

# Эпигенетические изменения генов микроРНК и длинных некодирующих РНК на разных этапах метастазирования рака яичников ассоциированы с пластичностью эпителиально-мезенхимального перехода

Е.А. Филиппова, С.С. Лукина, А.М. Бурденный, И.В. Пронина, Л.А. Урошлев, Т.П. Казубская, Д.Н. Кушлинский, М.В. Фридман, В.И. Логинов, Н.Е. Кушлинский, Э.А. Брага

<sup>1</sup> Институт общей патологии и патофизиологии, Москва <sup>2</sup> Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва <sup>3</sup> НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

## АКТУАЛЬНОСТЬ

**70%**  
больных

при постановке диагноза — обширный внутрибрюшинный канцероматоз

**<20%**  
5-летняя выживаемость

при перитонеальном метастазировании рака яичников

**3**  
пути метастазирования

лимфоузлы · отдалённые органы · брюшина

**ПЛАСТИЧНОСТЬ ЭМП ↔ МЭП**

## ЦЕЛЬ

Определить микроРНК и длинные некодирующие РНК, ассоциированные с лимфатическим метастазированием и с отдельными этапами метастазирования в брюшину

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

**70**  
первичных опухолей без метастазов

**70**  
первичных опухолей с метастазами

**59**  
перитонеальных макрومتастазов (ПММ)

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

RT-qPCR MS-qPCR

U-критерий Манна-Уитни Корреляция Спирмена

Анализировано: 20 генов микроРНК + 10 генов днРНК

## МЕХАНИЗМ · ПЛАСТИЧНОСТЬ ЭМП ↔ МЭП В КАСКАДЕ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

**Исходный эпигенетический статус**

Первичная опухоль

20 микроРНК

10 длинных некодирующих РНК

**ЭМП**

эпителиально-мезенхимальный переход

↑ Гиперметилирование

miR-137, miR-203a, miR-375, miR-1258

выключение генов-супрессоров

снижение CDH1 ↓

**Миграция по брюшине**

miR-148a — только в ПММ

Тканевая специфичность днРНК:

HAND2-AS1 — лимфоузлы

SEMA3B-AS1 — брюшина

ZNF667-AS1 — сальник

**МЭП**

мезенхимально-эпителиальный переход

↓ Реверсия: деметилирование

MEG3, SEMA3B-AS1, SSTR5-AS1, ZEB1-AS1

восстановление эпителиальных свойств

повышение CDH1 ↑

**Фиксация вторичной опухоли**

Перитонеальный метастаз

внутрибрюшинный карциноматоз

**Динамика метилирования генов нкРНК вдоль каскада (схематично)**

ЭМП сопровождается гиперметилированием нкРНК и выключением генов-супрессоров опухоли. МЭП — их деметилированием и восстановлением эпителиального фенотипа в метастазах.

ЭМП повышает подвижность и инвазивность клеток, а МЭП способствует их закреплению и росту в новом микроокружении.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

**Рис. 1** Метилирование микроРНК растёт по ходу прогрессии

Пять микроРНК (miR-137, -148a, -203a, -375, -1258): метилирование растёт в ряду донор → норма → опухоль → ПММ. miR-148a — выраженное гиперметилирование в метастазах.

**Рис. 2** Экспрессия микроРНК ниже в опухолях с метастазами

Для miR-148a, miR-203a и miR-375 экспрессия снижена в опухолях с метастазами относительно опухолей без метастазов; обратная связь с уровнем метилирования.

**Рис. 3** Гиперметилирование днРНК ассоциировано с метастазами

Панель KCNK15-AS1, MEG3, SEMA3B-AS1, ZNF667-AS1 — маркер метастазирования (p<0.0001); HAND2-AS1 специфичен для лимфоузлов.

**Рис. 4** Реверсия метилирования днРНК в перитонеальном метастазе

В 59 ПММ метилирование 6 генов днРНК снижено относительно парных опухолей (вместо ожидаемого роста); CDH1 ↓ → обратный переход МЭП.

## ГЛАВНЫЙ ВЫВОД · KEY MESSAGE

Динамика метилирования генов нкРНК ассоциирована с пластичностью ЭМП↔МЭП: гиперметилирование нарастает при прогрессии и диссеминации и частично реверсирует (деметилирование) в перитонеальных метастазах

## ВЫВОДЫ

**Стадия-специфичная эпигенетика**

Метилирование и экспрессия генов микроРНК и днРНК меняются специфично на разных этапах метастазирования РЯ.

**Пластичность ЭМП ↔ МЭП**

Гиперметилирование при инициации и деметилирование (реверсия) в ПММ отражают переходы ЭМП и обратный МЭП.

**Маркеры метастазирования**

Панель днРНК KCNK15-AS1 · MEG3 · SEMA3B-AS1 · ZNF667-AS1 значима для прогноза метастазов (p<0.0001).

**Тканевая специфичность**

Лимфоузлы — HAND2-AS1; брюшина — SEMA3B-AS1; сальник — ZNF667-AS1; miR-148a — переход в ПММ.