

**ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ МИКРОРНК ПРИ
РАЗЛИЧНЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПОДТИПАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Салохиддинов Хабибулло Адхамжон угли

ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-6236-1951>

Ассистент кафедры онкологии и радиологии Ташкентского
государственного медицинского университета

Врач Республиканского специализированного научно-
практического медицинского центра детской онкологии,
гематологии и иммунологии

Ключевые слова: Рак молочной железы, микроРНК, метилирование ДНК, эпигенетика, молекулярно-биологические подтипы, Her2, люминальный рак, трижды-негативный рак.

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии и занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Биологическая гетерогенность РМЖ определяет различия в клиническом течении, ответе на терапию и прогнозе заболевания. В связи с этим особую значимость приобретает поиск молекулярных и эпигенетических маркеров, способных повысить точность ранней диагностики, прогностической стратификации и персонализации лечения. Одним из перспективных направлений является изучение метилирования генов микроРНК, участвующих в регуляции экспрессии генов, связанных с опухолевым ростом, инвазией и метастазированием.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ метилирования генов микроРНК (miR-107, miR-124a-1/2/3, miR-125b-1, miR-127, miR-130b, miR-137, miR-203a, miR-375) при различных молекулярно-биологических подтипах рака молочной железы и оценить их потенциальную диагностическую и прогностическую значимость.

Материалы и методы

Исследование основано на анализе данных 70 пациенток с верифицированным диагнозом рака молочной железы. Возраст больных составил от 30 до 72 лет, медиана возраста — 54 года. В исследуемой группе преобладали пациентки со II и III стадиями заболевания. Молекулярно-биологическая классификация включала следующие подтипы: люминальный А, люминальный В Her2-негативный, люминальный В Her2-позитивный, трижды-негативный и нелюминальный Her2-позитивный варианты РМЖ.

Для исследования использовали парные образцы опухолевой ткани и гистологически неизменённой ткани молочной железы. Оценка метилирования CpG-островков промоторных областей генов микроРНК проводилась методом метил-специфичной полимеразной цепной реакции (МС-ПЦР) после бисульфитной конверсии ДНК. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ STATISTICA v.10 и IBM SPSS Statistics v.21. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования показали, что частота метилирования микроРНК существенно различается в зависимости от молекулярно-биологического подтипа РМЖ.

При люминальном А подтипе установлено достоверное увеличение частоты метилирования miR-124a-1 и miR-125b-1 в опухолевой ткани по

сравнению с гистологически неизменённой тканью. Это может свидетельствовать о снижении экспрессии данных микроРНК, обладающих опухоль-супрессорными свойствами.

При люминальном В подтипе вне зависимости от Her2-статуса выявлено статистически значимое повышение частоты метилирования miR-124a-1 и miR-375, что указывает на их возможную роль в патогенезе более агрессивных вариантов РМЖ.

Особый интерес представляют данные, полученные при анализе люминального В Her2-позитивного подтипа, где установлен наиболее широкий спектр гиперметилованных микроРНК. Помимо miR-124a-1 и miR-375, высокие показатели метилирования отмечены для miR-124a-3, miR-125b-1, miR-127 и miR-130b. Это может отражать выраженную эпигенетическую нестабильность и участие нескольких сигнальных путей в канцерогенезе данного подтипа опухоли.

При трижды-негативном раке молочной железы достоверно чаще выявлялось метилирование miR-125b-1 в опухолевой ткани по сравнению с неизменённой тканью. Также были установлены межподтиповые различия по частоте метилирования miR-375, что может иметь значение для молекулярной стратификации заболевания.

Заключение

Проведённое исследование показало, что метилирование генов микроРНК тесно связано с молекулярно-биологическим подтипом рака молочной железы. Для каждого подтипа РМЖ характерен собственный эпигенетический профиль, отражающий особенности опухолевого процесса. Наиболее выраженные изменения выявлены при люминальном В Her2-позитивном подтипе, что делает его особенно перспективным объектом для дальнейших молекулярно-генетических исследований.

Полученные данные позволяют рассматривать исследованные микроРНК как потенциальные диагностические, прогностические и

предиктивные биомаркеры. Наиболее перспективным представляется использование комбинированной панели микроРНК, которая может повысить эффективность молекулярной классификации и прогностической оценки течения РМЖ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492.
2. Рожкова Н.И., Прокопенко С.П., Мазо М.Л. Диагностика и лечение рака молочной железы: что изменилось за 20 лет. *Гинекология Эндокринология.* 2018;2(146):35–40.
3. Рябчиков Д.А., Абдуллаева Э.И., Дудина И.А. и др. Роль микроРНК в канцерогенезе и прогнозе злокачественных новообразований молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* 2018;18(2):1–20.
4. Bertoli G., Cava C., Castiglioni I. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. *Theranostics.* 2015;5(10):1122–1143. doi:10.7150/thno.11543.
5. Filippova E.A., Loginov V.I., Pronina I.V. et al. A Group of Hypermethylated miRNA Genes in Breast Cancer and Their Diagnostic Potential. *Mol Biol (Mosk).* 2019;53(3):421–429. doi:10.1134/S0026898419030054.
6. Pronina I.V., Loginov V.I., Burdennyi A.M. et al. DNA methylation contributes to deregulation of 12 cancer-associated microRNAs and breast cancer progression. *Gene.* 2017;604:1–8. doi:10.1016/j.gene.2016.12.018.
7. Wang S., Huang J., Lyu H. et al. Functional cooperation of miR-125a, miR-125b, and miR-205 in entinostat-induced downregulation of erbB2/erbB3

and apoptosis in breast cancer cells. *Cell Death Dis.* 2013;4:e556. doi:10.1038/cddis.2013.79.

8. Nie J., Jiang H.C., Zhou Y.C. et al. MiR-125b regulates the proliferation and metastasis of triple negative breast cancer cells via the Wnt/ β -catenin pathway and EMT. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2019;83(6):1062–1071. doi:10.1080/09168451.2019.1584521.

9. Zhao X., Duan Z., Liu X. et al. MicroRNA-127 is downregulated by Tudor-SN protein and contributes to metastasis and proliferation in breast cancer cell line MDA-MB-231. *Anat Rec (Hoboken).* 2013;296(12):1842–1849. doi:10.1002/ar.22823.

10. Ward A., Balwierz A., Zhang J.D. et al. Re-expression of microRNA-375 reverses both tamoxifen resistance and accompanying EMT-like properties in breast cancer. *Oncogene.* 2013;32(9):1173–1182. doi:10.1038/onc.2012.128.