



УДК 577.2.01; 616-006.484

И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, Республика Башкортостан, Россия

## УЧАСТИЕ МИКРОРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Глиальные опухоли являются наиболее распространенной формой первичных опухолей головного мозга, которые в процессе роста могут трансформироваться в злокачественную мультиформную глиобластому (GBM). В последние годы молекулярные механизмы, способствующие онкогенезу, становятся все более очевидными, но многое еще предстоит изучить. МикроРНК (miRNAs) представляют собой короткие не кодирующие РНК, длиной 18-22 нуклеотида, которые функционируют как ключевые регуляторы различных биологических процессов посредством отрицательного контроля над экспрессией генов на посттранскрипционном уровне. Новые данные свидетельствуют о том, что микроРНК играют важную роль в развитии опухолей человека. В последние годы наблюдается значительный прогресс в исследованиях о роли микроРНК в онкогенезе опухолей головного мозга, особенно в глиомах и ее злокачественных формах. МикроРНК регулируют широкий спектр опухолевых процессов, включая клеточную пролиферацию, дифференцировку, ангиогенез, инвазию и апоптоз. Профилирование экспрессии микроРНК при различных патологических состояниях человека является быстро развивающейся областью, и вполне вероятно, что знания, полученные из этих исследований в отношении генеза глиом, будут иметь потенциал в области малоинвазивной терапии с участием микроРНК для улучшения прогноза у пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** микроРНК, глиома, глиобластома, экспрессия, патогенез, терапия

### 1. Введение

Глиомы являются наиболее распространенными (~ 80%) первичными опухолями центральной нервной системы человека. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) об опухолях центральной нервной системы (ЦНС) глиомы были классифицированы по четырем основным гистологическим группам (I-IV классы) в соответствии с их микроскопическими характеристиками (такими как цитологическая атипия, анаплазия, митотическая активность, микрососудистая пролиферация и некроз) и клиническими проявлениями. Эти опухоли были также разделены на астроцитомы (ВОЗ Grade I-IV степени), олигодендроглиомы (ВОЗ Grade II-III) и смешанные олигоастроцитомы (ВОЗ Grade II-III) в зависимости от их предполагаемых клеток происхождения [1].

Глиома IV степени злокачественности (ВОЗ Grade IV) или мультиформная глиобластома (GBM, Glioblastoma multiforme) является наиболее рас-

пространенной и смертельной первичной опухолью головного мозга, которая варьируется в зависимости от возраста. Наибольшая частота анапластических астроцитом (ВОЗ Grade III степени) и GBM распространены среди пациентов старше 75-84 лет, но олигодендроглиомы чаще встречаются у лиц в возрасте 35-44 лет. GBM имеет очень агрессивное клиническое течение со средним временем выживаемости от 12,2 до 18,2 месяцев и менее 5% пациентов, живущих после 5 лет от первоначально поставленного диагноза [1-3]. Напротив, глиомы low-grade (ВОЗ Grade II-III), на которые приходится примерно одна треть всех глиом, обычно являются менее агрессивными опухолями с очень вариабельным клиническим течением, но которые недостаточно адекватно прогнозируются на основе их гистологического класса.

МикроРНК (miRNAs) представляют собой короткие некодирующие молекулы РНК, длиной приблизительно 18-22 нуклеотида, которые функ-



ционируют как ингибиторы трансляции путем связывания с их мРНК-мишенями (mRNAs) в 3'-нетранслируемых областях (3'-UTR, 3'-untranslated region) на посттранскрипционном уровне. На сегодняшний день имеются достаточно данных об физиологической роли микроРНК, которые играют важную роль в контроле клеточного цикла, пролиферации клеток, дифференцировке и апоптозе. Так же уровни экспрессии aberrантных микроРНК были выявлены в большинстве опухолевых новообразований. На основании уровня экспрессии микроРНК и основных мишеней-онкогенов (или генов-супрессоров опухолей), микроРНК могут действовать как онкогенные микроРНК (onco-miRs) при развитии опухоли и ее прогрессировании [1]. Онкогенные микроРНК, как правило, активируются в нормальных клетках под воздействием генетических повреждений, которые, в свою очередь, способствуют неопластической трансформации (туморогенез) путем глушения генов-супрессоров опухолей [2]. Учитывая их важную роль в канцерогенезе, сами микроРНК также подвергаются контролю как на посттранскрипционном, так и на эпигенетическом уровнях. Мутации в таких модификаторах, как изоцитратдегидрогеназа (IDH1 / 2, Isocitrate dehydrogenase 1 and 2) и обратная транскриптаза теломеразы (TERT, telomerase reverse transcriptase), приводят к глобальным изменениям в эпигеноме, являясь общими спутниками патогенеза глиом [2, 3]. Роли, которые эти мутации играют в дисрегуляции микроРНК и развитии глиом, к сожалению, плохо изучены.

В данной работе мы обсудим aberrантную экспрессию микроРНК и их участие в развитии и прогрессировании глиальных опухолей головного мозга. Так же, мы проведем всесторонний обзор микроРНК, нацеленных на ряд признаков глиом, которые включают дифференцировку клеток, апоптоз, ангиогенез и инвазию. Также обсудим области применения микроРНК в терапии глиом и проблемы внедрения их в клиническую деятельность.

## **2. Роль микроРНК в пролиферации опухолевых клеток**

Способность к непрерывному делению клеток является фундаментальной характеристикой всех видов опухолей, которые достигаются путем дерегулирования клеточных сигнальных путей. Важно отметить, что микроРНК могут влиять на пролиферацию, а также на способность избегать супрессо-

ров опухолевого роста, увеличивая возможности развития опухолевых клеток. Это иллюстрируется способностью выживаемости и пролиферации под контролем рецептора эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor) и Akt сигнального пути (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase). В глиальных опухолях, где повышение экспрессии EGFR является характерной чертой первичных опухолей, микроРНК, контролирующие экспрессию EGFR, отображают соответствующие нарушения и прогрессирование опухоли. Например, miR-7, который действует как супрессор опухоли, непосредственно нацеливается на EGFR и может независимо подавлять данный сигнальный путь. Повышение экспрессии эндогенной miR-7 в клетках GBM человека позволяет активировать сигнальный путь Akt и, таким образом, повысить жизнеспособность и инвазивность опухолевых клеток [4]. Белки RAS также являются мишенями для микроРНК и играют ключевую роль в дерегулировании сигнальных путей, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку клеток во многих опухолях, включая глиомы. Let-7 представляет собой микроРНК, экспрессия которой уменьшается в глиальных клетках и обратно коррелирует с присутствием белков RAS. Это демонстрирует, что повышение экспрессии let-7 уменьшает действие RAS, приводя к уменьшению пролиферации и миграции опухолевых клеток *in vitro* и ингибированию роста опухоли *in vivo*. Однако let-7 не оказывало влияния на пролиферацию нормальных человеческих астроцитов *in vitro* [5]. Сигнальный путь Notch является важным регулятором клеточных процессов во время развития нормальных и опухолевых стволовых клеток [6, 7]. Активация пути Notch усиливает пролиферацию и, что интересно, радиорезистентность опухолевых стволовых клеток глиом [6 - 8]. Было показано, что снижение экспрессии miR-34a в зрелых клетках глиом и стволовых клетках человека ингибирует экспрессию c-Met (tyrosine-protein kinase Met), Notch-1 и Notch-2 путем связывания их с доменами мРНК 3'-UTR. Это доказывает, что miR-34a оказывает влияние на пролиферацию, выживаемость и миграцию глиальных клеток.

## **3. МикроРНК и апоптоз**

В дополнение к росту опухоли и патологической пролиферации клеток, способность избегать апоптоза является важной характеристикой опухоли. Нарушение регуляции экспрессии микроРНК является одним из механизмов, позволяющих



опухолевым клеткам обходить пути запрограммированной гибели клеток. Кроме того, посредничество между микроРНК и апоптозом сильно связано с резистентностью к лекарственным средствам, так как многие методы лечения направлены на инициирование апоптотических путей.

МикроРНК могут иметь либо про-или антиапоптотические функции и, поэтому, проявляется различная экспрессия во время прогрессирования опухоли. Антиапоптотические микроРНК нацеливаются на проапоптотические гены и часто встречаются в глиальных опухолях. miR-21 является антиапоптотической микроРНК, которая воздействует на трансформирующий фактор роста – бета (TGF- $\beta$ , transforming growth factor beta) и белок P-53 [9]. Ингибирование miR-21 приводит к активации каспаз, подавлению роста клеток, уменьшению инвазии, увеличению апоптоза и повышению хемочувствительности. Эти эффекты частично опосредуются снижением репрессии мишеней, включая HNRPK (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K), TAP63 и PDCD4 (Programmed cell death 4) [9,10]. Кроме того, miR-21 может модулировать внешний апоптотический путь через подавление FasL (Fas ligand), что особенно заметно в опухолевых стволовых клетках [11]. Таким образом, miR-21 оказывает широкое влияние на пути апоптоза, делая его важным компонентом в патогенезе глиом и перспективной целью для терапии.

Сверхэкспрессия miR-221 и miR-222 проявляется в клетках GBM, имеющих многочисленные мишени, участвующие в глиомагенезе, в том числе в апоптозе клеток. MiR-221/222 могут контролировать апоптоз путем нацеливания на про-апоптотический протеин P-53 (PUMA, p53 upregulated modulator of apoptosis). В нормальных условиях PUMA отвечает за контроль апоптоза, путем связи с Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) и Bcl-x (B-cell lymphoma 2). Таким образом, повышение экспрессии miR-221/222 и последующее снижение экспрессии PUMA способствует выживанию клеток и наоборот, снижение уровней экспрессии данных микроРНК дает возможность индуцировать гибель глиальных клеток и уменьшить рост опухоли [12].

#### 4. МикроРНК и ангиогенез

Ангиогенез – это образование новых кровеносных сосудов путем ремоделирования ранее существовавших. Одной из характерных черт злокачественных глиом является обширная неоваскуляризация, где повышенная васкуляризация

позволяет увеличить пролиферативную и инвазивную способность опухолевых клеток из-за большей доступности кислорода и питательных веществ. По мере того, как метаболические потребности растущей массы опухоли превышают кислородную подачу существующей сосудистой сети, создавая условия гипоксии в тканях опухоли, начинается секреция проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, Vascular endothelial growth factor). Повышенный уровень VEGF и других проангиогенных факторов приводят к пролиферации эндотелиальных клеток и образованию новых кровеносных сосудов. Эта новообразованная аномальная сосудистая сеть не позволяет эффективно снабжать ткани достаточным количеством кислорода, дополнительно способствуя гипоксии и, тем самым, устойчивости к терапии [13, 14].

MiR-296 является одной из наиболее хорошо изученных микроРНК, которая, как известно, способствует ангиогенезу [15, 16, 17]. В одной из работ была показана роль miR-296 в ангиогенезе глиальных опухолей. Доказано, что сверхэкспрессия VEGF способна увеличивать экспрессию эндогенной miR-296 в клетках глиом человека *in vitro*. Этот указывает на связь с обратным действием, посредством которой VEGF индуцирует экспрессию miR-296, которая в свою очередь нацеливается на гепатоцитарный фактор роста с тирозинкиназной активностью (HGS, hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate), приводя к увеличению уровней экспрессии рецептора-2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2, Vascular endothelial growth factor receptor 2) и рецептора  $\beta$  фактора роста тромбоцитов (PDGFR- $\beta$ , Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta), следовательно, увеличивая экспрессию данной микроРНК в ответ на VEGF. Кроме того, VEGF также способен индуцировать повышение экспрессии miR-296, через комплексный cross-talk механизм с рецептором фактора роста, который комбинаторно увеличивает уровни экспрессии miR-296 [18].

Семейство miR-17 и miR-93 активируется в GBM, повышая выживаемость клеток опухоли, роста опухоли и образование нейросфер, в частности, путем ангиогенеза. Сверхэкспрессия miR-93 индуцирует образование новых кровеносных сосудов, потенциально посредством подавления интегрин- $\beta$ 8, белка, участвующего в клеточных и клеточно-матричных взаимодействиях. Fang и др. обнаружили, что васкулогенез может быть усилен сверхэкспрессией miR-93 в человеческой



клеточной линии глиобластомы U87, культивировав клетки совместно с эндотелиоцитами [19]. Это привело к увеличению пролиферации эндотелиальных клеток и образованию трубок *in vitro* и высокому увеличению образования кровеносных сосудов в опухолях ксенотрансплантата GBM у мышей [19]. Эти исследования иллюстрируют важную роль, которую микроРНК играют в *cross-talk* механизме между клетками, выступая в роли важнейших регуляторов в модуляции опухолевых клеток и их микроокружения.

### **5. Инвазия опухолевых клеток и метастазирование**

Высокая инвазивность глиом является основным фактором неблагоприятного прогноза и резистентности к лечению у пациентов с данным видом опухоли. В отличие от многих других типов опухолей глиомы редко метастазируют через сосудистую сеть или лимфатические сосуды в другие органы, а скорее проникают в саму паренхиму головного мозга. Причина этого неясна, но может быть связана с ограничениями, обусловленными гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) или нейрон-специфическим микроокружением в головном мозге [18]. Основным препятствием для лечения глиом является прогрессирующее проникновение опухолевых клеток в глубинные участки и их способность, тем самым, успешно избежать хирургического лечения и лучевой терапии. Практически невозможно полностью удалить эти диффузно проникающие клетки путем хирургической резекции [14, 20]. Механизмы инвазии в глиомах плохо изучены, и лучшее понимание этих механизмов необходимо для развития более эффективных методов лечения.

Глиальные клетки, проникающие в нормальную ткань головного мозга, как правило, развиваются по мезенхимальному фенотипу и мигрируют вдоль кровеносных сосудов и участков белого вещества. Эти мигрирующие клетки имитируют миграцию ранних клеток-предшественников при развитии нервной системы, т.е. эпителиально-мезенхимный переход (EMT, epithelial-mesenchymal transition). Процесс инвазии опухолевых клеток включает в себя отсоединение интервенционной клетки от первичной опухолевой массы, адгезию к внеклеточному матриксу (ECM, extracellular matrix) нормальной ткани и, наконец, деградацию и утраты связи с ECM [18]. Изменения в ECM обеспечивают основные условия для облегчения миграции клеток. Одним из наиболее

распространенных путей передачи сигналов, связанных с миграцией и инвазией клеток, является фактор роста гепатоцитов (HGF, hepatocyte growth factor) и его рецептор *c-Met*, являющийся как одной из мишеней *miR-7* [21].

*MiR-21* была первой микроРНК, которая была обнаружена в клетках GBM в 2005 году и, пожалуй, самая изученная микроРНК в этих опухолях на сегодняшний день. Активность *miR-21* повышается в клетках и тканях глиом человека по сравнению с нормальной тканью мозга [22]. Кроме того, уровни *miR-21* в глиомах коррелируют со степенью злокачественности опухоли, а низкие уровни *miR-21* в опухолях человека связаны с лучшей выживаемостью пациентов в соответствии с атласом ракового генома (TCGA, The Cancer Genome Atlas) [23]. Среди других клеточных функций *miR-21* способствует инвазии путем прямого воздействия на матричные металлопротеиназы (MMP, matrix metalloproteinase) и протеолитические ферменты, которые и деградируют ECM. Снижение экспрессии ингибиторов MMP, включающих реверсивно-индуцирующий-цистеин белок (RECK, reversion inducing cysteine rich protein with kazal motifs), миристолированный аланин субстрат С-киназы (MARCKS, myristoylated alanine-rich C-kinase substrate) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ 3 (TIMP3, Tissue inhibitor of metalloproteinases-3), приводит к активации MMP и инвазии. В исследованиях показали, что ингибирование *miR-21* приводит к повышению экспрессии RECK и TIMP3, и, следовательно, уменьшение экспрессии MMP и инвазии глиальных клеток в модели ксенотрансплантата глиальной линии клеток U87 [24]. На MMP также нацелены и другие микроРНК, включая *miR-146b*. Было показано, что *miR-146b* ингибирует миграцию и инвазию клеток глиальных опухолей [25]. Используя микрочипы, *miR-146b* была идентифицирована как aberrантная микроРНК в клетках GBM человека. Повышение экспрессии *miR-146b* не влияла на рост клеток GBM человека, но значительно уменьшала миграцию и инвазию одной из клеточной линии GBM. MMP 16 была идентифицирована как одна из нижестоящих мишеней *miR-146b*. Таким образом, авторы пришли к выводу, что снижение экспрессии MMP16 опосредует эффекты *miR-146b* на инвазию, но это не было экспериментально доказано [25]. Многочисленные исследования показали, что уровень *miR-34a* снижается в клетках GBM по сравнению с нормальными тканями [26, 27]. Среди других клеточных функций,



таких как пролиферация и выживаемость клеток, miR-34a уменьшает инвазию в клетках GBM, частично путем воздействуя на сигналы HGF / c-Met и Notch1 / 2 [26].

Уровень экспрессии miR-10b значительно повышается в клетках GBM по сравнению с нормальной мозговой тканью. Прямая мишень miR-10b, которая, вероятно, участвует в инвазии глиом, включает в себя Homeobox 10 (HOXD10), который отрицательно регулирует рецептор урокиназного активатора плазминогена (uPAR, urokinase-type plasminogen activator receptor) и RhoC (RAS homolog family member C) [28]. Повышение экспрессии miR-10b отрицательно воздействует на уровень экспрессии HOXD10 и положительно влияет на уровни экспрессии RhoC и uPAR. Эти результаты свидетельствуют о том, что эта микроРНК может контролировать клеточную инвазию в RhoC и uPAR-зависимом механизме [28]. Более того, сверхэкспрессия miR-10b увеличивает инвазию клеток, и ее ингибирование уменьшает инвазию клеток *in vitro* [29]. MiR-7 также имеет множество мишеней, участвующих в метастазировании, включая киназу фокальных контактов (FAK, focal adhesion kinase), фосфоинозитид-3-киназу (PI3K, Phosphoinositide 3-kinases), EGFR и RAF1 [4, 30]. Как указано в его целевых показателях, miR-7 функционирует как супрессор опухоли и, следовательно, его уровень снижен в клетках GBM. Его сверхэкспрессия может ингибировать метастазирование и инвазию клеток GBM путем прямого подавления FAK, медиатора внеклеточной матричной сигнализации, а также путем уменьшения экспрессии MMP2 и MMP9 [30]. Кроме того, подавляя экспрессию EGFR и ингибируя путь Akt, miR-7 может снизить жизнеспособность и инвазивность клеток GBM [4].

#### **6. МикроРНК как модуляторы эффективности химио- и лучевой терапии**

Было показано, что различные лекарственные средства изменяют экспрессию микроРНК в доклинических исследованиях, предполагая, что микроРНК могут быть подходящими мишенями для противоопухолевых агентов. Было показано, что экспрессия микроРНК изменяет химическую чувствительность в GBM. Сверхэкспрессия miR-21 значительно ингибировала действие темозоломида (TMZ, Temozolomide) на апоптоз, которая опосредовалась путем подавления экспрессии проапоптотических белков Bax (BCL2-associated X protein) и каспазы-3, а также увеличении экс-

пресии антиапоптотического белка Bcl-2 [31]. MiR-21 нацеливается на LRRFIP1 (LRR Binding FLII Interacting Protein 1) и способствует устойчивости к тенипозиду (VM-26) в GBM [32]. MiR-21 усиливает цитотоксический эффект TMZ, доксорубицина, паклитаксела и сунитиниба в GBM [33]. Экспрессия miR-370-3p была подавлена в TMZ-устойчивых клеточных линиях глиом. Экспрессия miR-370-3p повышала чувствительность клеток GBM к TMZ путем подавления саморепаративной способности ДНК (Дезоксирибонуклеиновая кислота) опухолевых клеток. Метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (MGMT, O-6-methylguanine-DNA methyltransferase) была идентифицирована как непосредственная предполагаемая мишень miR-370-3p и повышение экспрессии miR-370-3p восстановила чувствительность GBM к TMZ, влияя на экспрессию MGMT [34]. Сверхэкспрессия miR-423-5p усиливала способность GBM к образованию нейросфер и приводила к тому, что клетки опухоли становились устойчивы к TMZ [35].

Накопленные данные показали, что экспрессия miR-203, как было показано, усиливает радио- и химиочувствительность, подавляя EMT в GBM [36]. Повторная экспрессия miR-203 способствовала повышению чувствительности опухолевых клеток GBM к противоопухолевым препаратам и уменьшению инвазии и миграции клеток. Это исследование также продемонстрировало, что miR-203 подавляла EMT и химиорезистентность клеток GBM путем нацеливания на SNAI2 (Snail Family Transcriptional Repressor 2) [36]. Сверхэкспрессия miR-203 повышала чувствительность к лучевой терапии всех трех клеточных линий GBM человека [37]. Это исследование также продемонстрировало, что miR-203 потенциально контролирует восстановление повреждений ДНК через пути PI3K / AKT (Phosphoinositide 3-kinases / AKT) и JAK / STAT3 (Janus Kinase 2 / Signal transducer and activator of transcription 3) и может коллективно способствовать модуляции радиочувствительности в клетках GBM путем ингибирования восстановления повреждений ДНК и EMT [38]. Сверхэкспрессия miR-146b-5p увеличивала чувствительность к лучевой терапии, тем самым уменьшала жизнеспособность клеток и способности к образованию нейросфер [39].

#### **7. Применение микроРНК в терапии опухолей**

МикроРНК являются привлекательными кандидатами в лечении различных заболеваний, включая онкологию, из-за их небольшого разме-



ра, перманентной классовой последовательности и относительной стабильности. Существуют два общих подхода воздействия на микроРНК, который включает агонисты микроРНК или мимики (miRNA mimics, agomirs) и антагонисты микроРНК или антагомиры (antagomir, anti-miRs). Предлагаются несколько подходов в качестве терапевтических целей, где мы обсудим проблемы, связанные с их клиническим применением, в том числе дополнительным, "внецелевым", или "off-target" эффектом, специфичностью тканей, осложнениями с клеточным поглощением (cellular uptake) и нестабильностью *in vivo* [40,41].

### 7.1 Стратегические подходы

Применение anti-miRs является одним из подходов, используемых для угнетения функции целевой микроРНК. Они состоят из одноцепочечных олигонуклеотидов РНК, которые связываясь с мишенью, предотвращают связывание целевой микроРНК с ее мРНК – мишенью. AMOs представляют собой класс anti-miR, состоящий из химически модифицированных одноцепочечных олигонуклеотидов, которые необратимо и специфически связываются с комплементарной микроРНК. Использование так называемых олигонуклеотидов маскирующих микроРНК (miRNA-masking oligonucleotides (ONDs)) является так же одной из стратегий в ингибировании функции микроРНК. Стратегия маскирования микроРНК использовалась для ингибирования функции микроРНК-мишени и включает маскирование целевого сайта на мРНК с использованием модифицированной одноцепочечной РНК, комплементарной целевой последовательности [42].

В отличие от антагомиров, микроРНК не деградирует с использованием этого подхода, поэтому соответствующая функция конкретной микроРНК на других генах остается неповрежденной. Блокирование нуклеиновой кислоты (LNA, Locked nucleic acid) представляет собой тип антагомира, который включает замещение специфических нуклеотидов с бициклическими аналогами РНК в фиксированной структуре, что приводит к более высокому сходству и лучшей эффективности гибридизации [43]. К недостаткам относятся их ограниченный доступ ко всем тканям, потребность в повторном введении в больших дозах для ингибирования микроРНК на длительный период и их склонность накапливаться в печени [44]. Еще одним представителем антагонистов микроРНК являются так называемые "губки" микроРНК (miRNA sponges). Их

роль так же заключается в препятствии связыванию целевой микроРНК с мРНК - мишенью. Вместо того чтобы отдельно ориентироваться на одну микроРНК, они могут ориентироваться на всех членов семейства сразу, так как они распознает одну и ту же последовательность связывания [45]. Недостатком является то, что "губки" используют конкурентные микроРНК, которые не обладают химическими модификациями и поэтому могут поражаться от низкой аффинности связывания и требуют более высокой концентрации для блокирования цели [46]. Кроме того, существует потребность в сильных промоутерах и необходимость множественной векторной интеграции.

MiRNA mimics - это синтетические РНК-дууплексы, в которых одна нить идентична зрелой последовательности микроРНК (направляющая цепь, guide strand) и предназначена для «имитации» функции целевой микроРНК. Другая цепь (пассажирская цепь, passenger strand) лишь частично дополняет направляющую цепь [40, 41]. Двухрядная структура необходима для эффективного распознавания и загрузки направляющей цепи в RISC (RNA-induced silencing complex). Например, Chen и др. в своих работах обнаружили, что уровень экспрессии miR-203 значительно снижается в GBM по сравнению с глиомами low-grade I-III и нормальной мозговой тканью. Трансфекция miR-203 имитирует клетки GBM человека U251, заметно подавляющую экспрессию фосфолипазы D2, которая является мишенью miR-213 и, как считается, данная микроРНК является онкогенной. Это подавляло распространение и инвазию клеточной линии GBM человека U251, демонстрируя полезность miR-213 mimic для снижения экспрессии целевой эндогенной miR-213. Необходимо проявлять осторожность при разработке таких методов терапии, чтобы исключить потенциальную опасность того, что пассажирская цепь будет действовать как новая микроРНК и возможность вызвать нежелательные побочные эффекты [47].

### 7.2 Система доставки

Существует множество исследований показывающие хорошие результаты в работе с микроРНК *in vitro*, но исследования с успешной доставкой микроРНК *in vivo* ограничены. Химические модификации часто требуются для повышения стабильности микроРНК при ее доставке, поскольку при системном введении не модифицированные микроРНК могут быть деградированы в крови нуклеазами или впоследствии очищены через по-



чечную секрецию или ретикулоэндотелиальную систему [47]. В дополнение к химически - модифицированным антагомирам использование лентивирусных и аденоассоциированных вирусов для доставки экзогенных микроРНК было сообщено в нескольких работах [48, 49]. Хотя модифицированные аденовирусы или аденоассоциированные вирусные векторы могут быть эффективными для доставки генов, проблемы, связанные с иммунным ответом на вирус, всегда вызывают беспокойство и обсуждаются в других экспериментальных работах. Таким образом, невирусные векторы, которые сохраняют биосовместимость, эффективность нацеливания и повышенную эффективность трансфекции, являются более подходящей альтернативой для достижения успешной доставки микроРНК без связанных с ней побочных эффектов.

Мимимики и антагомиры могут быть так же конъюгированы или образованы в комплексы с наночастицами, что делает их более устойчивыми к деградации нуклеазами. Неорганические наночастицы, такие как золото, оксид кремния и оксид железа, обычно используются для доставки ДНК. Золото является инертным элементом и не реагирует с большинством химических веществ, что делает его полезным для использования в живых организмах в качестве потенциального носителя для олигонуклеотидов. Недавние исследования показали многообещающие результаты, что наночастицы золота способны проникать через ГЭБ *in vivo* [50]. Показано, что наночастицы, состоящие из полиэтиленгликоля (PEG) - липосомных комплексов, обеспечивают сходство микроРНК с низкой иммуногенностью и длительной циркуляцией. Используя этот подход, многие исследования применили PEG - липосомные комплексы к опухолям-мишеням печени [49].

Для опухолей центральной нервной системы ГЭБ представляет собой уникальный барьер для доставки микроРНК в ткани-мишени. Недавние достижения в исследованиях с методами доставки лекарственных агентов, включая пептиды и иммунолипосомы, сейчас пересматриваются как новые терапевтические подходы, позволяющие обойти ГЭБ [51]. Даже после того, как микроРНК успешно доставят в интересующие ткани, по-прежнему существует проблема накопления целевого штамма и возможные побочные эффекты, связанные с превышающими дозами микроРНК-ассоциированной терапии. Кроме того, различные механические и биологические барьеры влияют на доставку микроРНК в конкретные клет-

ки-мишени, включая высокое интерстициальное давление в опухолевых клетках и сложность ECM [20, 21].

### 7.3 Клинические испытания

Основным преимуществом микроРНК является их способность сразу нацеливаться на несколько генов, и поэтому они могут эффективно влиять на гетерогенность опухоли. Однако одновременное нацеливание на несколько генов может также приводить к неожиданным побочным эффектам и нежелательной токсичности. Основным требованием для микроРНК-ассоциированных терапий является тщательный отбор кандидата в лице микроРНК. В идеале, микроРНК должна ориентироваться на желаемый онкоген (ы) с минимальным количеством мРНК-мишеней. В соответствии с этими мерами несколько микроРНК успешно прошли через доклиническую стадию и обсуждаются ниже.

В настоящее время существует несколько текущих клинических испытаний с использованием микроРНК в качестве терапии опухолей. К сожалению, нет клинических испытаний микроРНК-терапии при глиомах. На сегодняшний день в первой фазе идут исследования препарата Sobomarsen (MRG-106), который используется в терапии кожной Т-клеточной лимфомы, представляющий собой синтетический микроРНК антагонист (LNA), который ингибирует miR-155 [52]. Другая – терапия агонистами, где miR-16 представлена для пациентов с немелкоклеточным раком легкого [52]. Средством для доставки miR-16 являются «мини-бактерии» или транспортные средства доставки EnGeneIC (EDV), название как у самой производящей компании EnGeneIC [52].

Одной из первых проверенных методов использования микроРНК для лечения онкологических заболеваний является MRX34, синтетический miR-34a mimic с липосомами. Как известно, miR-34a функционирует как супрессор опухоли. MRX34 непосредственно ингибирует, по меньшей мере, 24 разных онкогена, включая c-Met, Notch, CDK4 и BCL2. Доклинические результаты на мышах были многообещающими и показали успешную, безопасную системную доставку miR-34a mimic без побочных эффектов со стороны иммунной системы [53].

В 2013 году было начато многоцентровое исследование, которое включало лечение пациентов с первичным раком печени, лимфомой, мелкоклеточным раком легкого и меланомой



с miR-34a mimic, которую вводили внутривенной инъекцией. Существенные доказательства противоопухолевой активности и приемлемые уровни безопасности были выделены в подгруппе пациентов с рефрактерными прогрессирующими солидными опухолями [54]. Тем не менее, испытание было приостановлено из-за серьезных побочных эффектов, связанных с иммунной системой, массивным выбросом цитокинов. В настоящее время триггером для этих иммунных реакций неясен, и доклинические испытания, возможно, придется повторить [52]. Что по поводу нейротоксичности, индуцированной микроРНК-ассоциированной иммуномодуляцией, является важной областью исследования. МикроРНК, выделенные из раковых клеток, могут непосредственно связываться с Toll-подобными рецепторами (TLR, Toll-like receptors) на поверхности соседних иммунных клеток, что может привести к активации необоснованных сигнальных путей в клетках-реципиентах [55]. Это может привести к нейродегенерации, что очевидно при опосредованной let-7b активации Toll-подобного рецептора 7 (TLR7) в нейронах.

Другое воздействие на иммунную систему при МикроРНК - терапии это aberrantная активация специфических врожденных иммунных эффекторных клеток, включая естественные киллерные клетки (NK-клетки) по пути TLR1-NF- $\kappa$ B (ядерный фактор каппа - В, nuclear factor kappa - В). Это может повлиять на множественные функции NK-клеток, включая продукцию цитокинов, пролиферацию и цитотоксичность, которые могут изменять иммунный ответ и индуцировать злокачественную трансформацию [55, 56]. Кроме того, это может привести к секреции воспалительных цитокинов и интерферонов I типа (IFN) с помощью TLR, в зависимости от структуры, последовательности и систем доставки специфических микроРНК, что, таким образом, влияет на врожденный и адаптивный иммунный ответ. Это может активировать каскад событий, приводящих к праймированию окружающих иммунных клеток, в результате чего они становятся более чувствительными к стимуляции РНК [47, 55, 57]. Эти проблемы, связанные с токсичностью, нуждаются в решении,

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

чтобы лучше понять и предотвратить связанные с иммунной системой побочные эффекты, подобные тем, которые произошли с MRX34.

Еще одно средство, которое применялось в клинической области это миравирсен, где оценивается в ходе клинических испытаний для лечения инфекции вируса гепатита С (HCV). Миравирсен является  $\beta$ -D-окси-LNA-модифицированным олигонуклеотидом, который нацелен на miR-122. Специфический miR-122 эндогенно экспрессируется в гепатоцитах и играет важную роль в их развитии, дифференцировке и метаболизме. Эта микроРНК также участвует в репликации РНК HCV в комплексе с белком Argonaute 2. Этот белковый комплекс miR-122 / вирусный РНК / Argonaute 2 также помогает предотвратить нуклеолитическую деградацию HCV. В присутствии миравирсена miR-122 не может связываться с комплексом, и вирус не может реплицироваться [58].

## 8. Заключение

МикроРНК, как полагают, регулируют экспрессию одной трети человеческого генома. Профилирование экспрессии aberrantных микроРНК дает более лучшее понимание в прогрессировании глиальных опухолей, предоставив ценную информацию о патогенезе опухоли и потенциальном применении микроРНК в качестве биомаркеров и терапевтических мишеней. МикроРНК положительно или отрицательно регулируют пролиферацию опухолевых клеток, апоптоз, миграцию, инвазию, ангиогенез, воздействуя на многочисленные гены-мишени. МикроРНК также участвуют в регуляции малигнизации глиом и дифференцировки, показывая тем самым, что дерегулирование некоторых микроРНК коррелирует с клиническим прогнозом. Несмотря на наличие достоверных доказательств того, что микроРНК задействованы в онкогенезе глиальных опухолей, конкретные механизмы их участия малоизвестны. Современные молекулярно-биологические исследования, направленные на определение мишеней отдельных микроРНК и их кластеров, безусловно, позволит в дальнейшем добиться тонкой регуляции сигнальных путей, нарушения которых ассоциированы с неопластическими процессами.

**Данная работа была проделана при поддержке гранта Республики Башкортостан молодым ученым от 5 февраля 2019 № УГ-28.**





## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pang C., Guan Y., Zhao K., Chen L., Bao Y., et al. Up-regulation of microRNA-15b correlates with unfavorable prognosis and malignant progression of human glioma // *Int J Clin Exp Pathol.* - 2015(8). - 4943–4952.
2. Zheng X., Chopp M., Lu Y., Buller B., Jiang F. MiR-15b and miR-152 reduce glioma cell invasion and angiogenesis via NRP-2 and MMP-3 // *Cancer Lett.* - 2013(329). - 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.026>
3. Li D., Chen P., Li X.Y., Zhang L.Y., Xiong W., et al. Grade-specific expression profiles of miRNAs/mRNAs and docking study in human grade I–III astrocytomas // *OMICS.* - 2011(15). - 673–682. <https://doi.org/10.3892/br.2013.97>
4. Liu Z., Liu Y., Li L., Xu Z., Bi B., Wang Y., Li J.Y. MiR-7-5p is frequently downregulated in glioblastoma microvasculature and inhibits vascular endothelial cell proliferation by targeting RAF1 // *Tumour Biol.* - 2014(35). - 10177–10184. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4378>
5. Lee S.T., Chu K., Oh H.J., Im W.S., Lim J.Y., et al. Let-7 microRNA inhibits the proliferation of human glioblastoma cells // *J Neurooncol.* - 2011(102). - 19–24. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0286-6>
6. Fan X., Khaki L., Zhu T.S., Soules M.E., Talsma C.E., et al. NOTCH pathway blockade depletes CD133-positive glioblastoma cells and inhibits growth of tumor neurospheres and xenografts // *Stem Cells.* - 2010. - 28(1). - 5–16. <https://doi.org/10.1002/stem.254>
7. Shih A.H., Holland E.C. Notch signaling enhances nestin expression in gliomas // *Neoplasia.* - 2006. - 8(12). - 1072–82.
8. Wang J., Wakeman T.P., Lathia J.D., Hjelmeland A.B., Wang X.F., et al. Notch promotes radioresistance of glioma stem cells // *Stem Cells.* - 2010. - 28(1). - 17–28. <https://doi.org/10.1002/stem.261>
9. Papagiannakopoulos T., Shapiro A., Kosik K.S. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells // *Cancer Res.* - 2008(68). - 8164–8172. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1305>
10. Gaur A.B., Holbeck S.L., Colburn N.H., Israel M.A. Downregulation of Pcd4 by mir-21 facilitates glioblastoma proliferation in vivo // *Neuro Oncol.* - 2011(13). - 580–590. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor033>
11. Shang C., Guo Y., Hong Y., Liu Y., Xue Y.X. MiR-21 up-regulation mediates glioblastoma cancer stem cells apoptosis and proliferation by targeting FASLG // *Mol. Biol. Rep.* - 2015(42). - 721–727. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3820-3>
12. Chen L., Zhang J., Han L., Zhang A., Zhang C., et al. Downregulation of miR-221/222 sensitizes glioma cells to temozolomide by regulating apoptosis independently of p53 status // *Oncol Rep.* - 2012(27). - 854–860. <https://doi.org/10.3892/or.2011.1535>
13. Masui K., Mischel P.S., Reifenberger G. Molecular classification of gliomas // *Handb Clin Neurol.* - 2016(134). - 97–120. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00006-2>
14. Perry A., Wesseling P. Histologic classification of gliomas // *Handb Clin Neurol.* - 2016(134). - 71–95. PMID: 26948349. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0>
15. Waitkus M.S., Diplas B.H., Yan H. Isocitrate dehydrogenase mutations in gliomas // *Neuro-oncology.* - 2016(18). - 16–26. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov136>
16. Buckner J.C., Shaw E.G., Pugh S.L., et al. Radiation plus procarbazine, ccnu, and vincristine in low-grade glioma // *N Engl J Med.* - 2016(374), - 1344–1355. 10.1056/NEJMoa1500925. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500925>
17. Cheng W., Ren X., Zhang C., Han S., Wu A. Expression and prognostic value of microRNAs in lower-grade glioma depends on IDH1/2 status // *J Neurooncol.* - 2017(132). - 207–218. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2368-6>
18. Wurdinger T., Tannous B.A., Saydam O., Skog J., Grau S., et al. MiR-296 regulates growth factor receptor overexpression in angiogenic endothelial cells // *Cancer Cell.* - 2008. - 14(5). - 382–93. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.10.005>
19. Fang L., Deng Z., Shatseva T., Yang J., Peng C., et al. MicroRNA miR-93 promotes tumor growth and angiogenesis by targeting integrin-beta8 // *Oncogene.* - 2011(30). - 806–821. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.465>
20. Sedo A., Mentlein R. *Glioma Cell Biology*; Springer: New York, NY, USA, 2014.
21. Babae N., Bourajjaj M., Liu Y., Van Beijnum J.R., Cerisoli F., et al. Systemic miRNA-7 delivery inhibits tumor angiogenesis and growth in murine xenograft glioblastoma // *Oncotarget.* - 2014(5).

- 6687–6700. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2235>
22. Conti A., Aguenouz M., La Torre D., Tomasello C., Cardali S., et al. MiR-21 and 221 upregulation and miR-181b downregulation in human grade II-IV astrocytic tumors // *J Neurooncol.* – 2009. – 93(3). – 325–32. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9797-4>
23. Malzkorn B., Wolter M., Liesenberg F., Grzendowski M., Stühler K., et al. Identification and functional characterization of microRNAs involved in the malignant progression of gliomas // *Brain Pathol.* – 2010. – 20(3). – 539–50. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2009.00328.x>
24. Awad A.J., Burns T.C., Zhang Y., Abounader R. Targeting MET for glioma therapy // *Neurosurg Focus.* – 2014(37). – E10. 10.3171/2014.9.FOCUS14520
25. Xia H., Qi Y., Ng S.S., Chen X., Li D., et al. MicroRNA-146b inhibits glioma cell migration and invasion by targeting MMPs // *Brain Res.* – 2009(1269). – 158–65. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.037>
26. Areeb Z., Stylli S.S., Koldej R., Ritchie D.S., Siegal T., et al. MicroRNA as potential biomarkers in glioblastoma // *J Neurooncol.* – 2015(125). – 237–248. <https://doi.org/10.1007/s11060-015-1912-0>
27. Ye X., Wei W., Zhang Z., He C., Yang R., et al. Identification of microRNAs associated with glioma diagnosis and prognosis // *Oncotarget.* – 2017(8). – 26394–26403. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14445>
28. Rathod S.S., Rani S.B., Khan M., Muzumdar D., Shiras A. Tumor suppressive miRNA-34a suppresses cell proliferation and tumor growth of glioma stem cells by targeting akt and wnt signaling pathways // *FEBS Open Bio.* – 2014(4). – 485–495. <https://doi.org/10.1016/j.fob.2014.05.002>
29. Agostini M., Knight R.A. Mir-34: From bench to bedside // *Oncotarget.* – 2014(5). – 872–881. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1825>
30. Wu D.G., Wang Y.Y., Fan L.G., Luo H., Han B., et al. MicroRNA-7 regulates glioblastoma cell invasion via targeting focal adhesion kinase expression // *Chin Med J (Engl.)*. – 2011(124). – 2616–2621. <https://doi.org/10.3390/cancers5041306>
31. Shi L., Chen J., Yang J., Pan T., Zhang S., Wang Z. MiR-21 protected human glioblastoma U87MG cells from chemotherapeutic drug temozolomide induced apoptosis by decreasing Bax/Bcl-2 ratio and caspase-3 activity // *Brain Res.* – 2010(1352). – 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.07.009>
32. Li Y., Li W., Yang Y., Lu Y., He C., et al. MicroRNA-21 targets LRRFIP1 and contributes to VM-26 resistance in glioblastoma multiforme // *Brain Res.* – 2009(1286). – 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.053>
33. Zhang S., Han L., Wei J., Shi Z., Pu P., et al. Combination treatment with doxorubicin and microRNA-21 inhibitor synergistically augments anticancer activity through upregulation of tumor suppressing genes // *Int J Oncol.* – 2015. – 46 (4). – 1589–1600. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2841>
34. Gao Y.T., Chen X.B., Liu H.L. Up-regulation of miR-370-3p restores glioblastoma multiforme sensitivity to temozolomide by influencing MGMT expression // *Sci Rep.* – 2016(6). – 32972. <https://doi.org/10.1038/srep32972>
35. Li S., Zeng A., Hu Q., Yan W., Liu Y., You Y. MiR-423-5p contributes to a malignant phenotype and temozolomide chemoresistance in glioblastomas // *Neurooncol.* – 2017. – 19 (1). – 55–65. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now129>
36. Liao H., Bai Y., Qiu S., Zheng L., Huang L., et al. MiR-203 downregulation is responsible for chemoresistance in human glioblastoma by promoting epithelial-mesenchymal transition via SNAI2 // *Oncotarget.* – 2015. – 6 (11). – 8914–8928. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3563>
37. Ujifuku K., Mitsutake N., Takakura S., Matsuse M., Saenko V., et al. MiR-195, miR-455-3p and miR-10a (\*) are implicated in acquired temozolomide resistance in glioblastoma multiforme cells // *Cancer Lett.* – 2010. – 296 (2). – 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.04.013>
38. Chang J.H., Hwang Y.H., Lee D.J., Kim D.H., Park J.M., Wu H.G., Kim I.A. MicroRNA-203 modulates the radiation sensitivity of human malignant glioma cells // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2016. – 94 (2). – 412–420. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.10.001>
39. Yang W., Yu H., Shen Y. MiR-146b-5p overexpression attenuates stemness and radioresistance of glioma stem cells by targeting HuR/lincRNA-p21/beta-catenin pathway // *Oncotarget.* – 2016. – 7 (27). – 41505–41526. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9214>
40. Abba M.L., Patil N., Leupold J.H., Moniuszko M., Utikal J., Niklinski J., Allgayer H. MicroRNAs as novel targets and tools in cancer therapy //



- Cancer Lett. - 2017(387). - 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.043>
41. Barata P., Sood A.K., Hong D.S. RNA-targeted therapeutics in cancer clinical trials: Current status and future directions // *Cancer Treat Rev.* - 2016(50). - 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.08.004>
  42. Kazuyoshi M., Miyagishi M. Tiny masking locked nucleic acids effectively bind to mRNA and inhibit binding of microRNAs in relation to thermodynamic stability // *Biomed Rep.* - 2014. - 2(4). - 509–512. <https://doi.org/10.3892/br.2014.260>
  43. Dai X., Tan C. Combination of microRNA therapeutics with small-molecule anticancer drugs: Mechanism of action and co-delivery nanocarriers // *Adv Drug Deliv Rev.* - 2015. -(81). - 184–197. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.09.010>
  44. Velu C.S., Grimes H.L. Utilizing antagomiR (antisense microRNA) to knock down microRNA in murine bone marrow cells // *Methods Mol Biol.* - 2012(928). - 185–195. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-008-3\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-008-3_15)
  45. Van Rooij E., Kauppinen S. Development of microRNA therapeutics is coming of age // *EMBO Mol. Med.* - 2014. - 6. - 851–864. <https://doi.org/10.15252/emmm.201100899>
  46. Ling H., Fabbri M., Calin G.A. MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. *Nature reviews // Drug Dis.* - 2013(12). - 847–865. <https://doi.org/10.1038/nrd4140>
  47. Chen Y., Gao D.Y., Huang L. In vivo delivery of miRNAs for cancer therapy: Challenges and strategies // *Adv Drug Deliv Rev.* - 2015(81). - 128–141. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.009>
  48. Van Rooij E., Kauppinen S. Development of microRNA therapeutics is coming of age // *EMBO Mol. Med.* 2014(6): 851–864. [10.15252/emmm.201100899](https://doi.org/10.15252/emmm.201100899)
  49. Krutzfeldt J. Strategies to use microRNAs as therapeutic targets. *Best practice & research // Clin Endocrinol Metab.* - 2016(30). - 551–561. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2016.07.004>
  50. Sela H., Cohen H., Elia P., Zach R., Karpas Z., Zeiri Y. Spontaneous penetration of gold nanoparticles through the blood brain barrier (BBB) // *J Nanobiotechnol.* - 2015(13). - 71. <https://doi.org/10.1186/s12951-015-0133-1>
  51. Lai F., Fadda A.M., Sinico C. Liposomes for brain delivery // *Expert Opin Drug Deliv.* - 2013(10). - 1003–1022.
  52. Gabriely G., Wurdinger T., Kesari S., Esau C.C., Burchard J., Linsley P.S., Krichevsky A.M. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators // *Mol Cell Biol.* - 2008 (28). - 5369–5380. <https://doi.org/10.1128/MCB.00479-08>
  53. Bouchie A. First microRNA mimic enters clinic // *Nat Biotechnol.* - 2013(31). - 577. <https://doi.org/10.1038/nbt0713-577>
  54. Han L., Yue X., Zhou X., Lan F.M., You G., et al. MicroRNA-21 expression is regulated by beta-catenin/stat3 pathway and promotes glioma cell invasion by direct targeting reck // *CNS Neurosci Ther.* - 2012(18). - 573–583. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2012.00344.x>
  55. Jeong E.H., Kim H., Jang B., Cho H., Ryu J., et al. Technological development of structural DNA/RNA-based RNAi systems and their applications // *Adv Drug Deliv Rev.* - 2016(104). - 29–43. <https://doi.org/10.3390/cancers9070085>
  56. Beaulieu A.M., Bezman N.A., Lee J.E., Matloubian M., Sun J.C., Lanier L.L. MicroRNA function in nk-cell biology // *Immunol Rev.* - 2013(253). - 40–52. <https://doi.org/10.1111/imr.12045>
  57. Moschos S.A., Usher L., Lindsay M.A. Clinical potential of oligonucleotide-based therapeutics in the respiratory system // *Pharmacol Ther.* - 2017(169). - 83–103. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.009>
  58. Janssen H.L., Reesink H.W., Lawitz E.J., Zeuzem S., Rodriguez-Torres M., et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA // *N Engl J Med.* - 2013(368). - 1685–1694. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209026>

*И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли*

*Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің «Башкирия мемлекеттік медицина университеті» Федералдық мемлекеттік бюджеттік жоғары білім беру мекемесі, Уфа қ., Башкортостан Республикасы, Ресей*

## **МИДЫҢ ГЛИАЛДЫ ІСІКТЕРІНІҢ ПАТОГЕНЕЗІНДЕ МИКРОРНҚ-НЫҢ ҚАТЫСУЫ**

Глиалды ісіктер өсу барысында қатерлі мультинысанды глиобластомаға (GBM) айнала алатын мидың бастапқы ісіктерінің ішіндегі ең кең таралған түрі болып табылады. Соңғы жылдары онкогенезге ықпал ететін молекулярлық механизмдер әлдеқайда айқын болып келе жатыр, дегенмен әлі де көп нәрсе зерттеуді қажет етеді. МикроРНҚ (miRNAs) ұзындығы 18-22 нуклеотидтен тұратын кодтамайтын қысқа РНҚ болып табылады, олар посттранскрипциялық деңгейде гендердің экспрессиясына теріс бақылау арқылы әр түрлі биологиялық үрдістердің негізгі реттеушісі ретінде қызмет етеді. Жаңа деректер адам ағзасында ісіктің дамуында микроРНҚ-ның маңызды рөл ойнайтынын көрсетеді. Соңғы жылдары ми ісіктерінің онкогенезінде, әсіресе глиомалар мен олардың қатерлі түрлерінде, микроРНҚ-нің рөлі туралы айтарлықтай жетістіктер байқалуда. МикроРНҚ жасушалық пролиферацияны, жетілуді, ангиогенезді, инвазия мен апоптозды қоса алғандағы ісік үрдістерінің кең спектрін реттейді. Адамның әр түрлі патологиялық жағдайлары кезінде микроРНҚ экспрессиясын қалыпқа келтіру тез дамып келе жатқан сала болып табылады және осы зерттеулерден глиома генезіне қатысты алынған білім осындай патологиясы бар науқастардың болжамын жақсарту үшін микроРНҚ-ның қатысуымен азинвазивті емдеу саласында әлеуетке ие болатындығы әбден мүмкін.

**Негізгі** сөздер: микроРНҚ, глиома, глиобластома, экспрессия, патогенез, емдеу.

*I.F. Gareev, O.A. Beylerli*

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Bashkir State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia*

## **MICRORNA PARTICIPATION IN THE PATHOGENESIS OF GLIAL TUMORS OF THE BRAIN**

Glial tumors are the most common form of primary brain tumors that can grow into a malignant glioblastoma multiforme (GBM) during growth. In recent years, molecular mechanisms that promote oncogenesis have become increasingly apparent, but much remains to be learned. MicroRNAs (miRNAs) are short non-coding RNAs with 18-22 nucleotides in length which function as key regulators of various biological processes through negative control over gene expression at the post-transcriptional level. New evidence suggests that miRNAs play an important role in the development of human tumors. In recent years, significant progress has been made in research on the role of miRNA in the oncogenesis of brain tumors, especially in gliomas and its malignant forms. MicroRNAs regulate a wide range of tumor processes including cell proliferation, differentiation, angiogenesis, invasion and apoptosis. Profiling miRNA expression in various human pathological conditions is a rapidly growing field, and it is likely that the knowledge gained from these studies regarding the genesis of gliomas will have the potential in the field of minimally invasive therapy with miRNA to improve the prognosis of patients with this pathology.

**Keywords:** miRNA, glioma, glioblastoma, expression, pathogenesis, therapy