

# Роль микроРНК при злокачественных новообразованиях органов брюшной полости с явлениями перитонеального канцероматоза

Д.м.н. К.Ш. Ганцев, к.м.н. Ш.Р. Кзыргалин, К.Р. Ишмуратова

ФБГОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

## РЕЗЮМЕ

Позднее обнаружение диссеминации брюшины при опухолях органов брюшной полости по результатам визуальных неинвазивных и инвазивных методов диагностики (позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, лапароскопия и лапаротомия) обуславливает низкую выживаемость пациентов. Низкая эффективность диагностики на ранних стадиях, отсутствие единого подхода к выбору тактики лечения говорят о необходимости углубленного изучения механизмов развития и прогрессирования опухолей органов брюшной полости с явлениями перитонеального канцероматоза.

Весьма актуальным в последнее десятилетие является изучение молекулярных механизмов развития злокачественных новообразований. Многочисленные исследования подтверждают участие микроРНК в развитии и прогрессировании рака. В обзоре рассматриваются современные представления о роли микроРНК в канцерогенезе рака желудка, колоректального рака и сопровождающего их перитонеального канцероматоза. Показана роль микроРНК в патогенезе онкологических заболеваний. Полученные в результате проведенного обзора данные говорят о важности изучения молекулярно-генетических особенностей опухолевого роста и о возможности применения микроРНК в качестве диагностических маркеров и факторов прогноза при злокачественных новообразованиях органов брюшной полости с явлениями перитонеального канцероматоза.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, рак желудка, колоректальный рак, перитонеальный канцероматоз, микроРНК, диагностические маркеры.

**Для цитирования:** Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Ишмуратова К.Р. Роль микроРНК при злокачественных новообразованиях органов брюшной полости с явлениями перитонеального канцероматоза. РМЖ. 2020;12:77–79.

## ABSTRACT

The role of miRNA in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis

K.Sh. Gantsev, Sh.R. Kzyrgalin, K.R. Ishmuratova

Bashkir State Medical University, Ufa

Late diagnosis of peritoneal carcinomatosis in abdominal cancer verified by noninvasive and invasive imaging techniques (i.e., positron emission tomography, computed tomography, magnetic resonance imaging, laparoscopy, laparotomy etc.) accounts for low survival of these patients. Low efficacy of early diagnostic tests and a lack of a common approach to treatment choice demonstrate that the mechanisms of the development and progression of abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis are to be investigated.

Research of cancer molecular mechanisms is of particular importance over the last decade. Numerous studies support the involvement of microRNA (miRNA) in cancer development and progression. This article reviews current conception of miRNA role in the development of gastric and colorectal cancer and associated peritoneal carcinomatosis. The role of miRNA in cancer pathogenesis is described. Our findings demonstrate the importance of studying molecular genetic hallmarks of tumor growth and potential use of miRNA as a diagnostic marker and predicting factor in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis.

**Keywords:** abdominal cancer, gastric cancer, colorectal cancer, peritoneal carcinomatosis, miRNA, diagnostic markers.

**For citation:** Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R., Ishmuratova K.R. The role of miRNA in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis. RMJ. 2020;12:77–79.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Международного агентства по исследованию рака Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. в мире заболели 18 млн человек, 9,5 млн человек скончались от онкологических заболеваний [1]. Ежегодно в России выявляются около 36 тыс. новых случаев рака желудка и свыше 60 тыс. случаев колоректального рака (КРР). Более 35 тыс. больных умирают от данных нозологий [2]. Выявление опухолей органов брюшной полости зачастую затруднено, что отсрочивает их раннюю диагностику и своевременное лечение. Вовлечение в процесс брюшины, как правило, обнаруживается достаточно поздно. Неинва-

зивные методы исследования характеризуются низкой информативностью в отношении локализованного канцероматоза брюшины. Для подтверждения диагноза требуется проведение инвазивных вмешательств, таких как лапароскопия или лапаротомия [3, 4].

Большие затруднения вызывает выбор тактики лечения пациентов с перитонеальным канцероматозом (ПК). Несмотря на отсутствие альтернативных методов лечения, предложенный метод циторедуктивной хирургии в сочетании с внутрибрюшинной гипертермической химиотерапией возможно применять у ограниченной части больных [5]. Низкая эффективность диа-

гностики на ранних стадиях, отсутствие единого подхода к выбору тактики лечения свидетельствуют о необходимости углубленного изучения механизмов развития и прогрессирования опухолей органов брюшной полости с явлениями ПК.

Обнаружение дифференциально экспрессируемых микроРНК при онкологических заболеваниях говорит о ключевой роли этих молекул в канцерогенезе. Выявленные микроРНК могут применяться в качестве диагностических маркеров и прогностических факторов. Раннее обнаружение признаков прогрессирования опухоли и поражения брюшины на молекулярном уровне позволит своевременно корректировать тактику ведения пациентов, а также расширить группу лиц, у которых может быть проведена специфическая терапия. Это, в свою очередь, увеличит выживаемость и повысит качество жизни пациентов с раком органов брюшной полости. Более того, измерение уровня экспрессии микроРНК до и после лечения позволит оценить эффективность проводимой терапии, целесообразность ее дальнейшего проведения и, при необходимости, сменить курс лечения на более подходящий в каждом конкретном случае.

## МикроРНК в онкологии

Большая роль в изучении ключевых этапов канцерогенеза отводится молекулярно-генетическим исследованиям. В последнее десятилетие появилось большое количество исследований, посвященных роли малых регуляторных молекул геной транскрипции микроРНК. Они представляют собой класс коротких, не кодирующих белок молекул РНК, являющихся важными участниками эпигенетической регуляции [6]. В нормальных клетках они играют важную роль в клеточной дифференцировке, пролиферации, апоптозе и других биологических процессах. Изменения профиля экспрессии микроРНК обнаружены при развитии и прогрессировании большинства злокачественных новообразований. При этом они могут выступать в качестве онкогенов и супрессоров опухолевого роста [7].

На данный момент идентифицировано большое количество микроРНК как с повышенной, так и с пониженной экспрессией в опухолях разных локализаций. Отдельные микроРНК и их сочетания уже сейчас предлагается использовать в качестве диагностических маркеров и прогностических факторов. Также рассматривается возможность их применения в качестве ингибиторов опухолевого роста [8].

## МикроРНК и рак желудка

Рак желудка относится к опухолям органов брюшной полости, характеризующимся поздним обнаружением в связи с бессимптомным течением в большинстве случаев. Многочисленные исследования в области генетики выявили aberrantную экспрессию микроРНК при раке желудка. Было выяснено, что микроРНК-21 вызывает усиленную пролиферацию и ингибирование апоптоза в тканях опухоли [9]. В другом исследовании повышенная экспрессия микроРНК-421 была выявлена в 73% тканей рака желудка по сравнению с соседними нормальными тканями [10]. Таким образом, микроРНК-421 и микроРНК-21 могут рассматриваться в качестве потенциальных маркеров с целью выявления рака желудка. В 2018 г. L. Alessandrini et al. обобщили существующие исследования экспрес-

сии микроРНК при раке желудка. Была выявлена повышенная экспрессия микроРНК-449, -181с, -221, -222, -150, -146а, -124, -200с, -382, -125а-5р. В свою очередь, обнаружена пониженная экспрессия микроРНК-145 и -29а/с. Все вышеперечисленные микроРНК регулируют деятельность генов, ответственных за такие процессы, как пролиферация, регуляция клеточного цикла, инвазия, метастазирование, ангиогенез, апоптоз [11].

Недавние исследования показали, что микроРНК может применяться в терапии рака. К примеру, микроРНК-34 подавляет рост в нескольких опухолях, включая рак молочной железы, рак печени, рак легкого и рак желудка [12].

На сегодняшний день исследования в области эпигенетической регуляции опухолевого роста продолжают активно обсуждаться возможность их применения как в диагностике, так и в лечении рака желудка.

## МикроРНК и колоректальный рак (КРР)

КРР является одной из частых причин смерти от рака во всем мире [13]. Исследование профиля экспрессии микроРНК выявило повышенную экспрессию микроРНК-31-5р в мутантных раках BRAF [14].

МикроРНК-21 — хорошо изученная нуклеотидная последовательность, которая считается одним из многообещающих неинвазивных биомаркеров для раннего выявления КРР. МикроРНК-21 высоко экспрессируется на ранней стадии КРР [15]. Многочисленные исследования подтвердили перспективы использования микроРНК-21 в качестве одного из диагностических биомаркеров для раннего обнаружения этого онкологического заболевания [16].

В 2010 г. проводилось одно из первых исследований по обнаружению микроРНК в стуле пациентов с КРР. Анализ уровня экспрессии показал нарушение регуляции микроРНК-21 и микроРНК-106а, которые также были предложены в качестве потенциальных биомаркеров для скрининга КРР [17].

В другом исследовании уровня микроРНК в образцах стула была обнаружена повышенная экспрессия микроРНК-17-92а и микроРНК-135b у пациентов с КРР по сравнению с таковой в кале здоровых людей. Эти микроРНК были также предложены в качестве потенциальных маркеров неинвазивного скрининга КРР [18].

Изучение механизмов эпигенетической регуляции опухолевого роста продолжается. Активно проводятся исследования по разработке биомаркеров, которые могут использоваться для прогнозирования и мониторинга ответа на лекарственную терапию при КРР.

## Молекулярно-биологические нарушения при перитонеальном канцероматозе

ПК представляет собой позднюю стадию проявления опухолей органов брюшной полости. Вовлечение в патологический процесс брюшины чаще всего происходит бессимптомно. Наличие ПК снижает общую выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости. Это обуславливает важность рассмотрения проблемы.

Механизм развития ПК представляет собой сложный многоступенчатый процесс, требующий углубленного и всестороннего изучения. Перспективным направлением является обнаружение биомаркеров с целью прогнозирования течения заболевания и определения места дальнейшего распространения.

S. Neublein et al. идентифицировали микроРНК, которые дифференциально экспрессируются среди образцов КРР без отдаленных метастазов, с метастазами в печени или брюшину. Они определили, что микроРНК-31-5р избыточно экспрессируется у пациентов с КРР, у которых был диагностирован ПК. Таким образом, риск отдаленного метастатического распространения может быть предсказан, исходя из молекулярного профиля первичной опухоли [19].

Сообщается, что слой перитонеальных мезотелиальных клеток, выстилающий брюшную полость, способен подвергаться мезотелиально-мезенхимальной трансформации (ММТ), важному морфологическому изменению в процессе прогрессирования рака. Многие исследования показали, что благодаря ММТ клетки мезотелия приобретают повышенную инвазивную способность и присоединяются к раковым клеткам, а также приобретают способность синтезировать воспалительные и ангиогенные факторы. В 2018 г. Q. Li et al. опубликовали результаты исследования, в котором определили, что экзосомальная микроРНК-21-5р, полученная из опухоли желудка, способствует метастазированию в брюшину посредством ММТ. Они показали возможность использования экзосомальной микроРНК-21-5р в качестве новой терапевтической мишени метастатического поражения брюшной полости при раке желудка [20].

В 2017 г. J. Zheng et al. выяснили, что микроРНК-136 может значительно ингибировать специфичные для рака желудка метастазы в брюшину путем подавления его целевого гена *HOXC10*. Они также показали, что ее низкая экспрессия в значительной степени связана с увеличением перитонеального метастазирования и ухудшением прогноза [21].

Y. Takei et al., проведя в 2018 г. исследование на ортотопических моделях рака у мышей, заявили о возможности применения микроРНК-200с и микроРНК-141 и их генов-мишеней *ZEB1/ZEB2* для терапии диссеминированного поражения брюшины у пациентов со скirrрозным раком желудка [22].

Весьма противоречивые данные были получены в исследовании M. Tokuhisa et al., результаты которого были опубликованы в 2015 г. Исследователи идентифицировали несколько РНК, присутствующих в экзосомах, в перитонеальном асците, перитонеальном лаваже и метастатических клеточных линиях ПК. В качестве значительно дифференцируемых были отобраны следующие микроРНК: микроРНК-1202, -1207-5р, -1225-5р, -320с и -4270. Было обнаружено, что микроРНК-1225-5р активируются на более поздних стадиях рака желудка, в то время как в первичной ткани рака желудка микроРНК-1225-5р, как правило, подавлялась. В этом же исследовании было выяснено, что вышеуказанная микроРНК в первичном опухолевом очаге ингибирует рост и инвазию раковых клеток. Полученный результат позволяет предположить, что микроРНК-1225-5р в перитонеальном лаваже высвобождается нормальной тканью в качестве ингибитора опухолевого роста или облегчает прикрепление раковых клеток к брюшине [23].

сопровождаящих развитие и течение ПК, позволит расширить диагностический подход к данной проблеме. Основная цель применения молекулярно-генетического исследования путем оценки уровня микроРНК — повышение эффективности оказания медицинской помощи путем внедрения новых методов диагностики ПК и своевременного начала лечения. Данные научной литературы показывают, что дифференциально экспрессируемые микроРНК могут найти свое применение не только в диагностике, но и в терапии онкологических заболеваний в качестве супрессоров опухолевого роста. Такой подход позволит повысить медиану выживаемости и улучшить качество жизни пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями органов брюшной полости с явлениями ПК.

### Литература

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today — IARC. (Electronic resource). The Global Cancer Observatory, 2019. URL: <https://gco.iarc.fr/today/factsheets-cancers>. Access date 18.04.2020.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C., Abate D. et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1749–1768. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2996.
3. Klumpp B.D., Schwenzer N., Aschoff P. et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging.* 2013;38(1):64–71. DOI: 10.1007/s00261-012-9881-7.
4. Yonemura Y., Canbay E., Endou Y. et al. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(5):623–636. DOI: 10.1517/14656566.2014.879571.
5. Li C., Yan M., Chen J. et al. Surgical resection with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination *J Surg Oncol.* 2010;102(5):361–365. DOI: 10.1002/jso.21628.
6. Almeida M.I., Reis R.M., Calin G.A. MicroRNA history: Discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res.* 2011;717(1–2):1–8. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.009.
7. Lynam-Lennon N., Maher S.G., Reynolds J.V. The roles of microRNA in cancer and apoptosis *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2009;84(1):55–71. DOI: 10.1111/j.1469-185X.2008.00061.
8. Kamps R., Brandão R.D., Bosch B.J. et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):308. DOI: 10.3390/ijms18020308.
9. Chan S.H., Wu C.W., Li A.F. et al. miR-21 microRNA expression in human gastric carcinomas and its clinical association *Anticancer Res.* 2008;28(2A):907–911.
10. Jiang Z., Guo J., Xiao B. et al. Increased expression of miR-421 in human gastric carcinoma and its clinical association. *J Gastroenterol.* 2010;45(1):17–23. DOI: 10.1007/s00535-009-0135-6.
11. Alessandrini L., Manchi M., De Re V. et al. Proposed Molecular and miRNA Classification of Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1683. DOI: 10.3390/ijms19061683.
12. Wang R., Ma J., Wu Q. et al. Functional role of miR-34 family in human cancer. *Curr Drug Targets.* 2013;14(10):1185–1191. DOI: 10.2174/13894501113149990191.
13. Colorectal cancer Source: Globocan 2018 Number of new cases in 2018, both sexes, all ages. (Electronic resource). URL: <http://gco.iarc.fr/today>. Access date 18.04.2020.
14. Noshko K., Igarashi H., Nojima M. et al. Association of microRNA-31 with BRAF mutation, colorectal cancer survival and serrated pathway Carcinogenesis. 2014;35(4):776–783. DOI: 10.1093/carcin/bgt1374.
15. Toiyama Y., Takahashi M., Hur K. et al. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(12):849–859. DOI: 10.1093/jnci/djt101.
16. Kanaan Z., Rai S.N., Eichenberger M.R. et al. Plasma miR-21: a potential diagnostic marker of colorectal cancer. *Ann Surg.* 2013;258(3):400–408. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182a15bcc.
17. Link A., Balaguer F., Shen Y. et al. Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(7):1766–1774. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0027.
18. Koga Y., Yasunaga M., Takahashi A. et al. MicroRNA expression profiling of exfoliated colonocytes isolated from feces for colorectal cancer screening. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(11):1435–442. DOI: 10.1158/1940-6207.
19. Heublein S., Albertsmeier M., Pfeifer D. et al. Association of differential miRNA expression with hepatic vs. peritoneal metastatic spread in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):201. DOI: 10.1186/s12885-018-4043-0.
20. Li Q., Li B., Li Q. et al. Exosomal miR-21-5p derived from gastric cancer promotes peritoneal metastasis via mesothelial-to-mesenchymal transition. *Cell Death Dis.* 2018;9(9):854. DOI: 10.1038/s41419-018-0928-8.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ известных литературных данных показал важность изучения молекулярно-биологических механизмов развития и прогрессирования опухолей органов брюшной полости. Поиск ключевых молекул микроРНК,