифические изменения регуляторных взаимодействий между микроРНК и мРНК генов-мишеней, ассоциированных с ЭМП при раке молочной железы.

### Материалы и методы

- Интеграция данных**  
Интеграция данных GEO и TCGA-BRCA  
Биоинформатический анализ транскриптомных данных
- Парные образцы**  
40 парных образцов: первичная опухоль / прилежащая морфологически неизменная ткань  
Обе ткани получены от одного пациента
- Оценка экспрессии**  
Оценка экспрессии методом RT-qPCR  
Количественная ПЦР в реальном времени
- Анализируемые маркеры**  
9 генов ЭМП и опухолевой стволовости: *ALDH1A1, BMI1, CDH1, SNAI1, SOX4, SOX9, YAP1, ZEB1, ZEB2*;  
2 микроРНК: *miR-200c-3p* и *miR-16-5p*
- Линейные смешанные модели**  
Линейные смешанные модели: пациент как случайный фактор; взаимодействие микроРНК × ткань  
Оценка опухолеспецифических эффектов взаимодействия
- Корреляционный анализ и индекс ЭМП**  
Корреляционный анализ Спирмена; индекс ЭМП = мезал (мезенхимальные маркеры) - эпезал (эпителиальные маркеры)  
Связь микроРНК с индексом ЭМП

### Результаты

#### А. Сравнение экспрессии между опухолью (Т) и нормой (N)

#### Б. Взаимодействие микроРНК и генов-мишеней

#### В. Сеть взаимодействий

- Значимые различия экспрессии между опухолью и нормой выявлены для SOX4, SOX9, CDH1, SNHG6 и hsa-miR-16-5p.
- После коррекции на множественные сравнения опухолеспецифические эффекты взаимодействия обнаружены для пар miR-200c-3p-CDH1 и miR-16-5p-BMI1.
- Индекс ЭМП демонстрировал тенденцию к положительной корреляции с уровнем miR-200c-3p в опухоли ( $\rho = 0.45$ ;  $p = 0.07$ ).

### Выводы

- При раке молочной железы ЭМП сопровождается опухолеспецифической перестройкой взаимодействий микроРНК и генов-мишеней.
- Пары miR-200c-3p-CDH1 и miR-16-5p-BMI1 рассматриваются как потенциальные регуляторы ЭМП.
- Выявленные взаимодействия могут быть связаны с инвазией и метастазированием и требуют дальнейшего функционального подтверждения.