

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА, НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ МИКРОРНК

DIAGNOSIS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA MICRORNA DYSREGULATION

**E. Belova
M. Orlina
A. Kogan
T. Muratova**

Summary. MicroRNAs play an important role among non-coding RNAs in the regulation of cellular levels of numerous unrelated microRNAs, which leads to the emergence of new genes. Dysregulation of microRNA synthesis mechanisms—which act as regulators of protein synthesis—is one of the main causes of oncogenesis. Since microRNAs can function both as oncogenes and as tumour suppressors, studying their regulatory mechanisms and applying knowledge about microRNAs in the diagnosis and treatment of cancer diseases is highly relevant and has significant practical value for the advancement of medicine.

Keywords: small RNAs, RNA interference (RNAi), double-stranded RNA (dsRNA), RNA editing, oncogenesis.

В настоящее время исследования эпигенетических изменений имеют большое значение в изучении и понимании канцерогенеза. Совершаемые открытия в области эпигенетики привели к изменению о детерминантах процесса. [3,5,8] Не вызывает сомнения тот факт, что появление злокачественных новообразований в организме связано с изменениями в структуре генов и взаимодействием трансформированных клеток с окружающими их компонентами стромы. [1–6]

Эпигенетические изменения не оказывают влияния на сами генетические потенции генов и их структуру, однако их экспрессия наследуема, хотя и потенциально обратима. [4,5,7,8] Некоторыми авторами описана корреляция эпигенетических и генетических событий, их способность к провокации и формированию опухолевых процессов. [2, 5, 10–14]

МикроРНК — это обширный класс некодирующих белок РНК, который играет большую роль в посттран-

Белова Елена Владимировна
кандидат медицинских наук, доцент,
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова;
ЧУООВО Московский Медицинский Университет Реавиз
ms.ekochina@mail.ru

Орлина Маргарита Анатольевна
кандидат биологических наук, доцент,
ЧУООВО Московский Медицинский Университет Реавиз
m-orlina@yandex.ru

Коган Анастасия Сергеевна
ЧУООВО Московский Медицинский Университет Реавиз
9160999378@mail.ru

Муратова Татьяна Евгеньевна
ЧУООВО Московский Медицинский Университет Реавиз
vip.muratova1@mail.ru

Аннотация. МикроРНК играют важную роль среди некодирующих РНК в процессах регуляции клеточного уровня большого числа неродственных микроРНК, что приводит к возникновению новых генов. Нарушение механизмов регуляции синтеза микроРНК, которые являются регуляторами синтеза белков — одна из главных причин онкогенеза. Поскольку функционирование микроРНК возможно в качестве онкогена и супрессора развития опухоли, изучение механизмов регуляции, применение знаний о микроРНК при диагностике и лечении онкозаболеваний имеет высокую актуальность и практическую значимость для развития медицины.

Ключевые слова: малые РНК, интерференция РНК (РНКи), двуниевая РНК (днРНК), редактирование РНК, онкогенез.

сляционной регуляции, как негативные регуляторы экспрессии гена, обладающий тканевой специфичностью. [9]

Применение знаний о микроРНК при диагностике и лечении онкозаболеваний имеет практическую значимость для развития медицины.

Цель работы: изучение механизмов нарушения регуляции микроРНК и их значимость в диагностике острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

Основные задачи, которые требовалось изучить:

- Проанализировать и оценить механизмы нарушения регуляций микроРНК при онкологических заболеваниях;
- Провести анализ полученных данных и оценить значимость микроРНК в диагностике ОМЛ.

Объект исследования — молекулярная сеть клеток положительной по негомологичной реципрокной

транслокации *t* (8;21) (*q*22; *q*22) формы ОМЛ, включающая в себя микроРНК *hsa-mir-3187*.

Предмет исследования — топологическое положение в молекулярной сети и функциональная роль микроРНК *hsa-mir-3187* по транслокации *t* (8;21) (*q*22; *q*22) формы ОМЛ.

Материалы и методы исследования

Для выполнения исследования были использованы методы статистического анализа и биологической информатики, а различия уровней экспрессии идентифицированы разными методами (Northern blot, real-time RT-PCR, с применением компьютерный расчета).

МикроРНК играющие важную роль среди некодирующих РНК, представлены регуляторными РНК длиной 19–24 н., которые образуются из длинных предшественников в 70–100 н., имеющих структуру «стебель-петля» (рис. 1). Путем последовательного процессинга с участием пептидных комплексов из первичных транскриптов образуются зрелые микроРНК. [2, 8]

Подавление трансляции и деградации мРНК-мишени связано с образованием микроРНК несовершенного ду-

плекса с участками 3'-нетранслируемых областях и мРНК в составе комплекса RISC.

Независимо от того, в каком виде собраны гены — в кластеры или представляют собой самостоятельные транскрипционные единицы, они транскрибируются в составе длинных экпированных и полиаденированных предшественников.

К образованию таксонспецифических микроРНК может приводить их способность к регуляции клеточного уровня большого числа неродственных мРНК, произошедших из повторов, что в свою очередь приводит к возникновению новых генов. [3]

Функциональная роль микроРНК в нормальных клетках человека

МикроРНК в составе RISC способна комплементарно взаимодействовать с мРНК вызывая в результате чего происходит либо деградация мРНК-мишени при присутствии белка Ago, либо репрессия ее трансляции. Е [8,12].

Функциональная роль микроРНК при канцерогенезе

Для каждого типа опухоли aberrантно экспрессированы как минимум две микроРНК [5,2]. Функциони-

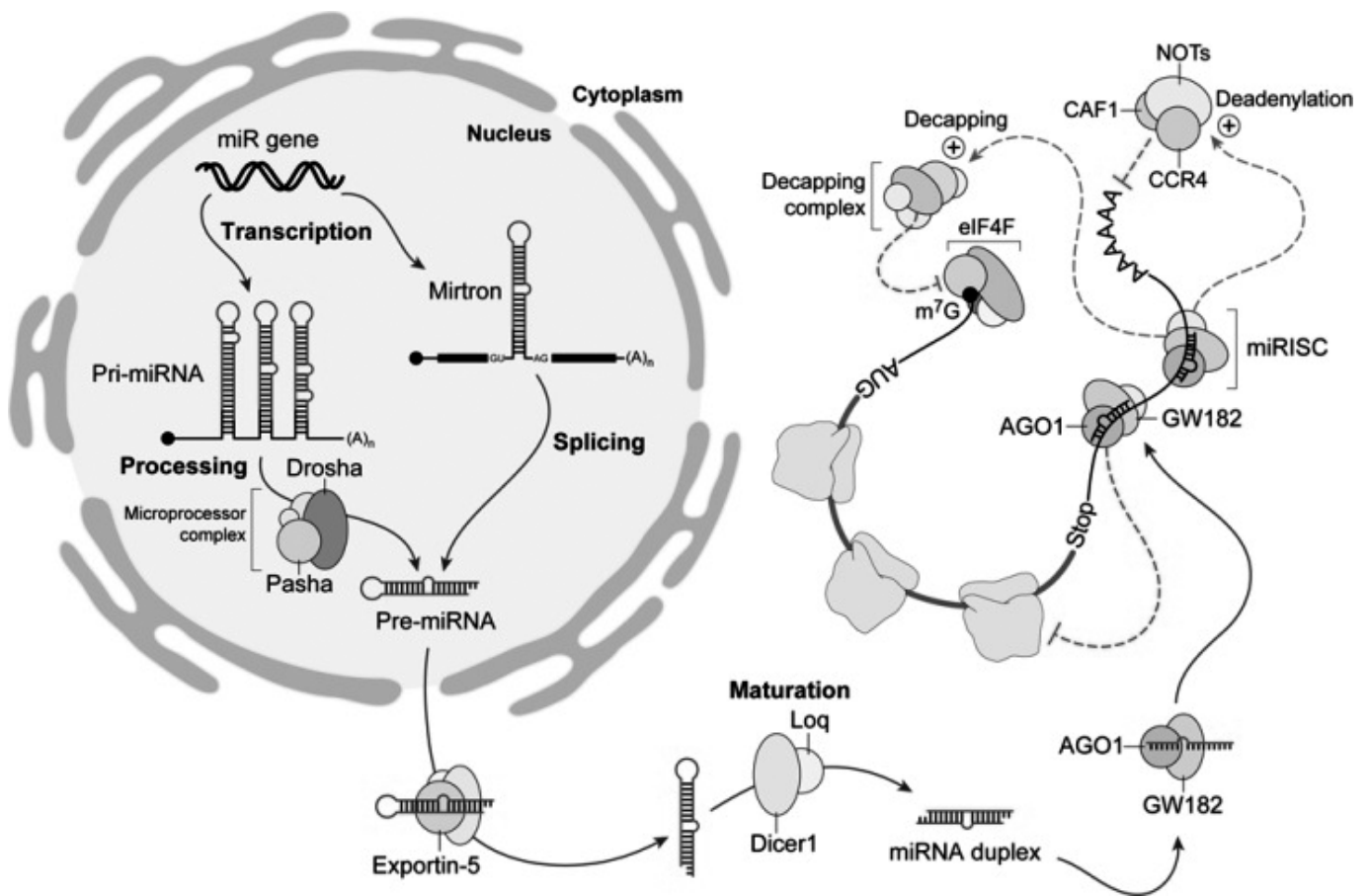


Рис. 1. Механизм действия микроРНК

рование микроРНК возможно в качестве онкогена при повышенной экспрессии, либо в качестве супрессора развития опухоли при сниженной экспрессии.

Снижение количества активных микроРНК в опухолях позволяет сделать вывод о том, что они преимущественно выполняют функцию опухолевых супрессоров. [4,6,7,8] Данные о соответствии опухоли и микроРНК представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Опухоль	miRNAs
Рак легких	17–92↑, let7↓, 124a↓, 126↓, 143↓, 145↓, 155↑, 191↑, 205↑, 210↑
Рак молочной железы	21↑, 125b↓, 145↓, 155↑
Рак простаты	15a↓, 16–1↓, 21↑, 143↓, 145↓
Рак кишечника	19a↑, 21↑, 143↓, 145↓
Рак поджелудочной железы	21↑, 103↑, 107↑, 155v↑
Рак яичника	210↑
Хроническая лимфоцитарная лейкокемия	15a↓, 16–1↓, 16–2↑, 23b↑, 24–1↑, 29↓, 146↑, 155↑, 195↑, 221↑, 223↓

Следует отметить, что мутации микроРНК в стволовых и соматических клетках могут играть критическую роль при росте, прогрессии и патофизиологии злокачественных новообразований.

Также следует уделить внимание кластерам микроРНК выступающим в роли онкогена. Кластеры могут содержать и онкогены и супрессоры одновременно.

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ, острый нелимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз) — это злокачественная опухоль миелоидного ростка крови, при которой быстро размножаются изменённые белые кровяные клетки. [6,8]

Результаты работы и их обсуждение

Реконструкция генных сетей (графов) межмолекулярных взаимодействий, основанная на подходе «сверху вниз» (top-down approach), носит название деконволюции или построения сети от обратного — от экспрессии генов к их взаимосвязям. Один из алгоритмов построения генной сети таким способом основан на алгоритме деконволюции ARACNE2, который имплантирован в многоцелевую платформу *geWorkbench v.2.4.0* [8]. Идентификация взаимосвязанных генов в данном случае проводится на основе данных микроэрей путем попарного расчета взаимной информации для экспрессирующихся генов по следующей формуле:

$$MI(x, y) = H(x) + H(y) - H(x, y), \quad (1)$$

где x — экспрессия гена X , y — экспрессия гена Y , H — информационная энтропия Шеннона.

Информационная энтропия Шеннона рассчитывается по формуле:

$$H(t) = -\sum_{i=1}^n p(t_i) \log_2 p(t_i), \quad (2)$$

где t — экспрессия условного гена T , p — вероятность экспрессии гена T на уровне с i -ым значением.

На данном этапе исследований мы ограничились только данными микроэрей, полученными на платформе *GPL570* и депонированными в базе данных *NCBI GEO*. Суммарно была собрана информация о результатах анализа 106 образцов

Для оценки данных проводилась фоновая коррекция, нормализация, масштабирование и суммирование первичных данных, а также расчет достоверности экспрессии того или иного гена. Фильтрацию низкокачественных микроэрей-проб для алгоритма *ARACNE2* мы проводили, ориентируясь на результаты расчета достоверности экспрессии генов, проведенного с помощью алгоритма *RMA*. Для расчета взаимной информации мы использовали все гены как хабы, пороговым значением уровня значимости было выбрано значение 1×10^{-7} , толерантность по отношению к непрямым связям была установлена на уровне 10 %, при этом все транскрипционные факторы были исключены из проверки по этому показателю.

Такой подход позволил провести успешную реконструкцию молекулярной сети межгенных взаимодействий в клетках положительной по транслокации $t(8;21)(q22;q22)$ формы ОМЛ. В дальнейшем из глобальной сети была экстрагирована субсеть, центрированная по гену *hsa-mir-3187*. Графическую реконструкцию, интерпретацию и визуализацию такой сети проводили с помощью программы *Cytoscape v.2.8.3* [8].

Выводы

- МикроРНК являются прогностическими и диагностическими маркерами при анализе экспрессии генов злокачественной опухоли.
- В результате многих исследований выяснилось, что микроРНК действуют как вспомогательные маркеры, маркеры ранней диагностики, маркеры прогноза и реакции на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азовский Д.И., Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Спирина Л.В., Ковалева И.В., Зиннурова А.Б., Белова В.А. Экспрессия микроРНК-34, микроРНК-130, микроРНК-148, микроРНК-181, микроРНК-194 и микроРНК-605 в ткани опухоли ободочной кишки. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): С.17–24.
2. Белицкий Г.А., Кирсанов К.И., Лесовая Е.А., Якубовская М.Г. Механизмы канцерогенного действия наноматериалов. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(4): С. 8–23.
3. Воропаева Е.Н., Березина О.В., Чуркина М.И., Поспелова Т.И., Лызлова А.А., Максимов В.Н. Аберрантная экспрессия и метилирование генов отдельных микроРНК при лимфопролиферативных заболеваниях: обзор литературы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 108–133.
4. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Чуркина М.И. и др. Механизмы нарушения экспрессии генов р53-респонсивных микроРНК при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(3): С.72–81.
5. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Березина О.В., Чуркина М.И., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Метилирование генов р53-респонсивных онкосупрессорных микроРНК при гемобластозах. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(2): С. 130–142.
6. Воропаева Е.Н., Серегина О.Б., Войтко М.С. и др. Значение miR-142 в опухолевой прогрессии диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Онкогематология. 2025;20(2): С. 87–103.
7. Веряскина Ю.А., Титов С.Е., Ковынев И.Б., Федорова С.С., Поспелова Т.И., Жимулёв И.Ф. МикроРНК при миелодиспластическом синдроме. Acta nature. 2 (49) 2021. С. 4–12.
8. А.М. Дейчман, С.В. Зиновьев, А.Ю. Барышников Экспрессия генов и малые РНК в онкологии. Российский биотерапевтический журнал теоретический и научно-практический журнал. С. 107–114.
9. Кашлакова А.И., Сидорова Ю.В., Троицкая В.В., Лукьянова И.А., Исинова Г.А., Кохно А.В., Судариков А.Б., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Исследование мутаций генов IDH1, IDH2 при острых миелоидных лейкозах взрослых. Гематология и трансфузиология / Russian journal of hematology and transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya) /2020; ТОМ 65; №1 149.
10. Осиков М.В., Курносенко И.В., Крюков В.А. Роль микроРНК в регуляции окислительного стресса при эндометриозе // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140).
11. Писклова М.В., Баулина Н.М., Киселев И.С., Фаворова О.О. МикроРНК-499а при заболеваниях сердца: перспективы использования в диагностике. Терапевтический архив. 2025;97(4):353–359. ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.
12. Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Солопов М.В., Буше В.В. Проблемы клинических испытаний эффективности клеточной терапии сегодня. Сибирский научный медицинский журнал. 2021; 41 (1): С. 16–32.
13. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. // Nucl. Acids Res. 2019. V. 8. № 47(D1). P. 155–162.
14. Kang S.H., Choi J.S. // Leuk. Lymphoma. 2019. V. 60. № 11. P. 2779–2786.

© Белова Елена Владимировна (ms.ekochina@mail.ru); Орлина Маргарита Анатольевна (m-orlina@yandex.ru);
Коган Анастасия Сергеевна (9160999378@mail.ru); Муратова Татьяна Евгеньевна vip.muratova1@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»