

УДК 577.218

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ *hsa-miR-16-5p*, *hsa-miR-125b-5p* И *hsa-miR-181a-5p* ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУППЫ ПОВЫШЕННОГО РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

© 2025 г. М. А. Янишевская^{а,*}, Е. А. Блинова^{а,б}, А. В. Аклеев^{а,б}

^аУральский научно-практический центр радиационной медицины

Федерального медико-биологического агентства

России, Челябинск, 454141 Россия

^бЧелябинский государственный университет,

Челябинск, 454001 Россия

*e-mail: yanishevskaya@urcrm.ru

Поступила в редакцию 25.04.2024 г.

После доработки 11.10.2024 г.

Принята к публикации 15.10.2024 г.

Рак молочной железы (РМЖ) – мультифакторное заболевание, которое характеризуется различными генетическими и эпигенетическими изменениями, возникающими, в том числе, под действием внешнесредовых этиологических факторов. Получены убедительные данные, свидетельствующие об участии эпигенетической дерегуляции в патогенезе РМЖ. В число потенциальных предикторов риска РМЖ могут входить различные микроРНК (миРНК), регулирующие широкий спектр биологических процессов в клетке. Понимание функциональной роли этих молекул даст ценную информацию о сложных молекулярных механизмах, лежащих в основе возникновения и прогрессирования РМЖ. В представленном обзоре с использованием опубликованных данных и биоинформатического анализа суммированы представления об aberrантной экспрессии *miR-125b*, *miR-181a* и *miR-16* при РМЖ, рассмотрена их роль в патогенезе РМЖ, выполнена аннотация целевых генов-мишеней, оценен репрессивный потенциал миРНК и их диагностическая значимость при РМЖ. Рассмотрена экспрессия этих миРНК в различных типах клеток человека, подвергнутых радиационному воздействию. Интерес к конкретным миРНК обусловлен результатами многолетнего мониторинга здоровья людей, проживавших на радиоактивно-загрязненных территориях Южного Урала, а также данными о профилях экспрессии *miR-125b*, *miR-181a* и *miR-16* в отдаленный период у облученных людей.

Ключевые слова: рак молочной железы, миРНК, мРНК, профили экспрессии, предикторы, ионизирующее излучение

DOI: 10.31857/S0026898425020017, **EDN:** GGXXZW

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенный вид злокачественных опухолей у женщин в России и во всем мире [1]. Ежегодно в мире регистрируют около 1.7 млн новых случаев РМЖ [2]. В период с 1990 по 2017 гг. заболеваемость РМЖ в мире увеличилась в среднем на 1.44% в год, а смертность на 0.23% [3]. Будучи гетерогенным заболеванием, РМЖ характеризуется прогрессирующим накоплением множественных генных мутаций в сочетании с эпигенетической дерегуляцией критических генов и соответствующих им белков [4].

Известно, что ключевую роль в этиологии РМЖ играет воздействие гормонов яичников на молочную железу. Кроме того, факторами повышенного риска РМЖ считаются образ жизни, физиологические особенности, средовые факторы, а также генетическая предрасположенность [5–7]. К ранним способам оценки повышенного риска РМЖ относится определение генетических маркеров. Примерно 5–10% всех регистрируемых случаев РМЖ обусловлены наследственными мутациями в генах *BRCA1/2* [8, 9]. Обнаружение мутации в генах *BRCA1/2* рассматривается на сегодняшний день как предиктор повышенного риска РМЖ. Кроме того, такие гены, как *CHEK2*, *ATM*, *BRIP2* и *PALB2A*

с умеренной пенетрантностью могут повышать риск развития РМЖ [10]. Однако редкие генетические варианты составляют в совокупности менее 35% от всех случаев семейного РМЖ и менее 10% от всех злокачественных опухолей молочной железы [11]. При этом полногеномные исследования (GWAS) выявили более 200 аллелей, ассоциированных с риском развития РМЖ [12], но следует отметить, что каждый аллель в отдельности лишь незначительно увеличивает риск заболевания.

В модуляцию риска РМЖ, в канцерогенез которого вовлечено большое количество генов, свой вклад могут вносить также эпигенетические модификации [13]. В качестве многообещающих минимально инвазивных биомаркеров с диагностическим и/или прогностическим потенциалом все чаще рассматривают различные некодирующие РНК, в частности микроРНК (миРНК), стабильные в кровотоке и обнаруживаемые в большинстве жидкостей организма [14, 15].

МиРНК – это небольшие некодирующие РНК длиной 19–25 нуклеотидов, которые контролируют широкий спектр физиологических и патологических процессов, модулируя экспрессию генов посредством деградации молекул мРНК и/или репрессии их трансляции [16]. Профиль экспрессии миРНК может изменяться под действием различных внешнесредовых этиологических факторов, в том числе, радиационного воздействия. В зависимости от типа клеток, дозы, времени после облучения и характера радиационного воздействия (острое или хроническое) возможно как снижение, так и увеличение экспрессии ряда миРНК [17–20].

Нарушение регуляции даже одной миРНК или небольшого их подмножества способно приводить к значительным последствиям для клетки и сопровождаться развитием различных патологических состояний [21–23]. В последние годы показали, что миРНК играют существенную роль в патогенезе злокачественных новообразований, в том числе, радиационно-индуцированных [24–26]. Изменение профиля экспрессии миРНК часто наблюдается при злокачественных опухолях различной локализации, включая РМЖ [27–29], одним из признанных факторов риска которого является ионизирующее излучение [30].

Аберрантная экспрессия миРНК, регистрируемая в опухолях, способна оказывать влияние на механизмы регуляции онкогенов или онкосупрессоров, участвующих в развитии онкопатологий [31–33]. Именно этот факт, указывает на то, что сами миРНК могут действовать и как миРНК-супрессоры, и как онко-миРНК [33, 34].

Для поддержания нормального функционирования клеток важно сохранение баланса между онко-миРНК и супрессорными миРНК.

Результаты многолетнего мониторинга здоровья жителей радиоактивно-загрязненных территорий Уральского региона выявляют повышенные риски развития злокачественных новообразований у лиц, подвергшихся хроническому низкоинтенсивному радиационному воздействию [35]. В частности, величины избыточного относительного риска на 100 мГр выше 0.1 отмечены для органов женской репродуктивной системы, главным образом РМЖ, у облученных жителей из когорты “реки Течи” [36].

Результаты недавних исследований экспрессии зрелых миРНК в цельной крови у жителей радиоактивно-загрязненных территорий Южного Урала в отдаленные сроки после начала облучения (спустя более 70 лет) показали дозозависимое изменение экспрессии miR-125b-5p, miR-181a-5p и miR-16-5p в широком диапазоне доз – от 2 до 3000 мГр на красный костный мозг, а также статистически значимое увеличение их экспрессии в группе лиц с накопленной дозой облучения красного костного мозга, превышающей 70 мГр [37].

Учитывая данные о возможной роли миРНК в инициации и прогрессии злокачественных опухолей человека [38], в представленном обзоре нами рассмотрен и проанализирован прогностический потенциал профилей экспрессии зрелых miR-125b-5p, miR-181a-5p и miR-16-5p человека (hsa-miR) в качестве биологических маркеров для формирования групп повышенного риска развития РМЖ при радиационном воздействии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТА ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 1 приведена общая характеристика зрелых миРНК человека (miR-125b-5p, miR-181a-5p, miR-16-5p), рассматриваемых в качестве биологических маркеров при формировании групп повышенного онкологического риска РМЖ.

miR-181a-5p – это консервативная миРНК, принадлежащая семейству miR-181, в которое входят четыре зрелых миРНК, а именно, miR-181a, miR-181b, miR-181c и miR-181d, имеющие идентичную “исходную” последовательность – ACAUUCA. Зрелая одноцепочечная miR-181a-5p человека расположена на хромосоме 1q32.1 и имеет последовательность ACAUUCAACGCUGUCGGUGAGU, тогда как miR-181a-3p является пассажирской цепью [39].

Таблица 1. Общая характеристика miR-125b-5p, miR-181a-5p, miR-16-5p

МиРНК	Идентификатор miRBase ID	Локализация	Нуклеотидная последовательность	Затравочная область
miR-125b-5p	MIMAT0000423	chr11:122099757-122099844 [-]	5'- uccugag accsuaacuuguga-3'	ccsugag
miR-181a-5p	MIMAT0000256	chr1:198859044-198859153 [-]	5'- aacaauca acgcugucggugagu-3'	acaauca
miR-16-5p	MIMAT0000069	chr13:50048973-50049061 [-]	5'- uagcagc acguaaaauuugcg-3'	agcagca

Семейство miR-125, широко экспрессируемое у млекопитающих, состоит из трех членов – miR-125a, miR-125b-5p-1 и miR-125b-5p-2. Mir-125b-5p – это зрелая одноцепочечная miR-125b-5p с последовательностью UCCCUGAGACCCUAACUUGUGA. MiR-125b-5p локализована на хромосоме 11q23, она играет важную роль в росте и развитии млекопитающих, а также в возникновении и развитии рака [40].

Семейство miR-15 включает miR-15a/b, miR-16, miR-103, miR-107 и miR-195. MiR-16-5p, расположенная на хромосоме 13q14.3 вместе с miR-15a, состоит из 22 нуклеотидов и кодируется геном *MIR16-1*. Зрелая одноцепочечная miR-16-5p имеет последовательность UAGCAGCACGUAUAUUGGCG. Показано, что члены семейства miR-15, включая miR-16-5p, способны отличить больных раком от здоровых [41].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕНЫ-МИШЕНИ miR-125b-5p, miR-181a-5p, miR-16-5p

С использованием ресурсов TargetScanHuman v 8.0 <http://www.targetscan.org/> и miRDB <http://www.mirdb.org/> проведен биоинформатический анализ, в ходе которого оценили общее количество прогнозируемых генов, в 3'-UTR которых содержатся сайты связывания miR-125b-5p, miR-181a-5p и miR-16-5p. Наиболее вероятные гены-мишени миРНК отбирали по наилучшим возможным сочетаниям параметров Context++ score ≤ 0.4 , Context++ score percentile > 85 в базе данных TargetScanHuman [42]. С использованием базы данных miRDB рассматривали гены-мишени с рейтингом прогнозирования выше 80 баллов (Target Score > 80) [43]. Перекрывающиеся гены-мишени идентифицировали с помощью программного инструмента Venny 2.1. <https://csbg.cnb.csic.es/BioinfoGP/venny.html>.

На рис. 1 представлена диаграмма Эйлера–Венна, отражающая общее и пересекающееся количество прогнозируемых генов-мишеней

в базах данных TargetScanHuman и miRDB, из числа которых выделены наиболее вероятные гены-мишени miR-125b-5p, miR-16-5p и miR-181a-5p, имеющие статус онкогенов или онкосупрессоров при РМЖ.

Статус прогнозируемых генов-мишеней рассматриваемых миРНК при РМЖ определен с помощью онлайн-ресурса CancerMine <http://bionlp.bcgsc.ca/cancermine/>, содержащего базу данных о драйверах, онкогенах и супрессорах опухолей [44].

Из найденных прогнозируемых генов-мишеней (рис. 1) установленным критериям в большей степени соответствовали 13 генов, из которых восемь имели статус онкосупрессоров (*STARD13*, *BAK1*, *SUV39H1*, *PRKCD*, *KLF15*, *PHLDA1*, *FBXW7*, *VEGFA*), а пять – статус онкогенов (*SCARB1*, *HOXA1*, *DERL1*, *HOXA11*, *CHEK1*) при РМЖ. В табл. 2 приведены наиболее вероятные гены-мишени интересующих миРНК при РМЖ (согласно базам данных TargetScanHuman и miRDB).

Помимо поиска прогнозируемых наиболее вероятных генов-мишеней по формуле $RR = -(2CWCS - 1)$, полученной из рекомендаций QIAGEN IPA <https://qiagen.my.salesforce-sites.com/KnowledgeBase/articles/Knowledge/Confidence-level-filter>, рассчитывали коэффициенты ожидаемой репрессии трансляции мРНК каждого целевого гена (табл. 2) с использованием показателя кумулятивной взвешенной оценки контекста++ (CWCS).

Коэффициенты ожидаемой репрессии находились в диапазоне от 22 до 40%. Наибольшим репрессивным потенциалом был у онкосупрессоров *STARD13* и *BAK1*, являющихся генами-мишенями miR-125b-5p, а наименьшим – у онкосупрессоров *KLF15*, *PHLDA1* и онкогена *HOXA1* – мишеней miR-181a-5p.

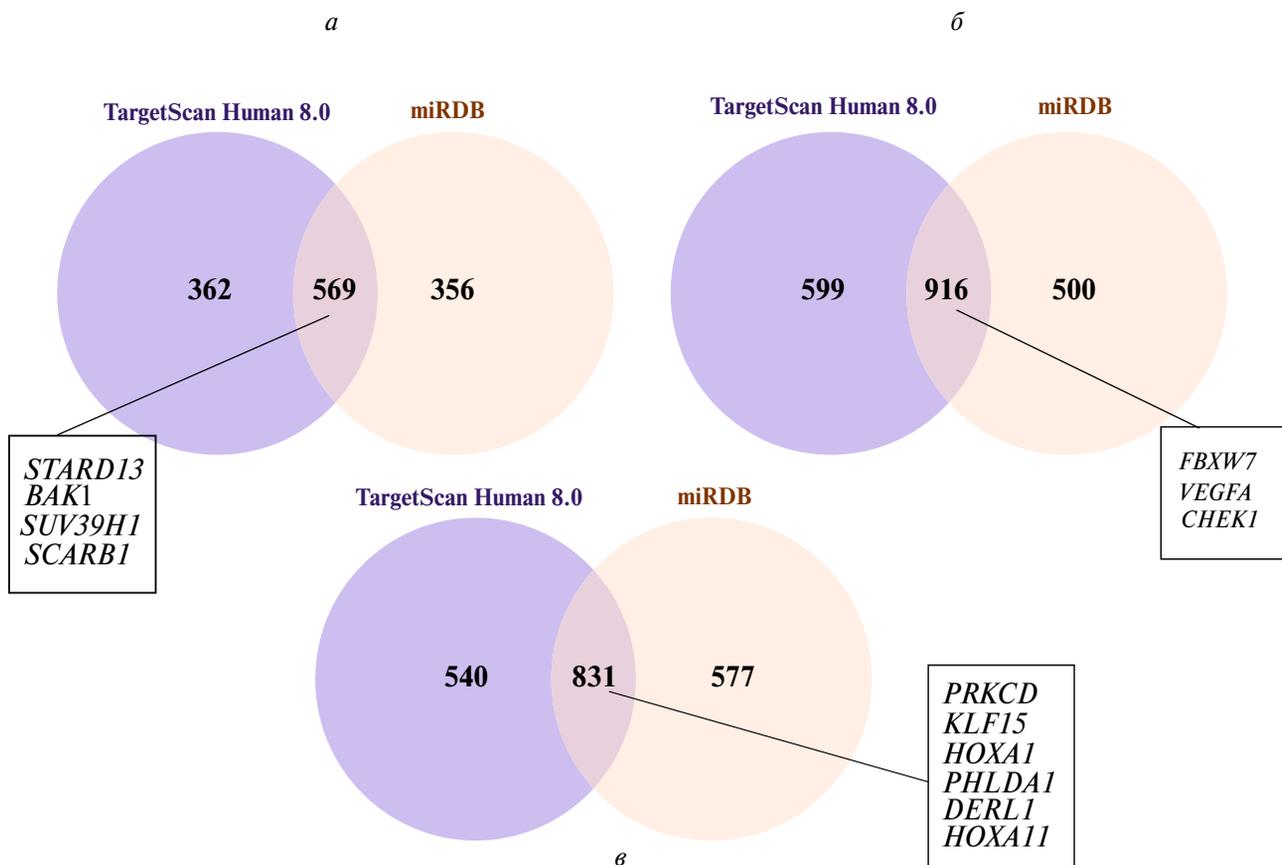


Рис. 1. Диаграмма Эйлера–Венна, отражающая количество общих генов-мишеней miR-125b-5p (а); miR-16-5p (б) и miR-181a-5p (в). В квадратах указаны гены, в большей степени соответствующие критериям отбора.

РОЛЬ ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ МИРНК В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Роль генов-мишеней миРНК в возникновении 10 ключевых признаков злокачественных опухолей (hallmarks of cancer) рассмотрена с использованием веб-инструмента CancerHallmarks.com [45].

Установлено, что пять из 13 наиболее вероятных генов-мишеней могут способствовать приобретению ключевых признаков рака, участвуя в формировании опухолевого микроокружения, в нарушении стабильности генома, уклонении от подавления роста и гибели клеток, а также в поддержании пролиферативной активности клеток, способствующих развитию опухоли.

Результаты анализа обогащения набора генов (Gene Set Enrichment Analysis, GSEA) в CancerHallmarks.com приведены на рис. 2. Показано, в какой степени представленный набор генов совпадает с референсным набором генов признаков рака ($N = 1574$) в CancerHallmarks.com.

Ген *CHEK1* кодирует серин/треонин-специфичную протеинкиназу CHK1, входящую в семейство CHEK, которая в ответ на повреждение ДНК опосредует остановку клеточного цикла в S и G2/M фазах [46]. CHK1 активируется специфическими протеинкиназами ATM и Rad3-родственным белком ATR посредством фосфорилирования в ответ на повреждения ДНК. Активированная CHK1 индуцирует протеасомную деградацию белков Cdc25 путем фосфорилирования, что приводит к остановке клеточного цикла [47].

Считается, что *CHEK1* может выступать в качестве супрессора опухоли. Подавление CHK1 при РМЖ приводит к снижению репарации путем гомологичной рекомбинации, что подчеркивает его опухолесупрессорную функцию [48]. Однако статус *CHEK1* как супрессора опухолей остается противоречивым, так как сверхэкспрессия CHK1 обнаруживается, как правило, при различных видах рака, включая рак толстой кишки, молочной железы, желудка, шейки матки и печени [47]. Кроме того, повышенный уровень CHK1 может способствовать устойчивости к химиотерапии [49].

Таблица 2. Наиболее вероятные гены-мишени miR-125b-5p, miR-181a-5p, miR-16-5p при РМЖ, представленные в базах данных TargetScanHuman и miRDB

Ген-мишень	Статус при РМЖ CancerMine	Показатели таргетинга миРНК на мРНК-мишень				
		miRDB	TargetScanHuman			
		Target Score	Context++ score*	Context++ score percentile**	CWCS***	Коэффициент ожидаемой репрессии, %
<i>miR-125b-5p</i>						
<i>STARD13</i>	Онкосупрессор	99	-0.44	98	-0.69	38
<i>BAK1</i>	Онкосупрессор	97	-0.43	98	-0.73	40
<i>SUV39H1</i>	Онкосупрессор	89	-0.45	98	-0.46	27
<i>SCARB1</i>	Онкоген	89	-0.44	98	-0.43	36
<i>miR-181a-5p</i>						
<i>PRKCD</i>	Онкосупрессор	93	-0.43	98	-0.42	25
<i>KLF15</i>	Онкосупрессор	92	-0.37	98	-0.37	23
<i>HOXA1</i>	Онкоген	88	-0.37	98	-0.37	23
<i>PHLDA1</i>	Онкосупрессор	85	-0.35	98	-0.35	22
<i>DERL1</i>	Онкоген	85	-0.35	97	-0.45	27
<i>HOXA11</i>	Онкоген	81	-0.39	98	-0.39	24
<i>miR-16-5p</i>						
<i>FBXW7</i>	Онкосупрессор	97	-0.47	99	-0.47	28
<i>VEGFA</i>	Онкосупрессор	95	-0.55	99	-0.55	32
<i>CHEK1</i>	Онкоген	94	-0.46	99	-0.50	29

*Context++ score – оценка контекста ++ – отражает прогнозируемую эффективность репрессии. Рассчитывается как сумма вклада 14 параметров для каждого из четырех типов сайтов. Диапазон значений от -1 до 1 – более отрицательный показатель указывает на большую репрессивную способность миРНК.

**Context++ score percentile – процент сайтов для данной миРНК с менее благоприятной оценкой контекста++. Диапазон значений от 0 до 100 – высокий процентиль оценки контекста (от 50 до 100) показывает, что определенный сайт связывания более благоприятен, чем большинство других сайтов этой миРНК.

***CWCS – кумулятивная взвешенная оценка контекста++. Этот показатель оценивает общую ожидаемую репрессию от нескольких участков одной и той же миРНК для каждой предсказанной цели. Высокая степень значимости присваивается, когда совокупная CWCS, определенная TargetScan, равна -0.4 или ниже. Такие оценки предсказывают, что миРНК подавляет конкретную мишень мРНК по меньшей мере на 25% относительно нормального уровня.

Показано также, что *CHEK1* изменен в 0.8% всех видов рака и мутирован в 2.62% злокачественных солидных опухолей [50], а повышенный уровень мРНК *CHEK1* способствует возникновению РМЖ. Таким образом, высокий уровень мРНК и генетические изменения гена *CHEK1* можно рассматривать как негативные прогностические факторы РМЖ [51].

Ген *PRKCD* кодирует протеинкиназу Сδ (СКСδ). Протеинкиназы фосфорилируют целевые белки, влияя таким образом на различные функции клеток, включая передачу внутриклеточных сигналов, модуляцию экспрессии генов, пролиферацию, апоптоз и дифференцировку [52]. Повышенная экспрессия РКСδ выявлена в опухолях толстой кишки, поджелудочной же-

лезы и высокозлокачественных РМЖ [53–55]. Эта протеинкиназа является основным регулятором ErbB2-опосредованной пролиферации клеток при РМЖ [56]. Используя мышиную модель ErbB2-зависимого онкогенеза молочной железы, показали, что потеря РКСδ значительно увеличивает латентность опухоли и подавляет пролиферацию опухолевых клеток. Таким образом, Allen-Petersen и соавт. [56] делают вывод, что РКСδ является опухолевым промотором и потенциальной терапевтической мишенью при РМЖ с повышенной экспрессией ErbB2.

Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGFA) регулирует ангиогенез во время эмбриогенеза и образование новых кровеносных сосудов из ранее существовавших сосудистых

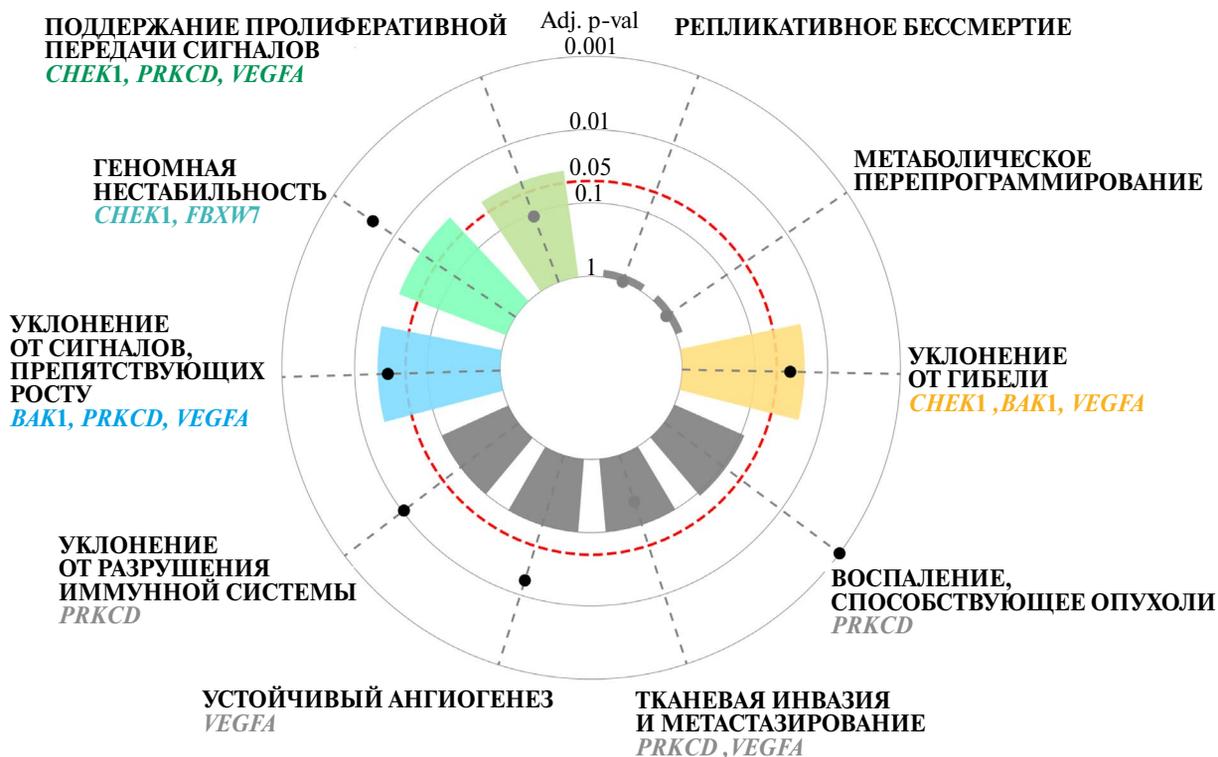


Рис. 2. Результаты анализа обогащения набора генов с использованием CancerHallmarks.com. Каждый из окрашенных участков обозначает один из 10 ключевых признаков рака. Указаны гены, связанные с этими признаками. Серым выделены статистически незначимые участки (скорректированный $p > 0.05$). Размер участков соответствует силе обогащения по сравнению с референсным набором генов, связанных с канцерогенезом.

сетей. VEGFA, секретируемый опухолевыми и стромальными клетками, стимулирует инвазию эндотелиальных клеток и образование сосудов. Отсутствие новых кровеносных сосудов снижает поступление питательных веществ и кислорода в опухоль, что приводит к подавлению ее роста. Таким образом, повышенный уровень VEGFA в опухолях связан с плохим прогнозом у пациента [57]. Повышенная экспрессия VEGF выявлена в тканях инвазивного и неинвазивного РМЖ [58–61].

FBXW7 входит в состав комплекса убиквитин-протеинлигазы SCF (SKP1, CUL1 и белок с F-боксом), который убиквитинирует несколько онкобелков и направляет их на деградацию в протеасому. FBXW7 регулирует апоптоз, направляя MCL1 на убиквитинирование [62]. Помимо этого, способствуя убиквитинированию и разрушению молекул, связанных с клеточным циклом, FBXW7 участвует в модуляции клеточного цикла при РМЖ [63]. Низкая экспрессия FBXW7 при РМЖ нарушает регуляцию циклинов E и D1, способствуя aberrантному делению клеток и фазовому переходу G1/S [64, 65].

Проапоптотический ген *BAK1* входит в семейство генов *Bcl-2*. Показано, что экспрессия

гена *BAK1* снижена при РМЖ и положительно связана с клинической стадией опухоли [66].

Следует отметить, что в число наиболее вероятных генов-мишеней рассматриваемых мРНК входят гены, белковые продукты которых участвуют в различных клеточных процессах в нормальных и опухолевых клетках. Белок, кодируемый геном *STARD13*, участвует в регуляции пролиферации и подвижности клеток. Фермент, кодируемый геном *SUV39H1*, осуществляет ди- и триметилирование гистона H3 (H3K9) и играет важную роль в поддержании стабильности гетерохроматина и репрессии генов. Белок, кодируемый геном *SCARB1*, является ключевым компонентом пути обратного транспорта холестерина, следовательно, он играет важную роль в метаболизме липидов [67]. Белок HOXA1 – член семейства гомеодоменсодержащих факторов транскрипции – играет ключевую роль в регуляции нормального роста и дифференцировки тканей. Активируя пути MAP-киназы p44/42, этот фактор способствует онкогенной трансформации клеток и связан с резистентностью РМЖ к эндокринной терапии [68]. Кроме того, интерес вызывает ген *PHLDA1*, вовлеченный в разные биологические процессы, включая гибель клеток. При РМЖ *PHLDA1* действует как потенциальный модулятор апоптоза и пролиферации клеток [69].

Далее мы проанализировали результаты экспериментальных исследований регуляции miR-125b, miR-181a, miR-16 при РМЖ.

miR-125b, miR-181a,
miR-16 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ
БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ
РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АНАЛИЗ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно опубликованным данным, при РМЖ miR-125b и miR-16 действуют как онко-супрессорные и наиболее часто подвергаются дерегуляции [70–72]. Уровень miR-125b значительно повышен в опухолевых стволовых клетках РМЖ человека и клетках злокачественной миоэпителиомы молочной железы [73], а miR-16 идентифицирована как миРНК с пониженной регуляцией в клетках РМЖ человека и мыши [74]. В клетках РМЖ пониженная регуляция miR-16 связана с высоким миграционным и пролиферативным потенциалом клеток, индукцией клеточного цикла и снижением апоптоза [75]. Обнаружена негативная регуляция miR-181a в сыворотке при РМЖ, при этом функция miR-181 до сих пор остается противоречивой [76]. Эта миРНК может играть роль как опухолевого промотора, так и препятствовать развитию опухоли, проявляя опухолесупрессорные свойства [77].

Согласно информации, представленной в интерактивной базе данных циркулирующих миРНК CancerMIRNome <https://bioinfo.jlab.ucr.org/CancerMIRNome/>, экспрессия miR-125b-5p снижена при РМЖ (рис. 3а), а miR-16-5p и miR-181a-5p, наоборот, повышена (рис. 3б,в) [78].

Диагностическая значимость каждой миРНК при дифференцировке между подгруппами рак/здоровье показана на рис. 4а–в.

Площадь под кривой AUC (area under ROC curve, AUC) для miR-125b-5p, miR-16-5p, miR-181a-5p составила 0.95 (95% ДИ: 0.93–0.97); 0.73 (95% ДИ: 0.68–0.79) и 0.69 (95% ДИ: 0.65–0.74) соответственно. Таким образом, исходя из оценки площади под кривой ROC AUC [79] можно сделать вывод, что miR-125b-5p со значением AUC 0.95 ($0.9 \leq$) является наиболее ценным из рассмотренных в настоящей работе миРНК-биомаркером, способным с наибольшей способностью дискриминировать больных с РМЖ.

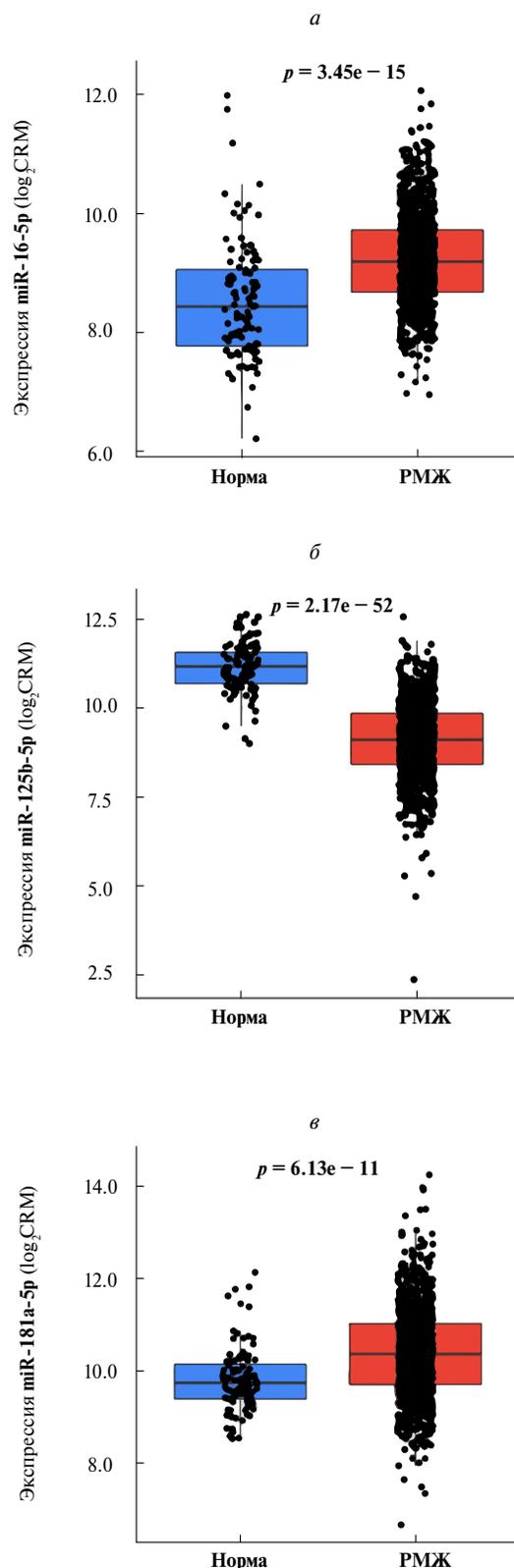


Рис. 3. Диаграммы относительного содержания циркулирующих в крови miR-125b-5p (а), miR 16-5p (б), miR-181a-5p (в). Заимствовано из базы данных CancerMIRNome.

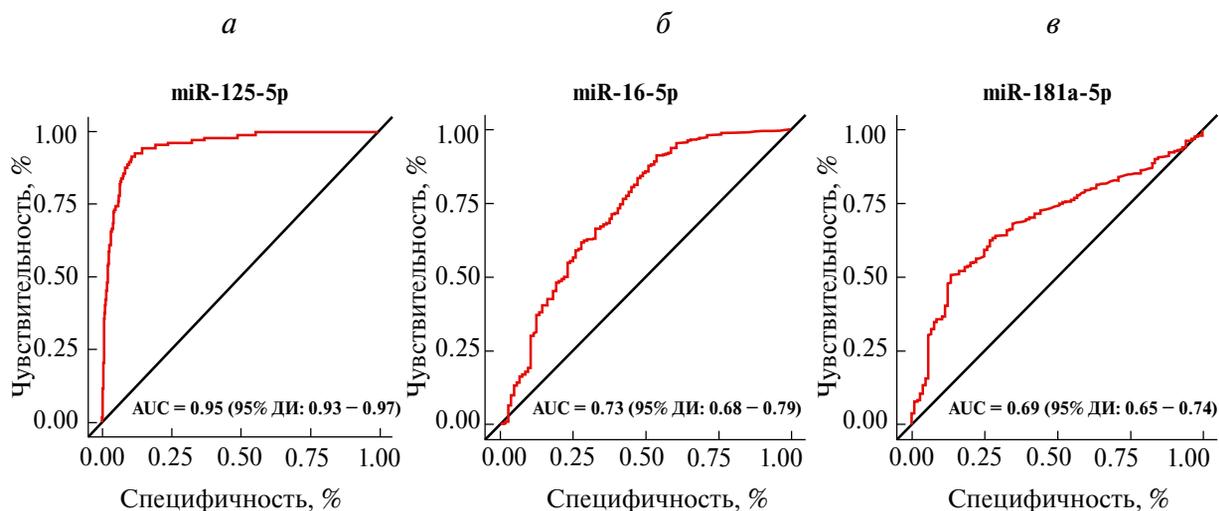


Рис. 4. ROC-кривые диагностической значимости циркулирующих в крови miR-125b-5p (а), miR-16-5p (б) и miR-181a-5p (в) при РМЖ. Заимствовано из базы данных CancerMIRNome.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ miR-125b-5p, miR-16, miR-181a-5p ПРИ РАДИАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Известно, что облучение может приводить к изменению профилей экспрессии миРНК, регулирующих экспрессию генов, в том числе связанных с различными заболеваниями, включая онкологические. На сегодняшний день накоплено значительное количество информации о модуляции экспрессии миРНК в различных тканях человека и модельных животных после острого однократного или фракционированного облучения в высоких (клинически значимых) дозах. Большой интерес к изучению профилей экспрессии миРНК в ответ на радиационное воздействие в высоких дозах обусловлен, прежде всего тем, что уровни их экспрессии потенциально могут быть использованы для определения радиорезистентности опухолей перед проведением лучевой терапии [80]. Однако модуляция экспрессии миРНК в ответ на острое или хроническое действие низких доз ионизирующего остается малоизученной. Немногочисленные исследования, среди которых можно выделить работы Chaudhry M.A. и соавт. и Вае S. и соавт. [19, 20], выявили изменение профилей экспрессии ряда миРНК уже при облучении в дозе 0.1 Гр. Уровень экспрессии некоторых миРНК после облучения увеличивался более чем в 20 раз [20]. В табл. 3 обобщены данные о профилях экспрессии miR-16, miR-125b и miR-181a в ответ на радиационное воздействие в различных типах клеток человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные указывают на важную роль miR-181a, miR-16 и miR-125b в процессе

канцерогенеза — они модулируют активность генов-мишеней, связанных с патогенезом опухолей разного типа и локализации [39, 87, 88].

Используя биоинформатический анализ, мы идентифицировали и рассмотрели наиболее вероятные гены-мишени miR-125b, miR-16 и miR-181a, а также рассчитали ожидаемый репрессорный потенциал этих миРНК. Среди выявленных генов-мишеней пять генов (*CHEK1*, *FBXW7*, *VEGFA*, *PRKCD*, *BAK*) вовлечены в такие процессы, как нарушение стабильности генома, уклонение от подавления роста и гибели, а также поддержка пролиферативной активности клеток, способствующих развитию опухоли.

Стоит отметить, что прогнозируемые связи между miR-16, miR-125b, miR-181a и их наиболее вероятными генами-мишенями при РМЖ требуют экспериментального подтверждения, поскольку главным условием взаимодействия между миРНК и мРНК гена-мишени является их одномоментное присутствие в одной клетке. Кроме того, уровень экспрессии миРНК должен быть достаточным для репрессии трансляции мРНК гена-мишени [89].

Уже сегодня экспериментально подтверждена связь между miR-125b и активацией онкосупрессора *STARD13*, а также репрессией онкосупрессора *BAK1*, являющихся прямыми мишенями miR-125b при РМЖ [90, 91]. Сниженная экспрессия miR-16 связана с повышенной экспрессией белка, кодируемого геном *VEGFA*, опухолевым супрессором при РМЖ [92]. Lezina и соавт. [93] показали, что повышенная экспрессия miR-16 снижает экспрессию киназы *CHK1*, что, в свою очередь, приводит к потере контрольной точки G2/М и незапланированно-

Таблица 3. Профили экспрессии miR-16, miR-125b и miR-181a после радиационного воздействия

миРНК	Экспрессия	Материал	Характер облучения	Доза облучения, Гр	Ссылка
miR-16	↑	цельная кровь	острое однократное	1.25	[81]
	↓	эндотелиальные клетки микрососудов кожи человека	острое однократное	2	[82]
	↑	культура клеток немелкоклеточного рака легкого	фракционированное	18–24	[83]
	↑	линия клеток бронхиального эпителия человека	острое однократное	4	[84]
	↑	фибробласты кожи	хроническое	1	[19]
	↓	фибробласты кожи	острое однократное	10	[19]
	↑	цельная кровь	хроническое	0.699 ± 0.103 (0.077–2.869)	[37]
miR-181a	↓	лимфоциты периферической крови	острое однократное	2	[85]
	↑	лимфоциты периферической крови	острое однократное	5	[85]
	↑	лимфоциты периферической крови	фракционированное	0.1 + 5	[85]
	↑	клетки Т-лимфобластного лейкоза линии Jurkat	острое однократное	5 Гр	[86]
	↑	цельная кровь	хроническое	0.699 ± 0.103 (0.077–2.869)	[37]
miR-125b	↑	цельная кровь	хроническое	0.699 ± 0.103 (0.077–2.869)	[37]

му митозу. Кроме того, повышенный уровень экспрессии miR-181a ингибирует экспрессию онкосупрессоров *KLIF5* и *PHLDA1* при РМЖ [94, 95].

Роль miR-125b, miR-16 и miR-181a в патогенезе РМЖ обсуждается в ряде обзоров [96–98], в которых также отмечен высокий прогностический потенциал этих миРНК при различных типах РМЖ. Уже сегодня рассматривают создание миРНК-панелей, которые потенциально могут использоваться для диагностики РМЖ и прогнозирования ответа на лечение. В частности, 10 миРНК, включая miR-125b и miR-181a, представляют собой прогностическую сигнатуру при HR-положительном и HR-отрицательном типах РМЖ [99]. Идентифицированы также две сигнатуры миРНК, в которые вошли miR-16 и miR-125b, предсказывающие общую выживаемость ($p = 0.05$) и отдаленную безрецидивную выживаемость ($p = 0.009$) соответственно, у пациентов в возрасте 50 лет или моложе при трижды негативном РМЖ [100].

По результатам оценки AUC ROC-кривых для миРНК, экспрессирующихся при РМЖ, нами показано, что наилучшей диагностической значимостью (способностью дискриминировать здоровых и больных РМЖ) обладает miR-125b. Для этой миРНК установлены наибольшие коэффициенты репрессии двух генов-супрессоров (*STARD13*, *BAKI*).

Принимая во внимание, что экспрессия изученных миРНК может изменяться под действием ионизирующего излучения (остром, фракционированном, хроническом) в достаточно широком диапазоне доз, мы предположили, что количественные показатели экспрессии зрелых miR-181a, miR-16 и miR-125b в крови могут стать перспективными маркерами для формирования группы повышенного риска РМЖ в условиях радиационного воздействия. Однако для подтверждения данного предположения требуются дополнительные исследования в группе облученных лиц.

Авторы выражают благодарность анонимным рецензентам за проделанную работу.

Финансирование работы осуществлялось в рамках федеральной целевой программы “Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 годы и на период до 2030 года”.

Работа выполнена без привлечения людей и животных в качестве объектов исследования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **71**, 209–249.
- Гимаева Р.Р., Куприянова Е.А., Габелко Д.И. (2020) Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* как этиологический фактор наследственного рака молочной железы. *Вестн. современной клин. мед.* **13**(4), 39–43.
- Lima S.M., Kehm R.D., Terry M.B. (2021) Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. *EClinicalMedicine*. **38**, 100985.
- Sotiriou C., Pusztai L. (2009) Gene-expression signatures in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **360**(8), 790–800.
- Brinton L.A., Gaudet M.M., Gierach G.L. (2017) Breast cancer. In: *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford Scholarship Online, 2017.
- Chlebowski R.T., Manson J.E., Anderson G.L., Cauley J.A., Aragaki A.K., Stefanick M.L., Lane D.S., Johnson K.C., Wactawski-Wende J., Chen C., Qi L., Yasmeeen S., Newcomb P.A., Prentice R.L. (2013) Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women’s Health Initiative Observational Study. *J. Natl. Cancer Inst.* **105**(8), 526–535.
- McCormack V.A., I. dos Santos Silva (2006) Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **15**(6), 1159–1169.
- Pessoa-Pereira D., Evangelista A.F., Causin R.L., da Costa Vieira R.A., Abrahao-Machado L.F., Santana I.V.V., da Silva V. D., de Souza K.C.B., de Oliveira-Silva R.J., Fernandes G.C., Reis R.M., Palermo E.I., Marques M.M.C. (2020) miRNA expression profiling of hereditary breast tumors from *BRCA1*- and *BRCA2*-germline mutation carriers in Brazil. *BMC Cancer*. **20**(1), 143.
- Снигирева Г.П., Румянцева В.А., Новикова Е.И., Новицкая Н.Н., Тельшева Е.Н., Хазинс Е.Д., Шайхаев Е.Г. (2019) Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. *Альманах клин. мед.* **47**(1), 54–65.
- Dorling L., Carvalho S., Allen J., González-Neira A., Luccarini C., Wahlström C., Pooley K.A., Parsons M.T., Fortuno C., Wang Q., Bolla M.K., Dennis J., Keeman R., Alonso M.R., Álvarez N., Herraiz B., Fernandez V., Núñez-Torres R., Osorio A., Easton, D.F. (2021) Breast cancer risk genes – association analysis in more than 113.000 women. *N. Engl. J. Med.* **384**(5), 428–439.
- Shiovitz S., Korde L.A. (2015) Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann. Oncol.* **26**(7), 1291–1299. 12.
- Ahearn T.U., Zhang H., Michailidou K., Milne R.L., Bolla M.K., Dennis J., Dunning A.M., Lush M., Wang Q., Andrulis I.L., Anton-Culver H., Arndt V., Aronson K.J., Auer P.L., Augustinsson A., Baten A., Becher H., Behrens S., Benitez J., Bermisheva M., Blomqvist C., Bojesen S.E., Bonanni B., Børresen-Dale A.L., Brauch H., Brenner H., Brooks-Wilson A., Brüning T., Burwinkel B., Buys S.S., Canzian F., Castela J.E., Chang-Claude J., Chanoock S.J., Chenevix-Trench G., Clarke C.L., NBCS Collaborators, Collée J.M., Cox A., Cross S.S., Czene K., Daly M.B., Devilee P., Dörk T., Dwek M., Eccles D.M., Evans D.G., Fasching P.A., Figueroa J., Floris G., Gago-Dominguez M., Gapstur S.M., García-Sáenz J.A., Gaudet M.M., Giles G.G., Goldberg M.S., González-Neira A., Alnæs G.I.G., Grip M., Guénel P., Haiman C.A., Hall P., Hamann U., Harkness E.F., Heemskerk-Gerritsen B.A.M., Hollecsek B., Hollestelle A., Hooning M.J., Hoover R.N., Hopper J.L., Howell A., ABCTB Investigators; kConFab/AOCS Investigators; Jakimovska M., Jakubowska A., John E.M., Jones M.E., Jung A., Kaaks R., Kauppila S., Keeman R., Khusnutdinova E., Kitahara C.M., Ko Y.D., Koutros S., Kristensen V.N., Krüger U., Kubelka-Sabit K., Kurian A.W., Kyriacou K., Lambrechts D., Lee D.G., Lindblom A., Linet M., Lissowska J., Llanaez A., Lo W.Y., MacInnis R.J., Mannermaa A., Manoochehri M., Margolin S., Martinez M.E., McLean C., Meindl A., Menon U., Nevanlinna H., Newman W.G., Nodora J., Offit K., Olson H., Orr N., Park-Simon T.W., Patel A.V., Peto J., Pita G., Plaseska-Karanfilska D., Prentice R., Punie K., Pylkäs K., Radice P., Rennert G., Romero A., Rüdiger T., Saloustros E., Sampson S., Sandler D.P., Sawyer E.J., Schmutzler R.K., Schoemaker M.J., Schöttker B., Sherman M.E., Shu X.O., Smichkoska S., Southey M.C., Spinelli J.J., Swerdlow A.J., Tamimi R.M., Tapper W.J., Taylor J.A., Teras L.R., Terry M.B., Torres D., Troester M.A., Vachon C.M., van Deurzen C.H.M., van Veen E.M., Wagner P., Weinberg C.R., Wendt C., Wesseling J., Winqvist R., Wolk A., Yang X.R., Zheng W., Couch F.J., Simard J., Kraft P., Easton D.F., Pharoah P.D.P., Schmidt M.K., García-Closas M., Chatterjee N. (2022) Common variants in breast cancer risk loci predispose to distinct tumor subtypes. *Breast Cancer Res.* **24**(1), 2.
- O’Connor M.J. (2015) Targeting the DNA damage response in cancer. *Mol. Cell.* **60**, 547–560.
- Gahlawat A.W., Fahed L., Witte T., Schott S. (2022) Total circulating microRNA level as an independent

- prognostic marker for risk stratification in breast cancer. *Br. J. Cancer*. **127**, 156–162.
15. Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S., Huang D.Y., Huang K.H., Lee M.J., Galas D.J., Wang K. (2010) The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin. Chem*. **56**, 1733–1741.
 16. Tiberio P., Callari M., Angeloni V., Daidone M.G., Appierto V. (2015) Challenges in using circulating miRNAs as cancer biomarkers. *BioMed. Res. Int*. **2015**, 731479.
 17. Marino A.L., Evangelista A.F., Vieira R.A., Macedo T., Kerr L.M., Abrahão-Machado, L.F., Longato-Filho A., Silveira H.C., Marques M.M. (2014) MicroRNA expression as risk biomarker of breast cancer metastasis: a pilot retrospective case-cohort study. *BMC Cancer*. **14**, 739.
 18. Jacob N.K., Cooley J.V., Yee T.N., Jacob J., Alder H., Wickramasinghe P., Maclean K.H., Chakravarti A. (2013) Identification of sensitive serum microRNA biomarkers for radiation biodosimetry. *PLoS One*. **8**(2), e57603.
 19. Chaudhry M.A., Omaruddin R.A., Kreger B., de Toledo S.M., Azzam E.I. (2012) MicroRNA responses to chronic or acute exposures to low dose ionizing radiation. *Mol. Biol. Repts*. **39**(7), 7549–7558.
 20. Bae S., Kim K., Cha H.J., Choi Y., Shin S.H., An I.S., Lee J.H., Lee S.J., Kim J.Y., Nam S.Y., An S. (2015) Low-dose γ -irradiation induces dual radio-adaptive responses depending on the post-irradiation time by altering microRNA expression profiles in normal human dermal fibroblasts. *Int. J. Mol. Med*. **35**(1), 227–237.
 21. Zhou S., Jin J., Wang J., Zhang Z., Freedman J.H., Zheng Y., Cai L. (2018) MiRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol. Sin*. **39**, 1073–1084.
 22. Sharma S., Lu H.C. (2018) MicroRNAs in neurodegeneration: current findings and potential impacts. *J. Alzheimer's Dis. Parkinsonism*. **8**, 420.
 23. Long H., Wang X., Chen Y., Wang L., Zhao M., Lu Q. (2018) Dysregulation of microRNAs in autoimmune diseases: pathogenesis, biomarkers and potential therapeutic targets. *Cancer Lett*. **428**, 90–103.
 24. Kim E.S., Choi Y.E., Hwang S.J., Han Y.H., Park M.J., Bae I.H. (2016) IL-4, a direct target of miR-340/429, is involved in radiation-induced aggressive tumor behavior in human carcinoma cells. *Oncotarget*. **7**(52), 86836–86856.
 25. Cui J., Cheng Y., Zhang P., Sun M., Gao F., Liu C., Cai J. (2014) Down regulation of miR200c promotes radiation-induced thymic lymphoma by targeting BM11. *J. Cell. Biochem*. **115**(6), 1033–1042.
 26. Iizuka D., Imaoka T., Nishimura M., Kawai H., Suzuki F., Shimada Y. (2013) Aberrant microRNA expression in radiation-induced rat mammary cancer: the potential role of miR-194 overexpression in cancer cell proliferation. *Radiation Res*. **179**(2), 151–159.
 27. Montani F., Bianchi F. (2016) Circulating cancer biomarkers: the macro-revolution of the micro-RNA. *Ebiomedicine*. **5**, 4–6.
 28. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. (2008) Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **105**(30), 10513–10518.
 29. Reid G., Kirschner M.B., van Zandwijk N. (2011) Circulating microRNAs: association with disease and potential use as biomarkers. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. **80**(2), 193–208.
 30. Ronckers C.M., Erdmann C.A., Land C.E. (2004) Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res*. **7**, 21–32.
 31. Calin G.A., Croce C.M. (2006) MicroRNA signatures in human cancers. *Nature*. **6**(11), 857–866.
 32. Gaur A., Jewell D.A., Liang Y., Ridzon D., Moore J.H., Chen C., Ambros V.R., Israel M.A. (2007) Characterization of microRNA expression levels and their biological correlates in human cancer cell lines. *Cancer Res*. **67**(6), 2456–2468.
 33. Giovannetti E., Erozensi A., Smit J., Danesi R., Peters G.J. (2012) Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs (miRNAs) in anticancer drug resistance and implications for clinical practice. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. **81**(2), 103–122.
 34. Tan W., Liu B., Qu S., Liang G., Luo W., Gong C. (2018) MicroRNAs and cancer: key paradigms in molecular therapy (Review). *Oncol. Lett*. **15**, 2735–2742.
 35. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д., Епифанова С.Б., Аклеев А.В. (2020) Риск заболеваемости солидными злокачественными новообразованиями в Уральской когорте аварийно-облученного населения: 1956–2017. *Радиационная гигиена*. **13**(3), 6–17.
 36. Крестинина Л.Ю., Микрюкова Л.Д., Шалагин С.А., Силкин С.С., Епифанова С.Б., Аклеев А.В. (2021) Риск заболеваемости раком молочной железы у аварийно-облученных лиц Южного Урала. *Радиационная гигиена*. **14**(3), 79.
 37. Янишевская М.А., Блинова Е.А., Аклеев А.В. (2023) Влияние хронического радиационного воздействия на экспрессию мРНК человека. *Генетика*. **59**(10), 1171–1178.
 38. van Schooneveld E., Wildiers H., Vergote I., Vermeulen P.B., Dirix L.Y., Van Laere S.J. (2015) Dysregulation of microRNAs in breast cancer and their potential role as prognostic and predictive biomarkers in patient management. *Breast Cancer Res*. **17**, 21.
 39. Li J., Shen J., Zhao Y., Du F., Li M., Wu X., Chen Y., Wang S., Xiao Z., Wu Z. (2023) Role of miR-181a-5p in cancer (Review). *Int. J. Oncol*. **63**(4), 108.
 40. Wang Y., Tan J., Wang L., Pei G., Cheng H., Zhang Q., Wang S., He C., Fu C., Wei Q. (2021) MiR-125 family in cardiovascular and cerebrovascular diseases. *Front. Cell Dev. Biol*. **9**, 799049.
 41. Cui J. (2015) MiR-16-5p family as potential diagnostic biomarkers for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med*. **8**(2), 1703–1714.
 42. Grunert M., Appelt S., Dunkel I., Berger F., Sperling S.R. (2019) Altered microRNA and target gene expression related to Tetralogy of Fallot. *Sci. Rep*. **9**(1), 19063.

43. Chen Y., Wang X. (2020) miRDB: an online database for prediction of functional microRNA targets. *Nucl. Acids Res.* **48**(D1), D127–D131.
44. Lever J., Zhao E.Y., Grewal J., Jones M.R., Jones S.J.M. (2019) CancerMine: a literature-mined resource for drivers, oncogenes and tumor suppressors in cancer. *Nat. Methods.* **16**(6), 505–507.
45. Gutschner T., Diederichs S. (2012) The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol.* **9**(6), 703–719.
46. Stelzer G., Rosen N., Plaschkes I., Zimmerman S., Twik M., Fishilevich S., Stein T.I., Nudel R., Lieder I., Mazor Y. (2016) The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses. *Curr. Protoc. Bioinform.* **54**, 31–33.
47. Kim H.J., Seo B.G., Seo E.C., Lee K.M., Hwangbo C. (2022) Checkpoint kinase 1 (CHK1) functions as both a diagnostic marker and a regulator of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in triple-negative breast cancer. *Curr. Issues Mol. Biol.* **44**(12), 5848–5865.
48. Lopes J.L., Chaudhry S., Lopes G.S., Levin N.K., Tainsky M.A. (2019) *FANCM*, *RAD1*, *CHEK1* and *TP53I3* act as BRCA-like tumor suppressors and are mutated in hereditary ovarian cancer. *Cancer Genet.* **235–236**, 57–64.
49. Fadaka A.O., Bakare O.O., Sibuyi N.R.S., Klein A. (2020) Gene expression alterations and molecular analysis of CHEK1 in solid tumors. *Cancers.* **12**(3), 662.
50. Consortium A.P.G. (2017) AACR Project GENIE: Powering precision medicine through an international consortium. *Cancer Discov.* **7**, 818–831.
51. Wu M., Pang J.S., Sun Q., Huang Y., Hou J.Y., Chen G., Zeng J.J., Feng Z.B. (2019) The clinical significance of CHEK1 in breast cancer: a high-throughput data analysis and immunohistochemical study. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* **12**(1), 1–20.
52. Urtreger A.J., Kazanietz M.G., Bal de Kier Joffé E.D. (2012) Contribution of individual PKC isoforms to breast cancer progression. *IUBMB life.* **64**(1), 18–26.
53. McKiernan E., O'Brien K., Grebenchtchikov N., Geurts-Moespot A., Sieuwerts A.M., Martens J.W. (2008) Protein kinase Cdelta expression in breast cancer as measured by real-time PCR, western blotting and ELISA. *Br. J. Cancer.* **99**, 1644–1650.
54. Evans J.D., Cornford P.A., Dodson A., Neoptolemos J.P., Foster C.S. (2003) Expression patterns of protein kinase C isoenzymes are characteristically modulated in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* **119**, 392–402.
55. Pongracz J., Clark P., Neoptolemos J.P., Lord J.M. (1995) Expression of protein kinase C isoenzymes in colorectal cancer tissue and their differential activation by different bile acids. *Int. J. Cancer.* **61**, 35–39.
56. Allen-Petersen B.L., Carter C.J., Ohm A.M., Reylan M.E. (2014) Protein kinase Cδ is required for ErbB2-driven mammary gland tumorigenesis and negatively correlates with prognosis in human breast cancer. *Oncogene.* **33**(10), 1306–1315.
57. Kim M., Jang K., Miller P., Picon-Ruiz M., Yeasky T.M., El-Ashry D., Slingerland J.M. (2017) VEGFA links self-renewal and metastasis by inducing Sox2 to repress miR-452, driving Slug. *Oncogene.* **36**(36), 5199–5211.
58. Adams J., Carder P.J., Downey S., Forbes M.A., MacLennan K., Allgar V., Kaufman S., Hallam S., Bicknell R., Walker J.J., Cairnduff F. (2000) Vascular endothelial growth factor (VEGF) in breast cancer: comparison of plasma, serum, and tissue VEGF and microvessel density and effects of tamoxifen. *Cancer Res.* **60**(11), 2898–2905.
59. Gasparini G. (2000) Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. *Oncologist.* **5**, 37–44.
60. Yoshiji H., Gomez D.E., Shibuya M., Thorgeirsson U.P. (1996) Expression of vascular endothelial growth factor, its receptor, and other angiogenic factors in human breast cancer. *Cancer Res.* **56**(9), 2013–2016.
61. Guidi A.J., Schnitt S.J., Fischer L., Tognazzi K., Harris J.R., Dvorak H.F., Brown L.F. (1997) Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) expression and angiogenesis in patients with ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cancer.* **80**(10), 1945–1953.
62. Gasca J., Flores M.L., Giráldez S., Ruiz-Borrego M., Tortolero M., Romero F., Japón M.A., Sáez C. (2016) Loss of FBXW7 and accumulation of MCL1 and PLK1 promote paclitaxel resistance in breast cancer. *Oncotarget.* **7**(33), 52751–52765.
63. Strohmaier H., Spruck C.H., Kaiser P., Won K.A., Sangfelt O., Reed S.I. (2001) Human F-box protein hCdc4 targets cyclin E for proteolysis and is mutated in a breast cancer cell line. *Nature.* **413**(6853), 316–322.
64. Takada M., Zhang W., Suzuki A., Kuroda T.S., Yu Z., Inuzuka H., Gao D., Wan L., Zhuang M., Hu L., Zhai B., Fry C.J., Bloom K., Li G., Karpen G.H., Wei W., Zhang Q. (2017) FBW7 loss promotes chromosomal instability and tumorigenesis via cyclin E1/CDK2-mediated phosphorylation of CENP-A. *Cancer Res.* **77**(18), 4881–4893.
65. Gong L., Cui D., Liu D., Shen X., Pan H., Xiong X. (2022) FBXW7 inactivation induces cellular senescence via accumulation of p53. *Cell Death Dis.* **13**(9), 788.
66. Luo Y., Wang X., Wang H., Xu Y., Wen Q., Fan S., Zhao R., Jiang S., Yang J., Liu Y., Li X., Xiong W., Ma J., Peng S., Zeng Z., Li X., Phillips J.B., Li G., Tan M., Zhou M. (2015) High Bak expression is associated with a favorable prognosis in breast cancer and sensitizes breast cancer cells to paclitaxel. *PLoS One.* **10**(9), e0138955.
67. Liu Y., Ordovas J.M., Gao G., Province M., Straka R.J., Tsai M.Y., Lai C.Q., Zhang K., Borecki I., Hixson J.E., Allison D.B., Arnett D.K. (2008) The *SCARB1* gene is associated with lipid response to dietary and pharmacological interventions. *J. Hum. Genet.* **53**, 709–717.

68. He L., Liang M., Guo W., Liu J., Yu Y. (2022) *HoxA1* is a radioresistance marker in multiple cancer types. *Front. Oncol.* **12**, 965427.
69. Song X., Zhou L., Yang W., Li X., Ma J., Qi K., Liang R., Li M., Xie L., Su T., Huang D., Liang B. (2024) *PHLDA1* is a P53 target gene involved in P53-mediated cell apoptosis. *Mol. Cell Biochem.* **479**(3), 653–664.
70. Gao X., Wang M., Zhang Y., Xu Z., Ding J., Tang J. (2019) MicroRNA-16 sensitizes drug-resistant breast cancer cells to adriamycin by targeting *Wip1* and *Bcl-2*. *Oncol. Lett.* **18**(3), 2897–2906.
71. Sun Y.M., Lin K.Y., Chen Y.Q. (2013) Diverse functions of miR-125 family in different cell contexts. *J. Hematol. Oncol.* **6**, 6.
72. Shah N.R., Chen H. (2014) MicroRNAs in pathogenesis of breast cancer: Implications in diagnosis and treatment. *World J. Clin. Oncol.* **5**(2), 48–60.
73. Tang F., Zhang R., He Y., Zou M., Guo L., Xi T. (2012) MicroRNA-125b induces metastasis by targeting STARD13 in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells. *PLoS One.* **7**(5), e35435.
74. Bockmeyer C.L., Christgen M., Müller M., Fischer S., Ahrens P., Länger F., Kreipe H., Lehmann U. (2011) MicroRNA profiles of healthy basal and luminal mammary epithelial cells are distinct and reflected in different breast cancer subtypes. *Br. Cancer Res. Treatment.* **130**(3), 735–745.
75. Ghafouri-Fard S., Khoshbakht T., Hussen B.M., Abdullah S.T., Taheri M., Samadian M. (2022) A review on the role of mir-16-5p in the carcinogenesis. *Cancer Cell Int.* **22**(1), 342.
76. Guo L.J., Zhang Q.Y. (2012) Decreased serum miR-181a is a potential new tool for breast cancer screening. *Int. J. Mol. Med.* **30**(3), 680–686.
77. Zhai Z., Mu T., Zhao L., Li Y., Zhu D., Pan Y. (2022) MiR-181a-5p-5p facilitates proliferation, invasion, and glycolysis of breast cancer through NDRG2-mediated activation of PTEN/AKT pathway. *Bioengineered.* **13**(1), 83–95.
78. Li R., Qu H., Wang S., Chater J.M., Wang X., Cui Y., Yu L., Zhou R., Jia Q., Traband R., Wang M., Xie W., Yuan D., Zhu J., Zhong W.D., Jia Z. (2022) CancerMIRNome: an interactive analysis and visualization database for miRNome profiles of human cancer. *Nucl. Acids Res.* **50**(D1), D1139–D1146.
79. Çorbacıoğlu S.K., Aksel G. (2023) Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: a guide to interpreting the area under the curve value. *Turk. J. Emerg. Med.* **23**(4), 195–198.
80. Cellini F., Morganti A.G., Genovesi D., Silvestris N., Valentini V. (2014) Role of microRNA in response to ionizing radiations: evidences and potential impact on clinical practice for radiotherapy. *Molecules.* **19**(4), 5379–5401.
81. Templin T., Paul S., Amundson S.A., Young E.F., Barker C.A., Wolden S.L., Smilenov L.B. (2011) Radiation-induced micro-RNA expression changes in peripheral blood cells of radiotherapy patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **80**(2), 549–557.
82. Wagner-Ecker M., Schwager C., Wirkner U., Abdollahi A., Huber P.E. (2010) MicroRNA expression after ionizing radiation in human endothelial cells. *Radiat. Oncol.* **5**, 25.
83. Voshedskiy V.I., Dzhenkova E.A., Timoshkina N.N., Alliluev I.A., Pushkin A.A., Gusareva M.A., Sakun P.G., Vlasov S.G., Shaposhnikov A.V., Engibaryan M.A., Nikolaeva N.V., Lysenko I.B. (2021) Changes in microRNA expression under exposure to radiosurgical doses of ionizing radiation in the culture of nonsmall cell lung cancer H1299. *Modern Problems Sci. Edu.* **4**, 61–61.
84. Rahman M., Lovat F., Romano G., Calore F., Acunzo M., Bell E.H., Nana-Sinkam P. (2014) MiR-15b/16-2 regulates factors that promote p53 phosphorylation and augments the DNA damage response following radiation in the lung. *J. Biol. Chem.* **289**(38), 26406–26416.
85. Girardi C., De Pittà C., Casara S., Sales G., Lanfranchi G., Celotti L., Mognato M. (2012) Analysis of miRNA and mRNA expression profiles highlights alterations in ionizing radiation response of human lymphocytes under modeled microgravity. *PLoS One.* **7**(2), e31293.
86. Михайлов В.Ф., Шуленина Л.В., Раева Н.Ф., Васильева И.М., Салеева Д.В., Незнанова М.В., Засухина Г.Д. (2019) Влияние малых доз ионизирующей радиации на экспрессию генов и некодирующих РНК в нормальных и злокачественных клетках человека. *Цитология.* **61**(6), 427–438.
87. Wang Y., Zeng G., Jiang Y. (2020) The emerging roles of miR-125b-5p in cancers. *Cancer Manag. Res.* **12**, 1079–1088.
88. Ghafouri-Fard S., Khoshbakht T., Hussen B.M., Abdullah S.T., Taheri M., Samadian M. (2022) A review on the role of mir-16-5p in the carcinogenesis. *Cancer Cell Int.* **22**(1), 342.
89. Kameswaran V., Bramswig N.C., McKenna L.B. (2014) Epigenetic regulation of the DLK1-MEG3 microRNA cluster in human type 2 diabetic islets. *Cell Metab.* **19**(1), 135–145.
90. Tang F., Zhang R., He Y., Zou M., Guo L., Xi T. (2012) MicroRNA-125b induces metastasis by targeting STARD13 in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells. *PLoS One.* **7**(5), e35435.
91. Zhou M., Liu Z., Zhao Y., Ding Y., Liu H., Xi Y., Xiong W., Li G., Lu J., Fodstad O., Riker A.I., Tan M. (2010) MicroRNA-125b confers the resistance of breast cancer cells to paclitaxel through suppression of pro-apoptotic Bcl-2 antagonist killer 1 (Bak1) expression. *J. Biol. Chem.* **285**(28), 21496–21507.
92. Qu Y., Liu H., Lv X. (2017) MicroRNA-16-5p overexpression suppresses proliferation and invasion as well as triggers apoptosis by targeting VEGFA expression in breast carcinoma. *Oncotarget.* **8**(42), 72400–72410.
93. Lezina L., Purmessur N., Antonov A.V., Ivanova T., Karpova E., Krishan K., Ivan M., Aksenova V., Tentler D., Garabadiu A.V., Melino G., Barlev N.A. (2013) MiR-16-5p and miR-26a target checkpoint ki-

- nases Wee1 and Chk1 in response to p53 activation by genotoxic stress. *Cell Death Disease*. **4**(12), e953.
94. Liu Y., Cheng T., Du Y., Hu X., Xia W. (2020) LncRNA LUCAT1/miR-181a-5p-5p axis promotes proliferation and invasion of breast cancer via targeting KLF6 and KLF15. *BMC Mol. Cell. Biol.* **21**, 69.
95. Kastrati I., Canestrari E., Frasar J. (2015) PHLDA1 expression is controlled by an estrogen receptor-NF- κ B-miR-181 regulatory loop and is essential for formation of ER⁺ mammospheres. *Oncogene*. **34**(18), 2309–2316.
96. Zografos E., Zagouri F., Kalapanida D., Zakopoulou R., Kyriazoglou A., Apostolidou K., Gazouli M., Dimopoulos M.A. (2019) Prognostic role of microRNAs in breast cancer: a systematic review. *Oncotarget*. **10**(67), 7156–7178.
97. Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Талипов О.А., Чулкова С.В., Логинов В.И., Снеговой А.В., Винокуров М.С., Казаков А.М., Хагажеева М.Н., Бердова Ф.К. (2020) МикроРНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы. *Мед. алфавит*. **8**, 12–15.
98. Гришина К.А., Хайленко В.А., Хайленко Д.В., Карпухин А.В. (2018) Роль микроРНК в развитии рака молочной железы и их потенциал в качестве биомаркеров этого заболевания. *Опухоли женской репродуктивной системы*. **14**(3), 40–47.
99. Gong C., Tan W., Chen K., You N., Zhu S., Liang G., Xie X., Li Q., Zeng Y., Ouyang N., Li Z., Zeng M., Zhuang S., Lau W.Y., Liu Q., Yin D., Wang X., Su F., Song E. (2016) Prognostic value of a BCSC-associated microRNA signature in hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer. *EBioMedicine*. **11**, 199–209.
100. Cascione L., Gasparini P., Lovat F., Carasi S., Pulvirenti A., Ferro A., Alder H., He G., Vecchione A., Croce C.M., Shapiro C.L., Huebner K. (2013) Integrated microRNA and mRNA signatures associated with survival in triple negative breast cancer. *PLoS One*. **8**(2), e55910.

Prognostic Potential of hsa-miR-16-5p, hsa-miR-125b-5p and hsa-miR-181a-5p for the Formation of the Groups of Increased Risk of Breast Cancer under Radiation Exposure

© 2025 М. А. Yanishevskaya^{1, *}, Е. А. Blinova^{1, 2}, А. V. Akleyev^{1, 2}

¹Urals Research Center for Radiation Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, 454141 Russia

²Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, 454001 Russia

*e-mail: yanishevskaya@urcrm.ru

Breast cancer (BC) is a multifactorial disease that is characterized by various genetic and epigenetic changes that occur due to the effect various factors including that of environmental etiological agents. The obtained scientific data speak volumes for epigenetic dysregulation in the BC pathogenesis. Out of all epigenetic markers, various microRNA regulating a wide spectrum of biological processes in a cell could be viewed as one of the potential risk predictors. Understanding the functional role of these molecules will provide valuable information about complex molecular mechanisms underlying the appearance and development of BC. The given review summarizes currently existing publicly available data on aberrant expression of miR-125b, miR-181a, miR-16 in case of various cancer localizations; analyzes their role in BC pathogenesis; presents the annotation of the target-genes, evaluates the repression potential of microRNA and their diagnostic significance in case of BC and an analysis of changes in miRNA expression during radiation exposure was conducted. Interest in examining specific miRNAs is due to the results of long-term monitoring of the health of people living in radioactively contaminated areas of the Southern Urals, as well as data on the expression profiles of miR-125b, miR-181a and miR-16 in the remote period in irradiated people exposure in the long term in exposed people.

Keywords: breast cancer, miRNA, miR, mRNA, expression profiles, predictors, ionizing radiation