

Экспрессия АНР-регулируемых и PD-L1-регулирующих микроРНК при плоскоклеточном раке легкого

В. В. Конончук¹, Т. С. Калинина¹, Д. А. Ахметова², В. В. Козлов³, Л. Ф. Гуляева¹

¹НИИ молекулярной биологии и биофизики ФГБУН «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск

²ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск

³ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Введение. Несмотря на современные достижения в области исследований риска развития, иммунологического контроля и вариантов лечения рака легкого (РЛ), он является основной причиной смерти от онкологических заболеваний. Табакокурение остается преобладающим фактором риска развития РЛ, особенно одного из его агрессивных подтипов – плоскоклеточного рака легкого (ПКРЛ). Входящий в состав сигаретного дыма бензо[а]пирен способствует активации арил-гидрокарбонowego рецептора (AhR). AhR регулирует экспрессию многих онкогенов, в том числе PD-L1, положительный статус которого является показанием к иммунотерапии – одной из основных стратегий лечения ПКРЛ. Однако для улучшения эффективности лечения ПКРЛ необходим дальнейший поиск новых диагностических, прогностических и терапевтических маркеров. В качестве таких маркеров могут выступать микроРНК (miRs), обладающие высокой стабильностью и присутствующие в биологических жидкостях.

Цель исследования. Поиск микроРНК, которые потенциально могут служить диагностическими маркерами или терапевтическими мишенями при ПКРЛ. Для этого были отобраны микроРНК, в промоторных областях которых содержатся сайты связывания AhR, или мишенью которых является PD-L1.

Материалы и методы. На базе торакального отделения Новосибирского клинического онкологического диспансера была собрана биобанка образцов опухолевой и условно-нормальной тканей легкого ($n = 40$). Относительные уровни выбранных микроРНК были исследованы с использованием метода ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты. Уровни miR-342 и miR-181a в тканях ПКРЛ были снижены в 3 раза относительно условно нормальной ткани. Экспрессия miR-181a и miR-155 ассоциирована с размером опухоли (более низкие уровни в опухолях более 3 см) и наличием метастазов в лимфатических узлах (уровни ниже в 3 и 2 раза в случаях с метастазами). Уровень miR-146a снижался в 3 раза у пациентов с метастатическим поражением лимфоузлов. Также была обнаружена достоверная связь уровней miR-93, miR-181a и miR-155 с экспрессионным статусом PD-L1.

Заключение. Профиль экспрессии miR-146a, miR-93, miR-181a и miR-155 различается у пациентов с ПКРЛ в зависимости от статуса PD-L1 и наличия или отсутствия метастазов в лимфоузлах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плоскоклеточный рак легкого, AhR, микроРНК, PD-L1.

Финансирование. Работа поддержана грантом РНФ № 22–15–00065.

Expression of AHR-regulated and PD-L1-regulated microRNAs in squamous cell lung cancer

V. V. Kononchuk¹, T. S. Kalinina¹, D. A. Akhmetova², V. V. Kozlov³, L. F. Gulyaeva¹

¹Research Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Centre for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State National Research University, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

Introduction. Despite modern advances in research into the risk of development, immunological control and treatment options for lung cancer (LC), it is the leading cause of death from cancer. Tobacco smoking remains the predominant risk factor for the development of lung cancer, especially one of its aggressive subtypes, squamous cell lung cancer (SCLC). Benzo[a]pyrene, a component of cigarette smoke, promotes the activation of the aryl-hydrocarbon receptor (AhR). AhR regulates the expression of many oncogenes, including PD-L1, the positive status of which is an indication for immunotherapy, one of the main treatment strategies for SCLC. However, to improve the effectiveness of treatment of SCLC, further search for new diagnostic, prognostic and therapeutic markers is necessary. MicroRNAs (miRs), which are highly stable and present in biological fluids, can act as such markers.

Objective. Search for microRNAs that could potentially serve as diagnostic markers or therapeutic targets for SCLC. For this purpose, microRNAs were selected whose promoter regions contain AhR binding sites or whose target is PD-L1.

Materials and methods. A biocollection of tumor and conditionally normal lung tissue samples ($n = 40$) was collected at the thoracic department of the Novosibirsk Clinical Oncology Dispensary. The relative levels of selected miRNAs were examined using real-time reverse transcription-PCR (RT-PCR) technique.

Results. The levels of miR-342 and miR-181a in SCLC tissues were reduced by 3 times relative to conditionally normal tissue. The expression of miR-181a and miR-155 is associated with tumor size (lower levels in tumors larger than 3 cm) and the presence of metastases in the lymph nodes (3- and 2-fold lower levels in cases with metastases). The level of miR-146a decreased by 3 times in patients with metastatic lesions of lymph nodes. A significant relationship between the levels of miR-93, miR-181a and miR-155 and the expression status of PD-L1 was also found.

Conclusions. The expression profile of miR-146a, miR-93, miR-181a and miR-155 differs in SCLC patients depending on PD-L1 status and the presence or absence of lymph node metastases.

KEYWORDS: squamous cell lung cancer, AhR, microRNA, PD-L1.

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 22–15–00065.

Таблица 1

Последовательности праймеров для обратной транскрипции микроРНК

Ген	Последовательность праймеров
U48	5'-GTTGGCTCTGGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACCAGAGCCAACGGTCAG-3'
U44	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAGTCAGTT-3'
miR-21	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACTCAACATC-3'
miR-342	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACGGGTG-3'
miR-181a	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACTCACCG-3'
miR-155	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACCCCTAT-3'
miR-146a	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACACAGCCTA-3'
miR-93	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACCTACCTGC-3'

Рак легкого (РЛ) занимает первое место по числу смертей среди онкологических заболеваний [1]. РЛ подразделяется на два основных гистотипа: мелкоклеточный РЛ и немелкоклеточный РЛ (НМРЛ). Плоскоклеточный РЛ (ПКРЛ) представляет собой наиболее агрессивный подтип НМРЛ. Пятилетняя выживаемость у пациентов с данным заболеванием составляет менее 2 % [2, 3]. Инициация и прогрессирование ПКРЛ представляют собой сложный патологический процесс, включающий в себя нарушение экспрессии онкогенов и генов – супрессоров опухоли. Общеизвестно, что основным фактором риска ПКРЛ является курение. Воздействие сигаретного дыма приводит к многочисленным геномным изменениям, наблюдаемым в клетках ПКРЛ.

Одним из компонентов сигаретного дыма является бензо[а]пирен, содержание которого, по данным Международного агентства по изучению рака (IARC), составляет 22,92–26,27 нг на одну сигарету [4]. Многочисленные исследования на животных и клетках человека показали, что бензо[а]пирен способен связываться и активировать арил-гидрокарбонный рецептор (AhR), что приводит к изменению уровня транскрипции многих генов – мишеней рецептора [5, 6]. Потенциально такое изменение профиля экспрессии онкогенных или опухолю-супрессирующих мишеней может способствовать злокачественной трансформации клеток. Как правило, такие гены-мишени имеют на своих дистальных промоторах элементы ответов на ксенобиотики (XRE), также известные как элементы диоксинового ответа (DRE). Одними из таких мишеней могут являться микроРНК. Можно предположить, что экспрессия некоторых микроРНК будет изменяться в ответ на действие бензо[а]пирена, если в промоторных областях этих микроРНК содержатся элементы DRE. Другой важной мишенью для AhR является ген *CD274*, кодирующий белок PD-L1, участвующий в механизме «ускользания» опухоли от иммунного контроля [7].

Одним из эффективных подходов в лечении ПКРЛ является иммунотерапия, однако данный метод терапии является действенным лишь для части PD-L1+ пациентов. Статус PD-L1 определяется с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования опухолевого материала. Однако ИГХ имеет ряд недостатков, а экспрессия *PD-L1* высокогетерогенна, что может приводить к ложноотрицательным или ложноположительным результатам. По этим причинам глобальной проблемой на протяжении последних лет является поиск дополнительных мишеней, направленных на молекулярную диагностику и лечение ПКРЛ.

Цель исследования: поиск микроРНК, которые потенциально могут служить диагностическими маркерами или терапевтическими мишенями при ПКРЛ.

Материалы и методы

Биоколлекция из 40 пар образцов опухолевых и прилежащих нормальных тканей легкого человека, фиксированных в РНК-сохраняющем растворе, была собрана на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» в 3-м онкологическом (торакальном) отделении. Образцы легочной ткани были получены от пациентов мужского пола в процессе торакоскопической резекции легкого. Все пациенты, включенные в исследование, не получали неоадьювантной химиотерапии и являлись курильщиками. Медианный возраст пациентов составил 67 лет (от 53 до 79 лет). В исследование были включены 13 пациентов I стадии, 14 – II стадии, 13 – III стадии.

Забор материала проводили после письменного согласия пациента, факт забора материала занесен в протокол согласно стандартам этического комитета Российской Федерации. Все экспериментальные процедуры были одобрены биоэтическим комитетом Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины.

Образцы нормальной и опухолевой тканей легкого помещали в раствор для стабилизации РНК и хранили при температуре –20 °С. Экстракция микроРНК из образцов производилась термоиндуцированным лизисом с изотиоционатом гуанидина, в качестве соосадителя использовался гликоген.

ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Относительные уровни экспрессии микроРНК измеряли с помощью ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием stem-loop – праймеров и коммерческого набора RT-M – MuLV-RH («БиолабМикс», Россия). ПЦР в реальном времени проводили с использованием реакционной смеси «БиоМастер» UDG HS-qPCR (2×) («БиолабМикс», Россия). Для обнаружения продуктов ПЦР применяли систему обнаружения CFX96™ (Bio-Rad Laboratories, США). Малые ядерные РНК U44 и U48 использовали для нормализации данных.

Праймеры для обратной транскрипции приведены в *таблице 1*.

Для ОТ-ПЦР использовали специфические олигонуклеотиды, приведенные в *таблице 2*.

Каждый образец анализировали в трех повторах. Относительный уровень экспрессии оценивали на основе

Таблица 2
Последовательности праймеров для ПЦР микроРНК

miRNA	Последовательности праймеров	
U44	Прямой	5'-GCCGCTCTTAATAGCTCT-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACAGTCAGT-(BHQ1)-3'
U48	Прямой	5'-GAGTGATGATGACCCAGGTAA-3'
	Обратный	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACCAGAGCCAACGGTCAG-(BHQ1)-3'
miR-21	Прямой	5'-GCCGCTAGCTTATCAGACT-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACTCAACATC-(BHQ1)-3'
miR-342	Прямой	5'-GCCGCTCTCACACGAAATCG-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACACGGGTGC-(BHQ1)-3'
miR-181a	Прямой	5'-GCCGCAACATTCAACGCTGT-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACACTCACCG-(BHQ1)-3'
miR-155	Прямой	5'-GCCGCTTAATGCTAATCGTG-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACACCCCTAT-(BHQ1)-3'
miR-146a	Прямой	5'-GCCGTGAGAACTGAATCCA-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'
	Зонд	5'-(R 6G)-TTCGCACTGGATACGACACAGCCTA-(BHQ1)-3'
miR-93	Прямой	5'-GCCGCCAAAGTGCTGTCGT-3'
	Обратный	5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTA-3'

значений порогового цикла (Ct) с учетом эффективности ПЦР (E) как для анализируемой, так и эталонной микроРНК.

Отбор микроРНК. miR-21, miR-342, и miR-93 были отобраны в соответствии с данными ранее проведенного биоинформатического анализа [6]. Кроме этого, с помощью базы данных Harmonizome (<https://maayanlab.cloud/harmonizome>, дата обращения – 26.06.2023), в которой содержится информация о результатах ChIP-анализов, были отобраны также микроРНК-181a и микроРНК-146a [8]. Анализ данных литературы позволил выбрать микроРНК, мишенью которых является PD-L1. К ним относятся miR-181a, miR-155 и miR-146a [9–11].

Статистический анализ. Программное обеспечение Statistica 12 (TIBCO Software, США) использовалось для статистического анализа данных. Данные представлены в виде медианных значений. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Данные с $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования

В первую очередь мы оценили профиль экспрессии отобранных микроРНК в опухолевых и нормальных тканях пациентов с ПКРЛ. Уровни miR-342 и miR-181a были ниже в ткани ПКРЛ по сравнению с неизменной прилегающей тканью легкого (табл. 3).

Для поиска потенциальных маркеров дополнительно была проанализирована связь уровней экспрессии отобранных микроРНК с клинико-патологическими характеристиками пациентов с ПКРЛ (табл. 4).

Было обнаружено достоверное снижение AhR-регулируемой miR-93 в 3 раза у пациентов старше 67 лет. Экспрессия PD-L1-регулирующих miR-181a и miR-155 была снижена в опухолях большего размера (с увеличением T-стадии уровень данных микроРНК уменьшался в 2 и 4 раза соответственно), а у пациентов с метастазами – в лимфоузлах (в группе N1–N3 уровень miR-181a и miR-155 снижался в 2 и 3 раза соответственно по сравнению с группой N0) (табл. 5).

Далее была определена взаимосвязь уровней экспрессии отобранных микроРНК со статусом PD-L1. Для этого в полученных данных иммуногистохимического исследования были выделены три группы в соответствии с TPS (оценка количества опухолевых клеток, в которых экспрессируется белок) PD-L1: первая группа TPS < 1 % (PD-L1 0), вторая группа TPS от 1 до 49 % включительно (PD-L1+) и третья группа TPS от 50 до 100 % (PD-L1+). PD-L1 TPS < 1 % считался отрицательным (табл. 6).

В результате были выявлены достоверные ассоциации уровней AhR-регулируемой miR-93 и PD-L1-регулирующих miR-155 и miR-181a с экспрессионным статусом PD-L1.

Таблица 3
Относительные уровни экспрессии исследуемых микроРНК в образцах тканей пациентов с плоскоклеточным раком легкого

N*	Относительный уровень** микроРНК и р-значение											
	miR-21	p	miR-342	p	miR-93	p	miR-181a	p	miR-146a	p	miR-155	p
40	1,37 [0,02–11,65]	0,706	0,33 [0,01–2,63]	0,040	1,63 [0,02–10,02]	0,356	0,36 [0,01–2,90]	0,042	0,60 [0,01–8,57]	0,586	1,47 [0,01–13,24]	0,613

Примечание: * – N – число пациентов; ** – медиана и диапазон относительного изменения уровней микроРНК в опухоли легкого по сравнению с парной нормальной (прилегающей) тканью.

Обсуждение

Инициация и прогрессирование ПКРЛ представляет собой сложный патологический процесс, при этом в большинстве случаев он развивается у курящих людей. Входящий в состав сигаретного дыма бензо[а]пирен способствует активации AhR, который может регулировать экспрессию микроРНК через связывание с DRE элементами в их промоторах.

Терапия ПКРЛ затруднена вследствие его генетической гетерогенности и агрессивного клинического течения. Иммунотерапия представляет собой наиболее оптимальное решение для лечения ПКРЛ, однако для назначения данной терапии необходимо быстрое и точное определение статуса PD-L1 у пациентов. Точная диагностика статуса PD-L1 затруднена ввиду высокой гетерогенности его экспрессии в опухоли. Поэтому поиск маркеров, позволяющих уточнять статус PD-L1, представляет актуальную задачу. В качестве маркеров могут выступать микроРНК. В последние годы

Таблица 4
Клинико-патологические характеристики пациентов с плоскоклеточным раком легкого

Клинико-патологические характеристики		Размер группы, шт.
Возраст	<67*	19
	≥67	21
Т-стадия	T1	10
	T2	21
	T3	6
	T4	3
N-стадия	N0	24
	N1	14
	N2	2
	N3	0

Примечание: * – медианное значение.

Таблица 5
Ассоциация уровней экспрессии исследуемых микроРНК с клинико-патологическими характеристиками пациентов с плоскоклеточным раком легкого

Характеристики		Относительный уровень микроРНК и р-значение					
		miR-21		miR-342		miR-93	
		Медиана (диапазон)	p	Медиана (диапазон)	p	Медиана (диапазон)	p
Возраст	<67	1,62 (0,09–11,65)	0,493	0,43 (0,01–2,58)	0,519	4,25 (0,11–10,02)	0,032
	≥67	0,85 (0,02–10,01)		0,24 (0,01–2,63)		1,39 (0,02–4,98)	
Т-стадия	T1	1,22 (0,11–11,65)	0,690	0,47 (0,04–2,58)	0,385	2,87 (1,35–4,98)	0,310
	T2–T4	1,47 (0,02–6,24)		0,21 (0,01–2,62)		0,82 (0,02–10,02)	
N-стадия	N0	1,58 (0,02–11,65)	0,547	0,33 (0,01–2,58)	0,231	2,11 (0,04–10,02)	0,171
	N1–N3	0,61 (0,09–5,43)		0,17 (0,01–2,63)		0,78 (0,02–6,31)	
		miR-181a		miR-155		miR-146a	
Возраст	<67	0,37 (0,03–2,90)	0,464	2,43 (0,01–13,24)	0,032	1,64 (0,09–8,57)	0,197
	≥67	0,32 (0,01–1,25)		1,37 (0,01–11,80)		0,49 (0,01–4,79)	
Т-стадия	T1	0,60 (0,10–2,78)	0,030	4,25 (1,06–6,48)	0,310	1,95 (0,18–8,57)	0,115
	T2–T4	0,29 (0,01–2,90)		1,01 (0,01–13,24)		0,41 (0,01–8,56)	
N-стадия	N0	0,43 (0,01–2,90)	0,049	2,16 (0,01–13,24)	0,043	2,86 (0,01–8,57)	0,570
	N1–N3	0,19 (0,01–1,18)		0,78 (0,04–5,56)		0,31 (0,01–4,79)	

Таблица 6
Связь экспрессии исследуемых микроРНК с уровнем PD-L1 (0%, 1–49% и 50–100%)

микроРНК	PD-L1-статус	Медианное значение	Диапазон		p		
			Min	Max	(1) против (2)	(1) против (3)	(2) против (3)
miR-21	PD-L1 0 (1)	0,764	0,015	4,656	0,665	0,368	0,205
	PD-L1– (2)	1,349	0,089	5,431			
	PD-L1+ (3)	0,945	0,091	1,743			
miR-342	PD-L1 0 (1)	0,150	0,011	1,261	0,426	0,559	0,104
	PD-L1– (2)	0,498	0,021	1,242			
	PD-L1+ (3)	0,203	0,012	0,539			
miR-93	PD-L1 0 (1)	0,980	0,040	4,250	0,714	0,034	0,020
	PD-L1– (2)	0,820	0,180	6,310			
	PD-L1+ (3)	4,070	1,800	6,360			
miR-181a	PD-L1 0 (1)	0,104	0,003	1,089	0,049	0,345	0,632
	PD-L1– (2)	0,209	0,026	0,369			
	PD-L1+ (3)	0,293	0,285	0,432			
miR-155	PD-L1 0 (1)	0,473	0,013	1,587	0,466	0,019	0,250
	PD-L1– (2)	2,264	0,349	5,561			
	PD-L1+ (3)	5,957	2,486	6,477			
miR-146a	PD-L1 0 (1)	0,230	0,000	1,040	0,051	0,213	0,531
	PD-L1– (2)	2,120	0,10	4,790			
	PD-L1+ (3)	0,660	0,18	8,570			

микроРНК все чаще выступают в качестве потенциальных биомаркеров различных злокачественных неоплазий. Например, было показано, что экспрессия miR-342 и miR-181a изменяется как при раке молочной железы, так и при НМРЛ, и эти микроРНК участвуют в регуляции клеточной пролиферации [12–15]. В нашем исследовании также выявлено снижение уровней miR-342 и miR-181a при ПКРЛ, что подтверждает их диагностический потенциал.

В настоящей работе была проанализирована связь экспрессии AhR-регулируемых miR-21, miR-342, miR-93 и PD-L1-регулирующих miR-181a, miR-155 и miR-146 с характеристиками пациентов с диагнозом ПКРЛ и экспрессионным статусом PD-L1. Было выявлено, что уровень miR-93 достоверно снижается у пациентов старше 67 лет, тогда как уровни miR-181a и miR-155 достоверно ниже в опухолях размера более 3 см и в опухолях пациентов с метастазами в лимфоузлах. Обнаружены достоверные ассоциации уровней AhR-регулируемой miR-93 и PD-L1-регулирующих miR-155 и miR-181a с экспрессионным статусом PD-L1. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым miR-155 подавляет уровень PD-L1 в клеточных линиях аденокарциномы легкого [16], а miR-93 – у пациентов с диагнозом «рак молочной железы» [17].

Таким образом, можно заключить, что изменение экспрессии PD-L1-регулирующих и AhR-регулируемых miR-155, miR-181a, miR-342 и miR-93 действительно может сопутствовать прогрессии ПКРЛ, а уровни их экспрессии могут выступать маркерами некоторых клинико-патологических характеристик опухоли. Полученные нами данные в дальнейшем могут быть использованы при разработке новых тест-систем для диагностики статуса PD-L1 или новых методов таргетной терапии.

Благодарности

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Протеомный анализ» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075–15–2021–691).

Сведения об авторах

Конончук Владислав Владимирович, м.н.с.¹, SPIN: 4757–9310, Author ID: 57196080138, Researcher ID: AAM-7054–2021, ORCID: 0000–0003–4070–2421
Калинина Татьяна Сергеевна, к.б.н., н.с.¹, SPIN: 2630–9277, Author ID: 57196447739, Researcher ID: AAU-4594–2020, ORCID: 0000–0002–2698–0866
Ахметова Динара, студент², Author ID: 57970687600
Козлов Вадим Викторович, к.м.н., зав. отделением торакальной хирургии³, Author ID: 57195835710
Гуляева Людмила Федоровна, д.б.н., зав. лабораторией¹, SPIN: 3497–8325, Author ID: 7003566821, Researcher ID: A-8890–2016, ORCID: 0000–0002–7693–3777

¹НИИ молекулярной биологии и биофизики ФГБУН «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск

²ФАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск

³ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», г. Новосибирск

Автор для переписки: Конончук Владислав Владимирович, E-mail: cvt.vvk@gmail.com

Для цитирования: Конончук В.В., Калинина Т.С., Ахметова Д.А., Козлов В.В., Гуляева Л.Ф. Экспрессия АНР-регулируемых и PD-L1-регулирующих микроРНК при плоскоклеточном раке легкого. Медицинский алфавит. 2023; (36): 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-30-34>

Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71 (3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Zappa C., Mousa S. A. Non-small cell lung cancer: Current treatment and future advances. *Transl. Lung Cancer Res*. 2016; 5 (3): 288–300. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.06.07>
- Bozinovski S. et al. COPD and squamous cell lung cancer: Aberrant inflammation and immunity is the common link. *British Journal of Pharmacology*. 2016; 173 (4): 638–648. <https://doi.org/10.1111/bjph.13198>
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks to Humans. 2014; 100F: 423–428.
- Souza T., Jennen D., van Delft J., Herwijnen M., Kyrtoupolos S., Kleinjans J. New insights into BaP-induced toxicity: Role of major metabolites in transcriptomics and contribution to hepatocarcinogenesis. *Arch. Toxicol*. 2016; 90 (6): 1449–1458. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1572-z>
- Ovchinnikov V. Y., Antonets D. V., Gulyaeva L. F. The search of CAR, AhR, ESRs binding sites in promoters of intronic and intergenic microRNAs. *J. Bioinform. Comput. Biol*. 2018; 16 (1). <https://doi.org/10.1142/s0219720017500299>
- Alsaab H. O. et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; 8 (AUG): 561. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00561>
- Rouillard A. D., Gundersen G. W., Fernandez N. F., Wang Z., Monteiro C. D., McDermott M. G., Ma'ayan A. The harmonizome: A collection of processed datasets gathered to serve and mine knowledge about genes and proteins. *Database (Oxford)*. 2016; 2016: baw100.
- Wang S., Xu L., Che X., Li C., Xu L., Hou K., Fan Y., Wen T., Qu X., Liu Y. E3 ubiquitin ligases Cbl-b and c-Cbl downregulate PD-L1 in EGFR wild-type non-small cell lung cancer. *FEBS Lett*. 2018; 592 (4): 621–630. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12985>
- Peng L., Chen Z., Chen Y., Wang X., Tang N. MIR 155HG is a prognostic biomarker and associated with immune infiltration and immune checkpoint molecules expression in multiple cancers. *Cancer Med*. 2019; 8 (17): 7161–7173. <https://doi.org/10.1002/cam4.2583>
- Mastroianni J., Stickel N., Andriova H., Hanke K., Melchinger W., Duquesne S., Schmidt D., Falk M., Andrieux G., Pfeifer D., Dierbach H., Schmitt-Graeff A., Meiss F., Boerries M., Zeiser R. miR-146a controls immune response in the melanoma microenvironment. *Cancer Res. Europe PMC Funders*. 2019; 79 (1): 183. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-1397>
- Xie X. et al. miR-342-3p targets RAP2B to suppress proliferation and invasion of non-small cell lung cancer cells. *Tumor Biol*. 2015; 36 (7): 5031–5038. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3154-3>
- Shi Q., Zhou Z., Ye N., Chen Q., Zheng X., Fang M. MiR-181a inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation by targeting CDK1. *Cancer Biomarkers*. 2017; 20 (4): 539–546. <https://doi.org/10.3233/cbm-170350>
- Crippa E., Folini M., Pennati M., Zaffaroni N., Pierotti M. A., Gariboldi M. miR-342 overexpression results in a synthetic lethal phenotype in BRCA1-mutant HCC 1937 breast cancer cells. *Oncotarget*. 2016; 7 (14): 18594. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7617>
- Yang C., Tabatabaei S. N., Ruan X., Hardy P. The Dual Regulatory Role of MiR-181a in Breast Cancer. *Cell. Physiol. Biochem*. 2017; 44 (3): 843–856. <https://doi.org/10.1159/000485351>
- Huang J. et al. MicroRNA-155-5p suppresses PD-L1 expression in lung adenocarcinoma. *FEBS Open Bio*. 2020; 10 (6): 1065. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12853>
- Yang M. et al. MiR-93-5p regulates tumorigenesis and tumor immunity by targeting PD-L1/CCND1 in breast cancer. *Ann. Transl. Med*. 2022; 10 (4): 203–203. <https://doi.org/10.21037/atm-22-97>

Статья поступила / Received 13.11.23
 Получена после рецензирования / Revised 06.12.23
 Принята в печать / Accepted 11.12.23

About authors

Kononchuk Vladislav V., junior researcher¹, SPIN: 4757–9310, Author ID: 57196080138, Researcher ID: AAM-7054–2021, ORCID: 0000–0003–4070–2421
Kalinina Tatiana S., PhD Bio, researcher¹, SPIN: 2630–9277, Author ID: 57196447739, Researcher ID: AAU-4594–2020, ORCID: 0000–0002–2698–0866
Akhmetova Dinara A., student², Author ID: 57970687600
Kozlov Vadim V., PhD Med, head of Dept of Thoracic Surgery³, Author ID: 57195835710
Gulyaeva Lyudmila F., Dbio Sci (habil.), head of Laboratory¹, SPIN: 3497–8325, Author ID: 7003566821, Researcher ID: A-8890–2016, ORCID: 0000–0002–7693–3777

¹Research Institute of Molecular Biology and Biophysics of Federal Research Centre for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State National Research University, Novosibirsk, Russia

³Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Kononchuk Vladislav V. E-mail: cvt.vvk@gmail.com

For citation: Kononchuk V. V., Kalinina T. S., Akhmetova D. A., Kozlov V. V., Gulyaeva L. F. Expression of AHR-regulated and PD-L1-regulated microRNAs in squamous cell lung cancer. *Medical alphabet*. 2023; (36): 30–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-30-34>

