

Негативная корреляция PTEN и микроРНК-181a в образцах рака эндометрия от пациенток не страдающих ожирением

Научный руководитель – Гуляева Людмила Федоровна

Кобелев Вячеслав Сергеевич

Аспирант

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: elementlal0fire@gmail.com

Рак эндометрия — актуальная проблема для всех экономически развитых стран, что обусловлено высоким распространением в популяции факторов риска гиперпластических процессов эндометрия. В патогенезе рака эндометрия одним из важнейших сигнальных путей является PI3K/Akt/mTOR-сигнальный путь, избыточная активация которого приводит к резистентности клеток к апоптозу. К избыточной активации может приводить инактивация гена *PTEN* - негативного регулятора PI3K/Akt/mTOR-сигнального пути. Нарушение экспрессии *PTEN* может происходить как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне с участием микроРНК. Таким образом, поиск микроРНК ассоциированных со снижением экспрессии гена *PTEN* выступает как важный этап на пути понимания механизмов канцерогенеза в тканях где показана связь с снижением экспрессии *PTEN*.

Влияние микроРНК на уровень *PTEN* описан для многих типов рака. Однако, корреляция между уровнем экспрессии *PTEN* и микроРНК влияющими на его экспрессию в раке эндометрия не достаточно описаны. В нашем исследовании были изучены и проанализированы уровни экспрессии *PTEN* и микроРНК-21, -181a, -214, -301a и -1908 изменяющих экспрессию *PTEN* в 78 образцах из которых 26 были нормальным эндометрием (неизменным), а 52 были образцами рака эндометрия. Наши результаты показывают высокую вариабельность уровня *PTEN* в конкретных образцах рака эндометрия. Уровень miR-181a продемонстрировал значительное увеличение в тканях рака эндометрия в сравнение с нормальным эндометрием. Мы не наблюдали иных статистически значимых корреляций между уровнями микроРНК и *PTEN* в гетерогенной когорте пациентов. В то же время, в образцах рака эндометрия взятых у пациентов была обнаружена значимая положительная корреляция между экспрессией *PTEN* и индексом массы тела. Более того, наши данные показали, что экспрессия *PTEN* значительно снижается при значительном увеличении экспрессии miR-181a у пациентов без ожирения в сравнении с пациентами с ожирением. Также мы наблюдали негативную корреляцию между уровнями *PTEN* и miR-181a в опухолевых тканях у пациентов без ожирения. Наши результаты предполагают, что снижение *PTEN* по средствам увеличения miR-181a может вносить весомый вклад в развитие рака эндометрия у пациентов без ожирения.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ № 15-15-30012

Источники и литература

- 1) Alfieri, R., Giovannetti, E., Bonelli, M., Cavazzoni, A., 2017. New Treatment Opportunities in Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN)-Deficient Tumors: Focus on PTEN/Focal Adhesion Kinase Pathway. *Front. Oncol.* 7, 170.
- 2) Banno, K., Yanokura, M., Iida, M., Masuda, K., Aoki, D.J., 2014. Carcinogenic mechanisms of endometrial cancer: Involvement of genetics and epigenetics. *Obstet. Gynaecol. Res.* 40, 1957–1967.

- 3) Bartel, D.P., 2004. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 116, 281–297.
- 4) Chen, Z., Che, Q., Jiang, F.Z., Wang, H.H., Wang, F.Y., Liao, Y., Wan, X.P., 2015. Piwi1 causes epigenetic alteration of PTEN gene via upregulation of DNA methyltransferase in type I endometrial cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 463, 876–880.
- 5) Chu, B., Wu, T., Miao, L., Mei, Y., Wu, M., 2015. MiR-181a regulates lipid metabolism via IDH1. *Sci. Rep.* 5, 8801.
- 6) Crosbie, E.J., Zwahlen, M., Kitchener, H.C., Egger, M., Renehan, A.G., 2010. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 19, 3119–3130.
- 7) Dong, P., Konno, Y., Watari, H., Hosaka, M., Noguchi, M., Sakuragi, N., 2014. The impact of microRNA-mediated PI3K/AKT signaling on epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness in endometrial cancer. *J. Transl. Medicine* 12, 231.
- 8) Engelsens, I.B., Akslen, L.A., Salvesen, H.B., 2009. Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS* 117, 693–707.
- 9) Fata, J.E., Debnath, S., Jenkins, Jr. E.C., Fournier, M.V., 2012. Nongenomic mechanisms of PTEN regulation. *Int. J. Cell. Biol.* 2012, 379685.
- 10) Hai Ping, P., Feng Bo, T., Li, L., Nan Hui, Y., Hong, Z., 2016. IL-1 β /NF- κ B signaling promotes colorectal cancer cell growth through miR-181a/PTEN axis. *Arch. Biochem. Biophys.* 604, 20–26.
- 11) Ji, D., Chen, Z., Li, M., Zhan, T., Yao, Y., Zhang, Z., Xi, J., Yan, L., Gu, J., 2014. MicroRNA-181a promotes tumor growth and liver metastasis in colorectal cancer by targeting the tumor suppressor WIF-1. *Mol. Cancer* 13, 86.
- 12) Ke, G., Liang, L., Yang, J.M., Huang, X., Han, D., Huang, S., Zhao, Y., Zha, R., He, X., Wu, X., 2013. MiR-181a confers resistance of cervical cancer to radiation therapy through targeting the pro-apoptotic PRKCD gene. *Oncogene* 32, 3019–3027.
- 13) Leslie, N.R., Downes, C.P., 2004. PTEN function: how normal cells control it and tumour cells lose it. *Biochem. J.* 382, 1–11.
- 14) Li, H., Zhang, P., Sun, X., Sun, Y., Shi, C., Liu, H., Liu, X., 2015. MicroRNA-181a regulates epithelial-mesenchymal transition by targeting PTEN in drug-resistant lung adenocarcinoma cells. *Int. J. Oncol.* 47, 1379–1392.
- 15) Liu, J., Xu, D., Wang, Q., Zheng, D., Jiang, X., Xu, L., 2014. LPS induced miR-181a promotes pancreatic cancer cell migration via targeting PTEN and MAP2K4. *Dig. Dis. Sci.* 59, 1452–1460.
- 16) Meng, F., Henson, R., Wehbe-Janek, H., Ghoshal, K., Jacob, S.T., Patel, T., 2007. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 133, 647–658.
- 17) Qin, X., Yan, L., Zhao, X., Li, C., Fu, Y., 2012. MicroRNA-21 overexpression contributes to cell proliferation by targeting PTEN in endometrioid endometrial cancer. *Oncol. Lett.* 4, 1290–1296.
- 18) Risinger, J.I., Hayes, A.K., Berchuck, A., Barrett, J.C., 1997. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res.* 57, 4736–4738.
- 19) Secord, A.A., Hasselblad, V., Von Gruenigen, V.E., Gehrig, P.A., Modesitt, S.C., Bae-Jump, V., Havrilesky, L.J., 2016. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol. Oncol.* 140, 184–190.

- 20) Song, M.S., Salmena, L., Pandolfi, P.P., 2012. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 13, 283-296.
- 21) Terakawa, N., Kanamori, Y., Yoshida, S., 2003. Loss of PTEN expression followed by Akt phosphorylation is a poor prognostic factor for patients with endometrial cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 10, 203–208.
- 22) Wei, Z., Cui, L., Mei, Z., Liu, M., Zhang, D., 2014. MiR-181a mediates metabolic shift in colon cancer cells via the PTEN/AKT pathway. *FEBS Lett.* 588, 1773–1779.