

МикроРНК-155-5p в патогенезе онкологических заболеваний

И.Б. Зборовская, А.В. Комельков

НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ирина Борисовна Зборовская zborovskaya@mail.ru

К числу наиболее охарактеризованных и активно изучаемых микроРНК, регулирующих процессы, тесно связанные с канцерогенезом, в том числе клеточную дифференцировку, адгезию, миграцию и инвазию опухолевых клеток, метастазирование, апоптоз и иммуносупрессию, относится miR-155. Кроме того, данная микроРНК вовлечена в дифференцировку гемопоэтических клеток, а также в развитие воспалительных реакций. Ассоциация между специфической дерегуляцией экспрессии miR-155 и канцерогенезом подтверждена целым рядом как фундаментальных, так и клинических исследований и обусловлена посттранскрипционной регуляцией важнейших генов онкоассоциированных сигнальных путей. Модуляция уровней экспрессии miR-155 связана с возникновением целого ряда лейкозов и лимфом, а также некоторых солидных опухолей. Повышение уровня клеточной и/или циркулирующей miR-155 при некоторых онкологических заболеваниях может служить маркером прогрессирования и лекарственной устойчивости. Кроме того, ингибирование экспрессии miR-155 может оказаться перспективным методом разработки новых подходов к противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: онкогенез, микроРНК, miR-155, онкомаркер, лейкоз, лимфома, солидная опухоль, экзосома, иммуносупрессия, химиорезистентность

DOI: 10.17650/2313-805X-2017-4-3-27-36

MicroRNA-155-5p in pathogenesis of cancer

I.B. Zborovskaya, A.V. Komel'kov

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

MicroRNA miR-155 is one of the most characterized and actively studied microRNAs that regulate processes closely related to carcinogenesis, including cell differentiation, adhesion, migration and invasion of the tumor cells, metastasis, apoptosis and immunosuppression. In addition, this miRNA is involved in differentiation of hematopoietic cells and developing of inflammation. The association between specific deregulation of the expression of miR-155 and carcinogenesis is confirmed by a number of both fundamental and clinical studies and is due to the posttranscriptional regulation of the most important genes of the tumor associated pathways. Modulation of the levels of expression of miR-155 is associated with the emergence of a number of leukemias and lymphomas, as well as some solid tumors. An increase of the level of cellular and/or circulating miR-155 in some cancers can serve as a marker for progression and drug resistance. In addition, inhibition of the expression of miR-155 can be a promising method for developing new approaches in antitumor therapy.

Key words: oncogenesis, microRNA, miR-155, oncomarker, leukemia, lymphoma, solid tumor, exosome, immunosuppression, chemoresistance

Введение

МикроРНК — класс малых (18–25 нуклеотидов) РНК, регулирующих экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Число работ, посвященных исследованиям микроРНК при различных заболеваниях человека, особенно онкологических, неуклонно растет. Однако, несмотря на усилия в изучении механизмов действия различных микроРНК, их прямого или опосредованного участия в модулировании клеточных сигнальных путей и определения роли в процессах опухолевого роста, картина все более усложняется. Проблема заключается, в первую очередь, в том, что большинство микроРНК multifunctional, регулируют экспрессию сразу нескольких генов,

при том, что один и тот же ген может посттранскрипционно регулироваться сразу несколькими микроРНК. В разных клеточных типах и даже в пределах схожих клеточных контекстов одна и та же микроРНК выступает в роли то онкогена, то опухолевого супрессора [1, 2]. Эти утверждения прекрасно иллюстрирует работа исследователей из Онкологического центра Андерсона (Anderson Cancer Center, Texas) и Кембриджского университета (University of Cambridge, Кембридж), опубликованная в 2015 г. в журнале, аффилированном с Nature [3]. Авторы дали подробную и хорошо аргументированную характеристику отдельным микроРНК и их кластерам, ассоциированным с целым рядом клеточных процессов и сигнальных путей, и попытались

представить архисложную и запутанную картину их возможного взаимовлияния. Следует также отметить, что конкурентные взаимодействия разных микроРНК в отношении комплементарных целевых последовательностей в пределах конкретного гена практически не исследованы.

Под воздействием структурных и эпигенетических нарушений генов, в том числе в локусах, кодирующих микроРНК, а также изменений других регуляторов биологических процессов, в частности факторов роста, гормонов, ферментов и т. д., происходит перепрограммирование сигнальных путей, что, безусловно, может влиять и на эффекты воздействия микроРНК на таргетные РНК. Кроме того, в процессе опухолевой трансформации наблюдаются нарушения в процессинге самих микроРНК [4]. Имеет значение способ межклеточной миграции микроРНК как свободно циркулирующих, так и входящих в состав микровезикул. Механизмы формирования содержимого и доставки экзосом, содержащих микроРНК, в соседние и отдаленные клетки исследуются очень активно [5–7], однако далеки от полного понимания. Тем не менее знания накапливаются, углубляются, структурируются, и на сегодняшний день они позволяют анализировать основные аспекты действия как отдельных микроРНК, так и их сочетаний при самых различных онкологических заболеваниях, а также на разных этапах опухолевого процесса, и использовать их в качестве онкомаркеров.

По последней версии Mirbase (<http://www.mirbase.org>, август 2017 г.), у человека зафиксировано существование 1881 микроРНК (miRs), из которых по меньшей мере половина так или иначе ассоциирована с онкогенезом. Несмотря на огромное количество экспериментальных и клинических результатов, касающихся изучения больших панелей микроРНК и их отдельных представителей, 2 онкомикроРНК — miR-21 и miR-155 — встречаются наиболее часто, а изменения (повышение) уровня их экспрессии как в опухолях, так и в биологических жидкостях, фиксируются практически при всех типах неоплазии. Повышенная экспрессия этих онкомикроРНК часто коррелирует с прогрессированием онкологических заболеваний и ответом на противоопухолевую терапию [2, 8, 9].

Цель работы — кратко представить современные данные о роли miR-155 в развитии солидных опухолей и гемобластозов, оценить ее значение в качестве диагностического, прогностического и предиктивного онкомаркера, а также мишени для противоопухолевой терапии.

Общие сведения о miR-155

Последовательность ДНК, кодирующая miR-155, достаточно консервативна и обнаруживается не только у человека, но у мышей, птиц и даже вирусов (рис. 1). Исторически эта микроРНК идентифицирована в составе интегрированного кластера в В-клетках кур (bic),

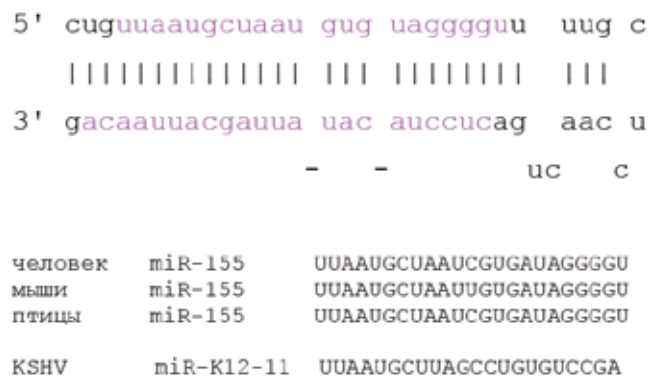


Рис. 1. Нуклеотидная последовательность miR-155 (KSHV — Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) (адаптировано из [10])

активируемого вставкой вирусного промотора и ассоциированного с развитием птичьего лейкоза [10]. Первые данные об онкогенной природе miR-155 также получены при изучении механизмов развития диффузной В-крупноклеточной лимфомы [9]. У человека кластер *BIC*, ныне обозначаемый как *MIR155HG* (*MIR155 host gene*), локализован на хромосоме 21 (21p21.2-chr21:25573994–25574044). Нуклеотидные последовательности miR-155-5p и -3p представлены на рис. 1.

На сегодняшний день очевидно, что miR-155-5p играет существенную роль в патогенезе воспалительных, иммунологических реакций, онкологических, кардиоваскулярных и некоторых инфекционных заболеваний, а также манифестации синдрома Дауна и некоторых метаболических синдромов [10–12].

Роль miR-155 в регуляции генов и сигнальных путей

Благодаря биохимическим, молекулярно-биологическим и биоинформатическим исследованиям идентифицировано большое количество субстратов для широкого спектра различных микроРНК. Список известных на настоящий момент прямых мишеней miR-155-5p (далее miR-155) включает более 140 генов, участвующих во многих сигнальных путях. Фирмы — производители чипов для идентификации нарушений экспрессии генов-мишеней микроРНК предлагают панели (табл. 1), включающие от 40 до 90 генов, напрямую регулируемых miR-155 (http://www.sabiosciences.com/rt_pcr_product/HTML/PAHS-6002Z.html).

Среди них обнаружен целый ряд генов, строго ассоциированных с процессами клеточной дифференцировки, трансформации, механизмами опухолевого роста и прогрессирования онкологических заболеваний, в частности *APC*, *KRAS*, *Rb1*, *TS1*, *MYB*, *RHOA*, *SKI*, *SOCS1*, *SP11*, *FOXO3*, гены семейства *SMAD* и др. [3, 8, 13]. Особого внимания заслуживает тот факт, что гены репарации ДНК *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, нарушения функционирования которых связано с риском развития целого ряда злокачественных опухолей, в первую очередь рака толстой кишки, регулируются именно miR-155 [8, 14]. Принимая во внимание факт не-

Таблица 1. Панель генов, входящих в состав чипов для идентификации нарушений экспрессии генов-мишеней miR-155

Мишени miR-155, верифицированные экспериментально	Теоретически рассчитанные мишени miR-155
AGTR1, APC, ARID2, BACH1, CEBPB, CYR61, DET1, EDN1, ETS1, FADD, FGF7, FOXO3, HIVEP2, IFNGR1, IKBKE, INPP5D, IRAK3, JARID2, LDOC1, MAFB, MATR3, MECP2, MEIS1, MLH1, MSH2, MSH6, MYB, MYO10, NFATC2IP, PELI1, JADE1, RHOA, RIPK1, RUNX2, SKI, SMAD1, SMAD2, SMAD5, SOCS1, SPI1, TAB2, TM6SF1, TP53INP1, TSHZ3, ZIC3, ZNF652	AAK1, AICDA, ASTN2, BCORL1, CARD11, CHD9, CSNK1G2, DET1, DHX40, DYNC111, G3BP2, GDF6, H3F3A, HNRNPA3, ILF3, KAT2A, KRAS, LPAR6, MEF2A, NDFIP1, NOVA1, PAM, PLD5, RAP1B, RREB1, SEC14L5, SEPT11, SKIV2L2, SOX1, STX16, STXBP5L, TCEB1, TLE4, TLE4, TOMM20, TTL, UOCR11, USP14, ZMYM2, ZNF236

посредственного взаимодействия данной микроРНК с транскриптами ключевых генов, miR-155 определяет функционирование сигнальных путей SAPK/JNK, ERK/MAPK, PI3K/AKT, TLR, ATM, TGF β , метаболизм глутатиона, клеточный цикл, активацию ряда IRF (interferon regulatory factor), многих рецепторов и т. д. [13, 15]. К тому же miR-155 участвует в изменении структуры хроматина посредством супрессии гистондеацетилазы 4 (HDAC4) или SMARCA4 — каталитической субъединицы хроматинремоделлирующего комплекса SWI/SNF [16].

Следует отметить, что экспрессия самой микроРНК-155 регулируется NF- κ B, AP-1 (activator protein 1) и TLR2 [11, 17], а также BRCA1 [13, 18].

Интересно, что ядерный белок MCERS1 (microspherule protein 1-p78), регулирующий транскрипцию и недавно идентифицированный как возможный онкоген, влияет на трансформацию, миграцию и старение клеток (senescence). Он регулирует экспрессию целого ряда важнейших онкоспецифических генов — *Rb1*, *TP53*, *MYC*, *E2F2*, *PCNA*, *Ki67*, контролируя тем самым клеточную пролиферацию и рост опухоли. Однако прямого взаимодействия MCERS1 с этими генами не обнаружено. Китайские исследователи подтвердили, что *Rb1* — важнейший ген-супрессор опухолевого роста (TSG) — является прямой мишенью miR-155, а ее экспрессия в свою очередь регулируется именно MCERS1 [19]. Авторы предложили гипотезу, согласно которой синергизм действия онкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста обеспечивают одни и те же микроРНК, т. е. происходит передача сигнала: онкоген $\rightarrow$ miR $\rightarrow$ TSG, например MCERS1 $\rightarrow$ miR-155 $\rightarrow$ *Rb1*, действующая в дозозависимом режиме. Факт существования такой связи с приоритетной ролью онкогена пока доказан для miR-155 и *Rb1*, но, на наш взгляд, для других онкогенов, микроРНК- и TSG-зависимость может быть и противоположной.

В контексте клеточного старения следует отметить, что при усилении экспрессии miR-155 не происходит укорочения теломер. Этот факт напрямую с экспрессией этой микроРНК, возможно, не связан, скорее всего именно потому, что гены MCERS негативно контролируют не только miR-155, но и активность теломеразы (TERT) [20].

Иммунологические реакции и miR-155

Одним из мощных факторов развития неоплазии являются нарушения функционирования иммунной

системы, которые также сопровождаются либо пониженной, либо повышенной экспрессией miR-155 [8, 10–12, 21]. Иногда ее позиционируют в качестве одного из основных регуляторов иммунитета [22], что, на наш взгляд, несколько преувеличено. Тем не менее очевидно, что согласно результатам многочисленных исследований в процессе воспалительных реакций экспрессия miR-155 значительно изменяется в Т- и В-лимфоцитах, макрофагах и моноцитах [13, 15], а также может модулировать функционирование NK-/Т-клеток [23, 24]. Следует отметить, что miR-663, еще одна многофункциональная микроРНК, контролирующая функционирование клеток иммунной системы, негативно регулирует экспрессию miR-155 [25].

Действие miR-155 в угнетении иммунитета в большой степени зависит от ее связывания с транскриптами генов, обеспечивающих функционирование TLR (toll-like receptor), липополисахаридов, интерлейкинов и интерферонов, а также генов, кодирующих антивоспалительные факторы, в частности SOCS и SHIP (SH2-domain containing inositol-50-phosphatase, SH2-доменсодержащая инозитол-5'-фосфатаза 1) [10, 12]. Сигнальный путь JAK/STAT/SOCS (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription/suppressor of cytokine signaling) во многом определяет функционирование иммунных клеток [26]. Многие из участников этого пути являются прямыми мишенями miR-155. Показано, что у человека изменение пути TLR2 $\rightarrow$ miR-155 $\rightarrow$ SOCS1 связано с формированием иммунного ответа с участием мононуклеарных клеток периферической крови [8]. У больных туберкулезом белок ESAT-6 (early secreted antigenic target 6-kDa protein), продуцируемый *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) снижает иммунореактивность, воздействуя на данный путь, что приводит к усилению апоптоза макрофагов [27].

Существует и другая версия активации TLR [28]. Известно, что мишенью положительной посттранскрипционной регуляции с помощью miR-155 является фактор некроза опухолей α (TNF- α). Предполагают, что miR-155 увеличивает либо трансляцию TNF- α -транскриптов, либо их стабильность [8]. В макрофагах экспрессия miR-155 строго ассоциирована с липополисахаридами (LPS) и интерферонами 1-го типа [10]. Оказалось, что гликопротеин внеклеточного матрикса костномозговых ниш тенасцин С (tenascin-C) может модулировать эти взаимодействия и играет одну из ключевых ролей в воспалении как ранний

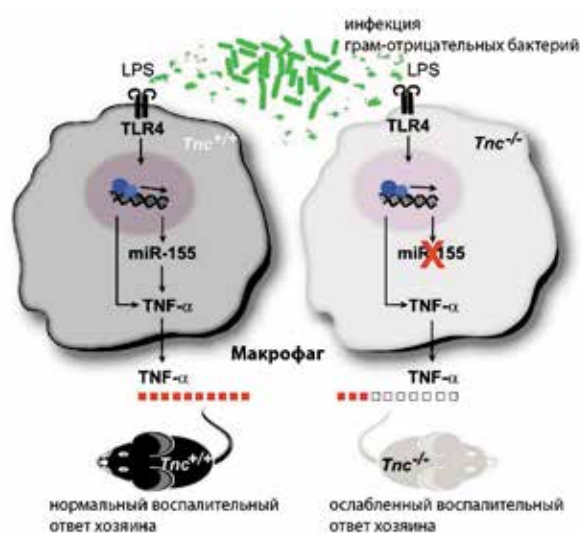


Рис. 2. Участие тенасцина в регуляции патогенных сигналов воспаления, ассоциированных с TLR4-сигналингом. LPS — липополисахарид; TLR — toll-like receptor; TNF — фактор некроза опухолей (адаптировано из [28])

фактор активации TLR4-сигналинга и супрессии противовоспалительных цитокинов. Его экспрессия необходима для эффективного иммунного ответа на бак-

териальные LPS, активирующие TLR4 и модулирующие трансляцию TNF- α , положительно регулирующую miR-155. Тенасцин принимает участие в функционировании олигодендроцитов, моноцитов/макрофагов, а также эндотелиальных клеток и миоцитов. Обнаружено, что тенасцин специфически индуцируется в макрофагах и миелоцитах при патогенной инфекции и/или повреждении тканей, а также при развитии опухолевых процессов, и в свою очередь индуцирует продукцию miR-155 (рис. 2) [28, 29].

Группой исследователей из США, Франции и Италии опубликована целая серия экспериментальных работ и обзоров, посвященных участию miR-155 в регуляции иммунных реакций в норме и при патологии [8, 21, 24, 30, 31]. Одна из последних работ этой группы посвящена исследованию прямой мишени miR-155 — гену-супрессору опухолевого роста *QKI* (*Quaking*), который, как показано авторами статьи, играет важную роль в иммунном ответе и развитии лейкозов. *QKI* влияет на созревание дендритных клеток и их взаимодействие с клетками-киллерами, дифференцировку Т-хелперов, экспрессию ряда интерлейкинов, функционирование липополисахаридов и их рецепторов, изменения кле-

Таблица 2. Пути передачи сигналов с участием miR-155 в некоторых клетках, определяющих иммунологические реакции

Клетка	Рецептор или лиганд	Действие
В	BCR/анти-IgM-F(ab') ₂	Активация ERK →
		Клеточная пролиферация →
	BCR + Fc γ RIIB/анти-IgM	Активация ERK ↑
		Клеточная пролиферация ↑
Макрофаги	LPS	TNF- α ↑, G-CSF ↑, SHIP1 ↑
DCs	LPS	TNF- α ↑, IL-6 ↑, IL-12 ↑, IL-23 ↑
	LPS	IL-1 β ↑, каспаза 1 ↑
	R837	IFN- α/β ↑, TNF- α ↑
Th1	TCR	IFN- γ →
Th2	TCR	IL-4/5/13 ↑
Th17	TCR	IL-17 ↑
Tregs	IL-2	Активация STAT5 ↑
CD4 T	TGF- β + IL-6	Th17 ↑
	TGF- β + IL-6 + IL-1 β	Th17 →
CD8 T	TCR	IFN- γ ↑
		Активация Akt ↑
		Клеточная пролиферация ↑

Примечание. BCR — В-клеточный рецептор; DC — дендритная клетка; LPS — липополисахарид; TNF — фактор некроза опухолей; G-CSF — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; SHIP1 — SH2-доменсодержащая инозитол-5'-фосфатаза 1; IL — интерлейкин; IFN — интерферон; Th — Т-хелпер; TCR — Т-клеточный рецептор; Treg — регуляторная Т-клетка; STAT — сигнальный белок и активатор транскрипции; TGF — трансформирующий ростовой фактор.

точного сигналинга в Т- и В-лимфоцитах, макрофагах и т.д. [32]. Авторы постулируют, что *QKI* является ключевым регулятором этих процессов именно благодаря регуляции с помощью miR-155 [30].

В табл. 2 приведены данные об изменении клеточных сигналов в иммунных клетках при изменении экспрессии miR-155, подробно описанные и суммированные в обзоре R. Mashima [10]. Кроме того, хочется отметить и обзор исследователей из США (Онкологический центр Андерсона), в котором обсуждается участие miR-155 и других ключевых микроРНК в иммунном ответе, в том числе при онкологических заболеваниях [12].

Преодоление септических реакций, особенно у онкологических больных, является актуальной клинической задачей. Поиск биологических маркеров сепсиса основан на исследовании молекулярных механизмов его развития. В связи с этим представляется весьма перспективным исследование паттернов микроРНК на разных стадиях сепсиса. Оказалось, что miR-155 входит в панель микроРНК, характерных для сепсиса [12, 28].

В недавно опубликованной работе [33] проведено сравнительное исследование большой панели циркулирующих микроРНК в плазме крови 53 здоровых доноров и 99 септических больных. Авторы полагают, что комбинированная экспрессия 5 микроРНК (miR-16, miR-29a, miR-146, miR-155 и miR-182) специфична для сепсиса ($p < 0,0001$) и играет значимую роль в его развитии, поскольку не определяется у оперированных больных при воспалительных реакциях другого характера. Показано также, что в Т-лимфоцитах больных с септическим шоком уровень miR-155 статистически достоверно превышает таковой у здоровых доноров. При введении таким пациентам глюкокортикоидов, в частности дексаметазона, уровень экспрессии miR-155 снижается в дозозависимом режиме, и пролиферация Т-лимфоцитов значимо усиливается. Тот же эффект наблюдается при трансфекции в культуру лимфоцитов олигонуклеотидов, несущих анти-miR-155-последовательность [34].

В последнее время появляется все больше данных об использовании в клинической практике растительных полифенолов, обладающих противовоспалительным и противоопухолевым действием. Среди них хочется отметить работы о влиянии ресвератрола (trans-3,4',5-trihydroxystilbene), воздействующего на сигнальный путь mTOR. Кроме того, он способен модулировать метаболизм микроРНК, в частности понижать экспрессию онкогенных miR-155 и miR-21 [21, 25]. В опытах *in vitro* и *in vivo* показано, что ресвератрол, как и куркумин — другой природный полифенол — могут уменьшать секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 6 и 8 и TNF- α), одновременно усиливая продукцию противовоспалительных, снижать экспрессию адгезионных молекул (ICAM-1) и т.д., причем ряд данных эффектов опосредуется действием

miR-155 [31, 35]. Эти факты свидетельствуют в пользу использования miR-155 в качестве терапевтической мишени при сепсисе. Полагают, что природные полифенолы могут применяться в качестве дополнительных эффективных средств в лечении сепсиса.

Гемобластозы и miR-155

МикроРНК miR-155 — мультифункциональная молекула, вовлеченная как в нормальный, так и в патологический гемопоэз, причем в случае гематологических онкологических заболеваний она выступает то в качестве онкогена, то онкосупрессора. Это зависит от клеточного контекста и типа злокачественной патологии. Тем не менее увеличение экспрессии miR-155 относится к наиболее часто фиксируемым нарушениям при гематологических патологиях. Помимо диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), оно наблюдается при остром миелоидном (AML) и остром промиелолейкоцитарном (APML) лейкозах, остром лимфобластном лейкозе (ALL), хроническом лимфоцитарном лейкозе (CLL). При мантийно-клеточной лимфоме (MCL) и хроническом миелолейкозе (CML), напротив, наблюдается снижение экспрессии miR-155 [9]. В последнем случае это может быть связано с транслокацией (9; 22) и образованием слитного белка BCR-ABL, индуцирующего угнетение экспрессии miR-155, которое коррелирует с уменьшением клеточной гибели и изменением уровня p27kip1 [36].

На рис. 3 представлена схема участия некоторых мишеней miR-155 в развитии гемобластозов.

В противоположность онкогенному обнаружено и опухолесупрессирующее действие miR-155 при некоторых формах острого миелоидного лейкоза (FLT3-wild type AML), что связано с индукцией клеточной дифференцировки и апоптозом, опосредованным активацией каспазы 3 [37]. Кроме того, упомянутая выше репрессия эндогенного SHIP1 посредством miR-155 активирует сигнальный путь PI3K/Akt, что, по некоторым данным, может приводить и к замедлению развития острого миелоидного лейкоза [38]. Ответ на вопрос о том, каковы причины таких разных результатов, должен быть дан в ходе дальнейших экспериментов.

В обзоре P. Ranganath приводятся данные и о других микроРНК, которые в значительной степени изменяют экспрессию при лейко- и лимфопролиферативных заболеваниях (miR-21, miR-15, miR-16-1, miR-126b, miR-17-92), но miR-155 занимает особое место [9]. Она влияет на развитие практически всех лимфом, за исключением мантийно-клеточной, и хотя молекулярные механизмы возникновения разных форм пока не совсем расшифрованы, они, очевидно, связаны с функционированием сигнальных путей, отвечающих за нормальный лимфогенез [39, 40], в частности, вышеупомянутый сигнальный путь JAK/STAT/SOCS [23, 26].

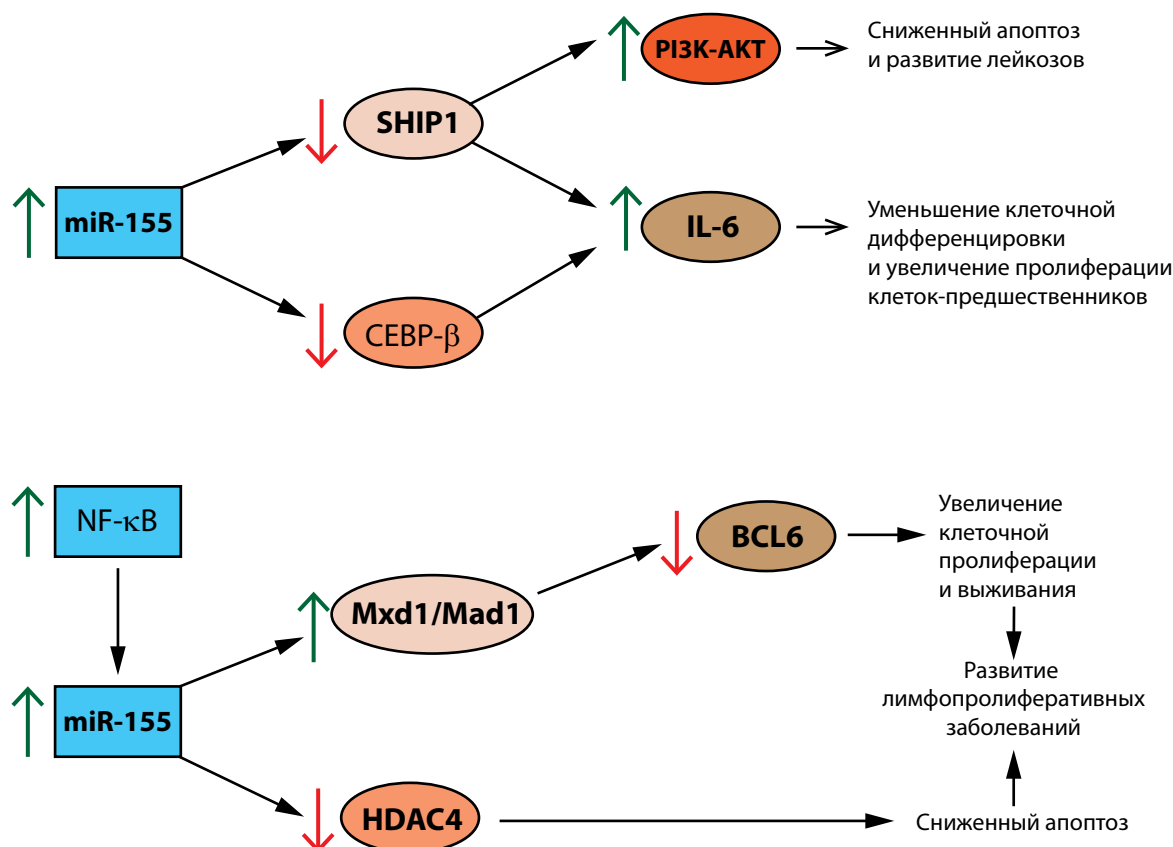


Рис. 3. Роль *miR-155* в развитии лейкозов и лимфом. Зеленые стрелки — повышенная активность, красные стрелки — пониженная активность. *SHIP1* — *SH2*-доменсодержащая инозитол-5'-фосфатаза 1; *CEBP-β* — *CCAAT enhancer-binding protein beta*; *IL* — интерлейкин; *HDAC4* — гистон-деацетилаза 4; *BCL* — *B-cell leukemia/lymphoma* (адаптировано из [9])

Нельзя не отметить, что ингибирование экспрессии *miR-155* в клетках лимфомы линии SNK-6 приводит к снижению пролиферации и усилению апоптоза, которое связывают с регуляцией экспрессии гена *FOXO3a* [23].

Солідные опухоли и *miR-155*

Наряду с другими микроРНК, *miR-155* входит в состав панелей, используемых для диагностики, прогноза и/или определения лекарственной устойчивости при многих онкологических заболеваниях [2, 13].

Ввиду того, что огромное количество работ, проведенных на разных моделях и коллекциях клинических образцов от пациентов с самыми различными онкологическими заболеваниями, демонстрируют заметные разночтения, группа китайских исследователей провела тщательный метаанализ данных, используя целый ряд информационных ресурсов [41]. Для анализа были отобраны 25 крупных исследований, включающих 1896 пациентов с различными онкологическими заболеваниями и 1226 здоровых доноров. Результаты свидетельствуют о диагностической значимости определения циркулирующей *miR-155* в сыворотке онкологических больных для европеоидной популяции (специфичность

составила 82,9 %), особенно в случае рака молочной железы (РМЖ). В азиатской популяции и при других типах неоплазий специфичность изменения экспрессии *miR-155* не так убедительна.

Как самостоятельный маркер *miR-155* используется не так часто, однако все исследователи отмечают перспективность определения данной микроРНК в качестве прогностического фактора при РМЖ, меланоме, гепатоцеллюлярной карциноме, глиомах, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) и онкологических заболеваниях пищеварительного тракта [42–48]. Интересно, что уровень продукции участников пути *JAK/STAT/SOCS*, контролируемых *miR-155*, часто используется в качестве прогностических маркеров при раке толстой и прямой кишки [49].

Заслуживает внимание тот факт, что в отличие от онкогенной *miR-21*, являющейся маркером низких показателей как общей, так и безрецидивной выживаемости больных НМРЛ, при повышенном уровне экспрессии *miR-155* в клетках опухолей (преимущественно аденокарцином) показатели общей выживаемости значимо не меняются, однако появление рецидивов и метастазов наблюдается в более ранние послеоперационные сроки [42, 46, 50]. В июне 2017 г. опублико-

вано международное исследование, выполненное под руководством G.A. Calin из Онкологического центра Андерсона, в котором на экспериментальном и большом клиническом материале (956 пациентов с НМРЛ и лимфопролиферативными заболеваниями) продемонстрировано существование механизма отрицательной обратной связи miR-155 и TP53. Авторы показали, что комбинация повышенной экспрессии miR-155 и сниженной экспрессии TP53 достоверно ассоциирована с низкими показателями выживаемости больных [51].

В экспериментах по введению опухолевых клеток РМЖ линии 4Т1 с суперэкспрессией miR-155 непосредственно в кровяное русло подопытных животных выявлено значительное увеличение метастазов в легкие, тогда как стабильная экспрессия miR-155 в первичном очаге снижает миграционный и метастатический потенциал данной клеточной линии. В ходе этих исследований показано, что *TSF4*, важный регулятор эпителиально-мезенхимального перехода (ЕМТ), является прямой мишенью miR-155, что ранее было предсказано только теоретически [52]. К тому же эти эксперименты дополнительно свидетельствуют о двойной роли данной микроРНК, определяемой типом, локализацией и стадией развития опухоли, поскольку существуют свидетельства и о промотирующем ЕМТ-действии miR-155, полученные как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [53]. Показано, что в опухолях молочной железы мышей MMTV-РyMT miR-155 воздействует на ЕМТ путем репрессии своей прямой мишени — дифференцировочного фактора C/EBP β (CCAAT-enhancer binding protein beta). Это приводит к переключению сигнального пути TGF- β в сторону увеличения скорости роста, усиливает миграцию и инвазивный потенциал клеток. Кроме того, в этой работе впервые обнаружено, что C/EBP β может действовать как активатор транскрипции Е-кадгерина [54].

Возможно, с учетом важной роли miR-155 в клетках иммунной системы следует обратить внимание и на уровень ее экспрессии в опухолеассоциированных макрофагах (ТАМ) и/или лимфоцитах, инфильтрирующих опухоль (TIL). Следует учитывать также и роль C/EBP β в подавлении воспалительных цитокинов [9].

Существуют и другие работы, не обнаружившие прогностической значимости miR-155. Исследователи из Национального института здоровья США (National Institutes of Health) протестировали 5 широко известных микроРНК (miR-21, miR-29b, miR-34a/b/c, miR-155 и let-7a) у 639 больных, радикально прооперированных по поводу НМРЛ, и обнаружили статистически значимую зависимость экспрессии микроРНК в опухоли в долговременном прогнозе только для miR-21 [55]. Надо заметить, что эта работа была выполнена в 2009–2010 гг. с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на парафиновых срезах опухолей, что может нивелировать уровни нативной экспрессии микроРНК в ткани и биологиче-

ских жидкостях. Исследования экспрессии miR-155, связанные с гетерогенностью популяции опухолевых клеток и эволюцией отдельных клеточных клонов в ходе опухолевой прогрессии, могли бы уточнить пределы ее использования в качестве прогностического онкомаркера.

В современной практике молекулярных исследований в клинике все шире используются биологические жидкости, полученные у онкологических больных.

Некоторые исследователи полагают, что уровень miR-155 в сыворотке таких больных является более ценным диагностическим маркером, чем тот же показатель в плазме [41], что, на наш взгляд, требует дополнительного тестирования.

В составе опухолевых экзосом, играющих активную роль в развитии вторичных опухолевых очагов, в частности в создании преметастатических ниш, часто обнаруживают miR-155 [6, 7, 56]. Это говорит в пользу утверждения об участии miR-155 в опухолевой прогрессии. Примечательно, что при рецидивах рака легкого содержание miR-155 и miR-21 в экзосомах, полученных из плазмы, выше, чем у больных с первичными опухолями [57]. В нашем исследовании циркулирующих микроРНК, в том числе в экзосомах, не обнаружено различий уровня miR-155 в плазме пациентов с плоскоклеточным раком легкого после удаления первичного очага, однако большинство тестированных больных на момент операции не имели видимых метастазов [58]. К сожалению, количество работ, прицельно исследующих miR-155 в метастазах или корреляции ее наличия в экзосомах с процессами формирования метастазов, ограничено.

Примечательно, что в нескольких работах последних лет на больших клинических выборках выявлена статистически значимая ассоциация функционального варианта miR-155 (полиморфизм rs767649) с риском развития и неблагоприятным прогнозом при НМРЛ [47], раке шейки матки [59] и гепатокарциномах [60]. Показано, что наличие в геноме вариантной аллели rs767649, образующейся в результате однонуклеотидной замены (A>T) во фланкирующем интроне miR-155, может увеличивать ее транскрипционную активность. Такое повышение уровня транскрипции miR-155 способствует росту опухолей и метастазов путем ингибирования экспрессии *HBPI*, *TJPI*, *SMAD5* и *PRKARIA* [47].

В данном обзоре мы не затрагиваем участия тенасцина и QKI в возникновении и прогрессии гемобластозов и солидных опухолей, хотя эта тема сейчас активно обсуждается в мировой литературе [29, 32]. На наш взгляд, роль этих белков в канцерогенезе заслуживает особого внимания, однако в большой степени она связана с функционированием иммунной системы.

Лекарственная устойчивость и miR-155

Преодоление первичной лекарственной устойчивости опухолевых клеток, как и возникновение

резистентности к химиопрепаратам в ходе лечения является одной из глобальных задач противоопухолевой терапии.

Повышенная экспрессия miR-155 во многих типах опухолей, в частности при раке легкого, РМЖ и глиомах, часто коррелирует с устойчивостью к химиотерапии [45, 53, 61, 62]. Это, конечно же, связано с ингибированием генов, участвующих в процессах, которые во многом определяют такую устойчивость. Так, часто наблюдаемая комбинированная суперэкспрессия miR-21 и miR-155 вызывает почти полное прекращение продукции сразу 3 генов-супрессоров опухолевого роста — белков SOCS1, SOCS6 и PTEN. Одновременное ингибирование этих микроРНК приводит к резкому снижению роста и метастазирования ксенографтов опухолей легкого человека у бестимусных мышей. В настоящее время ведутся исследования по совместному использованию ингибиторов этих микроРНК в клинических условиях [48]. Кроме того, угнетение сигнального пути SOCS6-STAT3 в клетках РМЖ, опосредованное miR-155, приводит к развитию резистентности к тамоксифену [62].

МикроРНК miR-155 участвует в процессах развития резистентности, не только ингибируя вышеупомянутые гены, но также путем репрессии *FOXO3a* и *RhoA* и усиления EMT- и MAPK-сигналинга [53, 61, 63]. К тому же аутофагия, связанная со снижением продукции FOXO3a, может быть спровоцирована применением химиопрепаратов или облучением [43]. Показано, что такая нерегулируемая аутофагия при остеосаркомах вызвана именно повышением уровня miR-155 и сопровождается развитием химиорезистентности [64].

Тем не менее попытки использовать miR-155 в качестве предиктивного маркера химиорезистентности к нескольким конкретным стандартным химиопрепаратам, в частности к цисплатину, этопозиду и таксанам [55, 65], не достигли желаемой цели. Исключением стали только наблюдения, касающиеся лекарственной

резистентности к 5-фторурацилу. Маркером устойчивости опухолевых клеток к его действию может являться сочетанная экспрессия miR-21, miR-27a/b и miR-155 [65].

Скорее всего, снижение уровня онкогенных микроРНК в целях преодоления лекарственной устойчивости возможно только с учетом сопутствующих молекулярных нарушений в опухолях определенного типа. Группа исследователей из Онкологического центра Андерсона показала, что использование препаратов, снижающих экспрессию miR-155 (anti-miR-155-DOPC), повышает чувствительность клеток аденокарциномы легкого, несущих мутации *p53*, к проводимой стандартной терапии у больных НМРЛ [51].

Использование анти-микроРНК в противоопухолевой терапии приобретает все больший размах, однако для miR-155 эти исследования находятся в стадии экспериментальных разработок и в большой степени связаны пока с модулированием иммунного ответа [13, 66].

Заключение

МикроРНК miR-155 относится к числу микроРНК, регулирующих целый ряд ключевых генов, ассоциированных с развитием онкологических заболеваний. Это в значительной степени связано и с ее ролью в контроле иммунитета. В последние годы ее все чаще используют как в качестве самостоятельного онкомаркера (преимущественно при гемобластозах), так и в составе прогностических и предиктивных микроРНК-панелей. Ведутся разработки противоопухолевых препаратов, мишенью которых является miR-155, а также гены, регулирующие ее экспрессию. Не вызывает сомнений, что вопрос о механизмах влияния как miR-155, так и других микроРНК на клеточный сигналинг нуждается в тщательном и многопрофильном анализе с привлечением экспериментальных, биоинформационных и клинических данных.

Финансирование. Работы авторов по тематике обзора поддержаны из средств Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-04-01 559).

Financing. The authors' work on the subjects was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project No. 16-04-01 559).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bartel D.P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;136(2):215–33.
2. Iorio M.V., Croce C.M. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol Med* 2017;9(6):852.
3. Moss T.J., Luo Z., Seviour E.G. et al. Genome-wide perturbations by miRNAs map onto functional cellular pathways, identifying regulators of chromatin modifiers. *NPJ Syst Biol Appl* 2015;1:15001.
4. Mendell J.T., Olson E.N. MicroRNAs in stress signaling and human disease. *Cell* 2012;148(6):1172–87.
5. Yu X., Harris S.L., Levine A.J. The regulation of exosome secretion: a novel function of the p53 protein. *Cancer Res* 2006;66(9):4795–801.
6. Takahashi R.U., Prieto-Vila M., Hironeka A., Ochiya T. The role of extracellular vesicle microRNAs in cancer biology. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(5):648–56.
7. Чевкина Е., Щербаков А., Журавская А. и др. Экзосомы и передача (эпигенетической) информации опухолевыми клетками. *Успехи молекулярной онкологии* 2016;2(3):8–20. [Tchevkina E.M., Shcherbakov A.M., Zhuravskaya A.Yu. et al.

- Exosomes and transfer of (epi)genetic information by tumor cells. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2016;2(3):8–20. (In Russ.).
8. Tili E., Michaille J.J., Croce C.M. MicroRNAs play a central role in molecular dysfunctions linking inflammation with cancer. *Immunol Rev* 2013;253(1):167–84.
 9. Ranganath P. MicroRNA-155 and its role in malignant hematopoiesis. *Biomark Insights* 2015;10:95–102.
 10. Mashima R. Physiological roles of miR-155. *Immunology* 2015;145(3):323–33.
 11. Elton T.S., Selemo H., Elton S.M., Parinandi N.L. Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes. *Gene* 2013;532(1):1–12.
 12. Paladini L., Fabris L., Bottai G. et al. Targeting microRNAs as key modulators of tumor immune response. *J Exp Clin Cancer Res* 2016;35:103.
 13. Higgs G., Slack F. The multiple roles of microRNA-155 in oncogenesis. *J Clin Bioinforma* 2013;3(1):17.
 14. Santos J.C., Brianti M.T., Almeida V.R. et al. *Helicobacter pylori* infection modulates the expression of miRNAs associated with DNA mismatch repair pathway. *Mol Carcinog* 2017;56(4):1372–9.
 15. Sandhu S.K., Volinia S., Costinean S. et al. miR-155 targets histone deacetylase 4 (HDAC4) and impairs transcriptional activity of B-cell lymphoma 6 (BCL6) in the Eμ-miR-155 transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(49):20047–52.
 16. Coira I.F., Rufino-Palomares E.E., Romero O.A. et al. Expression inactivation of SMARCA4 by microRNAs in lung tumors. *Hum Mol Genet* 2015;24(5):1400–9.
 17. Thompson R.C., Herscovitch M., Zhao I. et al. NF-κappaB down-regulates expression of the B-lymphoma marker CD10 through a miR-155/PU.1 pathway. *J Biol Chem* 2011;286(3):1675–82.
 18. Liu H., Patel M.R., Prescher J.A. et al. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(42):18115–20.
 19. Liu M., Zhou K., Huang Y., Cao Y. The candidate oncogene (MCRS1) promotes the growth of human lung cancer cells via the miR-155-Rb1 pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:121.
 20. Song H., Li Y., Chen G. et al. Human MCRS2, a cell-cycle-dependent protein, associates with LPTS/PinX1 and reduces the telomere length. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316(4):1116–23.
 21. Tili E., Michaille J.J. Resveratrol, microRNAs, inflammation, and cancer. *J Nucleic Acids* 2011;2011:102431.
 22. Vigorito E., Kohlhaas S., Lu D., Leyland R. miR-155: an ancient regulator of the immune system. *Immunol Rev* 2013;253(1):146–57.
 23. Ji W., Zhang X., Sun X. et al. miRNA-155 modulates the malignant biological characteristics of NK/T-cell lymphoma cells by targeting FOXO3a gene. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2014;34(6):882–8.
 24. Burocchi A., Pittoni P., Tili E. et al. Regulated Expression of miR-155 is Required for iNKT Cell Development. *Front Immunol* 2015;6:140.
 25. Tili E., Michaille J.J., Adair B. et al. Resveratrol decreases the levels of miR-155 by upregulating miR-663, a microRNA targeting JunB and JunD. *Carcinogenesis* 2010;31(9):1561–6.
 26. Yoshimura A., Ito M., Chikuma S. et al. Negative regulation of cytokine signaling in immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017;a028571.
 27. Yang S., Li F., Jia S. et al. Early secreted antigen ESAT-6 of *Mycobacterium Tuberculosis* promotes apoptosis of macrophages via targeting the microRNA155-SOCS1 interaction. *Cell Physiol Biochem* 2015;35(4):1276–88.
 28. Piccinini A.M., Midwood K.S. Endogenous control of immunity against infection: tenascin-C regulates TLR4-mediated inflammation via microRNA-155. *Cell Rep* 2012;2(4):914–26.
 29. Midwood K.S., Chiquet M., Tucker R.P., Orend G. Tenascin-C at a glance. *J Cell Sci* 2016;129(23):4321–7.
 30. Tili E., Chiabai M., Palmieri D. et al. Quaking and miR-155 interactions in inflammation and leukemogenesis. *Oncotarget* 2015;6(28):24599–610.
 31. Latruffe N., Lançon A., Frazzi R. et al. Exploring new ways of regulation by resveratrol involving miRNAs, with emphasis on inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1348(1):97–106.
 32. Darbelli L., Richard S. Emerging functions of the quaking RNA-binding proteins and link to human diseases. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2016;7(3):399–412.
 33. Vasilescu C., Dragomir M., Tanase M. et al. Circulating miRNAs in sepsis-A network under attack: an in-silico prediction of the potential existence of miRNA sponges in sepsis. *PLoS One* 2017;12(8):e0183334.
 34. Chen Y., Wang G., Liu Z. et al. Glucocorticoids regulate the proliferation of T cells via miRNA-155 in septic shock. *Exp Ther Med* 2016;12(6):3723–8.
 35. Ma F., Liu F., Ding L. et al. Anti-inflammatory effects of curcumin are associated with down regulating microRNA-155 in LPS-treated macrophages and mice. *Pharm Biol* 2017;55(1):1263–73.
 36. Edalati Fathabad M., Karimipoor M., Alizadeh S. et al. miR-155 effectively induces apoptosis in K562 Philadelphia positive cell line through upregulation of p27kip1. *Bioimpacts* 2017;7(2):109–14.
 37. Palma C.A., Al Sheikh D., Lim T.K. et al. MicroRNA-155 as an inducer of apoptosis and cell differentiation in Acute Myeloid Leukaemia. *Mol Cancer* 2014;13:79.
 38. Xue H., Hua L.M., Guo M., Luo J.M. SHIP1 is targeted by miR-155 in acute myeloid leukemia. *Oncol Rep* 2014;32(5):2253–9.
 39. Rai D., Kim S.W., McKeller M.R. et al. Targeting of SMAD5 links microRNA-155 to the TGF-beta pathway and lymphomagenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(7):3111–6.
 40. Dagan L.N., Jiang X., Bhatt S. et al. miR-155 regulates HGAL expression and increases lymphoma cell motility. *Blood* 2012;119(2):513–20.
 41. Hou Y., Wang J., Wang X. et al. Appraising microRNA-155 as a noninvasive diagnostic biomarker for cancer detection: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(2):e2450.
 42. Xu T.P., Zhu C.H., Zhang J. et al. MicroRNA-155 expression has prognostic value in patients with non-small cell lung cancer and digestive system carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(12):7085–90.
 43. Bertoli G., Cava C., Castiglioni I. MicroRNAs: new biomarkers for diagnosis, prognosis, therapy prediction and therapeutic tools for breast cancer. *Theranostics* 2015;5(10):1122–43.
 44. Mirzaei H., Gholamin S., Shahidsales S. et al. MicroRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. *Eur J Cancer* 2016;53:25–32.
 45. Barbano R., Palumbo O., Pasculli B. et al. A miRNA signature for defining aggressive phenotype and prognosis in gliomas. *PLoS One* 2014;9(10):e108950.
 46. Wang F., Zhou J., Zhang Y. et al. The value of microRNA-155 as a prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(8):e0136889.
 47. Xie K., Ma H., Liang C. et al. A functional variant in miR-155 regulation region contributes to lung cancer risk and survival. *Oncotarget* 2015;6(40):42781–92.
 48. Xue X., Liu Y., Wang Y. et al. MiR-21 and MiR-155 promote non-small cell lung cancer progression by downregulating SOCS1, SOCS6, and PTEN. *Oncotarget* 2016;7(51):84508–19.
 49. Slattery M.L., Lundgreen A., Kadlubar S.A. et al. JAK/STAT/SOCS-signaling pathway and colon and rectal cancer. *Mol Carcinog* 2013;52(2):155–66.
 50. Yang M., Shen H., Qiu C. et al. High expression of miR-21 and miR-155 predicts recurrence and unfavourable survival in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2013;49(3):604–15.
 51. van Roosbroeck K., Fanini F., Setoyama T. et al. Combining anti-mir-155 with chemotherapy for the treatment of lung cancers. *Clin Cancer Res* 2017;23(11):2891–904.

52. Xiang X., Zhuang X., Ju S. et al. miR-155 promotes macroscopic tumor formation yet inhibits tumor dissemination from mammary fat pads to the lung by preventing EMT. *Oncogene* 2011;30(31):3440–53.
53. Yu D., Lv M., Chen W. et al. Role of miR-155 in drug resistance of breast cancer. *Tumor Biol* 2015;36(3):1395–401.
54. Johansson J., Berg T., Kurzejamska E. et al. MiR-155-mediated loss of C/EBP β shifts the TGF- β response from growth inhibition to epithelial-mesenchymal transition, invasion and metastasis in breast cancer. *Oncogene* 2013;32(50):5614–24.
55. Voortman J., Goto A., Mendiboure J. et al. MicroRNA expression and clinical outcomes in patients treated with adjuvant chemotherapy after complete resection of non-small cell lung carcinoma. *Cancer Res* 2010;70(21):8288–98.
56. Yu X., Odenthal M., Fries J.W. Exosomes as miRNA Carriers: formation-function-future. *Int J Mol Sci* 2016;17(12).
57. Munagala R., Aqil F., Gupta R.C. Exosomal miRNAs as biomarkers of recurrent lung cancer. *Tumour Biol* 2016;37(8):10703–14.
58. Aushev V.N., Zborovskaya I.B., Laktionov K.K. et al. Comparisons of microRNA patterns in plasma before and after tumor removal reveal new biomarkers of lung squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2013;8(10):e78649.
59. Wang S., Cao X., Ding B. et al. The rs767649 polymorphism in the promoter of miR-155 contributes to the decreased risk for cervical cancer in a Chinese population. *Gene* 2016;595(1):109–14.
60. Ji J., Xu M., Tu J. et al. MiR-155 and its functional variant rs767649 contribute to the susceptibility and survival of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016;7(37):60303–9.
61. Kong W., He L., Coppola M. et al. MicroRNA-155 regulates cell survival, growth, and chemosensitivity by targeting FOXO3a in breast cancer. *J Biol Chem* 2010;285(23):17869–79.
62. Teoh S.L., Das S. The role of MicroRNAs in diagnosis, prognosis, metastasis and resistant cases in breast cancer. *Curr Pharm Des* 2017;23(12):1845–59.
63. Urbánek P., Klotz L.O. Posttranscriptional regulation of FOXO expression: microRNAs and beyond. *Br J Pharmacol* 2017;174(12):1514–32.
64. Chen L., Jiang K., Jiang H., Wei P. miR-155 mediates drug resistance in osteosarcoma cells via inducing autophagy. *Exp Ther Med* 2014;8(2):527–32.
65. Geretto M., Pulliero A., Rosano C. et al. Resistance to cancer chemotherapeutic drugs is determined by pivotal microRNA regulators. *Am J Cancer Res* 2017;7(6):1350–71.
66. Shah M.Y., Ferrajoli A., Sood A.K. et al. microRNA therapeutics in cancer – an emerging concept. *E Bio Medicine* 2016;12:34–42.