

Поиск эпигенетических маркёров немелкоклеточного рака легких человека

Научный руководитель – Гуляева Людмила Федоровна

Квон Татьяна Эдуардовна

Студент (специалист)

Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,

Новосибирск, Россия

E-mail: tatyanaqwon@yandex.ru

Квон Т.Э., Конончук В.В., Филиппов С.В.

Новосибирский государственный университет Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, ФИЦ ФТМ г. Новосибирск. Федеральный исследовательский центр институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

Рак легкого (РЛ) на сегодняшний день занимает лидирующие позиции в структуре смертности от онкологических заболеваний. Курение является главным фактором риска в развитии, почти, всех гистологических типов (в том числе немелкоклеточного) рака легкого. Бензо(а)пирен (БП)- основной компонент табачного дыма, является канцерогеном первой группы.

Достоверно установлено, что токсическое действие БП осуществляется в организме двумя механизмами: генотоксическим (образование аддуктов ДНК), негенотоксический- эпигенетический. Эпигенетический механизм малоизучен, но на данный момент известно, что БП активирует арилгидрокарбонный рецептор (AhR).

Наша работа основана на гипотезе, что профиль экспрессии некоторых микроРНК в легких может изменяться под воздействием БП в результате его действия на AhR и последующей активацией генов, имеющих в своем составе микроРНК, или независимых от «генов-хозяев» межгенных микроРНК, в промоторах которых есть DRE сайты связывания с этим рецептором.

С помощью ОТ-ПЦР в режиме реального времени был измерен относительный уровень экспрессии микроРНК-126, микроРНК-29а, микроРНК-193b, микроРНК-483, для которых биоинформатический анализ показал возможную регуляцию AhR в легких человека при разном статусе курения. Путем измерения экспрессии гена CYP1A1 мы доказали активацию AhR под воздействием БП. В результате было выявлено, что при немелкоклеточном раке легких (НМКЛ) происходит достоверное понижение экспрессии микроРНК-29а (у курящих в 6 раз, у некурящих в 1,5 раза), микроРНК-126 (у курящих в 18 раз, у некурящих в 13 раз), микроРНК-483 (у курящих в 6 раз, у некурящих в 1,5 раза).

Так же был измерен профиль экспрессии гена-мишени микроРНК-483 IGF-1. Ген IGF1 - это ген, кодирующий белок инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР1), который участвует в процессах эндокринной, аутокринной и паракринной регуляции процессов роста, развития и дифференцировке клеток и тканей организма. Мутации в данном гене приводили к увеличению продолжительности жизни мышей, что позволило предположить, что этот белок играет важную роль в процессах старения. Экспрессия IGF1 у курящих повысилась более чем в 7 раз, у некурящих - понизилась в 4 раза.

Так же измерен профиль экспрессии гена-мишени микроРНК-193b PTEN- Этот ген является одним из немногих негативных регуляторов PI3K/АКТ/mTOR-сигнального пути, что делает его онкосупрессором. Экспрессия PTEN у курящих, повысилась в 6,5 раз, это может свидетельствовать о том, что канцерогенез проходит не по PI3K/АКТ/mTOR-сигнальному пути. У некурящих людей экспрессия PTEN понизилась более чем в 2 раза.

Таким образом, выявленные различия подтверждают участие исследованных микроРНК, а соответственно эпигенетических механизмов в канцерогенезе рака легких человека.

Работа поддержана Российским Фондом Фундаментальных Исследований №18-415-540002.
Научный руководитель - д-р. биол. наук, проф. Л. Ф. Гуляева.