ЦИРКУЛИРУЮЩАЯ МИКРОРНК КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРУЕМОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Хуторная М.В., Сеницкая А.В., Щеглова А.В., Сумин А.Н., Понасенко А.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

ВВЕДЕНИЕ

Доксорубин – антибиотик антрациклинового ряда, широко используемый в терапии злокачественных новообразований. Показано, что антрациклины обладают нежелательным побочным эффектом, который связан с развитием кардиотоксических эффектов. На сегодняшний день перспективным направлением фундаментальной и практической медицины является поиск высокочувствительных, высокоспецифических маркеров для ранней диагностики кардиотоксических эффектов антибиотиков антрациклинового ряда. Так, последние пять лет особое внимание уделяется циркулирующим микроРНК, представляющим собой небольшие последовательности (19–25 нуклеотидов) и регулирующим экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Отмечается важная роль микроРНК во многих физиологических и патологических процессах, в связи с чем их можно рассматривать как диагностические и терапевтические мишени.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровень экспрессии циркулирующих микроРНК в динамике у пациенток с раком молочной железы, получающих терапию антрациклинами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 15 женщин с верифицированным диагнозом «рак молочной железы», терапия которых включала антрациклины, произведён забор венозной крови в вакутейнеры с КЗЭДТА в двух временных точках: до начала лечения и спустя 6 месяцев после начала химиотерапии. Полученную плазму, после центрифугирования ис-

пользовали для выделения микроРНК коммерческими наборами компании Qiagen (кат. номер 217184). Измерение количества выделенной микроРНК проводили на приборе Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием набора Qubit™ microRNA Assay Kits (кат. номер Q32881). Методом кПЦР после обратной транскрипции определяли уровень циркулирующих микроРНК (hsa-mir-1-3p, hsa-mir-200a-3p, hsa-mir-21-3p, hsa-mir-133b, hsa-mir-429, hsa-mir-30a-3p). Для нормализации результатов использовали hsa-mir-486-5p. Относительный уровень экспрессии рассчитывали по методу $\Delta\Delta C_t$. Результаты выражали в виде кратного изменения. Статистическую обработку осуществляли при помощи программы GraphPad Prism 8.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведённое исследование показало изменение уровня экспрессии циркулирующих микроРНК через 6 месяцев после начала терапии антрациклинами. Выявлено значительное снижение экспрессии следующих циркулирующих микроРНК: hsa-mir-1-3p, hsa-mir-200a-3p, hsa-mir-133b, hsa-mir-30a-3p. Для hsa-mir-21-3p и hsa-mir-429 не получено статистически значимых различий.

ВЫВОДЫ

Определены четыре микроРНК, экспрессия которых снижается спустя 6 месяцев после приёма доксорубина, что говорит о влиянии антрациклинов на экспрессию генов и, возможно, на эпигенетическое регулирование патологических процессов, связанных с кардиотоксическими эффектами терапии. Для подтверждения полученных результатов необходима валидизация экспрессии на большей выборке пациентов.

CIRCULATING MICRORNA AS A POSSIBLE PREDICTOR OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY

Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Shcheglova A.V., Sumin A.N., Ponasenko A.V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

BACKGROUND

Doxorubicin is an anthracycline antibiotic widely used in the treatment of malignant neoplasms. Anthracyclines have been shown to have an undesirable side effect associated with the development of cardiotoxic effects. Today, a promising direction in fundamental and practical medicine is the search for highly sensitive, highly specific markers for the early diagnosis of cardiotoxic effects of anthracycline antibiotics. Thus, for the last five years, special attention has been paid to circulating miRNAs, which are small sequences (19–25 nucleotides) and regulate gene expression at the post-transcriptional level. An important role of microRNAs in many physiological and pathological processes is noted, and therefore they can be considered as diagnostic and therapeutic targets.

THE AIM OF THE STUDY

To assess the level of expression of circulating miRNAs in dynamics in patients with breast cancer receiving anthracyclines therapy.

MATERIALS AND METHODS

In 15 women with a verified diagnosis of breast cancer, whose therapy included anthracyclines, venous blood was taken into vacutainers with K3ED-TA at two time points: before the start of treatment and 6 months after the start of chemotherapy. The resulting plasma, after centrifugation, was used for microRNA isolation using commercial kits from Qiagen

(cat. No. 217184). The amount of isolated miRNA was measured on a Qubit 4 instrument (Thermo Fisher Scientific, USA) using the Qubit™ microRNA Assay Kits (cat. No. Q32881). The level of circulating miRNAs (hsa-mir-1-3p, hsa-mir-200a-3p, hsa-mir-21-3p, hsa-mir-133b, hsa-mir-429, hsa-mir-30a-3p). hsa-mir-486-5p was used to normalize the results. The relative expression level was calculated using the ΔCt method. The results were expressed as fold change. Statistical processing was carried out using the program Graph-Pad Prism 8.

RESULTS

The study showed a change in the expression level of circulating miRNAs 6 months after the start of anthracycline therapy. A significant decrease in the expression of the following circulating miRNAs was revealed: hsa-mir-1-3p, hsa-mir-200a-3p, hsa-mir-133b, hsa-mir-30a-3p. For hsa-mir-21-3p and hsa-mir-429, no statistically significant differences were obtained.

CONCLUSIONS

Four microRNAs were identified, the expression of which decreases 6 months after doxorubicin administration, which indicates the influence of anthracyclines on gene expression and, possibly, on the epigenetic regulation of pathological processes associated with cardiotoxic effects of therapy. Validation of the expression in a larger sample of patients is required to confirm the results obtained.

Для цитирования: Хуторная М.В., Синицкая А.В., Щеглова А.В., Сумин А.Н., Понасенко А.В. Циркулирующая микроРНК как возможный предиктор антрациклин-индуцируемой кардиотоксичности. *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(3): 116-117. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-3-116-117

For citation: Khutornaya M.V., Sinitskaya A.V., Shcheglova A.V., Sumin A.N., Ponasenko A.V. Circulating microRNA as a possible predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(3): 116-117. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-3-116-117