

# Значение miR-146a в регуляции NF-κB при метастазирующем раке желудка

Кипкеева Ф.М.<sup>1</sup>, Музаффарова Т.А.<sup>1</sup>, Никулин М.П.<sup>2</sup>, Апанович П.В.<sup>1</sup>, Карпухин А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»

115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

Были изучены уровни экспрессии miR-146a и гена-мишени этой микроРНК – NF-κB в образцах рака желудка (РЖ) на разных этапах развития метастазов. Экспрессия miR-146a в образцах РЖ снижалась по мере вовлечения регионарных лимфоузлов в метастатический процесс. Была обнаружена отрицательная корреляция уровня экспрессии miR-146a со степенью поражения регионарных лимфоузлов (коэффициент корреляции по Спирмену (R) составил  $R = -0,61$ ;  $p = 0,005$ ). Напротив, экспрессия NF-κB повышалась при поражении лимфоузлов метастазами. Обнаружена обратная корреляция между miR-146a и NF-κB ( $R = -0,76$ ;  $p = 0,03$ ). Впервые обнаруженная отрицательная корреляция экспрессии между miR-146a и NF-κB может указывать на активацию сигнального пути NF-κB в клетках РЖ при снижении экспрессии miR-146a. Видимо, этот сигнальный путь имеет значение при развитии метастазов РЖ.

**Ключевые слова:** рак желудка, метастазирование, miR-146a, NF-κB.

**Для цитирования:** Кипкеева Ф.М., Музаффарова Т.А., Никулин М.П., Апанович П.В., Карпухин А.В. Значение miR-146a в регуляции NF-κB при метастазирующем раке желудка. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 77-78.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.77-78

**Автор для корреспонденции:** Кипкеева Ф.М.; e-mail: BRCA1@mail.ru

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## The significance of miR-146a for the regulation of NF-κB in metastatic gastric cancer

Kipkeeva F.M.<sup>1</sup>, Muzaffarova T.A.<sup>1</sup>, Nikulin M.P.<sup>2</sup>, Apanovich P.V.<sup>1</sup>, Karpukhin A.V.<sup>1</sup>

1 — Research Centre for Medical Genetics

Moskvorechye st., 1, Moscow, 115522, Russia

2 — N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Kashirskoe sh., 24, Moscow 115522, Russia

The expression levels of miR-146a and the target gene of this miRNA, NF-κB, in gastric cancer (GC) samples at different stages of metastasis development were studied. The expression of miR-146a in the samples of the GC decreased with the involvement of regional lymph nodes in the metastatic process. A negative correlation was found between the expression level of miR-146a and the number of regional lymph nodes damage (Spearman's correlation coefficient (R) was  $R = -0.61$ ;  $p = 0.005$ ). On the contrary, NF-κB gene expression increased with lymph node metastases. An inverse correlation was found between miR-146a and NF-κB ( $R = -0.76$ ;  $p = 0.03$ ). The first detected negative correlation of expression between miR-146a and NF-κB may indicate activation of the NF-κB signaling pathway in GC cells with a decrease in miR-146a expression. Apparently, this signaling pathway is important in the development of metastases of gastric cancer.

**Keywords:** gastric cancer, metastasis, expression of miR-146a, NF-κB.

**For citation:** Kipkeeva F.M., Muzaffarova T.A., Nikulin M.P., Apanovich P.V., Karpukhin A.V. The significance of miR-146a for the regulation of NF-κB in metastatic gastric cancer. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 77-78 (In Rus).

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.77-78

**Corresponding author:** Kipkeeva F.M.; e-mail: BRCA1@mail.ru

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Conflicts of interest.** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Accepted:** 20.05.2020

МикроРНК могут участвовать в развитии и прогрессировании (метастазировании) рака желудка (РЖ). Целью настоящей работы было исследование связи экспрессии микроРНК с метаста-

зированием РЖ и изучение возможных механизмов такого участия. В задачи работы входило определение связи уровня экспрессии miR-146a с развитием метастазирования РЖ в регионарные лимфоузлы и с экс-

прессией гена-мишени этой микроРНК – NF-κB. Взаимосвязь экспрессии miR-146a и NF-κB при метастазировании РЖ ранее не была изучена.

### Материалы и методы

Парные образцы ткани слизистой желудка (опухоль и норма) были получены от больных, проходивших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». В исследование были включены 20 пациентов с РЖ без метастазов и с метастазами в регионарные лимфоузлы, в возрасте от 39 до 80 лет. Основное число образцов опухоли представлено аденокарциномой. РНК выделяли набором miRNeasy Mini Kit (QIAGEN, США). Обратную транскрипцию проводили наборами TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit и SuperScript III Platinum One-Step qRT-PCR Kit (Applied Biosystems™, США). Уровни экспрессии микроРНК определяли методом ПЦР-РВ на приборе Step One Plus (Applied Biosystems, США). Каждое измерение проводили трехкратно. При ПЦР-РВ использовали наборы Applied Biosystems (США) TaqMan® miRNA Expression Assay hsa-miR-146a и TaqMan® Assay gene Expression Hs01042014\_m1 для NF-κB (RelA) в соответствии с инструкцией изготовителя. В качестве эндогенного контроля для микроРНК использовали РНК U 48 (TaqMan® MicroRNA Assays medium RNU48) и для гена NF-κB – GAPDH (TaqMan® Gene Expression Assay Hs02758991\_g1). Уровни экспрессии miR-146a и NF-κB определяли в опухолевой ткани относительно нормальной. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10, в том числе определение коэффициента корреляции по Спирмену (R). Уровень значимости для выявленных различий принимали равным менее 0,05.

### Результаты и обсуждение

Была изучена экспрессия miR-146a на разных этапах развития метастазов от неметастатического РЖ

(N0), с поражением 3–5 лимфоузлов (N1) и с поражением большего числа лимфоузлов (N2-N3). Экспрессия miR-146a в образцах РЖ понижалась по мере вовлечения регионарных лимфоузлов в метастатический процесс. Была обнаружена отрицательная корреляция уровня экспрессии miR-146a со степенью поражения регионарных лимфоузлов ( $R = -0,61$ ;  $p = 0,005$ ). Следовательно, экспрессия miR-146a понижается по мере увеличения числа пораженных лимфоузлов. Напротив, экспрессия NF-κB, была снижена в образцах неметастатического РЖ и повышалась при поражении лимфоузлов метастазами. Обнаружена обратная корреляция между экспрессией miR-146a и NF-κB ( $R = -0,76$ ;  $p = 0,03$ ).

NF-κB относится к транскрипционным факторам и является мишенью miR-146a. Он регулирует экспрессию генов, задействованных в росте, дифференцировке, апоптозе, продукции цитокинов и неопластической трансформации [1]. Сигнальный каскад NF-κB считается одним из значимых триггеров развития онкологического процесса [2]. Как известно, miR-146a регулирует сигнальный путь NF-κB через ряд медиаторов [3]. Впервые получены результаты о связи экспрессии miR-146a и NF-κB при метастазировании РЖ. Отрицательная корреляция между экспрессией miR-146a и NF-κB может указывать на активацию сигнального пути NF-κB при снижении экспрессии miR-146a в клетках РЖ. Видимо, этот сигнальный путь имеет значение при развитии метастазов РЖ.

### Литература/ References

1. Zhang Y., Zhou X., Zhang Q., Zhang Y., Wang X., Cheng L. Involvement of NF-κB signaling pathway in the regulation of PRKAA1-mediated tumorigenesis in gastric cancer. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;47(1):3677–3686. doi:10.1080/21691401.2019.1657876
2. Sokolova O., Naumann M. NF-κB Signaling in Gastric Cancer. *Toxins (Basel).* 2017;9(4):119. doi: 10.3390/toxins9040119.
3. Crone S.G., Jacobsen A., Federspiel B., Bardram L., Krogh A., Lund A.H., Friis-Hansen L. MicroRNA-146a inhibits G protein-coupled receptor-mediated activation of NF-κB by targeting CARD10 and COPS8 in gastric cancer. *Mol Cancer.* 2012;11:71. doi: 10.1186/1476-4598-11-71.