

РОЛЬ МикроРНК 223, 155 И 17~92 В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ МИЕЛОИДНЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК (MDSC) В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СВЯЗАННОМ С ОЖИРЕНИЕМ

А.В. ЛУШОВА^{1,3}, С.А. КАН^{1,3}, Н. АБДОЛЛА^{1,2}, Ю.В. ПЕРФИЛЬЕВА^{1,2}, Н.А. ОМАРБАЕВА^{4,5},
Ю.Р. АБДУСАТТАРОВА¹, В.О. ОСТАПЧУК⁶, Е.О. ОСТАПЧУК^{1,2,6}

¹Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан;

²Филиал ТОО «Национальный центр биотехнологии» в г.Алматы, Алматы, Республика Казахстан;

³НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

⁴АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

⁵НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

⁶ТОО «ЭКО Консалтинг», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) является глобальной проблемой здравоохранения из-за его высокой распространенности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется более 2,3 миллиона случаев РМЖ, который является главной причиной смертности женщин от рака во всем мире. Известно, что ожирение увеличивает риск развития РМЖ, а миелоидные супрессорные клетки (MDSC) играют значительную роль в патогенезе как РМЖ, так и ожирения. Основная функция MDSC – восстановление тканей и заживление ран, что помогает предотвратить неконтролируемое воспаление и поддерживать иммунный гомеостаз. Однако хроническое воспаление и рост неопластических клеток приводят к длительной экспансии и усилению иммуносупрессорной активности MDSC. Патологический процесс прогрессии РМЖ при ожирении и роль индуцированных MDSC на молекулярном уровне в этом процессе остается малоизученными. В последние годы в мировом научном сообществе существует значительный интерес к изучению микроРНК в связи с их регуляторной ролью в различных биологических процессах различных типов клеток. Исследования, проведенные за последнюю декаду, показали наличие взаимодействия между микроРНК и MDSC при онкологических заболеваниях.

Цель исследования – обобщение имеющихся данных для раскрытия механизмов влияния микроРНК на активность MDSC и на течение РМЖ, связанного с ожирением.

Методы: Проведен комплексный поиск литературы в интернете и в базах данных Medline (PubMed) и Google Scholar до 7 июня 2024 г. по направлениям «рак молочной железы» и/или «ожирение» и/или «MDSC» и/или «микроРНК». По результатам анализа были выбраны наиболее значимые объекты исследования – микроРНК-223, -155 и -17~92.

Результаты: В обзоре представлены имеющиеся на сегодняшний день данные о динамике экспрессии основных сигнальных микроРНК (микроРНК-223, -155 и -17~92) и их роли в патогенезе РМЖ, ожирении и регуляции активности MDSC, а также двунаправленной регуляции MDSC при РМЖ, связанном с ожирением, посредством данных микроРНК.

Заключение: Основываясь на результатах анализа литературных данных, микроРНК-223, -155 и -17~92 могут быть многообещающими диагностическими и терапевтическими биомаркерами онкологических заболеваний, в том числе и РМЖ, связанных с патологическими метаболическими нарушениями и нарушением функциональной активности MDSC.

Ключевые слова: микроРНК, рак молочной железы, ожирение, миелоидные супрессорные клетки (MDSC).

Введение: В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) остается актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. РМЖ занимает первое место в мире по заболеваемости женщин, поражая женщин любого возраста после полового созревания, при этом уровень заболеваемости увеличивается с возрастом. Например, во время постменопаузы РМЖ является одной из ведущих причин смертности среди женщин, на ее долю приходится 23% всех случаев смерти от рака [1]. Важно также отметить, что 0,5–1% всех случаев РМЖ приходится на пациентов мужского пола [2]. Кроме того, полученные к настоящему времени данные показывают, что существует риск развития РМЖ у людей с диагнозом ожирение [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 году у 2,3 миллиона женщин был диагностирован РМЖ, при этом во всем мире погибло более 670 000 человек [2]. По данным Министерства здравоохранения РК (МЗ РК), в Казахста-

не ежегодно диагностируют РМЖ в среднем у 5000 пациентов и до 1200 летальных случаев [4]. При этом, согласно статистическим данным МЗ РК, на начало 2024 года на диспансерном учете состояло более 16 тысяч человек (10392 женщины; 5841 мужчина) с подтвержденным диагнозом ожирение [5].

Рак молочной железы – сложное заболевание, характеризующееся высокой степенью гетерогенности. Классификация РМЖ основана на его гистологической стратификации, в основном зависящей от экспрессии рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR) и рецептора эпидермального фактора роста человека-2 (ERBB2/HER2) [6]. В патогенезе ожирения и РМЖ участвуют общие факторы: инсулиноподобный фактор роста-1, половые гормоны и цитокины, продуцируемые адипоцитами. Существует взаимосвязь между каждым из этих факторов и эндо- и паракринной дисрегуляцией жировой ткани, наблюдаемой при ожирении. При этом, ког-

да неопластические клетки проникают в стромальные компартменты, богатые жировой тканью, адипоциты начинают функционировать как эндокринные клетки, влияя на формирование толерогенного микроокружения опухоли, способствующего развитию и прогрессии опухоли. Таким образом, активность адипоцитов ассоциирована с риском развития рака и процентом летальных исходов от него у людей с ожирением [3].

Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) – гетерогенная популяция незрелых миелоидных клеток с нарушенной способностью дифференцироваться в моноциты, макрофаги, гранулоциты и дендритные клетки. MDSC определяют по фенотипу CD11b⁺Gr1⁺ и Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺ у мышей, и CD11b⁺CD14⁺CD33⁺ у людей. Основная функция MDSC — предотвращение неконтролируемого воспаления и поддержание иммунного гомеостаза [7]. Однако существует феномен перепрограммирования MDSC посредством патологических процессов, таких как долгосрочное повреждение тканей, вызванное хроническим воспалением, раком, обширным повреждением тканей или хроническими инфекциями, что приводит к длительной экспансии и усилению иммуносупрессорной функции MDSC. Было показано, что ожирение индуцирует хроническое воспаление посредством цитокинов, хемокинов и адипокинов, которые, в свою очередь, стимулируют иммуносупрессивную активность MDSC. Кроме того, некоторые из этих растворимых медиаторов способствуют прогрессии злокачественных новообразований [8]. Кроме этого, MDSC также ассоциированы с плохим прогнозом РМЖ. Доля MDSC в периферической крови у пациентов с РМЖ значительно выше по сравнению со здоровыми людьми, при этом уровень MDSC положительно коррелирует с долей метастазов [9].

Несмотря на имеющиеся данные, молекулярные механизмы регуляции MDSC в патологическом процессе РМЖ, связанного с ожирением, остаются малоизученными. В связи с этим в настоящее время существует значительный интерес к изучению микроРНК в данном контексте, обусловленный их регуляторной функцией во множестве биологических процессов, протекающих в различных типах клеток. У человека идентифицировано более 2500 микроРНК, которые действуют как ключевые медиаторы транскрипционной и посттранскрипционной регуляции генов, поддерживая тем самым клеточный баланс и функциональную активность клеток. За последние два десятилетия было показано, что микроРНК участвуют в патогенезе ряда заболеваний человека, включая РМЖ и ожирение [10].

Цель исследования – обобщение имеющихся данных для раскрытия механизмов влияния микроРНК на активность MDSC и на течение РМЖ, связанного с ожирением. Для этого в данном обзоре представлены данные о динамике экспрессии сигнальных микроРНК-223, -155 и -17~92 и их роли в регуляции MDSC и патогенезе РМЖ, связанном с ожирением.

Материалы и методы: Для поиска результатов исследования роли микро-РНК в регуляции MDSC и патогенезе РМЖ, связанном с ожирением, мы анализировали научные труды в базах данных Medline (PubMed) и Google Scholar. При поиске использовались соответствующие термины: «рак молочной железы» и/или «ожирение» и/или «MDSC» и/или «микроРНК». Всего проанализировано источников данных: в базах дан-

ных – 186; других источниках – 3. В результате анализа литературы по трем основным направлениям были выбраны наиболее значимые объекты исследования – микроРНК-223, -155 и -17~92, данные исследований по данным микроРНК были включены в обзор (n=88). После исключения источников с повторяющимися данными и проверки качества исследований в обзор вошли 47 источников из баз данных и 3 источника, содержащих статистические данные по распространённости заболеваний. Поиск ограничен датой 7 июня 2024 года.

Результаты:

Характеристика микроРНК

МикроРНК характеризуются как небольшие некодирующие молекулы РНК, которые регулируют экспрессию генов, ингибируя трансляцию белка и способствуя расщеплению матричной РНК (мРНК). С момента своего открытия микроРНК были охарактеризованы в огромном количестве, и были достигнуты успехи в понимании их функций и применения как в исследованиях, так и в клинической практике [10].

Биогенез микроРНК принято рассматривать как многоэтапный процесс, начинающийся в ядре и заканчивающийся в цитоплазме. Первый этап характеризуется транскрипцией микроРНК преимущественно РНК-полимеразой II, а также картированием, сплайсингом и полиаденилированием. Результатом этих процессов является образование первичных молекул микроРНК (при-микроРНК), которые характеризуются одной или несколькими шпильчатыми структурами [11]. Затем при-микроРНК процессируется в ядре РНКазой и ее кофактором DGCR8 в предшественники микроРНК – пре-микроРНК, состоящие из 70-100 нуклеотидов, которые затем транспортируются в цитоплазму с помощью экспортина-5 через ядерные поры [12]. В цитоплазме РНКазы преобразует пре-микроРНК в двуцепочечный дуплекс РНК, состоящий из цепи микроРНК и комплементарной ей последовательности. Ферменты хеликазы впоследствии раскручивают этот дуплекс до одноцепочечной зрелой микроРНК, которая далее включается в РНК-индуцируемый сайленсинг комплекс (RISC), содержащий белок Ago-2 [13]. Это включение направляет комплекс RISC к 3'-нетранслируемой области (3'UTR) целевой мРНК, что приводит к расщеплению мРНК в случае высокой гомологии последовательности или ингибированию трансляции. Последний механизм чаще встречается у млекопитающих. Впоследствии зрелые микроРНК индуцируют посттранскрипционное молчание генов путем связывания с RISC и с частично комплементарными мотивами последовательностей в мРНК-мишенях, преимущественно расположенных в 3'UTR области [14].

Учитывая, что одна микроРНК может нацеливаться на несколько сотен мРНК, нарушение регуляции экспрессии микроРНК может влиять на несколько транскриптов и существенно влиять на сигнальные пути, связанные с различными патологическими процессами. Сложное включение микроРНК в клеточные регуляторные сети может представлять собой «ахиллесову пятю», когда нарушение регуляции небольшого подмножества микроРНК может значительно изменить паттерны экспрессии генов и потенциально привести к трансформации клеток [15].

В норме микроРНК действуют как важные компоненты обратной связи, обеспечивая стабильность важ-

нейших биологических процессов посредством своего буферного эффекта. Модулируя синтез белка, микроРНК повышают точность экспрессии генов, обеспечивая поддержание белков на физиологически оптимальном уровне [15].

Хотя многие аспекты функции микроРНК еще не до конца изучены, микроРНК играют решающую роль в биологических процессах, включая деление стволовых клеток, пролиферацию клеток, развитие клеточного цикла, апоптоз, дифференцировку и метаболизм. Эти функции также задействованы в патогенезе онкологических заболеваний, что делает микроРНК многообещающими мишенями для терапии [15].

МикроРНК-223

Одним из важных сигнальных микроРНК считается микроРНК-223, которая была впервые обнаружена в 2003 году с помощью количественной полимеразной цепной реакции [16]. Эта микроРНК расположена в локусе q12 X-хромосомы, характеризуется высокой консервативностью и считается, что она играет потенциальную роль в серьезных физиологических изменениях в организме [17]. Было показано, что микроРНК-223 действует как онкоген при некоторых видах рака, включая острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз, лейкемию, рак молочной железы, желудка, печени и предстательной железы, но действует как супрессор опухоли при остром миелолейкозе, раке шейки матки и мелкоклеточном раке легкого [18-21]. МикроРНК-223 играет важную роль в таких процессах, как пролиферация и инвазия раковых клеток [17]. Было показано, что пролиферация и инвазия клеток РМЖ усиливаются после переноса микроРНК-223 в клетки [22]. В другом исследовании было показано, что эктопическая экспрессия микроРНК-223 может ингибировать инвазию, миграцию, рост и пролиферацию клеток РМЖ [23]. В 2021 году T. Du с соавт. обнаружили, что уровень транскрипции микроРНК-223 значительно выше в клетках РМЖ по сравнению с нормальными клетками молочной железы. Кроме того, они обнаружили, что трансфекция ингибитора микроРНК-223 в клетки приводит к значительному подавлению экспрессии микроРНК-223, а при ингибировании микроРНК-223 канцерогенная активность опухолевых клеток заметно снижалась, в то время как скорость апоптоза увеличивалась. Таким образом, микроРНК-223 может играть важную роль в пролиферации, метастазировании и инвазии клеток РМЖ [17].

Помимо своей роли в канцерогенезе, микроРНК-223 является ключевым регулятором созревания/дифференцировки MDSC и их функциональной активности [24]. Показано, что микроРНК-223 преимущественно экспрессируется в кроветворных тканях, а ее экспрессия также костномозгоспецифична, при этом экспрессия микроРНК-223 среди клеток костного мозга ограничена миелоидными клеточными линиями. Впоследствии было обнаружено, что микроРНК-223 является важным модулятором миелоидной дифференцировки у человека. На модели дифференцировки гранулоцитов было показано, что сверхэкспрессия микроРНК-223 увеличивает количество клеток, переходящих в специфичную для гранулоцитов клеточную линию, в то время как нокадаун микроРНК-223 имеет противоположный эффект. Дальнейший анализ экс-

прессии микроРНК-223 выявил очень интересную регуляторную петлю, включающую два известных регуляторных белка, белок связывающий энхансер CCAAT (C/EBP) и ядерный фактор I A (NFI-A). Примечательно, что эти два фактора транскрипции конкурируют за связывание с промотором микроРНК-223. В этом случае фактор NFI-A обеспечивает слабую экспрессию микроРНК-223 до начала процесса дифференцировки. В процессе дифференцировки транскрипционный фактор C/EBP, индуцирующий более высокую экспрессию микроРНК-223, заменяет транскрипционный фактор и подавляет посттранскрипционную экспрессию NFI-A. Таким образом, микроРНК-223 входит в петлю ауторегуляции обратной связи, контролируя собственную экспрессию и усиливая гранулоцитарную дифференцировку [25].

Относительно полученных знаний о микроРНК-223 при ожирении можно сказать, что они ограничиваются ее ролью регулятора развития миелоидных клеток в макрофаги в жировой ткани. Ранее было показано, что микроРНК-223 осуществляет регуляцию поляризации резидентных в жировой ткани макрофагов, нацеливаясь на транскрипционный фактор Pknox1, что, в свою очередь, приводит к подавлению передачи сигнала ядерного фактора каппа В (NF-κB) и N-концевой киназы c-Jun (JNK) и стимулирует ответ адипоцитов на стимуляцию инсулином [26, 27]. Также сообщалось о повышенном уровне экспрессии микроРНК-223 в подкожной жировой ткани при ожирении. Более того, было показано, что экспрессия микроРНК-223 увеличивается при ожирении не только в подкожной жировой ткани, но и в белой жировой ткани при ожирении [28].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что микроРНК-223 играет важную роль в патогенезе РМЖ и ожирении, а также в функциональной активности MDSC, демонстрируя важность клинических исследований этой микроРНК в регуляции клеточных функций и метаболизма.

МикроРНК-155

МикроРНК-155 процессируется из первичного транскрипта кластера интеграции В-клеток (BIC), расположенного в хромосоме 21. Впервые она была идентифицирована как промотор воспаления и активации экспрессируемых онкогенных микроРНК при многих онкологических заболеваниях человека. МикроРНК-155 характеризуется преимущественной экспрессией в тимусе и селезенке и служит важным биомаркером различных заболеваний. T.C. Ivkovic с соавт. обнаружили, что сверхэкспрессия микроРНК-155 регулирует несколько связанных с онкологическим процессом путей, которые участвуют в неконтролируемом росте клеток, инвазии, миграции, стволовости и ангиогенезе [29]. Также было показано, что микроРНК-155 входит в число ключевых регуляторов воспаления и иммунного ответа. В исследовании Li L. и его коллег было показано, что микроРНК-155 активно участвует в экспансии MDSC как в субпопуляциях гранулоцитов, так и в моноцитах. Они обнаружили, что MDSC костного мозга и MDSC селезенки мышей с привитыми опухолями характеризуются высоким уровнем экспрессии микроРНК-155. Влияние микроРНК-155 на MDSC связано с активацией STAT3. Более того, было показано, что дефицит микроРНК-155 в макрофагах и MDSC способ-

ствует росту опухоли за счет усиления иммуносупрессорной функций этих клеток [30].

Как упоминалось выше, микроРНК-155 впервые была идентифицирована как онкогенная микроРНК. Роль этой микроРНК в канцерогенезе и прогрессии заболевания была показана при различных гематологических злокачественных новообразованиях и солидных опухолях. Например, повышенная экспрессия микроРНК-155 характерна при РМЖ, раке полости рта, печени, легких, поджелудочной железы и простаты [31-36]. Однако есть некоторые доказательства того, что экспрессия микроРНК-155 раковыми клетками связана с улучшением общей выживаемости пациентов с несколькими типами рака, включая РМЖ, колоректальный рак и меланому [37-39]. Так, проводя ретроспективный анализ, J. Wang с соавт. показали наличие корреляции между повышенным уровнем экспрессии микроРНК-155 и благоприятной противоопухолевой иммунной инфильтрацией и улучшенным прогнозом пациентов с РМЖ. Как упоминалось ранее, существуют противоречивые сообщения о роли микроРНК-155 в развитии и прогрессировании РМЖ. Например, было продемонстрировано, что уровень экспрессии микроРНК-155 при РМЖ связан с высокой степенью злокачественности, поздней стадией, метастазированием и инвазией [40]. Однако при исследовании большой серии случаев тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) было обнаружено, что высокая экспрессия микроРНК-155 была ассоциирована с процессом репарации гомологичной рекомбинации, влияя на рекомбиназу RAD51, и, как следствие, была связана с лучшей общей выживаемостью пациентов [37].

Помимо того, что микроРНК-155 была идентифицирована как онкогенная микроРНК и регулятор иммунного ответа, она также участвует в регуляции развития и поддержания ожирения посредством влияния на адипогенные и воспалительные процессы. Во-первых, было продемонстрировано, что микроРНК-155 играет роль в изменении дифференцировки адипоцитов в сторону белой, а не бурой жировой ткани [41]. Во-вторых, было показано, что микроРНК-155 нацелена на РНК, которые контролируют липолиз, нарушение регуляции которого может влиять на процесс запаса энергии в адипоцитах [42]. Наконец, микроРНК-155 играет важную роль в накоплении жировой ткани посредством стимуляции провоспалительных факторов. E. Karckeni с соавт. продемонстрировали, что сверхэкспрессия микроРНК-155 в адипоцитах приводит к увеличению секреции различных хемокинов, способствующих рекрутированию лейкоцитов в жировую ткань и развитию воспаления [43]. Перечисленные выше эффекты микроРНК-155 усугубляют течение ожирения.

Таким образом, микроРНК-155 представляет собой многофункциональную микроРНК, участвующую в канцерогенезе, иммунном ответе и метаболических процессах, связанных с ожирением.

МикроРНК 17~92

В 2004 году был обнаружен новый ген под названием «открытая рамка считывания 25 хромосомы 13» (C13orf25) в клетках 70 пациентов с лимфомой. Этот ген содержит 800-нуклеотидный транскрипт кластера микроРНК-17~92, кодирующий шесть микроРНК: микроРНК-17, микроРНК-18а, микроРНК-19а, микроРНК-20а,

микроРНК-19b-1 и микроРНК-92а-1. Кластер микроРНК-17~92 и два его паралога кодируют в общей сложности 15 различных микроРНК, условно разделяемых на четыре семейства: семейство микроРНК-17, семейство микроРНК-18, семейство микроРНК-19 и семейство микроРНК-92. Семейство микроРНК-17 включает 6 микроРНК: микроРНК-17-5р, микроРНК-20а-5р, микроРНК-20b-5р, микроРНК-93-5р, микроРНК-106а-5р и микроРНК-106b-5р на основе AAAGUG нуклеотидной последовательности. В семейство микроРНК-18 входит 2 микроРНК с нуклеотидной последовательностью AAGGUG. МикроРНК-19а-3р и микроРНК-19b-3р входят в семейство микроРНК-19 с нуклеотидной последовательностью GUGCAA. Семейство микроРНК-92 состоит из трех микроРНК: микроРНК-92а-3р, микроРНК-25-3р и микроРНК-363-3р с нуклеотидной последовательностью AUUGCA [44].

Ранее было продемонстрировано, что микроРНК-17-5р и микроРНК-20а регулируют супрессорный потенциал MDSC посредством регуляции экспрессии STAT3. При этом трансфекция микроРНК-17-5р или микроРНК-20а значительно снижает продукцию активных форм кислорода (АФК) и H₂O₂, которые регулируются STAT3. Также было показано снижение экспрессии этих микроРНК под влиянием опухолеассоциированных факторов и подавление антиген-специфичного CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточного ответа в результате эктопической экспрессии микроРНК-17-5р или микроРНК-20а в MDSC [45].

Помимо участия в регуляции иммунного ответа, кластер микроРНК-17~92 играет значительную роль в онкогенных процессах. Амплификация геномного локуса микроРНК-17~92 наблюдается при злокачественных новообразованиях кроветворения РМЖ, раке легких, толстой кишки, простаты, поджелудочной железы, щитовидной железы, мочевого пузыря, желудка, печени и лимфомы [44, 46]. Члены кластера микроРНК-17~92 с разным уровнем созревания выполняют разные роли в патогенезе рака [44]. Высокий уровень экспрессии зрелой микроРНК-20а характерен для раковых клеток лейкемии и РМЖ. Более того, повышенная экспрессия микроРНК-17~92 наблюдается при ТНРМЖ, тогда как снижение экспрессии этого кластера описано при эстроген-рецептор-положительном раке молочной железы (ЭРПРМЖ) [47]. Также было показано, что эктопическая экспрессия микроРНК-17~92 подавляет пролиферацию клеток при ЭРПРМЖ, тогда как она способствует росту и инвазии опухолевых клеток при ТНРМЖ [44].

Исследований, описывающих роль кластера микроРНК-17~92 в патогенезе ожирения, немного. На сегодняшний день получены ограниченные данные о роли микроРНК-18а в развитии жировой ткани. Однако было показано, что микроРНК-18а играет значительную роль в поляризации макрофагов в сторону провоспалительной линии M1 в жировой ткани. Таким образом, сверхэкспрессия этой микроРНК при ожирении может способствовать увеличению продукции провоспалительных цитокинов (например, интерлейкинов 1β и 6) и усугублять дисфункцию жировой ткани, несмотря на адекватные уровни эстрогена. Интересно, что микроРНК-18а также влияет на регуляцию экспрессии ER1 в опухолевых клетках [48]. Также ранее было показано,

что высокий уровень экспрессии этой микроРНК связан с повышенной пролиферацией и худшим прогнозом при ЭРПРМЖ. Кроме того, значительная корреляция между уровнями мРНК ER1 и концентрацией микроРНК-18a в подкожной жировой ткани была обнаружена только у женщин в менопаузе, что позволяет предположить, что микроРНК могут частично опосредовать связанные с менопаузой изменения в жировой ткани [49]. Таким образом, кластер микроРНК-17~92 играет многогранную роль в иммунной регуляции, онкогенезе и, возможно, метаболических процессах.

Обсуждение: Известно, что воспаление, связанное с ожирением, способствует не только инициации, но и прогрессии и ангиогенезу РМЖ. Воспалительный процесс, возникающий в результате текущего или прогрессирующего ожирения, приводит к нарушениям клеточного метаболизма и гормонального обмена. Все эти процессы широко регулируются действием микроРНК, которые могут представлять собой потенциальные биомаркеры, влияющие на патогенез РМЖ [3]. При РМЖ также наблюдается нарушение профилей экспрессии микроРНК, которые участвуют в прогрессии заболевания. Также известно, что при РМЖ опухолевые и опухоль-инфильтрирующие клетки секретируют обильное количество микроРНК посредством внеклеточного транспорта везикул, которые выполняют роль мессенджеров между клетками, присутствующими в опухолевом микроокружении, и другими органами и тканями [17]. Однако полная картина влияния этих микроРНК на патологический процесс РМЖ, ассоциированного с ожирением, до сих пор отсутствует.

В данном обзоре мы обобщили имеющиеся в литературе данные роли микроРНК-223, -155 и кластера микроРНК-17~92 в патогенезе РМЖ и ожирения. Данные микроРНК участвуют в регуляции широкого спектра биологических процессов различных типов клеток и участвуют в онкогенезе и прогрессии различных типов рака, включая РМЖ. В частности, микроРНК-155 и микроРНК-223 регулируют различные процессы в раковых клетках, такие как пролиферация, инвазия, стволовость и ангиогенез [17-23, 31-40]. Уровень экспрессии этих микроРНК может быть связан с различными характеристиками рака, такими как степень злокачественности и наличие метастазов. Кластер микроРНК-17~92 также играет важную роль в патогенезе рака. Различные члены этого кластера, включая микроРНК-18a, влияют на провоспалительные процессы и регуляцию экспрессии генов в раковых клетках. Экспрессия микроРНК-17~92 может иметь разные эффекты в зависимости от типа рака, что подчеркивает важность изучения конкретных механизмов действия микроРНК в различных типах опухолей [44-47]. Кроме этого, имеются данные, что микроРНК-223, -155 и кластера микроРНК-17~92 также влияют на развитие жировой ткани и участвуют в утяжелении течения воспаления, индуцированного ожирением [28, 43, 48].

Микро-РНК, секретируемые в жировой ткани, влияют на развитие и прогрессию РМЖ, индуцированного ожирением, а также могут влиять на активность MDSC. Роль MDSC в развитии РМЖ, опосредованного ожирением, ранее уже была показана [50]. Известно, что при ожирении количество MDSC и их иммуносупрессорная активность значительно повышаются, что, в свою

очередь, способствует прогрессии онкологических заболеваний [50]. В данном обзоре приведены данные, показывающие, что микроРНК-223, -155 и -17~92 участвуют в экспансии пула MDSC, и повышение их функциональной активности является ключевым регулятором созревания/дифференцировки MDSC [24, 30, 45].

Таким образом, можно предположить, что микроРНК-223, -155 и -17~92 могут быть классифицированы не только как новые кандидаты на роль диагностических и прогностических индикаторов, но и как потенциальные терапевтические мишени в новых стратегиях лечения, особенно при клинически агрессивном РМЖ, связанном с ожирением. Модуляция экспрессии микроРНК-223, -155 и -17~92 за счет ингибирования их транскрипции или прямой блокады может рассматриваться как перспективный метод лечения и профилактики РМЖ, сочетанного с ожирением.

Заключение: В данном обзоре обобщены данные, указывающие на то, что микроРНК-223, -155 и -17~92 могут быть перспективными мишенями для разработки новых подходов терапии и профилактики РМЖ, сочетанного с ожирением. Необходимо проведение дальнейших исследований микроРНК в патогенезе РМЖ, связанного с патологическими нарушениями метаболизма и регуляции функциональной активности иммунных супрессорных клеток. Понимание роли сигнальных микроРНК в онкогенезе и других патологических процессах может открыть новые перспективы для персонализированной медицины и разработки инновационных терапевтических стратегий.

Список использованных источников:

1. Akram M., Iqbal M., Daniyal M., Khan A.U. Awareness and current knowledge of breast cancer // *Biol. Res.* – 2017. – Vol. 50 (1). – P. 33. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
2. World Health Organization. Breast cancer. 13.03.2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Hanusek K., Karczmarski J., Litwiniuk A., Urbańska K., Ambroziewicz F., Kwiatkowski A., Martyńska L., Domańska A., Bik W., Pazińska A. Obesity as a risk factor for breast cancer - the role of miRNA // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (24). – Art. no. 15683. <https://doi.org/10.3390/ijms232415683>
4. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Ежегодно в Казахстане выявляется до 5000 случаев рака молочной железы. Оpubл.: 12.10.2022 [Ministerstvo zdravoohraneniya Respubliki Kazaxstan. Ezhegodno v Kazaxstane vyavlyaetsya do 5000 sluchaev raka molochnoj zhelezy. Date of publication: 12.10.2022 (in Russ.)]. <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/439582?lang=ru#:~:text>
5. Дюсенгулова Р. Женщин с ожирением в Казахстане вдвое больше, чем мужчин. Названы причины. Оpubл.: 02.02.2024 [Dyusengulova R. Zhenshin s ozhireniem v Kazaxstane vdvoe bol'she, chem muzhchin. Nazvany prichiny. Date of publication: 02.02.2024 (in Russ.)]. https://tengrinews.kz/kazakhstan_news/jenschin-ozhireniem-kazaxstane-vdvoe-bolshe-mujchin-nazvani-524623/
6. Yeo S.K., Guan J.L. Breast Cancer: Multiple subtypes within a tumor? // *Trends Cancer.* – 2017. – Vol. 3 (11). – P. 753-760. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.09.001>
7. Gabrilovich D.I. Myeloid-derived suppressor cells // *Cancer Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 5 (1). – P. 3-8. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0297>
8. Shibata M., Nanno K., Yoshimori D., Nakajima T., Takada M., Yazawa T., Mimura K., Inoue N., Watanabe T., Tachibana K., Muto S., Momma T., Suzuki Y., Kono K., Endo S., Takenoshita S. Myeloid-derived suppressor cells: Cancer, autoimmune diseases, and more // *Oncotarget.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1273-1285. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28303>
9. Liu W., Li B., Liu D., Zhao B., Sun G., Ding J. Obesity correlates with the immunosuppressive ILC2s-MDSCs axis in advanced breast cancer // *Immun. Inflamm. Dis.* – 2024. – Vol. 12 (3). – Art. no. e1196. <https://doi.org/10.1002/iid3.1196>

10. Otsuka K., Nishiyama H., Kuriki D., Kawada N., Ochiya T. Connecting the dots in the associations between diet, obesity, cancer, and microRNAs // *Semin. Cancer Biol.* – 2023. – Vol. 93. – P. 52-69. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.05.001>
11. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – P. 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
12. Ho P.T.B., Clark I.M., Le L.T.T. MicroRNA-based diagnosis and therapy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (13). – Art. no. 7167. <https://doi.org/10.3390/ijms23137167>
13. Jouravleva K., Golovenko D., Demo G., Dutcher R.C., Hall T.M.T., Zamore P.D., Korostelev A.A. Structural basis of microRNA biogenesis by Dicer-1 and its partner protein Loqs-PB // *Mol. Cell.* – 2022. – Vol. 82 (21). – P. 4049-4063.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.09.002>
14. Lam J.K., Chow M.Y., Zhang Y., Leung S.W. SiRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing // *Mol. Ther. Nucleic Acids.* – 2015. – Vol. 4 (9). – Art. no. e252. <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.23>
15. Ben-Hamo R., Efroni S. MicroRNA regulation of molecular pathways as a generic mechanism and as a core disease phenotype // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6 (3). – P. 1594-1604. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2734>
16. Lim L.P., Glasner M.E., Yekta S., Burge C.B., Bartel D.P. Vertebrate microRNA genes // *Science.* – 2003. – Vol. 299. – P. 15-40. <https://doi.org/10.1126/science.1080372>
17. Du T., Wang D., Wan X., Xu J., Xiao Q., Liu B. Regulatory effect of microRNA-223-3p on breast cancer cell processes via the Hippo/Yap signaling pathway // *Oncol. Lett.* – 2021. – Vol. 22 (1). – Art. no. 516. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12777>
18. Favero A., Segatto I., Perin T., Belletti B. The many facets of miR-223 in cancer: Oncosuppressor, oncogenic driver, therapeutic target, and biomarker of response // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* – 2021. – Vol. 12 (6). – Art. no. e1659. <https://doi.org/10.1002/wrna.1659>
19. Wei Y., Yang J., Yi L., Wang Y., Dong Z., Liu Z., Ou-yang S., Wu H., Zhong Z., Yin Z., Zhou K., Gao Y., Yan B., Wang Z. MiR-223-3p targeting SEPT6 promotes the biological behavior of prostate cancer // *Sci. Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 7546. <https://doi.org/10.1038/srep07546>
20. Tang Y., Wang Y., Chen Q., Qiu N., Zhao Y., You X. MiR-223 inhibited cell metastasis of human cervical cancer by modulating epithelial-mesenchymal transition // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 11224-11229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637661/>
21. Zhao F.Y., Han J., Chen X.W., Wang J., Wang X.D., Sun J.G., Chen Z.T. miR-223 enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to erlotinib by targeting the insulin-like growth factor-1 receptor // *Int. J. Mol. Med.* – 2016. – Vol. 38. – P. 183-191. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2588>
22. Yoshikawa M., Iinuma H., Umemoto Y., Yanagisawa T., Matsumoto A., Jinno H. Exosome-encapsulated microRNA-223-3p as a minimally invasive biomarker for the early detection of invasive breast cancer // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 15. – P. 9584-9592. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8457>
23. Ji Q., Xu X., Song Q., Xu Y., Tai Y., Goodman S.B., Bi W., Xu M., Jiao S., Maloney W.J., Wang Y. miR-223-3p inhibits human osteosarcoma metastasis and progression by directly targeting CDH6 // *Mol. Ther.* – 2018. – Vol. 26. – P. 1299-1312. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.03.009>
24. Cantoni C., Ghezzi L., Choi J., Cross A.H., Piccio L. Targeting miR-223 enhances myeloid-derived suppressor cell suppressive activities in multiple sclerosis patients // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2023. – Vol. 76. – P. 104839. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104839>
25. Yuan S., Wu Q., Wang Z., Che Y., Zheng S., Chen Y., Zhong X., Shi F. MiR-223: an immune regulator in infectious disorders // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. no. 781815. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.781815>
26. Chang R.C., Joloya E.M., Li Z., Shoucri B.M., Shioda T., Blumberg B. MiR-223 plays a key role in obesogen-enhanced adipogenesis in mesenchymal stem cells and in transgenerational obesity // *Endocrinology.* – 2023. – Vol. 164 (5). – Art. no. bqad027. <https://doi.org/10.1210/endo/bqad027>
27. Ying W., Tseng A., Chang R.C., Morin A., Brehm T., Triff K., Nair V., Zhuang G., Song H., Kanameni S., Wang H., Golding M.C., Bazer F.W., Chapkin R.S., Safe S., Zhou B. MicroRNA-223 is a crucial mediator of PPARgamma-regulated alternative macrophage activation // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125 (11). – P. 4149-4159. <https://doi.org/10.1172/jci81656>
28. Macartney-Coxson D., Danielson K., Clapham J., Benton M.C., Johnston A., Jones A., Shaw O., Hagan R.D., Hoffman E.P., Hayes M., Harper J., Langston M.A., Stubbs R.S. MicroRNA profiling in adipose before and after weight loss highlights the role of miR-223-3p and the NLRP3 inflammasome // *Obesity (Silver Spring)*. – 2020. – Vol. 28 (3). – P. 570-580. <https://doi.org/10.1002/oby.22722>
29. Ivkovic T.C., Voss G., Cornella H., Ceder Y. MicroRNAs as cancer therapeutics: a step closer to clinical application // *Cancer Letters.* – 2017. – Vol. 407. – P. 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.04.007>
30. Li L., Zhang J., Diao W., Wang D., Wei Y., Zhang C.Y., Zen K. MicroRNA-155 and microRNA-21 promote the expansion of functional myeloid-derived suppressor cells // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192. – P. 1034-1043. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301309>
31. Anwar S.L., Tanjung D.S., Fitriani M.S., Kartika A.I., Sari D.N.I., Rakhmina D., Wardana T., Astuti I., Haryana S.M., Aryandono T. Dynamic changes of circulating mir-155 expression and the potential application as a non-invasive biomarker in breast cancer // *Asian Pac. Cancer Prev.* – 2020. – Vol. 21 (2). – P. 491-497. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.2.491>
32. Wu M., Duan Q., Liu X., Zhang P., Fu Y., Zhang Z., Liu L., Cheng J., Jiang H. MiR-155-5p promotes oral cancer progression by targeting chromatin remodeling gene ARID2 // *Biomed. Pharmacother.* – 2020. – Vol. 122. – Art. no. 109696. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109696>
33. Khan M.A., Zubair H., Srivastava S.K., Singh S., Singh A.P. Insights into the role of microRNAs in pancreatic cancer pathogenesis: potential for diagnosis, prognosis, and therapy // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 889. – P. 71-87. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23730-5_5
34. Mohamed A.A., Omar A.A.A., El-Awady R.R., Hassan S.M.A., Eitah W.M.S., Ahmed R., Khater A., Tantawi O.M.S., Mohamed A.A. MiR-155 and mir-665 role as potential non-invasive biomarkers for hepatocellular carcinoma in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus infection // *J. Transl. Int. Med.* – 2020. – Vol. 8(1). – P. 32-40. <https://doi.org/10.2478/jtjm-2020-0006>
35. Zanoaga O., Braicu C., Chiroi P., Andreea N., Hajjar N.A., Märgärit S., Korban S.S., Berindan-Neagoe I. The role of miR-155 in nutrition: modulating cancer-associated inflammation // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13 (7). – Art. no. 2245. <https://doi.org/10.3390/nu13072245>
36. Cai Z.K., Chen Q., Chen Y.B., Gu M., Zheng D.C., Zhou J., Wang Z. MicroRNA-155 promotes the proliferation of prostate cancer cells by targeting annexin 7 // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – Vol. 11 (1). – P. 533-538. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2744>
37. Gasparini P., Lovat F., Fassan M., Casadei L., Cascione L., Jacob N.K., Carasi S., Palmieri D., Costinean S., Shapiro C.L., Huebner K., Croce C.M. Protective role of miR-155 in breast cancer through RAD51 targeting impairs homologous recombination after irradiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111 (12). – P. 4536-4541. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402604111>
38. Ekiz H.A., Huffaker T.B., Grossmann A.H., Stephens W.Z., Williams M.A., Round J.L., O'Connell R.M. MicroRNA-155 coordinates the immunological landscape within murine melanoma and correlates with immunity in human cancers // *JCI Insight.* – 2019. – Vol. 4 (6). – Art. no. e126543. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126543>
39. Liu J., Chen Z., Xiang J., Gu X. MicroRNA-155 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer by targeting CTHRC1 in vitro // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 15 (4). – P. 5561-5568. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8069>
40. Kong W., He L., Richards E.J., Challa S., Xu C.X., Permeth-Wey J., Lancaster J.M., Coppola D., Sellers T.A., Djeu J.Y., Cheng J.Q. Upregulation of miRNA-155 promotes tumour angiogenesis by targeting VHL and is associated with poor prognosis and triple-negative breast cancer // *Oncogene.* – 2014. – Vol. 33 (6). – P. 679-689. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.636>
41. Gaudet A.D., Fonken L.K., Gushchina L.V., Aubrecht T.G., Maurya S.K., Periasamy M., Nelson R.J., Popovich P.G. MiR-155 deletion in female mice prevents diet-induced obesity // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – Art. no. 22862. <https://doi.org/10.1038/srep22862>
42. Kurylowicz A. MicroRNAs in human adipose tissue physiology and dysfunction // *Cells.* – 2021. – Vol. 10 (12). – Art. no. 3342. <https://doi.org/10.3390/cells10123342>
43. Karkeni E., Astier J., Tourniaire F., El Abed M., Romier B., Gouranton E., Wan L., Borel P., Salles J., Walrand S., Ye J., Landrier J.F. Obesity-associated inflammation induces microRNA-155 expression in adipocytes and adipose tissue: outcome on adipocyte function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101 (4). – P. 1615-1626. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3410>
44. Zhao W., Gupta A., Krawczyk J., Gupta S. The miR-17-92 cluster: Yin and Yang in human cancers // *Cancer Treat. Res. Commun.* – 2022. – Vol. 33. – Art. no. 100647. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100647>
45. Chen S., Zhang Y., Kuzel T.M., Zhang B. Regulating tumor myeloid-derived suppressor cells by microRNAs // *Cancer Cell Microenviron.* – 2015. – Vol. 2 (1). – Art. no. e637. <https://doi.org/10.14800/ccm.637>

46. Yan S., Jia C., Quan L., Zhao L., Tian Y., Liu A. Significance of the microRNA-17-92 gene cluster expressed in B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *Mol. Med. Rep.* – 2019. – Vol. 20 (3). – P. 2459-2467. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10448>

47. Hossain M.M., Sultana A., Barua D., Islam M.N., Gupta A., Gupta S. Differential expression, function and prognostic value of miR-17-92 cluster in ER-positive and triple-negative breast cancer // *Cancer Treat. Res. Commun.* – 2020. – Vol. 25. – Art. no. 100224. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100224>

48. Koźniewski K., Wąsowski M., Jonas M.I., Lisik W., Jonas M., Binda A., Jaworski P., Tarnowski W., Noszczyk B., Puzianowska-Kuźnicka

M., Kuryłowicz A. Epigenetic regulation of estrogen receptor genes' expressions in adipose tissue in the course of obesity // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (11). – Art. no. 5989. <https://doi.org/10.3390/ijms23115989>

49. Egeland N.G., Jonsdottir K., Aure M.R., Sahlberg K., Kristensen V.N., Cronin-Fenton D., Skaland I., Gudlaugsson E., Baak J.P.A., Janssen E.A.M. MiR-18a and miR-18b are expressed in the stroma of oestrogen receptor alpha negative breast cancers // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20. – Art. no. 377. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06857-7>

50. Ostrand-Rosenberg S. Myeloid derived-suppressor cells: their role in cancer and obesity // *Curr. Opin. Immunol.* – 2018. – Vol. 51. – P. 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.03.007>

АНДАТПА

СЕМІЗДІКПЕН БАЙЛАНЫСТЫ СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ МИЕЛОИДТЫ СУПРЕССОРЛЫҚ ЖАСУШАЛАРДЫҢ (MDSC) БЕЛСЕНДІЛІГІН РЕТТЕУДЕГІ 223, 155 ЖӘНЕ 17~92 МИКРОРНҚ-ЛАРДЫҢ РӨЛІ

А.В. Лушова^{1,3}, С.А. Кан^{1,3}, Н. Абдолла^{1,2}, Ю.В. Перфильева^{1,2}, Н.А. Омарбаева^{4,5},
Ю.Р. Абдусаттарова¹, В.О. Остапчук⁶, Е.О. Остапчук^{1,2,6}

¹М.А. Айтхожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институты, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС Алматы қаласындағы филиалы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁴«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁵«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

⁶«ЭКО Консалтинг» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Сүт безінің қатерлі ісігі (СБІ) бүкіл әлемде таралуының жоғары болуына байланысты өзекті жаһандық денсаулық мәселесі болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметтері бойынша, жыл сайын 2,3 миллионнан астам адамнан СБІ анықталады, сондай-ақ бүкіл әлемде әйелдердің қатерлі ісік ауруымен өлімінің басты себепшісі болып табылады. Семіздік сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупін арттыратыны белгілі және миелоидты супрессорлық жасушалар (MDSC) сүт безі қатерлі ісігінің де, семіздіктің де патогенезінде маңызды рөл атқарады. MDSC-тің негізгі функциясы тіңдерді қалпына келтіру және жараларды емдеу болып табылады, ол бақыланбайтын қабынудың алдын алуға және иммундық гомеостазды сақтауға көмектеседі. Дегенмен, созылмалы қабынудың ұзаруы MDSC-дің кеңеюіне және иммуносупрессиялық белсенділігінің жоғарылауына әкеледі. Семіздік кезіндегі сүт безі қатерлі ісігінің дамуының патологиялық процесі және осы процесіте индукцияланған MDSC рөлі молекулалық деңгейде әлі де аз зерттелген. Соңғы жылдары дүниежүзілік ғылыми қоғамдастықта микроРНҚ-ны зерттеуге олардың әртүрлі жасуша типтерінің әртүрлі биологиялық процесстеріндегі реттеуші роліне байланысты үлкен қызығушылық пайда болды. Соңғы онжылдықта жүргізілген зерттеулер онкологиялық аурулардағы микроРНҚ және MDSC арасында өзара байланыстың болуын көрсетті.

Зерттеудің мақсаты – семіздікпен байланысты сүт безі қатерлі ісігінің дамуына және MDSC белсенділігіне микроРНҚ әсер ету механизмдерін ашу үшін мәліметтерді жинақтау.

Әдістері: Бұл жұмыс бойынша 2024 жылдың 7 маусымына дейінгі интернетте, Medline (PubMed) және Google Scholar дерекқорларындағы мәліметтерден «сүт безі ісігі» және/немесе «семіздік» және/немесе «MDSC» және/немесе «микроРНҚ» салаларындағы әдебиеттерге жан-жақтылы іздеу жүргізілді. Әдебиеттерді талдау нәтижесінде ең маңызды нысандар ретінде микроРНҚ-223, -155 және -17~92 таңдалды.

Нәтижелері: Шолуда негізгі сигналдық микроРНҚ-лардың (микроРНҚ-223, -155 және -17~92) экспрессиясының динамикасы, сондай-ақ олардың сүт безі қатерлі ісігінің, семіздіктің патогенезіндегі және MDSC белсенділігін реттеудегі ролі туралы қазіргі уақытта қолда бар деректер ұсынылды. Сондай-ақ, микроРНҚ деректері арқылы семіздікпен байланысты сүт безі ісігі кезінде MDSC жасушасының екі бағытты реттеуші бойынша мәліметтер қортыланды.

Қорытынды: Әдебиет деректерін талдау нәтижелері бойынша микроРНҚ-223, -155 және -17~92 патологиялық метаболикалық бұзылудармен және MDSC функционалдық белсенділігінің бұзылуымен байланысты қатерлі ісіктің оның ішінде сүт безі ісігінің перспективалық диагностикалық және емдік биомаркерлері болуы мүмкін.

Түйінді сөздер: микроРНҚ, сүт безі қатерлі ісігі, семіздік, миелоидты супрессорлық жасушалар.

ABSTRACT

ROLE OF MICRORNAS 223, 155, AND 17~92 IN THE REGULATION OF MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS (MDSCS) IN THE PATHOGENESIS OF OBESITY-ASSOCIATED BREAST CANCER

A.V. Lushova^{1,3}, S.A. Kan^{1,3}, N. Abdolla^{1,2}, Y.V. Perflyeva^{1,2}, N.A. Omarbayeva^{4,5},
Y.R. Abdusattarova¹, V.O. Ostapchuk⁶, E.O. Ostapchuk^{1,2,6}

¹M.A. Aitkhozhin's Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²Almaty Branch of the National Center for Biotechnology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁴«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty city, the Republic of Kazakhstan;

⁵«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NcJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

⁶ECO-Consulting LLC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Breast cancer (BC) is a pressing global health dilemma due to its high prevalence worldwide. According to the World Health Organization (WHO), more than 2.3 million cases of BC occur each year, and BC is the first leading cause of female cancer deaths globally. Evidence indicates that obesity increases the risk of developing BC, and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) play a significant role in the pathogenesis of both BC and obesity. The primary function of MDSCs is tissue repair and wound healing, which helps prevent uncontrolled

inflammation and maintain homeostasis as part of the immune response. However, MDSCs can be reprogrammed by pathological processes due to long-term tissue damage caused by chronic inflammation and cancer, leading to their prolonged expansion and enhanced immunosuppressive activity. The pathological process of obesity-associated and MDSC-associated BC progression remains poorly understood at the molecular level. There is considerable interest in studying microRNAs due to their regulatory roles in various biological processes in different cell types. Recent studies have begun to unravel the crosstalk between microRNAs and MDSCs in cancer.

The study aimed to provide summarized data to reveal the mechanisms of influence of microRNAs on the activity of MDSC and the course of obesity-associated BC.

Methods: We conducted a comprehensive literature search on the web and on Medline (PubMed) u Google Scholar databases until 7 June 2024 in areas “breast cancer” and/or “obesity” and/or “MDSC” and/or “microRNA.” Based on the literature analysis, microRNA-223, -155, and -17~92 were selected as the most significant objects.

Results: This review presents data on the expression dynamics of major signal microRNAs (microRNA-223, -155, and -17~92), focusing on their roles in the pathogenesis of BC, obesity, and MDSC regulation; we also summarized and discussed the regulation of MDSCs in the obesity-associated BC by microRNA-223, -155, and -17~92.

Conclusion: Based on the literature data analysis, miR-223, -155, and -17~92 may be promising diagnostic and therapeutic cancer biomarkers, including BC, associated with pathological metabolic disorders and impaired functional activity of MDSC.

Keywords: microRNA, breast cancer, obesity, myeloid-derived suppressor cells.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках проекта AP19575254 «Влияние мелатонина на фенотипические и функциональные характеристики миелоидных супрессорных клеток в модели ожирения в сочетании с нарушением циркадных ритмов», финансируемого Министерством науки и высшего образования Республики Казахстан.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Лушова А.В., Остапчук Е.О., Абдолла Н.; научный дизайн – Лушова А.В.; исполнение заявленного научного исследования – Лушова А.В.; интерпретация заявленного научного исследования – Остапчук Е.О., Перфильева Ю.В., Омарбаева Н.А., Остапчук В.О., Абдусаттарова Ю.Р.; создание научной статьи – Лушова А.В., Кан С.А.

Сведения об авторах:

Лушова А.В. – Ph.D-докторант, МНС лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: anzhelika.lushova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3816-8370;

Кан С.А. – Ph.D-докторант, МНС лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: kan_sofiya@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1876-6878;

Абдолла Н. – PhD, зав. лабораторией молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: nurshat777@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4769-7824;

Перфильева Ю.В. – Ph.D, асс. проф., ВНС лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: ulya2005@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6803-0773;

Омарбаева Н.А. – врач-онколог Центра опухолей молочной железы, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», ассистент кафедры онкологии НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77051307339, e-mail: nazgulek87@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5500-1495;

Абдусаттарова Ю.Р. – магистр, лаборант лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: yulduz2000a@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1747-2085;

Остапчук В.О. – магистр, научный сотрудник ТОО «ЭКО Консалтинг», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272696742, e-mail: vital_bc86@mail.ru, ORCID ID: 0009-0003-4649-5774;

Остапчук Е.О. (корреспондирующий автор) – Ph.D, асс. проф., ВНС лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: katyostapchuk@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3771-423X.

Адрес для корреспонденции: Остапчук Е.О., Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина КН МОН РК, ул. Досмухамедова 86, г.Алматы 050012, Казахстан.