

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-301

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОРНК И ИХ РОЛЬ В ПРОГРЕССИИ РАКА ПРОСТАТЫ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РЕЦИДИВА \*

### EPIGENETIC CHANGES IN MICRORNAS AND THEIR ROLE IN THE PROGRESSION OF PROSTATE CANCER WITH A HIGH RISK OF RECURRENCE

С. Х. Алибаков, Р. Р. Мухамадеев, Э. М. Кагирова, Д. Д. Асадуллина, М. Ф. Урманцев, В. Н. Павлов

*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа*

S. Kh. Alibakov, R. R. Mukhamadeev, E. M. Kagirova, D. D. Asadullina, M. F. Urmantsev, V. N. Pavlov

*Bashkir State Medical University, Ufa*

✉ alibakov.salavat@gmail.com

#### Аннотация

Выявлены эпигенетические изменения микроРНК в опухоли простаты с высоким риском рецидива. Показано, что гиперметилирование miR-9-2, miR-1246, miR-138-1, miR-4669 и miR-129-1 приводит к активации онкогенных сигнальных путей, влияющих на агрессивность рака простаты и метастазирование.

#### Abstract

Epigenetic alterations of microRNAs were identified in prostate cancer with a high risk of recurrence. Hypermethylation of miR-9-2, miR-1246, miR-138-1, miR-4669, and miR-129-1 was shown to activate oncogenic signaling pathways associated with increased tumor aggressiveness and metastasis.

#### Введение

Рак простаты остается одной из ведущих причин онкологических заболеваний у мужчин. До 40 % пациентов с высоким риском по критериям RUSSCO сталкиваются с рецидивом в течение первых пяти лет. Эпигенетические изменения способствуют агрессивному течению болезни и развитию резистентности к терапии.

#### Методы

Использованы парные образцы опухолевой и нормальной ткани пациентов с раком простаты высокого риска рецидива ( $n = 8$ ). Проведено WGBS на платформе Illumina NextSeq2000 с набором TruSeq Methyl Capture EPIC. Анализ данных выполнен с использованием TrimGalore, Bismark, MethylKit и HOMER.

#### Результаты

В ходе анализа дифференциального метилирования выявлено гиперметилирование 8 микроРНК: hsa-MIR-9-2HG, hsa-MIR-1246, hsa-MIR-4288, hsa-MIR-138-1, hsa-MIR-4669, hsa-MIR-129-1, hsa-MIR-4464 и hsa-MIR-1233-2.

Гиперметилирование miR-9-2 и miR-138 связано с активацией эпителиально-мезенхимального перехода и усилением инвазии. miR-129-1 регулирует онкогены и подавляет рост опухоли. miR-1246 вовлечена в ключевые сигнальные пути (Wnt/ $\beta$ -catenin, JAK/STAT, PI3K/AKT и др.), влияя на пролиферацию и стволовость. miR-4669 опосредованно регулирует экспрессию p53 и обладает супрессорной активностью.

#### Гиперметилированные микроРНК и их гены-мишени

miRNA	Известные гены-мишени, ассоциированные с раком простаты	Связь с раком простаты
hsa-MIR9-2HG	E-cadherin ( <i>CDH1</i> ), <i>SOC5</i> , <i>MEF2C</i>	Да [1]
hsa-MIR-1246	<i>DYRK1A</i> , <i>RORa</i> , <i>THBS2</i> , <i>CADMI</i> , <i>AXIN2</i> , <i>GSK3<math>\beta</math></i>	Да [2]
hsa-MIR-138-1	FAK ( <i>PTK2</i> ), $\beta$ -catenin ( <i>CTNNB1</i> ), <i>BCR-ABL</i> , <i>CCND1</i> , <i>SOX4</i> , <i>HIF-1<math>\alpha</math></i>	Да [3]
hsa-MIR-4669	Регуляция PI3K-AKT, mTOR, p53, TGF- $\beta$ сигнальных путей, COX-1/2	Да [4]
hsa-MIR-129-1	<i>ETV1</i> (онкоген), <i>BDKRB2</i> , <i>GRIN2D</i>	Да [5]

\* Исследование выполнено за счет средств Программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».  
© С. Х. Алибаков, Р. Р. Мухамадеев, Э. М. Кагирова, Д. Д. Асадуллина, М. Ф. Урманцев, В. Н. Павлов, 2025

### Выводы

У пациентов с раком простаты высокого риска рецидива выявлено гиперметилование микроРНК с супрессорными функциями, что приводит к активации онкогенных путей (EMT, Wnt/ $\beta$ -catenin, PI3K/АКТ) и усилению инвазивности опухоли. Обнаруженные микроРНК и их мишени представляют интерес как прогностические биомаркеры и потенциальные терапевтические мишени. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения их клинической значимости.

### Литература

1. Akrami H., Karimi B., Salehi Z., Sisakhtnezhad S. The effect of ibuprofen on expression of Cox-1/2-related miRNAs in MKN-45-derived cancer stem-like cells // *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 8, No. 1. P. 18.
2. Ghafouri-Fard S., Khoshbakht T., Hussen B. M. et al. A review on the role of miR-1246 in the pathoetiology of different cancers // *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022. Vol. 8.
3. Tanaka K., Kawano M., Itonaga I. et al. Tumor suppressive microRNA-138 inhibits metastatic potential via the targeting of focal adhesion kinase in Ewing's sarcoma cells // *International Journal of Oncology*. 2016. Vol. 48, No. 3. P. 1135–1144.
4. Wang B., Wang L., Mao J. et al. Mouse bone marrow mesenchymal stem cells with distinct p53 statuses display differential characteristics // *Molecular Medicine Reports*. 2020.
5. Chen S., Lu C., Lin S. et al. A panel based on three-miRNAs as diagnostic biomarker for prostate cancer // *Frontiers in Genetics*. 2024. Vol. 15.