

ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОРНК И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОМАРКЕРОВ РАКА ЛЕГКИХ

Р. И. Берсимбай

Институт клеточной биологии и биотехнологии, Евразийский национальный университет им.Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан
e-mail: ribers@mail.ru

Рак легкого является самой распространенной формой злокачественной неоплазии, как во всем мире, так и в Казахстане. В настоящее время для пациентов с раком легкого доступны различные методы лечения. Тем не менее, 5-летняя общая выживаемость остается низкой. В связи с чем, поиск биомолекул, способных стать высокочувствительными и специфичными маркерами для ранней диагностики данной патологии остается весьма востребованным. Особенно это актуально для Казахстана в связи с природными условиями, обуславливающими высокое содержание радиоактивного газа радона в почве, воде и воздухе. Международное агентство по исследованию рака определило воздействия радона и асбеста как основные факторы риска для рака легких. При вдыхании волокна хризотил-асбеста преимущественно оседают в верхних дыхательных путях. Казахстан находится на четвертом месте в мире по залежам хризотил-асбеста.

Было показано, что радон может вызывать специфические генетические и эпигенетические изменения в легочной ткани, приводя к аберрантной функции онкогенов рака легких и генов-супрессоров опухолей. Риск развития радон-индуцированного рака легкого ассоциирован с изменениями на генетическом уровне, прежде всего с мутациями в гене TP53, белковый продукт которого является одним из ключевых онкосупрессоров. Нами было показано, что полиморфизм rs1042522 в данном гене является фактором риска радон-индуцированного рака легкого.

Интересным является тот факт, что имеет место тенденция, демонстрирующая отрицательную корреляцию между уровнем белка p53 в плазме крови и уровнем свободно-циркулирующей мтДНК (сц-мтДНК). Результаты нашего исследования показали, что у пациентов с раком легкого уровень сц-мтДНК был значительно выше, не только в сравнении со здоровыми людьми, но и с пациентами, имеющими доброкачественные опухоли легких. Это говорит о перспективности использования уровня сц-мтДНК в качестве биомаркера для диагностики рака легкого. Кроме того, наши исследования указывают и на возможную специфичность этого биомаркера, так как сравнение числа копий

сц-мтДНК у больных раком легкого с таковым показателем у больных со злокачественными неоплазиями иной локализации, выявило повышение уровня сц-мтДНК у больных раком легкого более чем в 25 раз. Митохондриальная дисфункция является причиной многих заболеваний, в том числе рака легкого. Сц-мтДНК может служить своего рода триггером для передачи провоспалительных сигналов в клетках животных. Показано, что сц-мтДНК через толл-подобные рецепторы опосредует синтез провоспалительных цитокинов путем активации сигнального пути NF- κ B. Любое ионизирующее излучение способствует гибели клеток, как из-за активных форм кислорода, так и из-за невозможности восстановления поврежденного генетического материала, делает невозможным дальнейшее существование клеток. Кроме того, радон может изменять профиль экспрессии микроРНК, что может активировать апоптоз и воспаление.

Эпигенетическая основа рака легких связана, прежде всего, с изменениями профиля микроРНК (миРНК). Нами был исследован уровень экспрессии miR-19b-3p и hsa-miR-125b-5p у пациентов с диагнозом рак легкого. Выявлена гиперэкспрессия miR-19b-3p при злокачественных новообразованиях легкого. Уровни экзосомальной фракции hsa-miR-125b-5p и hsa-miR-320c в плазме крови у людей, подвергавшихся воздействию высоких доз радона, был в более чем 30 и 14 раз, снижен по сравнению с контрольной группой. Была обнаружена тенденция к отрицательной корреляции между уровнем экспрессии hsa-miR-320c в плазме крови и годовой эффективной дозой радона. На клеточной линии фибробластов легкого MRC5 было показано изменение профиля экспрессии 6 видов микроРНК под действием хризотил асбеста: hsa-miR-19b-3p, hsa-miR-125b-5p, hsa-miR-181b-5p, hsa-miR-376b-3p, hsa-miR-1202 и hsa-miR-122. Представленные результаты свидетельствуют о перспективах использования микроРНК и сц-мтДНК в качестве биомаркеров для неинвазивной диагностики рака легкого, прогноза течения заболевания, а также о возможной их роли как индикатора воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, повышающих риск развития злокачественных неоплазий легких