

УДК: 577.2/616.006

ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ РНК КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ БИОМАРКЕР И ТАРГЕТ В ТЕРАПИИ ОНКОПАТОЛОГИИ

Икрина Варвара Александровна, Гарипова Милена Тахировна, Десятова Мария Анатольевна
Кафедра медицинской биологии и генетики
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Циркулирующие (circ)РНК, недавно признанный класс некодирующих РНК, из-за которого возникает и развивается ряд заболеваний, включая неврологические и сердечно-сосудистые. Исследования опухолей человека показали дифференциальные профили экспрессии цирк-РНК, что позволяет предположить их регуляторную роль в патогенезе и метастазировании опухолей. **Цель исследования** – изучить биологические функции циркулярной РНК и ее диагностическое значение. **Материал и методы.** Проведен поиск и анализ данных с использованием источников: ELibrary.ru, CyberLeninka.ru, PubMed.ncbi.nlm.nih.gov **Результаты.** Циркулирующие РНК могут регулировать экспрессию генов через взаимодействие с мРНК и деградацию молекул мРНК. ЦиркРНК могут формировать комплексы с различными белками, которые влияют на экспрессию генов и участвуют в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток. Эндогенные циркРНК также могут транслироваться в белки и пептиды, контролирующие процессы клеточного метаболизма. Цирк-мРНК могут влиять на устойчивость к лекарствам. По данным исследований разных видов онкопатологии с помощью микрочипов обнаруживают что в тканях заметно повышены циркРНК, что указывает на их потенциал в качестве биомаркеров диагностики и терапии опухолей. **Выводы.** Циркулирующие РНК участвуют в возникновении и развитии онкопатологии, регулируя пролиферацию, дифференцировку, метастазирование и апоптоз опухолевых клеток, однако биологическая функция во многом остается неизученной, а диагностическая ценность циркРНК при онкопатологии в настоящее время ограничена лабораторной стадией.

Ключевые слова: ЦиркРНК, биомаркер, диагностика, онкопатология, прогнозирование, терапия.

CIRCULATING RNA AS A PROMISING BIOMARKER AND TARGET IN CANCER THERAPY

Ikrina Varvara Alexandrovna, Garipova Milena Takhirovna, Desyatova Mariya Anatolievna
Department of Medical Biology and Genetics
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Circular (circ)RNA, a recently recognized class of non-coding RNAs, which causes and develops a number of diseases, including neurological and cardiovascular diseases. Studies of human tumors have shown differential profiles of CIRC RNA expression, which suggests their regulatory role in the pathogenesis and metastasis of cancer. **The aim of this study** is to investigate the biological functions of circular RNA and its diagnostic significance. **Material and methods.** The data was searched and analyzed using the following sources: ELibrary.ru, CyberLeninka.ru and PubMed.ncbi.nlm.nih.gov. **Results.** Circular RNAs (CircRNAs) can regulate gene expression by interacting with mRNA and degrading mRNA molecules. They can form complexes with various proteins, which affects gene expression and is involved in cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Endogenous CircRNAs can also be translated into proteins and peptides, which control the processes of cellular metabolism. Circular mRNAs (Circ mRNAs) can affect drug resistance. Studies of various types of cancer using microchips have found that CircRNAs are significantly elevated in tissues, indicating their potential as biomarkers for cancer diagnosis and treatment. **Conclusion.** Circulating RNAs play a role in the development and progression of cancer, regulating tumor cell proliferation, differentiation, metastasis, and apoptosis, but their biological function remains poorly understood. The diagnostic value of CircRNA in lung cancer currently limits to the laboratory phase.

Keywords: circular RNAs, biomarker, diagnosis, cancer, prognosis, therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Циркулирующие РНК представляют собой группу эндогенных не кодирующих РНК, длина транскрипта которых составляет от сотни до тысяч нуклеотидов. Развитие методов секвенирования и биоинформатики позволило подтвердить существование многих типов циркРНК с высокой стабильностью и начать изучение их функций [1].

Большинство обнаруженных циркулирующих РНК состоят из экзонов в кодирующей области гена, другие - из 5- или 3-транслированных областей (5-UTRS или 3-UTRS), интронов и межгенных областей, а также из антисмысловых РНК [2]. Соответственно, циркулирующие

РНК были классифицированы на четыре категории: экзонные циркулирующие РНК, циркулирующие РНК из интронов, экзон-интронные циркуРНК и межгенные циркуРНК.

ЦиркРНК, играющие роль регуляторов физиологических состояний и стадий развития, способны воздействовать на экспрессию генов, секвестрируя белки и служа сeRNAs. Многие циркуРНК участвуют в патологических процессах, включая атеросклероз и неврологические заболевания. В частности, некоторые циркуРНК экспрессируются по-разному в опухолях человека и влияют на развитие онкопатологии. Это открывает возможности их использования в клинической практике для оценки риска развития онкопатологии, диагностики и прогнозирования, а также для лечения опухолей [3,4].

Цель исследования – изучить биологические функции циркулирующей РНК и ее диагностическое значение в прогнозировании онкопатологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Авторами проанализированы новейшие публикации, базирующиеся на исследованиях циркуРНК как таргета терапии онкопатологий, раскрывая молекулярный базис функционирования данной биологической единицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Циркулирующие-РНК (circRNAs) — это некодирующие РНК, которые отличаются от линейных РНК наличием особой структуры, которая не содержит ни 5'-концевой структуры, ни 3'-аденозинового хвоста. Эта структура с замкнутым контуром образуется в результате обратного сплайсинга мРНК-предшественников и не только придает устойчивость к гидролизу экзонуклеазами, но и делает молекулу более стабильной. Эти РНК повсеместно экспрессируются, консервативны и проявляют высокую специфичность. Исследования привели к идентификации множества циркуРНК в тканях человека, крови, моче и слюне, где они регулируют множество биологических процессов. Например, было доказано, что они участвуют в возникновении и развитии онкопатологии, регулируя пролиферацию, дифференцировку, метастазирование и апоптоз опухолевых клеток. Поэтому исследователи использовали циркуРНК для скрининга, диагностики, лечения и прогнозирования онкопатологии. Было показано, что противоопухолевые препараты, нацеленные на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), киназу анапластической лимфомы, протоонкогенную тирозин-протеинкиназу ROS, белок запрограммированной гибели клеток 1/лиганд запрограммированной смерти 1 (PD-L1) и протонную терапию, продлевают выживаемость пациентов, но эффективность этих вмешательств невелика [5].

Биологические функции циркуРНК.

Экспрессия нижележащих генов регулируется с помощью миРНК. Эти некодирующие РНК взаимодействуют с мРНК, косвенно контролируют экспрессию генов путем ингибирования трансляции или стимулирования деградации мРНК. Например, miR-330-5p способствует противоопухолевому эффекту.

Была изучена роль циркуРНК в регуляции транскрипции родительских генов. Например, lncRNAs взаимодействуют с малым ядерным рибонуклеопротеином U1, стимулируя транскрипцию их родительских генов.

Была изучена трансляция белков в связи с циркуРНК. Эндогенные циркуРНК могут транслироваться в белки или пептиды. Circ_FAM188B-103AA способствует пролиферации клеток-сателлитов в скелетных мышцах цыплят, а также ингибирует их дифференцировку [6].

ЦиркРНК способны образовывать комплексы с различными белками, такими как Argonaute, который впоследствии влияет на экспрессию генов и участвует в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток [7].

Циркулирующие РНК в терапии онкопатологии.

Среди распространенных методов адьювантной терапии злокачественной опухоли легкого можно выделить химио- и терапию, таргетную терапию и иммунотерапию. Однако их использование сопряжено с возможным риском развития лекарственной устойчивости, что в конечном итоге может снизить их эффективность. Циркулирующие РНК регулируют процессы инвазии и пролиферации опухолевых клеток, играя значительную роль в

химиотерапии, иммунном ответе и устойчивости к целевым препаратам. Увеличение уровня циркулирующих РНК в опухолевых тканях и клетках может быть связано с развитием лекарственной устойчивости. Цирк-мРНК могут влиять на устойчивость к лекарствам, а модель «губки» - миРНК, может связываться с RBP's или регулировать трансляцию своих родительских генов. Гефитиниб, ингибитор тирозинкиназы, широко применяется для лечения НМРЛ [8,9]. Но его устойчивость развивается у большинства пациентов через 9–11 месяцев. Circ_SETD3 чрезмерно экспрессируемый в опухолевых тканях с лекарственной устойчивостью, снижает экспрессию miR-520h, ингибирует деградацию транспортера ABCG2, деградации транспортера ABCG2, выкачивает гефитиниб из клеток и способствует повышению лекарственной устойчивости опухоли.

ЦиркРНК как перспективный биомаркер.

По данным исследований разных видов онкопатологии, таких как: опухоли мочевого пузыря, легких, колоректальный рак и др. с помощью микрочипов обнаруживают что в тканях заметно повышены циркуРНК, что указывает на их потенциал в качестве биомаркеров диагностики и терапии онкопатологии, а также положительно связаны с прогрессированием стадии и степени онкопатологии. Показано, что циркуРНК (например, circRNA-MYLK) ускоряет пролиферацию и миграцию опухолевых клеток, формирование трубок эпителиальных клеток пупочной вены человека, перестройку цитоскелета, взаимодействуя с miR-29a и ослабляя его ингибирование своей мишени, VEGFA, который является важным ангиогенным фактором. Данные исследования позволяют предположить, что циркуРНК могут служить в качестве миРНК-губок для регулирования опухолевого генеза и могут быть новыми биомаркерами для диагностики онкопатологии.

Цирк-РНК также могут быть вовлечены в развитие опухоли молочной железы. Обнаружено, что hsa_circ_103116, hsa_circ_104689 и hsa_circ_104821 были повышены, а hsa_circ_006054, hsa_circ_100219 и hsa_circ_406697 были понижены, это позволило предположить, что эти циркуРНК могут быть полезными биомаркерами онкопатологии молочной железы. Circ-ABCB10 значительно повышена в тканях опухоли молочной железы. Эксперименты с инактивацией функции показали, что подавление circ-ABCB10 приводит к угнетению пролиферации и индукции апоптоза в клетках опухоли молочной железы. Однако восстановление функции circ-ABCB10 при помощи miR-1271 на клетках опухоли молочной железы подтвердило «губчатый» эффект circ-ABCB10 на miR-1271, что указывает на ключевую регуляторную роль circ-ABCB10 в патогенезе опухоли молочной железы. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о потенциале циркуРНК в качестве биомаркеров и мишеней в терапии и диагностике.

Ограничения циркуРНК в диагностике онкопатологии.

ЦиркРНК влияют на экспрессию онкогенов через цепочку циркулярная РНК-миРНК-мРНК, что оказывает влияние на различные процессы клеточной активности, такие как пролиферация, инвазия и миграция. Их уникальные биологические свойства делают циркуРНК потенциальными биомаркерами для диагностики онкопатологии. В настоящее время точный механизм, по которому циркуРНК влияют на развитие опухолей, остается не до конца ясным. Несколько исследований посвящены изучению влияния циркуРНК на канцерогенез и опухолевую супрессию при развитии рака легких, но в большинстве из них сначала проверялась дифференциальная экспрессия циркуРНК в опухолевых и соседних тканях, а затем их экспрессия проверялась на клетках и животных моделях. С другой стороны, в разных исследованиях сообщалось о дифференциально экспрессирующихся циркуРНК. Рассматривая в качестве примера рак легких, можно сказать о том, что конкретные циркуРНК с более высокой диагностической ценностью не установлены, и нет единого мнения экспертов о диагностической ценности определенных циркуРНК при онкопатологии легкого. Некоторые циркуРНК, такие как CDR1as, дифференциально экспрессируются при НМКЛ, опухолей печени, желудка, пищевода, желчных протоков и других видах онкопатологии, что может быть использовано в качестве биомаркеров для скрининга онкопатологии легкого. Однако диагностическая специфичность этих циркуРНК невысока [10].

Диагностическая ценность циркуРНК при онкопатологии легкого в настоящее время ограничена лабораторной стадией. Диагностическая ценность циркуРНК при онкопатологии не сравнивалась с традиционными биомаркерами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе активно обсуждаются направления для изучения молекулярных и биологических функций циркуРНК, в том числе их взаимодействие с миРНК, мРНК и белками, составляющими регуляторную сеть для развития и инвазии опухоли, обеспечивая более точную диагностику, прогноз для улучшения исходов онкопатологии. На данный момент циркуРНК не могут быть достаточными специфическими биомаркерами, существуют подозрения в отношении подлинной специфичности циркуРНК для одного конкретного вида онкопатологии, т. к. считают, что циркуРНК могут являться общим побочным продуктом онкогенеза и общим движущим механизмом онкогенеза [11].

ВЫВОДЫ

1. Циркулирующие РНК участвуют в возникновении и развитии онкопатологии, регулируя пролиферацию, дифференцировку, метастазирование и апоптоз опухолевых клеток.

2. Биологическая функция циркуРНК остается во многом неизученной, на данный момент многие исследования посвящены их аномальной экспрессии при разных видах онкопатологии и их регуляторной роли в экспрессии генов, используя механизм «губки» миРНК.

3. Использование циркуРНК для выявления онкопатологии основано на дифференциальной экспрессии опухолевых и нормальных тканей. Стадирование опухоли и типирование патологии все еще требуют дополнительных исследований. Выявления высокоспецифичных циркуРНК также требует дополнительных исследований.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency / S. Memczak, M. Jens, A. Elefsinioti [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol. 495. – P. 333-338.
2. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis / Y. Li, Q. Zheng, C. Bao [et al.] // *Cell Research*. – 2015. – Vol. 25. – P. 981-984.
3. Circulating circTOLLIP serves as a diagnostic biomarker for liquid biopsy in non-small cell lung cancer / Z. Peng, Q. Hu, S. Fang [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2021. – Vol. 523. – P. 415-422.
4. CircRNAs in cancer metabolism: a review / T. Yu, Y. Wang, Y. Fan [et al.] // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2019. – Vol. 12. – P. 1-10.
5. Inhibitory effect of Ubenimex combined with fluorouracil on multiple drug resistance and P-glycoprotein expression level in non-small lung cancer / J. Wan, X. A. Ling, J. Wang [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 24, № 21. – P. 12840-12847.
6. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins / W. Y. Zhou, Z. R. Cai, J. Liu [et al.] // *Molecular cancer*. – 2020. – Vol. 19. – P. 1-19.
7. Newly discovered mechanisms that mediate tumorigenesis and tumour progression: circRNA-encoded proteins / C. Wu, S. Wang, T. Cao [et al.] // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2023. – Vol. 27. – P. 1609-1620.
8. Hsa_circ_0102533 serves as a blood-based biomarker for non-small-cell lung cancer diagnosis and regulates apoptosis in vitro / X. Zhou, H. Y. Liu, W. Y. Wang [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2018. – Vol. 11, № 9. – P. 4395-4404.
9. circRNA hsa_circ_0005909 predicts poor prognosis and promotes the growth, metastasis, and drug resistance of non-small-cell lung cancer via the miRNA-338-3p/SOX4 pathway / H. M. Song, D. Meng, J. P. Wang, X. Y. Zhang // *Disease Markers*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-15.
10. Development of a prediction model with serum tumor markers to assess tumor metastasis in lung cancer / J. Wang, Y. Chu, J. Li [et al.] // *Cancer Medicine*. – Vol. 9, № 15. – P. 5436-5445.
11. Patop, I. L. Past, present, and future of circRNAs / I. L. Patop, S. Wüst, S. Kadener // *The EMBO journal*. – 2019. – Vol. 38, № 16. – P. 108-113.

Сведения об авторах

В.А. Икрина* – студентка лечебно-профилактического факультета
М.Т. Гарипова - студентка лечебно-профилактического факультета
М.А. Десятова – ассистент, младший научный сотрудник

Information about the authors

V.A. Ikrina* – student of the Faculty of Treatment and Prevention
M.T. Garipova - student of the Faculty of Treatment and Prevention
M.A. Desyatova - Department Assistant, Junior Research

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
varvaraikrina@yandex.ru